

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. R. Arnold  
Bereich Endokrinologie & Diabetologie  
Leiter: Prof. Dr. med. P. H. Kann

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
und in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg

**Interventionelle Methoden in der Endokrinologie:  
Untersuchungen zur endosonographisch gesteuerten  
transluminalen Feinnadelpunktion,  
endoskopischen farbkodierten Duplexsonographie  
und transiliakalen Knochenbiopsie**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin  
dem Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Silke Meyer  
aus Groß-Gerau

Marburg 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am: 19.01.2006

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch  
Referent: Prof. Dr. med. P. H. Kann  
Koreferent: Prof. Dr. med. P. Barth



<b>4 Ergebnisse</b>	<b>31</b>
4.1 Endosonographisch gesteuerte transluminale Feinnadelpunktion	31
4.2 Endoskopische farbkodierte Duplexsonographie	42
4.3 Transiliakale Knochenbiopsie	49
<b>5 Diskussion</b>	<b>54</b>
5.1 Endosonographisch gesteuerte transluminale Feinnadelpunktion	54
5.2 Endoskopische farbkodierte Duplexsonographie	57
5.3 Transiliakale Knochenbiopsie	63
5.4 Ausblick	67
<b>6 Zusammenfassung</b>	<b>70</b>
<b>7 Verzeichnis der Abkürzungen</b>	<b>72</b>
<b>8 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen</b>	<b>74</b>
8.1 Tabellen	74
8.2 Abbildungen	75
<b>9 Literatur</b>	<b>77</b>
<b>10 Danksagung</b>	<b>95</b>
<b>11 Anhang</b>	<b>96</b>

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Endokrinologische Endosonographie

Das internistische Fachgebiet der Endokrinologie ist als Lehre der Hormon- und Stoffwechselerkrankungen allgemein für die Anwendung spezifischer hormoneller Testungen mit konsekutiver Interpretation und Kombination laborchemischer Parameter bekannt. Die Anwendung invasiver Methoden in der Endokrinologie nimmt in der klinischen Praxis einen untergeordneten Stellenwert ein, ist aber insbesondere durch die häufig angewandte Technik der diagnostischen Schilddrüsenpunktion bekannt.

Die 1947 eingeführte, ubiquitär angewandte Ultraschalluntersuchung beruht als rein morphologische Lokalisationsdiagnostik auf einem Schnittbildverfahren, in dem Sender und Empfänger in einer Einheit, der Schallsonde, zusammengefaßt sind. Die Schallsonde sendet über Kristallbewegungen, die durch hochfrequente Wechselspannung erzeugt werden (Piezoeffekt), einen kurzen Schallimpuls in Form von speziellen Schallwellen (1-20 MHz) aus, die im Körper an verschiedenen Grenzflächen reflektiert und von Kristallverbindungen bzw. der Schallsonde rückempfangen, in elektrische Wechselspannung umgesetzt und in Signale zur Bildentstehung umgewandelt werden (Kramme et al. 2002).

Die Anwendung der Endoskopie (griechisch *endo* innen/innerhalb, *skopein* betrachten) reicht bis in das 18. Jahrhundert zurück. 1795 beschrieb Bozzini einen Beleuchtungsapparat, mit dessen Hilfe erstmals humane Körperhöhlen einzusehen waren. Die erste endoskopische Magenspiegelung wurde 1868 durch Kußmaul mit einem einfachen Rohr und einer Kerze bei einem Schwertschlucker durchgeführt. Eine diagnostische Inspektion des Abdomens über eine operativ angelegte Öffnung wurde erstmals 1902 durch Kelling erwähnt. Die Präsentation des ersten flexiblen steuerbaren Gastroskops erfolgte 1958 durch Hirschowitz (Kramme et al. 2002).

Die Endosonographie, auch endoskopischer Ultraschall (EUS) genannt, vereint die beiden bildgebenden Verfahren der Endoskopie und Sonographie und ermöglicht neben der direkten endoskopischen Darstellung intraluminaler Strukturen auch die sonographische Beurteilung paraintestinaler Organe. Zunächst wurde die Endosonographie 1957 von Wild und Reid in der Darstellung des Rektums angewandt, kurze Zeit später folgte die transvaginale und transösophageale Anwendung (Rösch et al. 2001).

Die Endosonographie ermöglicht durch die transluminäre Schallrichtung aus Hohlorganen heraus kürzere Wegstrecken der Schallwellen zum darzustellenden Parenchym und erreicht so eine hohe Auflösung der paraintestinalen Organe mithilfe einer relativ hohen Sendefrequenz (7,5 MHz), die durch eine stärkere Wechselwirkung mit dem Gewebe gekennzeichnet ist, mehr Energie abgibt und somit eine geringere Eindringtiefe als weniger auflösende tiefere Frequenzen hat.

Die hohe Auflösung durch eine hohe Sendefrequenz, die trotz geringer Eindringtiefe bei unmittelbar benachbarter Lage des Schallkopfes zum darzustellenden Organ gewählt werden kann, hat zur Folge, dass die Endosonographie in bestimmten Fragestellungen hochauflösenden bildgebenden Verfahren wie der Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRT) überlegen ist (Kann et al. 2000, Kann et al. 2004, Wallace et al. 2004, Kann 2005).

Seit einigen Jahren wird die Endosonographie, die seit Beginn der 80er Jahre regelmäßig in der klinischen Praxis zum Einsatz kommt (Rösch et al. 2001), zunehmend auch auf dem Gebiet der Darstellung endokriner Organe wie des Pankreas und der Nebennieren eingesetzt (Kann et al. 1998a, Kann et al. 1998b, Kann et al. 2000, Kann et al. 2004, Kann 2005).

## **1.2 Endosonographisch gesteuerte transluminale Feinnadelpunktion**

Während die Endosonographie aufgrund ihrer vergleichsweise einfachen und minimal-invasiven, dabei aber diagnostisch aussagefähigen und reproduzierbaren Eigenschaften Einzug in nahezu alle Teilgebiete der Inneren Medizin, der Gynäkologie sowie der Chirurgie gehalten hat, ist die endosonographische Feinnadelpunktion eine noch nicht überall etablierte Technik.

Neben der Beurteilung der Tiefenausdehnung bekannter, vorwiegend maligner Raumforderungen des Gastrointestinaltraktes und unmittelbar benachbarter Strukturen ist eine feingewebliche Diagnostik des Befundes möglich. Die Endosonographie bewegt sich damit weg von einem rein bildgebenden zu einem minimal-invasiv-primärdiagnostischen Verfahren (Giovannini et al. 1995, Wegener et al. 1995, Vilmann und Hancke 1996a, Vilmann 1996b, Pedersen et al. 1996, Wiersema et al. 1997, Hunerbein et al. 1998, Fritscher-Ravens et al. 1999a, Fritscher-Ravens et al. 1999b, Kirkeby et al. 1999, Fritscher-Ravens et al. 2000, Seifert 2001, Catalano et al. 2002a, Catalano et al. 2002b, Chhieng et al. 2002, Larsen et al. 2002, Mallery et al. 2002, Ten Berge et al. 2002, Kramer et al. 2005).

Im Gegensatz zur invasiven explorativ-chirurgischen histologischen Diagnosesicherung suspekter Raumforderungen stellt die endosonographisch gesteuerte transluminale Feinnadelpunktion (EUS-FNA) gerade bei von außen schlecht zugänglichen Organen wie dem Mediastinum, dem Pankreas und besonders auch den Nebennieren eine für den Patienten wenig belastende und zudem wirtschaftliche Alternative dar.

Die dargelegten Vorteile dieser minimal-invasiven Methode der Histologiegewinnung geben Anlaß zu der Frage, wie die Qualität der transluminal gewonnenen Biopate in Bezug auf die diagnostische Auswertbarkeit im Sinne einer korrekten diagnostischen Klassifizierung potentiell maligner Raumforderungen beschaffen ist und inwieweit die Präparate mit Gewebe aus dem Punktionsweg kontaminiert sind.

### 1.3 Endoskopische farbkodierte Duplexsonographie

Die Anwendung der Endosonographie bietet, wie bereits dargelegt, neben der Möglichkeit zur Detektion und Lokalisation mediastinaler, abdomineller und retroperitonealer Raumforderungen die Option der endosonographischen Darstellung und Beurteilung beider Nebennieren (Kann et al. 1998a, Kann et al. 1998b, Kann et al. 2000, Rösch et al. 2001, Kann et al. 2004). Die endokrinologische Endosonographie eignet sich insbesondere in der Detektion und Lokalisation kleiner adrenaler Tumoren und ist hier der Darstellung mittels CT und MRT mit Referenz der postoperativen Histologie überlegen (Kann et al. 2000). Neuerdings wurde auch über den sinnvollen Einsatz der Endosonographie in der frühen Darstellung von Phäochromozytomen berichtet (Kann et al. 2004).

Die nicht-invasive Darstellung und Messung des Blutflusses in Gefäßen wird durch das Dopplerverfahren, benannt nach dem österreichischen Physiker Johann Christian Doppler, ermöglicht. Doppler beschrieb durch Beobachtung des Lichtes, das von Sternen ausgesandt wird und sich auf die Erde zubewegt, die Theorie, dass ein Signal, das den Wellengesetzen unterliegt und auf ein bewegtes Ziel trifft, seine Frequenz ändert (Frequenzverschiebung bzw. Dopplershift) (Kramme et al. 2002).

Für die nicht-invasive Messung von Blutflüssen wird die durch den Doppler-Effekt an strömenden Medien hervorgerufene Frequenzverschiebung von Ultraschallwellen genutzt. Der Ultraschall wird hierbei an den Zellbestandteilen des Blutes reflektiert. Die Rückstreuung der Ultraschallwelle erfährt eine von der Geschwindigkeit der reflektierten Zellen abhängige Frequenzverschiebung, die durch das Ultraschallgerät gemessen wird (Abb. 1). Der Ultraschallsender und Empfänger sind üblicherweise in einem Meßkopf am gleichen Ort zusammengefaßt (Kramme et al. 2002).

$$\Delta v = v_1 - v_2 = v_1 \times \frac{2v \cos \Xi}{c}$$

#### Abbildung 1:

Berechnung der Frequenzverschiebung von Ultraschallwellen (Dopplerformel)

$\Delta v$  = gemessene Dopplershift

$v_1$  = Sendefrequenz

$v_2$  = Empfangsfrequenz

$c$  = Schallgeschwindigkeit im Gewebe

$v$  = Geschwindigkeit der Blutkörperchen/des Zerteilchens

$\Xi$  = Einfallswinkel zwischen Schallrichtung und Bewegungsrichtung des Zerteilchens

Die Betrachtung in Strömungsrichtung ( $\Xi > 90^\circ$ ) ergibt eine positive Frequenzverschiebung, in Rückwärtsrichtung ( $\Xi < 90^\circ$ ) eine negative. Hiermit wird zunächst nicht der Fluß, sondern eine Geschwindigkeit bestimmt. Bei der Berechnung der Geschwindigkeit ist zu beachten, dass der Einfallwinkel  $\Xi$  meist nicht genau bekannt ist, sodass er nur annähernd bestimmt werden kann. Durch Integration über die Fläche des betroffenen Blutgefäßes kann dann die pro Zeiteinheit fließende Menge (=Fluß) berechnet werden.

Die farbkodierte Duplexsonographie beinhaltet die Kombination aus zweidimensionalem Ultraschallbild (B-Mode) und Dopplersonographie einschließlich Farbkodierung. Sie bietet im Vergleich zur konventionellen Doppler-Untersuchung eine schnellere anatomische Orientierung sowie zusätzliche Informationen bei der ätiologischen Einordnung von arteriellen und venösen Blutflüssen und der Beurteilung hämodynamischer Verhältnisse. Durch die Farbabstufung des Blutflusses wird die Darstellung der Echointensität (Stärke), Flußgeschwindigkeit und Geschwindigkeitsunterschiede, Flußrichtung und Turbulenzen einschließlich ihres Stärkegrades ermöglicht.

Die B-Mode beschreibt das bekannte zweidimensionale Grauwertbild der Ultraschalldiagnostik. Bis in die 90er Jahre hinein war es kaum reproduzierbar möglich, den Blutfluss in diesen Aufnahmen darzustellen, da der Reflexionsfaktor von Blut etwa 1000fach niedriger ist als der von Gewebe. Die Darstellung gelang nur, wenn die Sonde sehr nah am strömenden Blut platziert wurde und der Patient eine erhöhte Blutpartikelreflexion hatte (z.B. transösophageale Echokardiographie bei erhöhtem Hämatokrit-Wert). Seit den 90er Jahren kann der Blutfluss mittels der B-Flow-Technologie durch Anwendung einer digitalen Subtraktionsmethode (Unterdrückung der Gewebesignale und Verstärkung der Blutflusssignale) auch in der B-Mode reproduzierbar dargestellt werden (Kramme et al. 2002).

Analog der transkutanen Anwendung bietet die endoskopische farbkodierte Duplexsonographie durch die Darstellung arterieller und venöser Blutflüsse in unklaren tubulären Strukturen einen zusätzlichen Informationsgewinn in der Diagnostik unklarer mediastinaler, abdomineller und retroperitonealer Raumforderungen.

Allgemein anerkannte endosonographische Kriterien zur nicht-invasiven bildgebenden Klassifizierung adrenaler und paraadrenaler Raumforderungen mittels farbkodierter Duplexsonographie sind bislang nicht definiert oder in der Literatur beschrieben.

Die endosonographische farbkodierte Duplexsonographie könnte ein zusätzliches diagnostisches Kriterium zur nicht-invasiven Klassifizierung adrenaler endokriner Tumore einschließlich der Phäochromozytome darstellen, welche als katecholaminproduzierende Tumore von chromaffinem Gewebe ausgehen. Ursprungsorte können das Nebennierenmark sowie die sympathischen Ganglien paraaortal und prävertebral darstellen (Deeg et al. 1992). Etwa 10% der Phäochromozytome treten bilateral adrenal, weitere 10-20% extraadrenal im Bereich des abdominellen oder thorakalen Grenzstranges (Paragangliome) auf. Etwa 85% der

Phäochromozytome sind gutartig, 15 % bösartig. Bei extraadrenalen Tumoren erhöht sich die Malignitätsrate auf 30%. In 10% der Fälle tritt das Phäochromozytom familiär gehäuft auf (Auernhammer et al. 2003).

#### **1.4 Transiliakale Knochenbiopsie**

Die invasive Methode der histologischen Untersuchung des Knochens mittels Beckenkammbiopsie stellt das nur selten angewandte Verfahren der Wahl zur Gewinnung suffizienten Biopsiematerials in der Diagnostik unklarer metabolischer Osteopathien dar (Delling 1980, Delling und Werner 2001).

Der Einsatz als Routineverfahren begann in den späten 60er Jahren in einigen wenigen Zentren mit der Einführung eines Einbettungsverfahrens in Plexiglas und der späteren Entwicklung schneidfähiger Kunststoffe, das ein Zuschneiden sehr dünner Knochenpräparate ohne vorherige Dekalzifizierung ermöglichte. Nur bei unentkalkter Einbettung in Kunststoff ist die eindeutige Unterscheidung zwischen Osteoid und mineralisiertem Knochengewebe neben der Beurteilung der zellulären Bestandteile möglich (Boyce 1988, Delling und Werner 2001).

Die Diagnose der Osteoporose wurde ursprünglich primär anhand anatomischer bzw. histopathologischer Kriterien definiert (Kruse und Kuhlencordt 1984, Meunier 1988, Malluche und Faugere 1990). In den letzten zwei Jahrzehnten änderte sich diese allgemeine Auffassung wegweisend, histopathologische Kriterien wurden durch klinische und diagnostische Leitlinien ergänzt bzw. ersetzt. Nicht-invasive diagnostische Methoden wurden etabliert und scheinen den einfacheren und schnelleren Weg zur Diagnose darzustellen (Delling und Werner 2001, Kann 2001a, Pfeilschifter und Kann 2002, Ettinger 2003, Kenny et al. 2003).

Nach den evidenzbasierten Leitlinien bezüglich Diagnosestellung und Therapie der Osteoporose wurde die Knochenbiopsie auf den Einsatz bei untypischen, unklaren und komplizierten Fällen reduziert (Fassbender et al. 2003, Scheidt-Nave et al. 2003).

Bezüglich der Relevanz der Knochenbiopsie in der Differenzierung zwischen Low turnover- und High turnover-Osteoporose wird in Hinblick auf eine mögliche therapeutische Konsequenz kontrovers diskutiert (Hauge et al. 1999, Mehl et al. 2002, Ziegler 2002, Allolio 2003, Barthel und Seibel 2003). Mehl et al. (2002) postulieren, dass Patienten mit High turnover-Osteoporose mehr von einer antiresorptiven Therapie (z.B. Bisphosphonate, SERM, evtl. Östrogene), Patienten mit Low turnover-Osteoporose mehr von einer osteoanabolen Therapie (z.B. Parathormon, evtl. Fluoride) profitieren könnten.

In der Untersuchung von 151 Knochenbiopstaten mit Low- oder High turnover-Osteoporosen konnte diese Arbeitsgruppe keine ausreichend valide Unterscheidung beider Osteoporoseformen anhand einer Knochenmarkerbestimmung nachweisen und postuliert die Entscheidung zwischen antiresorptiver und osteoanaboler Therapie von einer histologischen Knochenuntersuchung bei jedem Patienten mit primärer Osteoporose abhängig zu machen, sofern sich das differentialtherapeutische Konzept der antiresorptiven bzw. knochenanbaustimulierenden Therapiearten zukünftig bestätigen sollte (Mehl et al. 2002).

In diesem aktuellen Zusammenhang erfolgte die hier vorliegende retrospektive Untersuchung zur Beurteilung der Rolle und Relevanz der Knochenbiopsie in der endokrinologischen Praxis mit Fokussierung des wissenschaftlichen und klinischen Interesses auf die Osteoporose betreffend die Frequenz und Indikationen der Knochenbiopsie, Qualität der Biopstate, die histopathologische Diagnose, die Konsequenzen bezüglich der therapeutischen Strategie, die Komplikationen sowie das subjektive Erleben der Knochenbiopsie durch die Patienten.

Als Entnahmetechniken zur Gewinnung einer Beckenkammbiopsie stehen die Jamshidi-Technik (Entnahme einer dünnen Biopsie in vertikaler Richtung aus dem dorsalen Beckenkamm mit einer Stanznadel) (Jamshidi und Swaim 1971), die Burkhardt-Technik (vertikale Entnahme 5 cm dorsal der Spina iliaca anterior superior mit einer Bohrfräse) (Burkhardt 1966) sowie die in der vorliegenden Arbeit angewandte Methode nach Bordier (Entnahme einer transiliakalen Probe horizontal 2 cm dorsal und unterhalb der Spina iliaca anterior superior) zur Verfügung (Bordier et al. 1964) (Delling et al. 1990, Delling et al. 1993).

Die Entnahmetechnik nach Bordier erlaubt die horizontale Gewinnung eines ca. 30 mm langen, 5-10 mm breiten Knochenzylinders aus dem anterioren Beckenkamm, der optimalerweise aus einer von beiden Seiten von Kortikalis begrenzten, intakten Spongiosa besteht. Die Bordier-Technik ermöglicht die ausreichende Beurteilung des kortikalen Knochens (Delling et al. 1993). Nachteilig bei der Technik nach Bordier kann bei schmalen Beckenkämmen ein geringer Spongiosaanteil sein (Delling et al. 1990). Mit der Jamshidi-Technik sind Aussagen zu Knochenmasse oder Mikroarchitektur des Trabekelwerkes kaum möglich (Delling et al. 1990, Delling et al. 1993), daher ist diese Methode nur sehr eingeschränkt zur Beurteilung metabolischer Osteopathien geeignet.

Nach erfolgter transiliakaler Knochenbiopsie in Bordier-Technik ermöglichen histopathologische Einbettungs- und Untersuchungsmethoden einschließlich optionaler immunhistochemischer Bearbeitung eine osteopathologische Beurteilung von Knochenarchitektur, -struktur, -zellen, -umbau, der Mineralisation und des Knochenmarkgewebes. Der Einsatz histomorphometrischer Untersuchungen erfolgt insbesondere in klinischen Studien.

Der Knochen des Erwachsenen befindet sich in einem ständigen An- und Abbau („Remodelling“), der durch die aufeinander abgestimmte Funktion („coupling“) von knochenabbauenden Zellen, den Osteoklasten und -aufbauenden Zellen, den Osteoblasten, koordiniert wird (Delling et al. 1993). Das Remodelling dient dem Ersatz älter werdender Knochenmatrix und der ständigen Reparatur auftretender Mikrofrakturen (Bartl 2001).

Das Remodelling wird primär durch folgende Zellarten bestimmt:

Osteoklasten sind mehrkernige, mobile Riesenzellen, die von mononukleären Vorläuferzellen des Knochenmarks abstammen. Sie sezernieren proteolytische Enzyme, die Mineral auflösen und die restliche phagozytierte Knochenmatrix im Zytoplasma verdauen.

Die Steuerung der Osteoklasten erfolgt durch eine Vielzahl einflußnehmender Faktoren, z.B. durch Hormone (Parathormon, Östrogen, Leptin, Schilddrüsenhormone), Zytokine (IL-1  $\beta$ , IL-6), denen eine Rolle in der Entwicklung der postmenopausalen Osteoporose zugesprochen wird (Abrahamsen et al. 2000), und lokale Faktoren wie Knochenmatrix-gebundenes TGF- $\beta$  (transformierender Wachstumsfaktor  $\beta$ ) (Pfeilschifter 1990).

Osteoblasten sind mesenchymale Zellen, die Knochenmatrix synthetisieren, darunter Kollagen Typ I, Osteocalcin, Osteonektin und BMP (Bone Morphogenic Protein). Osteoblasten werden zum Teil in neu gebildetes Knochengewebe eingebaut und entwickeln sich zu Osteozyten, die in Lakunen liegen und untereinander über Canaliculi in Kontakt stehen.

Endostzellen sind sogenannte Lining-Cells, die bis zu 95% der Knochenoberfläche bedecken und die vermutlich von inaktiven Osteoblasten abstammen. Lining-Cells und Osteoblasten-Vorstufen exprimieren Oberflächenmoleküle, die mit dem Rezeptormolekül RANK auf der Oberfläche der Osteoklasten-Vorläufer interagieren und so das Remodelling aktivieren (Bartl 2001).

Bei Entkopplung der diffizilen Regelmechanismen zwischen Osteoklasten und Osteoblasten kommt es entweder zu pathologisch gesteigertem Knochenaufbau (Osteopetrose) oder gesteigertem Knochenverlust (Osteoporose).

Die Osteoporose stellt eine systemische Skeletterkrankung aus der Gruppe der metabolischen Osteopathien dar, die durch eine Verminderung der Knochenmasse und Zerstörung der trabekulären Mikroarchitektur des Knochengewebes mit entsprechend reduzierter Festigkeit und erhöhter Frakturneigung gekennzeichnet ist.

Obwohl die Osteoporose nach den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aufgrund zahlreicher Studien, die den Zusammenhang von Knochendichte und Frakturrisiko belegen, als Knochenmasseverlust mit einer Knochenmineraldichte in der Knochendichtemessung mittels DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometrie)-Methode unter 2,5 Standardabweichungen unter dem statistischen Mittelwert gesunder dreißigjähriger Frauen (=T-Wert) definiert wird (Bartl 2001), muß bei Patienten mit einer manifesten Osteoporose (Osteoporose mit stattgehabter Fraktur) nicht zwangsläufig eine messbar erniedrigte Knochenmasse im Vergleich zu altersentsprechenden gesunden Personen vorliegen (Delling et al. 1993, Legrand et al. 2000).

Ein histopathomorphologisch hochgradiger Verlust an intertrabekulären Vernetzungen geht mit Mikrofrakturen des Knochens einher und ist mit einem Stabilitätsverlust verbunden. Legrand et al. (2000) beschreiben die trabekuläre Mikroarchitektur als einen hauptsächlichen und unabhängigen Faktor in der Entstehung von vertebrealen Frakturen bei 108 osteoporotischen Männern anhand histomorphometrischer Untersuchungen an transiliakalen Knochenbiopsien. Thomsen et al. (1998) kamen nach Untersuchung von 64 transiliakalen Knochenbiopsaten zu dem Schluß, dass das trabekuläre Knochenvolumen der beste histomorphometrische Prädiktor der Knochenstärke ist. Die histologische Diagnose einer Osteoporose bezieht sich daher nicht nur auf das messbare Gesamtknochenvolumen, sondern auch auf die Menge, Konfiguration, Verknüpfung bzw. Vernetzungsgrad und Art der Trabekel (Delling et al. 1990, Delling et al. 1993) sowie insbesondere auf das trabekuläre Knochenvolumen (Thomsen et al. 1998).

Die pathomorphologischen Grundlagen metabolischer Osteopathien, die der diagnostischen Beurteilbarkeit durch eine Beckenkammbiopsie zugänglich sind, werden im Folgenden dargestellt:

Die High Turnover-Osteoporose (vermehrter Knochenumbau) ist gekennzeichnet durch das vermehrte Auftreten osteoklastärer Zellen an den endostalen Knochenoberflächen sowie gut sichtbarer Osteoidsäume, z.T. mit Osteoklasten, sowie gut erkennbare Osteoblasten und Osteoklasten auf den Trabekeloberflächen (Arlot et al. 1990, Pfeilschifter 1990, Mehl et al. 2002). Die Low Turnover-Osteoporose (verminderter Knochenumbau) zeichnet sich durch reduzierte intertrabekuläre Vernetzungen und reduzierten endostalen Umbau bei Rarefizierung der Spongiosa, fehlenden Osteoidsäumen und geringerer Anzahl osteoklastärer und osteoblastärer Zellen aus (Pfeilschifter 1990, Mehl et al. 2002).

Eine häufige histopathologische Diagnose in der Beurteilung transiliakaler Knochenbiopsate neben der Osteoporose stellt die Osteomalazie dar, bei der es infolge eines zugrundeliegenden Vitamin-D-Mangels bzw. einer Vitamin-D-Stoffwechselstörung zu einer verzögerten oder fehlenden Mineralisation und damit histopathomorphologisch zu einem stark verbreiterten Osteoid (Osteoidose) sowie zu unregelmäßigen Mineralisationsmustern kommt. Pathophysiologisch liegt dem zunächst eine Aktivierung der osteoklastären Resorption als Folge der Hypokalzämie bzw. des reaktiven Hyperparathyreoidismus zugrunde, dem die Differenzierung von Osteoblasten und die Neubildung nicht verkalkten Osteoids folgt (Delling et al. 1990).

Die renale Osteopathie stellt eine der Hauptkomplikationen der chronischen Niereninsuffizienz dar. Die morphologischen Erscheinungsmerkmale der Erkrankung sind Folge der Kombination aus pathogenetischen Faktoren der renalen Osteopathie: sekundärer Hyperparathyreoidismus, Störung des Vitamin-D-Stoffwechsels, erhöhte iatrogene Aluminiumzufuhr sowie Übertherapie durch hochdosierte Gaben von Vitamin-D und dessen Metaboliten (Delling et al. 1990).

Histomorphologische Zeichen der renalen Osteopathien (Typ I-III) als Folge einer chronischen Niereninsuffizienz sind eine Osteoidose (Typ II) als Zeichen der Osteomalazie, d.h. eine Zunahme nicht mineralisierten Knochengewebes als Folge einer Mineralisationsstörung bei Vitamin-D-Mangel und/oder Aluminiumbelastung oder als Folge eines gesteigerten Knochenanbaues sowie die Zunahme der Osteoklasten und Entwicklung einer Endostfibrose, der sogenannten Fibroosteoklasie (Typ I) als Folge des sekundären Hyperparathyreoidismus. Typ III beinhaltet die Mischform aus Typ I und II (Delling et al. 1990). Osteopenie, z.B. bei Überdosierung von Vitamin-D- und Calcium-Präparaten und daraus folgender Suppression des endostalen Knochenumbaus oder als Folge der Aluminiumbelastung (erhöhte Aluminiumkonzentration im Dialysat; Phosphatbindermedikation mit Aluminiumhydroxid) durch Einlagerung von Aluminium in die Mineralisationsfront mit konsekutiver Blockade der Mineralisation werden ebenfalls beobachtet. In seltenen Fällen können histomorphologisch bei chronischer Niereninsuffizienz erhöhte  $\beta$ -Mikroglobulinablagerungen subperiostal als Amyloidablagerungen bei renalen Osteopathien nachgewiesen werden (Delling et al. 1990). Die transiliakale Knochenbiopsie gilt trotz Zunahme nicht-invasiver prognostischer Parameter weiterhin als aussagekräftigste Methode bezüglich Typ und Schweregrad der renalen Osteodystrophie (Spasovski 2004).

Der primäre Hyperparathyreoidismus führt unbehandelt zur Ostitis fibrosa cystica generalisata, erstmals 1891 durch von Recklinghausen beschrieben (v. Recklinghausen 1891). Die von v. Recklinghausen beschriebenen braunen Tumoren treten jedoch nur in 4% der Fälle auf (Delling et al. 1990).

Etwa 90% aller Fälle mit primärem Hyperparathyreoidismus gehen mit einer intakten Spongiosastruktur einher (Delling et al. 1990). Durch Osteoklastenaktivierung kommt es über Coupling zu einer überschießenden Vermehrung und Aktivierung der Osteoblasten, Zunahme der aktiven Remodellingzonen des Knochens und damit Zunahme des Osteoids sowie Verbreiterung der Trabekel. Die trabekuläre Knochenmasse nimmt zu (Delling et al. 1990).

Eine alleinige Stimulation des endostalen Knochenumbaus ohne Endostfibrose kommt in 50% der Fälle mit primärem HPT vor (Delling 1980), während weitere 45% eine zusätzliche Endostfibrose und 4% die bereits erwähnten von v. Recklinghausen beschriebenen schweren Knochenveränderungen aufweisen (Delling et al. 1990).

