

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

Die Wertigkeit der Endosonographie bei submukösen Tumoren des
oberen Gastrointestinaltraktes

Barbara Kapfer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1.Univ.-Prof. Dr. Th. Rösch, Humboldt-
Universität zu Berlin

2.Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 22.05.06 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.04.07
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG

1. Entwicklung des endoskopischen Ultraschalls (EUS)
2. Physikalische Grundlagen
3. Gerätetechnische Voraussetzungen
- 3.1. Echoendoskope des oberen Gastrointestinaltraktes
- 3.2. Weitere Echoendoskope des oberen Gastrointestinaltraktes
- 3.3. Echoendoskope des unteren Gastrointestinaltraktes
4. Vorbereitung und Untersuchungsablauf der Endosonographie des oberen Gastrointestinaltraktes
5. Endosonographische Befunde
- 5.1. Schichtenaufbau der Gastrointestinalwand
- 5.2. Normalbefunde des oberen Gastrointestinaltraktes
6. Indikationen des endoskopischen Ultraschalls in der gastroenterologischen Diagnostik
- 6.1. Tumorstaging
- 6.2. Submuköse Tumoren
- 6.3. Erkrankungen des Pankreas und der Gallenwege
7. Interventionelle Endosonographie
- 7.1. Punktionsdiagnostik
- 7.2. Interventionelle Endosonographie zu therapeutischen Zwecken

SUBMUKÖSE TUMOREN DES OBEREN GASTROINTESTINAL- TRAKTES

1. Definition
2. Symptome
3. Darstellung der submukösen Tumoren im endoskopischen Ultraschall
4. Untergruppen submuköser Tumoren
- 4.1. Extraluminale Kompressionen
- 4.2. Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)
- 4.3. Lipome
- 4.4. Varizen

- 4.5. Zysten
- 4.6. Sonstige Tumoren und Läsionen
- 5. Feinnadelaspiration bei submukösen Tumoren

HINTERGRUND UND ZIELSETZUNG DER STUDIE

PATIENTEN UND METHODEN

- 1. Patientengut
- 2. Studiendurchführung
- 3. Statistische Analyse

ERGEBNISSE

- 1. Diagnosen
 - 1.1. Submuköse Tumoren
 - 1.2. Extraluminale Impressionen
- 2. Submuköse Tumoren und Symptomatik
- 3. Endoskopische Verdachtsdiagnosen
- 4. Treffsicherheit der Endosonographie

DISKUSSION

ZUSAMMENFASSUNG

ANHANG

LITERATURHINWEISE

EINLEITUNG

1. Entwicklung des endoskopischen Ultraschalls (EUS)

Die Vorstellung, hochfrequente, hochauflösende Ultraschall-Transducer unter endoskopischer Kontrolle möglichst nahe an einem Zielorgan bzw. einer Zielstruktur platzieren zu können, welche sich bisher oft einer detaillierten Darstellung entzogen, führte in der zweiten Hälfte der 70er Jahre zur Entwicklung des endoskopischen Ultraschalls (EUS). Angesichts der Schwierigkeiten des transabdominellen Ultraschalls bei der Darstellbarkeit topographisch schwer zugänglicher Regionen wie Ösophagus oder Pankreas sowie auch gerätetechnischer Beschränkungen - Auflösungsvermögen kontra Eindringtiefe - lag der Wunsch nahe, Ultraschallsonden in den Körper einzuführen.

Bereits 1968 wurden starre Ultraschallsonden zur transrektalen Untersuchung der Prostata eingesetzt (129). 1980 publizierte Di Magno erstmals tierexperimentelle Untersuchungen an Hunden (29), später auch klinische Studien (30), bei denen am distalen Ende eines herkömmlichen flexiblen Seitblick-Endoskops ein linearer Ultraschalltransducer (10MHz) montiert wurde. Hiermit konnte man ein zweidimensionales sonographisches Realtime-Bild erzeugen, das bei einer Eindringtiefe von 8 cm die Darstellung von Ösophagus, Magen und Duodenum mit ihren jeweiligen Wandschichten, sowie auch von Niere, Pankreas, Leber, Herz und großen Gefäßen ermöglichte. Die starre Gerätespitze mit 10 cm Länge und 1,3 cm Durchmesser war jedoch noch sehr unförmig.

Relativ zeitgleich berichtet Strohm bereits über Untersuchungen an 18 Patienten mit Erkrankungen des Pankreas, der Gallenwege und der Leber (112). Er verwendete ein konventionelles GFB-3-Olympus-Gastroskop, an dessen distalen Ende eine 4,5 cm lange Ultraschallsonde befestigt war. Bei einer Frequenz von 5 MHz rotierte der Transducer mit fünf Umdrehungen pro Sekunde und lieferte ein Sektorbild von 85 Grad. Dieser Sektorscan arbeitete zunächst mechanisch mit Hilfe eines Motors, der unterhalb der Bedienungselemente des Gastroskops angebracht war. Der Kontakt zur Gastrointestinalwand wurde durch einen mit Öl gefüllten Gummiballon geschaffen, der über den Transducer gezogen wurde.

2. Physikalische Grundlagen

Der Begriff Ultraschall beschreibt Schallwellen, deren Frequenzen oberhalb der menschlichen Wahrnehmungsgrenze (20000 Hz) liegen. In der medizinischen Diagnostik werden Frequenzen von 1-15 MHz verwendet. Zur Erzeugung von Ultraschall nutzt man den piezoelektrischen Effekt aus, d.h. die Tatsache, dass gewisse kristalline Materialien im elektrischen Feld ihre Form verändern: ein hochfrequentes elektrisches Wechselfeld verursacht am piezoelektrischen Kristall elastische Deformationen und über diese Volumenänderung werden dann Schallschwingungen an die Umgebung weitergegeben. Dieser piezoelektrische Effekt ist auch umkehrbar: Der von einer Schallwelle getroffene Kristall erzeugt einen elektrischen Impuls. Das Piezoelektrikum kann folglich alternierend als Schallerzeuger und -empfänger funktionieren.

Für die Entstehung sonographischer Bilder sind vor allem die physikalischen Vorgänge der Reflexion entscheidend: trifft eine sich in einem homogenen Medium ausbreitende Schallwelle auf die Grenzfläche eines zweiten Mediums mit unterschiedlicher Impedanz, wird ein Teil dieser Schallwelle reflektiert, der andere kann sich im zweiten Medium weiter fortpflanzen. Je höher der Impedanzsprung, desto höher ist der reflektierte Anteil.

Der reflektierte Schall wird aber nur dann vom Schallkopf wieder aufgenommen, wenn die Grenzfläche senkrecht zum einfallenden Ultraschallimpuls liegt, d.h. für den Aufbau eines Ultraschallbildes tragen fast nur senkrecht zur Schallausbreitungsrichtung liegende Grenzflächen bei.

Eine Ultraschallwelle verliert ihre Energie nicht nur durch Reflexion und Streuung, sondern hauptsächlich auch durch Absorption. Die Absorption steigt fast linear mit der Frequenz, d.h. je höher die Frequenz, desto höher die Absorption. Gleichzeitig mit der Absorption steigt bei zunehmender Schallfrequenz aber auch das Auflösungsvermögen, so dass ein Kompromiss zwischen dem Penetrationsvermögen eines Ultraschallstrahls, das mit steigender Frequenz abnimmt, und dem Auflösungsvermögen, das mit steigender Frequenz zunimmt, gefunden werden muss.

Unter dem Auflösungsvermögen versteht man die Fähigkeit eines Verfahrens zwei getrennte Objektpunkte deutlich zu differenzieren und dann getrennt darzustellen. Man unterscheidet das axiale vom lateralen Auflösungsvermögen. Ersteres beschreibt die Möglichkeit, zwei dicht benachbarte, hintereinander liegende Grenzflächen zu unterscheiden, letzteres die Unterscheidbarkeit zweier senkrecht zur Schallachse hintereinander liegender Grenzflächen. Die axiale Auflösung hängt von der Länge und der Dauer eines gesandten Ultraschallimpulses

ab: zwei hintereinander liegende Objektpunkte können nur dann getrennt dargestellt werden, wenn ihr Abstand voneinander größer ist als die Länge des ausgesandten Ultraschallimpulses. Eine Verkürzung des Ultraschallimpulses ist aber nur über eine kürzere Wellenlänge, d.h. über eine höhere Frequenz zu erreichen.

So besteht das Prinzip eines Ultraschallgerätes in der über einen Taktgeber gesteuerten Aussendung kurzer Ultraschallimpulse und der Registrierung der Zeitdauer bis zum Empfang des jeweiligen Echos (Impuls-Echo-Verfahren). Auf diesem Grundprinzip aufbauend werden die eindimensionale A-Bild-Methode und die zweidimensionale B-Bild-Methode unterschieden.

Bei der A-Bild-Methode (Amplituden-Scan) werden die reflektierten Schallwellen elektronisch verarbeitet, verstärkt und oszillographisch dargestellt. Die Höhe der Amplitude entspricht der Stärke der Schallreflexion und damit dem Ausmaß des Impedanzsprunges. Aus dem Abstand der Amplituden kann auf die Tiefe der reflektierenden Fläche geschlossen werden. Diese Technik hat klinisch keine Bedeutung mehr.

Beim B-Bild-Verfahren (Brightness-Scan) wird der ausgesandte Schallstrahl automatisch oder manuell über eine Linie hin und herbewegt, d.h. es wird eine Schnittfläche abgetastet und auf dem Bildschirm wiedergegeben, wobei die Echos an der entsprechenden Stelle als Lichtpunkte dargestellt werden. Dabei ist der erzeugte Lichtpunkt umso heller, je stärker das Echo ist.

Bei den schnellen B-Bild-Geräten (Real-time-Scanner) wird infolge der automatischen Transducer- bzw. Ultraschallstrahlverschiebung innerhalb einer bestimmten Ebene sowie der Echowiedergabe jedes Ultraschallstrahls in Form von Leuchtpunkten auf einem Bildschirm und der Summation dieser Leuchtpunkte zu einem zweidimensionalen Schnittbild ständig mit hoher Frequenz eine Abbildung des zu untersuchenden Objekts aufgebaut. Die Geschwindigkeit des Bildaufbaus liegt dabei über der Flimmerfrequenz des Auges, d.h. dies erfolgt derartig schnell, dass die einzelnen Schnittbilder nicht als solche registriert werden. So ist die lückenlose Darstellung von Bewegungsabläufen möglich sowie folglich die Untersuchung ganzer Körperregionen.

3. Gerätetechnische Voraussetzungen

Das Konstruktionsprinzip der heutigen Geräte entspricht weitgehend dem der ersten Prototypen, ist jedoch erheblich weiterentwickelt worden. Durch Montage des mechanischen Ultraschall-Transducers an die Spitze flexibler Seit- oder Schrägblickendoskope, später auch Videoendoskope, ist dieser Geräteteil weiterhin starr. Die Länge und der Durchmesser des Endstückes konnten jedoch im Vergleich zu den Prototypen auf 4 cm reduziert werden. Neuere Geräte werden dabei immer flexibler und sind somit auch leichter zu bedienen. Erst vor wenigen Jahren wurden elektronische Scanner eingeführt, die zu einer weiteren Bildoptimierung führen werden.

3.1. Echoendoskope des oberen Gastrointestinaltraktes

Echoendoskope für die Untersuchung des oberen Gastrointestinaltraktes sind mit wenigen, erst neuerdings verfügbar gewordenen Ausnahmen Seitblickinstrumente, in deren starre Spitze ein Ultraschalltransducer integriert ist. Die endoskopische Komponente dient in erster Linie dazu, den Ultraschalltransducer in das angestrebte Gebiet zu transportieren. Die Hauptaufgabe der endosonographischen Untersuchung besteht in der ultrasonographischen Visualisierung der gastrointestinalen Wandstrukturen sowie der diese umgebenden Strukturen und Organe. Sobald das Echoendoskop sich in der gewünschten Position befindet, orientieren sich die erforderlichen Bewegungen des Endoskops und die Flektionsvorgänge oft beinahe ausschließlich am ultrasonographischen Bild.

Echoendoskope mit radialen Ultraschalltransducern (s. Abb. 1) sind aufgrund ihrer untersuchungstechnischen Vorteile wie rasche anatomische Orientierung sowie Erfassung der gesamten Zirkumferenz eines Hohlorgans und infolgedessen einer entsprechenden Zuordnung von Strukturen im Rahmen der Diagnostik am meisten verbreitet. Diese Echoendoskope sind ebenfalls Seitblickinstrumente mit einer rigiden Spitze, die den Ultraschalltransducer distal der Seitblickoptik enthält. Die Schallebene des radialen Ultraschalltransducers steht senkrecht zur Gerätelängsachse und entwirft ein Sektorbild von 360 Grad. Das fiberoptische bzw. Videosystem wie auch die Arbeitsfunktionen entsprechen denen herkömmlicher Endoskope. Aufgrund der Seitblickoptik muss das Echoendoskop halbblind eingeführt werden und den Ösophagus passieren. Aus diesem Grunde sollte die Passage von Ösophagusstenosen wegen des deutlich erhöhten Perforationsrisikos nicht forciert werden (93). Die anatomische

Orientierung erfolgt im Ösophagus und Magen primär endoskopisch, im Bereich des Pankreas und der Gallenwege dann beinahe ausschließlich unter sonographischer Bildkontrolle nach Aufsuchen bekannter Leitstrukturen. Durch die starre Gerätespitze ist die Manövrierbarkeit aber oftmals eingeschränkt und im Besonderen die Passage des Pylorus schwieriger als mit einem normalen Duodenoskop (93).

Die Besonderheiten der einzelnen Echoendoskope sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Instrumente haben einen Arbeitskanal, über welchen Wasser in Hohlorgane instilliert werden kann. Ebenso kann ein wassergefüllter Ballon an der Spitze des Echoendoskopes auf Höhe des Ultraschalltransducers befestigt werden. Während der Untersuchung besteht die Möglichkeit zwischen verschiedenen Frequenzen (7,5; 12 oder 20 MHz) zu wählen; in Abhängigkeit davon - umgekehrt proportional - schwankt die Eindringtiefe zwischen 3 und maximal 6 cm.

Abb.1: Radiales Echoendoskop mit 360°-Sektor-Ultraschallbild (Fa. Olympus)



3.2. Weitere Echoendoskope des oberen Gastrointestinaltraktes

Lineare Echoendoskope senden die Schallwellen parallel zur Gerätelängsachse und entwerfen damit ein Sektorbild von etwa 100 Grad. Dies erfordert eine andere Vorgehensweise bei der anatomischen Orientierung: die longitudinale Ausbreitung einer Läsion oder Struktur wird dargestellt. Um aber die entsprechende Größe ihrer horizontalen Ausbreitung zu erkennen, muss das Gerät um 360 ° gedreht werden. Diese Geräte – auch in Kombination mit einem

Farb-Dopplersystem finden zunehmend Anwendung im interventionellen EUS, da hier die Nadel – im Gegensatz zu radialen Geräten - im Ultraschallbild gesehen werden kann und somit eine EUS-gesteuerte Echtzeit-Intervention ermöglichen (s. Abb. 2)

Abb.2: Lineares Echoendoskop (Fa. Pentax/Picker)



Eine weitere Entwicklung stellen so genannte Minisonden dar, sehr dünne Sonden, die durch den Arbeitskanal konventioneller Endoskope eingeführt werden können. Sie arbeiten mit Frequenzen von 7,5-30 MHz und finden Anwendung sowohl im unteren als auch im oberen Gastrointestinaltrakt, außerdem können sie in den Gallen- oder Pankreasgang eingeführt werden(44, 118).

Abb.3: Minisonde (Fa. Olympus – radial ultrasound probe MAJ 935)



Tabelle 1: Technische Daten verschiedener Echoendoskope für den oberen Gastrointestinaltrakt (7)

Hersteller	Modell	Optik (°)	Gerätelänge (mm)	Durchmesser (mm)	Sonograph. Blickfeld (°)	Schall-Frequenz (MHz)	Biopsiekanal Anzahl/Durchmesser (mm)	EUS-Gezielte Intervention
Olympus	GF-UM 160	Video, Schrägblick (50)	1250	10.5	Radial (360)	5,7.5,12,20	1/2.2	Diagnostik
	GF-UM 130	Video, Schrägblick (50)	1255	10.5	Radial (360)	7.5/12	1/2.2	Diagnostik
	GF-UMQ 130	Fiberoptik, Vorwärtsblick	1325	13.7	Radial (360)	7.5	1/2.8	Diagnostik
	CF-UM 20	Video, Schrägblick (50)	1255	10.5	Radial (360)	7.5/20	1/2.2	Diagnostik
	CF-UM 20	Fiberoptik, Vorwärtsblick	1325	13.7	Radial (360)	12	1/2.8	Diagnostik
	CF-UM 20-12	Fiberoptik, Schrägblick (80)	1255	10.5	Radial (360)	7.5	1/2.2	Diagnostik
	JF-UM 20	Fiberoptik, Schrägblick	700	7.9	Radial (360)	7.5	0.038 Führungsdraht	"Blinde" Ösophagus-sonde
	MH-908	Video, Schrägblick (55)	1250	11.8	Longitudinal (150)	7.5	1/2.8	Albarranhebel
	GF-UC 160 P OL5	Video, Schrägblick (55)	1250	12.6	Longitudinal (150)	7.5	1/2.8	Interventionell
	GF-UC 140P-AL5	Video, Schrägblick (55)	1250	11.8	Longitudinal (180)	5,6,7.5,10	1/3.7	Albarran-Hebel
	GF-UCT 140-AL5	Video, Schrägblick (55)	1250	12.6	Longitudinal (180)	5,6,7.5,10	1/3.7	Interventionell

Hersteller	Modell	Optik	Gerätelänge (mm)	Durchmesser (mm)	Sonograph. Blickfeld (°)	Schall- Frequenz (MHz)	Biopsiekanal Anzahl/Durch- messer	EUS- Gezielte Intervention
Pentax	EG-3630U	Video, Schrägblick (60)	1250	12.1	Longitudinal (100)	5,7.5	1/2.4	Albarran- Hebel
	EG-3630UR	Video, Vorwärtsblick	1250	12.1	Radial (270)	5,7.5,10	1/2.4	Diagnostik, 270 Grad radial
	FG-36UX	Fiberoptik, Schrägblick (60)	1250	12.1	Longitudinal (100)	5,7.5	1/2.4	Albarranhebel
	FG-38UX	Fiberoptik, Schrägblick (60)	1250	12.1	Longitudinal (100)	5,7.5	1/3.2	Interventionell

3.3. Echoendoskope des unteren Gastrointestinaltraktes

Echoendoskope des unteren Gastrointestinaltraktes sind in erster Linie nicht fiberoptische rigide Geräte, die blind in das Rektum oder über ein rigides Proktoskop bis zu einer maximalen Tiefe von 15-20 cm eingeführt werden. Bei diesen Geräten stehen sowohl radiale (4-8 MHz) als auch lineare (5-8 MHz) Scanningmethoden zur Verfügung. Bei der endosonographischen Untersuchung wird das Gerät ähnlich den Untersuchungsmethoden des oberen Gastrointestinaltraktes langsam zurückgezogen (49, 98).

