

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. med. B. Osten)

in Zusammenarbeit mit der Klinik für Innere Medizin I des Diakoniekrankenhauses
Halle (Saale), Akademisches Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

(Chefarzt: Dr. med. R. Heine)

**Untersuchung zur Bedeutung der klinischen Zytologie für die
Abklärung von Pleuraergüssen unter besonderer Betrachtung
der Ergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Anja Radusch

geboren am 24.03.1978 in Halle (Saale)

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. B. Osten
2. PD Dr. med. J. Schreiber

Datum der Eröffnung: 02.09.2008

Datum der Verteidigung: 23.06.2009

Referat und bibliografische Angaben

In der vorliegenden Arbeit wurde der Stellenwert der klinischen Zytologie von Pleuraergüssen sowie deren Treffsicherheit hinsichtlich der Diagnosestellung unter besonderer Betrachtung der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l untersucht.

Es wurden im Zeitraum von 1996 bis 2000 insgesamt 1201 Pleuraergusszytologien in die Studie eingeschlossen und nach ihrem Eiweißgehalt in drei Gruppen unterteilt. Die letztlich für die Berechnung der Treffsicherheit in die Studie eingeschlossenen Ergüsse wurden in 142 Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l und 478 Ergüsse mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l unterteilt. Die Altersverteilung in diesem Patientenkollektiv lag zwischen 25 und 99 Jahren, wobei das durchschnittliche Alter 68 Jahre betrug. Hierunter waren 232 weibliche und 388 männliche Patienten. Die Diagnosen wurden histologisch und durch den weiteren klinischen Verlauf gesichert.

Anschließend konnten dann die Sensitivität, die Spezifität, der positive und der negative Prädiktionwert berechnet werden. Die Gruppe der malignen Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l wurde gesondert betrachtet und einer detaillierten Analyse unterzogen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass durch erfahrene und klinisch tätige Zytologen eine gute Aussagequalität und eine hohe Treffsicherheit erzielt werden können. Weiterhin kann man schlussfolgern, dass alle Pleuraergüsse unabhängig vom Eiweißgehalt zytologisch untersucht werden und anschließend klassisch nach ihrem Entstehungsmechanismus in Transsudate und Exsudate eingeteilt werden sollten. Die klinische Zytologie hat somit bei der Beurteilung von Pleuraergüssen weiterhin einen sehr hohen Stellenwert und sollte als etabliertes und zuverlässiges Verfahren auch in Zukunft im Vordergrund stehen.

Radusch, Anja: Untersuchung zur Bedeutung der klinischen Zytologie für die Abklärung von Pleuraergüssen unter besonderer Betrachtung der Ergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l

Halle (Saale); Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät, Dissertation, 74 Seiten, 2008

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Einführung in die Zytodiagnostik	1
1.2. Klinische Bedeutung der Ergusszytologie	1
1.3. Epidemiologische Daten zu Pleuraergüssen	2
1.4. Ätiologie von Pleuraergüssen	3
1.5. Pathogenese von Pleuraergüssen	3
1.6. Klinik von Pleuraergüssen	5
1.7. Diagnostik von Pleuraergüssen	6
1.8. Einteilung von Pleuraergüssen	9
1.8.1. Transsudate	11
1.8.2. Modifizierte Transsudate	11
1.8.3. Exsudate	12
1.9. Zytologische Beurteilung von Pleuraergüssen	13
1.9.1. Diagnostische Kriterien	13
1.9.2. Diagnostische Kategorien	13
2. Patienten, Material und Methoden	15
2.1. Patientengut und Datengewinnung	15
2.2. Materialgewinnung	16
2.3. Präparateherstellung	17
2.4. Zytologische Bewertungen	20
2.4.1. Zytologische Befunde benigner Pleuraergüsse	20
2.4.2. Zytologische Befunde maligner Pleuraergüsse	21
2.5. Validierung zytologischer Diagnosen	25
2.6. Berechnungsgrundlagen für Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen Prädiktionswert	26

3.	Ergebnisse	29
3.1.	Einteilung der Pleuraergüsse	29
3.2.	Alters- und Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv	30
3.3.	Ätiologie der Pleuraergüsse	31
3.3.1.	Ätiologie der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l	32
3.3.2.	Ätiologie der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l	34
3.4.	Treffsicherheit bei Pleuraergüssen	36
3.4.1.	Treffsicherheit bei Pleuraergüssen mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l	36
3.4.2.	Treffsicherheit bei Pleuraergüssen mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l	39
3.5.	Besondere Betrachtung der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l	42
3.5.1.	Aufteilung und zytologische Bewertung	42
3.5.2.	Untersuchung der Klassifikationsparameter	45
3.5.3.	Begleiterkrankungen	48
4.	Diskussion	50
4.1.	Ergebnisse der konventionellen Treffsicherheit im Literaturvergleich	50
4.2.	Falsch-positive Fälle	54
4.3.	Falsch-negative Fälle	55
4.4.	Fehlerquellenanalyse	57
4.5.	Adjuvante Untersuchungsmethoden zur Verbesserung der Treffsicherheit	57
4.6.	Modifiziertes Transsudat oder eiweißarmes Exsudat ?	59
4.7.	Schlussfolgerungen	62

5.	Zusammenfassung	63
6.	Literaturverzeichnis	65
7.	Thesen	73

Tabellarischer Lebenslauf
Selbstständigkeitserklärung
Danksagung

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AgNOR	Argyrophile Nucleolus organisierenden Regionen
ANA	Antinukleäre Antikörper
Anti-LCA	Leukozyten-Antikörper
APAAP	Alkalische Phosphatase-Anti Alkalische Phosphatase
Ber-EP4	epithelialer monoklonaler Antikörper
C3-C4	Eiweißstoffe des Komplementsystems (Komplementfaktoren)
CEA	Carcino-Embryonales Antigen
CUP-Syndrom	Cancer of Unknown Primary (Karzinom bei unbekanntem Primärtumor)
CYFRA 21-1	Cytokeratin 19-Fragment
dl	Deziliter
DNA	Deoxyribonucleic acid
FN	falsch negativ
FP	falsch positiv
g	Gramm
GE	Gesamteiweiß
K+	Maligne Grunderkrankung
K-	Keine maligne Grunderkrankung
l	Liter
LDH	Lactatdehydrogenase
ml	Milliliter
mg	Milligramm
MPS-Zellen	Mononukleäres Phagozyten System
NOR	Nucleolus organisierende Regionen
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
P	Wahrscheinlichkeit
PADA	Pleurale Adenosin-Deaminase
pH	potentia hydrogenii
RN	richtig negativ

RP	richtig positiv
T+	Tumorzellnachweis positiv
T-	Tumorzellnachweis negativ
TPA-M	Tissue Polypeptide Antigen
TZ	Tumorzellen
U	Unit

1. Einleitung

1.1. Einführung in die Zytodiagnostik

Es können zwei Formen der Zytodiagnostik unterschieden werden: die so genannte Einsendungszytologie in Zentrallaboratorien und die klinische Zytologie, die meist an eine klinische Abteilung angeschlossen ist (Leonhardt P, 1977). Solche Zentrallaboratorien spielen zum Beispiel bei der Früherkennungsuntersuchung bezüglich des Zervixkarzinoms mit einer großen Anzahl von zu untersuchenden Präparaten eine wichtige Rolle. Die klinische Zytologie dagegen setzt sich mit Einzelfällen auseinander und zeichnet sich durch eine enge Kooperation innerhalb der Klinik aus. Sie bietet im Rahmen der ätiologischen Abklärung einer Erkrankung schnelle und qualifizierte Aussagen. Dem zytologisch tätigen Kliniker stehen mehr Möglichkeiten zur Verfügung, um schnell und direkt entsprechende Patientendaten und andere Untersuchungsbefunde, wie bildgebende Verfahren oder bereits erhobene Vorbefunde, zu erlangen. Ebenso kann relativ zügig Einfluss auf die Qualität und Quantität der Materialentnahme und Materialverarbeitung genommen werden. Im Einzelfall bietet sich im interdisziplinären Konsil die Möglichkeit zum Dialog bei Einzelfalldiskussionen. Die Zytodiagnostik der Erkrankungen des Respirationstraktes und der Ergüsse sind ihrer Bedeutung nach die wichtigsten Anwendungsgebiete in der nichtgynäkologischen Zytologie (Soost HJ, 1978).

1.2. Klinische Bedeutung der Ergusszytologie

Es sind mehr als 50 verschiedene Erkrankungen bekannt, welche mit Ergüssen seröser Körperhöhlen einhergehen. Bis zu 45% aller Ergüsse enthalten Tumorzellen, und in 45% aller malignen Ergüsse liefert die Zytodiagnostik den ersten Hinweis auf einen Primärtumor (Bedrossian CWM, 1994). In einem stationären gemischt-internistischen Krankengut findet sich bereits bei etwa 10% aller Patienten ein Pleuraerguss (Kuntz E, 1968), weshalb die diagnostische Punktion des Pleuraergusses als eine wenig invasive und sehr einfach durchzuführende Untersuchungsmethode zur weiteren Abklärung eine wichtige

Rolle spielt. Die anschließende Ergusszytologie ist zudem die einfachste Methode, um die Diagnose eines malignen Pleuraergusses zu stellen (Loddenkemper R, 2005). In vielen Fällen ist daher die zytologische Diagnose schon richtungweisend und trägt wesentlich zur diagnostischen Abklärung bei (Pokieser L et al., 2001). Von großer klinischer Bedeutung ist die Unterscheidung zwischen benignem und malignem Erguss sowie zwischen Transsudat und Exsudat. Oft sind zusätzliche Angaben wie Anamnese, Symptome, Laborparameter oder bereits durchgeführte bildgebende Verfahren wichtig für die Beurteilung durch den Zytologen. Die Zusammenarbeit von Kliniker und Zytologen ist deswegen ein wesentlicher Faktor für die Leistungsfähigkeit der klinischen Zytologie (Lopes Cardozo P, 1974). Bei Patienten mit einer bekannten malignen Erkrankung trägt die Zytopathologie weiterhin zum Staging eines Tumors und zur weiteren Therapieentscheidung bei. Somit kommt der zytologischen Untersuchung des Pleuraergusses eine weiterführende wichtige und bedeutende Rolle im Rahmen der Klärung einer Ergussursache zu.

1.3. Epidemiologische Daten zu Pleuraergüssen

Der Erguss ist die häufigste und relativ uniforme Reaktion der Pleura auf unterschiedliche pathogene Stimuli (Frank W, 2004). In ca. 30% aller Erkrankungen, die das respiratorische System betreffen, ist die Pleura beteiligt (Antony VB, 1995). Die jährliche Inzidenz von Pleuraerkrankungen in westlichen Industrieländern wird auf 300/100000 Einwohner geschätzt. Somit sind in Deutschland etwa 240000 Erkrankungen der Pleura jährlich zu erwarten (Loddenkemper R, Frank W, 2004). Unter den malignen Erkrankungen stellt das Bronchialkarzinom eine häufige Ursache für die Bildung eines Pleuraergusses dar. In Deutschland gehört das Bronchialkarzinom mit etwa 40000 Neuerkrankungen pro Jahr bei Männern sowie bei Frauen zu den häufigsten Tumorentitäten (Schütte W, Blankenburg Th, 2004). Es ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes und nach dem Mammakarzinom und dem Kolonkarzinom auch der dritthäufigste Krebs der Frau (Häußinger K, Kohlhäufel M, 2005). Zusammengefasst stellt der Pleuraerguss eine große Herausforderung in der klinischen Routine dar, weshalb

die frühzeitige Diagnostik und Abklärung durch die Ergusszytologie ihren hohen Stellenwert beibehalten wird.

1.4. Ätiologie von Pleuraergüssen

Der Pleuraerguss ist ein häufiges pneumologisches und interdisziplinäres Problem (Frank W, 2004). Eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen ist für die Entstehung von Pleuraergüssen verantwortlich. Sie werden fast immer zur weiteren diagnostischen Abklärung in zytologische Laboratorien eingesandt. Häufigste Ursachen sind die Herzinsuffizienz mit 30 – 40%, Pneumonien mit 30%, Malignome mit 24%, Lungenembolien mit 18%, Leberzirrhosen mit 6% und gastrointestinale Krankheiten mit 3% (Light RW, 1990). Man kann zwischen benignen und malignen Pleuraergüssen unterscheiden. In einer Autopsie-Studie wurden maligne Pleuraergüsse bei 15% der Patienten gefunden, die an einem bösartigen Tumor gestorben sind. Für etwa ein Drittel der malignen Ergüsse ist in den meisten Studien der Lungenkrebs verantwortlich, gefolgt vom Mammakarzinom (Loddenkemper R, 2005; Zalcmán G et al., 2007). Weiterhin sind Lymphome und Tumoren anderer Dignität aus dem Bereich des Gastrointestinaltraktes, Hauttumoren, Sarkome oder Mesotheliome eine häufige Ursache für maligne Pleuraergüsse. In 5-10% der Fälle kann kein Primärtumor gefunden werden (Johnston WW, 1985).