Andere zu metabolischen Osteopathien führende endokrinologische Erkrankungen wie der Morbus Cushing, die Akromegalie sowie der Hypoparathyreoidismus, deren Diagnosen sich üblicherweise durch klinische wie laborchemische Parameter sichern lassen, gehen mit Veränderungen der Spongiosastruktur sowie des endostalen Umbaus einher und sind damit dem geübten Pathologen auch durch die histopathologische Analyse der Beckenkammbiopsie differentialdiagnostisch zugänglich.

## 2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG

Die Endokrinologie stellt in der Gruppe der Fachgebiete der Inneren Medizin eines der Felder dar, die nach landläufiger Meinung insbesondere die Fähigkeit zur Kombination und Auswertung klinischer Symptome, hormoneller Laborwerte und spezieller Hormontestungen fordert, deren interventionelle diagnostische Möglichkeiten und die damit verbundene klinische Relevanz jedoch nur eingeschränkt bekannt sind.

Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war es, drei wenig bekannte und selten zum Einsatz kommende interventionelle Methoden der Endokrinologie, die endokrinologische Endosonographie mit den Möglichkeiten der endosonographisch gesteuerten transluminalen Feinnadelpunktion [1] und endosonographischen farbkodierten Duplexsonographie [2] sowie die transiliakale Knochenbiopsie [3] bezüglich ihrer diagnostischen Aussagekraft und Anwendbarkeit in der täglichen Praxis zu untersuchen.

[1] Zur Beurteilung der diagnostischen Aussagekraft der endosonographisch gesteuerten transluminalen Feinnadelpunktion wurden 72 konsekutiv endosonographisch transluminal aus Pankreas, Nebennieren, Abdomen und Mediastinum gewonnene histologische und zytologische Präparate von 41 Patienten bezüglich ihrer Qualität beurteilt sowie die Kontamination der Präparate mit Gewebe aus dem Punktionsweg quantifiziert und der Eingriff hinsichtlich der Komplikationsrate untersucht.

[2] Ziel der Auswertung von 46 endosonographisch gesteuerten farbkodierten Duplexsonographien adrenaler, para- und extraadrenaler häufig auftretender Raumforderungen war es, ein mögliches typisches Perfusionsmuster einzelner Raumforderungen nachzuweisen und in Bezug auf die Eignung zur Definition eines diagnostischen Kriteriums in der nicht-invasiven Tumordifferenzierung mittels endokrinologischer Endosonographie der Nebennieren zu untersuchen. Das Perfusionsverhalten der adrenalen Raumforderungen wurde zu histologisch gesicherter Diagnose und Dignität sowie zu den endosonographischen Kriterien Echogenität, Echotextur und Größe der Läsionen statistisch in Bezug gesetzt.

[3] 99 konsekutive transiliakale Knochenbiopsien wurden bezüglich ihrer Indikation zur Biopsie, der präinterventionellen Verdachtsdiagnose, der histologischen Diagnose einschließlich der Beurteilung der Dignität und Präparate-Qualität, der abschließenden klinischen Diagnose unter Wertung aller Informationen, der Komplikationen sowie der therapeutischen Konsequenz aus der Biopsie untersucht, um die klinische Relevanz dieser invasiven diagnostischen Methode zu eruieren. Zusätzlich wurde das subjektive Patientenerleben der Knochenbiopsie mittels eines Fragebogens zur Beurteilung der Tolerabilität dieser Methode erfaßt.

### **3 MATERIAL UND METHODEN**

#### **3.1 Gerätschaften und Verbrauchsmaterial**

##### **3.1.1 Endosonographisch gesteuerte transluminale Feinnadelpunktion**

###### **Gerätschaften**

Endosonoskop: Pentax Ultrasound Upper G.I. Fiberscope FG-32 UA, Fa. PENTAX Europe - Medizintechnik, Hamburg

- Schallsonde: longitudinaler Sektorscan 7,5 MHz

EUB-525 Ultraschall Diagnostik Scanner, Fa. Hitachi Medical Systems Europe GmbH, Düsseldorf

EUB-420 Ultraschall Diagnostik Scanner, Fa. Hitachi Medical Systems Europe GmbH, Düsseldorf

Video-Endoskopiekamera APPLITEC ENDO-VISION 3000, Fa. PENTAX Europe GmbH - Medizintechnik, Hamburg

Aspirationsnadel-System für Ultraschall-Endoskopie Typ „Hancke-Vilmann“, Fa. GIP MedizinTechnik GmbH, Grassau

###### **Verbrauchsmaterial**

Braunüle: Vasofix® Braunüle 20 G (1,1 × 33 mm), Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen

Braunülenpflaster: Porofix® 2,5 × 12,5 cm Kanülenpflaster, Lohmann GmbH & Co. KG, Neuwied

Sterile Handschuhe: Biogel® M, Fa. Regent Medical, Broxbourne EN10 6LN, England

Desinfektionsspray: Freka®-Derm, Fa. Fresenius AG, Bad Homburg

3 sterile OP-Abdecktücher: Klinidrape®, Fa. SCA Mölnlycke, Wayemme, Belgien

Xylocain® Pumpspray (Lidocain), Fa. Astra Zeneca GmbH, Wedel

1 Ampulle Diazepam® Lipuro (10 mg Diazepam), Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen

1 Ampulle Fortral® Injektionslösung (30 mg Pentazocin), Fa. Sanofi Winthrop GmbH, München

½ Ampulle Atropinsulfat Braun 0,5 mg, Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen

1 sterile Einmalspritze Discardit™ II 20 ml, Fa. Becton Dickinson, Fraga, Spanien

1 sterile Einmalspritze Injekt® 10 ml, Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen

1 sterile Einmalspritze Injekt® 5 ml, Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen

10 Objektträger geschnitten/Mattrand, Fa. IDL GmbH & Co. KG, Nidderau

sterile Probenbehälter: greiner bio-one PS-tube 14 ml sterile 16,0/100mm, Fa. Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen

Formaldehydlösung 4,5%: Roti®-Histofic, Fa. Carl Roth GmbH & Co., Karlsruhe

Ethanol 99,9%, apothekeneigene Herstellung, Universitätsklinik Mainz, Mainz

### 3.1.2 Endoskopische farbkodierte Duplexsonographie

#### Gerätschaften

Endosonoskop: Pentax Ultrasound Upper G.I. Fiberscope FG-32 UA, Fa. PENTAX Europe GmbH - Medizintechnik, Hamburg

- Schallsonde: longitudinaler Sektorscan 7,5 MHz

EUB-525 Ultraschall Diagnostik Scanner, Fa. Hitachi Medical Systems Europe GmbH, Düsseldorf

Video-Endoskopiekamera APPLITEC ENDO-VISION 3000, Fa. PENTAX Europe GmbH - Medizintechnik, Hamburg

#### Verbrauchsmaterial

Braunüle: Vasofix® Braunüle 20 G (1,1 × 33 mm), Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen

Braunülenpflaster: Porofix® 2,5 × 12,5 cm Kanülenpflaster, Lohmann Gmbh & Co. KG, Neuwied

Sterile Handschuhe: Biogel® M, Fa. Regent Medical, Broxbourne EN10 6LN, England

Desinfektionsspray: Freka® -Derm, Fa. Fresenius AG, Bad Homburg

3 sterile OP-Abdecktücher: Klinidrape®, Fa. SCA Mölnlycke, Wayemme, Belgien

Xylocain® Pumpspray (Lidocain), Fa. Astra Zeneca GmbH, Wedel

1 Ampulle Diazepam® Lipuro (10 mg Diazepam), Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen

1 Ampulle Fortral® Injektionslösung (30 mg Pentazocin), Fa. Sanofi Winthrop GmbH, München

½ Ampulle Atropinsulfat Braun 0,5 mg, Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen

### 3.1.3 Transiliakale Knochenbiopsie

#### Gerätschaften

Steriles Knochenbiopsieset, Fa. NIWO Medizintechnik, W. Nitsch, Hennef (Sieg)

Nadelhalter nach Mathieu/Maul mit Rinne, Standard, 17 cm, Fab. Medicon, Burchardt GmbH, Mainz

#### Verbrauchsmaterial

Tetrazyklin-ratiopharm Kapseln 500 mg, Fa. Ratiopharm GmbH, Ulm

Braunüle: Vasofix® Braunüle 20 G (1,1 × 33 mm), Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen

Braunülenpflaster: Porofix® 2,5 × 12,5 cm Kanülenpflaster, Fa. Lohmann Gmbh & Co. KG, Neuwied

Stereofundin® 500 ml Infusionslösung, Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen

5-10 mg Diazepam® Lipuro (Diazepam), Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen

Lokalanästhetikum: 10-30 ml Carbostesin® 0,5% (Bupivacainhydrochlorid), Fa. Astra Zeneca GmbH, Wedel

1 steriles Lochtuch: Steri-Drape™, Fa. 3 M Health Care, Borken

3 sterile OP-Abdecktücher: Klinidrape®, Fa. SCA Mölnlycke, Wayemme, Belgien

Sterile Handschuhe: Biogel® M, Fa. Regent Medical, Broxbourne EN10 6LN, England

Desinfektionsspray: Freka® -Derm, Fa. Fresenius AG, Bad Homburg

Steriles Einmalskalpell No. 11, Feather Safety Razor Co., LTD Medical Division, Japan, vertrieben durch Fa. Produkte für die Medizin AG, Köln

Chirurgisches Nahtmaterial: Perma-Hand®-Seide 2/0, Fa. ETHICON, Norderstedt

Gazin® Sterile Tupfer aus Verbandsmull, Fa. Lochmann & Rauscher International GmbH & Co. KG, Rengsdorf

Gazin® Sterile Mullkompressen 10 × 10 cm, Fa. Lochmann & Rauscher International GmbH & Co. KG, Rengsdorf

Mollelast® Elastische Fixierbinde, Fa. Lochmann & Rauscher International GmbH & Co. KG, Rengsdorf

Fixomull® Stretch, Klebevlies, Fa. Beiersdorf AG, Hamburg

Hautpflaster: Primapore® 7,5 × 5 cm, Fa. Smith & Nephew Medical Limited, Hull HU3 2BN, England

2 Sterican® Einmal-Injektionskanülen 20 G (0,90 × 70 mm), Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen

sterile Probenbehälter: greiner bio-one PS-tube 14 ml sterile 16,0/100mm, Fa. Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen

Formaldehydlösung 4,5%: Roti®-Histofic, Fa. Carl Roth GmbH & Co., Karlsruhe

Phosphat-Pufferlösung, Fa. E. Merck, Darmstadt

## 3.2 Ablauf der Untersuchung und Patientenkollektiv

### 3.2.1 Endokrinologische Endosonographie

Die Endosonographie wurde mit einem Endosonoskop Pentax FG 32 UA (longitudinaler Sektorscan; 7,5 MHz) in Kombination mit einem Ultraschallgerät Hitachi EUB 420 bzw. EUB 525 durchgeführt.

Als klinische Indikationen zur Durchführung der Endosonographie in Kombination mit einer farbkodierten Duplexsonographie und/oder endosonographisch gesteuerten transluminalen Feinnadelpunktion galten:

- Darstellung, Lokalisation und ggfls. Punktion laborchemisch oder klinisch diagnostizierter, endokrin aktiver Raumforderungen
- Darstellung und weiterführende Beurteilung von Raumforderungen, die bereits durch ein vorausgehendes, anderweitiges bildgebendes Verfahren (CT oder MRT) oder durch eine nuklearmedizinische Untersuchung (Somatostatin-Szintigraphie, MIBG [Metaiodobenzylguanidin]-Szintigraphie) lokalisiert wurden, insbesondere endosonographische Suche nach Malignitätskriterien wie Lymphknotenmetastasen, Angioinvasion oder Infiltration benachbarter Organe
- Suche nach multilokulären Raumforderungen
- Suche nach Rezidivtumor und / oder Metastasen
- Identifikation morphologisch unauffälliger Teile des entsprechenden Organs, insbesondere von Nebennieren und Pankreas, vor operativer Vorgehensweise zur Erhaltung gesunder Organanteile

Anhand eines Patientenbogens wurde mit jedem Patienten ein persönliches Aufklärungsgespräch geführt, bei dem Untersuchungsvorgang, Nutzen und Risiken sowie Alternativen der Untersuchung erläutert wurden. Eine Einverständniserklärung wurde von jedem Patienten eingeholt.

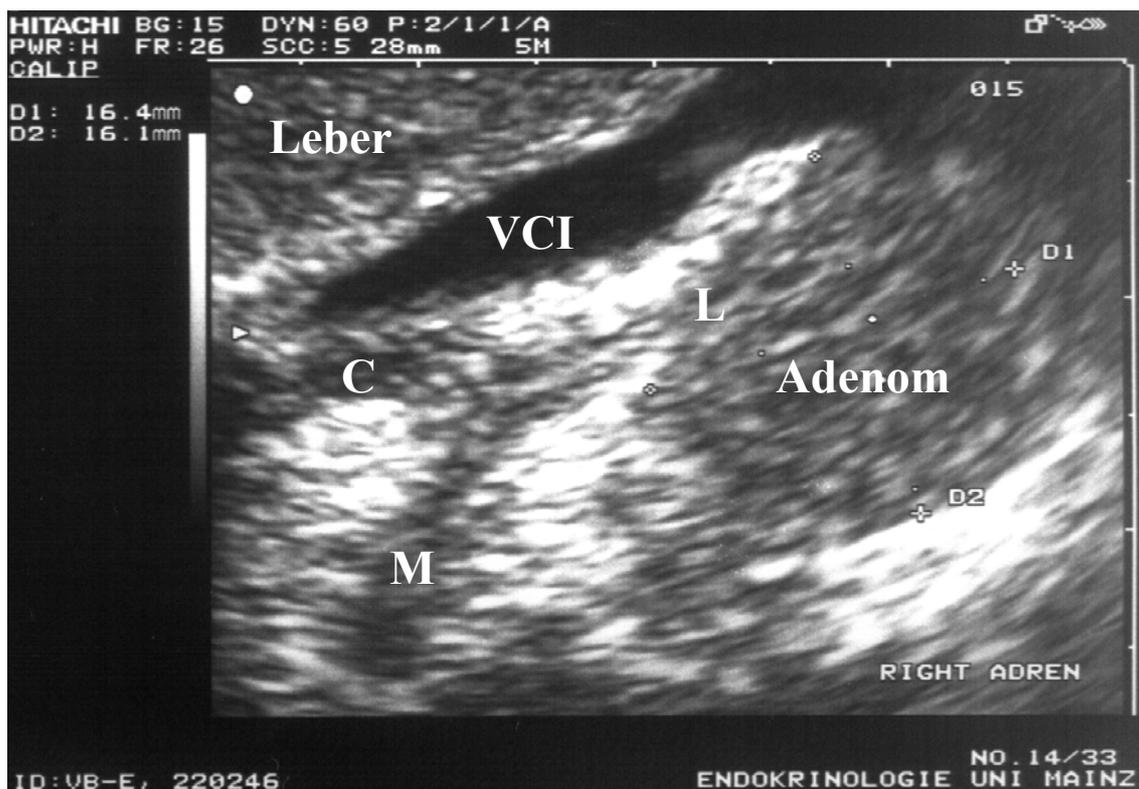
Die Standard-Prämedikation der Patienten bestand aus der intravenösen Gabe von 30 mg Pentazocin, 10 mg Diazepam und 0,25 mg Atropin bei Nichtrauchern bzw. 0,5 mg Atropin bei aktueller Raucheranamnese. Bei Bedarf wurde Diazepam nachinjiziert. Die Betäubung des Pharynx erfolgte mittels Lidocain-Spray. Die durchschnittliche Untersuchungszeit betrug 45 Minuten. Die Durchführung erfolgte in allen Fällen durch den gleichen erfahrenen Untersucher (P.H.K.).

Das Einführen des Endosonoscops erfolgte in Linksseitenlage. Die Darstellung des Mediastinums und Retroperitoneums (einschließlich linker Nebenniere und Pankreas) wurde in Rückenlage des Patienten, die Darstellung der rechten Nebenniere in Rechtsseitenlage aus Antrum oder Bulbus duodeni durchgeführt.

Leitstrukturen für die rechte Nebenniere sind der rechte Leberlappen, die Vena cava inferior und der rechte kraniale Nierenpol (Abb. 2). Die linke Nebenniere kommt hinter dem Pankreasschwanz und dorsal der A. und V. lienalis zur Darstellung, weitere Leitstruktur ist der kraniale Nierenpol (Abb. 3).

### Abbildung 2:

Darstellung der rechten Nebenniere in typischer Weise aus dem Antrum durch Leber und Vena cava inferior (VCI) mit einem cortisol-produzierendem (Cushing-) Adenom apikal im lateralen Schenkel (L). Eine Differenzierung zwischen echoreichem Nebennierenmark und echoarmer Nebennierenrinde ist hier insbesondere im Bereich des proximalen lateralen Schenkels möglich. (C: Corpus, M: medialer Schenkel)



### 3.2.2 Endosonographisch gesteuerte transluminale Feinnadelpunktion

Es wurden 41 konsekutive Patienten im Alter von 19 bis 79 Jahren (Mittelwert 57 Jahre, m:w=24:17) im Zeitraum von Januar 1997 bis Mai 2002 von einem Untersucher (P.H.K.) in die Auswertung eingeschlossen. Pro Sitzung wurde je einmal punktiert, drei der Patienten wurden jeweils zweimal zu unterschiedlichen Zeitpunkten endosonographisch punktiert, sodass insgesamt 44 Punktionen vorgenommen wurden.

13 Patienten wurden transösophageal und 28 Patienten transgastral punktiert. Dabei wurden bei insgesamt 30 transgastralen Punktionen zwei Patienten zweimal, bei 14 transösophagealen Punktionen eine Patientin zweimal zu unterschiedlichen Zeitpunkten punktiert.

Insgesamt wurden damit bei 41 Patienten 13 Raumforderungen im Mediastinum, 9 Raumforderungen der linken Nebenniere, 13 Raumforderungen im Bereich des Pankreas sowie 6 sonstige abdominelle bzw. retroperitoneale Raumforderungen einschließlich Magen und Leber punktiert.

Um eine stabile Lagerung des Patienten insbesondere bei der Punktion kleiner Raumforderungen sicher zu gewährleisten, wurde nach Abschluss der bildgebenden Untersuchung der Patient zur Punktion immer auf den Rücken gelagert.

Zur Punktion wurde das Aspirationsnadel-System für Ultraschall-Endoskopie Typ „Hancke-Vilmann“ der Fa. GIP MedizinTechnik GmbH verwendet.

Das Aspirationsnadelsystem bestand aus einer durchgehenden 22 Gauge Edelstahl-nadel (Außendurchmesser 0,7 mm), deren sandgestrahlte Sektion an der Nadelspitze ein kontrastreiches Echo im Ultraschallbild erzeugt, aus einem Edelstahlmandrin mit runder Spitze, der die Nadel versteift und das unerwünschte Eindringen von Zellgewebe aus anderen Organen verhindern soll, sowie aus einem mit einem Handgriff verschraubbaren Einführtubus.

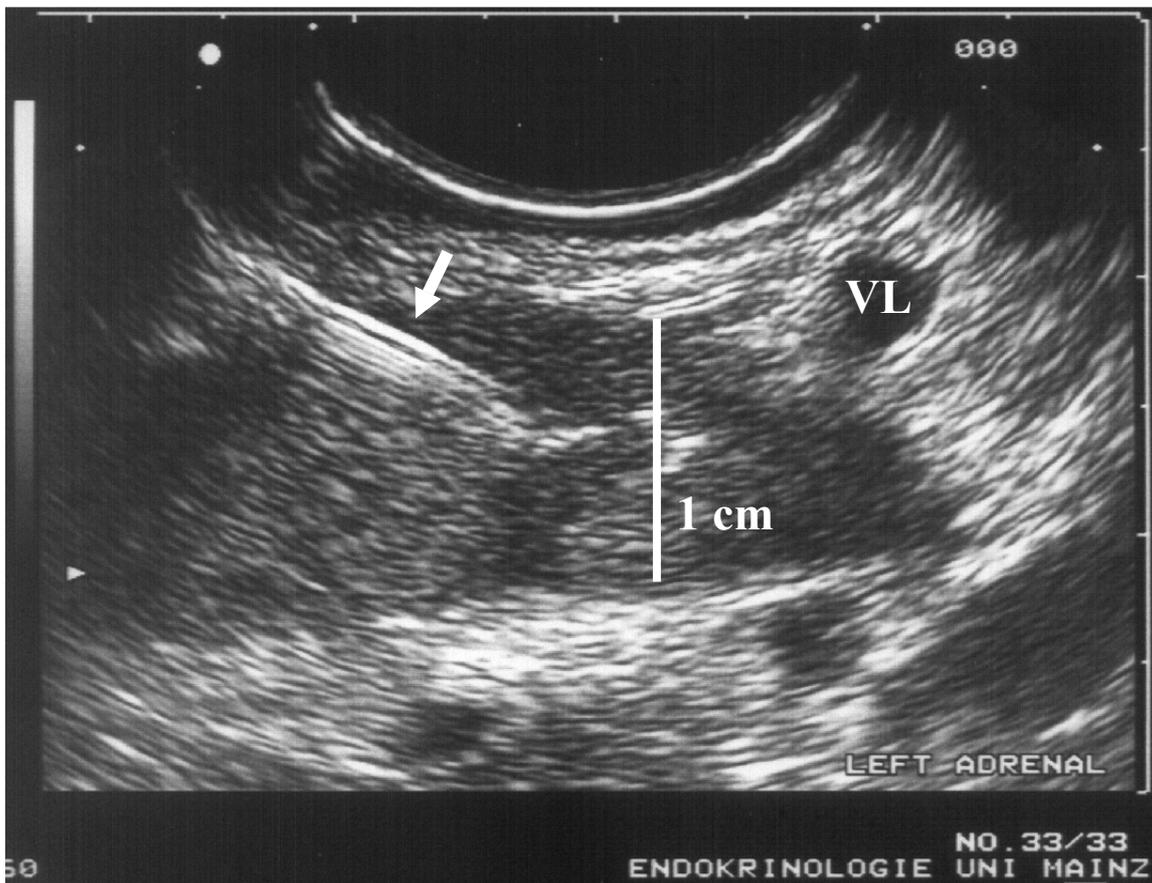
Die Einführhülle mit Nadel und Mandrin wurde nach Desinfektion des Luerlock-Adapters und Spülen des Arbeitskanals mit Ethanol steril in den Arbeitskanal des Endosonoscops eingeführt. Danach wurde unter Verwendung der farbkodierten Duplexsonographie ein sicher gefäßfreier Punktionsweg eingestellt. Die Nadelspitze wurde zunächst ca. 5 mm aus dem Endosonoskop herausgeschoben, dann der Mandrin soweit zurückgezogen, dass seine vorher überstehende Spitze in der Nadelspitze zu liegen kam. Nun erfolgte die Punktion des betreffenden Organs durch die Ösophagus- bzw. Magenwand hindurch. Nach Erreichen des Zielgewebes wurde der Mandrin aus der Nadel entfernt und mittels einer auf die Nadel aufgesetzten 50 ml-Spritze ein ansteigender Sog erzeugt, die Nadelspitze im Zielgewebe ca. fünfzehnmal vorgeschoben und zurückgezogen und somit die Nadelspitze mit bioptischem Material gefüllt (Abb. 3).

Bevor die Nadel herausgezogen wurde, wurde der Sog abgelassen, um eine Kontamination des Nadelinneren mit Gewebe aus dem Punktionsweg und des Punktionsweges mit biopischem Material aus dem Zielgewebe zu vermeiden.

Der Inhalt der Nadel wurde auf mehrere Objektträger zur zytologischen Untersuchung des Biopates verteilt. Falls es sich bei dem entnommenen Material um Gewebeproben von ausreichender Konsistenz und Größe handelte, wurden diese in mit 4,5%iger Formalinlösung gefüllte Röhrchen zur histologischen Aufarbeitung (Abb. 4) übertragen.

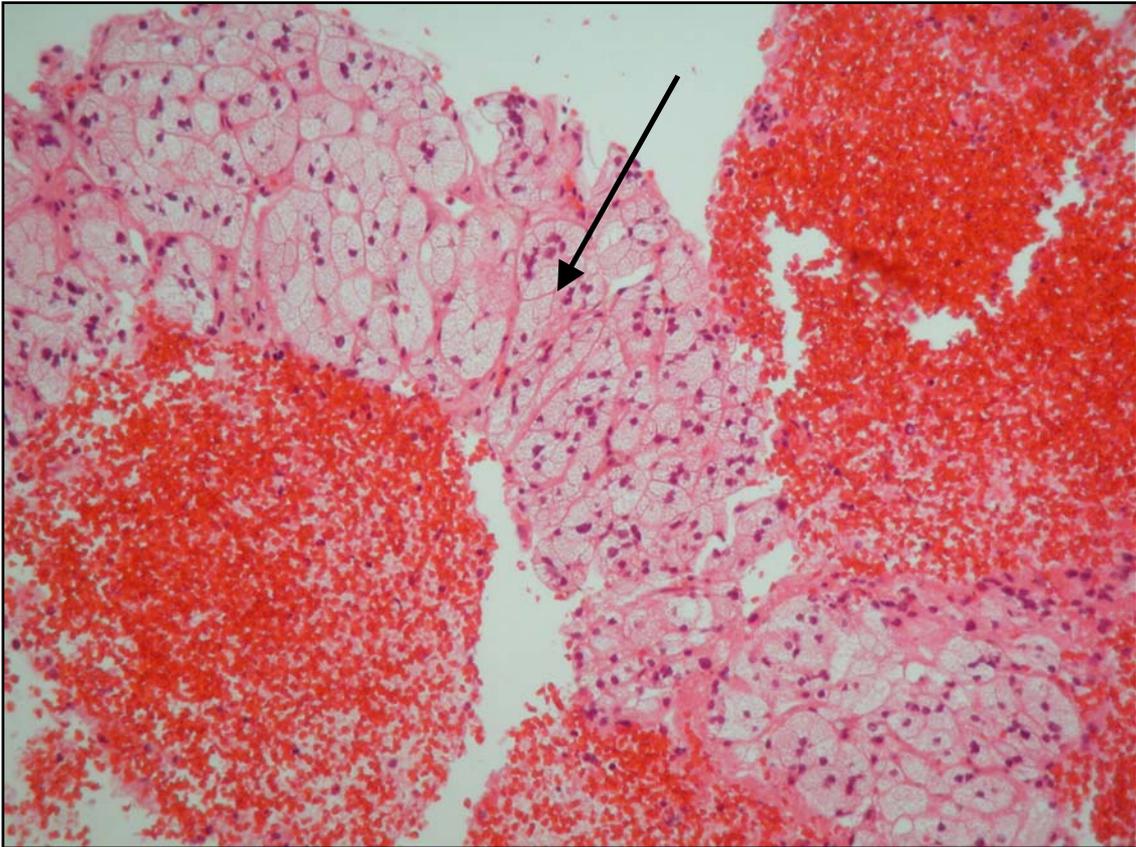
**Abbildung 3:**

Feinnadelpunktion einer Raumforderung der linken Nebenniere: Der Pfeil markiert die im Tumor liegende Punktionsnadel, rechts im Bild mit angeschnittenen Pankreasschwanz mit Vena lienalis (VL)



**Abbildung 4:**

Histologisches Präparat der Nebenniere (Pfeil), eingebettet zwischen Blutkoagel, aus einer endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion mit einer 22-G-Nadel stammend



### 3.2.3 Endoskopische farbkodierte Duplexsonographie

46 adrenale, para- und extraadrenale Raumforderungen von 38 konsekutiven Patienten wurden im Zeitraum zwischen Oktober 1998 und Mai 2002 endosonographisch mittels farbkodierter Duplexsonographie untersucht.

Das Patientenkollektiv umfasste 19 Frauen und 19 Männer im Alter von 24 bis 78 Jahren (Mittelwert 53 Jahre  $\pm$  16 Jahre SD).

Die Endosonographie sowie die Durchführung der farbkodierten Duplexsonographie erfolgte wie oben beschrieben mit einem Endosonoskop Pentax FG 32 UA (longitudinaler Sektorscan; 7,5 MHz) und einem Hitachi EUB 525 Ultraschallgerät sowie im Falle der histologischen und/oder zytologischen Verifizierung der Diagnose mittels endosonographisch gesteuerter transluminaler Feinnadelbiopsie mit einem Nadelsystem Typ „Hancke-Vilmann“.

Die farbkodierte Duplexsonographie erfolgte, indem der abzuklärende Befund im zweidimensionalen Ultraschallbild (B-Mode) eingestellt und die Farbkodierung gezielt über diesem Bereich dazugeschaltet wurde. Die eingestellte Pulsrepetitionsfrequenz (= pulse repetition frequency = color flow mode frequency) betrug 650 Hz zur Optimierung der Empfindlichkeit in der Detektion auch schwacher Flußsignale. Die Farbdarstellung wurde auf dem höchstmöglichen Grad unter Ausschluß von Artefakten eingestellt. Befunde ohne Farbkodierung wurden erst dann als Struktur, die keinem Gefäß entspricht, diagnostiziert, wenn trotz höchster Sensitivität für niedrige Flussgeschwindigkeiten (niedrige Pulsrepetitionsfrequenz, hohe Farbdarstellung) keine Farbkodierung darstellbar war.

Die 46 untersuchten Raumforderungen umfassten 20 adrenale Kortexadenome, 11 noduläre Hyperplasien der Nebenniere sowie 15 Phäochromozytome. Lokalisation und endokrine Aktivität dieser Läsionen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Verifizierung der Diagnose erfolgte in 44 Fällen histopathologisch. 41 Raumforderungen wurden dabei operativ, eine weitere mittels EUS-FNA histologisch gesichert. Zwei Raumforderungen wurden zunächst einer EUS-FNA unterzogen und in Folge chirurgisch saniert.