Des Weiteren stehen flexible Echokolonoskope zur Verfügung, deren Funktionsprinzipien im wesentlichen denen der Geräte für den oberen Gastrointestinaltrakt entsprechen.

4. Vorbereitung und Untersuchungsablauf der Endosonographie des oberen Gastrointestinaltrakts

Eine endosonographische Untersuchung des oberen Gastrointestinaltrakts wird in der Regel durchgeführt, nachdem mittels konventioneller Endoskopie ein pathologischer Befund diagnostiziert wurde. Die Vorbereitung des Patienten entspricht der der konventionellen Endoskopie (Nüchternzustand, Ausschluss relativer Kontraindikationen wie Ösophagusdivertikel oder fragiles Tumorgewebe, usw.). Das Untersuchungsrisiko durch das Einführen des Seitblickinstruments kann so reduziert werden.

Im allgemeinen finden 5-10 mg eines kurz wirksamen Benzodiazepins (z.B. Midazolam) sowie zunehmend auch kurz wirksame Hypnotika wie Propofol bei der Sedierung des Patienten Anwendung. Sie werden mittels sorgfältiger Titration über einen intravenösen Zugang appliziert. In einigen Fällen bringt die lokale Anästhesie des Rachens dem nicht sedierten Patienten beim Einführen des Gerätes ausreichende Erleichterung (114). Pulsoxymetrie, Atemfrequenz und nichtinvasive Blutdruckmessung während der gesamten Untersuchungsdauer sowie optional EKG-Monitoring oder bedarfsweise Sauerstoffapplikation tragen zur Sicherheit des Patienten bei (56, 113).

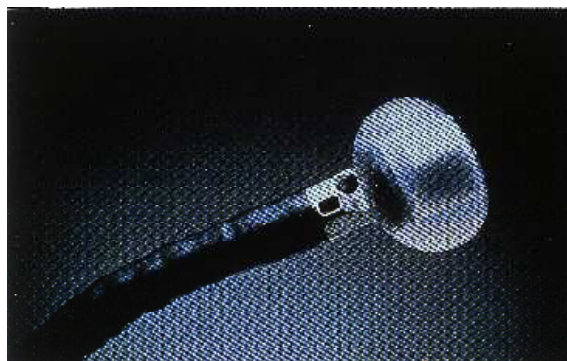
Das Einführen des Echoendoskops erfolgt in Linksseitenlage des Patienten. Der Patient wird gegebenenfalls umgelagert, um die bestmögliche Darstellung einer gewünschten Region zu erreichen. Das Gerät wird unter endoskopischer Sicht bis unterhalb der Zielläsion vorgeschoben und anschließend langsam zurückgezogen. Die Zielläsion wird im Bereich des Magens endoskopisch erkannt, im Ösophagus dient hierzu oftmals der endoskopisch

gemessene Abstand zur oberen Zahnreihe. Sobald die Struktur gefunden wurde, wird deren Ausdehnung untersucht, indem man distal noch im Bereich der normalen Wandstruktur beginnt und das Echoendoskop langsam über den pathologischen Bereich hin zurückzieht bis sich erneut normale Wandstrukturen erkennen lassen. Wichtig hinsichtlich einer korrekten Interpretation der erhaltenen Befunde ist, dass die Schallebene möglichst senkrecht auf die Zielstruktur auftrifft, da sonst verzerrte Strukturen vorgetäuscht werden und damit Fehlinterpretationen auftreten können. Durch langsames Vorwärts- und Rückwärtsbewegen neben einer Rotation des Instruments um seine Längsachse kann eine dreidimensionale Darstellung der gewünschten Strukturen erreicht werden. Kommt der Ultraschalltransducer in die Nähe der Zielstruktur, sollten nur noch kleine Bewegungen des Echoendoskops durchgeführt werden, oft reichen bei kompletten Stillhalten des Gerätes die Atembewegungen des Patienten zur Darstellung der gewünschten Struktur (93).

Zur Schaffung der nötigen Wasservorlaufstrecke zwischen dem Ultraschalltransducer und der Wand des Gastrointestinaltraktes werden zwei Methoden entweder alternativ oder in Kombination empfohlen (93): Die erste Methode besteht darin, Wasser in große Hohlgane wie beispielsweise dem Magen zu füllen. Hierzu werden ungefähr 200-400 ml luftblasenfreien, destillierten Wassers mit einer kleinen Menge einer entschäumenden Substanz gemischt und mittels mehrerer Spritzen oder einer automatischen Pumpe appliziert. Als weitere Methode kann der Ballon in Organen wie Ösophagus oder Duodenum mit Flüssigkeit gefüllt werden. Ein Überblähen des Ballons kann zur Kompression der Wandschichten führen und somit die Interpretation des so erhaltenen Befundes beeinflussen. Oftmals werden beide Methoden kombiniert. Wasserinstillation im Bereich des oberen und mittleren Ösophagus ist aufgrund des erhöhten Aspirationsrisikos zu vermeiden (93).

Abb. 3: Wassergefüllter Ballon an der Spitze des Echoendoskops (aus Gastroenterologic Endosonography. Rösch T, Classen M. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1992, S.

3)



Im Rahmen des endoskopischen Ultraschalls werden höhere Ultraschallfrequenzen verwendet als beim konventionellen transabdominellen Ultraschall. Es erfolgt infolgedessen eine wesentlich bessere Auflösung und detailliertere Darstellung, aber bei vergleichsweise beträchtlich geringerer Eindringtiefe von maximal 5-6 cm. Es kommen damit die Wand des Gastrointestinaltraktes und die umgebenden Strukturen zur Darstellung. Bei weiter entfernten Strukturen wie Leber, Milz und Nieren liegt eine vollständige endosonographische Diagnostik außerhalb der methodischen Möglichkeiten. Dennoch ist aber zu betonen, dass das erhaltene Bild von hoher Qualität ist und Läsionen und kleine Strukturen ab einer Größe von etwa zwei Millimeter erkannt werden können.

Im Allgemeinen dauert eine endosonographische Untersuchung je nach Indikation und Untersucher 10-30 Minuten.

Die erhaltenen Befunde können zur besseren Dokumentation oder weiteren Bearbeitung fortlaufend auf Videobändern aufgezeichnet werden oder einzeln mittels Fotografien. Die endosonographischen Positionen während der Untersuchung sollten darauf vermerkt werden.

Methodenbedingte Komplikationen im Rahmen der diagnostischen Endosonographie sind selten und entsprechen im Wesentlichen denen der konventionellen Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes. Die amerikanische Gesellschaft für gastrointestinale Endoskopie basiert ihre Angaben hinsichtlich aufgetretener Komplikationen im Rahmen einer Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes auf einer Übersichtsstudie, die die Komplikationsrate bei 200.000 durchgeführten Endoskopien erfasste. Hierbei zeigte sich eine Komplikationsrate von insgesamt 0,13% sowie konsekutiver Mortalitätsrate von 0,004% (6, 110). Zu den häufigsten zählten mit 46% kardiopulmonale Komplikationen bzw. sedierungsassoziierte Komplikationen.

Die Wahrscheinlichkeit der Perforation, infektiöser Komplikationen oder höhergradiger Blutungen ist wesentlich niedriger. Perforationen traten im Rahmen der Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes mit einer Inzidenz von 0,03% auf (32). Eine Übersichtsstudie, die 86 EUS-Untersucher und insgesamt 43.852 EUS-Untersuchungen einschloss, zeigte die gleiche Inzidenz von 0,03% bei insgesamt 16 Perforationen (28). Mangel an Erfahrung seitens des Untersuchers, fortgeschrittenes Alter des Patienten, Schwierigkeiten bei der ösophagealen Intubation sowie Dilatation ösophagealer Karzinome scheinen ein erhöhtes Risiko der Perforation zu beinhalten.

Infektiöse Komplikationen sind sehr selten: bei insgesamt 250 Patienten zeigte sich keinerlei klinische Symptomatik sowie Fieber nach EUS oder FNA-EUS. (9, 58, 68)

Geringgradige Blutungen wurden bei circa 4% aller Fälle beschrieben (127). Höhergradige Blutungen scheinen sehr selten zu sein (5).

5. Endosonographische Befunde

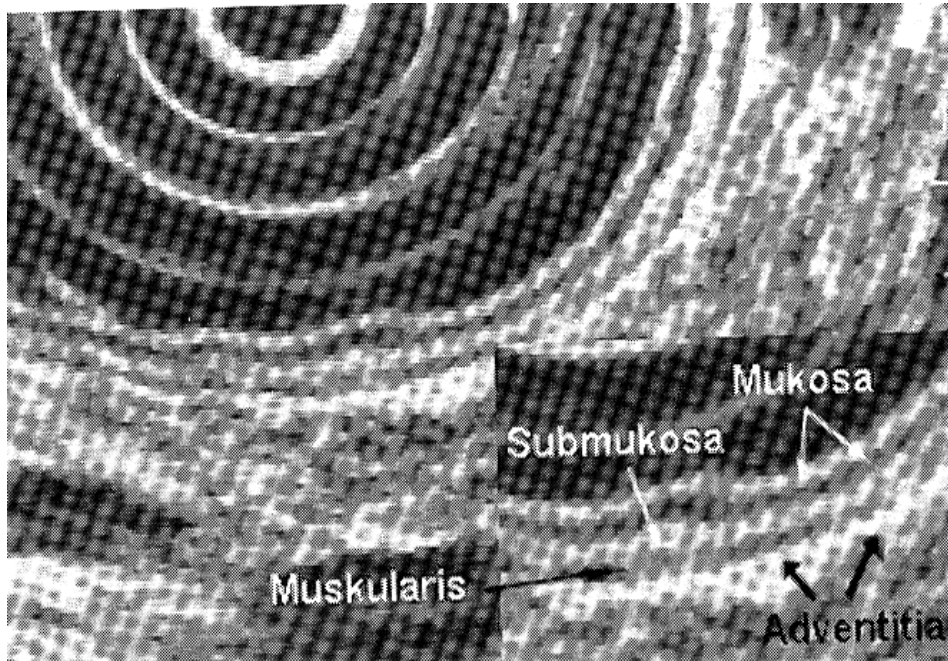
5.1. Schichtenaufbau der Gastrointestinalwand

Dank des hohen Auflösungsvermögens der Echoendoskope lassen sich an der Wand des Gastrointestinaltrakts durch endoskopischen Ultraschall fünf verschiedene Schichten darstellen. Hier gilt jedoch zu bedenken, dass eine Schicht im sonographischen Sinne dem Raum zwischen zwei Grenzflächen, d.h. zweier Medien mit unterschiedlicher Impedanz, entspricht. Die Schichtdicke im sonographischen Sinne ist also eine Funktion der Zeit und nicht der Distanz. In-vitro- Studien konnten jedoch zeigen, dass diese Schichtung in etwa dem histologischen Schichtaufbau entspricht (13). Obwohl diese Zuordnung vereinfacht scheint, ist sie für klinische Zwecke ausreichend (23, 63). Prinzipiell ist der Schichtaufbau für alle einsehbaren Teile des Gastrointestinaltraktes gleich.

Tabelle 2

Sonographische Schicht	Histologisches Korrelat
Echoreiche innere Schicht	Eintrittsecho mit Mukosaanteilen
Echoarme innere Schicht	Tunica mucosa inkl. Muscularis mucosae
Echoreiche mittlere Schicht	Submukosa mit Grenzflächenechos
Echoarme äußere Schicht	Muscularis propria
Echoreiche äußere Schicht	Adventitia (am Ösophagus) bzw. Subserosa/ Serosa (am Magen) mit Austrittsreflexen

Abb. 4: Normale Magenwand mit endosonographischer Fünfschichtung (aus Grundlagen der gastroenterologischen Diagnostik. Classen M, Siewert R. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1993, S.228)



5.2. Normalbefunde des oberen Gastrointestinaltraktes

Die endosonographische Untersuchung des oberen Gastrointestinaltraktes beginnt in der Regel distal der Zielstruktur.

Der Ösophagus ist im Allgemeinen leicht zu untersuchen und die Wandschichtung gut darzustellen. Zur besseren Identifikation der Zielläsion ist es hilfreich, hierbei in der vorausgehenden endoskopischen Untersuchung die Entfernung der Struktur von der Zahnreihe in cm-Angaben festzulegen. Der Ösophagus wird in drei Abschnitte eingeteilt: ein oberer erster Abschnitt vom oberen Ösophagussphinkter bis zum Aortenbogen, ein mittlerer Abschnitt vom Aortenbogen bis unterhalb der Carina und schließlich ein unterer und dritter Abschnitt von der subkarinalen Region bis zur Kardie. Als wichtige paraösophageale Strukturen und Organe sind der linke Vorhof, Mitral- und Aortenklappe, der Aortenbogen sowie die thorakalen Abschnitte der Aorta descendens einsehbar. Die Trachea stellt sich nur als luftgefüllte Säule dar und ihre Wandstrukturen demarkieren sich infolgedessen nicht (93).

Die Untersuchung des Magens erweist sich bereits komplizierter (12, 119). Die nötige Wasservorlaufstrecke wird durch Füllung des Magens mit 200-400 ml entlüfteter Flüssigkeit in Kombination mit gut gefülltem Ballon nach erfolgter Luftansaugung geschaffen. Dennoch kann sich dies als schwierig oder unmöglich erweisen; v.a. im Bereich des Antrums (kleine Krümmung) und im Fundus, weswegen diese Regionen als endosonographisch problematisch hinsichtlich ihrer Darstellbarkeit gelten (15). Direktes Platzieren des Ballons auf diese Bereiche ermöglicht die Darstellung der umgebenden Strukturen, aber oftmals nicht ihre Wandstruktur (93). Zusätzliche Maßnahmen wie Positionswechsel des Patienten können hier hilfreich sein.

Die Untersuchung beginnt im Antrum. Die Zielstruktur wird endoskopisch erkannt. Durch weiteres Zurückziehen des Gerätes werden dann Magenkorpus und –fundus erreicht.

Bei der Untersuchung von Pankreas und Gallenwegen erfolgt die Orientierung durch standardisierte Ausgangspositionen entsprechend bestimmten anatomischen Leitstrukturen wie Leber, Milz, Niere sowie Vena portae und Truncus coeliacus. Gewöhnlich wird im Duodenum descendens nach der technisch meist schwierigen Passage des Pylorus begonnen (93). Die Wasservorlaufstrecke wird hier ausschließlich durch die Ballonmethode gewährleistet. Luftabsaugung oder Anwendung von Spasmolytika können eine bessere Visualisierung ermöglichen.

Im Duodenum descendens lassen sich der Pankreaskopf mit Processus uncinatus, die Region um die Papilla Vateri sowie die beiden Gänge einstellen. Erreicht man das obere Duodenalknie, rückt der Ductus choledochus ins Bild. Dieser lässt sich von der Papilla Vateri bis zur Hepaticusgabel verfolgen. Die Gallenblase erscheint bereits im Duodenum descendens oder spätestens im oberen Duodenalknie sowie vom Magenantrum aus.

Die beste Position jedoch, um das Pankreas darzustellen, ist vom Bulbus duodeni aus (71, 139). Von hier aus kann der Pankreaskopf in seiner Beziehung zur Vena portae und zum Konfluens sowie oft auch das Pankreaskorpus mit Vena lienalis und Arteria mesenterica superior verfolgt werden (61). Der Pankreaskopf kann auch vom Magenantrum aus teilweise dargestellt werden; das restliche Pankreasgewebe ist schliesslich vom proximalen Magenantrum, vom Magenkorpus und –fundus aus sichtbar zusammen mit Milzanteilen, Arteria und Vena lienalis sowie eventuell der linke Nierenpol.

Die Arteria lienalis lässt sich zusammen mit der Arteria hepatica bis in den Truncus coeliacus verfolgen.