1.5. Pathogenese von Pleuraergüssen

Ein Pleuraerguss ist eine pathologische Flüssigkeitsansammlung in der Pleurahöhle. Er kann als Symptom einer primär pleuralen oder sekundär bei einer pulmonalen oder extrapulmonalen Erkrankung auftreten. Bei Pleuraergüssen ist das Gleichgewicht zwischen Ergussbildung und Rückresorption gestört. Die normale Pleura enthält etwa 30 - 50 ml eines eiweißarmen Transsudats, welches für die reibungslose Gleitfunktion verantwortlich ist. Das mikrovaskuläre Ultrafiltrat wird in einem Steady-state-Prozess apikal in die Pleura abgegeben und basal lymphatisch resorbiert (Frank W, 2004).

Ein Pleuraerguss kann durch unterschiedliche Mechanismen entstehen (Classen M et al., 1994):

1. durch einen Anstieg des hydrostatischen Drucks in den Kapillaren, z.B. bei einer Herzinsuffizienz;
2. durch Abnahme des onkotischen Drucks in den Kapillaren durch Hypoproteinämie, z.B. bei einem nephrotischen Syndrom oder einer Leberinsuffizienz;
3. durch Abnahme des intrapleuralen Drucks, z.B. bei totaler Atelektase eines Lungenflügels;
4. durch vermehrte Kapillarpermeabilität für Flüssigkeit und Eiweiß, z.B. bei parapneumonischer Pleuritis;
5. durch Behinderung der Lymphdrainage durch Tumorzellen;
6. durch Übertritt von Flüssigkeit aus der Peritonealhöhle über diaphragmale Lymphbahnen oder Defekte im Zwerchfell bei Vorliegen von Aszites.

Pleuraergüsse werden nach ihrem Entstehungsmechanismus in Transsudate und Exsudate unterteilt. Ein Transsudat entsteht typischerweise infolge der ersten drei oben genannten Punkte bei unterschiedlichen Druckgradienten. Durch Behinderung des Lymphabflusses oder bei Übertritt von peritonealer Flüssigkeit (Punkte 5 und 6) können sowohl Transsudate als auch Exsudate gefunden werden. Die Obstruktion lymphatischer Abflussbahnen kann hierbei tumoröser und entzündlicher Genese sein. Die Ergussentstehung beim Exsudat beinhaltet zusätzlich einen Membranfaktor und/oder eine lymphatische Abflussstörung, welche auch als „protein leak“ bezeichnet wird (Punkt 4). Der Membranfaktor kann Störungen der Kapillarpermeabilität entzündlicher oder tumoröser Genese ebenso umfassen wie Kapillardestruktion beim hämorrhagischen Erguss, auch „blood leak“ genannt (Frank W, 2004). Pleuraergüsse können weiterhin nach ihrer Lokalisation in freie, Interlobärspalt- und abgekapselte Ergüsse unterteilt werden. Entsprechend ihrem Inhalt bezeichnet man Pleuraergüsse auch als Sero-, Hämato- oder Chylothorax oder beim Nachweis von Eiter als Empyem. Ebenso wird zwischen malignen, paramalignen, parapneumonischen, spezifischen und anderen Ergüssen unterschieden (Light RW, 2006). Der maligne Erguss ist einer

der führenden Gründe für einen exsudativen Erguss mit einem Anteil zwischen 42-77%. Die diagnostische Ausbeute hängt jedoch von der Ausdehnung der Erkrankung und dem primären Tumortyp ab (Loddenkemper R, 2005). Häufig findet man durch eine tumoröse Mitbeteiligung der Pleura maligne Zellen im Erguss. Diese Pathogenese von malignen Pleuraergüssen beinhaltet verschiedene Schritte. Zunächst lösen sich einige maligne Zellen aus dem primären Tumorverband, um die viscerale Pleura zu durchwandern. Anschließend initiieren sie die Produktion von Wachstumsfaktoren und induzieren eine Angiogenese für die weitere lokale Ausbreitung (Antony VB, 1999). Andere Mechanismen können direkte Tumorinvasion, hämatogene und lymphogene Aussaat sein. Der Begriff „paramaligne Ergüsse“ bezieht sich auf Ergüsse, die nicht das direkte Resultat von einer Tumorbeteiligung der Pleura sind, aber immer noch in Beziehung zum Primärtumor stehen. Beispiele sind eine retrostenotische Pneumonie, die Verlegung des Ductus thoracicus mit Ausbildung eines Chylothorax, Lungenembolien und transsudative Ergüsse durch eine retrostenotische Atelektase (Loddenkemper R, 2005).

1.6. Klinik von Pleuraergüssen

Klinisch stehen bei Patienten mit einem Pleuraerguss häufig Symptome wie Dyspnoe, thorakale, oft atemabhängige Schmerzen und Husten im Vordergrund (Yataco JC, Dweik RA, 2005). Kardiale Dekompensationszeichen sprechen in vielen Fällen auch für eine kardiale Genese. Hämoptysen findet man vermehrt bei Lungenembolien und Bronchialkarzinomen. Husten, Auswurf und Fieber können in erster Linie Hinweise für eine primär pulmonale entzündliche Erkrankung sein. Kommen zusätzlich progrediente Schmerzen hinzu, kann das bereits für eine tumoröse Infiltration der Pleura sprechen. Typisch für maligne Pleuraergüsse sind anhaltende Beschwerden länger als einen Monat (Light RW, 2006). Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit einem malignen Pleuraerguss zählt die Atemnot zu dem häufigsten Symptom (Chernow B, Sahn SA, 1977). Bei bereits fortgeschrittenem Tumorstadium geben viele Patienten zudem Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Schwäche an (Loddenkemper R, 2005).

1.7. Diagnostik von Pleuraergüssen

Die Diagnose „Pleuraerguss“ erfolgt klinisch, radiologisch oder sonographisch, wobei der Ultraschall die sensibelste Methode darstellt. Klinisch lassen sich Ergussmengen meistens erst ab einer Ergussmenge von 300-500 ml erfassen. Hierbei sind über dem Erguss der Stimmfremitus und das Atemgeräusch abgeschwächt, der Klopfeschall ist gedämpft. Die Ergusslinie steigt bei freien Ergüssen in aufrechter Position nach lateral an (Damoiseau-Ellis-Linie). Auskultatorisch kann man zunächst ein Pleurareibegeräusch hören, welches mit zunehmender Ergussmenge nicht mehr nachweisbar ist. Bei großen Ergussmengen kann oberhalb des Ergusses durch das komprimierte Lungenparenchym Bronchialatmen auskultiert werden. Radiologisch können Pleuraergüsse ebenfalls erst ab einer Flüssigkeitsmenge größer 300 ml nachgewiesen werden. Eine Vielzahl von pathologischen Veränderungen der Thoraxwand, Pleura und Lunge ist jedoch sonographisch gut darstellbar. Durch die variable Schnittführung können pathologische, entzündliche, neoplastische oder posttraumatische Prozesse nachgewiesen werden (Dietrich CF et al., 2000). Die transthorakale Sonographie der Lunge und der Pleura ist deshalb in den letzten Jahren ein fester Bestandteil der modernen pneumologischen Diagnostik geworden (Reißig A, Kroegel C, 2005). Mit ihrer Hilfe können bereits Flüssigkeitsansammlungen von 20-30 ml nachgewiesen werden. Meistens lässt sich bereits sonographisch zwischen organisierten Anteilen und Restflüssigkeit unterscheiden, oder eine pleurale Infiltration, z.B. bei Asbestose oder Pleuritis carcinomatosa nachweisen. Jeder Pleuraerguss, der anamnestisch und klinisch nicht eindeutig zuzuordnen ist, sollte zur weiteren Diagnostik punktiert werden. Die Punktion kann ambulant oder stationär auch ohne Lokalanästhesie meist in sitzender Position mit einer dünnen Nadel von dorsal durchgeführt werden. Für die Punktion eignen sich zur Verringerung des inneren Verletzungsrisikos relativ kurze aber ausreichend dimensionierte Nadeln, um auch visköses Material zu fördern (Loddenkemper R, Frank W, 2004). Meistens genügen schon Flüssigkeitsmengen ab 20-50 ml zur weiteren Untersuchung. Die genaue Punktionsstelle kann klinisch, besser noch sonografisch markiert werden und ergibt sich aus der Menge und Lokalisation des Ergusses. Pleurapunktionen sind risikoarm und wenig invasiv. Zum Ausschluss eines Pneumothorax wird jedoch eine anschließende Röntgen- oder

Ultraschallkontrolle des Thorax empfohlen. Nach der Punktion sollte die gewonnene Ergussmenge zügig in die verschiedenen Laboratorien gesandt werden. Für die zytologische Untersuchung wäre ein Volumen von 10-50 ml geeignet. Je größer das Volumen, umso wahrscheinlicher ist es, Zellen zu finden. Bei Raumtemperatur sind Zellen in Ergussmaterial zwei bis drei Tage haltbar. Bei späterer Zusendung sollte bereits vor Ort eine Zentrifugation des Punktates und nachfolgende Anfertigung von Ausstrichpräparaten erfolgen. Nach Gewinnung des Punktates werden zunächst Farbe und Geruch beurteilt. Die Farbe eines Ergusses hängt von vielen Faktoren, wie Zellzahl, frische oder ältere Blutungen, Abbauprodukte von Blutfarbstoffen und Bakterienflora ab (Soost HJ, 1978). Hierbei können erste Hinweise auf die Pathogenese gewonnen werden (Tabelle 1).

Tabelle 1 - Makroskopische Beurteilung von Pleuraergüssen (Gosse H, 2003)

Beurteilung	Pathogenese
Klar-bernsteinfarben, hell	Transsudat
Gelb-trüb, flockig	Entzündung
Dick-rahmig, eitrig	Empyem
Milchig-weiß	Chylothorax
Blutig	Hämorrhagischer Erguss
Bräunlich	Ältere Blutung
Dunkel-bierbraun	Pankreatitis
Grünlich-trüb	Rheumatoidarthritis

Richtungweisend für den untersuchenden Zytopathologen sind weiterhin klinische und anamnestische Daten zum Patienten, wie bereits erhobene Befunde oder eine Arbeits- bzw. Verdachtsdiagnose. Beispiele zeigt die folgende Tabelle 2.

Tabelle 2 - Klinisch-anamnestische Daten zur Beurteilung von Pleuraergüssen (Gosse H, 2003)

<i>Klinisch-anamnestische Daten</i>
Akut / chronisch, symptomatisch/ asymptomatisch
Entzündungsparameter, Temperaturen
Bekannte Grundleiden wie Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose u.a.
Dysproteinämie
Röntgen-Thoraxbefunde
Vorausgegangene Tumorerkrankung, bereits bestehende Tumorerkrankung
Klinische Verdachtsdiagnose

Je nach diagnostischer Fragestellung kann der Kliniker unterschiedlichste Laboruntersuchungen wählen. Tabelle 3 soll einen kurzen und kompakten Überblick über mögliche verschiedene Untersuchungsmethoden geben. In Abhängigkeit von den im Vordergrund stehenden Verdachts- und Differentialdiagnosen können verschiedene Methoden aus den in Tabelle 3 genannten Verfahren ausgewählt werden.

Tabelle 3 - Untersuchungen von Ergüssen seröser Körperhöhlen (Bedrossian CWM, 1994)

<i>Methode</i>	<i>Bewertungsgröße</i>
Biochemie	Spezifisches Gewicht, Gesamteiweiß, LDH, pH, Glukose, Amylase, Gesamtfette, Cholesterol, Ammoniak, Hyaluronsäure, CEA, ACE, C3-C4, usw.
Morphologie-Zytologie	Zytologische Untersuchungen, Zellzählung und Differentialbild, Spezialfärbungen, Immunozytochemie, Elektronenmikroskopie

Quantitative Analyse	Flowzytometrie, Morphometrie, Bild-Analyse, AgNOR-Zählung
Mikrobiologie	Kulturen, Gram-Färbung
Immunologie	Rheuma-Faktoren, Komplement, ANA
Andere	Zytogenetik

1.8. Einteilung von Pleuraergüssen

Pleuraergüsse werden grundsätzlich nach ihrem Entstehungsmechanismus als Transsudat oder Exsudat eingeordnet. Traditionell können sie aber auch nach ihrem spezifischen Gewicht und ihren laborchemischen Eigenschaften in eiweißarme Transsudate oder eiweißreiche Exsudate eingeteilt werden (Attanasio A et al., 1986). In einer Studie konnte Light 1972 durch Kombination von den absoluten Konzentrationen von Eiweiß und Lactatdehydrogenase (LDH) im Erguss und im Serum sowie deren jeweiliger Ratio Kriterien zur Diskriminierung von Transsudat und Exsudat etablieren (Light RW et al., 1972). Diese Kriterien erweisen sich auch heute in vielen Studien mit einer Genauigkeit von 95% am zuverlässigsten (Loddenkemper R, Frank W, 2004). Unter Benutzung der Light'schen Kriterien werden eiweißarme Transsudate (< 30 g/l) und eiweißreiche Exsudate (> 30 g/l) unterschieden. Da jedoch die dabei genutzte Grenze von 30 g/l zur Trennung zwischen Transsudat und Exsudat fließend ist (Loddenkemper R, 1992), bleibt die Ergussprobepunktion zur Diskriminierung zwischen Transsudat und Exsudat in Verbindung mit verschiedenen bildgebenden Verfahren der Grundbaustein der Ergussdiagnostik. Ferner kann der Albumin-Gradient zwischen Plasma und Pleura helfen, ein Transsudat zum Beispiel bei Vorliegen einer kardialen Stauung oder unter Diuretikatherapie gegen ein Exsudat abzugrenzen (Broaddus VC, 2002). Andere Autoren beschreiben die LDH des Ergusses in Kombination mit dem Gesamteiweiß als Unterscheidungskriterium zwischen Transsudat und Exsudat als genauesten Marker (Joseph J et al., 2001). Weitere Basislaborwerte sind spezifisches Gewicht, pH-Wert, Glukose, Cholesterin und

Amylase, wobei sich das spezifische Gewicht als wenig zuverlässig erwiesen und somit nur orientierenden Charakter hat (Frank W, 2004). Die wesentlichsten Parameter sind noch einmal in Tabelle 4 dargestellt. Die Einteilung der Pleuraergüsse nach dem Eiweißgehalt zeigt Tabelle 5, wobei die Angaben zu den modifizierten Transsudaten in der Literatur nicht einheitlich sind.