Zwei Raumforderungen eines Patienten waren Metastasen eines malignen Phäochromozytoms, welches im Vorfeld auswärtig operiert und histologisch verifiziert wurde, sodass im Rahmen des untersuchten Zeitraumes keine erneute Histologiegewinnung erfolgte.

Bei drei Patienten wurden jeweils zwei Läsionen, bei einem Patienten drei Raumforderungen und bei einem weiteren Patienten vier Raumforderungen in die Auswertung eingeschlossen. Im Falle einer bilateralen adrenalen nodulären Hyperplasie wurde die Seite mit der bestmöglichen bildgebenden Darstellbarkeit herangezogen.

**Tabelle 1:**

Lokalisation, histologisch gesicherte Diagnose und endokrine Aktivität von 46 konsekutiven, mittels endoskopischer Duplexsonographie dargestellten adrenalen, para- und extraadrenalen Raumforderungen

Lokalisation	Histopathologische Diagnose	Endokrine Aktivität	Anzahl (n=46)		
<b>Linke Nebenniere</b>	-Kortexadenom	-subklinisches Cushing-Syndrom	1		
		-ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom	3		
		-primärer Hyperaldosteronismus	1		
		-primärer Hyperaldosteronismus + subklinisches Cushing-Syndrom	1		
		- endokrin inaktiv	5		
	-Noduläre Hyperplasie	-subklinisches Cushing-Syndrom	2		
		-ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom	1		
		-ektopes ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom	1		
		-endokrin inaktiv	4		
	-Phäochromozytom (2x paraadrenal)	-Adrenalin-/Noradrenalin-Sekretion	7		
<b>Rechte Nebenniere</b>	-Kortexadenom	-ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom	3		
		-subklinisches Cushing-Syndrom	3		
		-primärer Hyperaldosteronismus	1		
		-endokrin inaktiv	2		
			-Noduläre Hyperplasie	-ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom	1
				-Hyperandrogenämie	1
	-Phäochromozytom (1x paraadrenal)	-Adrenalin-/Noradrenalin-Sekretion	4		
<b>Extraadrenal</b>	-Phäochromozytom (1x Mesenterialregion, 1x extraadrenal links, 1x Leberpforte, 1x Nierenmetastase)	-Adrenalin-/Noradrenalin-Sekretion	4		

### 3.2.4 Transiliakale Knochenbiopsie

Im Zeitraum zwischen 04/1988 und 04/2002 wurden insgesamt 99 transiliakale Knochenbohrbiopsien aus osteologischer Indikation in der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Arbeitsbereich Osteologie, der Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt. Die Daten des Patientenkollektivs sind in Tabelle 2 aufgeführt. In diesem Zeitraum wurden täglich durchschnittlich 10-12 Patienten (montags bis freitags) mit osteologischen Fragestellungen ambulant und stationär behandelt.

**Tabelle 2:**

Alter und Geschlechtsverteilung von 99 Patienten zum Zeitpunkt der Durchführung der transiliakalen Knochenbiopsie

<b>Alter</b> (20-75 Jahre, im Mittel 44 Jahre)	<b>Anzahl (n=99)</b>
< 30 Jahre	11
30 –40 Jahre	26
41-50 Jahre	28
51-60 Jahre	25
> 60 Jahre	9

<b>Geschlecht</b>	
weiblich	31 (prämenopausal: 18)
männlich	68

Die Mehrheit der transiliakalen Knochenbiopsien (90%) wurden durch einen Untersucher durchgeführt (P.H.K.).

An den Tagen -21 und -20 sowie -7 und -6 vor der Knochenbiopsie erhielten die Patienten Tetrazyklin 500 mg Tabletten zweimal täglich per os zur Darstellung der Mineralisationszone und Beurteilbarkeit der Knochenumbaudynamik. Die Tetrazyklinmarkierung wurde routinemäßig durchgeführt, um eine spätere quantitative Analyse des Präparates einschließlich der Beurteilung dynamischer Umbauprozesse durch die Möglichkeit der in-vivo-Markierung der zwischen Osteoid und mineralisiertem Knochen gelegenen Mineralisationsfronten mit Fluorochromen, wie z.B. Tetrazyklin, zu ermöglichen (Delling et al. 1993). Die Tetrazyklinmarkierung stellt keine notwendige Voraussetzung zur Beurteilbarkeit der statischen Eigenschaften des Präparates (Mikroarchitektur) dar (Barger-Lux und Recker 2002).

Am Aufnahme-tag wurde präinterventionell eine Blutabnahme zur Bestimmung der Elektrolyte, Gerinnungs-, Leber- und Nierenparameter sowie CRP und Blutbild durchgeführt. Vorliegen mußten zusätzlich ein aktuelles EKG sowie der vom Patienten unterschriebene Aufklärungsbogen und die Einwilligungserklärung. Mindestens 24 Stunden vor der Untersuchung erfolgte hierzu ein ausführliches Aufklärungsgespräch jedes Patienten anhand eines Patientenbogens mit Erläuterung des Untersuchungsvorgangs, des Nutzens sowie der Risiken der Untersuchung und möglicher Alternativen.

Zur Punktion des linken Beckenkamms wurde der Patient auf der rechten Seite gelagert. Bei Bedarf wurden 5-10 mg Diazepam injiziert.

Die transiliakalen Knochenbiopsien erfolgten nach der Methode von Bordier et al. (1964). Diese Methode sichert ein Biopat mit einem repräsentativen Anteil an iliakaler Knochenmatrix, die an beiden Seiten von Corticalis umgeben ist, und bietet so die Möglichkeit der Beurteilung trabekulärer wie kortikaler Parameter.

Die transiliakale Entnahme des Biopates erfolgte an einem Punkt 2 cm hinter dem antero-superioren iliakalen Knochenporn und 2 cm unterhalb des iliakalen Knochenkammes.

Hierbei wurde zunächst die Punktionsstelle lokalisiert und mittels Filzstift markiert. Zur Beurteilung des individuellen Verlaufes der Crista iliaca erfolgte die Abtastung des gesamten anterioren Beckenkammes, ausgehend von der Spina iliaca anterior superior. Ca. 2 cm auf der Crista iliaca entlang nach hinten tastend, gelangt man von diesem Punkt aus ca. 2 cm nach kaudal an den Biopsiepunkt.

Nach Markierung der Biopsiestelle erfolgte die Hautdesinfektion sowie sterile Abdeckung mittels Loch Tuch. Zur Lokalanästhesie wurden 10-30 ml Bupivacain 0,5% subkutan appliziert. Hierbei wurde auf eine ausreichende Infiltration des Periosts geachtet.

15 Minuten nach Injektion der Lokalanästhesie erfolgte die Entnahme des Biopates. Zunächst wurde ein Hautschnitt als Stichinzision mittels Skalpell gesetzt und der Stichkanal bis auf das Periost präpariert. Dann wurde die Führungshülse des Biopsiesets (Spezialanfertigung, Abb. 5) fest in das Periost gedreht bzw. auf dieses aufgesetzt. Da der manuelle Biopsietrokar, der einen Innendurchmesser von 6 mm aufweist, nach Fixation nur eine geringe Tiefe zulässt, sollte die Biopsierichtung stets im rechten Winkel zum Os ilium liegen.

Der Biopsietrokar wurde durch die Führungshülse hindurch im Uhrzeigersinn unter Druck durch das Os ilium gedreht und das Biopat transiliakal ausgebohrt (Abb. 6). Nach vollständigem Durchtritt durch die Kortikalis wurde der Trokar unter leichten Drehungen in beide Drehrichtungen zurückgezogen.

Nach Entfernen der Führungshülse erfolgte eine primäre Kontrolle auf Blutung und eine fünfminütige manuelle Kompression der Punktionsstelle. Der Hautschnitt wurde mit ein bis zwei Stichen vernäht.

Dann erfolgte die Anlage eines sterilen Druckverbandes mit Pflaster, Kompressen und Fixostretch. Nach der Biopsie wurde eine Bettruhe über sechs Stunden eingehalten. Die Biopsiestelle wurde über diesen Zeitraum auf einem Sandsack gelagert.

Währenddessen erfolgte eine zunächst über zwei Stunden durchgeführte halbstündliche, danach stündliche Vitalzeichenkontrolle von Puls, Blutdruck und Vigilanz mit Dokumentation in einen Überwachungsbogen. Nahrungskarenz galt sechs Stunden, Trinkkarenz zwei Stunden nach der Biopsie.

Zehn Stunden nach Biopsie erfolgte eine Blutbildkontrolle zum Ausschluß einer postinterventionellen Blutung. Der erste Verbandswechsel wurde am Folgetag vorgenommen. Der Fadenzug erfolgte, bei komplikationslosem postinterventionellen Verlauf, acht bis zehn Tage nach der Biopsie.

Im Rahmen der Nachbereitung des Knochenzylinders wurde der Biopsiezylinder in einem sterilen Probenbehälter mit 4,5%iger Formaldehydlösung fixiert und, nach steriler Umbettung in Phosphatpufferlösung, zur Weiterverarbeitung und histologischen Befundung an die Abteilung für Osteopathologie, Universitätskrankenhaus Eppendorf (Hamburg) gesandt.

Das subjektive Erleben der Knochenbiopsie wurde durch einen im Jahr 2002 per Post an 99 Patienten gesandten Fragebogen (Abb. 7) erfasst.

**Abbildung 5:**

Steriles Knochenbiopsieset (Spezialanfertigung durch Fa. NIWO Medizintechnik/W. Nitsch, Hennef/Sieg) einschließlich chirurgischer und anatomischer Pinzetten, Schere und sterilen Glasbehältern sowie Nadelhalter nach Mathieu/Maul



**Abbildung 6:**

Klinische Durchführung einer transiliakalen Knochenbiopsie



## Abbildung 7:

Fragebogen zum subjektiven Erleben der transiliakalen Knochenbiopsie

FRAGEBOGEN ZUR ENTNAHME VON KNOCHENMATERIAL AUS DEM BECKEN  
(TRANSILIAKALE KNOCHENBIOPSIE)

**1. Wie haben Sie die Probeentnahme aus dem Beckenknochen im Vergleich zu einer Zahnbehandlung empfunden?**

- Unangenehmer als eine Zahnbehandlung
- Einer Zahnbehandlung vergleichbar
- Weniger unangenehm als eine Zahnbehandlung

**2. Wie empfinden Sie den Besuch beim Zahnarzt?**

- Sehr unangenehm
- Unangenehm
- Aushaltbar / Ertragbar
- In keiner Weise unangenehm

**3. Schmerzempfinden während der Probeentnahme aus dem Beckenknochen**

- Ich empfand die Untersuchung als sehr schmerzhaft.
- Ich empfand die Untersuchung als schmerzhaft.
- Ich empfand ein Druckgefühl, aber keine Schmerzen.
- Ich empfand während und nach dem Eingriff weder Druckgefühl noch Schmerzen.
- Ich hatte Schmerzen in der Zeit nach dem Eingriff, war jedoch schmerzfrei während der Untersuchung.

**4. Therapeutischer Nutzen der Probeentnahme**

- Die Probeentnahme hat geholfen, eine endgültige Diagnose zu stellen / die richtige Behandlung meiner Erkrankung zu finden.
- Die Probeentnahme war aus meiner Sicht zur Diagnose- und Behandlungsfindung nicht hilfreich bzw. nicht erforderlich.

**5. Nebenwirkungen / Komplikationen der Probeentnahme**

- Während / nach der Probeentnahme traten Komplikationen auf.  
Welche Nebenwirkungen / Komplikationen traten auf? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- Während / nach der Probeentnahme kam es zu keinen Komplikationen.

**6. Wiederholung der Probeentnahme bei ärztlicher Notwendigkeit**

- Bei ärztlicher Notwendigkeit würde ich die Probeentnahme jederzeit wieder machen lassen.
- Auch bei unbedingter Notwendigkeit wäre ich nur eventuell zu einer Wiederholung bereit.
- Ich würde die Probeentnahme in keinem Fall wieder machen lassen.

### **3.3 Auswertung**

#### **3.3.1 Datenerhebung und Analyse**

##### **3.3.1.1 Endosonographisch gesteuerte transluminale Feinnadelpunktion**

Die Aufarbeitung und zytologisch-histologische Befundung der Präparate sowie die Beurteilung der Auswertbarkeit und der Kontamination mit Gewebe aus dem Punktionsweg erfolgte durch einen erfahrenen, unabhängigen Pathologen (F.B.), der Qualität und Kontamination beurteilte.

Die Qualität der durch die endosonographisch gesteuerte transluminale Feinnadelpunktion gewonnenen Präparate wurde unterteilt in:

- sehr gute/gute Qualität bzw. Beurteilbarkeit des Präparates
- ausreichende Qualität
- schlechte Qualität
- keine Beurteilung des Präparates aufgrund unzureichender Qualität möglich

Die Kontamination der Präparate mit punktionszielorganfremdem Gewebe bezog sich auf den prozentualen Anteil von punktionszielorganfremdem Gewebe auf dem jeweiligen Objektträger:

- 0: keine Kontamination
- <20%: geringe Kontamination
- 20-50%: deutliche Kontamination
- >50%: starke Kontamination

##### **3.3.1.2 Endoskopische farbkodierte Duplexsonographie**

Die Beurteilung der adrenalen, para- und extraadrenalen Raumforderungen erfolgte endosonographisch, duplexsonographisch und histopathologisch nach folgenden Gesichtspunkten:

- *Perfusionsverhalten*  
Die Beurteilung des Perfusionsverhaltens der Raumforderungen erfolgte semiquantitativ durch einen Untersucher (P.H.K.) im Vergleich mit dem umgebenden adrenalen und paraadrenalen Parenchym.

Es erfolgte die Beurteilung von Präsenz und Ausprägung der Farbsignale und die Klassifizierung als „keine“, „geringe“, „mäßige“ und „starke“ Hypervaskularisation.

- *Echogenität*  
Die Einteilung der Echogenität erfolgte semiquantitativ im Vergleich zum umgebenden Parenchym in „echoarm“, „echoreich“, „isoechogen“ zum umgebenden Gewebe sowie „echokomplex“ mit sowohl echoarmen als auch echoreichen Binnenstrukturen.
- *Echostruktur*  
Die Raumforderungen wurden als „homogen“ oder „heterogen“ klassifiziert.
- *Tumordurchmesser*  
Die Bestimmung der Tumorgröße erfolgte als Messung in Millimetern des größtmöglich darstellbaren Durchmessers der Raumforderung.
- *Dignität*  
Benigne Läsionen per definitionem stellen die histologisch verifizierten Diagnosen des adrenalen Kortexadenoms sowie der adrenalen nodulären Hyperplasie dar.  
Phäochromozytome wurden als maligne klassifiziert, wenn mindestens eine der Kriterien Angioinvasion, infiltratives Wachstum, lokales Rezidiv oder Zellaussaat (Metastasierung) vorlag. Ohne Vorliegen mindestens einer dieser Kriterien wurde das Phäochromozytom der benignen Gruppe zugeordnet unter Berücksichtigung der Sonderstellung dieser Tumorart, bei der auch im Ganzen histologisch aufgearbeitete Phäochromozytome nicht immer sicher bezüglich ihrer Dignität einordbar sind und regelmäßige klinische Kontrollen im Verlauf notwendig sind.

Die Klassifizierung des Vaskularisationsgrades (Perfusionsverhalten) wurde statistisch zu Lokalisation, histopathologischer Diagnose, Dignität sowie den endosonographischen Kriterien Echogenität, Echotextur und Größe der Raumforderungen in Bezug gesetzt.

Eine erneute Durchsicht der Daten und des Bildmaterials erfolgte durch eine zweite unabhängige Person (S.M.). Aufgrund des retrospektiven Studiencharakters oder aufgrund nicht immer optimaler Untersuchungsbedingungen waren einige Tumoreigenschaften nicht erfassbar.

### 3.3.1.3 Transiliakale Knochenbiopsie

Die histologische Beurteilung der Knochenbiopate erfolgte am unentkalkten Schnittpräparat nach Kunststoffeinbettung (Hahn et al. 1991, Delling und Werner 2001). Der Präparatezuschnitt erfolgte auf 5 µm Dicke. Die Präparate wurden einer Goldner- und Giemsa-Färbung unterzogen (Boyce 1988). Routinemäßig wurden die osteoklastären Resorptionsvorgänge mit Hilfe der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase dargestellt (Delling und Werner 2001). Die histopathologische Diagnose wurde von einem erfahrenen Osteopathologen gestellt (G.D.).

Im Rahmen der histologischen Beurteilung des aus Spongiosa und optimalerweise zu beiden Seiten begrenzender Kortikalis bestehenden Knochenzylinders erfolgte eine schriftliche Beschreibung der histopathologischen Diagnose, deren Ausmaß, Beurteilung der trabekulären Mikroarchitektur, der Oberflächenausdehnung und Breite des Osteoids, der Höhe des zellulären endostalen Umbaus sowie in einigen Fällen explizit die Beschreibung der Qualität des Biopsiezylinders. Weiterhin wurde das Biopat in Bezug auf die Hämatopoese beurteilt.

Das Spektrum der histopathologischen Diagnosen ist im Ergebnisteil in Tabelle 10 aufgeführt: Eine histomorphometrische Analyse zur Diagnosestellung durch den Osteopathologen war in den meisten Fällen nicht notwendig. Eine Besiedelung von ca. 30% der Osteoidoberfläche mit kubischen Osteoblasten charakterisiert die High turnover-Osteoporose, das Vorliegen von flachen, inaktiven Osteoblasten oder Begrenzungszellen an der Osteoidoberfläche entspricht hingegen per Definition einer Low turnover-Osteoporose. Osteoidose und Fibroosteoklasie gelten als mögliche Indikatoren einer renalen Osteodystrophie, wenn klinisch eine eingeschränkte Nierenfunktion vorbekannt ist (diagnoserelevante klinische Informationen wurden dem Osteopathologen zur Verfügung gestellt). Bei normaler Nierenfunktion spricht das Vorliegen einer Osteoidose und Fibroosteoklasie für die Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus. Die Osteopathia antiepileptica wurde nach publizierten Definitionskriterien (Lücking und Delling 1973) in Kenntnis der Patientenanamnese sowie Medikation diagnostiziert (diagnoserelevante klinische Informationen wurden dem Osteopathologen zur Verfügung gestellt).

Das Kollektiv der aus osteologischer Indikation durchgeführten transiliakalen Knochenbiopsien wurde bezüglich folgender Gesichtspunkte untersucht:

- Indikationen zur Knochenbiopsie, wie durch die Angestellten des Klinikums, Kollegen aus anderen Kliniken (z.B. Orthopäden) und durch zuweisende Fachärzte gestellt und in der Patientenakte dokumentiert
- Die Qualität der Knochenbiopate, beurteilt durch den Osteopathologen

- Die histopathologische Diagnose, gestellt durch den Osteopathologen
- Die Konsequenzen bezüglich des weiteren therapeutischen Vorgehens, wie in der Patientenakte dokumentiert (unter Berücksichtigung der Varianz diagnostischer Kriterien, Entwicklung neuer therapeutischer Optionen sowie unterschiedlicher Therapieempfehlungen während des Untersuchungszeitraumes über 14 Jahre wie in Tabelle 3 dargestellt)

Die unmittelbar aus der Knochenbiopsie gezogenen Konsequenzen wurden bezüglich

- der Änderung der osteologischen medikamentösen Therapie im Allgemeinen sowie
  - bezüglich des Beginns oder Abbruchs einer osteoporose-spezifischen Therapie (entsprechend den jeweils geltenden Therapiekriterien) im Besonderen sowie
  - bezüglich einer sich aus der Knochenbiopsie ergebenden weiterführenden diagnostischen Maßnahme unterteilt.
- Die Komplikationen wie sie a) in der Patientenakte dokumentiert und b) durch einen den Patienten zur Zeit der Auswertung dieser Untersuchung im Jahr 2002 zugesandten Fragebogen angegeben wurden (Abb. 7, Frage 5).
  - Das subjektive Erleben der Knochenbiopsie durch den Patienten, welches durch einen standardisierten Fragebogen mit folgenden Unterpunkten eruiert wurde:
    - Vergleich des subjektiven Erlebens der Knochenbiopsie mit einem ebenfalls zu beurteilenden Zahnarztbesuch
    - Schmerzempfinden während und nach der Knochenbiopsie
    - Subjektives Einschätzen des Einflusses der Knochenbiopsie auf die Diagnosefindung und therapeutische Konsequenz
    - Komplikationen
    - Bereitschaft zur Wiederholung der Biopsie bei ärztlicher Notwendigkeit

Die prozentuale Häufigkeit der Knochenbiopsien wurde anhand der durchschnittlichen Anzahl an ambulanten und stationären Behandlungen aus osteologischen Gründen im untersuchten Zeitraum bestimmt.

**Tabelle 3:**

Spezifische Osteoporosetherapien von 1988-2002 laut Dokumentation in der Patientenakte (durchgehend zusätzliche Medikation dokumentiert mit Calcium 1000 mg/Tag sowie Vitamin D 1000-3000 mg/Tag bzw. Vigantol® Öl [Cholecalciferol] 3 Tropfen/Tag))

Spezifische Osteoporosetherapie	Applikation/Zyklus	Jahr (dokumentiert)
Natrium-Monofluorophosphat (Monotridin®)	1-(1)-1	1988,1990, 1994-1997
	1-0-1 über 10 Monate, dann 2 Monate Pause	1995-2000, 2002
Etidronat (Diphos®) + Natrium-Monofluorophosphat (Monotridin®)	Tag 1-15: Diphos® 400 mg 1-0-1 Tag 16-30 (-45): Monotridin® 2-(2)-2	1988-1991, 1994, 1995
Calcitonin (Karil®)	100 E s.c. /Tag	1990
Calcitonin (Karil®) + Natrium-Monofluorophosphat (Monotridin®)	2 Wochen pro Quartal 100 E Mo-Fr s.c.	1992, 1994, 1998
	Woche 1+2: Calcitonin 100 E/Tag s.c. (Mo-Fr) Woche 3-5 (6): Monotridin® 1-0-1 Woche 7-12: Pause; Woche 13=Woche1	1990-1991, 1994-1996
Etidronat (Diphos®)	Tag 1-15: Diphos® 1-0-1 (Calcium+Vitamin-D-Pause) Tag 16-90: Diphos®-Pause	1991
	Diphos® 1-0-1 jeweils Tag 1-15 eines Monats	1994
Alendronat (Fosamax®)	10 mg/Tag	1997, 1999, 2001
	70 mg/Woche	2001, 2002
Etidronat (Didronel®)	200 mg 0-0-0-2 über 14 Tage alle drei Monate bei Calcium-Pause	1997
Etidronat (Didronel®) + Natrium-Monofluorophosphat (Monotridin®)	Woche 1+2: Etidronat 200 mg 0-0-0-2 (bei Calcium+Vitamin-D-Pause) Woche 3-6: Monotridin® 1-0-1	1997, 1998, 2000

### 3.3.2 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde die deskriptive Statistik und der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben des Statistikprogrammes SPSS verwendet. Ein p-Wert von < 0,05 beschreibt einen statistisch signifikanten Unterschied.

Die graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilungen erfolgte mittels Balkendiagrammen und Box-Whisker-Plots. In der Box befinden sich 50 % der Werte. Die Mittellinie der Box stellt das 2. Quartil und damit den Median dar, die Außenlinien entsprechen dem 1. bzw. 3. Quartil. Die Whiskers nach oben und unten beschreiben die Spannweite und enden am Maximum bzw. Minimum.

## **4 ERGEBNISSE**

### **4.1 Endosonographisch gesteuerte transluminale Feinnadelpunktion**

Bei 44 endosonographischen Feinnadelpunktionen von 41 Patienten wurden 34 histologisch aufzubereitende Präparate gewonnen; 38mal konnten zytologische Ausstrichpräparate angefertigt werden, sodass insgesamt 72 Präparate zur Auswertung herangezogen werden konnten. Von 28 Patienten wurden aus dem bioptischen Material sowohl zytologische als auch histologische Präparate zur pathologischen Beurteilung vorgelegt. 10 Biopate wurden ausschließlich zytologisch, 6 ausschließlich histologisch ausgewertet.

#### **Histologien**

12 der histologischen Präparate wurden transösophageal und 22 transgastral (davon acht aus der linken Nebenniere, neun aus dem Pankreas und fünf aus sonstigen abdominellen Raumforderungen) gewonnen.

#### **Zytologien**

Von 25 transgastral gewonnenen zytologischen Präparaten stammten sieben aus der linken Nebenniere, elf aus dem Pankreas und sieben aus anderen abdominellen Raumforderungen. 13 Proben wurden transösophageal aus dem Mediastinum gewonnen.

Die Zahl der bei den 38 Punktionszytologien gewonnenen Ausstriche betrug im Mittel 12 (Minimum drei, Maximum 32). Die diagnostische Ausbeute hing statistisch signifikant von der Anzahl der gewonnenen Ausstriche ab: Punktionszytologien mit 11-32 Ausstrichen (n=23) waren signifikant besser auswertbar als Punktionszytologien mit 0-10 Ausstrichen (n=15).

Die punktierten Organe, die Anzahl der daraus gewonnenen histologischen und zytologischen Präparate sowie die pathologisch-anatomischen Diagnosen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

**Tabelle 4:**

Endosonographische transluminale Feinnadelbiopsie: punktiertes Organ, Anzahl der Präparate und pathologisch-anatomische Diagnose

(\*unzureichend repräsentatives Zielgewebe, aber starke Kontamination im Präparat)

Organ (n=41)	Histologische Präparate (n=34)	Zytologische Präparate (n=38)	Diagnose (n=44)
Mediastinum (n=13)	12	13	kleinzelliges Karzinom (1) nicht-kleinzellige Karzinome (2) Adenokarzinom (1) Karzinom unkl. Herkunft (1) Non-Hodgkin-Lymphom (1) Adenokarzinom-Metastasen (2) V.a. Lymphknoten-Metastasen (2) * reaktive Lymphadenitis (1) regelmäßiges Lymphknoten-Gewebe (1) regelmäßige Blutbestandteile (1) * dystrophes Gewebe (1) *
Nebenniere (n=9)	8	7	Metastase eines Adenokarzinoms (1) Metastase eines Nierenzellkarzinoms (1) Angiomyelolipom (1) Nebennieren-Hyperplasie und -proliferation (2) regelmäßiges Nebennieren-Gewebe (3) abnorme Zellelemente (1)*
Pankreas (n=13)	9	11	Adenokarzinome (2) neuroendokrines Karzinom (1) Pankreatitis (1) Pankreaszyste (1) regelmäßiges Pankreas-Gewebe (6) lymphatisches Gewebe (1) * regelmäßiges Darmepithel (1) *
sonstige abdominale Raumforderung (n=6)	5	7	Lymphknoten mit epitheloidzelligen Granulomen (1) regelmäßiges Leberparenchym (1) regelmäßiges Lymphknoten-Gewebe (3) regelmäßige Foveolarepithelien und Stromaannteile (1) regelmäßiges Darmepithel (1) * lymphozytenreiche Entzündung (1) *

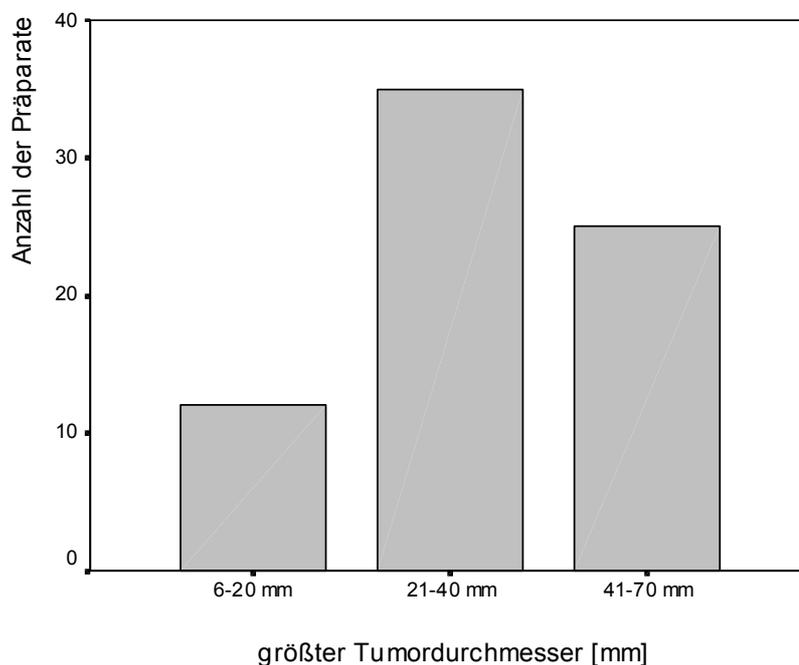
### **Tumorgröße**

Von 41 punktierten Raumforderungen waren acht in ihrem größten Durchmesser 6-20 mm, 19 lagen zwischen 21-40 mm. 14 Raumforderungen hatten einen Durchmesser von 41-70 mm. Die Tumorgröße war kein Prädiktor für die Art der Probe und die Menge des Gewebematerials (Zytologie und/oder Histologie).

Die Anzahl der gewonnenen Präparate in Relation zur Tumorgröße ist in Abb. 8 dargestellt.