Für den Ductus pancreaticus kann keine feste Schnittebene angegeben werden, normalerweise erscheint er zumindest abschnittsweise im bisher geschilderten Untersuchungsgang (96). Man sollte dann versuchen, ihn von verschiedenen Positionen aus zu erfassen.

Tabelle 3: Bevorzugte Standardpositionen des Schallkopfes zur Beurteilung periintestinaler Organe

Schallkopfposition	einsehbare Organe / Organabschnitte
Duodenum descendens	Pankreaskopf Processus uncinatus Papilla Vateri Ductus choledochus Ductus pancreaticus
Duodenalknie	Pankreaskopf Vena portae Vena cava inferior Konfluens Ductus choledochus Gallenblase
Bulbus duodeni	Pankreaskopf Leberpforte Vena lienalis Arteria mesenterica superior Vena cava inferior Gallenblase
Antrum ventriculi	Leber Pankreaskorpus Vena lienalis Vena portae Gallenblase Truncus coeliacus
Corpus ventriculi	Pankreaskorpus /-schwanz Vena lienalis Truncus coeliacus Aorta abdominalis Milz-Nierenwinkel Linker Leberlappen
Fundus ventriculi	Milz Linker Leberlappen Linke Niere mit Gefäßen Aorta
Ösophagus	Herz (Vorhöfe, Herzklappen) Aorta Aortopulmonales Fenster Pulmonalarterienstamm

6. Indikationen des endoskopischen Ultraschalls in der gastroenterologischen Diagnostik

Der endoskopische Ultraschall ist im Allgemeinen ein zusätzliches endoskopisches Verfahren, das seine Anwendung bei Patienten findet, bei denen bereits die Primärdiagnose eines gastrointestinalen Tumors oder Läsion mittels Endoskopie oder Biopsie gestellt wurde.

Die Fähigkeit der Endosonographie die verschiedenen Schichten der Wand des Gastrointestinaltraktes korrekt darzustellen sowie detaillierte Informationen über Strukturen in unmittelbarer Umgebung zu liefern, hat sich vor allem für das präoperative lokoregionale Staging intestinaler Karzinome als nützlich erwiesen. Aufgrund der geringen Eindringtiefe sind jedoch nur die Ausbreitung des Tumors in und durch die Wand (T-Stadium) sowie regionale Lymphknotenmetastasen (N-Stadium) jedoch nicht Fernmetastasen zu erkennen (M-Stadium).

Die Hauptindikationen der diagnostischen Endosonographie lassen sich somit im Wesentlichen in drei große Gruppen einteilen: Tumorstaging, submuköse Abnormalitäten und kleine sowohl endokrine als auch exokrine Raumforderungen des Pankreas.

6.1 Tumorstaging

Die Endosonographie kann zwar nicht zuverlässig zwischen benignen oder malignen Tumoren unterscheiden, ist aber ein sehr sensitives Verfahren zum regionalen Staging von Ösophagus-, Magen- und Rektumkarzinomen sowie Lymphomen des Magens (48, 62, 90). Entsprechend der TNM-Klassifikation ist die Endosonographie in der Lage, genaue Informationen über die Infiltrationstiefe in die gastrointestinale Wand zu geben (T-Kategorie), regionale Lymphknoten darzustellen (N-Kategorie) sowie Aussagen über eine eventuelle Lymphknotenmetastasierung zu liefern (121). Der Nutzen dieser Aussagen beschränkt sich in erster Linie auf Patienten, die für eine operative Therapie - entweder primär oder nach neoadjuvanter Therapie – vorgesehen sind, nicht für solche, die als inoperabel gelten. Diese Informationen können das weitere Management wesentlich beeinflussen. Der endoskopische Ultraschall stellt vor allem im Rahmen differenzierter Therapiekonzepte eine unverzichtbare Methode in der prätherapeutischen Diagnostik dar. Dies betrifft zum einen verschiedene Resektionsverfahren, zum Beispiel endoskopische oder minimal invasive Resektion von Frühkarzinomen versus konventionelle Chirurgie und zum anderen multimodale Therapiekonzepte, die meist ab einem gewissen lokalen Tumorstadium eine präoperative

Radio- und/oder Chemotherapie mit dem Ziel der Tumorverkleinerung durchführen. Bei der Entscheidung für neoadjuvante oder primäre Operation ist die Endosonographie unerlässlich.

Ösophaguskarzinom. Die Endosonographie stellt hier das beste bildgebende Verfahren zum lokalen Staging ösophagealer Tumoren dar. Ihre Überlegenheit über andere Methoden im Besonderen der Computertomographie wurde mehrfach gezeigt. Dennoch können hochgradige Stenosen eine endosonographische Untersuchung in 25% der Fälle unmöglich machen (60, 128). Die beschriebene Sensitivität beim T-Staging reicht von 85 bis zu 95%; das N-Staging liegt mit 70-80% deutlich darunter (36, 108). Im Vergleich hierzu liegt das CT bei ungefähr 50-70% für beide Parameter (14, 143). Die Studien konnten ebenfalls zeigen, dass eine enge Beziehung zwischen EUS-Staging und der Überlebensrate besteht (134).

Auch die Fähigkeit der Endosonographie zum Restaging nach abgeschlossener Radio- oder Chemotherapie wurde untersucht, erwies sich jedoch als nur eingeschränkt nutzbar (50, 52, 57).

Magenkarzinome und Lymphome. Die Sensitivität beträgt 80-92% bei der Beurteilung des T-Stadiums und 77-90% bei der Beurteilung der Lymphknoten, wenn auch geringer als bei Tumoren des Ösophagus (19, 137). Dies liegt in erster Linie an der Schwierigkeit exakt zwischen subserösen und serösen Schichten zu unterscheiden, was dem Unterschied zwischen von T2 oder T3 entspricht. Um schließlich die Resektabilität eines Tumors vorherzusagen, hat die Endosonographie in bisherigen Studien eine hohe Treffsicherheit gegenüber dem CT bewiesen.

Anastomosenrezidive können ebenfalls durch die Endosonographie beurteilt werden. Sie ist hier ein sehr sensibles, aber deutlich weniger spezifisches Verfahren. Falsch positive Ergebnisse entsprechen oft inflammatorischen oder fibrotischen Prozessen an der Anastomose und schränken somit den prädiktiven Wert der Endosonographie in diesem Bereich ein.

Bei der Beurteilung von Lymphomen wird über eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Primärevaluation berichtet. Die Endosonographie kann zuverlässig die Tiefenausdehnung vorhersagen und perigastrische Lymphknoten entdecken (88). Die oberflächliche Ausdehnung ist offenbar nicht so gut abgrenzbar. Im klinischen Alltag kann die Endosonographie somit zusammen mit anderen diagnostischen Verfahren, wie beispielsweise CT oder Ultraschall, dazu beitragen, die Tumorausdehnung zu bestimmen und folglich die chirurgische Resektabilität zu beurteilen oder den Beginn einer Chemotherapie. Des Weiteren dient sie dem Therapiemonitoring bei Patienten mit Lymphom während oder nach Chemotherapie.

So genannte MALT (mucosa-associated-lymphoid-tissue)-Lymphome können ebenfalls durch die Endosonographie beurteilt werden (21), insbesondere ihre Reaktion auf die Helicobacter Pylori-Eradikationstherapie (81, 102, 103).

Bewährt hat sich der endoskopische Ultraschall auch bei der Differenzierung von verdickten Magenfalten. Der EUS ist in der Lage eine Magenwandverdickung und den Anteil der verschiedenen Wandschichten an der Verdickung sowie ihre Integrität zu beurteilen. Dies lässt aber wegen mangelnder Spezifität nur in begrenztem Ausmaß eine Zuordnung zu bestimmten Krankheitsbildern zu. Verdickungen aller Schichten und insbesondere die Aufhebung der Wandschichten sind dagegen verdächtig auf einen malignen Prozess, sei es ein Lymphom oder eine Linitis plastica. Hier besteht unbedingt die Notwendigkeit einer histopathologischen Bestätigung. Riesenfalten des Magens können aber auch durch Fundusvarizen oder andere Blutgefäße verursacht werden. Deswegen wird eine endosonographische Untersuchung vor einer geplanten Biopsie empfohlen (20).

Kolorektale Neoplasien. Hier entspricht die Sensitivität der Endosonographie beim präoperativen Staging in etwa jener der Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts (42, 72). Aufgrund der unterschiedlichen Morbidität der verschiedenen chirurgischen Operationstechniken ist ein exaktes präoperatives Staging insbesondere beim Rektumkarzinom von großer Bedeutung und beeinflusst den weiteren Verlauf. Beim Rektumkarzinom werden im Gegensatz zum Kolonkarzinom stadienabhängig unterschiedliche Therapien durchgeführt: lokale Exzision, radikale Exstirpation oder Vorbehandlung. Beim Adenokarzinom des Kolon ist dies von geringerer Bedeutung, der hier in der Regel fast unabhängig vom Tumorstadium operiert wird, um einen Dickdarmileus zu vermeiden.

6.2. Submuköse Tumoren

Die Diagnose submuköser Tumoren durch andere bildgebende Verfahren gestaltet sich oft schwierig. Die Endosonographie bietet hier den großen Vorteil, dass sie sicher zwischen soliden intramuralen Tumoren und extraluminalen Kompressionen wie durch Zysten, abnorme Gefäßstrukturen oder andere Organe unterscheiden kann. Sie kann bei intramuralen Strukturen ihre Ursprungsschicht, Größe, Echomuster und Tumorrand bestimmen und somit Hinweise auf deren Natur geben.

6.3. Erkrankungen von Pankreas und Gallenwegen

Tumoren des Pankreas. Aufgrund seiner anatomischen Nähe zu Magen und Duodenum, kann das Pankreas während einer endosonographischen Untersuchung detailliert beurteilt werden. Die Endosonographie kann hier bereits nur 5-10 mm große Läsionen wie Adenokarzinome, Inselzelltumoren oder auch Zysten erkennen. Die Prognose des Pankreaskarzinoms ist jedoch schlecht und bei nur 14-30% der Fälle ist noch eine Operation möglich. Daher ist ein präoperatives Staging außerordentlich wichtig, um letztendlich operative Verfahren gegen palliative Therapien abzuwägen (84, 107, 120). Pankreaskarzinome sind jedoch bei Diagnosestellung meist bereits große Raumforderungen, die mit Ultraschall oder CT gut zu diagnostizieren sind (38, 74). Die Endosonographie kommt deshalb eher bei kleineren Raumforderungen zum Einsatz, wo sie dann ergänzend zur ERCP vor allem bei ultraschall- und CT-negativen sowie unklaren Fällen zur Diagnosesicherung beitragen kann (53). In der Literatur ist die Treffsicherheit der Endosonographie in der Diagnostik von kleineren Pankreastumoren hoch: die Sensitivität beim Staging des T- und N-Stadiums beträgt über 90% (1, 47, 92, 97).

Neuroendokrine Tumoren. Aufgrund der hochauflösenden Darstellung der Pankreasregion, ist es möglich auch kleine Raumforderungen im Pankreas und im periampullären Bereich zu diagnostizieren. Da neuroendokrine Tumoren häufig sehr klein sind (1 cm), sind sie für andere bildgebende Verfahren sehr schwierig zu lokalisieren. Insbesondere Insulinome, die am häufigsten vorkommen, können mit einer Sensitivität von nahezu 90% lokalisiert werden. Insulinome sind oft kleine, solitäre Tumoren, die als homogene echoarme, runde Masse mit gut abgegrenztem, glattem Rand inmitten des Pankreasgewebes erscheinen (43, 95). Gastrinome stellen eine noch größere Herausforderung für die Endosonographie dar, aber auch hier können 80% korrekt lokalisiert werden (144).

Chronische Pankreatitis. Die Rolle der Endosonographie in der Diagnostik der chronischen Pankreatitis ist fraglich aufgrund des mangelnden sogenannten Goldstandards.

Die Endosonographie kann gut die typischen Befunde einer chronischen Pankreatitis darstellen: fokale oder diffuse Veränderungen des Parenchyms z.B. echogene Herde, prominente interlobuläre Septen, kleine zystische Veränderungen, lappenförmig veränderter äußerer Rand sowie heterogenes Parenchym ebenso wie auch die der Pankreasgänge: Erweiterung, Irregularität, echoreiche Wand, Ektasien seitlicher Äste und echoreiche Herde

(59, 104). Eine Differenzierung zwischen chronischer Pankreatitis und Malignom ist jedoch sehr schwierig (100). Den beiden anderen Methoden, CT und ERCP, fügt die Endosonographie aber in 44-75% der Fälle signifikante Informationen hinzu.

Zystische Strukturen des Pankreas. Die Endosonographie ist sehr sensitiv in der Entdeckung solcher Strukturen und kann sowohl die Wandstruktur abgrenzen als auch den Inhalt bestimmen. Pseudozysten können gut in ihrer topographischen Beziehung zur Magen- oder Duodenumwand lokalisiert werden. Die Distanz zwischen Zyste und Lumen kann bestimmt und intervenierende Blutgefäße ausgeschlossen werden. Diese Faktoren sind von Bedeutung, um den besten Drainage- bzw. Punktionszugang zu bestimmen. In einer prospektiven Studie einer Serie von 32 Patienten wurde berichtet, dass die Endosonographie vor der Drainage wesentliche Informationen, wie beispielsweise die Präsenz von Varizen oder Blutgefäßen im Punktionsbereich oder den Abstand zwischen Intestinallumen und zu punktierender Zyste liefert und so das weitere Vorgehen bei einem Drittel der Patienten veränderte (35).

Gallengangstumoren stellen sich entsprechend ihrer Wuchsform entweder als fokale Tumoren oder als flächige irregulär begrenzte Wandverdickungen dar. Eine sichere Differenzierung zwischen einer entzündlichen Gallengangsstenose und einem lokal begrenztem Malignom ist schwierig und in vielen Fällen unmöglich. Beim Staging der pankreatobiliären Tumoren ist neben Einbeziehung anderer Organe wie Gallengang, Duodenum, Milz, Magen und Leber vor allem auf die Lagebeziehung zu den großen Gefäßen zu achten.

7. Interventionelle Endosonographie

7.1. Punktionsdiagnostik

Mit der Einführung der endosonographisch gezielten Feinnadelpunktion während einer endosonographischen Untersuchung hat sich das Spektrum der Endosonographie sowohl zu diagnostischen als auch zu therapeutischen Zwecken erweitert. Das Gewinnen von Gewebebiopsien erreichbarer Tumoren, Lymphknoten und Strukturen, die sich außerhalb des gastrointestinalen Lumens befinden, ermöglicht in 70-90% eine zytologische oder histologische Diagnose und beeinflusst das weitere Procedere. Die endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion hat bereits wiederholt gezeigt, dass sie die Diagnostik der Pankreastumoren verbessert und maligne Lymphknoten identifizieren kann. So liegt die

diagnostische Treffsicherheit der endosonographischen Feinnadelaspiration (EUS-FNA) bei über 90% in der Bewertung mediastinaler Lymphknoten bei Patienten mit Lungenkrebs (10, 45), bei periösophagealen und coeliakalen Lymphknoten immerhin bei 70-80%. In einer großen Fallserie veröffentlicht von Giovannini et al.(41), welche Patienten mit submukösen Strukturen, Pankreastumoren sowie mediastinalen oder coeliakalen Lymphknoten einschloss, betrug die Sensitivität der EUS-FNA 77% und die Spezifität 100%. Im einzelnen lag die Trefferrate bei 60% für submuköse Tumoren, bei 75% für Pankreastumoren und bei 80-88% für Lymphknoten. In 10,6% aller Fälle ergab die EUS-FNA unzufriedenstellende Ergebnisse. Andere Veröffentlichungen zeigten vergleichbare Ergebnisse (10, 132).

7.2. Interventionelle Endosonographie zu therapeutischen Zwecken

Diese meist erst kürzlich angewandten Therapieverfahren sind vielfältig und umfassen sowohl etablierte Techniken wie die Drainage von pankreatischen Pseudozysten (35, 40), als auch Neurolyse des Plexus coeliacus zur Schmerzreduktion bei fortgeschrittenen Pankreaskarzinom oder chronischer Pankreatitis (46, 133) oder auch die Feinnadelinjektion von Botulinustoxin in den unteren Ösophagussphinkter zur Behandlung der Achalasie (51). Versuche, chemo- oder immunotheapeutische Substanzen über endosonographische Feinnadelinjektion direkt in Pankreastumoren zu applizieren befinden sich in der Auswertung durch prospektive Studien.