Tabelle 4 - Differenzierung Transsudat und Exsudat (Loddenkemper R, 1992)

Parameter	Transsudat	Exsudat
Gesamteiweiß	< 30 g/l	> 30 g/l
GE Pleura/GE Serum	< 0,5	> 0,5
Spezifisches Gewicht	< 1016	> 1016
LDH	< 200 U/l	>200 U/l
LDH Pleura/LDH Serum	< 0,6	> 0,6
Leukozytenzahl	< 1000/ml	> 1000/ml
Erythrozytenzahl	< 10 000/ml	> 10 000/ml
Cholesterin	< 60 mg/dl	> 60 mg/dl
Bilirubin-Pleura/Bilirubin-Serum	< 0,6	> 0,6

Tabelle 5 - Einteilung nach Eiweißgehalt (Heine R, 2004)

Differenzierung	Eiweißgehalt	Ursache
Exsudate	> 30 g/l	Entzündung, Tumor
Transsudate	< 30 g/l	Extrapulmonale Ursachen, Modifizierende Prozesse
Modifizierte Transsudate	20 – 30 g/l	Modifizierung durch Entzündung, Tumor, Diuretikatherapie
Reine Transsudate	< 20 g/l	Extrapulmonale Ursachen (Herzinsuffizienz, Eiweißmangel)

1.8.1. Transsudate

Als Ursache von reinen Transsudaten spielen vorrangig extrapulmonale Ursachen eine Rolle. Sie resultieren aus einem Ungleichgewicht zwischen hydrostatischem und onkotischem Druck (Porcel JM, Light RW, 2006). Pathogenetisch sind daher ein erhöhter Kapillardruck, die Abnahme des intrapleurales Drucks oder eine Verminderung des kolloidosmotischen (onkotischen) Drucks von wesentlicher Bedeutung. Die endotheliale Oberfläche der Pleura ist dabei intakt (Kinasewitz GT, 1997). Die häufigsten Ursachen für die Entstehung von Transsudaten sind kardiale Erkrankungen wie die Herzinsuffizienz, die Lungenembolie, die Leberzirrhose mit Ascitesbildung und renale Erkrankungen zum Teil mit Fistelbildung (Light RW, 2006). Iatrogen können Transsudate auch bei Dislokation von zentralen Kathetersystemen entstehen (Broaddus VC, 2002). Auch maligne Tumoren können durch Ummauerung und Abklemmung von Gefäßen solche Stauungsergüsse hervorrufen (Leonhardt P, 1977). Ein Transsudat kann laborchemisch folglich einmal vermutet werden bei einer Gesamteiweißkonzentration < 30 g/l oder wenn mindestens eines der folgenden Kriterien nach Light zutrifft: eine Eiweiß-Ratio Erguss/Serum $\leq 0,5$, eine LDH-Ratio Erguss/Serum $\leq 0,6$ oder aber eine LDH-Konzentration im Erguss < 200 U/l (Porcel JM, Light RW, 2006).

1.8.2. Modifizierte Transsudate

Transsudate mit einem relativ niedrigen Eiweißgehalt < 20 g/l sind prinzipiell seltener im Pleuraraum anzutreffen als z.B. im Abdomen, da häufig neben den kardialen Ursachen pulmonal entzündliche Vorgänge eine Rolle spielen (Matzel W, 1966). Ferner können Dysproteinämien, vornehmlich die Hypoalbuminämie, eine forcierte Diuresetherapie sowie Atelektasen, das Vena-cava-superior-Syndrom, die Hypothyreose und maligne Tumoren zur Entstehung eines Ergusses mit geringerer Eiweißkonzentration beitragen (Broaddus VC, 2002). Deshalb findet sich in diesen Fällen häufig ein so genanntes „modifiziertes Transsudat“ mit einem Eiweißgehalt zwischen $20 - 30$ g/l (Leonhardt P, 1977). Die Einstufungskriterien stimmen mit denen der oben beschriebenen klassischen Transsudate im

Wesentlichen überein. Sie unterscheiden sich lediglich in ihrem Gesamteiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l. Daher kommt ihnen in der Differenzierung zwischen Transsudat und Exsudat eine Schlüsselrolle zu. Sie haben gerade für die weiterführende Diagnostik von Tumoren wesentlich an Bedeutung gewonnen, da sie bisher oft bei der zytodiagnostischen Untersuchung unberücksichtigt blieben. Ein weiteres gesondertes Problem der Basis-Ergussdiagnostik stellt das sogenannte „Pseudoexsudat“ dar. Hierunter versteht man durch Chronifizierung und/oder diuretische Therapie modifizierte transsudative Ergüsse mit erhöhtem Eiweißgehalt, welche überwiegend bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz und gleichzeitiger Diuretika-Therapie auftreten. Hilfreich bei der Identifizierung des Pseudoexsudates ist nach einem Vorschlag von Light neben dem Cholesteringehalt des Ergusses vor allem der Albumingradient zwischen Pleura und Serum, wobei ein Wert $> 1,2$ g/dl für das Vorliegen eines Transsudates spricht (Frank W, 2004).

1.8.3. Exsudate

Exsudate haben in der Regel einen Gesamteiweißgehalt > 30 g/l. Nach den Light-Kriterien liegt ein Exsudat vor, wenn mindestens ein oder aber mehrere der in Tabelle 4 aufgeführten Kriterien erfüllt sind. Bei Exsudaten findet man häufig eine pathologisch veränderte Pleura. Hierbei kommt es pathogenetisch gesehen zu einer erhöhten Kapillarpermeabilität durch entzündliche oder neoplastische Erkrankungen der Pleura bzw. zu Störungen des Lymphabflusses. Ursächlich spielen folgende Erkrankungen eine Rolle (Loddenkemper R, 1992; Koegelenberg CF et al., 2008; Teshigawara K et al., 2008):

1. Infektiös: Tuberkulose, Viren, Pilze, Parasiten, parapneumonischer Erguss, unspezifisches Empyem
2. Neoplastisch: thorakale und extrathorakale Tumoren, Lymphome, paramaligne Begleitergüsse
3. Vaskulär: Lungenembolie, Kollateralen bei Leberzirrhose
4. Autoimmunologisch: rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom

5. Vom Abdomen ausgehend: Pankreatitis, subdiaphragmaler Abszess, Endometriose
6. Traumatisch: Hämatothorax, Ösophagusruptur, postoperativ (Thorax, Abdomen)
7. Andere: medikamenteninduziert, bei Strahlenpneumonitis, idiopathisch

Zu den in Punkt sieben angeführten Medikamenten, die einen Erguss hervorrufen können, zählen Amiodaron, Nitrofurantoin, Phenytoin, Methotrexat, Penicillamin und Cyclophosphamid (Medford A, Maskell N, 2005).

1.9. Zytologische Beurteilung von Pleuraergüssen

1.9.1. Diagnostische Kriterien

Für die zytologische Bewertung von Pleuraergüssen werden bestimmte morphologische Kriterien der Zellen im Ausstrich betrachtet. Beurteilt werden: Zellkern, Zytoplasma, Zellform, Nukleolen, Zytoplasma-Vakuolisierung, Chromatin, Pigmentierung, Zell-Zell-Verbindungen, Zell-Lagerung, Kern-Plasma-Relation, Kern-Kern-Beziehungen. Bei jedem einzelnen Kriterium können wiederum eine Vielzahl von Einzelaspekten beschrieben werden.

1.9.2. Diagnostische Kategorien

In Anlehnung an die in der „Düsseldorfer Nomenklatur“ beschriebenen Kategorien (Böcking A, 1998) werden in der zytologischen Abteilung der Klinik für Innere Medizin I des Diakoniekrankenhauses Halle (Saale) folgende Bewertungen vorgenommen. Eine Bewertung lautet „negativ“ bzw. „kein Tumorzellnachweis“, wenn sich kein Hinweis auf das Vorhandensein von malignen Zellen ergibt. Eine Bewertung lautet „zweifelhaft“ bzw. „kontrollbedürftig“ wenn nicht mit Sicherheit bösartige Tumorzellen auszuschließen sind. Die nächste Kategorie wird als „dringend verdächtig“ beschrieben, wenn Malignität wahrscheinlich ist. Beide Gruppen lassen sich später für die Berechnung der Treffsicherheit auch als

„suspekt“ oder „unklar“ zusammenfassen. Die letzte Kategorie wird mit „positiv“ bzw. „maligne“ beurteilt, wenn bösartige Zellen mit Sicherheit nachweisbar sind.

Außerdem sollte nach dem Beschluss der Arbeitsgemeinschaft für Zytopathologie der Deutschen Gesellschaft für Zytologie ein zytologischer Befund folgende Informationen enthalten (Böcking A, Freudenberg N, 1998):

1. Angabe des eingesandten Untersuchungsmaterials (gegebenenfalls auch der klinischen Fragestellung bzw. der klinischen Verdachtsdiagnose laut Begleitschein)
2. Beschreibung des erhaltenen Untersuchungsmaterials (Typ, Makroskopie und Menge)
3. Beschreibung der Zellbilder (Gegebenenfalls mit Hinweisen auf Erhaltungszustand und Repräsentativität)
4. Stufung der Malignitätswahrscheinlichkeit (wie im ersten Abschnitt beschrieben sowie Abgrenzung von nicht verwertbarem Zellmaterial)
5. Diagnose im Klartext (gegebenenfalls mit Angabe von Ausschlussdiagnosen, Kommentaren, Empfehlungen und Stellungnahmen zur klinischen Fragestellung)

2. Patienten, Material und Methoden

2.1. Patientengut und Datengewinnung

In dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt 1430 Pleuraergusszytologien im Zeitraum von 1996 bis 2000 ausgewertet, welche im Rahmen einer Routinediagnostik im klinisch-zytologischen Labor der Medizinischen Klinik I des Diakonie-Krankenhauses Halle (Saale) untersucht wurden. Die Daten setzten sich aus dem Krankengut des Diakonie-Krankenhauses sowie aus Krankenhäusern der näheren Umgebung zusammen.

Zunächst wurden alle in diesem Zeitraum eingesandten zytologischen Anforderungsscheine, welche gemeinsam mit den Pleuraergusspunktaten im klinisch zytologischen Labor eingegangen und chronologisch abgeheftet waren, sondiert und erfasst. Notiert wurden dabei primär vom Anforderungsschein das Untersuchungsdatum, die Fallnummer, Name, Geburtsjahr, Geschlecht, die zytologische Beurteilung und der Eiweißgehalt des Ergusses. Nachdem anschließend alle entsprechenden Krankenakten im Archiv gesichtet und ausgewertet wurden, erfolgte zu jeder einzelnen Untersuchung anhand der Fallnummer und des Untersuchungsdatums die Zuordnung der noch fehlenden Daten. Dabei wurde versucht, einen möglichst vollständigen Datensatz zu erfassen. An erster Stelle standen hierbei der Eiweißgehalt des Serums, weiterhin der Gesamteiweißgehalt im Blut sowie die LDH im Erguss und im Serum. In insgesamt 229 von 1430 Fällen fehlten auch nach ausführlicher Recherche die wesentlichsten Parameter, weshalb diese Fälle nicht in die weitere Beurteilung und die statistische Auswertung einbezogen wurden. Unter den nun verbliebenen 1201 Ergusspunktaten waren 241 Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt < 20 g/l. Da dieser Gruppe nicht das Hauptaugenmerk galt, wurden sie in die weiteren Berechnungen nicht einbezogen. Letztlich konnten nun 960 Pleuraergusszytologien, welche von 620 Patienten stammten, in die Studie eingeschlossen werden. Die höhere Anzahl von Punktaten erklärt sich durch eine Vielzahl von Fällen, in denen bei einem Patienten im klinischen Krankheitsverlauf mehrfach Punktionen zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgten. In die Auswertung wurde jedoch jeder Patient nur einmal mit dem als am schlechtesten im Sinne der

Malignität bewerteten Erguss eingeschlossen. Erfolgte beispielsweise bei einem Patienten mit nachgewiesenem malignem Erguss während des gesamten Krankheitsverlaufes wiederholt eine Ergusspunktion, wurde dieser Patient nur einmal in die Auswertung einbezogen. Die Altersverteilung unter den 620 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten lag zwischen 25 und 99 Jahren, wobei das durchschnittliche Alter 68 Jahre betrug. Hierunter waren 232 weibliche und 388 männliche Patienten. Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden die Diagnosen histologisch und durch den klinischen Verlauf gesichert.