### **Abbildung 8:**

Anzahl der Präparate (Punktionszytologien und –histologien) in Relation zur Tumorgröße



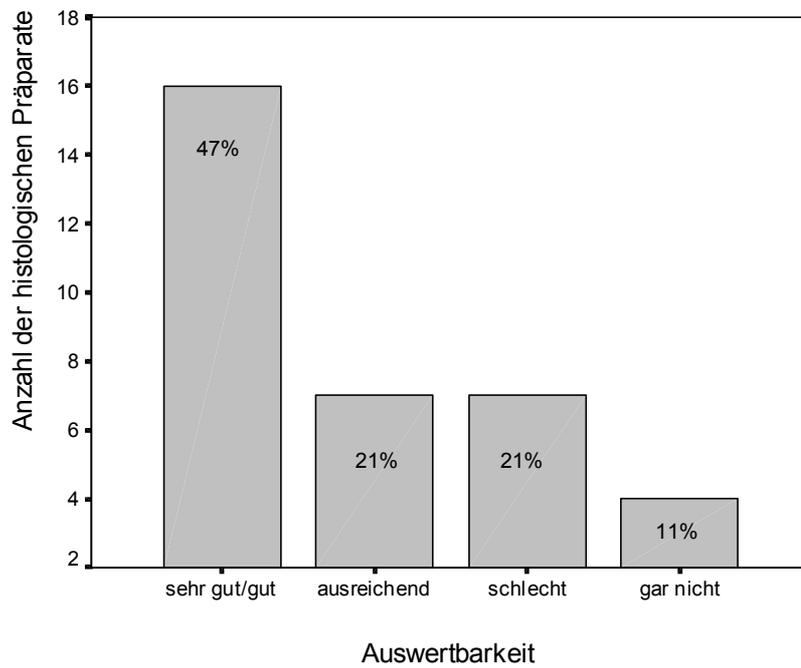
### **Auswertbarkeit der Präparate**

Insgesamt wurden vom Pathologen 27 der histologischen und zytologischen Präparate als sehr gut bzw. gut, 17 Präparate als ausreichend bewertet, 20 Präparate als schlecht und acht Präparate als nicht auswertbar beurteilt.

Die Differenzierung der Beurteilbarkeit nach histologischen und zytologischen Präparaten ist den Abb. 9 und 10 zu entnehmen.

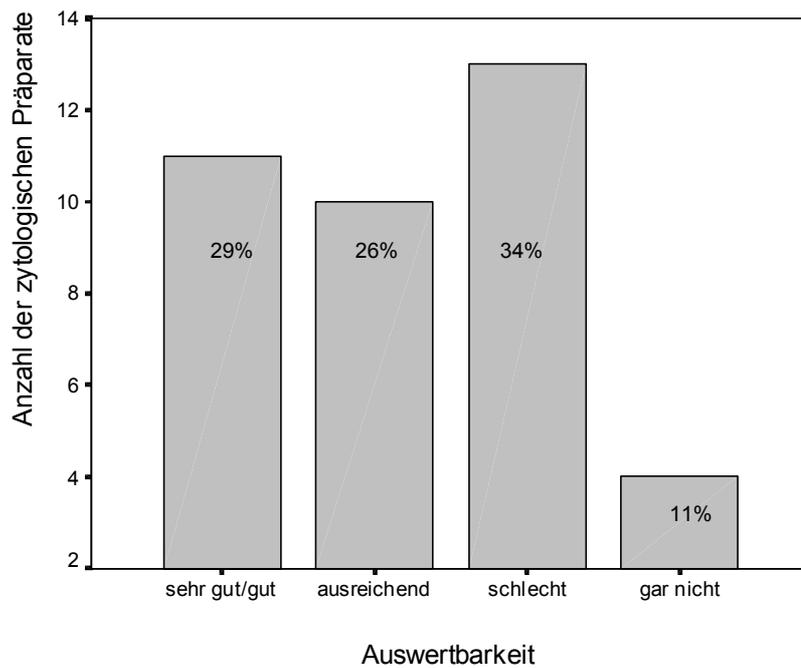
**Abbildung 9:**

Auswertbarkeit der histologischen Präparate



**Abbildung 10:**

Auswertbarkeit der zytologischen Präparate



Die Auswertbarkeit der zytologischen und der histologischen Präparate war nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,196$ ).

Die Auswertbarkeit der Präparate stand nicht in Zusammenhang mit einem transgastralen oder transösophagealen Punktionsweg ( $p = 0,403$ ) und war nicht abhängig vom punktierten Organ ( $p = 0,147$ ).

Tendenziell ließ sich eine Verbesserung der Auswertbarkeit der pathologischen Präparate mit der Anzahl der durchgeführten Eingriffe feststellen ( $p = 0,059$ ).

Die Auswertbarkeit der Präparate hing nicht von der Tumorgroße der punktierten Raumforderung ab: größter Tumordurchmesser 6-20 mm vs. 21-40 mm:  $p = 0,838$ ; 6-20 mm vs. 41-70 mm:  $p = 0,597$ ; 21-40 mm vs. 41-70 mm:  $p = 0,609$ . Auch bei Aufteilung nach histologischen und zytologischen Präparaten ließ sich keine Abhängigkeit der Auswertbarkeit von der Tumorgroße feststellen.

Als klinisches Korrelat ließen sich bei 13 Patienten durch die endosonographische Punktion maligne Tumoren (Pankreas: drei, Nebenniere: einer, Mediastinum: neun), bei einem Patienten ein benigner Nebennierentumor (Angiomyelolipom) sichern und spezifizieren. In vier Fällen (Mediastinum: drei, Nebenniere: einer) war die FNP entscheidend für die Planung der weiteren Diagnostik, da abnorme, malignitätsverdächtige Zellen nachgewiesen wurden. Der Ausschluß eines malignen Geschehens und die Planung von Nachkontrollen erfolgte bei 16 Patienten; zwei Patienten mit Nebennierenhyperplasie/-proliferation wurden operiert, da eine sichere Differenzierung zwischen Nebennierenrinden-Adenom und Nebennierenrinden-Karzinom an kleinen Biopaten nicht sicher möglich ist und aufgrund der Tumorgroße letztlich eine operative Entfernung als sinnvollste Maßnahme angesehen wurde.

Entscheidende Informationen für ein weiteres diagnostisches und therapeutisches Vorgehen ergaben sich damit für 36 von 41 Patienten. In fünf Fällen (Pankreas: drei, Mediastinum: einer, Nebenniere: einer) war die endosonographisch gesteuerte Punktion nicht wegweisend, die Entität der jeweiligen Läsion mußte durch weitere, z.T. invasive Diagnostik geklärt werden.

Bei den drei in zeitlichem Abstand sequentiell punktierten Patienten wurden folgende Ergebnisse erhoben:

Bei einem Patienten erbrachte die Histologie das Ergebnis von benignen, nicht verkäsenden epitheloidzelligen Granulomen im Rahmen der Abklärung von vergrößerten abdominellen Lymphknoten. In der Verlaufsuntersuchung und -punktion nach einem halben Jahr ergaben sich, bei nach wie vor unklarer definitiver Diagnose zum Lymphomausschluß, keine Größen- oder Dignitätsänderung.

Bei der zweiten Patientin erfolgte, in mehrtägigem Abstand, die erneute Punktion einer mediastinalen Raumforderung aufgrund von fehlenden Zellbestandteilen in Blut in der ersten Zytologie und Histologie. In der zweiten Zytologie und Histologie zeigten sich abnorme Zellelemente, sodass hier die Indikation zur transbronchialen Biopsie gestellt und die Diagnose eines Siegelzellkarzinoms gestellt wurde.

Die Punktion einer Pankreasraumforderung der dritten Patientin erbrachte bei Z.n. Exstirpation eines Zystadenokarzinoms in der Vorgeschichte in der ersten Zytologie die Diagnose einer lymphozytenreichen Entzündung ohne Tumorzellnachweis. In der zwei Monate später stattfindenden Verlaufsuntersuchung ergab sich erneut kein Hinweis auf Zellen des bekannten Pankreaskarzinoms.

### **Beurteilbarkeit der Dignität**

Von 72 zur pathologischen Befundung vorgelegten Präparaten konnten 35 Befunde als benigne klassifiziert werden, während 24 Biopate als maligne beurteilt wurden. 13 Histologien bzw. Zytologien (18%) von 7 Patienten ließen sich in ihrer Dignität nicht zuordnen. Hierunter waren zwei Patienten mit alleinigen Zytologien und ein Patient mit Zytologie und Histologie des Pankreas, ein Patient mit alleiniger Histologie und ein weiterer mit Histologie und Zytologie der linken Nebenniere sowie ein Patient mit alleiniger Histologie und ein Patient mit Histologie und Zytologie des Mediastinums.

Bei drei Patienten, bei denen jeweils Histologie und Zytologie gewonnen wurde, war die Dignität in der Zytologie nicht beurteilbar, anhand der Histologie konnte jedoch eine Aussage getroffen werden (eine als Hyperplasie ohne Anhalt für Malignität klassifizierte Läsion der linken Nebenniere, zwei maligne mediastinale Tumore).

Durch die Histologie ergab sich zudem die Möglichkeit der Immunhistochemie, hierdurch konnten einige Karzinome weitergehend klassifiziert werden.

Bei den Zytologien konnten 19 Präparate als benigne, 11 Präparate als maligne eingestuft werden. Acht zytologische Präparate konnten bezüglich ihrer Dignität nicht eingeordnet werden. 16 der histologischen Präparate waren ihrer Dignität nach benigne, 13 Präparate boten eine maligne Komponente. Fünf Histologien waren nicht sicher zuzuordnen.

Von 15 Präparaten der Nebenniere waren drei als maligne, acht als benigne einstuftbar. Vier Präparate konnten nicht sicher zugeordnet werden. Von den sieben zytologischen Präparaten konnten vier als benigne, ein Präparat als maligne eingestuft werden, zwei Präparate waren bezüglich ihrer Dignität nicht beurteilbar. Unter den acht adrenalen Histologien waren vier benigne und zwei maligne; diesbezüglich nicht beurteilbar waren zwei Präparate.

## Kontamination der Präparate mit Gewebe aus dem Punktionsweg

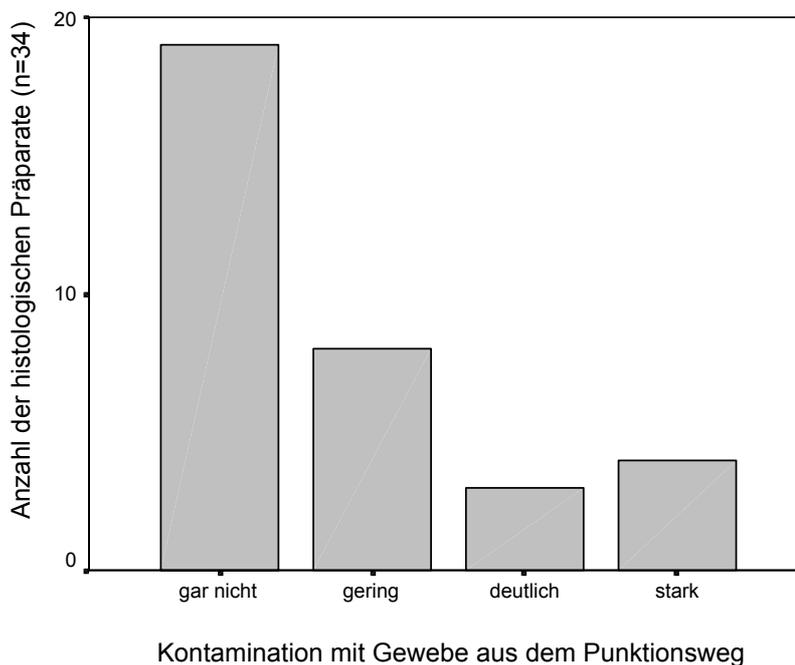
Sechs Präparate der insgesamt 72 Biopate zeigten eine starke Kontamination mit Gewebe aus dem Punktionsweg, 17 Präparate waren deutlich kontaminiert. Geringer Nachweis von Gewebe, das nicht aus dem Punktionszielorgan stammt, konnte bei 27 Präparaten erbracht werden. Bei 22 der 72 Präparate konnte keine Kontamination mit Gewebe aus dem Punktionsweg gezeigt werden.

Zwischen transgastralem und transösophagealem Punktionsweg gab es bezüglich der Kontamination mit Fremdgewebe keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,518$ ).

Die Differenzierung des Kontaminationsgrades nach histologischen und zytologischen Präparaten ist in den Abb. 11 und 12 dargestellt.

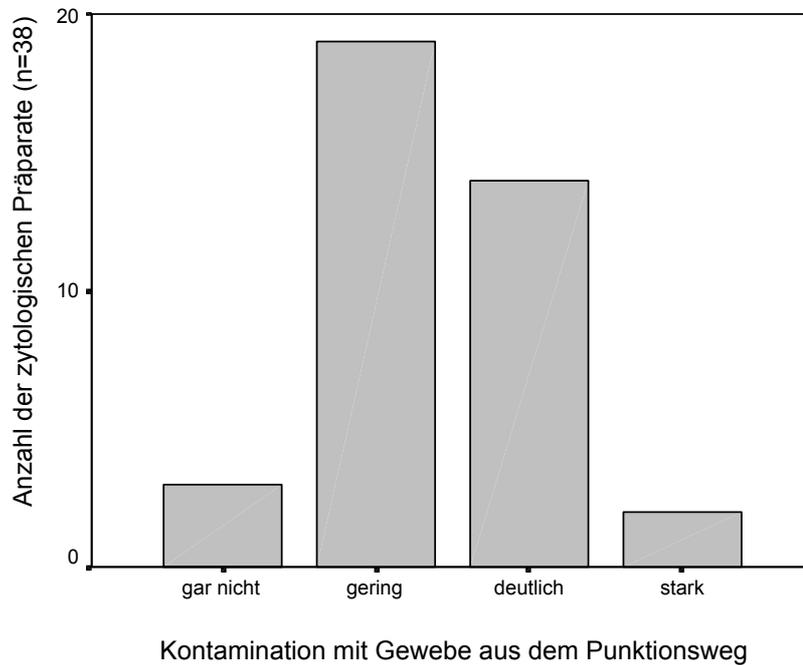
### Abbildung 11:

Histologische Präparate: Ausprägung der Kontamination mit Gewebe aus dem Punktionsweg



**Abbildung 12:**

Zytologische Präparate: Ausprägung der Kontamination mit Gewebe aus dem Punktionsweg

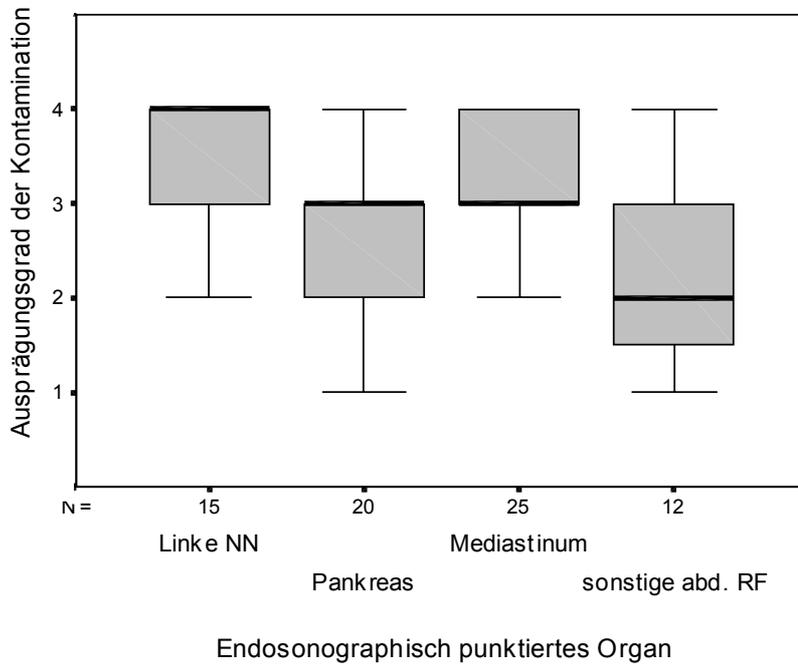


Zytologische Präparate waren stärker als histologische Präparate mit Gewebe aus dem Punktionsweg kontaminiert ( $p = 0,01$ ).

Die Kontamination mit Gewebe aus dem Punktionsweg war bei der Punktion der linken Nebenniere signifikant kleiner als bei der Punktion des Pankreas ( $p = 0,009$ ) oder der sonstigen abdominalen Raumforderungen ( $p = 0,003$ ) und tendenziell geringer als bei aus dem Mediastinum gewonnenen Präparaten ( $p = 0,053$ ) (Abb. 13).

**Abbildung 13:**

Kontamination der Präparate mit Gewebe aus dem Punktionsweg (1=stark, 2=deutlich, 3=gering, 4=gar nicht) in Abhängigkeit vom punktierten Organ

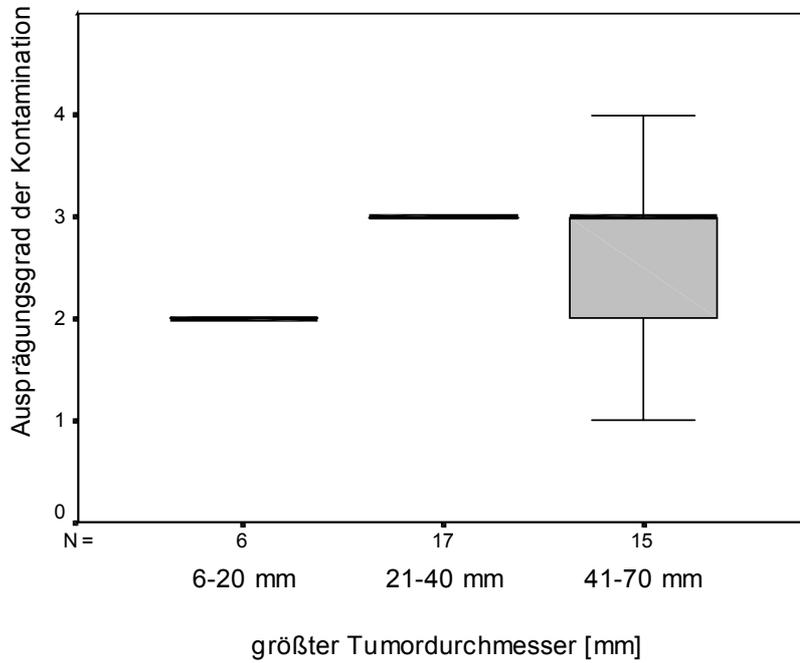


Mediastinal gewonnene Präparate waren geringer kontaminiert als abdominelle Raumforderungen ( $p = 0,027$ ).

Bei zytologischen Präparaten bestand eine Abhängigkeit der Kontamination von der TumorgroÙe (größter Tumordurchmesser 6-20 mm vs. 21-40 mm:  $p = 0,016$ ; Abb.14), die bei histologischen Präparate in der Tendenz ebenfalls vorlag (größter Tumordurchmesser 6-20 mm vs. 21-40 mm:  $p = 0,066$ ; Abb. 15).

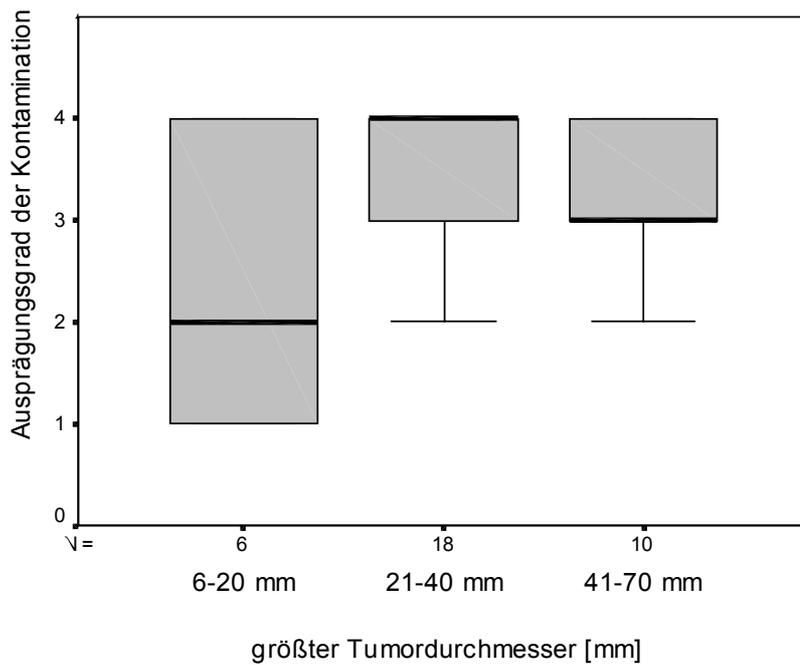
**Abbildung 14:**

Zytologien: Kontamination mit Gewebe aus dem Punktionsweg in Abhängigkeit von der Tumorgöße (Kontamination: 1 = stark, 2 = deutlich, 3 = gering, 4 = gar nicht)



**Abbildung 15:**

Histologien: Kontamination mit Gewebe aus dem Punktionsweg in Abhängigkeit von der Tumorgöße (Kontamination: 1 = stark, 2 = deutlich, 3 = gering, 4 = gar nicht)



Sehr gut/gut bzw. ausreichend auswertbare Präparate waren signifikant geringer kontaminiert ( $p=0,037$ ).

### **Komplikationsrate des Eingriffs**

Alle transluminalen Punktionen verliefen ohne subjektive Empfindungen für die Patienten.

43 der 44 endosonographischen Feinnadelpunktionen verliefen komplikationslos.

In einem Fall zeigte sich nach transgastraler Punktion der linken Nebenniere ein bis knapp drei mm breiter echoarmer Saum ventral des Tumors, der als punktionsbedingte Einblutung interpretiert wurde. Der Befund wurde zehn Minuten nachbeobachtet und am Folgetag kontrolliert, es zeigte sich kein Progress. Eine Veränderung der Hämoglobin-Konzentration im Blut oder eine klinische Symptomatik bestand nicht.

Eine postinterventionelle Infektion wurde bei keiner der 44 Punktionen beobachtet.

## 4.2 Endoskopische farbkodierte Duplexsonographie

### Tumoreigenschaften

Die endosonographischen und duplexsonographischen Tumoreigenschaften aller 46 konsekutiv untersuchten adrenalen, para- und extraadrenalen Raumforderungen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

- 24 Läsionen waren „nicht“ hypervaskularisiert, 12 wiesen eine „geringe“, 4 eine „mäßige“ Hyperperfusion auf. „Stark“ hypervaskularisiert waren 6 der 46 Raumforderungen.
- Als echoarm wurden 17, echoreich 10 der Tumoren klassifiziert. Vier Raumforderungen wiesen eine isoechogene Echogenität auf, 13 Läsionen erschienen echokomplex.
- Bezüglich der Echostruktur wiesen 12 Raumforderungen eine homogene, 13 eine heterogene Binnenstruktur auf.
- Der maximale Tumordurchmesser betrug 6-70 mm (Mittelwert 26 mm  $\pm$  15 mm SD).
- In der Gruppe der Phäochromozytome waren neun benigne und sechs maligne Phäochromozytome eingeschlossen.

Die sonomorphologischen Eigenschaften der einzelnen Tumorarten (Nebennierenrindenadenome, noduläre Hyperplasie der Nebenniere, Phäochromozytome) sind in Tabelle 6 gegenübergestellt.

Zwischen Phäochromozytomen und Nebennierenrindenadenomen sowie zwischen Phäochromozytomen und nodulären Hyperplasien der Nebenniere ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezogen auf Echogenität, Echostruktur sowie die Größe der Raumforderungen nachweisen.

**Tabelle 5:**

Endosonographische und duplexsonographische Eigenschaften aller adrenalen, para- und extraadrenalen Raumforderungen (n=46)

<b>Phäochromozytome: Dignität</b>	Anzahl	Prozent
maligne	6	40
benigne	9	60

<b>Alle Läsionen: Klassifikation der Hypervaskularisation</b>	Anzahl	Prozent
nicht hypervaskularisiert	24	52
gering hypervaskularisiert	12	26
mäßig hypervaskularisiert	4	9
stark hypervaskularisiert	6	13

<b>Alle Läsionen: Echogenität</b>	Anzahl	Prozent
echoarm	17	37
echoreich	10	22
isoechogen	4	9
echokomplex	13	28
nicht klassifiziert	2	4

<b>Alle Läsionen: Echostruktur</b>	Anzahl	Prozent
homogen	12	26
heterogen	13	28
nicht klassifiziert	21	46

<b>Alle Läsionen: Tumorgroße</b>	Anzahl	Prozent
0 – 9.9 mm	8	17
10 – 19.9 mm	9	20
20 – 29.9 mm	9	20
30 – 39.9 mm	12	26
≥ 40 mm	8	17

**Tabelle 6:**

Gegenüberstellung der sonomorphologischen Eigenschaften der einzelnen untersuchten Tumorarten (Nebennierenrindenadenome, noduläre Hyperplasie der Nebenniere, Phäochromozytome)

<b>Tumoreigenschaften</b>	<b>Nebennierenadenom (n=20)</b>	<b>Noduläre Hyperplasie (n=11)</b>	<b>Phäochromozytom (n=15)</b>
<b>Echogenität</b>			
echoarm	7 (35%)	5 (46%)	5 (33%)
echoreich	4 (20%)	3 (27%)	3 (20%)
isoechogen	1 (5%)	2 (18%)	1 (7%)
echokomplex	8 (40%)	1 (9%)	4 (27%)
nicht klassifiziert	-	-	2 (13%)
<b>Echostruktur</b>			
homogen	6 (30%)	5 (46%)	1 (7%)
heterogen	6 (30%)	2 (18%)	5 (33%)
nicht klassifiziert	8 (40%)	4 (36%)	9 (60%)
<b>Tumorgröße</b>			
0 – 9.9 mm	1 (5%)	4 (36%)	3 (20%)
10 – 19.9 mm	3 (15%)	1 (9%)	5 (34%)
20 – 29.9 mm	2 (10%)	5 (46%)	2 (13%)
30 – 39.9 mm	10 (50%)	-	2 (13%)
≥ 40 mm	4 (20%)	1 (9%)	3 (20%)

### Perfusionsverhalten

Das Perfusionsverhalten war signifikant unterschiedlich zwischen Phäochromozytomen und Nebennierenrindenadenomen ( $p = 0,003$ ) sowie zwischen Phäochromozytomen und nodulären Nebennierenrindenhyperplasien ( $p = 0,047$ ). Phäochromozytome wiesen dabei im Mittel einen signifikant höheren Vaskularisationsgrad auf (Tabelle 7, Abbildung 16). Trotzdem trat eine deutliche Überlappung der Perfusionsmuster von Phäochromozytomen (Abbildung 17), Nebennierenrindenadenomen (Abbildung 18) und adrenalen nodulären Hyperplasien auf.

Zwischen dem Perfusionsgrad einer Raumforderung und der Lokalisation, Dignität, Echogenität, Echostruktur sowie der Tumorgröße ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen, sodass der duplexsonographische Perfusionsgrad einer Raumforderung eine unabhängige Variable in der endosonographischen Tumorbeschreibung darzustellen scheint.

**Tabelle 7:**

Endoskopische duplexsonographische Klassifikation des Hypervaskularisationsgrades und histologische Diagnose der adrenalen, para- und extraadrenalen Raumforderungen

Diagnose (n=46)	„nicht“ hypervaskularisiert	„gering“ hypervaskularisiert	„mäßig“ hypervaskularisiert	„stark“ hypervaskularisiert
Kortexadenom (n=20)	14 (70 %)	4 (20 %)	2 (10 %)	-
Noduläre Hyperplasie (n=11)	7 (64 %)	2 (18 %)	1 (9 %)	1 (9 %)
Phäochromozytom (n=15)	3 (20 %)	6 (40 %)	1 (7 %)	5 (33 %)

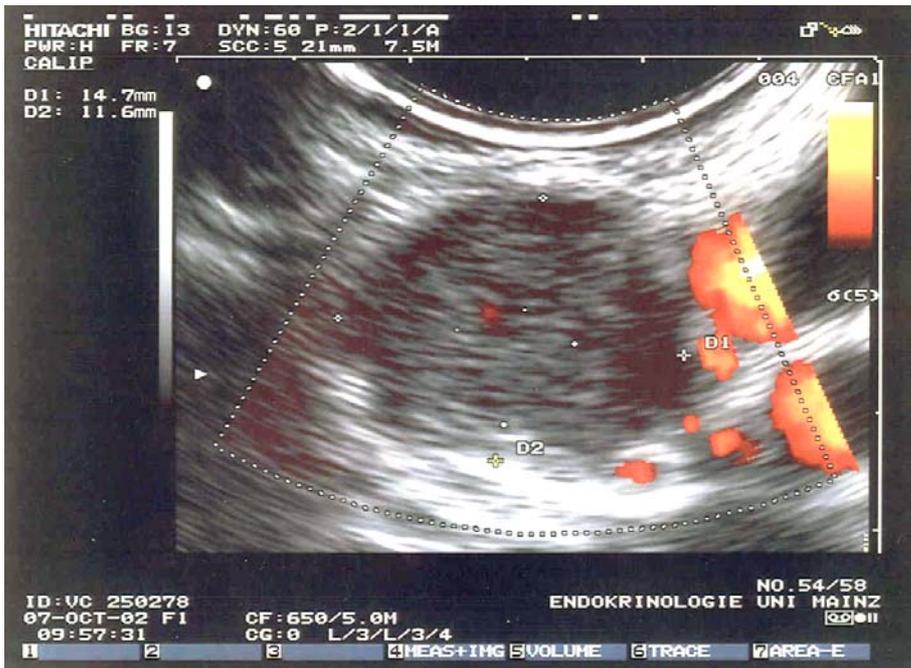
**Abbildung 16:**

Ein „stark“ hypervaskularisiertes benignes Phäochromozytom der linken Nebenniere



**Abbildung 17:**

“Mäßig” hypervaskularisiertes Phäochromozytom der linken Nebenniere



**Abbildung 18:**

Linkes Nebennierenrindenadenom mit noch “mäßig” hypervaskularisiertem Perfusionsmuster



## Phäochromozytome

Drei der sechs malignen Phäochromozytome waren nicht hypervaskularisiert (Tabelle 8). Im Gegensatz dazu waren alle neun benignen Phäochromozytome zumindest gering oder höhergradig hypervaskularisiert (Abb. 19). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Dignität und Perfusionsgrad der Phäochromozytome konnte jedoch bei geringer Fallzahl nicht nachgewiesen werden ( $p=0,272$ ).