Tabelle 4: Indikationen des endoskopischen Ultraschalls**A. Ösophagus**

1. Präoperatives Tumorstaging
2. Differenzierung submuköser Tumoren
3. Biopsie mediastinaler Lymphknoten (Tumoren des GI Traktes)

B. Magen

1. Präoperatives Tumorstaging
2. Differenzierung submuköser Tumoren
3. Biopsie paragastrischer/retroperitonealer Lymphknoten (Tumoren des GI Traktes)
4. Lymphomstaging
5. Magenfaltenverdickung
6. Postoperatives Tumormonitoring

C. Pankreas/biliäres System

1. Präoperatives Tumorstaging
2. vermutete chronische Pankreatitis
3. Differentialdiagnose zystischer Strukturen
4. Lokalisation neuroendokriner Tumoren
5. vermutete Cholecystolithiasis
6. Biopsie retroperitonealer Lymphknoten
7. Biopsie des Pankreas bei Malignitätsverdacht

D. Kolon-Rektum

1. Präoperatives Tumorstaging
2. Differenzierung submuköser Tumoren
3. Lymphknotenbiopsien

E. Nicht-gastrointestinale Erkrankungen

1. Staging von Lungentumoren
2. Lymphadenopathien unbekannter Ursache
3. Mediastinale Raumforderungen unbekannter Herkunft

F. Therapeutische EUS

1. Neurolyse des Plexus coeliacus

Kontraindikationen

A. Absolut

1. Mangel an Kooperation von Seiten des Patienten
2. Verdacht auf bzw. bekannte Perforation des Intestinums
3. Akute Divertikulitis
4. Fulminante Kolitis

B. Relative

1. Mangelnde Erfahrung von Seiten des Untersuchers
2. Hochgradige Ösophagusstenose
3. Instabiler kardialer oder pulmonaler Status des Patienten

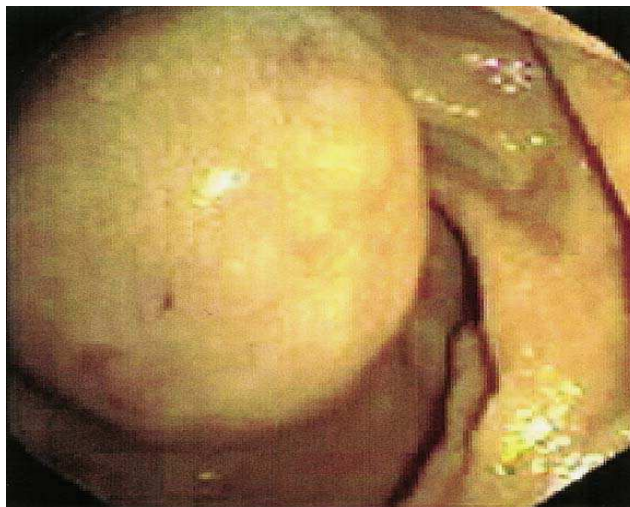
SUBMUKÖSE TUMOREN DES OBEREN GASTROINTESTINALTRAKTES

1. Definition

Der Begriff submuköser Tumor ist nicht sehr exakt, da in dieser Kategorie nicht nur Tumoren zu finden sind, die direkt in der Submukosa ihren Ursprung haben und auf diese begrenzt sind, sondern alle Tumoren, die sich unterhalb der Mukosa in der Wand des Gastrointestinaltraktes befindet und deren Ätiologie nicht exakt durch eine diagnostische Endoskopie oder eine konventionelle Röntgenuntersuchung mit Kontrastmittelgabe bestimmt werden kann.

Abb. 6: Endoskopische Ansicht eines submuköser Tumors des Duodenums

(aus Chak A. EUS in submucosal tumors. Gastrointest Endosc, Vol 56(suppl 4) S43-8)



2. Symptome

Die Mehrzahl der submukösen Tumoren verursacht keine Symptome und sind daher meist Zufallsbefunde bei einer endoskopischen oder radiologischen Routineuntersuchung. Ihr Auftreten ist bei Männern und Frauen ungefähr gleich häufig, bevorzugt allerdings nach dem fünfzigsten Lebensjahr. Die darüber liegende Mukosa erscheint in der Endoskopie meist glatt

und unauffällig (s. Abb. 6) – gelegentlich kann sie ulzerieren und so zu einer Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt führen. Submuköse Tumoren vor allem festerer Konsistenz können in Abhängigkeit ihrer Größe zu obstruktiven Symptomen führen, insbesondere wenn sie im Ösophagus, der Kardia oder im Bereich des Pylorus gelegen sind. Schmerzen und Gewichtsverlust können bei größeren submukösen Tumoren auftreten und sind Symptome, die an Malignität des Tumors denken lassen.

3. Darstellung der submukösen Tumoren im endoskopischen Ultraschall

Eine der Hauptindikationen des endoskopischen Ultraschalls ist es, einen tatsächlichen submukösen Tumor von einer extraluminalen Kompression zu unterscheiden. So können bereits submuköse Tumoren ab einer Größe von nur 5 mm endosonographisch dargestellt werden. Während der endosonographischen Untersuchung versucht man darüber hinaus bei genuinen submukösen Tumoren, genaue Informationen über Ursprungsschicht, Größe, Echogenität, Echomuster und die Wandbeschaffenheit zu erhalten (s. Tabelle 5). Dies ermöglicht gewisse Rückschlüsse auf die Artdiagnose des submukösen Tumors.

Als submuköse Tumoren können auch, wenn auch eher selten, gelegentlich Lymphome, Karzinoid, Fibrome, Tumoren neurogenen Ursprungs oder Granularzelltumoren erscheinen.

So genannte „submuköse Tumoren“, die durch die Kompression eines außerhalb des gastrointestinalen Lumens liegenden Organs oder anderen pathologischen Strukturen entstehen, sind in der Regel leicht von den tatsächlich intramural befindlichen Tumoren abzugrenzen (16, 80, 138). Sie drücken die fünf normalerweise sichtbaren Schichten der gastrointestinalen Wand regelrecht zusammen.

Tabelle 5: Verschiedene endosonographische Charakteristika intramuraler SMTs

Ätiologie	EUS Schicht	EUS-Parameter
Gastrointestinale Stromatumoren	4. Schicht	echoarmer Tumor (Unregelmäßige Wandbeschaffenheit, inhomogenes Echomuster können Hinweis auf Malignität sein)
Lipome	3.Schicht	Echoreich, oft polypoid
Varizen	3.Schicht	Echolose, schlangenartige Struktur
Zysten	3.Schicht	Echolos, rund oder oval, zusammendrückbar
Aberrantes Pankreasgewebe	2.,3. oder 4. Schicht	Echoarm oder gemischt, evtl. mit Duktusanteilen
Metastasen	Jede Schicht	Meist echoarm, heterogene Masse

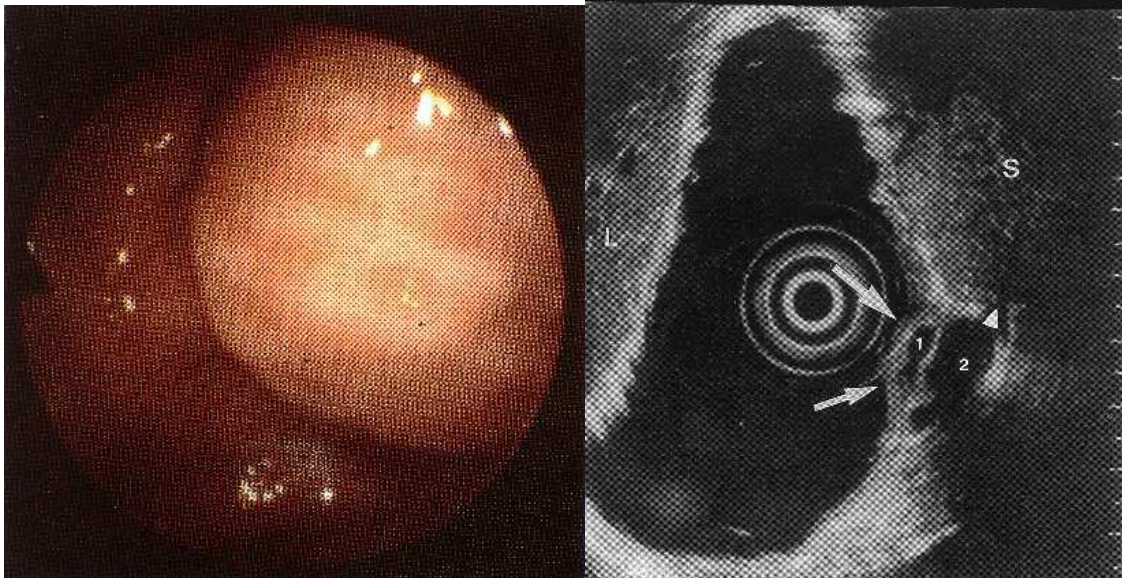
4. Untergruppen submuköser Tumoren

4.1. Extraluminale Kompressionen

Extraluminale Kompressionen können durch normale oder tumorinfiltrierte Organe bzw. andere Strukturen entstehen. Sie gleichen während einer endoskopischen Untersuchung oftmals einem genuinen submukösem Tumor. Mittels Endosonographie können diese dann aber treffsicher von intramuralen Tumoren unterschieden werden. Extraluminale Kompressionen können durch einen vergrößerten linken Vorhof, Bronchien, thorakale Wirbelkörper, Leberlappen, Milz, Milzgefäße, Gallenblase, Veränderungen der Aorta, Pankreastumoren, Lymphknoten, Pankreas- oder Nierenzysten verursacht werden.

Abb. 7: Extraluminale Impression durch Milzgefäße

(aus Gastroenterologic Endosonography. Rösch T, Classen M. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1992, S. 102)

**4.2. Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)**

GISTs stellen die größte Untergruppe aller submukösen Tumoren dar. Sie umfassen ungefähr 1% aller gastrointestinalen Tumoren und sind mesenchymalen Ursprungs (67, 79, 109). Sie sind eine heterogene Gruppe unterschiedlicher Neoplasien, deren biologisches Verhalten schwer vorherzusagen ist (34, 91). Sie sind durch Antikörper-Positivität definiert.

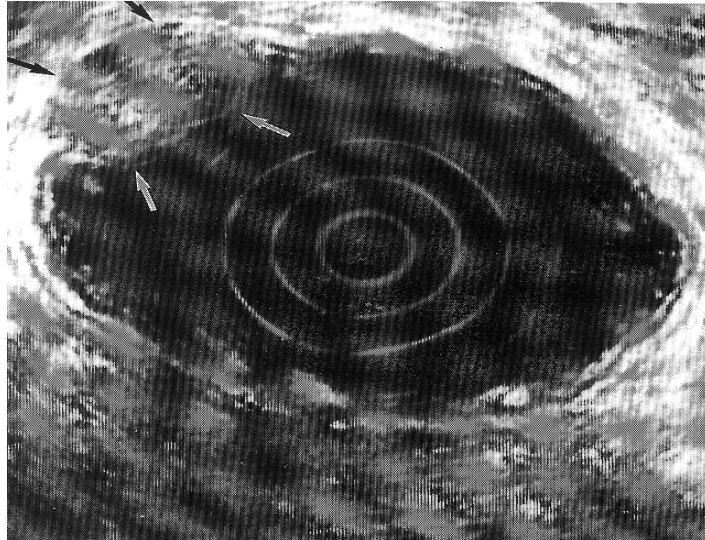
Die meisten dieser mesenchymalen Tumoren, die aus Spindelzellen oder Epitheloidzellen bestehen, wurden herkömmlicherweise als grundsätzlich glatte Muskelzelltumoren betrachtet und basierend auf ihrer zellulären Morphologie als Leiomyom oder Leiomyosarkom bezeichnet. Eine immunohistochemische Analyse hat jedoch gezeigt, dass diese Tumoren in verschiedene Phänotypen mit oder ohne Differenzierung in glatte Muskelzellen, neuronale Zellen oder beides eingeteilt werden können. Der Begriff gastrointestinaler Stromatumor wurde für die größte Kategorie primär nonepithelialer Neoplasien vorgeschlagen, um die Unbestimmtheit ihrer phänotypischen Herkunft zu betonen. GISTs unterscheiden sich sowohl klinisch als auch pathogenetisch von echten Leiomyosarkomen oder Leiomyomen (76).

GISTs besitzen phänotypische Ähnlichkeiten mit der interstitiellen Kajalzelle; deshalb wurde diese als histogenetische Stammzelle vorgeschlagen (37, 64, 77, 106, 123). Alternativ ist auch möglich, dass es sich um eine pluripotente Stammzelle handeln könnte. Diese Theorie wird unterstützt durch die gemeinsame Abstammung glatter Muskelzellen und der Kajalzelle. GISTs sind definiert als Spindelzelltumoren, die in der Regel durch die Expression des Antigens CD117 (Kit) charakterisiert werden. Dies gilt als wesentliches diagnostisches Kriterium. Zusätzliche weitere diagnostische, aber weniger spezifische Kriterien sind, dass sie nach immunohistologischer Kennzeichnung positiv für Nestin (90-100%), für CD34 (70%), ebenfalls positiv (20-30%) für SMA (smooth muscle actin) sowie zu 10% für S100 Protein sind. Die Expression von CD34 und SMA ist meist reziprok (75). Sie können folglich immunohistologisch bestimmt werden können durch immunohistochemikalisch positive Kennzeichnung des Antigens CD117 (c-kit) (66).

Sie treten typischerweise bei älteren Patienten auf und sind am häufigsten im Magen zu finden (60%). Mehrere prognostische Parameter zur Einschätzung ihres Malignitätsgrades sind bekannt: Größe (> oder gleich 4 cm), Mitoseindex (5 Mitosen/ 50 high-powered fields), häufig Mutationen des c-kit Gens, sowie ulzerierte, nekrotische oder zystische Areale innerhalb des Tumors (54). Der genaueste scheint der Mitoseindex zu sein. EUS-FNA mit konsekutiver immunohistochemischer Analyse und die Untersuchung der c-kit Genmutation besitzen derzeit die beste diagnostische Treffsicherheit, sofern histologisches Material gewonnen werden kann.

Bei der endosonographischen Untersuchung erscheinen GISTs echoarm und als Ursprungsschicht kann die Muscularis propria (4. Schicht) bestimmt werden (Abb.8). Meist besitzen sie eine regelmäßige Wandbeschaffenheit und sind eher oval oder elliptisch (82, 86, 136). Falls zystische Areale verursacht durch zelluläre Nekrose vorliegen, echoreiche Foci durch Fibrose (122) oder unregelmäßige Wandbeschaffenheit durch invasives Wachstum, sind diese Parameter zusammen mit der endosonographisch gemessenen Größe Hinweise auf eine eventuelle Malignität des Tumors. Bezüglich der Tumorgöße werden als Grenzwerte 3-4 cm angegeben, darüber hinaus wird zunehmend malignes Wachstum wahrscheinlich. So entspricht beispielsweise ein GIST, der weniger als 3 cm misst, einen regelmäßigen, glatten Rand sowie homogenes Echomuster besitzt, eher einem benignem Tumor. Die Dignität eines Tumors allerdings, der 3-4 cm misst und ein oder zwei der oben erwähnten endosonographischen Kriterien aufweist, ist schwierig vorherzusagen.

Abb. 8: GIST des Ösophagus (aus Chak A. EUS in submucosal tumors. Gastrointest Endosc, Vol 56(suppl 4) S43-8)

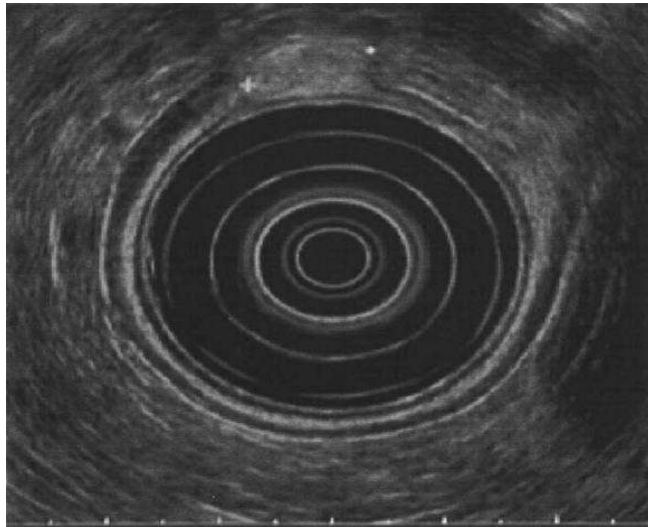


4.3. Lipome

Lipome sind der zweithäufigste submuköse Tumor. Im Allgemeinen erscheinen sie weich und eher gelblich bei der endoskopischen Untersuchung. Falls die Diagnose bereits bei der endoskopischen Untersuchung offensichtlich erscheint, bleibt es fraglich, ob die Durchführung einer Endosonographie unbedingt notwendig ist. Die Endosonographie bleibt natürlich hilfreich bei unklarer endoskopischer Diagnose (22, 99, 138).

Lipome werden typischerweise identifiziert als echoreiche, gut angrenzende Neoplasien der 3. Schicht (Abb. 9).

Abb. 9: Lipom des Antrums (aus Chak A. EUS in submucosal tumors. Gastrointest Endosc, Vol 56(suppl 4) S43-8)



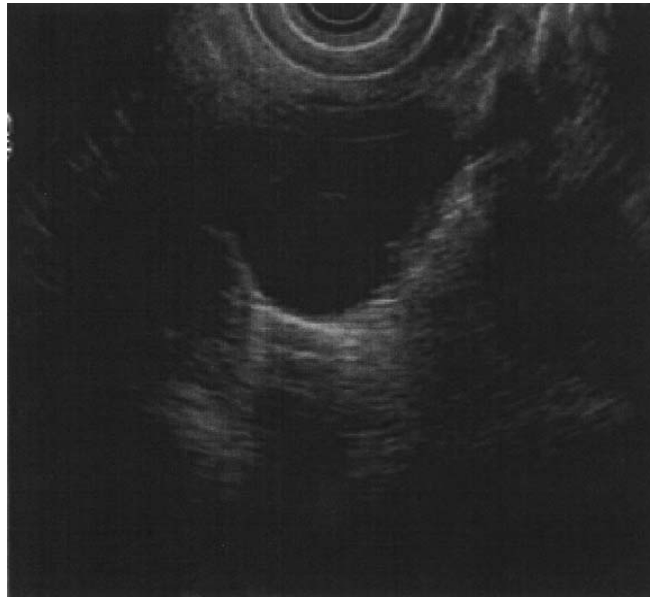
4.4. Varizen

Gelegentlich können große Varizen des Magens polypoid erscheinen (24). Der vaskuläre Charakter kann bei der endoskopischen Untersuchung in Einzelfällen nicht offensichtlich sein. In der Endosonographie sieht man dann quasi echolose, schlangenförmige Strukturen der 3. Schicht.