2.2. Materialgewinnung

Bei den untersuchten Proben handelte es sich um Pleuraergussflüssigkeit, welche mittels diagnostischer Pleurapunktion gewonnen wurde. Dazu musste zunächst die zu punktierende Stelle bei größeren Ergussmengen perkutorisch, sonst sonografisch markiert und desinfiziert werden. Anschließend wurde die Punktionsnadel mit aufgesetzter Einmalspritze am Oberrand der Rippe des über dem Erguss befindlichen Interkostalraumes in die Pleurahöhle eingeführt, bis Ergussflüssigkeit aspiriert werden konnte (Abbildung 1a). Für die zytologische Untersuchung mussten 10 - 20 ml Ergussflüssigkeit mit 3,8%igem Natrium citricum im Verhältnis 1:10 vermischt werden (Abbildung 1b).



Abbildung 1 – Diagnostische Pleurapunktion (a); Pleuraergussflüssigkeit (b)

Zusätzlich wurden in einem weiteren Röhrchen etwa 5 ml Ergussflüssigkeit für die nachfolgende Analytik und Eiweißbestimmung abgenommen. Die Einsendung des Materials erfolgte zügig und in sterilen Röhrchen mit entsprechendem Begleitschein in das klinisch-zytologische Labor der Medizinischen Klinik I des Diakonie-Krankenhauses Halle (Saale). Unabhängig von der Verdachtsdiagnose erfolgten bei jedem Erguss eine zytologische Untersuchung, eine Zelldifferenzierung sowie die Bestimmung des Eiweißgehaltes, des spezifischen Gewichts, der LDH und des pH-Wertes.

2.3. Präparateherstellung

Erster Schritt für die weitere Verarbeitung war die Konzentration von Zellen. Hierfür wurde die Ergussflüssigkeit für 5 bis 8 Minuten bei 1500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert (Abbildung 2) und anschließend der Überstand abgegossen.



Abbildung 2 – Zentrifuge (a), Ergussflüssigkeit nach Zentrifugation mit deutlicher Abgrenzung des Zellsediments (b)

Das Sediment konnte nun für den Ausstrich auf einen Objektträger aufgetropft und gegen einen zweiten Objektträger ausgestrichen werden (Abbildung 3a).

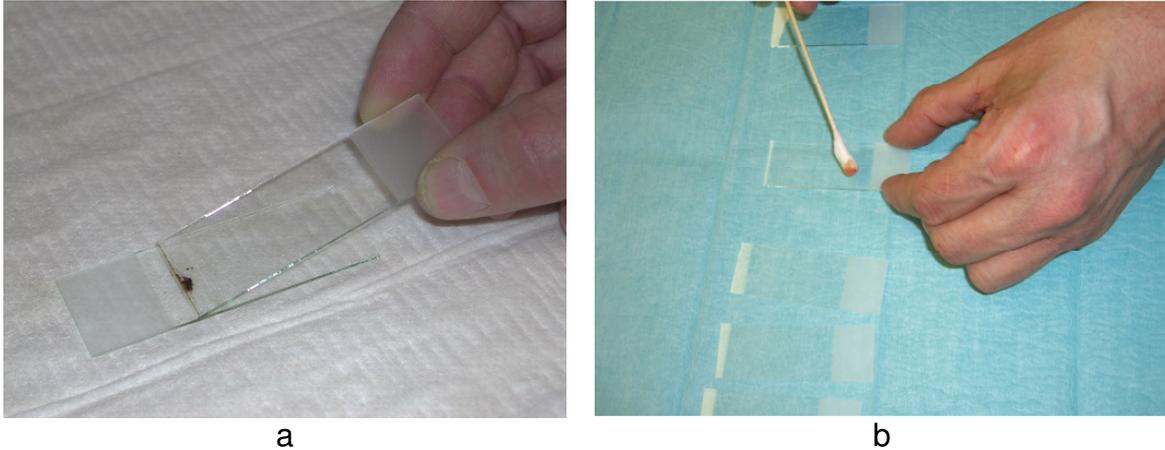
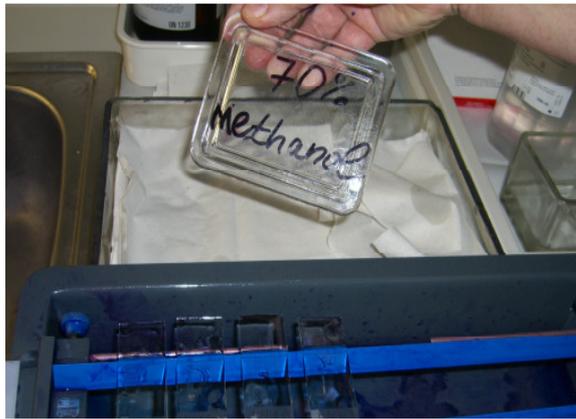
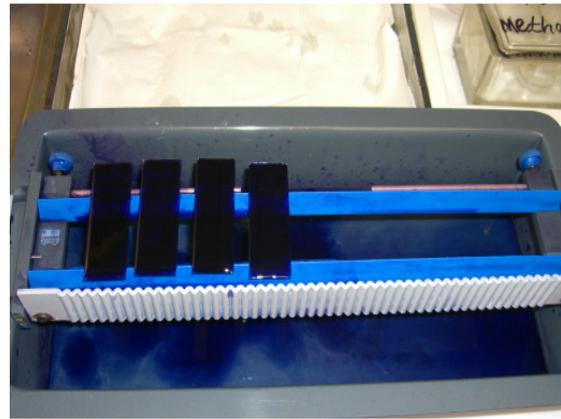


Abbildung 3 – Ausstreichen mittels zweier Objektträger (a), Auftragen mittels Wattetupfer (b)

In Abbildung 3b wird die Variante des Auftragens mittels Watteträger demonstriert. Hierbei wird unter Drehbewegungen das Sediment aufgenommen und mit leichtem Druck auf die gereinigten Objektträger ausgestrichen. Mittlerweile wird ausschließlich diese Methode zum Herstellen der Präparate verwendet. Pro eingesandte Probe wurden auf diese Weise mindestens fünf Ausstriche angefertigt. Nach frühestens 15 Minuten Lufttrocknung erfolgte bei allen so hergestellten Präparaten die Routinefärbung nach Giemsa. Diese beginnt zunächst mit einer Fixierung mittels 70%iger Methanol-Lösung, welche für 1 bis 2 Minuten auf die Präparate einwirkt (siehe Abbildung 4a) und anschließend gründlich mit destilliertem Wasser abgespült wird. Im nächsten Schritt schließt sich die Färbung an. Dabei übergießt man die Präparate mit Giemsa-Lösung (1:10 verdünnt), welche für 5 bis 10 Minuten einwirkt (siehe Abbildung 4b). Abschließend werden die Ausstrichpräparate erneut mit destilliertem Wasser gespült.



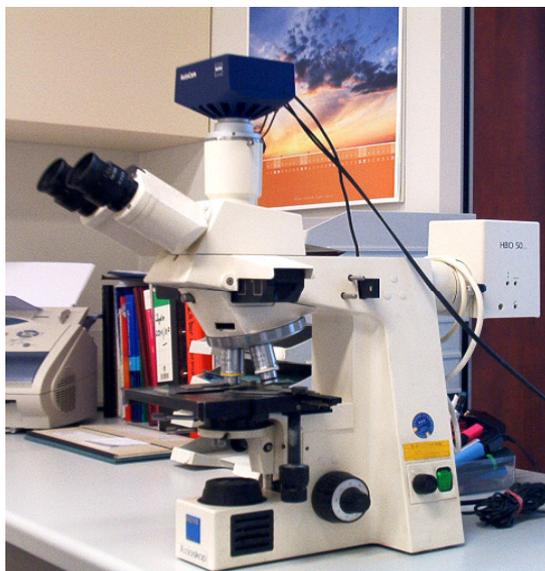
a



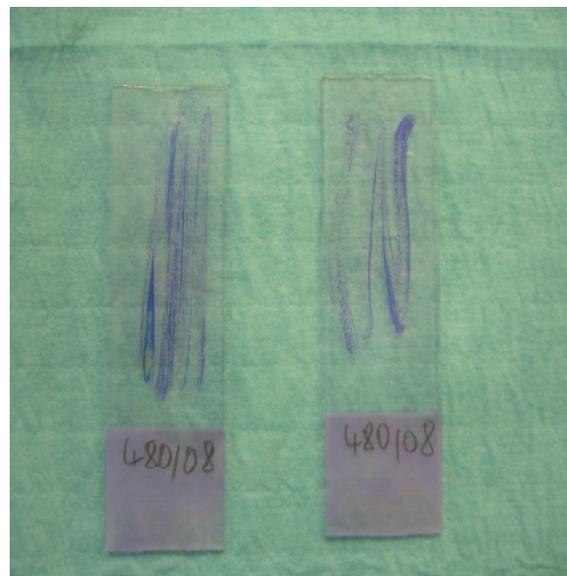
b

Abbildung 4 – Fixierung mit Methanol (a), Färbung mit Giemsa-Lösung (b)

Anschließend erfolgte in dem klinisch-zytologischen Labor der Medizinischen Klinik I des Diakonie-Krankenhauses Halle (Saale) eine Musterung der gefärbten Präparate unter dem Lichtmikroskop Typ Axioskop 40 der Firma Carl Zeiss Jena mit einer 100-fachen Übersichtsvergrößerung. Nähere Details konnten mit einer 1000-fachen Vergrößerung betrachtet werden. Abbildung 5 zeigt den zytologischen Arbeitsplatz mit Lichtmikroskop und zwei gefärbte Präparate.



a



b

Abbildung 5 – Lichtmikroskop Axioskop 40 (a), fertige Ausstrichpräparate (b)

2.4. Zytologische Bewertungen

Die Präparate wurden nun zunächst nach den bereits erläuterten Kriterien (siehe Seite 13) durch eine erfahrene zytologisch-technische Assistentin vorgemustert und anschließend durch einen erfahrenen Zytodiagnostiker beurteilt.

2.4.1. Zytologische Befunde benigner Pleuraergüsse

Benigne Pleuraergüsse zeigen abhängig von ihrer Ätiologie ganz unterschiedliche Zellbilder. Grundsätzlich kann man Lymphozyten, Granulozyten, MPS-Zellen und Mesothelzellen finden. Klassisch spricht man in Anlehnung an Matzel (Matzel W, 1966) vom Bild der nicht-adaptierten und der adaptierten Entzündung. Beim Betrachten der Entzündungszellen zeigen sich dabei in der akuten, nicht-adaptierten Entzündungsphase überwiegend neutrophile Granulozyten (Segmentkernige) im Erguss. In der Heilungsphase oder aber im Verlauf einer chronischen Entzündung finden sich dagegen überwiegend lymphozytäre Zellen im Sinne einer adaptierten Reaktion des Organismus (Leonhardt P, 1977). Ebenso wird die mesotheliale Reaktion im Erguss beurteilt. Hierbei spricht das Fehlen von Mesothelzellverbänden bzw. einer mesothelialen Reaktion für eine Entzündung vom spezifischen Entzündungs- bzw. Tuberkulose Typ. Eine starke mesotheliale Reaktion oder die Anwesenheit von Mesothelzellverbänden sprechen dagegen eher für eine Entzündung vom unspezifischen bzw. nicht Tuberkulose Typ. Anhand des Zellbildes lassen sich demzufolge Rückschlüsse auf die Ätiologie ziehen. Bei Ergüssen kardialer Genese beispielsweise finden sich gehäuft flächig gelagerte reaktiv und regressiv veränderte Mesothelzellen. Lymphozytenreiche Ergüsse mit lymphatischen Reizformen bis hin zu Plasmazellen kommen unter anderem bei viral bedingten Ergüssen oder bei immunologischen Prozessen vor. Auch para- und postpneumonische Ergüsse bieten ein buntes zytologisches Bild. Tuberkulöse Ergüsse stellen einen Sonderfall unter den lymphozytären Ergüssen dar. Hierbei lassen sich überwiegend kleine Lymphozyten, Lymphoblasten, Plasmazellen und Lymphozytenaggregationen finden. Selten sind dagegen Epitheloid- und Langhans´ Riesenzellen nachweisbar. Dagegen lässt sich sehr häufig in unspezifischen Reizergüssen bei ganz unterschiedlichen Grunderkrankungen eine