Eine statistische Beziehung zwischen dem Perfusionsgrad und der Lage der Phäochromozytome (adrenal: 8; paraadrenal: 3; extraadrenal: 4) bestand nicht ( $p=0,613$ ). Auch hier ist die geringe Fallzahl zu beachten.

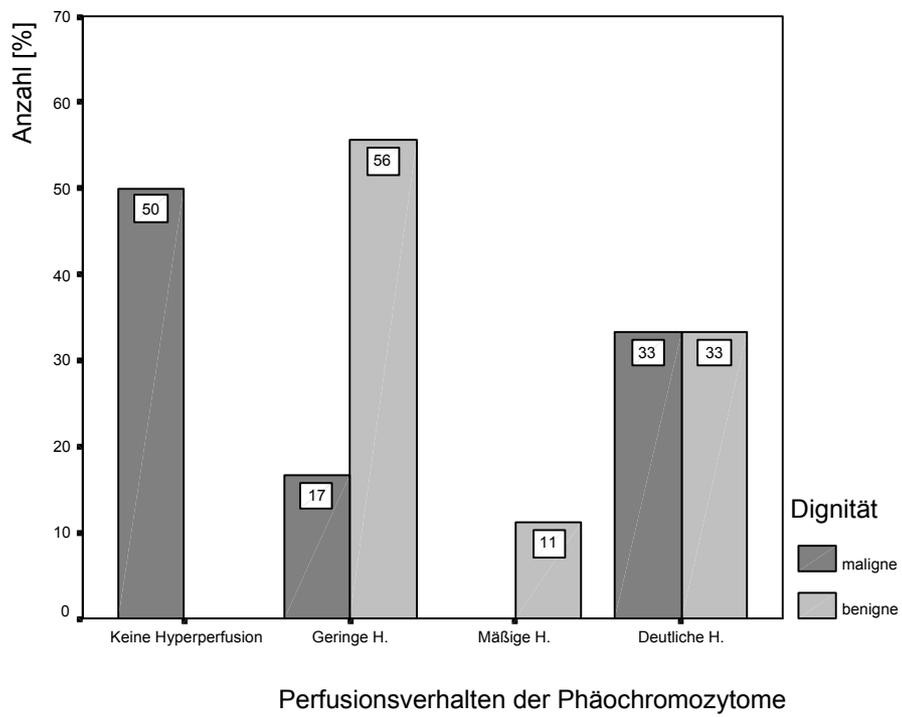
**Tabelle 8:**

Endoskopische duplexsonographische Klassifikation des Hypervaskularisationsgrades der Gruppe der Phäochromozytome

Phäochromozytome (n=15)	benigne (n=9)	maligne (n=6)
“nicht” hypervaskularisiert	-	3 (50%)
“gering” hypervaskularisiert	5 (56 %)	1 (17%)
“mäßig” hypervaskularisiert	1 (11 %)	-
“stark” hypervaskularisiert	3 (33%)	2 (33%)

**Abbildung 19:**

Perfusionsverhalten der Phäochromozytome in Abhängigkeit der Dignität



### 4.3 Transiliakale Knochenbiopsie

Die in der Krankenakte dokumentierten Indikationen zur Knochenbiopsie sind in Tabelle 9 aufgeführt. Das Vorliegen einer Osteoporose wurde definiert durch Frakturen an typischen Lokalisationen und/oder einer verminderten Knochendichte, beurteilt durch unterschiedliche Kriterien und Meßmethoden im Verlauf von 14 Jahren.

**Tabelle 9:**

Indikationen zur Knochenbiopsie

Indikation	Anzahl
Osteoporose des Mannes ohne endokrinologische Funktionsstörung und unauffälliger Immunfixation im Serum und Urin	63
Osteoporose der prämenopausalen Frau ohne endokrinologische Funktionsstörung und unauffälliger Immunfixation im Serum und Urin	18
V.a. systemische oder maligne Grunderkrankung (z.B. Mastozytose, Osteogenesis imperfecta, nicht-sezernierendes Plasmozytom, metastatische Knocheninfiltration)	16
Abnahme der Knochendichte unter Einnahme osteoporose-spezifischer Medikation	2

Bezüglich der Präparatequalität wurden 10 von 99 Biopaten durch den Osteopathologen explizit als „exzellent“ beschrieben. Die Qualität 65 weiterer Präparate wurde nicht näher spezifiziert, eine definitive Diagnosestellung anhand dieser Präparate war jedoch problemlos möglich. Sechszehn Biopate wurden als „nicht ideal“ beschrieben, weitere fünf waren von unzureichender Qualität. Drei Präparate waren zur histopathologischen Diagnosestellung nicht geeignet. Die Qualität der Knochenbiopate nahm mit der Erfahrung des Osteologen in dieser Methode zu ( $p=0,025$ ).

Die histopathologischen Diagnosen sind in Tabelle 10 (Knochen) und Tabelle 11 (Knochenmark) aufgeführt.

**Tabelle 10:**

Histopathologische Diagnosen der transiliakalen Knochenbioptate (n=99) [Knochen]

Histopathologische Diagnose [Knochen]	Anzahl
Low turnover-Osteoporose	36
High turnover-Osteoporose	5
Osteoporose, nicht näher klassifiziert	14
Osteoporomalazie (Osteoporose und Osteoidose)	12
Grenzbefund zwischen Normalbefund und Osteoporose	15
Renale Osteodystrophie	1
Befund passend zu Osteoporose und Osteogenesis imperfecta	3
Fibroosteoklasie mit Osteoidose	1
Osteopathia antiepileptica	1
Normalbefund / Gesundes Knochengewebe	8
Keine Beurteilung möglich	3

**Tabelle 11:**

Histopathologische Diagnosen der transiliakalen Knochenbioptate (n=99) [Knochenmark]

Histopathologische Diagnose [Knochenmark]	Anzahl
Normalbefund / irrelevante Normabweichung i.S. der Fragestellung	63
Erhöhte Anzahl an Plasmazellen	1
Erhöhte Anzahl an Mastzellen	5
Eindeutige Mastozytose	1
Siderose	15
Hämochromatose	1
Eosinophilie	6
Keine Beurteilung möglich	7

In 82 von 99 Fällen war eine Änderung der weiteren medizinischen Behandlung (einschließlich der Entscheidung zum Abbruch einer laufenden osteoporose-spezifischen Therapie), die sich als direkte Konsequenz aus der Knochenbiopsie ergab, in der Patientenakte dokumentiert.

Bei 13 Patienten ergab sich keine Indikation zur Änderung der Behandlung. In vier Fällen ließ sich dieser Sachverhalt anhand der Patientenakte retrospektiv nicht nachvollziehen.

Als Konsequenz aus der histopathologischen Diagnose der Knochenbiopsie erhielten 16 Patienten keine osteoporose-spezifische Therapie.

In sechs Fällen erfolgten als direkte Konsequenz aus der Knochenbiopsie weiterführende diagnostische Maßnahmen. Bei drei dieser Patienten erfolgte die erneute Durchführung einer Knochenmarksbiopsie, in einem Fall wurde eine CT-gesteuerte Biopsie der Lendenwirbelkörper 3 und 4 durchgeführt. Es erfolgte eine Nierenbiopsie in einem Fall sowie eine erneute diagnostische Abklärung bei Verdacht auf primären Hyperparathyreoidismus mit nachfolgender Parathyreoidektomie bei einem weiteren Patienten.

Komplikationen infolge der Knochenbiopsie waren bei acht Patienten in der Patientenakte dokumentiert (kleines, aber symptomatisches Hämatom: 3 Patienten; großes, symptomatisches Hämatom: ein Patient; Nachblutung und Schmerzen: ein Patient, der die empfohlene postinterventionelle Bettruhe nicht einhielt; Schmerzen, die eine analgetische Therapie über mehr als drei Tage notwendig machte: 3 Patienten). Kleine Hämatome im Bereich der Biopsieentnahmestelle ohne klinische Relevanz bzw. Symptomatik für den Patienten traten in nahezu allen Fällen auf.

2002 erfolgte eine Befragung der 99 Patienten, die einer Knochenbiopsie im Zeitraum zwischen 1988 und 2002 unterzogen wurden, mittels per Post zugestelltem Fragebogen zum subjektiven Erleben der Knochenbiopsie (Abb. 7). Zurückgesandt wurde der ausgefüllte Fragebogen von 58 von 99 Patienten (59%). Diese Subgruppe befand sich im Alter von 20 bis 69 Jahren (Mittelwert 43,5 Jahre, Median 43 Jahre; 41 Männer (70,7%), 17 Frauen (29,3%)). Die Knochenbiopsien der Patienten, die den Fragebogen beantworteten, fanden zwischen 08/1990 und 02/2002 statt. Die gewonnene Knochenzylinderlänge variierte von 7 bis 30 mm (Median 17,5 mm, Mittelwert 16,7 mm).

Die Zusammenfassung der Antworten auf den Fragebogen sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Das subjektive Schmerzempfinden der Knochenbiopsie durch die Patienten sank signifikant mit zunehmender Erfahrung des Osteologen in dieser Methode ( $p=0,048$ ). Nur zwei von 58 Patienten beschrieben subjektiv das Auftreten von Komplikationen.

Die Durchführung einer transiliakalen Knochenbiopsie erfolgte in 0,003% der Patienten, die das universitäre Zentrum aufgrund einer osteologischen Fragestellung ambulant oder stationär in den Jahren 1988 bis 2002 aufsuchten.

**Tabelle 12:**

Subjektives Patientenerleben der Knochenbiopsien (n = 58)

<b>Wie haben Sie die Probeentnahme aus dem Beckenknochen im Vergleich zu einer Zahnbehandlung empfunden?</b>	<b>Anzahl (Prozent)</b>
Unangenehmer als eine Zahnbehandlung	17 (29%)
Einer Zahnbehandlung vergleichbar	21 (36%)
Weniger unangenehm als eine Zahnbehandlung	20 (35%)

<b>Wie empfinden Sie den Besuch beim Zahnarzt?</b>	<b>Anzahl (Prozent)</b>
Sehr unangenehm	6 (10%)
unangenehm	16 (28%)
Aushaltbar / ertragbar	30 (52%)
In keinster Weise unangenehm	6 (10%)

<b>Schmerzempfinden während der Probeentnahme aus dem Beckenknochen</b>	<b>Anzahl (Prozent)</b>
Ich empfand die Untersuchung als sehr schmerzhaft.	8 (14%)
Ich empfand die Untersuchung als schmerzhaft.	11 (19%)
Ich empfand Druckgefühl, aber keine Schmerzen.	26 (45%)
Ich empfand während und nach dem Eingriff weder Druckgefühl noch Schmerzen.	6 (10%)
Ich hatte Schmerzen in der Zeit nach dem Eingriff, war jedoch schmerzfrei während der Untersuchung.	7 (12%)

<b>Therapeutischer Nutzen der Probeentnahme</b>	<b>Anzahl (Prozent)</b>
Die Probeentnahme hat geholfen, eine endgültige Diagnose zu stellen / die richtige Behandlung meiner Erkrankung zu finden.	43 (74%)
Die Probeentnahme war aus meiner Sicht zur Diagnose- und Behandlungsfindung nicht hilfreich bzw. nicht erforderlich.	13 (22%)
Keine Antwort	2 (4%)

<b>Nebenwirkungen / Komplikationen der Probeentnahme</b>	<b>Anzahl (Prozent)</b>
Während / nach der Probeentnahme traten Komplikationen auf. Angabe der Komplikationen: unangenehme Prozedur (n=1), Hämatom (n=1)	2 (4%)
Während / nach der Probeentnahme kam es zu keinen Komplikationen.	56 (96%)

<b>Wiederholung der Probeentnahme bei ärztlicher Notwendigkeit</b>	<b>Anzahl (Prozent)</b>
Bei ärztlicher Notwendigkeit würde ich die Probeentnahme jederzeit wieder machen lassen.	42 (72%)
Auch bei unbedingter Notwendigkeit wäre ich nur eventuell zu einer Wiederholung bereit.	9 (16%)
Ich würde die Probeentnahme in keinem Fall wieder machen lassen.	6 (10%)
Keine Antwort	1 (2%)

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Endosonographisch gesteuerte transluminale Feinnadelpunktion

Die Endosonographie (EUS) bietet als hochauflösende bildgebende Methode die Möglichkeit zur Beurteilung von Wandstrukturen des Intestinums, aber auch der paraintestinalen Organe. Zunehmendes Interesse erfährt die endosonographische Diagnostik der retroperitonealen endokrinen Organe (Kann et al. 1998a, Kann et al. 1998b, Kann et al. 1999, Kann et al. 2000, Kann et al. 2001b, Seifert 2001).

Entsprechend ausgestattete Endosonoskope bieten die Option der endosonographisch gesteuerten transluminalen diagnostischen Feinnadelpunktion (EUS-FNA).

Die klinische Bedeutung der endosonographischen Feinnadelpunktion hängt stark von der diagnostischen Aussagekraft der Biopsate einerseits sowie von der Zumutbarkeit des Eingriffs für den Patienten und der Komplikationsrate andererseits im Vergleich zu etablierten Standardverfahren der Diagnosefindung wie einer primär-diagnostischen Operation, Mediastinoskopie oder sonographisch bzw. computertomographisch gesteuerten Punktion ab.

In der Literatur wird über eine hohe diagnostische Aussagekraft (Pedersen et al. 1996, Vilmann 1996b, Gress et al. 1997, Wiersema et al. 1997, Hunerbein et al. 1998, Fritscher-Ravens et al. 1999a, Fritscher-Ravens et al. 1999b, Kirkeby et al. 1999, Fritscher-Ravens et al. 2000, Catalano et al. 2002a, Catalano et al. 2002b, Jhala et al. 2002, Larsen et al. 2002, Mallery et al. 2002, Ten Berge et al. 2002, Ardengh et al. 2004) und Komplikationsarmut (Lightdale 1996, Wiersema et al. 1997, Hunerbein et al. 1998, Affi et al. 2001, O`Toole et al. 2001, Catalano et al. 2002a, Catalano et al. 2002b, Chhieng et al. 2002, Eloubeidi et al. 2003a, Mortensen et al. 2005) der EUS-FNA, auch im Vergleich zu den Standardverfahren, berichtet. Jhala et al. (2002) stellen die Überlegenheit der EUS-FNA gegenüber der CT-gesteuerten FNA in der zytologischen Zellgewinnung zur Diagnostik von Inselzelltumoren des Pankreas dar. Eine Überlegenheit der EUS-FNA gegenüber der Mediastinoskopie in der Diagnostik von paratracheal und subkarinal gelegenen Raumforderungen im Rahmen des Bronchialkarzinom-Stagings beschreiben Larsen et al. (2005).

Die Entwicklung und klinische Erprobung unterschiedlichster Nadelsysteme und Punktionsmethoden sind Gegenstand zahlreicher Publikationen (Wegener et al. 1995, Vilmann und Hancke 1996a, Binmoeller et al. 1998a, Binmoeller et al. 1998b, Hunerbein et al. 1998, Bhutani et al. 1999, Ahmad und Kochman 2000, Fritscher-Ravens et al. 2001, Wallace et al. 2001). Gegenüber einer invasiven primär-diagnostischen Operation besteht in manchen Fällen eine deutliche Kostenersparnis durch Einsatz der EUS-FNA verschiedenster Organe (Bansal et al. 1999).

In allen Studien verbleibt jedoch eine gewisse Anzahl von Patienten mit unzureichend aussagekräftigen pathologischen Präparaten.

Determinationsfaktoren der Präparatequalität wurden in der Literatur bezüglich des Alters des Patienten, Tumorgröße und –beschaffenheit (Weynand und Deprez 2004), Anwesenheit des Zytologen bei der Punktion (Erickson et al. 2000, Mallery et al. 2002) und der Erfahrung des Endosonoskopikers (Harewood et al. 2002) postuliert. Bezüglich der Ursachen auf pathologisch-anatomischer Ebene liegen bislang wenig Daten vor. Eloubeidi et al. (2003b) beschrieben als 80%ige Ursache der zunächst nicht-eindeutigen zytologischen Bewertung durch die Pathologen von 10 später histologisch als maligne gesicherten EUS-FNA aus soliden Pankreasraumforderungen (n=101; maligne n=76) den nicht ausreichenden Zellgehalt der Proben (n=8), in zwei Fällen (20%) war eine interpretative Unstimmigkeit der auswertenden Pathologen ursächlich.

Candel et al. berichten über 36 adrenale CT-gesteuerte FNA zwischen 1985 und 1991 (1993). Lumachi et al. beschrieben computertomographisch- und sonographisch-gesteuerte Punktionen der Nebennieren (2001).

In Bezug auf Indikation, Durchführung und Auswertbarkeit der endosonographischen Feinnadelpunktion von Nebennierenraumforderungen gibt es nur wenig publizierte Daten. Vor der Veröffentlichung der vorliegenden Untersuchung im Jahr 2003 (Meyer et al.) wurden bislang sechs adrenale EUS-FNA in der Literatur berichtet (Giovannini et al. 1995, Chang et al. 1996, Chhieng et al. 2002). Jhala et al. stellten 2004 Untersuchungsergebnisse über 24 endosonographisch-gesteuerte Feinnadelpunktionen der Nebenniere vor (Jhala 2004b) und berichteten über die EUS-FNA der Nebenniere als eine hoch spezifische und sichere Technik zur Detektion von Nebennierenmetastasen. Die gleiche Arbeitsgruppe aus Birmingham berichtete zudem über 31 konsekutive adrenale EUS-FNA, bei denen alle 31 Präparate ausreichend beurteilbar waren (Eloubeidi et al. 2004) sowie über acht EUS-FNA adrener Raumforderungen im Rahmen des Stagings von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, wobei in vier Fällen eine adrenale Metastasierung nachgewiesen werden konnte (Eloubeidi et al. 2005). Stelow et al. beschrieben 2005 retrospektiv 24 adrenale EUS-FNA bei 22 Patienten aus einem Zeitraum von 01/2000 bis 05/2004 mit einer möglichen Diagnosestellung anhand der feingeweblichen Untersuchung in allen Fällen. Über den Fall der Diagnosestellung einer adrener nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinommetastase durch EUS-FNA bei falsch-negativem CT-Ergebnis berichten Ringbaek et al. (2005).

In der vorliegenden Untersuchung war die Auswertbarkeit bei 64 von 72 Biopaten (89% vs. 11%) möglich, wobei sich die Auswertbarkeit der Nebennierenpräparate nicht von den übrigen Organpräparaten unterschied.

Eine nach der vorliegenden Untersuchung (Meyer et al. 2003) veröffentlichte Studie (Südhoff et al. 2004) beschrieb bei 106 EUS-FNAs von Mediastinum, Ösophagus, Magen, Pankreas, Leber, biliärem System, den Nebennieren und des Retroperitoneums in 6 Fällen (5,6%) eine nicht suffiziente Biopsiematerialgewinnung zur histopathologischen Beurteilung.

Jhala et al. (Jhala et al. 2004a) konnten in 96% (201 von 209 EUS-FNA) adäquates Biopsiematerial gewinnen.

Die Tumorgroße in der hier vorliegenden Arbeit war kein Prädiktor für die Auswertbarkeit, auch kleine Tumoren mit einem Durchmesser von 1-2 cm konnten aussagekräftig punktiert werden. Dies stimmt mit den Beobachtungen von Jhala et al. (2004a) überein, die keinen signifikanten Unterschied in der Beurteilbarkeit (96%) von 209 Biopstaten aus Raumforderungen >2,5 cm bzw. ≤2,5 cm feststellen konnten.

Starke oder deutliche Kontamination mit Fremdgewebe war in 23 von 72 Präparaten zu beobachten. Die Kontamination der Nebennieren-Präparate war geringer als die der übrigen Organpräparate.

Die vermehrte Kontamination mit Gewebe aus dem Punktionsweg war mit einer beeinträchtigten Auswertbarkeit der Präparate assoziiert und ist ein Determinationsfaktor der Präparatequalität.

Ein Faktor der Auswertbarkeit war die in einigen Fällen für eine diagnostische Beurteilung nicht ausreichende Menge an biopischem Zielgewebe.

In Übereinstimmung mit der Literatur ist in unserer Studie bei tendenzieller Verbesserung der Auswertbarkeit der Präparate mit der Anzahl der durchgeführten Eingriffe als Einflußfaktor auch die Lernkurve des Endosonoskopikers zu berücksichtigen (Harewood et al. 2002).

Ein weiteres Merkmal der Aussagekraft ist die Beurteilbarkeit der Dignität. Von 72 Präparaten waren 35 Befunde benigne, 24 maligne. 13 Präparate ließen sich nicht beurteilen. Hierbei ist eine Sonderstellung der Dignitätsbeurteilung der Nebennierenpräparate zu berücksichtigen. Zur definitiven pathologischen Beurteilung ist oft das vollständige Vorliegen des chirurgischen Resektats erforderlich (Sasano et al. 2001).

Bei 44 Feinnadelpunktionen kam es in einem Fall zu einer punktionsbedingten, selbstlimitierenden, asymptomatischen Einblutung in das Zielorgan im Sinne einer Komplikation. Dies liegt im Einklang mit zahlreichen Publikationen, die die Komplikationsarmut der EUS-FNA beschrieben (Ardengh et al. 2004, Südhoff et al. 2004, Mortensen et al. 2005).

Die endosonographischen Nebennierenbiopstate wiesen eine hohe Präparatequalität bei vergleichsweise niedriger Kontamination und komplikationsarmer Durchführung auf. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Jhala et al. (2004b) und Eloubeidi et al. (2004).

Die dennoch in der vorliegenden Untersuchung auftretende unzureichende diagnostische Aussagekraft einiger Präparate war auf die Kontamination mit Fremdgewebe zurückzuführen. Als mögliche Ursachen hierfür kommen die offene Nadelspitze und der Einsatz von Sog, vielfache Nadeldurchgänge sowie große Distanzen zwischen Endoskopspitze und Zielgewebe in Frage.

Die EUS bereichert mit der komplikationsarmen endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion das diagnostische Spektrum bei Raumforderungen von außen schwer zugänglicher Organe und erweitert mit dem daraus resultierenden unmittelbaren Erkenntnisgewinn für den Patienten die differentialdiagnostische Kompetenz insbesondere auch bei endokrinologischen Fragestellungen durch die Möglichkeit der komplikationsarmen endosonographisch gesteuerten Nebennierenpunktion.

## **5.2 Endoskopische farbkodierte Duplexsonographie**

Der Einsatz der Endosonographie wurde in den letzten Jahren um die diagnostische Möglichkeit der Detektion und Lokalisation kleinster endokriner Tumore, insbesondere adrenaler und pankreatischer neuroendokriner Raumforderungen, erweitert (Kann et al. 1998a, Kann et al. 1998b, Anderson et al. 2000, Kann et al. 2000, Kann et al. 2001b, Koito et al. 2001, Kann et al. 2003, Kann et al. 2004, Langer et al. 2004, Kann 2005). Zusätzlich wird, wie bereits dargelegt, durch die endosonographisch gesteuerte transluminale Feinnadelpunktion in den meisten Fällen die zytologische und histologische Klassifizierung von Tumorgewebe des Pankreas und der linken Nebenniere ermöglicht (Chang 1995, Binmoeller et al. 1998a, Meyer et al. 2003). Die Diagnostik von Phäochromozytomen nimmt hierbei eine Sonderstellung ein. Vor Einsatz der transluminalen Feinnadelpunktion von Nebennierentumoren muß die Möglichkeit des Vorliegens eines Phäochromozytoms laborchemisch aufgrund der Gefahr einer lebensbedrohlichen hypertensiven Entgleisung aufgrund einer Ausschüttung von Katecholaminen durch die Punktion ausgeschlossen werden. Die Interpretation laborchemischer Untersuchungen und Durchführung endokrinologischer Testungen (Clonidin-Test) werden in der Praxis häufig durch artefizielle Beeinflussung infolge der Einnahme antihypertensiver Medikamente der Patienten erschwert. In manchen Fällen ist aufgrund einer lebensbedrohlichen Hypertonie mit rezidivierenden hypertensiven Krisen ein Umsetzen der Medikation und damit eine Durchführung der nicht-invasiven Testungen nicht möglich.

Zudem stellt die zytologische und histopathologische Aufarbeitung und Beurteilung von Phäochromozytomen und Paragangliomen eine besondere Herausforderung für den Pathologen aufgrund einer großen Varianz an morphologischen Erscheinungsbildern dar (Deodhare et al. 1996, Shidham und Galindo 1999, Gong et al. 2003).

Die bildgebende Diagnostik der Phäochromozytome umschließt neben der CT- und MRT-Untersuchung auch die Darstellung mittels MIBG- (Berglund et al. 2001, Maurea et al. 2002) und seltener der Octreotide-Szintigraphie (van der Harst et al. 2001, Mundschenk et al. 2003) sowie neuerdings mittels der in der klinischen Erprobung befindlichen DOPA-[18-Fluoro-Dopamin]-Positronen-Emissions-Tomographie (PET)- (Hoegerle et al. 2002) bzw. 11-C-HED[Hydroxyephedrin]-PET-Untersuchung (Trampal et al. 2004), der unter Einsatz von spezifischen Metaboliten für das sympathoneuronale System wie 18-Fluoro-Dopamin eine

höhere Sensitivität in der Darstellung von Phäochromozytomen, insbesondere MIBG-negativer Läsionen, als den genannten bildgebenden Verfahren zugesprochen wird (Pacak et al. 2002, Auernhammer et al. 2003, Ilias et al. 2003).

Die nicht-invasive Differenzierung endosonographisch dargestellter Raumforderungen insbesondere adrenalen Ursprungs einschließlich der Phäochromozytome gilt als schwierig. Trotz Postulierung zahlreicher Kriterien zur Unterscheidung zwischen Phäochromozytomen und anderen adrenalen Raumforderungen mittels tomographischer Bildgebung (Boland und Lee 1995, Brown und Semelka 1995, Korobkin und Francis 1995b, Slapa et al. 1996) ist ein beträchtliches Überlappen an morphologischen Erscheinungsbildern von Phäochromozytomen und anderen adrenalen Tumorarten bekannt (Varghese et al. 1997, Blake et al. 2003, Blake et al. 2004). Eine zusätzliche diagnostische Informationsquelle in der endosonographischen Differenzierung von adrenalen Raumforderungen wäre daher wünschenswert.

Laparoskopisch durchgeführter Ultraschall an adrenalen Tumoren während laparoskopischer Adrenalektomie beschrieb sieben von 12 Phäochromozytomen als leicht heterogen, fünf als deutlich heterogen. Kein Phäochromozytom dieser Studie zeigte ein homogenes Binnenmuster (Brunt et al. 1999). Kann et al. (2004) berichten über keinen signifikanten Unterschied der sonomorphologischen Struktur zwischen endosonographisch detektierten benignen und malignen Phäochromozytomen (n=22). Beide Gruppen beinhalteten sowohl homogene, leicht oder deutlich heterogene Strukturen mit tendentiell vorherrschender Heterogenität bei benignen Phäochromozytomen. Wie bereits in der konventionellen Sonographie beschrieben (Schwerk et al. 1994, Little 2000), weisen Phäochromozytome ein breites Spektrum an endosonomorphologischen Eigenschaften wie Echogenität, Echostruktur und Tumorgröße und verhindern so die Festlegung endosonomorphologischer Kriterien zur Detektion und Differenzierung dieser Tumorerkrankung, auch wenn sich in einer neueren Studie endosonographisch keine echoreiche Binnenstruktur bei zehn malignen Phäochromozytomen darstellen ließ (Kann et al. 2004). Zusammenfassend ist eine Identifikation von Phäochromozytomen durch alleinige endosonomorphologische Darstellung einer Nebennierenraumforderung bislang nicht möglich.

Die endoskopisch gesteuerte, farbkodierte Duplexsonographie wurde zunächst zur Orientierung bei der Durchführung von Feinnadelpunktionen oder -injektionen, im Blutungsmanagement peptischer Ulcera oder Ösophagusvarizen sowie in der Messung des Blutflusses der V. azygos eingesetzt (Sung 1998).

Die Darstellung endosonographisch lokalisierter Nebennierenraumforderungen mittels farbkodierter Duplexsonographie könnte eine weitere diagnostische Methode in der nicht-invasiven adrenalen Tumorklassifizierung darstellen.

Konventionell kommt die farbkodierte Duplexsonographie der Nebennieren in der Pädiatrie zum Einsatz (Deeg et al. 1992, Vollersen et al. 1996, Deeg et al. 1998, Schwärzler et al. 1999). Deeg et al. (1998) führten bei Neugeborenen mit adrenaler Einblutung oder angeborenem adrenalem Neuroblastom konventionelle farbkodierte Dopplersonographien und Power-Dopplersonographien durch. Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte zudem die Möglichkeit der Differenzierung von adrenalen und paraganglialen Tumoren bei Kindern mittels farbkodierter Dopplersonographie (Deeg et al. 1992). Die zwei in die Untersuchung eingeschlossenen Phäochromozytome wurden hierbei als „relativ gefäßarm“ beschrieben. Schwärzler et al. (1999) untersuchten den pränatalen Einsatz der farbkodierten Dopplersonographie bei fetalen Raumforderungen zur Differenzierung zwischen Einblutung und solider Tumorformation. Nach Untersuchung von 56 adrenalen Tumoren bei Erwachsenen mittels konventionellem farbkodierten Doppler-Ultraschall und Power-flow-Darstellung kamen Ghiatas et al. (1996) zu dem Schluß, dass die Anwendung dieser Untersuchungsmethode nicht zur Differenzierung zwischen benignen und malignen adrenalen Raumforderungen beiträgt.

Studien bezüglich der Aussagekraft der endoskopischen farbkodierten Duplexsonographie zur weiterführenden Differenzierung adrenaler Raumforderungen liegen nicht vor.