4.5. Zysten

Zysten des Gastrointestinaltrakts können aus der embryologischen Entwicklung resultieren (Duplikationszysten) oder Ergebnis eines inflammatorischen Prozesses sein. Sie erscheinen meist als runde oder ovale, echolose, eindrückbare Strukturen in der 3. Schicht des Gastrointestinaltraktes (Abb. 10). Bei inflammatorischen Zysten besteht die Wand aus einer sehr echoreichen Schicht (125); bei Duplikationszysten kann aufgrund des Vorhandenseins einer Submukosa und der Muscularis eine 3- oder 5-schichtige Struktur zu finden sein (11, 39). Duplikationszysten treten vor allem bei Kindern auf, manchmal verbunden mit Schmerzen, obstruktiven Symptomen oder gar Blutung.

Abb. 10: Zyste (aus Chak A. EUS in submucosal tumors. Gastrointest Endosc, Vol 56(suppl 4) S43-8)



4.6. Sonstige Tumoren und Läsionen

Granularzelltumoren sind benigne submuköse Neoplasien, die häufig im Ösophagus gefunden werden. Man nimmt an, dass sie neuralen Ursprungs sind. In der Endosonographie zeigen sie eine heterogene Masse mit glattem Rand, die meist der 3. Schicht entspringt (16, 87, 116).

Aberrantes Pankreasgewebe kann sich ebenfalls submukös befinden. Am häufigsten ist es im Magenantrum zu finden. Endosonographisch sieht man echoarme oder Strukturen gemischter Echogenität der 2., 3. oder 4. Schicht (16, 138). Eine Minderheit dieser Tumoren weisen duktale Anteile auf.

Submuköse Metastasen: Wenn auch eher ungewöhnlich können einige Karzinome in die Submukosa des Gastrointestinaltraktes metastasieren – desgleichen auch Lymphome. Diese malignen Neoplasien stellen sich meist als echoarme, heterogene Masse dar, die alle endosonographisch darstellbaren Wandschichten involvieren kann (16, 22, 138).

Karzinoid. Die Endosonographie kann manchmal dazu beitragen Karzinoide des Magens oder des Rektums darzustellen. Diese Tumoren sind im Allgemeinen homogen, gut abgegrenzt und leicht echoarm (138). Sie sind meist in der ersten, zweiten oder dritten Schicht zu finden (141). Ihre Dignität lässt sich gut durch deren Größe vorhersagen: bei einem Karzinoid, das einen geringeren Durchmesser als 1 cm besitzt, ist Malignität unwahrscheinlich (140).

5. Feinnadelaspiration bei submukösen Tumoren

Häufig wurde versucht endosonographisch gesteuert, zytologisches oder histologisches Material submuköser Tumoren zu erhalten (25, 31, 69, 132). Leider hatten diese Verfahren bisher eher begrenzten Erfolg. Eine große Mehrheit submuköser Tumoren sind GISTs. Diese Tumoren sind relativ fest und somit schwierig mit einer feinen Nadel zu punktieren. Die Diagnosestellung eines Malignoms hängt in erster Linie von der Histologie und seinem Aufbau ab, deswegen kann - selbst wenn man eine korrekte zytologische Biopsie erhalten hat – eine zuverlässige Aussage über die Dignität eines Tumors nicht gemacht werden.

Eine neuere Studie (2) zeigte, dass immunhistologische Markierung mit CD34, c-kit und Ki-67 Labeling-Index in der Lage war einen GIST zu diagnostizieren, wobei die Bestimmung seiner Dignität weiterhin aufgrund seiner Größe und des Mitoseindex durchgeführt wurde.

Dennoch kann selbst bei kompletter Resektion die Bestimmung der Dignität durch einen Pathologen schwierig sein. Deswegen ist derzeit unklar, inwiefern verbesserte technische Möglichkeiten der endosonographischen Biopsiegewinnung die klinische Entscheidungsfindung voranbringen.

HINTERGRUND UND ZIELSETZUNG DER STUDIE

Die Diagnose und Abgrenzung submuköser Tumoren gilt als eine der Hauptindikationen des endoskopischen Ultraschalls (101, 142) Mehrere meist retrospektive Studien, die jeweils an einzelnen spezialisierten Zentren durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass die Endosonographie die Methode der Wahl ist, um erstens zwischen tatsächlichen intramuralen Tumoren und extraluminalen Kompressionen zu unterscheiden und zweitens, um die Morphologie submuköser Tumoren mit dem Ziel der Diagnosestellung darzustellen. Dennoch gibt es nur sehr wenige prospektive Studien außerhalb spezialisierter Zentren über die Treffsicherheit des endoskopischen Ultraschalls bei der Beurteilung der submukösen Tumoren.

Um im Vergleich mit der endoskopisch gestellten Diagnose die diagnostischen und differentialdiagnostischen Möglichkeiten des endoskopischen Ultraschalls bei der Beurteilung submuköser Tumoren auszuwerten, führten wir eine prospektive multizentrische Studie durch. Insgesamt nahmen 25 verschiedene Zentren innerhalb Deutschlands teil. Sie wurde über einen Zeitraum von zwei Jahren durchgeführt. Zwei Drittel dieser Zentren waren keine Universitätskliniken. Die Erfahrung der einzelnen Zentren wurde ebenfalls ausgewertet: insgesamt 7 Zentren hatten bis zum Studieneintritt mehr als 200 Patienten, 13 Zentren zwischen 100 und 200 Patienten und nur 5 Zentren weniger als 100 submuköse Tumoren endosonographisch diagnostiziert.

PATIENTEN UND METHODEN

1. Patientengut

150 Patienten wurden eingeschlossen, davon 78 Männer und 72 Frauen. Die Altersspanne reichte von 17 bis 88 Jahren, das mittlere Alter betrug 58,9 Jahre. Die Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, sobald im Rahmen einer Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes eine submuköse Läsion festgestellt wurde, die als tumorartige Struktur mit glatter Mukosaoberfläche beschrieben wurde. Die initiale Endoskopie wurde meist durch eine andere zuweisende Klinik oder Praxis ausgeführt. 25 initial eingeschlossene Patienten mussten ausgeschlossen werden, meistens aufgrund von Schwierigkeiten, den Fragebogen entsprechend korrekt auszufüllen, aber auch durch Verluste beim Follow-up.

2. Studiendurchführung

Der endoskopische Ultraschall wurde bei allen Patienten erst nach einer endoskopischen Untersuchung des oberen Gastrointestinaltrakts durchgeführt. Vor der endoskopischen und auch der echoendoskopischen Untersuchung wurde eine detaillierte Anamnese eines jeden Patienten erhoben.

Den Zuweisern, die die erste endoskopische Untersuchung durchgeführt hatten, wurde vor der endosonographischen Untersuchung ein erster Fragebogen vorgelegt. Auf diesem Fragebogen sollten die Zuweiser sich auf eine vorläufige endoskopische Diagnose festlegen, wobei sie in erster Linie versuchen sollten, zwischen einem tatsächlich intramuralen Tumoren oder einer extraluminalen Kompressionen zu unterscheiden. Wenn möglich sollten sie zudem differenzieren, ob es sich ihrer Meinung nach eher um einen benignen oder malignen Tumor handelt oder ob dies unklar sei. Danach wurde schließlich der endoskopische Ultraschall in Linksseitenlage unter Sedierung mittels Benzodiazepinen durchgeführt. Benutzt wurde in den meisten Fällen ein radial scannendes Echoendoskop (Olympus UM3, UM-20), nur 5 Zentren benutzten auch linear scannende Geräte (Pentax FG-UA32). Der die Endosonographie durchführende Untersucher sollte zuerst unterscheiden, ob es sich um einen intramuralen Tumor oder eine externe Kompression handelt. Falls die Diagnose einer extraluminalen Kompression gestellt wurde, sollte definiert werden, inwiefern ein normales, eventuell auch vergrößertes Organ oder eine pathologische Struktur wie beispielsweise ein Pankreastumor die Ursache war.

Wurde während der endosonographischen Untersuchung ein intramuraler Tumor diagnostiziert, wurde dieser hinsichtlich seiner Lokalisierung, Größe, Ursprungsschicht, Echomuster und seiner Randbeschaffenheit untersucht. Der Untersucher sollte zusätzlich angeben, ob der Tumor seiner Ansicht nach am ehesten - entsprechend den diagnostizierten endosonographischen Parametern - maligne oder benigne sei, oder ob dies unklar bliebe. Folgende Kriterien wurden von allen Studienteilnehmern einheitlich angewandt: die Diagnosestellung eines benignen Tumors sollte einer Raumforderung entsprechen, die sich kleiner als 3 cm darstellt, einen glatten Rand und ein homogenes Echomuster besitzt und es sollten keine Lymphknoten vorhanden sein. Bei einem Tumor, bei dem die Verdachtsdiagnose eines Malignoms entstand, sollten zwei der folgenden Kriterien vorhanden sein: größer als 3 cm, unregelmäßiger Rand, inhomogenes Echomuster sowie Vorhandensein von Lymphknoten größer als 1 cm.

Die endosonographisch gestellte Diagnose wurde daraufhin dem Zuweiser mitgeteilt. Durch weitere Fragebögen, die durch die einzelnen Zentren ausgefüllt wurden sowie durch telefonische Nachfragen, wurden Informationen gesammelt, inwiefern die endosonographische Diagnose das weitere Vorgehen verändert hat und auf welche Art und Weise das weitere Management erfolgte. Ein halbes Jahr später erfasste dann ein dritter Fragebogen, inwiefern innerhalb der vergangenen 6 Monate eine operative Maßnahme oder ein anderes bildgebendes Verfahren durchgeführt wurde, sowie ob Biopsien des Tumors vorlagen. Im Falle einer Biopsieentnahme oder einer Operation wurde die histopathologische Diagnosestellung dokumentiert.

3. Statistische Analyse

Die Daten der statistischen Analyse sind in Zahlen und Prozentangaben dargestellt. Vergleiche von Prozentangaben zwischen den unterschiedlichen Patientengruppen wurden durchgeführt, indem man den chi-square Test benutzte. Alle dokumentierten Unterschiede wurden erst dann als statistisch signifikant bezeichnet, wenn $p=0.05$ betrug.

ERGEBNISSE

1. Diagnosen

1.1. Submuköse Tumoren

Die endgültige Diagnose eines submuköser Tumors mit tatsächlicher intramuraler Lokalisation wurde bei insgesamt 102 Patienten erstellt. Die Diagnose wurde, falls möglich histopathologisch gesichert oder basierte bei mangelnder histopathologischer Bestätigung ausschließlich auf dem endosonographischen Befund. Die hierdurch erstellten Diagnosen sind in Tabelle I zusammengefasst.

Neoplasien mit intramuraler Lokalisation wurden bei 84 Patienten gefunden. Eine histopathologische Sicherung der Diagnose erfolgte bei 34 Patienten. 25 Patienten wurden operiert und bei 9 wurde eine Feinnadelbiopsie durchgeführt. Bei den verbleibenden Patienten wurde die Diagnose allein durch den endoskopischen Ultraschall erstellt. Eine zusätzliche Bestätigung der Diagnose durch andere bildgebende Verfahren fand nur bei zwei Patienten statt, durch eine Computertomographie (CT) und durch eine Kernspinnresonanztomographie (NMR). Bei 38 dieser Patienten wurde die Diagnose durch eine Kontrollendosonographie, die den gleichen Befund zeigte, 6 Monate später bestätigt.

Bei weiteren 18 Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines intramuralen submukösen Tumors, bestand die tumorähnliche Struktur aus Zysten, aberrantem Pankreasgewebe, Varizen oder anderem – wie in Tabelle I aufgelistet. Zur der Diagnosesicherung lag bei zwei Patienten ein operativer Befund vor – wobei es sich einmal um ein Magenulkus handelte und einmal um einen ösophagealen Spasmus, (bei Letzterem wurde endosonographisch die Diagnose Leiomyosarkom gestellt, aber intraoperativ wurde kein Tumor gefunden); bei 5 weiteren Patienten wurde biopsiert bzw. punktiert.

1.2. Extraluminale Impressionen

Bei 48 Patienten wurde die Diagnose einer extraluminalen Kompression gestellt. Diese Kompressionen wurden durch unterschiedlichste Organe meist ohne pathologische Veränderungen verursacht. Weitere Maßnahmen zur Diagnosesicherung wurden bei insgesamt 6 der 18 Patienten mit extraluminalen Kompressionen durchgeführt. Bei drei

Patienten lag ein CT-Befund vor, zwei wurden operiert. Beide wurden cholezystektomiert aufgrund chronischer Cholezystitis und ein weiterer unterzog sich einer ERCP, bei welcher man die endosonographisch vermutete Pseudozyste des Pankreas bestätigen konnte. Bei keinem dieser Patienten konnte 6 Monate später im Follow-up ein submuköser Tumor nachgewiesen werden.

2. Submuköse Tumoren und Symptomatik

Die einzelnen Symptome der in die Studie eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle II aufgeführt. Die Symptome waren in nur 67% der Fälle der entsprechenden Pathologie zuzuschreiben, d.h. beispielsweise Dysphagie, retrosternale Schmerzen oder Blutung bei Tumoren des Ösophagus und epigastrische Schmerzen oder Blutung bei Magentumoren. Die aufgeführten Symptome unterschieden sich nicht auf signifikante Weise bei Tumoren des Ösophagus oder des Magens.

Wenn man die echten submukösen Tumoren alleine in Betracht zieht, waren kleinere Tumoren (<3 cm) im Vergleich zu größeren in nur 63% der Fälle (n= 54), also weniger häufig, mit sogenannten typischen Symptomen vergesellschaftet. Bei den größeren Tumoren traten sogar bei 88% der Fälle (n= 34) typische Symptome auf. Diese Differenz war jedoch nicht ausgeprägt genug, um damit Rückschlüsse auf individuelle Situationen zu ziehen.

Mit Ausnahme der oberen gastrointestinalen Blutung – immerhin bei 21% der Patienten mit submukösen Tumoren, aber bei keinem mit extraluminalen Kompressionen ($p < 0.05$) - gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen echten submukösen Tumoren oder extraluminalen Kompressionen bezüglich der Symptomatik (Tabelle II). 39% der Patienten mit ösophagealen Tumoren (n=13) litten unter Dysphagie, ebenso wie alle drei Patienten mit Tumoren der Kardia.

3. Endoskopische Verdachtsdiagnosen

Verglichen mit dem so genannten Goldstandard, d.h. einer chirurgischen Intervention bei 28 Patienten, Biopsie bei 22 weiteren und Endosonographie inklusive Follow-up bei den verbleibenden 52 Patienten, wurde bei der initialen endoskopischen Untersuchung ein

submuköser Tumor bei nur 89 von den 102 Patienten mit submukösen Tumoren vermutet. Zudem war es bei der endoskopischen Untersuchung offensichtlich nicht möglich, zwischen echten Neoplasien oder anderen Pathologien wie z.B. Zysten zu unterscheiden. Bei drei Patienten beispielsweise, bei denen die Endosonographie Varizen diagnostizierte, hatte die endoskopische Voruntersuchung keinen derartigen Befund ergeben.

Aufgrund der Endoskopie konnte nur bei 14 von 48 Patienten mit extraluminalen Kompressionen eine korrekte Diagnose gestellt werden.

Bei der Differenzierung zwischen submukösem Tumor oder extraluminaler Kompression durch die Endoskopie betrug die Sensitivität 87%, die Spezifität 29%, der positiv prädiktive Wert 84% sowie der negativ prädiktive Wert 93%. Die endoskopische Diagnose identifizierte in der Mehrzahl der Fälle submuköse Tumoren korrekt, nicht aber die extraluminalen Kompressionen.

Bemerkenswert ist, dass immerhin acht Patienten mit der Enddiagnose Adenom bzw. Adenokarzinom eingeschlossen wurden, davon ein Patient aufgrund mangelnder Operabilität bei ausgeprägten Vorerkrankungen ohne histopathologischen Nachweis. Unter den sieben anderen befanden sich zwei Patienten mit bereits bekanntem Bronchialkarzinom mit ösophagealer Infiltration, bei den verbleibenden fünf wurden Adenome bzw. Adenokarzinome der Kardia nachgewiesen, wovon bei dreien dieser Patienten dies bereits bei wiederholten endoskopischen Voruntersuchungen vermutet worden war.

4. Treffsicherheit der Endosonographie

Nur wenige Patienten mit submukösem Tumor und noch weniger mit extraluminaler Kompression unterzogen sich anderen Verfahren, die in der Lage wären, eine korrekte Diagnose zu stellen, wie zum Beispiel einer Computertomographie – abgesehen von denen, die operiert oder biopsiert wurden. In Ermangelung eines Referenzstandards ist es deshalb sehr schwierig bei den Patienten, die weder biopsiert noch operiert wurden, die Sensitivität, die Spezifität und die prädiktiven Werte der Endosonographie zu beurteilen. Bei 38 Patienten wurden innerhalb der sechs nachfolgenden Monate wiederholt endosonographische Untersuchungen durchgeführt, die als Bestätigung der jeweilig erstellten Enddiagnose betrachtet werden können.