deutliche mesotheliale Proliferation nachweisen. Ätiologisch spielen in solchen Fällen Pneumonien, Embolien und kardiale Erkrankungen eine Rolle. Man findet zahlreiche Mesothelien unterschiedlichster Funktionsstufen mit Mesothelknospen, Lymphozyten, Monozyten sowie neutrophile, gelegentlich auch eosinophile und basophile Granulozyten. Ergüsse mit massenhaft vorkommenden neutrophilen Granulozyten können auf eine bakterielle Entzündung hinweisen. Bei einem Pleuraempyem ist das Punktat mikroskopisch fast ausschließlich durch Segmentkernige geprägt und bereits makroskopisch an seiner eitrig-gelben Farbe erkennbar. Eosinophile Ergüsse können sowohl nach Thoraxoperationen oder einem Thoraxtrauma als auch im Rahmen parasitärer und allergischer Erkrankungen auftreten. Im klinischen Alltag findet man sie auch gehäuft bei wiederholten Punktionen der Pleura. Hämorrhagische Ergüsse finden sich häufig bei einer Pleuritis durch Lungeninfarkt. Sie weisen lichtmikroskopisch eine ausgeprägte Pleurareaktion mit stark reaktiv veränderten Mesothelien sowie Zellverbände mit mäßiger Anisokaryose, mehrkernigen Riesenzellen, vermehrter Plasmabasophilie, Kernhyperchromasie, Chromatinunregelmäßigkeiten und Nukleolenveränderungen auf. Dadurch könnten im Einzelfall auch falsch-positive Tumordiagnosen gestellt werden. Außerdem sollte man bei einer weiblichen Patientin mit einem hämorrhagischen Erguss auch an das seltener auftretende Meigs-Syndrom denken (Agaba El et al., 2007). Zusammenfassend werden benigne Pleuraergüsse, also Pleuraergüsse, welche zytologisch keine Malignität zeigen, immer klinisch eingeordnet. Bei einigen speziellen Krankheitsbildern erlaubt das zytologische Bild auch eine spezifizierte Aussage und gibt wichtige differentialdiagnostische Hinweise (Gütz S, 2006).

2.4.2. Zytologische Befunde maligner Pleuraergüsse

Allgemeine Zeichen der Malignität sind Kern- und Plasmaveränderungen, Abweichungen im Gesamtbild maligner Zellen und Tumorkriterien am Zellverband (Fischnaller M, 1963). Tabelle 6 gibt einen kurzen und kompakten Überblick über die verschiedenen Kriterien der Malignität am zytologischen Befund.

Table 6 - Kriterien der Malignitätsdiagnose (Fischnaller M, 1963)

<p>Kernveränderungen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Hypertrophie (Riesenkerne, Mehrkernigkeit)- veränderte Kernform- Chromatinveränderungen (Hyperchromasie, Inhomogenität)- Veränderungen an Kernkörperchen- pathologische Mitosen- Degenerationsvakuolen, hydropische Blähung, Pyknose
<p>Plasmaveränderungen:</p> <ul style="list-style-type: none">- erhöhte Basophilie- Plasmaverdichtung- Schmalere Zytoplasmasäume- Unregelmäßige Reifung- Kernständige Vakuolen- Entmischung- pathologische Differenzierung (Verhornung)
<p>Gesamtbild der malignen Zellen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Riesenzellbildung- Formveränderungen der Gesamtzelle- Störung der Kern-Plasma-Relation (bis zur Nacktkernigkeit)- Reifungsdissoziation und Dislokation der Kerne- Abweichung im Verhalten gegenüber der Umgebung- leichte Lädierbarkeit des Zytoplasmas- Zellkannibalismus
<p>Tumorkriterien am Zellverband:</p> <ul style="list-style-type: none">- Kernreichtum bei räumlicher Zelllagerung- Nuclear crowding (Zellkernüberlappung)- Nuclear moulding (mosaikartiges Bild)- undeutliche Zellgrenzen- mangelnde Kohärenz

Weiterhin kann anhand der Form der Zellverbände, der Nukleolen, der Struktur der Kerne und der Zytoplasmaeigenschaften eine Tumortypendiagnose gestellt werden. Die zytologische Einteilung erfolgt hierbei nach Obiditsch-Mayer in (Leonhardt P, 1977):

- Plattenepithelkarzinome
 - verhornend (Nachweis von Hornperlen)
 - nicht-verhornend (mit Interzellularbrücken)
- Undifferenzierte, solide Karzinome (eventuell mit dem Zusatz „polymorphzellig“ (großzellig))
- Kleinzellige Karzinome (oat-cell carcinoma)
- Adenokarzinome (eventuell mit Verschleimung)
- Alveolarzellkarzinome, Lungenadenomatose

Die nachfolgenden Abbildungen 6 bis 9 zeigen einige Beispiele für die in Tabelle 6 genannten Malignitätskriterien und die oben genannten Tumortypen.

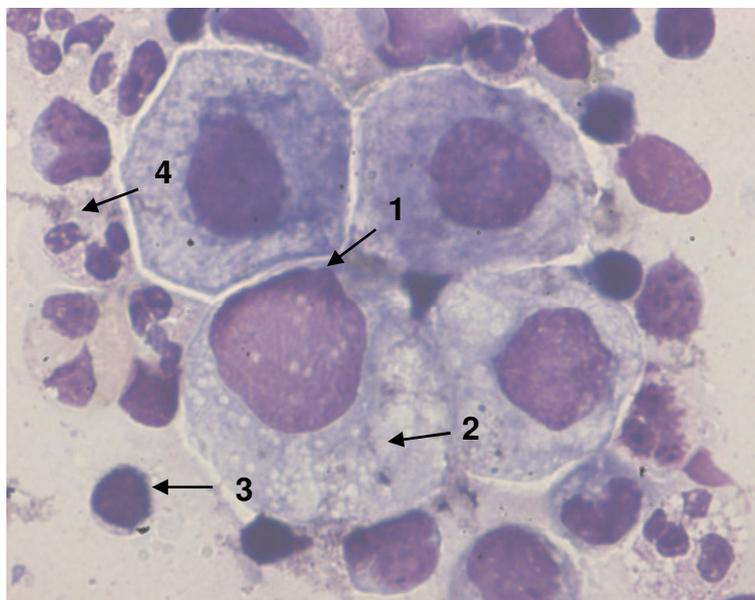


Abbildung 6 – Zellen eines nichtkleinzelligen Karzinoms. Die Kerne zeigen nur eine mäßige Größenvarianz, auffällige Kernwandhyperchromasie (1), schwach basophiles vakuolisiertes Zytoplasma (2), daneben Lymphozyten (3) und Granulozyten (4), welche viel kleiner erscheinen als die Tumorzellen

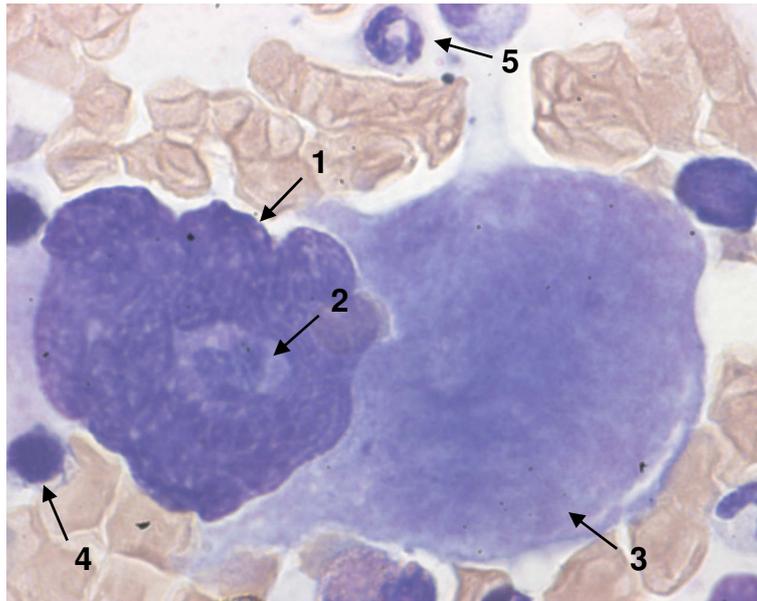


Abbildung 7 – Große Tumorzelle eines nichtkleinzelligen Karzinoms mit bizarrer Kernform (1), prominenten Nukleoli (2) und stark basophilem Zytoplasma (3), daneben Lymphozyten (4) und Granulozyten (5)

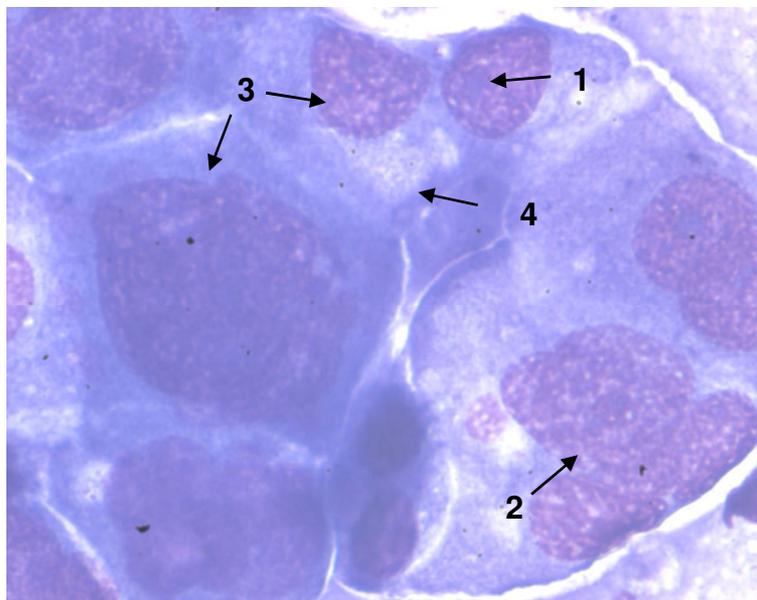


Abbildung 8 – Zellen eines Adenokarzinoms mit prominenten Nukleoli (1), vergrößerter Chromatinstruktur (2), basophilem vakuolisiertem Zytoplasma (4) und erheblicher Kerngrößenvarianz (3)

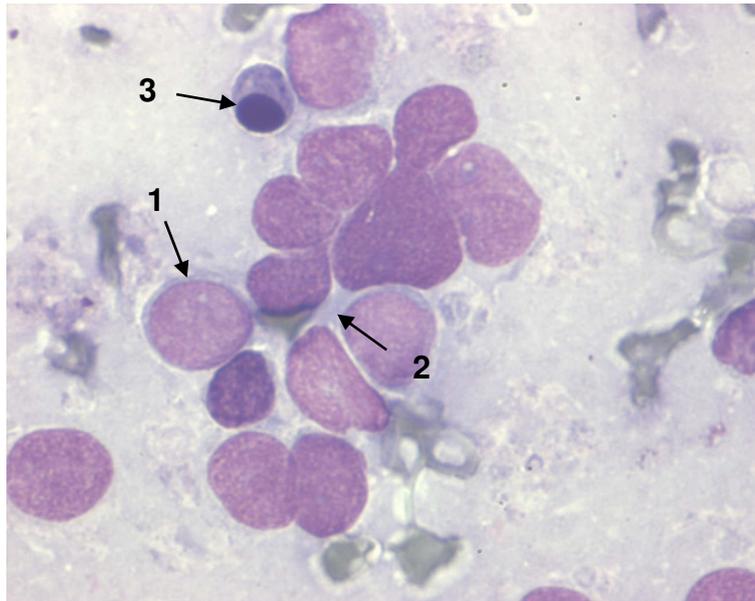


Abbildung 9 – Nacktkernige Zellen eines anaplastisch kleinzelligen Karzinoms mit feiner Chromatinstruktur (1) und mosaikartiger Lagerung der Kerne, keine Nukleoli, zum Teil ist noch wenig Zytoplasma (2) erkennbar, im Erguss Zellkerne deutlich größer als Lymphozyten (3)

Bei primär malignen Tumoren der Pleura, den Mesotheliomen, handelt es sich um einen Anteil von 2-3% unter den bösartigen Pleuraerkrankungen. Histologisch unterscheidet man einen epithelialen, mesenchymalen und biphasischen Typ, wobei der mesenchymale Typ im Erguss nicht nachweisbar ist. Sekundäre maligne Tumoren der Pleura bilden sich durch lymphogene und hämatogene Metastasierung. Die häufigste Ursache ist nach wie vor das Bronchialkarzinom. In diesem Stadium ist dann nur noch ein palliativer Therapieansatz möglich. Unter den extrapulmonalen Malignomen hat das Mammakarzinom die höchste Inzidenz zur pleuralen Metastasierung, gefolgt von Magen- und Ovarialkarzinom (Litwinenko KP, 2003).