Becker et al. (2001) berichteten über die Rolle der farbkodierten Dopplersonographie im Rahmen der Endosonographie pankreatischer Tumoren. Hierbei wiesen sie auf eine Unterscheidungsmöglichkeit zwischen fokaler Pankreatitis und solider Tumorformation durch die endosonographische Anwendung von kontrastmittelverstärktem farbkodierten und Power-Doppler-Ultraschall hin und sahen diese Methode als vergleichbar aussagekräftig wie CT, MRT, PET sowie ERCP. Alle fünfzehn minderdurchbluteten Raumforderungen entsprachen in dieser Studie histologisch einem Adenokarzinom des Pankreas. Eine hypervaskularisierte Formation stellte histologisch ebenfalls ein Adenokarzinom dar, die verbleibenden sieben Patienten mit hypervaskularisierten Raumforderungen waren an einer fokalen Entzündung des Pankreas erkrankt.

Bhutani et al. (1997) diskutierten die Einsatzmöglichkeit der von dieser Arbeitsgruppe durchgeführten experimentellen Anwendung einer kontrastmittelverstärkten endoskopischen Dopplersonographie mit SHU508 (Levovist) bei Schweinen in der Darstellung maligner Angioinvasion, vaskulärer Thrombose sowie früher pankreatischer Läsionen.

Zahlreiche Studien wurden zur Thematik der Anwendung von transkutan durchgeführter farbkodierter Duplexsonographie zur Darstellung zervikaler Paragangliome, welche zur Gruppe der extraadrenalen Phäochromozytome zählen, veröffentlicht. Die Arbeitsgruppe um Alkadhi (2002) untersuchte die Aussagekraft der farbkodierten Duplexsonographie und der Magnetresonanztomographie in der Klassifikation von 22 zervikalen Paragangliomen im Vergleich mit zur digitalen Subtraktionsangiographie als Referenzmethode. Die farbkodierte Duplexsonographie erwies sich hierbei als zusätzliches reliables diagnostisches Instrument in der Darstellung von Tumorgefäßstrukturen. Ein vermehrter intratumoraler Blutfluß ließ sich in 19

von 22 Paragangliomen mittels farbkodierter Duplexsonographie darstellen. Drei Paragangliome wiesen in der farbkodierten Duplexsonographie sowie in der MRT-Darstellung eine hypovaskularisierte Binnenstruktur auf, in der digitalen Subtraktionsangiographie ließ sich jedoch in diesen drei Tumoren eine Hypervaskularisation nachweisen. Eine mögliche Erklärung bietet z.B. ein vorliegender langsamerer Blutfluss als unter der eingestellten Standard-Pulsrepetitionsfrequenz (PRF = pulse repetition frequency) in der farbkodierten Duplexsonographie messbar sowie eine herabgesetzte MRT-Sensitivität bei der Darstellung langsamer Flussgeschwindigkeiten (Alkadhi et al. 2002).

Jansen et al. berichteten ebenfalls über die farbkodierte dopplersonographische Darstellung einer Hypervaskularisation in 18 von 19 zervikalen Paragangliomen (Jansen et al. 1997).

Die hier vorgestellten Daten zeigen die Möglichkeit, Phäochromozytome von Nebennierenrindenadenomen und nodulärer Nebennierenhyperplasie anhand des bei Phäochromozytomen statistisch signifikant vermehrt auftretenden hypervaskularisierten Perfusionsverhaltens mittels der endoskopischen farbkodierten Duplexsonographie zu differenzieren. Deutlich war jedoch eine Überlappung der Perfusionsmuster von Phäochromozytomen, Nebennierenrindenadenomen sowie adrenalen nodulären Hyperplasien nachweisbar, sodass eine Tumorklassifikation weiterhin nur unter Einbeziehung von klinischen, endokrinologisch-laborchemischen, weiteren bildgebenden sowie letztlich histologischen Kenntnissen vorgenommen werden kann.

Der statistisch signifikant höhere Vaskularisationsgrad von neuroendokrinen Nebennierentumoren, den Phäochromozytomen, in der vorliegenden Untersuchung ist vergleichbar mit bereits publizierten Daten zur Hypervaskularisation neuroendokriner Pankreastumore, insbesondere der Insulinome (Namieno et al. 1995, Ueno et al. 1996, Rickes et al. 2002, Rickes et al. 2003). Neuroendokrine Tumoren weisen eine vermehrte Perfusion auf, welche die gute Darstellung in der frühen arteriellen Phase des biphasischen helikalen CT ermöglicht (Becker et al. 2001).

Die in der vorliegenden Untersuchung mittels farbkodierter Duplexsonographie dargestellte signifikante Hypervaskularisation der Phäochromozytome könnte den Grund der beschriebenen starken Kontrastmittelaufnahme dieser Tumore in der frühen Phase des dynamischen MRT darstellen (Ichikawa et al. 1992, Ichikawa et al. 1995, Zimmermann et al. 1997).

Neben dem Grad der Kontrastmittelaufnahme bietet das sogenannte Auswaschphänomen adrenaler Raumforderungen in der kontrastmittelverstärkten CT- (Korobkin 1998, Pena et al. 2000) sowie der kontrastmittelverstärkten MRT-Untersuchung (Ichikawa et al. 1995, Fassnacht et al. 2004) diagnostische Kriterien zur bildgebenden Differenzierung zwischen adrenalen Adenomen und Nicht-Adenomen.

Pena et al. (2000), Korobkin et al. (1998) sowie Szolar und Kammerhuber (1998) beschrieben in der kontrastmittelverstärkten CT-Untersuchung eine statistisch signifikante frühere, vermehrte und schnellere Auswaschphase adrenaler Adenome im Vergleich zu Nichtadenomen.

Bezüglich der Auswaschphase von Phäochromozytomen konnten Szolar und Kammerhuber (1998) zeigen, dass fünf der sechs in dieser Studie untersuchten Kontrastmittelauswaschkurven von Phäochromozytomen eher denen von Metastasen als von Nebennierenadenomen glichen und schlossen, dass anhand von kontrastmittelverstärkten CT-Auswaschkalkulationen eine Unterscheidung zwischen adrenalen Adenomen und Metastasen, möglicherweise auch von Phäochromozytomen, in den meisten Fällen möglich ist.

Im Gegensatz dazu beschrieben Blake et al. (2003) bei Phäochromozytomen eine mögliche mehr als 60%ige Auswaschung von Kontrastmittel in der späten Phase des CT, sodass diese Arbeitsgruppe empfahl, in der Differentialdiagnose von Tumoren mit einem hohen Anteil an Kontrastmittelverlust, welche insbesondere adrenale Adenome einschließt, auch die Gruppe der Phäochromozytome zu berücksichtigen.

Ichikawa et al. (1995) berichteten über die Auswaschphasen sowie Kontrastmittelanreicherung adrenaler Tumore im dynamischen 1,5 Tesla MRT: Bei 28 Adenomen lag die Hauptkontrastmittelaufnahme in der frühen Phase bei schneller Auswaschcharakteristik, sechs von sieben Phäochromozytomen wurden durch eine ausgeprägte Hauptkontrastmittelaufnahme in der frühen Phase und ein geringes Auswaschphänomen gekennzeichnet.

Eine starke Anreicherung von Gd-DTPA in Phäochromozytomen und eine langsamere Auswaschphase als Adenome in der schnellen Gradient-Echo-MRT-Untersuchung beobachteten Krestin et al. (1989), Ergebnisse späterer Studien konnten hingegen eine sichere Differenzierung zwischen Adenomen und Nicht-Adenomen mittels Gadolinium-Auswaschkurven in der MRT-Untersuchung nicht mehr bestätigen (Korobkin et al. 1995a).

Aus dieser Datenübersicht geht hervor, dass Phäochromozytome in der tomographischen Bildgebung neben häufigeren Erscheinungsformen verschiedene nicht typische Morphologien bzw. dynamische Charakteristika aufweisen können, deren sich der Radiologe immer bewußt sein muß. Wie in der vorliegenden Untersuchung für die Perfusionsmuster der adrenalen Raumforderungen in der endoskopischen farbkodierten Duplexsonographie gezeigt, scheinen Überlappung und Varianz einzelner Tumorcharakteristika in der tomographischen Bildgebung ebenfalls den limitierenden Faktor in der nicht-invasiven Tumordifferenzierung darzustellen.

In der vorliegenden Untersuchung ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Perfusionsverhalten benignen und malignen Phäochromozytome nachweisen, sodass eine Dignitätseinschätzung mittels endoskopischer farbkodierter Duplexsonographie nicht möglich erscheint. Allerdings ist hier die geringe Fallzahl der untersuchten Phäochromozytome zu berücksichtigen. Auffallend war jedoch, dass fünfzig Prozent der malignen Phäochromozytome mittels endoskopischer farbkodierter Duplexsonographie als nicht hypervaskularisiert klassifiziert wurden.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen existieren Daten, die das Vorliegen ausgeprägter, eigentümlich irregulärer Gefäßstrukturen, eine verstärkte Expression angiogenetischer Substanzen (Vascular endothelial growth factor (VEGF); VEGF-Rezeptoren 1 und 2; hypoxieinduzierender Transkriptionsfaktor EPAS1) sowie die verstärkte Genexpression von Endothelin-Rezeptor Typ A und B, welche eine Rolle in der Angiogenese verschiedener Tumortypen einnehmen, bei malignen Phäochromozytomen beschreiben (Favier et al. 2002). Zielke et al. (2002) berichteten ebenfalls von einer erhöhten VEGF-Expression sowie einer vermehrten Gefäßdichte in malignen Phäochromozytomen und postulierten die Möglichkeit des Zusammenhangs zwischen VEGF-assoziiierter Angiogenese und Tumorprogress. Middeke et al. (2002) vermuteten zusätzlich einen Einfluß von Nerve Growth Factor (NGF) auf die VEGF-Expression und Angiogenese. Liu et al. (1996) fanden die Anzahl der Tumorblutgefäße korreliert mit dem invasiven Charakter der Phäochromozytome.

Um die Rolle der endoskopischen farbkodierten Duplexsonographie in der präoperativen Differenzierung zwischen malignen und benignen Phäochromozytomen ausreichend beurteilen zu können, sind weiterführende Untersuchungen mit Vergleich zu Referenzmethoden in der Darstellung von Blutgefäßen wie der digitalen Subtraktionsangiographie oder der MR-Angiographie notwendig.

Die in dieser Untersuchung auffallende fehlende Hypervaskularisation in fünfzig Prozent der malignen Phäochromozytome könnte z.B. durch die von Alkadhi et al. (2002) aufgestellte Hypothese des Erscheinens einer hypovaskularisierten Perfusionssituation in der farbkodierten Duplexsonographie durch die eingeschränkte Darstellungsmöglichkeit langsamster Flussgeschwindigkeiten erklärbar sein.

Ohji et al. (2001) beschrieben einen Score, der sich auf immunhistochemische Eigenschaften des monoklonalen Antikörpers MIB-1 bezieht, welcher einen das Ki-67-Antigen erkennenden, technisch hergestellten Proliferationsmarker darstellt, als nützlichen Indikator in der Diagnosestellung eines malignen Phäochromozytoms. Immunhistochemischen Methoden (Liu et al. 1996, Ohji et al. 2001, Kumaki et al. 2002, Yon et al. 2003, August et al. 2004) sowie genetische Expressionsanalysen (Favier et al. 2002, Middeke et al. 2002, Zielke et al. 2002, Elder et al. 2003) können in manchen Fällen wertvolle ergänzende Informationen in der Dignitätsbeurteilung von Phäochromozytomen liefern.

Zusammenfassend zeigte sich in der endoskopischen Darstellung adrener Raumforderungen mittels farbkodierter Duplexsonographie in der vorliegenden Untersuchung ein im Mittel statistisch signifikant unterschiedliches Vaskularisationsmuster der Phäochromozytome im Vergleich zu anderen adrenalen Raumforderungen im Sinne einer Hypervaskularisation wie zuvor bei anderen neuroendokrinen Tumorerkrankungen beschrieben. Eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Phäochromozytomen mittels endoskopischer farbkodierter Duplexsonographie war nicht möglich.

Die endoskopische farbkodierte Duplexsonographie kann als zusätzliche unabhängige diagnostische Methode Informationen zur Vaskularisation endosonographisch detektierter adrenaler, para- und extraadrenaler Tumore liefern und kann insbesondere zur Detektion von Phäochromozytomen führen. Ein hoher Vaskularisationsgrad scheint für das Vorliegen eines Phäochromozytoms zu sprechen, eine beachtenswerte Überlappung und Varianz der Perfusionsmuster der übrigen adrenalen Läsionen macht jedoch die vorsichtige Interpretation der Information mit den individuellen klinischen (Glodny et al. 2001), endokrinologisch-laborchemischen (van der Harst et al. 2002) und bildgebenden Kenntnissen mittels CT-, MRT- (Boland und Lee 1995, Brown und Semelka 1995, Korobkin und Francis 1995b, Slapa et al. 1996, Varghese et al. 1997, Blake et al. 2003, Blake et al. 2004) und/oder MIBG-Szintigraphie (Berglund et al. 2001, Maurea et al. 2002), seltener mittels Octreotide-Szintigraphie (van der Harst et al. 2001, Mundschenk et al. 2003) und ggfls. mittels der relativ neuen, nicht ubiquitär zur Anwendung kommenden 6-[18F]-DOPA- (Hoegerle et al. 2002) bzw. 11-C-HED-PET (Trampal et al. 2004) notwendig. Immunhistochemische Untersuchungen (Liu et al. 1996, Ohji et al. 2001, Kumaki et al. 2002, Yon et al. 2003, August et al. 2004) sowie genetische Expressionsanalysen (Favier et al. 2002, Middeke et al. 2002, Zielke et al. 2002, Elder et al. 2003) ergänzen die Phäochromozytomdiagnostik einschließlich der Dignitätsbeurteilung.

Die farbkodierte Duplexsonographie könnte in der endosonographischen Darstellung der Nebennieren eine vergleichbare Rolle wie die Auswaschphasen der Nebennierentumore in der kontrastmittelverstärkten CT- und MRT-Untersuchung einnehmen (Ichikawa et al. 1995, Pena et al. 2000).

### **5.3 Transiliakale Knochenbiopsie**

Mit zunehmender Lebenserwartung der Bevölkerung und daraus resultierender Zunahme der Inzidenz osteoporotischer Frakturen erfolgte die allgemeine Abwendung von der histopathologischen Beurteilung zugunsten einer eher symptomorientierten, klinischen Betrachtungsweise der Osteoporose. Die vorrangige Zielsetzung diagnostischer und therapeutischer Studien ist derzeit die Vorbeugung und Verringerung osteoporotischer Frakturen einschließlich der Entwicklung und des Einsatzes osteoporose-spezifischer Präparate (Ettinger 2003, Kenny et al. 2003).

Der Verlust an Knochenmasse wird als Knochendichte durch die Absorption von Röntgenstrahlen als Gold-Standard gemessen, eine Methode, die in Wahrheit nur die physikalische Interaktion von Röntgenstrahlen mit calcium-enthaltenden kristallinen Strukturen unter streng definierten Messbedingungen festhalten kann (Writing Group for the ISCD Position Development Conference 2004). Diese Methode kann nicht zwischen den verschiedenen metabolischen Knochenerkrankungen und histopathologischen Abnormitäten, die ebenfalls die Röntgenstrahlenabsorption beeinflussen, unterscheiden. Entscheidend ist hier die Erhebung weiterführender diagnostischer Parameter wie die Patientenanamnese, körperliche

Untersuchung, konventionelle Röntgendarstellung und laborchemische Meßmethoden (Pfeilschifter und Kann 2002).

Die Bedeutung der Knochendichte wurde in großen Studienpopulationen analysiert und gilt als gesicherter prädiktiver Faktor in der Bestimmung des Frakturrisikos bei Osteoporose. Der Effekt einer osteoporose-spezifischen Therapie wird anhand der Änderung der Knochendichte auf höchster evidenzbasierter Stufe beurteilt (Cranney et al. 2002a, Cranney et al. 2002b, Cranney et al. 2002c). Histomorphologische Untersuchungen an transiliakalen Knochenbiopaten sind in der Aussagekraft bezüglich der vertebrealen Knochenmasse der Knochendichtemessung nicht überlegen (Thomson et al. 2002).

Trotzdem dürfen die in großen Studienpopulationen erhobenen statistischen Daten nicht zu dem Schluß führen, dass die Bestimmung der Knochendichte den Knochenstatus jedes individuellen Patienten richtig abbilden kann – insbesondere bei Patienten, bei denen aufgrund ihres Alters (prämenopausale Frauen) oder ihres Geschlechts (Männer) andere Diagnosen neben der Osteoporose häufig sind. In seltenen, untypischen Fällen kann auch durch die Kombination des Knochendichtewertes mit anderen diagnostischen Parametern wie der individuellen Patientenanamnese, der körperlichen Untersuchung, konventionellem Skelettröntgen und laborchemischen Parametern keine definitive Diagnose gestellt werden.

In dem in dieser Untersuchung über 14 Jahre beobachteten Zeitraum konsultierten etwa 2500 Patienten im Jahr die Abteilung aufgrund osteologischer Fragestellungen. Hierunter fielen sowohl neue Konsultationen sowie etliche Wiedervorstellungen bereits bekannter Patienten. Im Durchschnitt erfolgten in diesem Zeitraum sieben transiliakale Knochenbiopsien pro Jahr, was die Seltenheit als auch die strenge Indikationsstellung dieser invasiven Methode unterstreicht. Die Patienten waren hauptsächlich zwischen 30 und 60 Jahre alt, mehr als zwei Drittel der Patienten waren männlich. In der weiblichen Gruppe dominierten die prämenopausalen Frauen. Zusammenfassend waren es insbesondere die oben beschriebenen seltenen, untypischen Fälle mit unklarer Osteoporose bzw. Verdacht auf eine metabolische Knochenerkrankung, bei denen die Indikation zur Durchführung einer transiliakalen Knochenbiopsie gestellt wurde.

Auffällig war, dass in acht von 99 Fällen, trotz strenger Auswahl der Patienten, die relevante Pathologika in Bezug auf die nicht-invasiven diagnostischen Parameter aufwiesen, histologisch unauffälliges Knochengewebe durch den Osteopathologen beschrieben wurde. Weitere 15 Patienten, bei denen nur ein Grenzbefund zwischen gesundem Knochengewebe und leicht ausgeprägter Osteoporose histologisch diagnostiziert werden konnte, lassen aufgrund des wenig eindrucksvollen histologischen Befundes die Fragestellung bezüglich des sinnvollen Einsatzes einer osteoporose-spezifischen Therapie in dieser Patientengruppe aufkommen. In einer weiteren Gruppe mit 14 Patienten (Osteoporomalazie, Fibroosteoklasie mit Osteoidose, Osteopathia antiepileptica) kann die bis zum Zeitpunkt der Knochenbiopsie angewandte

klassische osteoporose-spezifische Therapie für den weiteren klinischen Verlauf nicht als zielführend angesehen werden. Zusammenfassend führte die histopathologische Diagnose bei mehr als einem Drittel des streng ausgewählten Patientenguts zu einer von der klassischen osteoporose-spezifischen Therapie abweichenden Behandlungsstrategie. Zudem konnte die zusätzliche Untersuchung des Knochenmarksanteils des Biopates in einigen Fällen relevante diagnostische Information mit therapeutischer Konsequenz liefern.

Unsere Daten bezüglich der therapeutischen Konsequenz oder Änderung der medikamentösen Therapie aufgrund des histopathologischen Ergebnisses der transiliakalen Knochenbohrbiopsie in 82 von 99 Fällen sollten unter dem Aspekt der Überinterpretation der Rolle der Knochenbiopsie kritisch betrachtet werden: Die definitive Therapieempfehlung wurde häufig vom Vorliegen des histopathologischen Ergebnisses abhängig gemacht oder die Therapie wurde im Vorfeld der Knochenbiopsie für einige Monate unterbrochen, um in unklaren Fällen eine artefizielle Beeinflussung der Histopathologie zu vermeiden.

Die Biopate waren nur in wenigen Fällen (3%) aufgrund ihrer Qualität für die Diagnosestellung nicht geeignet. Die Erfahrung des biopsierenden Osteologen erscheint als der Haupteinflussfaktor auf die Präparatequalität, vergleichbar mit Beobachtungen von Malluche et al. (Malluche und Monier-Faugere 1994, Malluche et al. 1999).

Komplikationen im weitesten Sinne traten bei einer Minderzahl der Patienten auf (dokumentiert: n=8, subjektiv empfunden: n=2). Zu beachten ist allerdings, dass nur 58 von 99 Patienten (59%) den per Post zugesandten Fragebogen beantworteten, sodass bei 41 Patienten keine Informationen bezüglich des subjektiven Erlebens der Knochenbiopsie und auch keine Gründe für das Ausbleiben einer Rückantwort vorliegen.

Die Erfahrung des Osteologen scheint auch der Haupteinflussfaktor auf den inter- und postinterventionellen Schmerz durch den Patienten zu sein. Malluche et al. (1999) beschreiben die wichtige Rolle der Erfahrung des Osteologen in Bezug auf die Minimierung von Komplikationen. Duncan et al. (1981) fanden in der Auswertung eines an 18 Krankenhäuser gesandten Fragebogens bei 14.810 Knochenbiopsien in 0,52% der Fälle Komplikationen, nur auf die transiliakale Durchführung bezogen 0,63%; auch Recker (1994) berichtet über eine niedrige Komplikationsrate.

Bezüglich ihres subjektiven Erlebens halten die Mehrzahl der Patienten die Knochenbiopsie vergleichbar mit einer Zahnbehandlung. Das relativ breite Spektrum der Empfindungen bezüglich der Knochenbiopsie im Vergleich zu einer Zahnbehandlung (unangenehmer: 29%, vergleichbar: 36%, weniger unangenehm: 35%) findet sich in der unterschiedlichen Wahrnehmung eines Zahnarztbesuches wieder (sehr unangenehm: 10%, unangenehm: 28%, aushaltbar/ertragbar: 52%, in keinster Weise unangenehm: 10%). Die meisten Patienten sahen die Knochenbiopsie als hilfreich in Bezug auf die Diagnosestellung und die weitere Therapieplanung an und würden eine erneute Biopsie bei medizinischer Notwendigkeit durchführen lassen. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit der Erfahrung von Hodgson et al. (1986).

Der histopathologische Befund am Ende einer Krankengeschichte (nach chirurgischer Intervention oder Obduktion) gilt allgemein als der diagnostische Goldstandard, an dem sich alle nicht-invasiven diagnostischen Methoden messen müssen. Bezüglich der Knochenbiopsie bei Osteoporose wurden Korrelationen zwischen den mikrostrukturalen Parametern, erhoben aus Knochenbiopsaten von an Osteoporose erkrankten Männern und Frauen mit und ohne Wirbelkörperfrakturen, und der Frakturprävalenz erhoben (Legrand et al. 2000, Oleksik et al. 2000). Trotzdem bleibt die Rolle der histopathologischen Untersuchung von Knochenbiopsien für die therapeutische Relevanz bei osteoporotischen Patienten in der evidenzbasierten Medizin unklar (Allolio 2003). Es ist fraglich, ob das allgemein anerkannte Prinzip, den histopathologischen Befund als Goldstandard zu verwenden, auch in der Osteologie, insbesondere bei der Fragestellung der Osteoporose, angewandt werden kann.

Eine aktuelle Publikation bezüglich der Diagnostik renaler Osteodystrophien beschreibt die Knochenbiopsie bezüglich Beurteilung des Schweregrades und Klassifizierung dieser metabolischen Osteopathie als der nicht-invasiven Beurteilung durch Bestimmung der Knochenmarker überlegen, da sie Aussagen bezüglich Knochenumbau, Mineralisation und Knochenzellabnormitäten treffen sowie die Präsenz und Menge an abgelagertem Aluminium und Strontium darstellen kann und stellt ebenso wie Malluche et al. (Malluche und Monier-Faugere 1994, Malluche et al. 1999) sowie Trueba et al. (2003) die Knochenbiopsie weiterhin als Goldstandard in der Diagnostik der renalen Osteodystrophie dar (Spasovski 2004). Spasovski berichtet zudem, die Knochenbiopsie sei, falls von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt, eine sichere und komplikationsarme Methode. Dies stimmt mit den in dieser Untersuchung berichteten Ergebnissen überein. Andere Autoren (Coen et al. 1998, Ferreira 2000) begrenzen den Einsatz der transiliakalen Knochenbiopsie bei Dialysepatienten mit Low turnover-Osteodystrophie auf Fälle mit grenzwertigen Knochenumbau markern und Patienten, bei denen eine erhöhte Aluminiumbelastung vermutet wird.

Chines et al. (1991) postulieren nach der histologischen Aufarbeitung von transiliakalen Knochenbiopsien von Patienten mit systemischer Mastozytose das häufigere Vorliegen einer mit dieser Erkrankung assoziierten sekundären Osteoporose als bislang angenommen und berichten wie auch Lidor et al. (1990) über die Möglichkeit des Auftretens einer generalisierten Osteopenie mit Kompressionsfrakturen als einzige klinische Manifestation.

Die vorliegende Untersuchung wurde aufgrund der anhaltenden Diskussion über klinische Relevanz und Rolle der Knochenbiopsie in der Osteoporosedagnostik und -therapie initiiert (Hauge et al. 1999, Ziegler 2002, Mehl et al. 2002, Allolio 2003, Barthel und Seibel 2003). Unter Beachtung einer streng limitierten Patientenauswahl und Vermeidung der Durchführung bei „typischen“ Fällen, welche die primäre postmenopausale Osteoporose und die sekundäre Osteoporose, die sicher durch nicht-invasive diagnostische Maßnahmen klassifiziert werden kann, beinhaltet, kann eine kleine, aber bedeutende Patientenzahl von der invasiven Methode der transiliakalen Knochenbohrbiopsie profitieren, wie in der vorliegenden Untersuchung

dargelegt und bereits in vorhergehenden Übersichtsarbeiten diskutiert wurde (Delling und Werner 2001).

Transiliakale Knochenbiopsien wurden bei 0,003% aller Patienten, die sich aufgrund einer osteologischen Fragestellung vorstellten, durchgeführt. Dies zeigt, dass diese Methode auch bislang nicht breitflächig zur Anwendung kam. Unter Berücksichtigung der Komplikationen, Schmerzempfinden und dem weiteren subjektiven Erleben der Patienten sowie der geringen Anzahl der notwendigen transiliakalen Knochenbiopsien erscheint es gerechtfertigt, die Durchführung spezialisierten Zentren in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Osteopathologen zu überlassen.

Zusammenfassend bleibt trotz des beeindruckenden Fortschritts auf dem Gebiet der nicht-invasiven diagnostischen Methoden zur Beurteilung metabolischer Knochenerkrankungen wie der Osteoporose ein kleines, aber relevantes Patientengut, das von der Durchführung einer transiliakalen Knochenbohrbiopsie als invasive Ergänzung am Ende der diagnostischen Kette profitiert. Diese Patientengruppe besteht hauptsächlich aus Patienten mit unklarem osteologischen Krankheitsbild, insbesondere Männer mit Osteoporose sowie prämenopausale Frauen, bei denen die konventionellen nicht-invasiven diagnostischen Parameter keinen sicheren Hinweis auf die Ätiologie der Erkrankung bieten konnten, sowie Patienten, deren Knochendichte unter osteoporose-spezifischer Therapie weiter abnahm.

#### **5.4 Ausblick**

Der komplikationsarme, wirtschaftlich günstige und für den Patienten schonende, minimal-invasive Einsatz der Endosonographie nicht nur zu darstellenden, sondern zunehmend auch zu diagnostischen Zwecken einschließlich der endosonographisch gesteuerten transluminalen Feinnadelbiopsie führt dazu, diese Technik zusätzlich therapeutisch mit Ziel der Vermeidung operativer Maßnahmen oder aber in der Palliativmedizin bei inoperabler Gesamtsituation einsetzen zu wollen.

Möglich wäre hier im Hinblick auf den Einsatz in der Endokrinologie die endoskopisch gesteuerte Injektion anti-tumoröser Substanzen (Chemoembolisation), hier eventuell unter dem Einsatz der endoskopisch gesteuerten Duplexsonographie, die weiterführender klinischer Studien bedarf, die Kryotherapie sowie die endosonographisch gesteuerte Lasertherapie endokrinologischer Tumorerkrankungen der Nebennieren, des Pankreas oder metastatischer abdomineller und retroperitonealer Strukturen. Zudem wäre, unter der Voraussetzung der Entwicklung neuer Endosonoscope mit größeren Arbeitskanälen zum Einsatz chirurgischer Instrumente, auch eine neuartige endoskopisch-transluminale minimal-invasive Chirurgie der Nebennieren und anderer paraintestinaler Organe in Anlehnung an konventionelle minimal-invasive chirurgische Eingriffe von außen denkbar.

Da, wie anhand der vorliegenden Daten gezeigt und durch Studien untersucht (Mertz und Gautam 2004), eine tendenzielle Verbesserung der Auswertbarkeit der bioptischen Präparate einer EUS-FNA sowie der diagnostischen Aussagekraft mit der Anzahl der durchgeführten Eingriffe und damit der Lernkurve des Endosonoskopikers einhergeht, ist die langfristig angelegte, gründliche und standardisierte Ausbildung erfahrener Endosonoskopiker zukünftig unabdingbar. Wie eine Befragung von Das et al. (2004) bei 191 Endosonoskopikern belegt, ist bislang eine länger als 6 Monate dauernde Ausbildung selten, das Erlernen durch Beobachten bzw. „Learning by doing“ jedoch die Regel.