In der Gruppe der Patienten, die folglich als Patienten mit der Diagnose eines bestätigten submukösen Tumors (n= 82) oder einer extraluminalen Kompression (n=6) gelten dürfen, d.h. also nach Bestätigung des initialen endosonographischen Befundes durch Histologie, Durchführung eines anderen bildgebenden Verfahrens oder durch wiederholte endosonographische Untersuchungen (Follow-up), erwies sich die Endosonographie als ein sehr treffsicheres Verfahren. Die Sensitivität bezüglich der Differenzierung submuköser Tumor oder extraluminale Kompression betrug 92%, die Spezifität 100%, der positiv prädiktive Wert 100% sowie der negative prädiktive Wert ebenfalls 100%. Die Spezifität der Endosonographie mit 100% war somit signifikant höher als die der Endoskopie mit 29% ($p < 0,005$).

Die verbleibenden Patienten, davon 20 mit submukösem Tumor und 42 mit einer extraluminalen Kompression hatten keine weitere unabhängige Bestätigung ihrer endosonographisch gestellten Diagnose und wurden somit nicht in diese Analyse eingeschlossen.

Die Ergebnisse der endosonographischen Untersuchung bezüglich der Differenzierung der Dignität eines submukösen Tumors sind in Tabelle III dargestellt. Mittels Endosonographie konnten 80% der Patienten mit benignen Tumoren und 64% der Patienten mit malignen Tumoren korrekt diagnostiziert werden. Dies entspricht einer Sensitivität der Endosonographie bei der Bestimmung der Dignität eines submukösen Tumors von 64%, einer Spezifität von 80%, einem positiv prädiktivem Wert von 87% und einem negativ prädiktivem Wert von 78%. Diese Berechnung schließt alle atypischen benignen sowie malignen Tumoren mit histopathologischer Bestätigung, wie beispielsweise Adenome, Adenokarzinome oder Non-Hodgkin-Lymphome mit ein. Wenn jedoch ausschließlich submuköse Tumoren, d.h. 20 benigne und 7 maligne Tumoren muskulären oder neurogenen Ursprungs, in die Berechnung mit eingeschlossen wurden, waren die Werte deutlich besser. Bei diesen 27 Patienten betrug die Sensitivität der Endosonographie bei der Erkennung der Malignität 86%, die Spezifität 80%, der positiv prädiktive Wert 100% und der negativ prädiktive Wert ebenfalls 100%.

Bei dem retrospektiven Versuch eine Beziehung zwischen den unterschiedlichen Charakteristika submuköser Tumoren und der endosonographischen Diagnose herzustellen, wurde kein signifikanter Unterschied gefunden. Betrachtet man die Parameter (Tabelle III), die üblicherweise für die klinische Unterscheidung maligne oder benigne Anwendung finden,

wie zum Beispiel die Größe, wiesen 73% der benignen Tumoren aber nur 82% der malignen Tumoren einen Durchmesser größer als 3 cm auf.

Für die wichtigsten Untergruppen submuköser Tumoren sind die einzelnen Diagnosen in Tabelle IV im Detail dargestellt. Die Endosonographie klassifizierte 11 von 15 Leiomyomen korrekt inklusive eines Leiomyofibrom und identifizierte alle als ausschließlich benigne Tumoren. Von den 7 Leiomyosarkomen und Neurosarkomen, erkannte die Endosonographie 3 korrekt als Leiomyosarkome und die restlichen als Tumoren undefinierbaren Ursprungs. Dennoch wurden insgesamt 6 der 7 oben genannten Tumoren korrekt als maligne und nur einer als unklar klassifiziert.

Tabelle I. Diagnosen der 150 eingeschlossenen Patienten

Strukturen	n	Insgesamt	Histopathologische Bestätigung
Submuköse Tumoren		102	
<i>Neoplasien</i>			
Histopathologisch bestätigte Tumoren		34	Operation (25) oder Biopsie (9)
Benigne	23		
Maligne	11		
Leiomyom	14		
Leiomyofibrom	2		
Leiomyosarkom	5		
Lipom	2		
Neurinom (Schwannom)	1		
Neuro(fibro)sarkom	2		
Adenom *	3		
Adenokarzinom *	4		
Unklar	1		
Diagnose basierend auf EUS-Befund		50	
Wahrscheinlich benigne	49		
Wahrscheinlich maligne [†]	1		
Wahrscheinlich Leiomyom	30		2 bestätigt durch CT, 1 durch NMR
Wahrscheinlich Lipom	3		
Wahrscheinlich Fibrom	1		
Wahrscheinlich Papillom	1		
Wahrscheinlich Adenokarzinom [†]	1		
Unklar	14		Keine eindeutige Diagnose; 11 wahrscheinlich benigne, 3 unklar
<i>Andere submuköse Tumoren</i>		18	
Zyste	6		1 (Biopsie)
Varize	3		–
Aberrantes Pankreasgewebe	4		2 (tiefe Biopsie)
Gastritis cystica polyposa	1		1 (tiefe Biopsie)
Hyperplastisch Riesenfallen	1		–
Ösophagealer Spasmus	1		1 (Operation)
Magenulkus	2		1 (tiefe Biopsie), 1 (Operation)

Strukturen	n	Insgesamt	Histopathologische Bestätigung
Extraluminale Kompressionen		48	
<i>Normale anatomische Strukturen</i>		36	0
Milz	11		
Milzgefäße	10		
Leber	2		
Gallenblase	5		
Darm	1		
Wirbelkörper	1		
Pankreas	2		
Keine Ursache gefunden	4		
<i>Pathologische Strukturen</i>		11	
Vergrößerte Gallenblase	2		2 (Cholezystektomie)
Leberzysten	1		
Splenomegalie	1		
Aneurysma der Milzarterie	2		
Pseudozyste des Pankreas	1		
Vergrößerte Lymphknoten	2		1 Hypernephrom, 1 Ursache unbekannt
Nierenzysten	1		
Extramurale Kollateralgefäße	1		Portale Hypertension
Unbestimmte Struktur		1	

BEMERKUNGEN:

* Bei diesen 7 Tumoren wurde durch die Endoskopie die Diagnose eines eher benignen Tumors gestellt; der EUS diagnostizierte einen malignen Tumor unklarer Herkunft bei einem der 4 malignen Tumoren (ein duodenales Non-Hodgkin Lymphom), aber einen benignen submukösen Tumor bei den 3 verbleibenden malignen Tumoren. Bei den 3 Polypen, stellte der EUS einmal die Diagnose eines epithelialen Polypen und zweimal die eines benignen submukösen Tumors.

† Der Patient war wegen schwerster Herzinsuffizienz inoperabel.

Tabelle II. Symptomatik der 150 eingeschlossenen Patienten

Tumoren	n	<i>Insgesamt</i>	%
Ösophageale Tumoren		22	100
Keine Symptome	7		32
Dysphagie	7		32
Retrosternale Schmerzen	2		9
Sodbrennen	2		9
Epigastrische Schmerzen/Dyspepsie	3		14
Obere gastrointestinale Blutung	1		4
Tumoren des Magens		113	100
Keine Symptome	22		19
Epigastrische Schmerzen/Dyspepsie	71		63
Retrosternale Schmerzen	2		2
Obere gastrointestinale Blutung	8		7
Übelkeit und Erbrechen	4		3,5
Dysphagie	4		3,5
Gewichtsverlust	2		2
Duodenale Tumoren		15	100
Keine Symptome	4		27
Epigastrische Schmerzen/Dyspepsie	7		46
Gewichtsverlust	2		13
Sodbrennen	1		7
Pankreatitis	1		7

Tabelle III. Treffsicherheit des EUS bei der Beurteilung maligner SMTs und spezifische endosonographische Parameter benigner und maligner Tumoren

	Benigne Tumoren (n = 30)*		Maligne Tumoren (n = 11)	
	(n)	(%)	(n)	(%)
<i>EUS Diagnose korrekt</i>	24	80	7	64
<i>EUS Parameter</i>				
<i>Tumorgröße (Mittelwert)</i>	4.0 cm		4.1 cm	
<i>Echomuster</i>				
Homogen	13	43	4	36
Homogen mit zentraler Inhomogenität	2	7	1	9
Diffus inhomogen	12	40	6	55
Keine Details bekannt	3	10	–	–
<i>Äußerer Rand</i>				
Glatt	24	80	9	82
Irregulär	3	10	2	18
Keine Details bekannt	3	10	–	–
<i>Grösse > 3 cm</i>	22	73	9	82

BEMERKUNGEN:

Nur solche Patienten sind inbegriffen, bei denen die histopathologisch bestätigte Diagnose eines benignen oder malignen submukösen Tumors vorlag. Keiner der aufgelisteten Parameter unterschied sich auf signifikante Art und Weise in beiden Gruppen (benigne and maligne Tumoren, $P = 0,65$).

* Diese benignen Tumoren bestehen aus 23 benignen echten submukösen Tumoren und 7 aus anderen benignen submukösen Strukturen mit histopathologischer Bestätigung wie in Tabelle I aufgeführt.

Tabelle IV. Endosonographische Diagnosen bei histologisch bestätigten SMTs und anderen Strukturen

Histologische Diagnose	EUS Diagnose	
	Tumortyp	maligne/benigne
14 Leiomyome	11 myogen 3 unbestimmt	14 benigne
1 Leiomyofibrom	1 unbestimmt	1 benigne
1 Neurinom (Schwannom)	1 atypischer zystischer Tumor	1 benigne
5 Leiomyosarkome	2 myogen 3 unbestimmt	4 maligne 1 unbestimmt
1 Neurofibrosarkom	1 myogen	1 maligne
1 Neurosarkom	1 unbestimmt	1 maligne
2 aberrantes Pankreasgewebe	2 Zysten	1 benigne 1 unbestimmt
1 Zyste	1 Zyste	1 benigne
1 Gastritis cystica polyposa	1 Zyste	1 benigne

DISKUSSION

Die Ergebnisse der vorliegenden Multizenterstudie zeigen, dass die Endosonographie unter Routinebedingungen, wie sie bei dieser Studie vorlagen, ein sehr treffsicheres Verfahren darstellt und der Endoskopie bei der korrekten Differenzierung zwischen intramuralen Tumoren und extraluminalen Kompressionen deutlich überlegen ist. Dennoch besitzen beide Methoden nur in beschränktem Maße die Fähigkeit, zwischen benignen und malignen submukösen Tumoren zu unterscheiden. In der Vergangenheit haben zahlreiche, meist retrospektive Studien dieses Thema ausführlich diskutiert und auch bereits in Übersichtsartikeln zusammengefasst (94). Basierend auf diesen Publikationen herrscht eine breite Übereinstimmung, die sich auch in bereits erstellten Richtlinien (17, 18, 124) und Konsenspapieren (4, 26) wiederfindet, dass die Endosonographie sehr wohl in der Lage ist, exakt zwischen submukösen Tumoren oder extraluminalen Kompressionen zu unterscheiden, aber die Differenzierung zwischen malignen oder benignen Tumoren wesentlich weniger zuverlässig ist – auch wenn die Ergebnisse einzelner Studien in diesem Punkt auseinander wichen. Diese Ergebnisse werden im Wesentlichen durch die vorliegende prospektive Multizenterstudie bestätigt. Im Hinblick auf die Differenzierung zwischen malignen und benignen Tumoren sind die Ergebnisse sogar noch etwas schlechter (94). Limitierend wirkt bei dieser und auch bei allen früheren Studien jedoch, dass eine zuverlässige histopathologische Bestätigung nur bei operierten Patienten verfügbar ist, was klarerweise zu einer Auswahl von Fällen mit symptomatischen, großen sowie malignitätsverdächtigen Tumoren führt. Für den durchschnittlichen submukösen Tumor, der lediglich endoskopisch oder endosonographisch kontrolliert wird, liegt dagegen meist keine histologische Diagnose vor.

Sobald ein submuköser Tumor diagnostiziert wird, stellt sich die Frage, ob es sich um einen echten submukösen Tumor handelt oder nur eine extraluminale Kompression. Diese Frage kann weitgehend korrekt durch die Endosonographie beantwortet werden, was umso bedeutsamer ist, als die meisten extraluminalen Kompressionen durch normale, nicht pathologische Strukturen erfolgen. In diesen Fällen ist dann weder weitere Diagnostik noch ein Follow-up notwendig. Sobald es sich jedoch um einen intramuralen Tumor handelt, wird die Problematik komplexer. Trotz der reichhaltigen Literatur gibt es hier verhältnismäßig wenige Angaben über das weitere Procedere und Management dieser Patienten.

In der Mehrzahl der Fälle sind submuköse Tumoren Zufallsbefunde. Sie werden meist im Rahmen einer endoskopischen Routineuntersuchung des oberen Gastrointestinaltrakts entdeckt. Wenn sie kleiner und asymptomatisch sind, besteht das Hauptanliegen in erster Linie, eventuell vorhandene Malignität auszuschließen, welche eine Indikation zur Operation darstellt. Bei allen anderen Fällen mit benignen, asymptomatischen, insbesondere kleineren Tumoren stellt das endosonographische Follow-up eine echte Alternative zur operativen Resektion dar. Patienten mit submukösen Tumoren sollten jedoch auf jeden Fall dann operiert werden, wenn sie eindeutige Symptome aufweisen, beispielsweise die einer oberen gastrointestinalen Blutung oder Dysphagie. Bei Patienten mit unspezifischen Symptomen, wie zum Beispiel Oberbauchschmerzen, ist der Zusammenhang zwischen Tumor und Symptomatik schwieriger herzustellen, insbesondere, wenn es sich um einen kleinen submukösen Tumor handelt.

Die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren bleibt wie bereits erwähnt schwierig. Dies wird zusätzlich erschwert durch die oft zweifelhafte Dignität dieser Tumoren. Mehrfach wurden in Fallberichten und Follow-up Studien Tumorrezidive und Metastasenbildung nach bereits erfolgter operativer Resektion mit initial benigner Klassifizierung beschrieben (3, 8, 70, 78, 89, 105, 126). Neuere Studien haben diese Tumoren als so genannte gastrointestinale Stromatumoren bezeichnet. Dies erfolgte angesichts der Tatsache, dass abgesehen von den Tumoren, die eindeutig als Tumoren mit Geweben muskulären oder neurogenen Ursprungs klassifiziert werden können, die meisten submukösen Tumoren eine inkomplette Differenzierung oder gemischte Gewebestrukturen zeigen (115). Gastrointestinale Stromatumoren weisen im allgemeinen eine niedergradige Differenzierung auf und metastasieren letztendlich in 17% (89) oder 19% (3) der Fälle. Eine neuere Analyse von 1004 Patienten, die diese Tumoren bestehend aus glatter Muskulatur bzw. Stromazellen mit unterschiedlicher Lokalisation aufwiesen (u.a. 53 ösophageale Strukturen und 524 des Magens), zeigte eine etwas bessere Prognose für ösophageale Tumoren als für die des Magens. Eine multivariable Analyse derselben Studie zeigte, dass Tumorlokalisation, Größe, Mitoseindex sowie Alter der Patienten völlig unabhängige Risikofaktoren waren (33).

Unter allen Kriterien, die in den meisten Studien zur Abschätzung des Malignitätsrisikos genannt werden, ist die Tumorgröße sicherlich dasjenige, das mittels Endoskopie, Endosonographie, Ultraschall oder Computertomographie am leichtesten bestimmt werden kann. Meistens wird als Grenzgröße ein Durchmesser zwischen 5 und 10 cm angegeben,

wobei es keinerlei Garantie gibt, dass kleinere Tumoren zuverlässig gutartig sind. Eine Einführung histologischer Richtlinien wurde demzufolge versucht. Suster schlug eine Reihe von unterschiedlichen, auf histologischer Beurteilung basierenden Risikofaktoren vor. Sobald zwei oder mehr dieser Risikofaktoren vorliegen, sollte der zu beurteilende Tumor als malignitätsverdächtig betrachtet werden (115). Weitere Methoden zur Beurteilung der Gewebestrukturen befinden sich im Entstehen (31, 65).

Auch wenn die Fähigkeit der Endosonographie zwischen gut- oder bösartigen Strukturen zu unterscheiden limitiert ist, wie viele meist retrospektive Studien zeigen, bleiben doch einige Parameter wie Größe, internes Gewebemuster, Tumorrand sowie die Präsenz von Lymphknoten, die - wie bei anderen bildgebenden Verfahren übrigens auch - Zeichen für ein erhöhtes Malignitätsrisiko darstellen (27, 83, 94).

Ein weiteres Problem besteht in der Frage, ob es sinnvoll ist endoskopisch aggressiv Biopsien des verdächtigen Tumors zu entnehmen. Endoskopische Routinebiopsien erweisen sich meist als zu oberflächlich. Biopsien größerer Gewebeanteile – nachdem durch eine endosonographische Voruntersuchung das Vorhandensein von Blutgefäßen im zu biopsierenden Bereich ausgeschlossen wurde – erschweren jedoch später oft die operative Enukleation insbesondere im Ösophagus (135) und beeinträchtigen das Ergebnis der zytologischen Analyse (31). Trotz allem wurden zahlreiche endoskopische Verfahren entwickelt, entweder nach vorausgehender Visualisierung durch den endoskopischen Ultraschall (25) oder mittels endosonographisch gesteuerter Feinnadelbiopsie (41, 45, 73, 131). Letztere Technik wird in der Mehrzahl aller Publikationen beschrieben. In der Regel lässt sich jedoch die Diagnose des jeweiligen Gewebetyps, zum Beispiel lipomatöser Tumor oder myogener Tumor, wiederum wesentlich leichter stellen als die Differenzierung zwischen benignen oder malignen Neoplasien.