2.5. Validierung zytologischer Diagnosen

Da es sich um eine retrospektive Auswertung handelt, konnte anhand des klinischen Verlaufes der Patienten festgestellt werden, ob die zytologische Diagnose korrekt war. Dies traf zu, wenn entweder ein histologischer Nachweis an der Pleura selbst oder der des entsprechenden Primärtumors mit klinisch

eindeutigem Hinweis auf eine Beteiligung der Pleura vorhanden war oder aber im klinischen Follow-up Hinweise für eine maligne oder benigne Ursache eines Ergusses durch etablierte Techniken (z.B. bildgebende Verfahren, Thorakoskopie) gefunden wurden. Alle anderen nicht sicher zu beurteilenden Fälle wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.

2.6. Berechnungsgrundlagen für Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen Prädiktionswert

Folgende definierte Maßzahlen wurden im Rahmen dieser Arbeit speziell untersucht:

$$\begin{aligned} \text{Sensitivität:} \quad P(T+/K+) &= P(T+ \text{ und } K+) / P(K+) \\ &= RP / (RP+FN) \end{aligned}$$

Die Sensitivität ist die Wahrscheinlichkeit für eine positive Diagnose (T+), wenn der Patient erkrankt ist (K+). Sie berechnet sich aus dem Quotienten der Anzahl der erkrankten Patienten mit positivem Testergebnis unter allen erkrankten Patienten.

$$\begin{aligned} \text{Spezifität:} \quad P(T-/K-) &= P(T- \text{ und } K-) / P(K-) \\ &= RN / (RN+FP) \end{aligned}$$

Die Spezifität ist die Wahrscheinlichkeit für eine negative Diagnose (T-), wenn der Patient gesund ist. Sie berechnet sich aus dem Quotienten der Anzahl der Gesunden mit negativem Testergebnis unter allen gesunden Patienten.

$$\begin{aligned} \text{Positiver Prädiktionswert:} \quad P(K+/T+) &= P(K+ \text{ und } T+) / P(T+) \\ &= RP / (RP+FP) \end{aligned}$$

Der positive Vorhersagewert ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Erkrankung vorliegt, wenn die Diagnose positiv ist. Er berechnet sich aus dem Quotienten der Anzahl der Kranken mit positivem Testergebnis unter allen Patienten mit positivem Testergebnis.

$$\begin{aligned} \text{Negativer Prädiktionswert: } P(K-/T-) &= P(K\text{- und }T\text{-}) / P(T\text{-}) \\ &= RN / (RN+FN) \end{aligned}$$

Der negative Vorhersagewert ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Erkrankung nicht vorliegt, wenn die Diagnose negativ ist. Er berechnet sich aus dem Quotienten der Anzahl der Gesunden mit negativem Testergebnis unter allen Patienten mit negativem Testergebnis.

Übertragen auf die hier angewandte Methode „Zytologische Bewertung von Pleuraergüssen“ wurden die oben genannten Maßzahlen wie folgt berechnet.

Die Sensitivität der zytologischen Bewertung von Pleuraergüssen konnte bestimmt werden, indem ein Patient mit Tumorzell-positivem Erguss und entsprechenden Patientendaten als richtig positiv eingestuft wurde. Falsch positiv waren die Fälle, in denen sich im klinischen Verlauf, radiologisch oder histologisch kein Anhalt für einen malignen Tumor ergab.

Um die Spezifität der Methode zu berechnen, wurden alle Fälle mit benignen, also tumorzellfreien Ergüssen auf Hinweise für das Vorliegen eines Tumors untersucht. Als richtig negativ konnten alle Fälle klassifiziert werden, bei denen sich keine Diskrepanz zur zytologischen Diagnose ergab. Die Einstufung als richtig negativ wurde auch vorgenommen, wenn sich im klinischen Verlauf nicht tumoröse Ursachen für die Ergussbildung zeigten, auch wenn der Patient möglicherweise zusätzlich einen malignen Tumor hatte. Die Beurteilung falsch negativ wurde immer dann vorgenommen, wenn sich aus den Patientendaten im Follow-up ein maligner Tumor ergab und nicht tumoröse Ursachen für die Ergussbildung ausgeschlossen waren.

Da es im Verlauf der Untersuchungsperiode oft zu diagnostischen Mehrfachpunktionen bei denselben Patienten kam, wurde immer nur ein Erguss pro Patient in die Auswertung eingeschlossen. Falls es verschiedene zytologische Bewertungen der einzelnen Ergüsse gab, wurde der Erguss mit der ungünstigsten Einstufung im Sinne der Malignität ausgewählt.

Zusätzlich sollte eine Aussage über die Vorhersagewahrscheinlichkeit der klinisch-zytologischen Untersuchung von Pleuraergüssen getroffen werden. Als positiver Prädiktionswert wurde der Prozentsatz bezeichnet, bei dem die Diagnose bei Feststellung von Tumorzellen im Erguss auch einen malignen Tumor als endgültige Diagnose im weiteren klinischen Verlauf ergab. Ein negativer Vorhersagewert errechnete sich aus den Fällen, in denen sich bei Fehlen von Tumorzellen im Erguss auch eine nicht tumoröse Ursache für den Erguss finden ließ.

Grundlage für die oben aufgeführten Berechnungen ist eine Vierfeldertabelle. Daher ist es nötig, die suspekten Fälle gesondert zu werten. Zunächst werden Sensitivität und Spezifität unter Herausrechnen der suspekten Fälle von der Gesamtfallzahl berechnet. Im Anschluss daran kann man die zytologisch suspekten Fälle in der Malignomgruppe in Anlehnung an Spriggs und Boddington (Spriggs AI, Boddington MM, 1989) bei der Berechnung der Sensitivität zu den Ergüssen mit positivem Tumorzellnachweis rechnen und umgekehrt die suspekten Fälle der Gruppe ohne Malignom im Follow-up für die Berechnung der Spezifität zu den Fällen ohne zytologischen Tumorzellnachweis rechnen. Abschließend erfolgt die Berechnung der Gesamttreffsicherheit. Diese ergibt sich aus der Summe aller richtig positiven und richtig negativen Fälle bezogen auf die Gesamtfallzahl.

3. Ergebnisse

3.1. Einteilung der Pleuraergüsse

Dieser Studie liegen insgesamt 1201 zytologische Bewertungen von Ergusspunktaten, welche im Rahmen der Routinediagnostik im klinisch-zytologischen Labor der Medizinischen Klinik I des Diakonie-Krankenhauses Halle (Saale) untersucht wurden, zugrunde. Die Einteilung erfolgte anhand des Gesamteiweißgehaltes im Erguss, wie es in der klinischen Routine gebräuchlich ist. Dabei wiesen 241 Pleuraergüsse (20%) einen Eiweißgehalt < 20 g/l auf. Bei den übrigen 960 Pleuraergüssen konnten 194 Ergüsse (16%) mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l und 766 Ergüsse (64%) mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l (siehe Abbildung 10) gefunden werden.

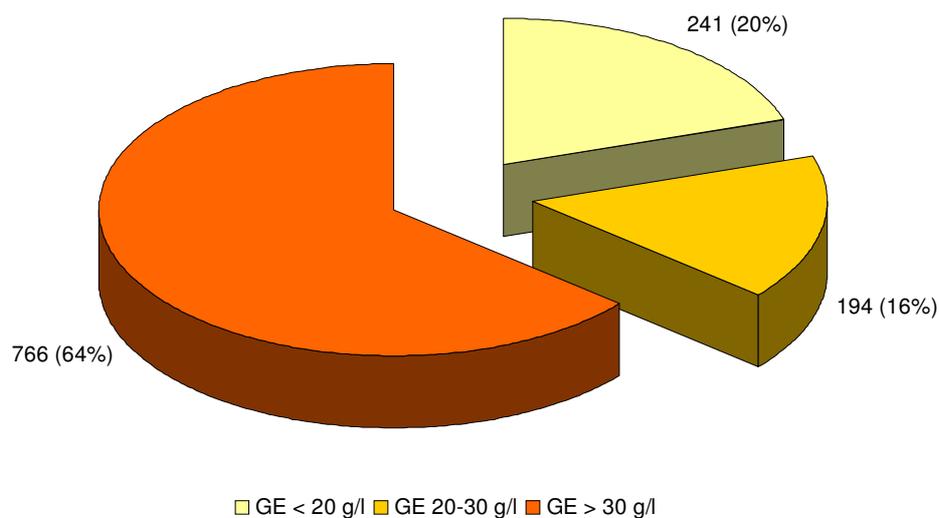


Abbildung 10 - Einteilung aller erfassten Pleuraergüsse

Für die folgenden Berechnungen wurden, wie bereits unter Punkt 2.1. erläutert, Patienten mit Mehrfachpunktionen nur als ein Fall berücksichtigt. Daher reduzierte sich die Fallzahl auf 620 Pleuraergüsse, welche in 142 Ergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l und 478 Ergüsse mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l unterteilt wurden.

3.2. Alters- und Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv

In der Gruppe der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l lag die Altersverteilung zwischen 29 und 93 Jahren mit einem durchschnittlichen Alter von 70,9 Jahren. Darunter waren 74 Männer (52,1%) im Alter zwischen 36 und 93 Jahren sowie 68 Frauen (47,9%) im Alter zwischen 29 und 92 Jahren. Abbildung 11 veranschaulicht die Alters- und Geschlechtsverteilung.

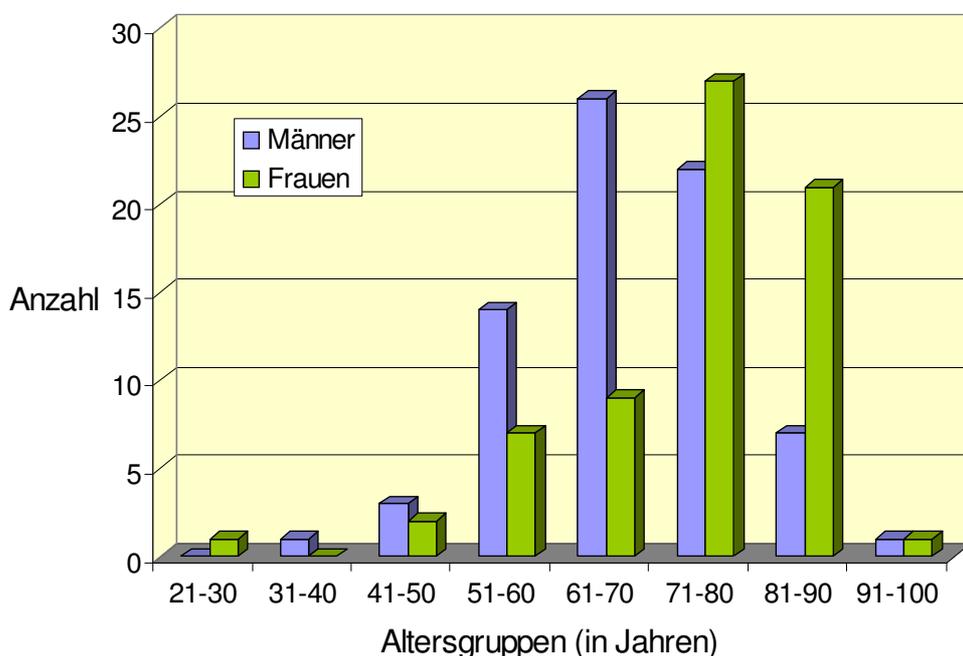


Abbildung 11 - Altersverteilung in der Gruppe der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l

In der Gruppe der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l befanden sich 314 Männer (65,7%) im Alter zwischen 25 und 93 Jahren sowie 164 Frauen (34,3%) zwischen 27 und 99 Jahren. Somit lag die Altersverteilung zwischen 25 und 99 Jahren mit einem durchschnittlichen Alter von 65,1 Jahren (siehe Abbildung 12).

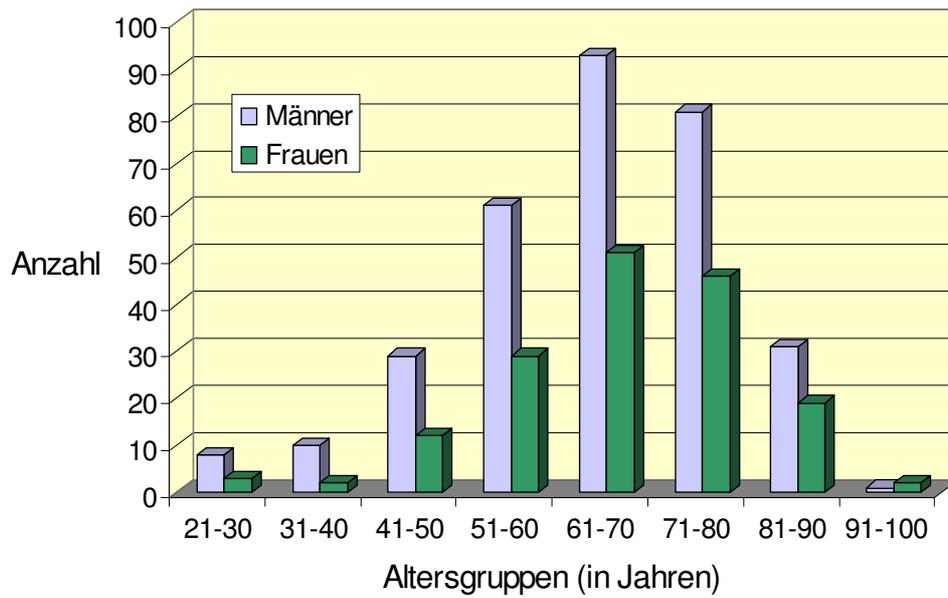


Abbildung 12 - Altersverteilung in der Gruppe der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l

3.3. Ätiologie der Pleuraergüsse

Zunächst wurden alle 620 Ergüsse unabhängig vom Eiweißgehalt nach ihrer Ätiologie eingeteilt. (Abbildung 13).