Wie in dieser Untersuchung dargelegt, profitiert eine kleine, aber bedeutende Patientengruppe von der invasiven diagnostischen Technik der transiliakalen Knochenbiopsie: Sie beinhaltet untypische Fälle wie an Osteoporose unklarer Genese erkrankte Männer, prämenopausale Frauen mit unklarer Osteoporose sowie Osteoporose-Patienten, die unter osteoporose-spezifischer Therapie weiterhin eine Abnahme der Knochendichte verzeichnen. Hier ist die Ätiologie der Osteoporose sowie das von der Ursache abhängige weitere therapeutische Vorgehen häufig im Vorfeld nicht durch nicht-invasive diagnostische Methoden zu klären und sollte auch zukünftig zum Einsatz der transiliakalen Knochenbiopsie führen.

Da gezeigt werden konnte, dass die Aussagekraft der transiliakalen Knochenbiopsie in Bezug auf die Präparatequalität und die darausfolgende Diagnosestellung von der Erfahrung des durchführenden Osteologen sowie des beurteilenden Osteopathologen abhängt und das subjektive Erleben der Knochenbiopsie durch den Patienten signifikant von der Erfahrung des Osteologen geprägt ist, wird die zukünftige Zentralisierung der Durchführung dieser invasiven, relativ selten anzuwendenden Methode in häufig frequentierte, erfahrene osteologische Zentren sowie die Beurteilung durch spezialisierte Osteopathologen empfohlen.

Wie bereits dargelegt, nimmt die transiliakale Knochenbiopsie in der evidenzbasierten Medizin eine unklare Stellung ein. In Verlaufsstudien und Anwendungsbeobachtungen wird die pharmakologische Wirksamkeit osteoporose-spezifischer Medikamente in der Vergangenheit und aktuell oft anhand der invasiven Gewinnung von Knochenmaterial und histologischen Aufarbeitung beurteilt (Schnitzler et al. 1990, Soogard et al. 1994, Lundy et al. 1995, Bravenboer et al. 1999, Boivin et al. 2000, Chavassieux et al. 2000, Dempster et al. 2001, Misof et al. 2003, Recker et al. 2004, Ste-Marie et al. 2004), auch wenn in den meisten dieser Studien zusätzlich nicht-invasive Verlaufparameter wie Knochenumbaumarker bestimmt und Knochendichtemessungen im Verlauf erfaßt werden. Auch neue Messverfahren, ob laborchemischer, radiologischer oder histomorphometrischer Art wie z.B. die dreidimensionale Mikro-Computertomographie (Müller et al. 1998), werden in Bezug auf ihre diagnostische Aussagekraft weiterhin häufig mit Referenz auf die entsprechende histologische Diagnose aus der Knochenbiopsie beurteilt.

Die in dieser Untersuchung dargelegte ausreichende diagnostische Qualität der bioptischen Präparate und Komplikationsarmut bei guter Tolerabilität dieser Methode rechtfertigt auch zukünftig die histopathologische Kontrolle neuartiger Meßmethoden und Pharmaka, obwohl hier zugunsten der Patienten die Entwicklung und der flächendeckende Einsatz nicht-invasiver Untersuchungen auf dem Boden der evidenz-basierten Medizin wünschenswert wären.

Abschließend zeigen die hier durchgeführten Untersuchungen bezüglich der endosonographisch gesteuerten transluminalen Feinnadelpunktion, der endoskopischen farbkodierten Duplexsonographie sowie der transiliakalen Knochenbiopsie, dass die wissenschaftliche Beurteilung der diagnostischen Aussagekraft sowie die selektierte, auch zukünftige Anwendung sowie Weiterentwicklung dieser relativ seltenen, minimal-invasiven Methoden in der Endokrinologie eine Kompetenzerweiterung des Faches in der klinischen Praxis als auch der Wissenschaft nach sich ziehen kann.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Interventionelle Untersuchungsmethoden kommen in der Endokrinologie selten zur Anwendung. Die Qualität und Relevanz sowie Komplikationsrate und Tolerabilität dieser Techniken in Bezug auf den speziellen Einsatz in der Endokrinologie sind wenig bekannt. In diesem Zusammenhang erfolgte die retrospektive Untersuchung endosonographisch gesteuerter transluminaler Feinnadelpunktionen der Nebennieren und anderer paraintestinaler Organe (a), der endoskopischen Duplexsonographie adrenaler Raumforderungen (b) sowie der transiliakalen Knochenbiopsie bei unklaren metabolischen Osteopathien (c).

(a) Die Endosonographie (EUS) ermöglicht die hochauflösende Darstellung von Strukturen des Gastrointestinaltraktes und der paraintestinalen Organe mit der Option einer diagnostischen endosonographisch gesteuerten transluminalen Feinnadelpunktion (EUS-FNA). Ziel war es, die Qualität und Komplikationsrate der EUS-FNA der Nebennieren und anderer paraintestinaler Organe zu evaluieren.

Unter Verwendung eines Endosonoscops PENTAX FG 32 UA (longitudinaler 7,5 MHz-Schallkopf) in Kombination mit einem Aspirationsnadelsystem Typ „Hancke-Vilmann“ wurden 72 mittels EUS-FNA (n=44) gewonnene Präparate aus 13 pankreatischen, 9 adrenalen, 6 abdominalen sowie 13 mediastinalen Raumforderungen von 41 Patienten (56 ± 14 Jahre, m=24, w=17) hinsichtlich Auswertbarkeit und Kontamination mit Fremdgewebe beurteilt.

Die Analyse von 34 Histologien und 38 Zytologien ergab 16 vs. 11 „sehr gut/gut“, 7 vs. 10 „ausreichend“, 7 vs. 13 „schlecht“ und 4 vs. 4 „nicht“ auswertbare Präparate. Die Kontamination mit Fremdgewebe war in 4 vs. zwei Präparaten „stark“, in drei vs. 14 „deutlich“, in 8 vs. 19 „leicht“ und in 19 vs. drei Fällen „nicht“ nachweisbar. „Sehr gut/gut“ auswertbare Präparate waren signifikant weniger kontaminiert ( $p=0,037$ ). Benigne waren 35, maligne 24 Befunde. 13 Präparate waren unter dem Aspekt der Dignität nicht klassifizierbar. In einem Fall zu einer asymptomatischen, selbstlimitierenden Einblutung im Zielgewebe.

Zusammenfassend war die Auswertbarkeit bei 64 von 72 Präparaten (89%) möglich, wobei sich die Auswertbarkeit von Präparaten der Nebenniere nicht von den übrigen Organpräparaten unterschied. Die unzureichende diagnostische Aussagekraft einiger Präparate war mit einer Kontamination durch Fremdgewebe assoziiert. Die EUS-FNA erweitert als komplikationsarme Intervention die diagnostischen Möglichkeiten von außen schwer zugänglicher Organe insbesondere auch bei endokrinologischen Fragestellungen.

(b) Die Klassifizierung adrenaler Tumoren mittels endosonographischer Darstellung gilt als schwierig. Ziel war es, die Perfusionsmuster adrenaler Raumforderungen duplexsonographisch darzustellen und diese semiquantitativ im Vergleich zum umgebenden Parenchym zu klassifizieren. Die Durchführung erfolgte mit einem Endosonoskop Pentax FG 32 UA in Kombination mit einem Hitachi EUS 525 Ultraschallgerät.

Die Perfusionsmuster von 46 später histologisch verifizierten Raumforderungen (Adenome: n=20; noduläre Hyperplasien: n=11; Phäochromozytome: n=15 [Lokalisation: adrenal: 8,

paraadrenal: 3, extraadrenal: 4) von 38 Patienten (Alter 53 Jahre  $\pm$  16, m=19, w=19) wurden als „nicht“ (n=24), „leicht“ (n=12), „mäßig“ (n=4) sowie „stark“ (n=6) hypervaskularisiert beurteilt. Phäochromozytome wiesen im Vergleich zu Adenomen ( $p=0,003$ ) sowie nodulären Hyperplasien ( $p=0,047$ ) einen signifikant höheren Perfusionsgrad auf, wobei die Perfusionsmuster nicht abhängig von Echogenität, Echostruktur, Dignität oder Größe der Raumforderungen waren. Das Perfusionsverhalten der Phäochromozytome war statistisch nicht von ihrer Lokalisation abhängig.

Die endoskopische Duplexsonographie scheint eine zusätzliche Möglichkeit in der endosonographischen Differenzierung adrener Raumforderungen und hierbei insbesondere in der Detektion von Phäochromozytomen darzustellen. Eine große Varianz der Perfusionsmuster innerhalb einer Tumorgruppe sowie überlappende Perfusionseigenschaften zwischen unterschiedlichen adrener Raumforderungen lassen jedoch eine Klassifizierung allein mittels endosonographischer Kriterien nicht zu.

(c) Die Methode der transiliakalen Knochenbiopsie wird bezüglich ihrer Relevanz in der Diagnostik metabolischer Osteopathien kontrovers diskutiert. Ziel war es, die klinische Rolle dieser Untersuchungstechnik einschließlich Tolerabilität und Komplikationsrate in einem osteologischen Zentrum über 14 Jahre zu beurteilen. 99 konsekutive transiliakale Knochenbiopsien entsprechen einer Anwendung bei 0,003% der das osteologische Zentrum in diesem Zeitraum frequentierenden Patienten.

Indikationen beinhalteten die männliche Osteoporose (n=63), die unklare prämenopausale Osteoporose (n=18) ohne endokrinologische Funktionsstörung, V.a. eine systemische oder maligne Genese (n=16) sowie abnehmende Knochendichte unter spezifischer Osteoporosetherapie (n=2). Als häufige histologische Diagnosen traten neben der High- und Low turnover-Osteoporose eine unauffällige Histologie, ein grenzwertig pathologischer Befund im Sinne einer milden Osteoporose sowie die Osteoporomalazie auf. Die Knochenbiopsie führte bei 82 von 99 Patienten zu einer Veränderung der medikamentösen therapeutischen Vorgehensweise. Sechzehn Patienten erhielten aufgrund ihres histologischen Befundes keine weitere osteoporose-spezifische Therapie. In sechs Fällen ergab sich die Indikation zur Durchführung weiterführender invasiver Diagnostik. Die Komplikationsrate war gering bei mittels eines Fragebogens evaluierter guter Tolerabilität dieser Methode.

Die transiliakale Knochenbiopsie bleibt im Rahmen der Differenzierung metabolischer Knochenerkrankungen trotz des Fortschrittes nicht-invasiver diagnostischer Parameter eine für ein ausgewähltes Patientenkollektiv relevante zusätzliche diagnostische Methode.

Die hier dargestellten interventionellen Untersuchungsmethoden erweitern die differentialdiagnostischen Möglichkeiten in der Endokrinologie und liefern bei ausgewählten Fragestellungen trotz zunehmender Anzahl und Qualität nicht-invasiver Verfahren häufig entscheidende Informationen im Hinblick auf die weitere therapeutische Vorgehensweise.

## 7 VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
abd.	abdominell
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BMP	Bone morphogenic protein
bzw.	beziehungsweise
C	Corpus (Nebennierenkörper)
ca.	circa
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
6-[18F]-DOPA-PET	6-18-Fluorodopamin-Positronenemissionstomographie
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometrie
EKG	Elektrokardiogramm
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreaticographie
EUS	Endoscopic Ultrasound (Endosonographie)
EUS-FNA	Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy (endosonographisch gesteuerte Feinnadelaspiration/-punktion)
evtl.	eventuell
Fa.	Firma
F.B.	Fernando Bittinger
FNA	fine needle aspiration biopsy (Feinnadelaspiration/-punktion)
G	Gauge
G.D.	Günter Delling
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylen-triamino-penta-acetat
ggfls.	gegebenenfalls
11-C-HED-PET	11-C-Hydroxyephedrin-Positronenemissionstomographie
HPT	Hyperparathyreoidismus
Hz	Hertz
IL-1 $\beta$	Interleukin 1 beta
IL-6	Interleukin 6
i.S.	im Sinne
L	Lateraler Schenkel der Nebenniere
m	männlich
M	Medialer Schenkel der Nebenniere
M-CSF	Macrophage Colony Stimulating Factor (Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor)
MHz	Megahertz

MIBG	Meta-Jod-Benzyl-Guanidin
µm	Mikrometer
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n / N	Anzahl
NGF	Nerve growth factor (Nervenwachstumsfaktor)
NN	Nebenniere
per os	lateinisch: durch den Mund (z.B. ein Medikament einnehmen)
PET	Positronenemissionstomographie
P.H.K.	Peter Herbert Kann
RANK	Rezeptor-Activator of Nuclear Factor Kappa B
RF	Raumforderung
s.c.	subkutan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
sec.	Sekunde
SERM	Selective estrogen receptor modulators (selektive Östrogenrezeptormodulatoren)
S.M.	Silke Meyer
TGF-β	Transforming growth factor beta (transformierender Wachstumsfaktor beta)
v.	von
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus
VCI	Vena cava inferior (untere Hohlvene)
VEGF	Vascular endothelial growth factor (Vaskulo-endothelialer Wachstumsfaktor)
VL	Vena lienalis (Milzvene)
w	weiblich
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

## **8 VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN**

### **8.1 Tabellen**

- |  |                 |
|--|-----------------|
| <b>Tabelle 1</b>   | <b>Seite 20</b> |
| Lokalisation, histologisch gesicherte Diagnose und endokrine Aktivität von 46 konsekutiven, mittels endoskopischer Duplexsonographie dargestellten adrenalen, para- und extraadrenalen Raumforderungen |                 |
| <b>Tabelle 2</b>   | <b>Seite 21</b> |
| Alter und Geschlechtsverteilung von 99 Patienten zum Zeitpunkt der Durchführung der transiliakalen Knochenbiopsie  |                 |
| <b>Tabelle 3</b>   | <b>Seite 30</b> |
| Spezifische Osteoporosetherapien von 1988-2002 laut Dokumentation in der Patientenakte   |                 |
| <b>Tabelle 4</b>   | <b>Seite 32</b> |
| Endosonographische transluminale Feinnadelbiopsie: punktiertes Organ, Anzahl der Präparate und pathologisch-anatomische Diagnose   |                 |
| <b>Tabelle 5</b>   | <b>Seite 43</b> |
| Endosonographische und duplexsonographische Eigenschaften aller adrenalen, para- und extraadrenalen Raumforderungen (n=46)   |                 |
| <b>Tabelle 6</b>   | <b>Seite 44</b> |
| Gegenüberstellung der sonomorphologischen Eigenschaften der einzelnen untersuchten Tumorarten (Nebennierenrindenadenome, noduläre Hyperplasie der Nebenniere, Phäochromozytome)                        |                 |
| <b>Tabelle 7</b>   | <b>Seite 45</b> |
| Endoskopische duplexsonographische Klassifikation des Hypervaskularisationsgrades und histologische Diagnose der adrenalen, para- und extraadrenalen Raumforderungen                                   |                 |
| <b>Tabelle 8</b>   | <b>Seite 47</b> |
| Endoskopische duplexsonographische Klassifikation des Hypervaskularisationsgrades der Gruppe der Phäochromozytome  |                 |
| <b>Tabelle 9</b>   | <b>Seite 49</b> |
| Indikationen zur Knochenbiopsie  |                 |

**Tabelle 10** **Seite 50**  
Histopathologische Diagnosen der transiliakalen Knochenbiopsiate (n=99) [Knochen]

**Tabelle 11** **Seite 50**  
Histopathologische Diagnosen der transiliakalen Knochenbiopsiate (n=99) [Knochenmark]

**Tabelle 12** **Seite 52/53**  
Subjektives Patientenerleben der Knochenbiopsien (n = 58)

## 8.2 Abbildungen

**Abbildung 1** **Seite 3**  
Berechnung der Frequenzverschiebung von Ultraschallwellen (Dopplerformel)

**Abbildung 2** **Seite 15**  
Darstellung der rechten Nebenniere in typischer Weise aus dem Antrum durch Leber und Vena cava inferior (VCI) mit einem cortisol-produzierendem (Cushing-) Adenom apikal im lateralen Schenkel (L). Eine Differenzierung zwischen echoreichem Nebennierenmark und echoarmer Nebennierenrinde ist hier insbesondere im Bereich des proximalen lateralen Schenkels möglich. (C: Corpus, M: medialer Schenkel)

**Abbildung 3** **Seite 17**  
Feinnadelpunktion einer Raumforderung der linken Nebenniere: Der Pfeil markiert die im Tumor liegende Punktionsnadel, rechts im Bild mit angeschnittenen Pankreasschwanz mit Vena lienalis (VL)

**Abbildung 4** **Seite 18**  
Histologisches Präparat der Nebenniere (Pfeil), eingebettet zwischen Blutkoagel, aus einer endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion mit einer 22-G-Nadel stammend

**Abbildung 5** **Seite 24**  
Steriles Knochenbiopsieset (Spezialanfertigung durch Fa. NIWO Medizintechnik/W. Nitsch, Hennef/Sieg) einschließlich chirurgischer und anatomischer Pinzetten, Schere und sterilen Glasbehältern sowie Nadelhalter nach Mathieu/Maul

**Abbildung 6** **Seite 24**  
Klinische Durchführung einer transiliakalen Knochenbiopsie

**Abbildung 7** **Seite 25**  
Fragebogen zum subjektiven Erleben der transiliakalen Knochenbiopsie

<b>Abbildung 8</b>	<b>Seite 33</b>
Anzahl der Präparate (Punktionszytologien und –histologien) in Relation zur Tumorgröße	
<b>Abbildung 9</b>	<b>Seite 34</b>
Auswertbarkeit der histologischen Präparate	
<b>Abbildung 10</b>	<b>Seite 34</b>
Auswertbarkeit der zytologischen Präparate	
<b>Abbildung 11</b>	<b>Seite 37</b>
Histologische Präparate: Ausprägung der Kontamination mit Gewebe aus dem Punktionsweg	
<b>Abbildung 12</b>	<b>Seite 38</b>
Zytologische Präparate: Ausprägung der Kontamination mit Gewebe aus dem Punktionsweg	
<b>Abbildung 13</b>	<b>Seite 39</b>
Kontamination der Präparate mit Gewebe aus dem Punktionsweg (1=stark, 2=deutlich, 3=gering, 4=gar nicht) in Abhängigkeit vom punktierten Organ	
<b>Abbildung 14</b>	<b>Seite 40</b>
Zytologien: Kontamination mit Gewebe aus dem Punktionsweg in Abhängigkeit von der Tumorgröße (Kontamination: 1 = stark, 2 = deutlich, 3 = gering, 4 = gar nicht)	
<b>Abbildung 15</b>	<b>Seite 40</b>
Histologien: Kontamination mit Gewebe aus dem Punktionsweg in Abhängigkeit von der Tumorgröße (Kontamination: 1 = stark, 2 = deutlich, 3 = gering, 4 = gar nicht)	
<b>Abbildung 16</b>	<b>Seite 45</b>
Ein „stark“ hypervaskularisiertes benignes Phäochromozytom der linken Nebenniere	
<b>Abbildung 17</b>	<b>Seite 46</b>
„Mäßig“ hypervaskularisiertes Phäochromozytom der linken Nebenniere	
<b>Abbildung 18</b>	<b>Seite 46</b>
Linkes Nebennierenrindenadenom mit noch „mäßig“ hypervaskularisiertem Perfusionsmuster	
<b>Abbildung 19</b>	<b>Seite 48</b>
Perfusionsverhalten der Phäochromozytome in Abhängigkeit der Dignität	

## 9 LITERATUR

Abrahamsen B, Shalhoub V, Larson EK, Eriksen EF, Beck-Nielsen H, Marks SC jr (2000) Cytokine RNA levels in transiliac bone biopsies from healthy early postmenopausal women. *Bone* 26: 137-145

Affi A, Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wiersema MJ (2001) Acute extraluminal hemorrhage associated with EUS-guided fine needle aspiration: frequency and clinical significance. *Gastrointest Endosc* 53: 221-225

Ahmad N, Kochman ML (2000) EUS instrumentation and accessories: a primer. *Gastrointest Endosc* 52: S2-S5

Alkadhi H, Schuknecht B, Stoekli SJ, Valavanis A (2002) Evaluation of topography and vascularization of cervical paragangliomas by magnetic resonance imaging and color duplex sonography. *Neuroradiology* 44: 83-90

Allolio B (2003) Die Rolle der Knochenhistologie zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels. *Med Klin* 98: 110

Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM (2000) Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 95: 2271-2277

Ardengh JC, de Paulo GA, Ferrari AP (2004) EUS-guided FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery. *Gastrointest Endosc* 60: 378-384

Arlot ME, Delmas PD, Chappard D, Meunier PJ (1990) Trabecular and endocortical bone remodeling in postmenopausal osteoporosis: comparison with normal postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1: 41-49

Auernhammer CJ, Engelhardt D, Göke B (2003) Primärer Hyperparathyreoidismus, Tumoren der Nebenniere und neuroendokrine Tumoren des Pankreas. *Klinische Diagnostik und Anforderungen an die Bildgebung. Radiologe* 43: 265-274

August C, August K, Schroeder S, Bahn H, Hinze R, Baba HA, Kersting C, Buerger H (2004) CGH and CD44/MIB-1 immunohistochemistry are helpful to distinguish metastasized from nonmetastasized sporadic pheochromocytomas. *Mod Pathol* 17: 1119-1128

Bansal R, Tierney W, Carpenter S, Thompson N, Scheiman JM (1999) Cost effectiveness of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 49: 19-25

Barger-Lux MJ, Recker RR (2002) The Microstructure in Osteoporosis: Transiliacal Biopsy and Histomorphometry. *Top Magn Reson Imaging* 13: 297-306

Bartl R (2001) Osteoporose. Prävention. Diagnostik. Therapie. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York

Barthel HR, Seibel MJ (2003) Die Rolle der Knochenhistologie zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels. *Med Klin* 98: 111-112

Becker D, Strobel D, Bernatik T, Hahn EG (2001) Echo-enhanced color- and power-doppler EUS for the discrimination between focal pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 53: 784-789

Berglund AS, Hulthen UL, Manhem P, Thorsson O, Wollmer P, Tornquist C (2001) Metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy and computed tomography (CT) in clinical practice. Primary and secondary evaluation for localization of pheochromocytomas. *J Intern Med* 249: 247-251

Bhutani MS, Hoffmann BJ, van Velse A, Hawes RH (1997) Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography with galactose microparticles: SHU 508 A (Levovist). *Endoscopy* 29: 635-639

Bhutani MS, Suryaprasad S, Moezzi J, Seabrook D (1999) Improved technique for performing endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of lymph nodes. *Endoscopy* 31: 550-553

Binmoeller KF, Thul R, Rathod V, Henke P, Brand B, Jabusch HC, Soehendra N (1998a) Endoscopic ultrasound-guided, 18-gauge, fine needle aspiration biopsy of the pancreas using a 2,8 mm channel convex array echoendoscope. *Gastrointest Endosc* 47: 121-127

Binmoeller KF, Brand B, Thul R, Rathod V, Soehendra N (1998b) EUS-guided, fine-needle aspiration biopsy using a new mechanical scanning puncture echoendoscope. *Gastrointest Endosc* 47: 335-340

Blake MA, Krishnamoorthy SK, Boland GW, Sweeney AT, Pitman MB, Harisinghani M, Mueller PR, Hahn PF (2003) Low-density pheochromocytoma on CT: a mimicker on adrenal adenoma. *Am J Roentgenol* 181: 1663-1668

Blake MA, Kalra MK, Maher MM, Sahani DV, Seeney AT, Mueller PR, Hahn PF, Boland GW (2004) Pheochromocytoma: an imaging chameleon. *Radiographics* 24 Suppl 1: 87-89

Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ (2000) Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 27: 687-694

Boland GW, Lee MJ (1995) Magnetic resonance imaging of the adrenal gland. *Crit Rev Diagn Imaging* 36: 115-174

Bordier P, Matrajt H, Miravet L, Hioco D (1964) Mesure histologique de la masse et de la resorption des travees osseuses. *Pathologie-Biologie* 12: 1238-1243

Bravenboer N, Papapoulos SE, Holzmann P, Hamdy AT, Netelenbos JC, Lips P (1999) Bone histomorphometric evaluation of pamidronate treatment in clinically manifest osteoporosis. *Osteoporos Int* 9: 489-493

Brown ED, Semelka RC (1995) Magnetic resonance imaging of the adrenal gland and kidney. *Top Magn Reson Imaging* 7: 90-101

Brunt LM, Bennett HF, Teefey SA, Moley JF, Middleton WD (1999) Laparoscopic ultrasound imaging of adrenal tumors during laparoscopic adrenalectomy. *Am J Surg* 178: 490-495

Boyce BF (1988) Uses and limitations of bone biopsy in management of metabolic bone disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 2: 31-57

Burkhardt R (1966) Präparative Voraussetzungen zur klinischen Histologie des menschlichen Knochenmarkes. 2. Ein neues Verfahren zur histologischen Präparation von Biopsien aus Knochenmark und Knochen. *Blut* 14: 30-46

Candel AG, Gattuso P, Reyes CV, Prinz RA, Castelli MJ (1993) Fine-needle aspiration biopsy of adrenal masses in patients with extraadrenal malignancy. *Surgery* 114: 1132-1136

Catalano MF, Sial S, Chak A, Sivak MV jr, Erickson R, Scheiman J, Gress F (2002a) EUS-guided fine needle aspiration of idiopathic masses. *Gastrointest Endosc* 55: 854-858

Catalano MF, Nayar R, Gress F, Scheiman J, Wassef W, Rosenblatt ML, Kochman M (2002b) EUS-guided fine needle aspiration in mediastinal lymphadenopathy of unknown etiology. *Gastrointest Endosc* 55: 863-869

Chang KJ (1995) Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic tumors. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 5: 723-734

Chang KJ, Erickson RA, Nguyen P (1996) Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration of the left adrenal gland. *Gastrointest Endosc* 44: 568-572

Chavassieux PM, Arlot ME, Roux JP, Portero N, Daifotis A, Yates AJ, Hamdy NA, Malice MP, Feedholm D, Meunier PJ (2000) Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: a histomorphometric analysis of transiliac biopsies. *J Bone Miner Res* 15: 754-762

Chhieng DC, Jhala D, Jhala N, Eltoun I, Chen VK, Vickers S, Heslin MJ, Wilcox CM, Eloubeidi MA (2002) Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: a study of 103 cases. *Cancer* 96: 232-239

Chines A, Pacifici R, Avioli LV, Teitelbaum SL, Korenblat PE (1991) Systemic mastocytosis presenting as osteoporosis: a clinical and histomorphometric study. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 140-144

Coen G, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Centorrino M, Fassino V, Manni M, Mantella D, Mazzaferro S, Napoletano I, Sardella D, Taggi F (1998) Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2294-2302

Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G (2002a) Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 23: 508-516

Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, Robinson V, Shea B, Wells G, Guyatt G (2002b) Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 23: 517-523

Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, Wells G, Shea B, Guyatt G (2002c) Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 23: 524-528

Das A, Mourad W, Lightdale CJ, Sivak MV Jr, Chak A (2004) An international survey of the clinical practice of EUS. *Gastrointest Endosc* 60: 765-770

Deeg KH, Glockel U, Beck JD (1992) Tumoren der Nebenniere und des sympathischen Grenzstranges. Sonographische Differentialdiagnose im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 140: 286-295

Deeg KH, Bettendorf U, Hofmann V (1998) Differential diagnosis of neonatal adrenal hemorrhage and congenital neuroblastoma by color coded Doppler sonography and power Doppler sonography. *Eur J Pediatr* 157: 294-297

Delling G (1980) Diagnostik generalisierter Osteopathien - methodische Voraussetzungen und Aussagemöglichkeiten. *Pathologie* 1:86-92

Delling G, Dreyer T, Hahn M, Röser K, Vogel M, Welkerling H, Wolf E (1990) Pathomorphologie metabolischer Osteopathien - Aussagemöglichkeiten an Beckenkammbiopsien, Pathophysiologie und neuere Vorstellungen zur Spongiosastruktur. *Internist* 31: 737-744

Delling G, Hahn M, Vogel M (1993) Pathophysiologie der Osteoporose. *Radiologe* 33: 433-438

Delling G, Werner M (2001) Ist die histologische Untersuchung des Knochengewebes noch zeitgemäß? *Osteologie* 10: 3-14

Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J, Woelfert L, Shane E, Plavetic K, Muller R, Bilezikian J, Lindsay R (2001) Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 16: 1846-1853

Deodhare S, Chalvardjian A, Lata A, Marcuzzi D (1996) Adrenal pheochromocytoma mimicking small cell carcinoma on fine needle aspiration biopsy. A case report. *Acta Cytol* 40: 1003-1006

Duncan H, Rao SD, Parfitt AM (1981) Complication of bone biopsy. In: Jee W, Parfitt A, Eds. *Bone Histomorphometry*. Société Nouvelle de Publications Médicales et Dentaires, Paris: 483-486

Elder EE, Xu D, Hoog A, Enberg U, Hou M, Pisa P, Gruber A, Larsson C, Backdahl M (2003) KI-67 and hTERT expression can aid in the distinction between malignant and benign pheochromocytoma and paraganglioma. *Mod Pathol* 16: 246-255

Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoun IA, Jhala D, Chhieng DC, Jhala N, Vickers SM, Wilcox CM (2003a) Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30-day complications. *Am J Gastroenterol* 98: 2663-2668

Eloubeidi MA, Jhala D, Chhieng DC, Chen VK, Eltoun I, Vickers S, Mel Wilcox C, Jhala N (2003b) Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in patients with suspected pancreatic carcinoma. *Cancer* 99: 285-292

Eloubeidi MA, Seewald S, Tamhane A, Brand A, Chen VK, Yasuda I, Cerfolio RJ, Omar S, Topalidis T, Wilcox CM, Soehendra N (2004) EUS-guided FNA of the left adrenal gland in patients with thoracic or GI malignancies. *Gastrointest Endosc* 59: 627-633

Eloubeidi MA, Cerfolio RJ, Chen VK, Desmond R, Syed S, Ojha B (2005) Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of mediastinal lymph node in patients with suspected lung cancer after positron emission tomography and computed tomography scans. *Ann Thorac Surg* 79: 263-268