Ein weiteres Anwendungspotential der Endosonographie, welches auch bereits häufig in der Literatur diskutiert wird, könnte in der Auswahl von Patienten mit submukösen Tumoren liegen, bei denen man eine endoskopische Tumorsektion in Abhängigkeit von Größe und Lokalisation durchführen könnte (55, 85, 111, 117, 130).

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Dissertation basiert auf einer prospektiven, multizentrischen Studie über die Wertigkeit des endoskopischen Ultraschalls zur Diagnostik submuköser Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes. Die Studie umfasst 150 konsekutiv eingeschlossene Patienten, die innerhalb der Einschlussperiode aufgrund der endoskopisch gestellten Verdachtsdiagnose eines submukösen Tumors in eines der 25 teilnehmenden Zentren überwiesen wurden.

Die Endosonographie erwies sich als ein nützliches Verfahren, komplementär zur Endoskopie, bei der Bewertung submuköser Tumoren. Bei der Abgrenzung eines submukösen Tumors von einer extraluminalen Kompression zeigte die Endosonographie eine hohe Treffsicherheit. Sie ermöglichte es, bereits ein Drittel aller Patienten mit Verdacht auf einen submukösen Tumor durch die Diagnose einer extraluminalen Kompressionen auszusondern. Bei beinahe 90% dieser Patienten erfolgte keine weitere Diagnostik oder Monitoring bezüglich des vermuteten submukösen Tumors.

Bei den verbleibenden Patienten mit genuinen submukösen Tumoren war der endoskopische Ultraschall in der Lage, detaillierte Informationen über deren Ausbreitung, Ursprungsschicht und Struktur zu liefern und somit eine vorläufige Diagnose zu erstellen. Die Fähigkeit der Endosonographie zwischen benignen und malignen submukösen Tumoren zu unterscheiden, war jedoch begrenzt: in der vorliegenden Studie gelang dies bei nur 64% der Fälle.

In der Kombination von klinischen Parametern wie Patientenalter, Tumorgröße und Lokalisation sowie histologischen Parametern besteht wohl das beste Mittel zur Beurteilung des Malignitätsrisikos. Trotzdem müssen zuverlässige Methoden zur Gewebediagnostik gefunden werden.

Schlussfolgernd kann man sagen, dass die Endosonographie wesentlich für die Bewertung submuköser Tumoren ist. Die hierdurch gewonnenen morphologischen Informationen können sehr wohl dazu beitragen, das weitere Management dieser Patienten im klinischen Alltag zu beeinflussen. Die Rolle der endosonographischen Feinnadelpunktion muss weiter evaluiert werden.

Anhang: Liste der teilnehmenden Zentren (German EUS Club)

Berlin

- Abteilung für Innere Medizin / Gastroenterologie, Klinikum Benjamin Franklin Hospital (T. Zimmer)
- Abteilung für Chirurgie und chirurgische Onkologie, Robert Rössle Klinik (P. Schlag, M. Hünerbein)

Chemnitz

- Klinik für Innere Medizin/Station 19, Klinikum Chemnitz GmbH (W. Baronius)

Delmenhorst

- Abteilung für Innere Medizin, St. Josef-Stift (W. Pape)

Erfurt

- Abteilung für Innere Medizin, Klinikum Erfurt GmbH (A. Gretschel)

Essen

- Abteilung für Innere Medizin/Gastroenterologie, Universitätsklinik Essen (U. Rosien)

Fulda

- II. Medizinische Klinik, Städtisches Krankenhaus Fulda (D. Jaspersen)

Hamburg

- I. Medizinische Klinik, Allgemeines Krankenhaus St. Georg (R. Wassmuth)

Heilbronn

- Abteilung für Innere Medizin/Endoskopie, Städtisches Krankenhaus Heilbronn (W.D. Strohm)

Jena

- Abteilung für Innere Medizin/Endoskopie, Klinikum der Friedrich Schiller Universität (U. Will, H. Bosseckert)

Kaiserslautern

- I. Medizinische Klinik, Städtisches Krankenhaus (P. Hammann)

Kaufbeuren

- Abteilung für Innere Medizin/Gastroenterologie, Krankenhauszweckverband Kaufbeuren (M. Strobel, B. Griesshammer)

Kiel

- I. Medizinische Klinik, Klinikum der C.-Albrechts-Universität (U.R. Fölsch)

Köln

- Innere Medizin I, Universitätsklinikum Köln (M. Menges)

Lübeck

- Abteilung für Innere Medizin/Endoskopie, Städtisches Krankenhaus Süd (E. Burmester)

Ludwigshafen/Rhein

- Medizinische Klinik C, Städtisches Klinikum Ludwigshafen (J.F. Riemann)

München

- II. Medizinische Klinik, Technische Universität München, Klinikum Rechts der Isar (T. Rösch, R. Lorenz, H.D. Allescher)
- I. Abteilung für Innere Medizin, Städtisches Krankenhaus Neuperlach (D. Vogler, W. Schmitt)
- II. Abteilung für Innere Medizin, Städtisches Krankenhaus Bogenhausen (J. Fischer)
- Abteilung für Innere Medizin/Klinik A, Stiftsklinik Augustinum (N. Frank)

Neuss

- II. Medizinische Klinik, Städtische Kliniken Neuss, (E. Maier)

Oberhausen

- Abteilung für Innere Medizin/Endoskopie, Evangelisches Krankenhaus Oberhausen (U. Kindler)

Rostock

- Abteilung für Innere Medizin/Endoskopie, Universitätsklinik Rostock (A.Holle)

Schwerin

- Abteilung für Gastroenterologie/Endoskopie, Klinikum Schwerin (N.Bank)

Ulm

- I. Abteilung für Innere Medizin, Universitätsklinikum Ulm (B.Glasbrenner)

Literaturverzeichnis

1. Ahmad NA, Lewis JD, Ginsberg GG, Rosato EF, Morris JB, Kochman ML. EUS in preoperative staging of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 52: 463-8, 2000.
2. Ando N, Goto H, Niwa Y, Hirooka Y, Ohmiya N, Nagasaka T, Hayakawa T. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc* 55: 37-43, 2002.
3. Aelman HD, Helwig EB. Gastric epitheloid leiomyoma and leiomyosarcoma (leiomyoblastoma). *Cancer* 38: 708-28, 1976.
4. Armengol-Miro JR, Benjamin S, Binmoeller K, Boyce HW, Caletti GC, Classen M, Cotton PB, Geenen JE, Hawes RH, Kawai K, Lambert R, Lehmann G, Lightdale C, Rey JF, Riemann JF, Rösch T, Sivak MV, Soehendra N, Tio TL, Yamao K, Yasuda K, Zuccaro G. Clinical applications of endoscopic ultrasonography in gastroenterology-state of the art, 1993: results of a consensus conference, Orlando, Florida, 19 January 1993. *Endoscopy* 25: 35-66, 1993.
5. ASGE. ASGE guideline: complications of EUS. *Gastrointest Endosc* 61: 8-12, 2005.
6. ASGE. Complications of Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 55 (7): 784-93, 2002.
7. ASGE Technology Comitee. Gastrointestinal endoscopes-technology status evaluation report. *Gastrointest Endosc* 58 (6), 2003.
8. Ballarini C, Intra M, Ceretti AP, Prestipino F, Bianchi FM, Sparacio F, Berti E, Perrone S, Silva F. Gastrointestinal stromal tumors: a "benign" tumor with hepatic metastasis after 11 years. *Tumori* 84: 78-81, 1998.
9. Barawi M, Gottlieb K, Cunha B, Portis M, Gress F. A prospective Evaluation of the incidence of bacteremia associated with EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 53: 189-92, 2001.
10. Bentz JS, Kochan ML, Faigel DO, Ginsberg GG, Smith DB, Gupta PK. Endoscopic ultrasound-guided real-time fine needle aspiration: clinicopathologic features of 60 patients. *Diagn Cytopathol* 18: 98-109, 1998.
11. Bhutani MS, Hoffman BJ, Reed C. Endosonographic diagnosis of an esophageal duplication cyst. *Endoscopy* 28: 396-7, 1996.

12. Bolondi L, Caletti GC, Casanova P, Villanacci V, Grigioni W, Labo G. Problems and variations in the interpretation of the ultrasound feature of the normal upper and lower GI tract wall. *Scand J Gastroenterol* 21 (suppl. 123): 16-26, 1986.
13. Bolondi L, Casanova P, Santi V, Caletti GC, Barbara L, Labo G. Sonographic appearance of the normal gastric wall: an *in vitro* study. *Ultrasound Med Biol* 12: 991-998, 1986.
14. Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, Gerdes H, Urmacher C, Brennan MF. Preoperative staging of esophageal cancer: Comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 181: 419-25, 1991.
15. Botet JF, Lightdale CJ. Endoscopic sonography of the upper GI tract. *AJR* 156: 63-8, 1991.
16. Boyce GA, Sivak MV Jr, Rösch T, Classen M, Fleischer DE, Boyce HW Jr., Lightdale CJ, Botet JF, Hawes RH, Lehman GA. Evaluation of submucosal upper gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 37: 449-54, 1991.
17. Caletti G, Devière J, Fockens P, Lees WR, Mortensen B, Ødegaard S, Rösch T, Souquet JC, Vilmann P. Guidelines of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE): endoscopic ultrasonography, part I: technique and upper gastrointestinal tract. *Endoscopy* 28: 474-9, 1996.
18. Caletti G, Devière J, Fockens P, Lees WR, Mortensen MB, Ødegaard S, Rösch T, Souquet JC, Vilmann P. Guidelines of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), part II: retroperitoneum and large bowel, training. *Endoscopy* 28: 626-8, 1996.
19. Caletti G, Ferrari A, Brocchi E, Barbara L. Accuracy of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of gastric cancer and lymphoma. *Surgery* 113: 14-27, 1993.
20. Caletti G, Fusaroli P, Bocus P. Endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 30: 198-221, 1998.
21. Caletti G, Fusaroli P, Togliani T. EUS in MALT lymphoma. *Gastrointest Endosc* 56 ((suppl 4)): S21-6, 2002.
22. Caletti G, Zani L, Bolondi L, Brocchi E, Rollo V, Barbara L. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of gastric submucosal tumor. *Gastrointest Endosc* 35: 413-8, 1989.
23. Caletti GC, Bolondi L, Labo G. Ultrasonic endoscopy-the gastrointestinal wall. *Scand J Gastroenterol* 19 (suppl. 102): 5-8, 1984.

24. Caletti GC, Brocchi E, Baraldini M, Ferrari A, Gibilaro M, Barbara L. Assessment of portal hypertension by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 36: S21-7, 1990.
25. Caletti GC, Brocchi E, Ferrari A, Bonora G, Santini D, Mazzoleni G, Barbara L. Guillotine needle biopsy as a supplement to endosonography in the diagnosis of gastric submucosal tumors. *Endoscopy* 23: 251-4, 1991.
26. Caletti GC, Ødegaard S, Rösch T, Sivak MV, Tio TL, Yasuda K. Working part report: endoscopic ultrasonography (EUS). *Am J Gastroenterol* 89 ((Suppl)): S138-S143, 1994.
27. Chak A, Canto MI, Rösch T, Dittler HJ, Hawes RH, Tio TL, Lightdale CJ, Boyce HW, Scheiman J, Carpenter SL, Van Dam J, Kochman ML, Sivak MV. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc* 45: 468-73, 1997.
28. Das A, Sivak MV Jr, Chak A. Cervical esophageal perforation during EUS: a national survey. *Gastrointest Endosc* 53: 599-602, 2001.
29. DiMagno EP, Buxton JL, Regan PT, Hattery RR, Wilson DA, Suarez JR, Green PS. Ultrasonic endoscope. *Lancet* 1 (8169): 629-31, 1980.
30. Dimagno EP, Regan PT, Clain JE, James EM, Buxton JL. Human endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology* 83 (4): 824-9, 1982.
31. Dodd LG, Nelson RC, Mooney EE, Gottfried M. Fine-needle aspiration of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 109: 439-43, 1998.
32. Eisen GM, Baron TH, Domonitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF, Mallery JS, Raddawi HM, Vargo JJ 2nd, Waring JP, Fanelle RD, Wheeler-Harbaugh J. Complications of upper GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 55: 784-93, 2002.
33. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 23: 82-7, 1999.
34. Evans HL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A study of 56 cases followed for a minimum of 10 years. *Cancer* 56: 2242-50, 1985.
35. Fockens P, Johnson TG, Van Dullemen HM, Huibregste K, Tytgat GN. Endosonographic imaging of pancreatic pseudocysts before endoscopic transmural drainage. *Endoscopy* 46: 412-5, 1997.

36. Fockens P, Vandenbrande JHM, Van Dullemen HM, van Lanschot JJ, Tytgat GN. Endosonographic T-staging of esophageal carcinoma: a learning curve. *Gastrointest Endosc* 44: 58-62, 1996.
37. Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 103: 41-7, 1995.
38. Furukawa H, Okada S, Saisho H, Ariyama J, Karasawa E, Nakaizuma A, Nakazawa S, Murakami K, Kakizoe T. Clinicopathologic features of small pancreatic adenocarcinoma. A collective study. *Cancer* 78: 986-90, 1996.
39. Geller A, Wang KK, DiMagno EP. Diagnosis of foregut duplication cysts by endoscopic ultrasonography. *gastroenterology* 109: 838-42, 1995.
40. Giovannini M, Bernardini D, Seitz JF. Cystogastrostomy entirely performed under endosonography guidance for pancreatic pseudocysts: results in six patients. *Gastrointest Endosc* 48: 200-3, 1998.
41. Giovannini M, Seitz JF, Monges G, Perrier H, Rabbia I. Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients. *Endoscopy* 27: 171-7, 1995.
42. Glaser F, Schlag P, Herfarth C. Endorectal ultrasonography for the assessment of invasive rectal tumors and lymph node involvement. *Br J Surg* 77: 833-7, 1990.
43. Glover JR, Shorvon PJ, Lees WR. Endoscopic ultrasound for localization of islet cell tumors. *Gut* 33: 108-110, 1992.
44. Gress F, Chen YK, Sherman S, Savides T, Zaidi S, Jaffe P, Lehman G, Wonn MJ, Hawes R. Experience with a catheter-based ultrasound probe in the bile duct and pancreas. *Endoscopy* 27: 178-84, 1995.
45. Gress F, Savides TJ, Sandler A, Kesler K, Conces D, Cummings O, Mathur P, Ikenberry S, Bilderback S, Hawes R. Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography, and computed tomograph in the preoperative staging of non-small-cell lung cancer: a comparative study. *Ann Intern Med* 127: 604-12, 1997.
46. Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ciaccia D, Ikenberry S, Lehman G. A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomographically-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain. *Am J Gastroenterol* 94: 900-5, 1999.
47. 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* 50: 786-91, 1999.
48. Harewood GC, Wiersema MJ, Nelson H, Maccarty RL, Olson JE, Clain JE, Ahlquist DA, Jondal ML. A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology* 123: 24-32, 2002.
 49. Hildebrandt U. Transrectal endosonographic technique. Demeter Verlag ed. Munich: in Dancygier H, Classen M, p. 13-6, 1989.
 50. Hirata N, Kawamoto K, Ueyama T, Masuda K, Utsunomiya T, Kuwano H. Using endosonography to assess the effects of neoadjuvant therapy in patients with advanced esophageal cancer. *AJR* 169: 485-91, 1997.
 51. Hoffman BJ, Knopple WL, Bhutani MS, Verne GN, Hawes RH. Treatment of achalasia by injection of botulinum toxin under endoscopic ultrasound guidance. *Gastrointest Endosc* 45: 77-9, 1997.
 52. Hordijk ML. Restaging after radiotherapy and chemotherapy: value of endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 5: 601-8, 1995.
 53. Howard TJ, Chin AC, Streib EW, Kopecky KK, Wiebke EA. Value of helical computed tomography, angiography, and endoscopic ultrasound in determining resectability of periampullary carcinoma. *Am J Surg* 174: 237-41, 1997.
 54. Hunt GC, Rader AE, Faigel DO. A comparison between CD-117 positive GI stromal tumors and CD-117 negative GI spindle cell tumors. *Gastrointest Endosc* 57 (4): 469-74, 2003.
 55. Hyun JH, Jeon YT, Chun HJ, Lee HS, Lee SW, Song CW, Choi JH, Um SH, Kim CD, Ryu HS. Endoscopic resection of submucosal tumor of the esophagus: results in 62 patients. *Endoscopy* 29: 165-70, 1997.
 56. Intensivmedizin: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Leitlinien zur Sedierung und Analgesie von Patienten durch Nicht-Anästhesisten. *Anästh. Intensivmed.* 43: 639-41, 2003.
 57. Isenberg G, Chak A, Canto MI, Levitan N, Clayman J, Pollack BJ, Sivak MV Jr. Endoscopic ultrasound in restaging of esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Gastrointest Endosc* 48: 158-63, 1998.
 58. Janssen J, König K, Knop-Hammad V, Johanns W, Greiner L. Frequency of bacteriemia after linear EUS of the upper GI tract with and without FNA. *Gastrointest Endosc* 59: 339-44, 2004.

59. Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, Prass M, Schulz HU, Malfertheiner P. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc* 55: 507-11, 2002.
60. Kallimanis GE, Gupta PK, Al-Kawas FH, Tio LT, Benjamin SB, Bertagnolli ME, Nguyen CC, Gomes MN, Fleischer DE. Endoscopic ultrasound for staging esophageal cancer, with or without dilatation, is clinically important and safe. *Gastrointest Endosc* 41 (6): 540-6, 1995.
61. Kaufman AR, Sivak MV. Endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of pancreatic disease. *Gastrointest Endosc* 35: 214-9, 1989.
62. Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderich P, Cullingworth J, Gathercole L, Smith MA. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut* 49: 534-39, 2001.
63. Kimmey MB, Martin RW, Hagitt RC, Wang KY, Franklin DW, Silverstein F. Histologic correlates of gastrointestinal ultrasound images. *Gastroenterology* 96: 433-441, 1989.
64. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the intestinal cells of Cajal. *Am J Pathol* 152: 259-69, 1998.
65. King R, Quinonez GE, Gough JC. Fine needle aspiration biopsy diagnosis of a gastrointestinal stromal tumor utilizing transmission electron microscopy. *Acta Cytol* 40: 581-4, 1996.
66. Lattarulo S, Ugenti I, Ferrarese F, Fabiano G. *Chir Ita*. Gastrointestinal stromal Tumors: current issues. *Chir Ital* 55 ((2)): 219-26, 2003.
67. Lee YTN. Leiomyosarcoma of the gastrointestinal tract: general pattern of metastasis and recurrence. *Cancer Treatment Rev* 10: 91-101, 1983.
68. Levi MJ, Norton ID, Wiersema MJ, Schwartz DA, Clain JE, Vasquez-Sequeiros E, Rosenthal DL. Prospective risk assessment of bacteremia and other infectious complications in patients undergoing EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 57: 672-8, 2003.
69. Li SQ, O'Leary TJ, Buchner SN, Przygodzki RM, Sobin LH, Erozn YS, Rosenthal DL. Fine needle aspiration of gastrointestinal stromal tumors. *Acta Cytol* 45: 9-17, 2001.
70. Ludwig DJ, Traverso LW. Gut stromal tumors and their clinical behavior. *Am J Surg* 173: 390-4, 1997.

71. Lux G, Heyder N. Endoscopic ultrasonography of the pancreas. Technical aspects. *Scand J Gastroenterol* 21 (suppl. 123): 112-8, 1986.
72. Marusch F, Koch A, Schmidt U, Zippel R, Geissler S, Pross M, Roessner A, Kockerling F, Gastinger I, Lippert H. Routine use of transrectal ultrasound in rectal carcinom: results of a prospective multicenter study. *Endoscopy* 34: 385-90, 2002.
73. Matsui M, Goto H, Niwa Y, Arisawa T, Hirooka Y, Kameyama H, Hayakawa S, Nomura N, Hosoi T, Shinkai M, Kojima S, Hayakawa T. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy (EUS-FNAB) in the diagnosis of upper gastrointestinal submucosal tumors [abstract]. *gastroenterology* 114: A220, 1998.
74. Mertz HR, Sechopoulos P, Delbecke D, Leach SD. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 52: 367-71, 2000.
75. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential Diagnosis. *Virchows Arch.* 438 ((1)): 1-12, 2001.
76. Miettinen M, Majidi M Lasota J. *Eur J Cancer.* Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 38 (Suppl 5): S39-51, 2002.
77. Miettinen M, Virloainen M, Sarlomo-Rikala M. *Am J Surg Pathol* 1995;19:207-16. Gastrointestinal stromal tumors: value of CD84 in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 19: 207-16, 1995.
78. Miller KA, Rubnitz Me, Roth SI. Late recurrence (33 years) of a gastric epitheloid stromal tumor (leiomyoblastoma) with low malignant potential. *Arch Pathol Lab Med* 112: 86-90, 1988.
79. Morrissey K, Cho ES, Gray GF, Thorbjarnarson B. Muscular tumors of the stomach: clinical and pathological study in 113 cases. *Ann Surg* 178: 148-55, 1973.
80. Motoo Y, Okai T, Ohta H, Satamura Y, Watanabe H, Yamakawa O, Tamaguchi Y, Moi J, Sawabu N. *Endoscopy* 1994;26:239-42. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of extraluminal compressions mimicking gastric submucosal tumors. *Endoscopy* 26: 239-42, 1994.
81. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, Takeshita M, Hizawa K, Kawasaki M, Y T, Tsuneyoshi M, Iida M. Predictive factors of endoscopic ultrasonography for

- regression of gastric low grade and high grade MALT lymphomas after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 48: 454-60, 2001.
82. Nakazawa S, Yoshino J, Nakamura T, Yamanaka T, Hase S, Kojima Y, Ohasi S, Niwa Y. Endoscopic ultrasonography of gastric myogenic tumor. A comparative study between histology and ultrasonography. *J Ultrasound Med* 8: 353-9, 1989.
 83. Nickl N, Behling C, McClave S, Chak A, Ødegaard S, Rösch T, Chang K, Catalano M, Savides T, Fockens P, Kim B, Scheiman J. Specific EUS features can identify hypoechoic masses which are not benign stromal cell tumors [abstract]. *Gastrointest Endosc* 49: 4:AB211, 1999.
 84. Niederhuber JE, Brennan MF, Menck HR. The national Cancer Data Base Report on Pancreatic Cancer. *Cancer* 76: 1671-7, 1995.
 85. Nishimori I, Morita M, Sano S, Kino-Ohsaki J, Kohsaki T, Suenaga K, Yokoyama Y, Onishi S, Sugimoto T, Araki K. Endosonography-guided endoscopic resection of duodenal carcinoid tumor. *Endoscopy* 29: 214-7, 1997.
 86. Palazzo L, Landi B, Cellier C, Cuillerier E, Roseau G, Barbier J-P. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumors. *Gut* 46: 88-92, 2000.
 87. Palazzo L, Landi B, Cellier C, Roseau G, Chaussade S, Couturier D, Barbier J. Endoscopic features of esophageal granular cell tumors. *Endoscopy* 29: 850-3, 1997.
 88. Palazzo L, Roseau G, Ruskone-Formestaux A, Rougier P, Chaussade S, Rambaud JC, Couturier D, Paolaggi JA. Endoscopic ultrasonography in the local staging for primary gastric cancer and lymphoma. *Endoscopy* 25: 502-8, 1993.
 89. Pizzimbono CA, Higa E, Wise L. Leiomyoblastoma of the lesser sac: case report and review of the literature. *Ann Surg* 39: 692-7, 1973.
 90. Puspok A, Raderer M, Chott A, Dragosis B, Gangl A, Schofl R. Endoscopic ultrasound in the follow up and response assessment of patients with primary gastric lymphoma. *Gut* 51: 691-W, 2002.
 91. Ranchod M, Kempson RL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneum, a pathologic analysis of 100 cases. *Cancer* 39: 255-62, 1977.
 92. Rösch T, Braig C, Gain T, Feuerbach S, Schusdziarra V, Siewert JR, Classen M. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. Comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography. *gastroenterology* 102: 188-99, 1992.

93. Rösch T, Classen M. Gastroenterologic Endosonography. New York, Stuttgart: Thieme, p. 1-32, 1992.
94. Rösch T editor. Endoscopic ultrasonography: state of the art 1995, part 1. Gastrointest Endosc Clin N Am 5: 475-691, 1995.
95. Rösch T, Lightdale CH, Botet JF. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. N Engl J Med 326: 1721-6, 1992.
96. Rösch T, Lorenz R, Birkenfeld G, Neuhaus H, Classen M. The normal pancreas in endoscopic ultrasound. Gastrointest Endosc 37: 255 (Abstract), 1991.
97. Rösch T, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, Classen M. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. Gastrointest Endosc 37: 347-52, 1991.
98. Rösch T, Lorenz R, Classen M. Endoscopic ultrasonography in the evaluation of the colon and rectal disease. Gastrointest Endosc 36: 33-9, 1990.
99. Rösch T, Lorenz R, Danzygier H, von Wichert A, Classen M. Endosonographic diagnosis of submucosal upper gastrointestinal tract tumors. Scand J Gastroenterol 27: 1-8, 1992.
100. Rösch T, Schusdziarra V, Born P, Bautz W, Baumgartner M, Ulm K, Lorenz R, Allescher HD, Gerhardzt P, Siewert JR, Classen M. Modern imaging methods versus clinical assessment in the evaluation of hospital in-patients with suspected pancreatic disease. Am J Gastroenterol 95: 2261-70, 2000.
101. Rösch T. Endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal tumors: a literature review. Gastrointest Endosc Clin N Am 5: 609-14, 1995.
102. Ruskone-Fourmesttraux A, Lavergne A, Aegerter PH, Megrand F, Palazzo L, de Mascarel A, Molina T, Rambaud JL. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter Pylori* treatment. Gut 48: 297-303, 2001.
103. Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, Neubauer A, Thiede C, Schul H, Kraemer W, Boersch G, Rohde P, Seifert E, Stolte M, Bayerdoerffer E. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter Pylori* is predicted by endosonographic staging. Gastroenterology 113: 1087-90, 1997.
104. Sahai AV, Zimmermann M, Aabakken L, Tarnasky PR, Cunningham JT, VanVelse A, Hawes RH, Hoffmen BJ. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gastrointest Endosc 48: 18-25, 1998.

105. Salari GR, Peny MO, Van de Stadt J, Donckier V, Zaleman M, Gelin M. Late liver metastases of small bowel leiomyoma: the difficulty in assessing malignancy in gastrointestinal smooth muscle tumors. *Acta Chir Belg* 98: 1007-9, 1998.
106. Seidal T, Edvardsson H. Expression of c-kit (CD117) and Ki67 provides information about the possible cell of origin and clinical course of gastrointestinal stromal tumors. *Histopathology* 34: 416-24, 1999.
107. Sendler A, Avril N, Helmberger H, Stollfus J, Weber W, Engel F, Schwaiger M, Roder JD, Siewert JR. Preoperative evaluation of pancreatic masses with positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose: diagnostic limitations. *World J Surg* 24: 1121-9, 2000.
108. Shinkai M, Niwa Y, Arisawa T, Ohmiya N, Goto H, Hayakawa T. Evaluation of prognosis of squamous cell carcinoma of the oesophagus by endoscopic ultrasonography. *Gut* 47: 120-5, 2000.
109. Shiu MH, Farr GH, Papachristou DN, Hajdu SI. Myosarcomas of the stomach: natural history, prognostic factors and management. *Cancer* 49: 177-87, 1982.
110. Silvis SE, Nebel O, Rogers G, Sugawa C, Mandelstam P. Endoscopic complications. Results of the 1974 American Society for Gastrointestinal Endoscopy Survey. *JAMA* 235: 928, 1976.
111. Songur Y, Okai T, Fujii T, Watanabe H, Motoo Y, Savabu N. Endoscopic ultrasonography as a guide to strip biopsy removal of esophageal submucosal tumors. *J Clin Gastroenterol* 20: 77-9, 1995.
112. Strohm WD, Jessen K, Phillip J, Classen M. Endoscopic ultrasonic tomography of the upper digestive tract. *Dtsch Med Wochenschr.* 106 (22): 714-7, 1981.
113. Surgeons Society of American Gastrointestinal Endoscopic. Guidelines for Office Endoscopic Services. 2001.
114. Surgeons Society of American Gastrointestinal Endoscopic. Preparation of Patients for Gastrointestinal Endoscopy. 1988.
115. Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol* 13: 297-313, 1996.
116. Tada S, Iida M, Yao T, Miyagahara T, Hasuda S, Fujishima M. Granular cell tumor of the esophagus: endoscopic ultrasonographic demonstration and endoscopic removal. *Am J Gastroenterol* 85: 1507-11, 1990.
117. Takada N, Higashino M, Osugi H, Tokuhara T, Konoshita H. Utility of endoscopic ultrasonography in assessing the indications for endoscopic surgery of submucosal esophageal tumors. *Surg Endosc* 13: 228-30, 1999.

118. Tamada K, Tomiyama T, Wada S, Ohasi A, Satch Y, Ido K, Sugano K. Endoscopic transpapillary bile duct biopsy with the combination of intraductal ultrasonography in the diagnosis of biliary strictures. *Gut* 50: 326-31, 2002.
119. Tanaka Y, Yasuda K, Aibe T, Fuji T, Kawai K. Anatomical and pathological aspects in ultrasonic endoscopy for GI tract. *Scand J Gastroenterol* 19 (suppl. 94): 43-50, 1984.
120. Tierney WM, Francis IR, Eckhauser F, Elta G, Nostrant TT, Scheiman JM. The accuracy of EUS and helical CT in the assessment of vascular invasion by peripapillary malignancy. *Gastrointest Endosc* 53: 182-8, 2001.
121. Tio TL. Gastrointestinal TNM cancer staging by endosonography. Igaku-Shoin ed. New York, 1995.
122. Tio TL, Tytgat GNJ, den Hartog Jager FCA. Endoscopic ultrasonography for the evaluation of smooth muscle tumors in the upper gastrointestinal tract: an experience with 42 cases. *Gastrointest Endosc* 36: 342-50, 1990.
123. Ueyama T, Guo K-J, Hashmimoto H, Daimaru Y, Enjoji M. Cancer 1992;69:947-55. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 69: 947-55, 1992.
124. Van Dam J, Brady PG, Freeman M, Gress F, Gross GW, Hassall E, Hawes R, Jacobsen NA, Liddle RA, Ligresti RJ, Quirk DM, Sahagun J, Sugawa C, Tenner SM. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guidelines for training in electronic ultrasound: guidelines for clinical application. From the ASGE. *Gastrointest Endosc* 49: 829-33, 1999.
125. Van Dam J, Zuccaro G, Sivak MV Jr. Endosonographic diagnosis of a submucosal gastric cyst. *J Ultrasound Med* 11: 61-3, 1992.
126. van Steenberg W, Kojima T, Geboes K, Desmet V, Marchal G, Baert A, Fevery J, DeGroot J. Gastric leiomyoblastoma with metastases to the liver: a 36-year follow-up study. *Gastroenterology* 89: 875-81, 1985.
127. Voss M, Hammel P, Molas G, Palazzo L, Dancour A, O'Toole D, Terris B, Degott C, Bernades P, Ruszniewski P. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 46: 244-9, 2000.
128. Wallace MB, Hawes RH, Sahai AV, Van Velse A, Hoffman BJ. Dilatation of malignant stenosis to allow EUS guided fine-needle aspiration: safety and effect on patient management. *Gastrointest Endosc* 51: 309-13, 2000.

129. Watanabe H, Kato H, Kato T, Morita M, Tanaka M. Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 59 (4): 273-9, 1968.
130. Wei SC, Wong JM, Shich MJ, Sun CT, Wang CY, Wang TH. Endoscopic resection of gastrointestinal submucosal tumors. *Hepatogastroenterology* 45: 114-8, 1998.
131. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *gastroenterology* 112: 1087-95, 1997.
132. Wiersema MJ, Wiersema LM, Khurso Q, Cramer HM, Tao LC. Combined endosonography and fine-needle aspiration cytology in the evaluation of gastrointestinal lesions. *Gastrointest Endosc* 40: 199-206, 1994.
133. Wiersema MJ, Wiersema LM. Endosonography-guided celiac plexus neurolysis. *Gastrointest Endosc* 44: 656-62, 1996.
134. Willis S, Truong S, Gribnitz S, Fass J, Schumpelick V. Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc* 14: 237-41, 2000.
135. Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE. *Textbook of gastroenterology*. Philadelphia: Lippincott, p. 1256-82, 1995.
136. Yamada Y, Kida M, Sakaguchi T, Noto M, Uesugi H, Saigenji K. A study on myogenic tumors of the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography. *Dig Endosc* 4: 396-408, 1992.
137. Yanai H, Matsumoto Y, Harada T, Nishiaki m, Tokiyama H, Shigemitsu T, tada M, Okita K. Endoscopic ultrasonography and endoscopy for staging depth of invasion in early astric cancer: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 46: 212-6, 1997.
138. Yasuda K, Nakajima M, Yoshida S, Kiyota K, Kawai K. The diagnosis of submucosal tumors of the stomach by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 35: 10-5, 1989.
139. Yasuda K, NakajimaM, Kawai K. Technical aspects of endoscopic ultrasonography of the biliary system. *Scand J Gastroenterol* 21 (suppl. 123): 143-50, 1986.
140. Yoshikane H, Suzuki T, Yoshioka N, Ogawa Y, Hamajima E, Hasegawa N, Yokoi T. Duodenal carcinoid tumor: endosonographic imaging and endoscopic resection. *Am J Gastroenterol* 90: 642-4, 1995.

141. Yoshikane H, Tsukamoto Y, Niwa Y, Goto H, Hase S, Mizutani K. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: evaluation with endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 39: 375-83, 1993.
142. Zhang QL, Nian WD. Endoscopic ultrasonography diagnosis in submucosal tumor of stomach. *Endoscopy* 30 (Suppl I): A69-A71, 1998.
143. Ziegler K, Sanft C, Friedrich M, Stein H, Haring R, Riecken EO. Evaluation of endosonography in TN staging of esophageal cancer. *Gut* 32: 16-20, 1991.
144. Zimmer R, Ziegler K, Bader M. Localization of neuroendocrine tumors of the upper GI tract. *Gut* 35: 471-75, 1994.