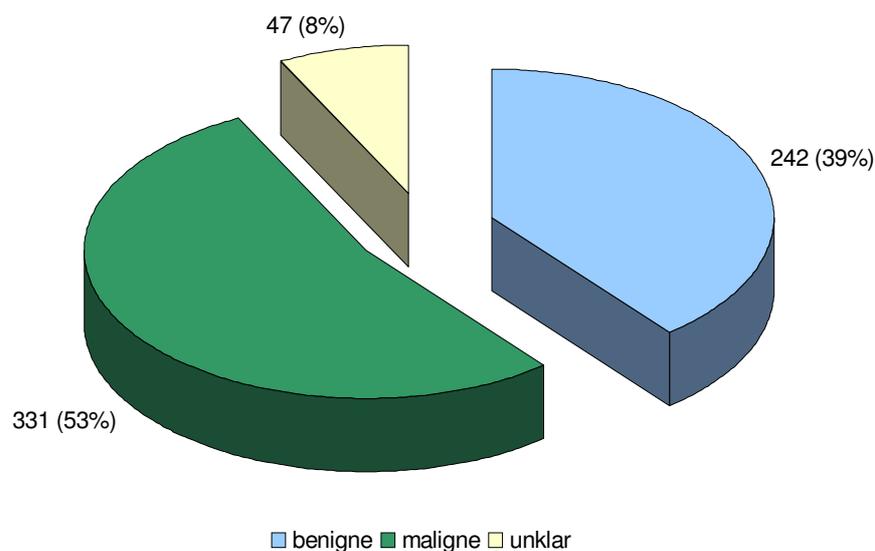


Abbildung 13 - Ätiologie aller untersuchten Pleuraergüsse

Dabei waren 331 Mal (53%) bösartige Tumoren als Ursache für den Erguss erkennbar. In 242 Fällen (39%) stellten andere nicht maligne Erkrankungen die Ursache dar. Weitere 47 Ergüsse (8%) blieben ätiologisch ungeklärt. Grund hierfür war ein fehlender klinischer Verlauf, zum Beispiel bei Ablehnung einer weiterführenden Diagnostik durch den Patienten oder den Tod.

3.3.1. Ätiologie der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l

Nachfolgend wurden zunächst nur die Ursachen der 478 Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l näher betrachtet und in 157 Ergüsse (33%) ohne Malignom und 282 Ergüsse (59%) mit Malignom im Follow-up aufgeteilt (Abbildung 14). In insgesamt 39 Fällen (8%) konnte die Ätiologie anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse nicht eindeutig geklärt werden.

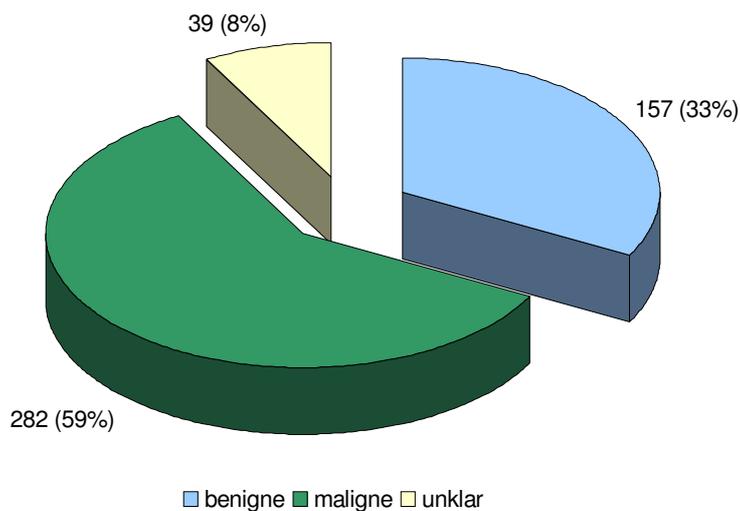


Abbildung 14 - Ätiologie der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l

Ursächlich für die Ergüsse ohne Malignom im Follow-up waren in der größten Gruppe mit 94 Fällen (60%) überwiegend unspezifisch entzündliche Erkrankungen wie eine Pneumonie oder eine Pleuritis, gefolgt von 34 Fällen (22%) mit anderen Grundleiden wie zum Beispiel einer Leberzirrhose, postoperativen Zuständen oder einer Pankreatitis. In einer weiteren Gruppe fanden sich 19 Mal (12%) die so genannten Pseudoexsudate, wobei es sich um kardial bedingte Pleuraergüsse

handelt. Spezifische Erkrankungen wie Empyeme und tuberkulöse Ergüsse treten in geringerer Anzahl mit 7 Fällen (4%) als Ursache auf. Ungeklärt blieben letztlich 3 Pleuraergüsse (2%). In Abbildung 15 sind diese verschiedenen Gruppen nochmals grafisch gegenübergestellt.

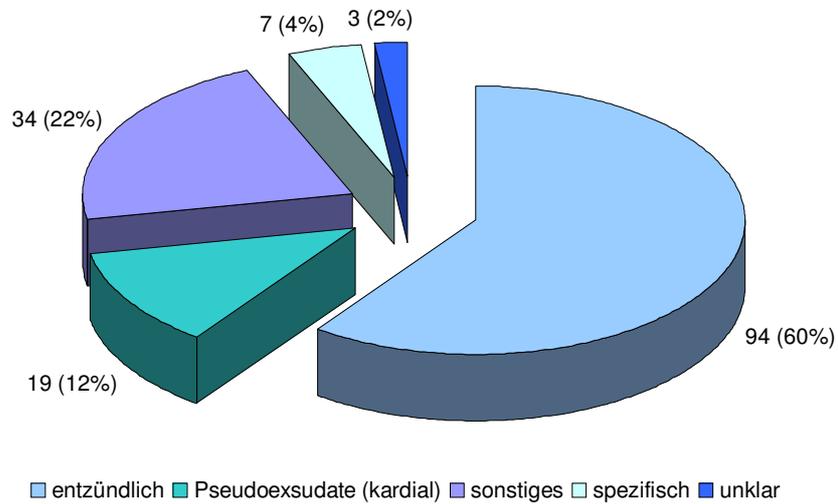


Abbildung 15 - Ätiologie benigner Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l

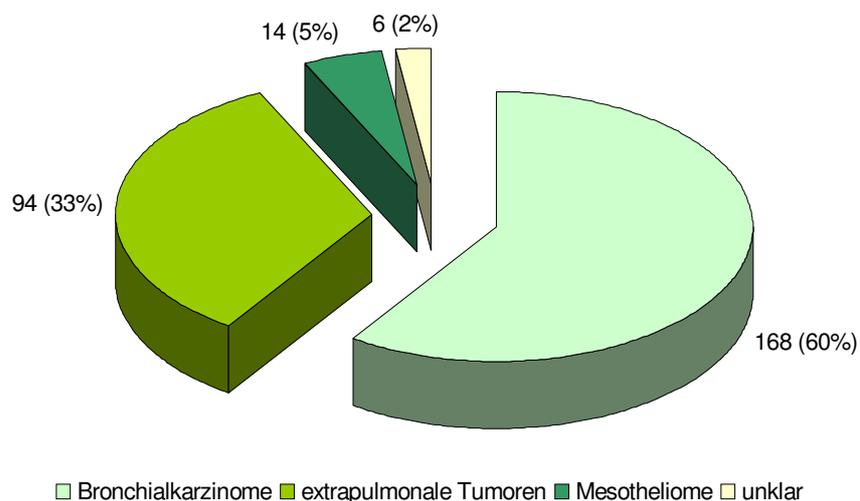


Abbildung 16 - Ätiologie maligner Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l

Bei den als maligne bewerteten 282 eiweißreichen Ergüssen sind die Bronchialkarzinome mit einer Fallzahl von 168 (60%) die deutlich führende Gruppe, gefolgt von den extrapulmonalen Tumoren mit 94 Fällen (33%). An dritter Stelle steht die Gruppe der 14 Mesotheliome (5%). Weitere 6 Ergüsse (2%) blieben ungeklärt. Die Ätiologie der malignen Pleuraergüsse mit einem Gesamteiweißgehalt > 30 g/l ist in Abbildung 16 zusammengestellt.

3.3.2. Ätiologie der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l

Bei den 142 untersuchten Pleuraergüssen mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l lagen 85 Mal (59%) gutartige Erkrankungen als Ursache zugrunde. In 49 Fällen (35%) fand sich ursächlich ein malignes Grundleiden. Weitere 8 Ergüsse (6%) blieben auch hier im Krankheitsverlauf ungeklärt. Abbildung 17 veranschaulicht diesen Sachverhalt.

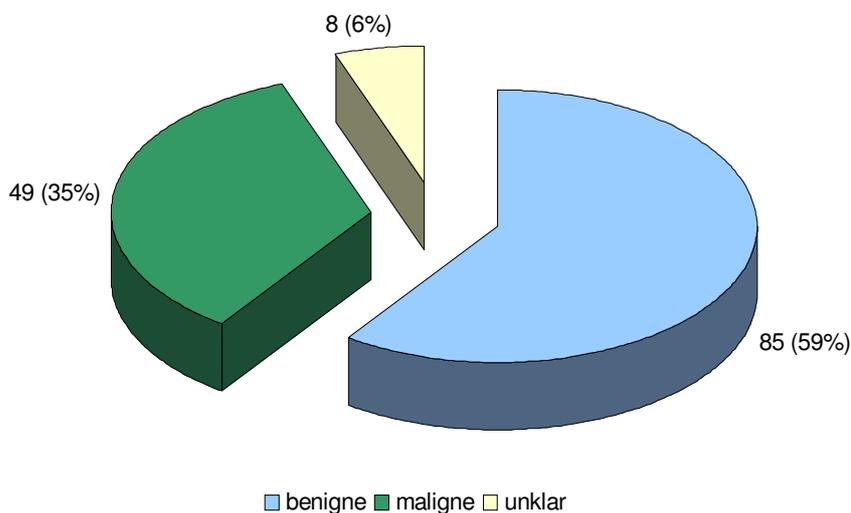


Abbildung 17 - Ätiologie der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l

Bei den eiweißarmen Ergüssen ohne Malignom im Follow-up (Abbildung 18) lag 56 Mal (66%) eine kardiale Genese wie zum Beispiel eine Herzinsuffizienz, eine absolute Arrhythmie, Klappenvitien oder eine dilatative Kardiomyopathie vor. In 11

Fällen (13%) konnte eine entzündlich Ursache wie eine Pleuritis, eine Pneumonie oder ein Empyem gefunden werden. Weitere 18 Ergüsse (21%) hatten andere unspezifische Ursachen wie eine Leberzirrhose oder eine Lungenembolie.