Erickson RA, Sayage-Rabie L, Beissner RS (2000) Factors predicting the number of EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 51: 184-190

Ettinger MP (2003) Aging bone and osteoporosis: strategies for preventing fractures in the elderly. *Arch Intern Med* 163: 2237-2246

Fassbender WJ, Scheidt-Nave Ch, Pfeilschifter J (2003) Die neuen Leitlinien zur Osteoporose. Empfehlung des Dachverbandes der deutschsprachigen osteologischen Fachgesellschaften. *Dtsch Med Wochenschr* 128: 1615-1616

Fassnacht M, Kenn W, Allolio B (2004) Adrenal tumors: how to establish malignancy? *J Endocrinol Invest* 27: 387-399

Favier J, Plouin PF, Corvol P, Gasc JM (2002) Angiogenesis and vascular architecture in pheochromocytomas: distinctive traits in malignant tumors. *Am J Pathol* 161: 1235-1246

Ferreira MA (2000) Diagnosis of renal osteodystrophy: when and how to use biochemical markers and non-invasive methods; when bone biopsy is needed. *Nephrol Dial Transplant* 15: 8-14

Fritscher-Ravens A, Petrasch S, Reinacher-Schick A, Graeven U, König M, Schmiegel W (1999a) Diagnostic value of endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology of mediastinal masses in patients with intrapulmonary lesions and nondiagnostic bronchoscopy. *Respiration* 66: 150-155

Fritscher-Ravens A, Schirrow L, Atay Z, Petrasch S, Brand B, Bohnacker S, Soehendra N (1999b) Endosonographisch gesteuerte Feinnadelaspirationszytologie – Indikationen und Ergebnisse in der Routinediagnostik. *Z Gastroenterol* 37: 343-351

Fritscher-Ravens A, Sriram PV, Bobrowski C, Pforte A, Topalidis T, Krause C, Jaeckle S, Thonke F, Soehendra N (2000) Mediastinal lymphadenopathy in patients with or without previous malignancy: EUS-FNA-based differential cytodiagnosis in 153 patients. *Am J Gastroenterol* 95: 2278-2284

Fritscher-Ravens A, Topalidis T, Bobrowski C, Krause C, Thonke E, Jackle S, Soehendra N (2001) Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in focal pancreatic lesions: a prospective intraindividual comparison of two needle assemblies. *Endoscopy* 33: 484-490

Ghiatas AA, Chopra S, Schnitker JB (1996) Is sonographic flow imaging useful in the differential diagnosis of adrenal masses? *Br J Radiol* 69: 1005-1008

Giovannini M, Seitz JF, Monges G, Perrier H, Rabbia I (1995) Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients. *Endoscopy* 27: 171-177

Glodny B, Winde G, Herwig R, Meier A, Kuhle C, Cromme S, Vetter H (2001) Clinical differences between benign and malignant pheochromocytomas. *Endocr J* 48: 151-159

Gong Y, DeFrias DV, Nayar R (2003) Pitfalls in fine needle aspiration cytology of extraadrenal paraganglioma. A report of 2 cases. *Acta Cytol* 47: 1082-1086

Gress F, Savides TJ, Sandler A, Kesler K, Conces D, Cummings O, Mathur P, Ikenberry S, Bilderback S, Hawes R (1997) Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography, and computed tomography in the preoperative staging of non-small-cell lung cancer: a comparison study. *Ann Intern Med* 127: 604-612

Hahn M, Vogel M, Delling G (1991) Undecalcified preparation of bone tissue: report of technical experience and development of new methods. *Virchows Arch A Pathol Anat* 418: 1-7

Harewood GC, Wiersema LM, Halling AC, Keeney GL, Salamao DR, Wiersema MJ (2002) Influence of EUS-training and pathology interpretation on accuracy of EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 55: 669-673

Hauge E, Mosekilde LE, Melsen F (1999) Missing observations in bone histomorphometry on osteoporosis: implications and suggestions for an approach. *Bone* 25: 389-395

Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, Ghanem N, Manz T, Brink I, Reincke M, Moser E, Neumann HP (2002) Pheochromocytomas: detection with <sup>18</sup>F DOPA whole body PET – initial results. *Radiology* 222: 507-512

Hodgson SF, Johnson KA, Muhs JM, Lufkin EG, McCarthy JT (1986) Outpatient percutaneous biopsy of the iliac crest: methods, morbidity, and patient acceptance. *Mayo Clin Proc* 61: 28-33

Hunerbein M, Dohmoto M, Haensch W, Schlag PM (1998) Endosonography-guided biopsy of mediastinal and pancreatic tumors. *Endoscopy* 30: 32-36

Ichikawa T, Fujimoto H, Murakami K, Ishikawa N, Itami J, Arimizu N (1992) Extraadrenal pheochromocytoma: dynamic demonstration at 0.5 tesla. *Clin Imag* 16: 187-189

Ichikawa T, Ohtomo K, Uchiyama G, Fujimoto H, Nasu K (1995) Contrast-enhanced dynamic MRI of adrenal masses: classification of characteristic enhancement patterns. *Clin Radiol* 50: 295-300

Ilias I, Yu J, Carrasquillo JA, Chen CC, Eisenhofer G, Whatley M, McElroy B, Pacak K (2003) Superiority of 6-[<sup>18</sup>F]-fluorodopamin positron emission tomography versus [<sup>131</sup>I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the localization of metastatic pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 4083-4087

Jamshidi K, Swaim WR (1971) Bone marrow biopsy with unaltered architecture: a new biopsy device. *J Lab Clin Med* 77: 335-342

Jansen JC, Baatenburg de Jong RJ, Schipper J, van der Mey AG, van Gils AP (1997) Color doppler imaging of paragangliomas in the neck. *J Clin Ultrasound* 25: 481-485

Jhala D, Eloubeidi M, Chhieng DC, Frost A, Eltoum IA, Roberson J, Jhala N (2002) Fine needle aspiration biopsy of the islet cell tumor of pancreas: a comparison between computerised axial tomography and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. *Ann Diagn Pathol* 6: 106-112

Jhala NC, Jhala D, Eltoum I, Vickers SM, Wilcox CM, Chhieng DC, Eloubeidi MA (2004a) Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: a powerful tool to obtain samples from small lesions. *Cancer* 102: 239-246

Jhala NC, Jhala D, Eloubeidi MA, Chhieng DC, Crowe DR, Roberson J, Eltoum I (2004b) Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the adrenal glands: analysis of 24 patients. *Cancer* 102: 308-314

Kann P, Bittinger F, Hengstermann C, Engelbach M, Beyer J (1998a) Endosonographische Darstellung der Nebennieren: Eine neue Methode. *Ultraschall Med* 19: 4-9

Kann P, Bittinger F, Hengstermann C, Engelbach M, Beyer J (1998b) Endosonography of the adrenal glands: normal size – pathological findings. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106: 123-129

Kann P, Heintz A, Bittinger F, Herber S, Kunt T, Beyer J (1999) Endosonographie bei kleinen Nebennierenraumforderungen: Morphologischer Nachweis der mikro- und makronodulären Nebennierenrindenhypertrophie in vivo als Ursache einer autonomen Sekretion von Steroidhormonen. *Tumordiagn* 20: 135-143

Kann P, Heintz A, Bittinger F, Kessler S, Forst T, Weis A, Beyer J (2000) Bildgebende Diagnostik der Nebennieren: neue Aspekte durch die Einführung der Endosonographie. *Minimal Inv Chir* 9: 58-61

Kann PH (2001a) Osteodensitometrie und Ultraschalluntersuchungen des Knochens. Methoden, Indikationen und Aussagekraft. *Orthopäde* 30: 437-443

Kann P, Bittinger F, Engelbach M, Bohner S, Weis A, Hengstermann C, Beyer J (2001b) Endosonography of insulin-secreting and clinically non-functioning neuroendocrine tumors of the pancreas: criteria for benignancy and malignancy. *Eur J Med Res* 6: 385-390

Kann PH, Wirkus B, Keth A, Goitom K (2003) Pitfalls in endsonographic imaging of suspected insulinomas: Pankreatic nodules of unknown dignity. *Eur J Endocrinol* 148: 531-534

Kann PH, Wirkus B, Behr T, Klose KJ, Meyer S (2004) Endosonographic imaging of benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1694-1697

Kann PH (2005) Endoscopic ultrasound imaging of the adrenals. *Endoscopy* 37: 244-253

Kenny AM, Joseph C, Taxel P, Prestwood KM (2003) Osteoporosis in older men and women. *Conn Med* 67: 481-486

Kirkeby H, Vilmann P, Burcharth F (1999) Insulinoma diagnosed by endoscopic ultrasonography-guided biopsy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 9: 295-298

Koito K, Namieno T, Nagakawa T, Hirokawa N, Ichimura T, Syonai T, Yama N, Someya M, Nakata K, Sakata K, Hareyama M (2001) Pancreas: imaging diagnosis with color/power doppler ultrasonography, endoscopic ultrasonography, and intraductal ultrasonography. *Eur J Radiol* 38: 94-104

Korobkin M, Lombardi TJ, Aisen AM, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Londy F, Shapiro B, Gross MD, Thompson NW (1995a) Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 197: 411-418

Korobkin M, Francis IR (1995b) Adrenal imaging. *Semin Ultrasound CT MR* 16: 317-330

Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Londy F (1998) CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *Am J Roentgenol* 170: 747-752

Kramer H, van Putten JW, Douma WR, Smidt AA, van Dullemen HM, Grown HJ (2005) Technical description of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for the staging of lung cancer. *Resp Med* 99: 179-185

Kramme, Rüdiger (Hrsg) (2002) *Medizintechnik. Verfahren-Systeme-Informationsverarbeitung*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo

Krestin GP, Steinbrich W, Friedmann G (1989) Adrenal masses: evaluation with fast gradient-echo MR imaging and Gd-DTPA-enhanced dynamic studies. *Radiology* 171: 675-680

Kruse H-P, Kuhlencordt F (1984) *Grundzüge der Osteologie*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo

Kumaki N, Kajiwara H, Kameyama K, DeLellis RA, Asa SL, Osamura RY, Takami H (2002) Prediction of malignant behavior of pheochromocytomas and paragangliomas using immunohistochemical techniques. *Endocr Pathol* 13: 149-156

Langer P, Kann PH, Fendrich V, Richter G, Diehl S, Rothmund M, Bartsch DK (2004) Prospective evaluation of imaging procedures for the detection of pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* 28: 1317-1322

Larsen SS, Krasnik M, Vilmann P, Jacobsen GK, Pedersen JH, Faurschou P, Folke K (2002) Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management. *Thorax* 57: 98-103

Larsen SS, Vilmann P, Krasnik M, Dirksen A, Clementsen P, Skov BG, Jacobsen GK (2005) Endoscopic ultrasound guided biopsy versus mediastinoscopy for analysis of paratracheal and subcarinal lymph nodes in lung cancer staging. *Lung Cancer* 48: 85-92

Legrand E, Chappard D, Pascaretti C, Duquenne M, Krebs S, Rohmer V, Basle MF, Audran M (2000) Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density, and vertebral fractures in male osteoporosis. *J Bone Miner Res* 15: 13-19

Lidor C, Frisch B, Gazit D, Gepstein R, Hallel T, Mekori YA (1990) Osteoporosis as the sole presentation of bone marrow mastocytosis. *J Bone Miner Res* 5: 871-876

Lightdale CJ (1996) Indications, contraindications and complications of endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 43: S15-S19

Little AF (2000) Adrenal gland and renal sonography. *World J Surg* 24: 171-182

Liu Q, Djuricin G, Staren ED, Gattuso P, Gould VE, Shen J, Saclarides T, Rubin DB, Prinz RA (1996) Tumor angiogenesis in pheochromocytomas and paragangliomas. *Surgery* 120: 938-942

Lücking T, Delling G (1973) Schwere rachitische Osteopathie bei antiepileptischer Langzeitbehandlung. *Dtsch Med Wochenschr* 98: 1036-1040

Lumachi F, Borsato S, Brandes AA, Boccagni P, Tregnaghi A, Angelini F, Favia G (2001) Fine-needle aspiration cytology of adrenal masses in noncancer patients: clinicoradiologic and histologic correlations in functioning and nonfunctioning tumors. *Cancer* 93: 323-329

Lundy MW, Stauffer M, Wergedal JE, Baylink DJ, Featherstone JDB, Hodgson SF, Riggs BL (1995) Histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies in placebo-treated versus fluoride-treated subjects. *Osteoporosis Int* 5: 115-129

Mallery JS, Centeno BA, Hahn PF, Chang Y, Warshaw AL, Brugge WR (2002) Pancreatic tissue sampling guided by EUS, CT/US, and surgery: a comparison of sensitivity and specificity. *Gastrointest Endosc* 56: 218-224

Malluche HH, Faugere M-C (1990) Bone biopsies: histology and histomorphometry of bone. In: Avioli LV, Krane SM: *Metabolic bone disease and clinically related disorders*. WB Saunders Company, Philadelphia: 283-328

Malluche HH, Monier-Faugere MC (1994) The role of bone biopsy in the management of patients with renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 4: 1631-1642

Malluche HH, Langub MC, Monier-Faugere MC (1999) The role of bone biopsy in clinical practice and research. *Kidney Int Suppl* 73: 20-25

Maurea S, Klain M, Caraco C, Ziviello M, Salvatore M (2002) Diagnostic accuracy of radionuclide imaging using <sup>131</sup>I nor-cholesterol or meta-iodobenzylguanidine in patients with hypersecreting or non-hypersecreting adrenal tumors. *Nucl Med Commun* 23: 951-960

Mehl B, Delling G, Schlindwein I, Heilmann P, Voia C, Ziegler R, Nawroth P, Kasperk C (2002) Korrelieren biochemische Knochenstoffwechselmarker mit einer histologisch gesicherten High- bzw. Low Turnover-Osteoporose? *Med Klin* 97: 588-594

Mertz H, Gautam S (2004) The learning curve for EUS-guided FNA of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 59: 33-37

Meunier PJ (1988) Assessment of bone turnover by histomorphometry in osteoporosis. In: Riggs BL, Melton LJ: *Osteoporosis – etiology, diagnosis and management*. Raven Press, New York: 317-332

Meyer S, Bittinger F, Keth A, von Mach MA, Kann PH (2003) Endosonographisch gesteuerte transluminale Feinnadelpunktion: Untersuchung zur diagnostischen Qualität. *Dtsch Med Wochenschr* 128: 1585-1591

Middeke M, Hoffmann S, Hassan I, Wunderlich A, Hofbauer LC, Zielke A (2002) In vitro and in vivo angiogenesis in PC12 pheochromocytoma cells is mediated by vascular endothelial growth factor. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 110: 386-392

Misof BM, Roschger P, Cosman F, Kurland ES, Tesch W, Messmer P, Dempster DW, Nieves J, Shane E, Fratzl P, Klaushofer K, Bilezikian J, Lindsay R (2003) Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis : a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1150-1156

Mortensen MB, Fristrup C, Holm FS, Pless T, Durup J, Ainsworth AP, Nielsen HO, Hovendal C (2005) Prospective evaluation of patient tolerability, satisfaction with patient information, and complications in endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 37: 146-153

Müller R, van Campenhout H, van Damme B, van der Perre G, Dequeker J, Hildebrand T, Rueggsegger P (1998) Morphometric analysis of human bone biopsies: a quantitative structural comparison of histological sections and micro-computed tomography. *Bone* 23: 59-66

Mundschenk J, Unger N, Schulz S, Holtt V, Steinke R, Lehnert H (2003) Somatostatin receptor subtypes in human pheochromocytoma: subcellular expression pattern and functional relevance for octreotide scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5150-5157

Namieno T, Koito K, Uchino JI (1995) Doppler color flow imaging for assessment and localization of pancreatic insulinoma. *Eur J Radiol* 20: 208-209

O'Toole D, Palazzo L, Arotcarena R, Dancour A, Aubert A, Hammel P, Amaris J, Ruszniewski P (2001) Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 53: 470-474

Ohji H, Sasagawa I, Iciyanagi O, Suzuki Y, Nakada T (2001) Tumor angiogenesis and Ki-67 expression in pheochromocytoma. *BJU Int* 87: 381-385

Oleksik A, Ott SM, Vedi S, Bravenboer N, Compston J, Lips P (2000) Bone structure in patients with low bone mineral density with or without vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 15: 1368-1375

Pacak K, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, Chen CC, Whatley M, Goldstein DS (2002) Diagnostic localization of pheochromocytoma: the coming age of positron emission tomography. *Ann N Y Acad Sci* 970: 170-176

Pedersen BH, Vilmann P, Folke K, Jacobsen GK, Krasnik M, Milman N, Hancke S (1996) Endoscopic Ultrasonography and real-time guided fine-needle aspiration biopsy of solid lesions of the mediastinum suspected of malignancy. *Chest* 110: 539-544

Pena CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR (2000) Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology* 217: 798-802

Pfeilschifter J (1990) Der Knochenstoffwechsel und seine Aktivitätsparameter. *Internist* 31: 727-736

Pfeilschifter J, Kann PH (2002) Diagnostik der Osteoporose. *Z Gastroenterol* 40 Suppl 1: S46-S56

Recker RR (1994) Bone biopsy and histomorphometry in clinical practice. *Rheum Dis Clin North Am* 20: 609-627

Recker RR, Weinstein RS, Chesnut CH, Schimmer RC, Mahoney P, Hughes C, Bonvoisin B, Meunier PJ (2004) Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 15: 231-237

Recklinghausen von F (1891) Die fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen. *Festschrift Rudolf Virchow zu seinem 71. Geburtstag*. Reimer, Berlin: 1-89

Rickes S, Unkrodt K, Neye H, Ocran K, Lochs H, Wermke W (2002) Fallbeispiele zur Erläuterung der Differentialdiagnostik von häufigen Pankreastumoren mit der echosignalverstärkten Power-Doppler-Sonographie. *Z Gastroenterol* 40: 235-240

Rickes S, Unkrodt K, Ocran K, Neye H, Wermke W (2003) Differentiation of neuroendocrine tumors from other pancreatic lesions by echo-enhanced power doppler sonography and somatostatin receptor scintigraphy. *Pancreas* 26: 76-81

Ringbaeck TJ, Krasnik M, Clementsen P, Skov BG, Rasmussen EN, Vilman P (2005) Transesophageal endoscopic ultrasound/fine-needle aspiration diagnosis of a malignant adrenal gland in a patient with non-small lung cancer and a negative CT scan. *Lung Cancer* 48: 247-249

Rösch T, Will U, Chang KJ (Eds.) (2001) with contributions from Burmester E, Chang KJ, Chen Y, Erk J-U, Jakobeit C, Welp L, Janssen J, Greiner L, Kann P, Muthusamy VR, Rösch T, Seifert H, Vilman P, Jacobson GK, Will U, Wittenberg M. *Longitudinal Endosonography – Atlas and Manual for Use in the Upper Gastrointestinal Tract*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York

Sasano H, Suzuki T, Moriya T (2001) Discerning malignancy in resected adrenocortical neoplasms. *Endocr Pathol* 12: 397-406

Scheidt-Nave C, Baum E, Dören M, Hadji P, Keck E, Minne E, Seibel M (2003) DVO-Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. *Osteologie* 12: 13-41

Schnitzler CM, Mesquita JM, Gear KA, Robson HJ, Moodley GP, Smyth AE (1990) Iliac bone biopsies at the time of periarticular stress fractures during fluoride therapy: comparison with pretreatment biopsies. *J Bone Miner Res* 5: 141-152

Schwärzler P, Bernard JP, Senat MV, Ville Y (1999) Prenatal diagnosis of fetal adrenal masses: differentiation between hemorrhage and solid tumor by color doppler sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13: 351-355

Schwerk WB, Görg C, Görg K, Restrepo IK (1994) Adrenal pheochromocytomas: a broad spectrum of sonographic presentation. *J Ultrasound Med* 13: 517-521

Seifert H (2001) Endoskopische Therapie der akuten Pankreatitis. *Dtsch Med Wochenschr* 126: 120-125

Shidham VB, Galindo LM (1999) Pheochromocytoma. Cytologic findings on intraoperative scrape smears in five cases. *Acta Cytol* 43: 207-213

Slapa RZ, Jakubowski W, Dabrowska E, Januszewicz A, Tyminska B, Feltynowski T, Lapinski M, Fijuth J (1996) Magnetic resonance imaging differentiation of adrenal masses at 1.5 T: T2-weighted images, chemical shift imaging, and Gd-DTPA dynamic studies. *MAGMA* 4: 163-179

Soogard CH, Mosekilde L, Richards A, Mosekilde L (1994) Marked decrease in trabecular bone quality after five years of sodium fluoride therapy – assessed by biomechanical testing of iliac crest bone biopsies in osteoporotic patients. *Bone* 15: 393-399

Spasovski GB (2004) Bone biopsy as a diagnostic tool in the assessment of renal osteodystrophy. *Int J Artif Organs* 27: 918-923

Stelow EB, Debol SM, Stanley MW, Mallery S, Lai R, Bardales RH (2005) Sampling of the adrenal glands by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 33: 26-30

Ste-Marie LG, Sod E, Johnson T, Chines A (2004) Five years of treatment with risendronate and its effects on bone safety in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 75: 469-476

Südhoff T, Hollerbach S, Wilhelms I, Willert J, Reiser M, Topaldis T, Schmiegel W, Graeven U (2004) Klinische Wertigkeit der endosonographischen Feinnadelpunktion bei Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts und Mediastinums. *Dtsch Med Wochenschr* 129: 2227-2232

Sung JJ (1998) The use of color doppler EUS in gastrointestinal diseases. *Endoscopy* 30 Suppl 1: A149-A151

Szolar DH, Kammerhuber F (1998) Adrenal adenomas and nonadenomas: assessment of washout at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 207: 369-375

TenBerge J, Hoffman BJ, Hawes RH, Van Enckevort C, Giovannini M, Erickson RA, Catalano MF, Fogel R, Mallery S, Faigel DO, Ferrari AP, Waxman I, Palazzo L, Ben-Menachem T, Jowell PS, McGrath KM, Kowalski TE, Nguyen CC, Wassef WY, Yamao K, Chak A, Greenwald BD, Woodward TA, Vilmann P, Sabbagh L, Wallace MB (2002) EUS-guided fine needle aspiration of the liver: indications, yield and safety based on an international survey of 167 cases. *Gastrointest Endosc* 55: 859-862

Thomsen JS, Ebbesen EN, Mosekilde L (1998) Relationships between static histomorphometry and bone strength measurements in human iliac crest bone biopsies. *Bone* 22: 153-163

Thomsen JS, Ebbesen EN, Mosekilde LE (2002) Predicting human vertebral bone strength by vertebral static histomorphometry. *Bone* 30: 502-508

Trampal C, Engler H, Juhlin C, Bergstrom M, Langstrom B (2004) Pheochromocytomas: detection with <sup>11</sup>C hydroxyephedrine PET. *Radiology* 230: 423-428

Trueba D, Sawaya BP, Mawad H, Malluche HH (2003) Bone biopsy: indications, techniques, and complications. *Semin Dial* 16: 341-345

Ueno N, Tomiyama T, Tano S, Wada S, Aizawa T, Kimura K (1996) Utility of endoscopic ultrasonography with color doppler function for the diagnosis of islet cell tumor. *Am J Gastroenterol* 91: 772-776

Van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Lamberts SW, van de Meiracker AH, Boomsma F, Stijnen T, Krenning EP, Bosman FT, Kwekkeboom DJ (2001) [<sup>123</sup>I]metaiodobenzylguanidine and [<sup>111</sup>In]octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 685-693

Van der Harst E, de Herder WW, de Krijger RR, Bruining HA, Bonjer HJ, Lamberts SW, van de Meiracker AH, Stijnen TH, Boomsma F (2002) The value of plasma markers for the clinical behaviour of pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol* 147: 85-97

Varghese JC, Hahn PF, Papanicolaou N, Majo-Smith WW, Gaa JA, Lee MJ (1997) MR differentiation of pheochromocytoma from other adrenal lesions based on qualitative analysis of T2 relaxation times. *Clin Radiol* 52: 603-606

Vilmann P, Hancke S (1996a) A new biopsy handle instrument für endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Gastrointest Endosc* 43: 238-242

Vilman P (1996b) Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of lymph nodes. *Gastrointest Endosc* 43: S24-S29

Vollersen E, Hof M, Gembruch U (1996) Prenatal sonographic diagnosis of fetal adrenal gland hemorrhage. *Fetal Diagn Ther* 11: 286-291

Wallace MB, Kennedy T, Durkalski V, Eloubeidi MA, Etamad R, Matsuda K, Lewin D, Van Velse A, Hennesey W, Hawes RH, Hoffman BJ (2001) Randomized controlled trial of EUS-guided fine needle aspiration techniques for the detection of malignant lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc* 54: 441-447

Wallace MB, Ravenel J, Block MI, Fraig M, Silvestri G, Wildi S, Schmulewitz N, Varadarajulu S, Roberts S, Hoffman BJ, Hawes RH, Reed CE (2004) Endoscopic ultrasound in lung cancer patients with a normal mediastinum on computed tomography. *Ann Thorac Surg* 77: 1763-1768

Wegener M, Pfaffenbach B, Adamek RJ (1995) Endosonographically guided transduodenal and transgastral fine-needle aspiration puncture of focal pancreatic lesions. *Bildgebung* 62: 110-115

Weynand B, Deprez P (2004) Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration in biliary and pancreatic diseases: pitfalls and performances. *Acta Gastroenterol Belg* 67: 294-300

Wiersema MF, Vilman P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM (1997) Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 112: 1087-1095

Writing Group for the ISCD Position Development Conference (2004) Technical standardization for dual-energy x-ray absorptiometry. *J Clin Densitom* 7: 27-36

Yon L, Guillemot J, Montero-Hadjadje M, Grumolato L, Leprince J, Lefebvre H, Contesse V, Plouin PF, Vaudry H, Anouar Y (2003) Identification of the secretogranin II-derived peptide EM66 in pheochromocytomas as a potential marker for discriminating benign versus malignant tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2579-2585

Ziegler R (2002) Osteoporose: aktuelle Diagnostik und Therapie. *Orthopädische Praxis* 38: 570-577

Zielke A, Middeke M, Hofmann S, Colombo-Benkmann M, Barth P, Hassan I, Wunderlich A, Hofbauer LC, Duh QY (2002) VEGF-mediated angiogenesis of human pheochromocytomas is associated to malignancy and inhibited by anti-VEGF antibodies in experimental tumors. *Surgery* 132: 1056-1063

Zimmermann GG, Debatin JF, Krestin GP (1997) Differenzierung von Nebennierentumoren: Verbesserung der Treffsicherheit durch Kombination fettsensitiver, T2-gewichteter und kontrastmittelverstärkter MR-Sequenzen. *Rofo Fortschr Geb Roentgenstr Neuen Bildgeb* Verfahren 167: 153-159

## 10 Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Peter Herbert Kann für die Überlassung des Themas sowie die jederzeitige, hilfreiche und intensive Betreuung während dieser Arbeit. Danke für die stete Bereitschaft zur Beratung und Diskussion, die kritische Beleuchtung der Ergebnisse sowie die freundschaftliche Unterstützung in allen Bereichen der Dissertation.

Herrn Dr. Fernando Bittinger aus dem Pathologischen Institut der Universitätsklinik Mainz gilt mein Dank für seine bereitwillige Mitarbeit in Bezug auf die Auswertung und Beurteilung der histologischen und zytologischen Präparate aus den endosonographisch gesteuerten transluminalen Feinnadelpunktionen.

Herrn Prof. Dr. Günter Delling aus der Abteilung für Osteopathologie des Universitätskrankenhauses Eppendorf (Hamburg) danke ich für die histopathologische Auswertung und Beurteilung der Knochenbiopsate.

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Frank Krummenauer aus dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes Gutenberg-Universität Mainz für die Hilfe bei statistischen Fragestellungen.

Herzlicher Dank gilt Frau Bettina Kann, Frau Pia Knussmann sowie Frau Edith Kröhle-Diehl der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen der I. Medizinischen Klinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz sowie des Bereichs Endokrinologie & Diabetologie der Universitätsklinik Marburg für ihre freundliche und engagierte organisatorische Unterstützung.

Danken möchte ich zudem Frau Thomas und Frau Becker des Patientenarchivs der Universitätsklinik Mainz, den Mitarbeitern der Mikrofilmstelle der Universitätsklinik Mainz sowie den Mitarbeitern des Fotolabors der Universitätsklinik Marburg für die immer freundliche Hilfe in organisatorischen und gestalterischen Fragen.

Großer Dank gilt den Patienten für ihre Bereitschaft, durch die Rücksendung der Fragebögen die Auswertung des subjektiven Erlebens der transiliakalen Knochenbiopsie zu ermöglichen.

Sehr gefreut habe ich mich über die Gespräche mit Frau Dr. Ute Köhler, Frau Dr. Carolin Brück, Frau Dr. Diana Ivan sowie Herrn Dr. Marc A. von Mach, deren freundschaftliche Unterstützung und Erfahrung mit Promotionen mir sehr weiterhalfen.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank meinen Eltern, ohne deren tatkräftige Unterstützung in allen Lebenslagen die Entstehung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

## **11 ANHANG**

### **Verzeichnis der akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren in Mainz:

Beyer, Bhakdi, Böhmer, Breter, Buhl, Enk, Förstermann, Galle, Gervais, Heine, Hommel, Hopf, Huber, Huppmann, Junginger, Kann, Kirckpatrick, Klimek, Knappstein, Knop, Konerding, Kreitner, Krummenauer, Lohse, Mälicke, Mann, Meyer, Müller, Müller-Esterl, Müller-Klieser, Oelert, Otto, Pfeiffer, Prellwitz, Reddehase, Rommens, Saloga, Schramm, Schulte, Stofft, Thelen, Thüroff, Urban, Vaupel, Vollrath, Wanitschke, Weilemann, Zepp