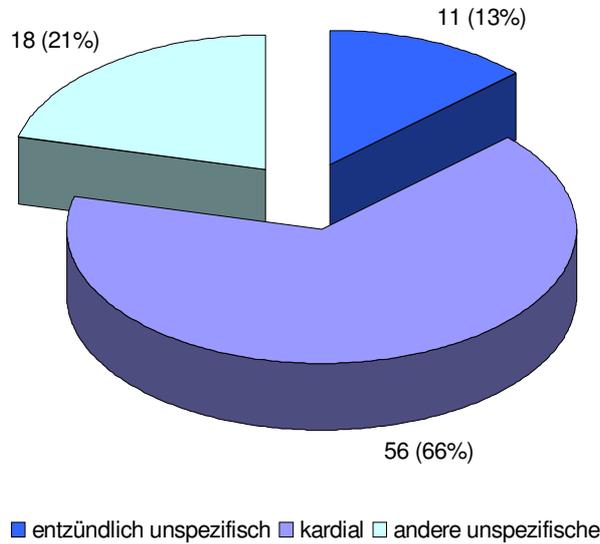


Abbildung 18 - Ätiologie der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l ohne Malignom im Follow-up

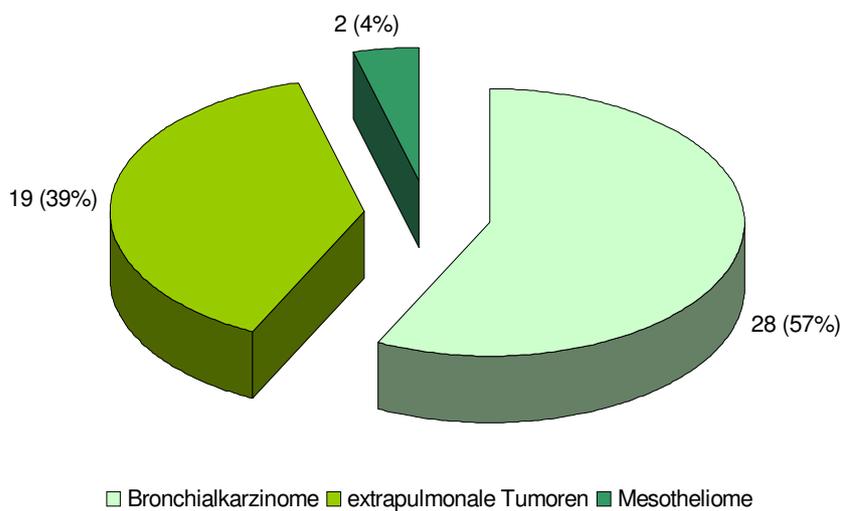


Abbildung 19 - Ätiologie der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l und Nachweis eines Malignoms im Follow-up

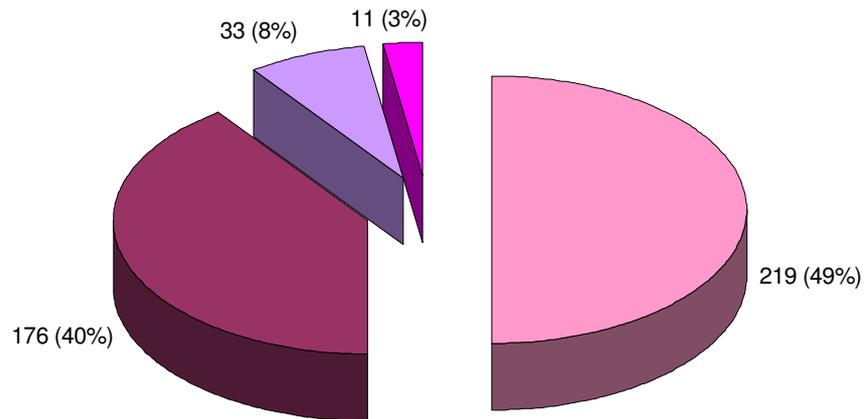
Bei den Patienten mit einem malignen Grundleiden im Follow-up waren für 28 maligne Pleuraergüsse (57%) mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l Bronchialkarzinome verantwortlich, 19 Mal (39%) waren es extrapulmonale Tumoren und in 2 Fällen (4%) Mesotheliome (Abbildung 19).

3.4. Treffsicherheit bei Pleuraergüssen

Für die Berechnung der Treffsicherheit wurden nur Fälle mit vollständigen Daten berücksichtigt. Unter den 620 eingeschlossenen Patienten mit einem Pleuraerguss konnte insgesamt 47 Mal die Ätiologie des Pleuraergusses nicht hinreichend geklärt werden (siehe auch Abbildung 13). In der Gruppe der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l blieben 39 Fälle von 478 (8,1%) und in der Gruppe der Ergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l 8 Ergüsse von 142 (5,6%) ungeklärt. Demnach basieren die nachfolgenden Berechnungen von Spezifität und Sensitivität auf 439 eiweißreichen und 134 eiweißarmen Pleuraergüssen. Betrachtet man die insgesamt 47 nicht geklärten Fälle näher, wurde 39 Mal (83%) in der zytologischen Bewertung das Urteil negativ, bezogen auf den Nachweis von Tumorzellen, vergeben. Lediglich 5 Mal wurden zytologisch Tumorzellen nachgewiesen. Weitere 3 Fälle galten als suspekt in der zytologischen Bewertung.

3.4.1. Treffsicherheit bei Pleuraergüssen mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l

Von den 439 in die Berechnung der Treffsicherheit eingeschlossenen Pleuraergüssen mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l gelang, wie in unten dargestellter Abbildung 20 ersichtlich, 176 Mal (40%) der sichere Maliginitätsnachweis. Bei 219 zytologischen Untersuchungen (49%) ergab sich kein Anhalt für Tumorzellen und in 44 Fällen (11%) wurde die Ergusszytologie mit „suspekt“ bewertet. Darunter wurden 33 Ergüsse als kontrollbedürftig und 11 als dringend tumorverdächtig eingestuft.



■ Tumorzellen negativ
 ■ Tumorzellen positiv
 ■ kontrollbedürftig
 ■ dringender Tumorverdacht

Abbildung 20 - Zytologische Bewertung der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l

Die nachfolgende Tabelle 7a veranschaulicht die Studienergebnisse.

Tabelle 7a - Ergebnisse der Ergusszytologie bei Pleuraergüssen mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l

Ergüsse mit EW > 30 g/l	Zytologische Bewertung			
	Benigne 219 (49%)	Suspekt 44 (11%)		Maligne 176 (40%)
Gesamt 439				
Follow-up		Kontrollbedürftig (33)	Tumorverdacht (11)	
Benigne 157 (36%)	145	11		1
	RN	8	3	FP
Maligne 282 (64%)	74	33		175
	FN	25	8	RP

Die näheren Betrachtungen zeigten, dass von den 176 Fällen der als „positiv“ bewerteten Ergüsse in 175 Fällen ein den Erguss verursachender Tumor gefunden wurde (richtig positiv: 99,4%). Der Nachweis erfolgte histologisch und durch den weiteren klinischen Verlauf. In 74 als „negativ“ bewerteten Fällen wurde ein malignes Grundleiden nachgewiesen (falsch negativ: 33,8%). Darüber hinaus konnte 145 Mal bei den als „negativ“ bewerteten Ergüssen die richtig negative Diagnose bestätigt werden, da sich im Follow-up kein Anhalt für einen Tumor ergab (richtig negativ: 66,2%). In einem Pleuraerguss wurden maligne Tumorzellen beschrieben, ohne dass klinisch ein sicherer Tumornachweis gelang (falsch positiv: 0,6%). Von den verbliebenen 44 als „suspekt“ eingestuften Ergüssen konnte 33 Mal ein Malignom nachgewiesen werden.

Für die Berechnung der Treffsicherheit dient die nachfolgende vereinfachte Tabelle 7b als Grundlage. Hierbei wurden die suspekten Fälle vorerst nicht einbezogen.

Tabelle 7b - Ergebnisse der Ergusszytologie bei Pleuraergüssen mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l ohne zytologisch suspekten Gruppe

Ergüsse mit EW > 30 g/l	Zytologische Bewertung	
Gesamt 395 Follow-up	Benigne 219 (55%) T-	Maligne 176 (45%) T+
Benigne 146 (37%) K-	145 RN	1 FP
Maligne 249 (63%) K+	74 FN	175 RP

Für die konventionelle Ergusszytologie der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l ergibt sich somit eine Sensitivität $[P(T+/K+)= RP/(RP+FN)]$ von 70,3%. Rechnet man in Anlehnung an Spriggs und Boddington (Spriggs AI, Boddington MM, 1989) die Gruppe der suspekten zytologischen Diagnosen mit Malignom im Follow-up zu den als positiv gewerteten Diagnosen hinzu (siehe Tabelle 7a), ergibt sich eine Sensitivität von 73,8%. Die errechnete Spezifität $[P(T-/K-)= RN/(RN+FP)]$ beträgt 99,3% und nach eben beschriebener Anlehnung an Spriggs und Boddington unter Hinzurechnen der als suspekt eingestuften Ergüsse ohne Malignom im Follow-up zu den anderen Patienten ohne Malignom 99,4%. Der positive Prädiktionswert $[P(K+/T+)= RP/(RP+FP)]$ beläuft sich auf 99,4 % und der negative $[P(K-/T-)= RN/(RN+FN)]$ auf 66,2%. Die Gesamttreffericherheit $[RP+RN/\text{Gesamtfallzahl}]$ in dieser Gruppe beträgt 81,0%. In der als suspekt eingestuften Gruppe war insgesamt in 33 von 44 Fällen (75,0%) ein Malignom nachweisbar. Des Weiteren wurde in dieser Auswertung insgesamt ein falsch-positiver Erguss beschrieben. Im weiteren klinischen Verlauf ergab sich jedoch kein Hinweis auf ein Malignom. Ursächlich in diesem Fall war eine globale Herzinsuffizienz.

3.4.2. Treffsicherheit bei Pleuraergüssen mit einem Gesamteiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l

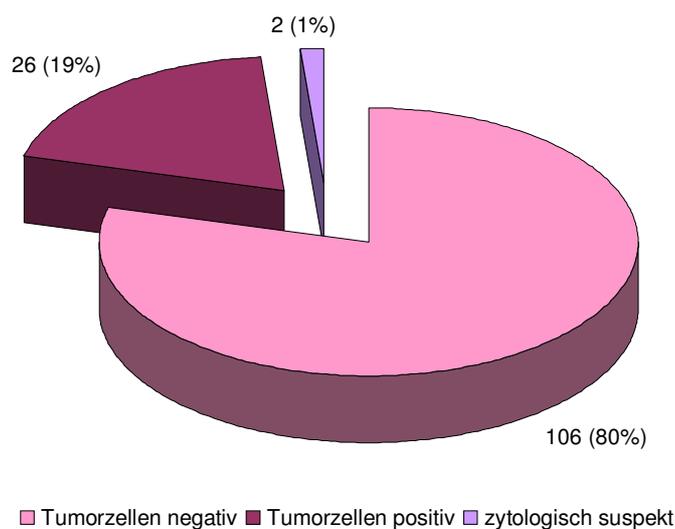


Abbildung 21 - Zytologische Bewertung der Pleuraergüsse mit einem Eiweißwert zwischen 20 - 30 g/l

Bei den 134 in die Berechnung eingeschlossenen Ergüssen mit einem Eiweißwert zwischen 20 - 30 g/l gelang 26 Mal (19%) ein sicherer Nachweis von Tumorzellen. In 106 Fällen (80%) fiel die zytologische Bewertung „negativ“ aus. Die Übersicht zeigt Abbildung 21.

Die näheren Untersuchungen zeigten, dass in 26 Fällen der als „positiv“ bewerteten Ergüsse ein den Erguss verursachender maligner Tumor gefunden werden konnte (richtig positiv: 100%). Darüber hinaus wurden 22 Mal bei histologisch und im klinischen Verlauf nachgewiesenem Malignom zytologisch keine Tumorzellen gefunden (falsch negativ: 20,7%). Bei weiteren 84 als „negativ“ eingestuften Ergüssen ergab sich auch kein Hinweis auf ein malignes Grundleiden (richtig negativ: 79,2%). Es wurde kein falsch positiver Befund erhoben. Insgesamt wurden nur 2 Fälle mit „suspekt“ bewertet. Die nachfolgende Tabelle 8a soll oben beschriebenen Sachverhalt nochmals veranschaulichen.

Tabelle 8a - Ergebnisse der Ergusszytologie bei Pleuraergüssen mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l

Ergüsse mit EW 20-30 g/l	Zytologische Bewertung		
	Gesamt 134	Benigne 106 (80%)	Suspekt 2 (1%)
Follow-up			
Benigne 85 (63%)	84	1	0
Maligne 49 (37%)	22	1	26

Für die nachfolgenden Berechnungen dient die vereinfachte Tabelle 8b als Grundlage. Hierbei wurden die suspekten Fälle ausgeklammert.

Tabelle 8b - Ergebnisse der Ergusszytologie bei Pleuraergüssen mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l ohne zytologisch suspekten Fälle

Ergüsse mit EW 20-30 g/l	Zytologische Bewertung	
Gesamt 132 Follow-up	Benigne 106 (80%) T-	Maligne 26 (20%) T+
Benigne 84 (64%) K-	84 RN	0 FP
Maligne 48 (36%) K+	22 FN	26 RP

Für die konventionelle Ergusszytologie der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l ergibt sich somit eine Sensitivität von 54,2%. Rechnet man in Anlehnung an Spriggs und Boddington (Spriggs AI, Boddington MM, 1989) die suspekten zytologischen Diagnosen in der Malignomgruppe zu den richtig positiven Fällen hinzu, ergibt sich eine Sensitivität von 55,1%. Die errechnete Spezifität beträgt 100%, auch unter Hinzurechnen der als suspekt eingestuften Ergüsse zu den Patienten ohne Malignom. Der positive Prädiktionswert beläuft sich auf 100% und der negative auf 79,2%. Somit ergibt sich eine Gesamttreffsicherheit von 83,3%. Bei den Tumorentitäten der als maligne klassifizierten eiweißarmen Pleuraergüsse handelt es sich 13 Mal um ein Bronchialkarzinom, 6 Mal um ein Mammakarzinom, in 3 Fällen um einen hämatologischen Tumor, in weiteren 3 Fällen um einen Tumor des Gastrointestinaltraktes und einmal um ein CUP-Syndrom. Innerhalb des Untersuchungszeitraumes verstarben 10 Patienten dieser Gruppe infolge ihres malignen Grundleidens. Keiner davon wurde im weiteren Verlauf obduziert.

3.5. Besondere Betrachtung der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt < 30 g/l

3.5.1. Aufteilung und zytologische Bewertung

Unter allen in dieser Studie ausgewerteten Pleuraergüssen befanden sich 435 Pleuraergüsse (36%) mit einem Eiweißgehalt < 30 g/l (siehe Abbildung 22).

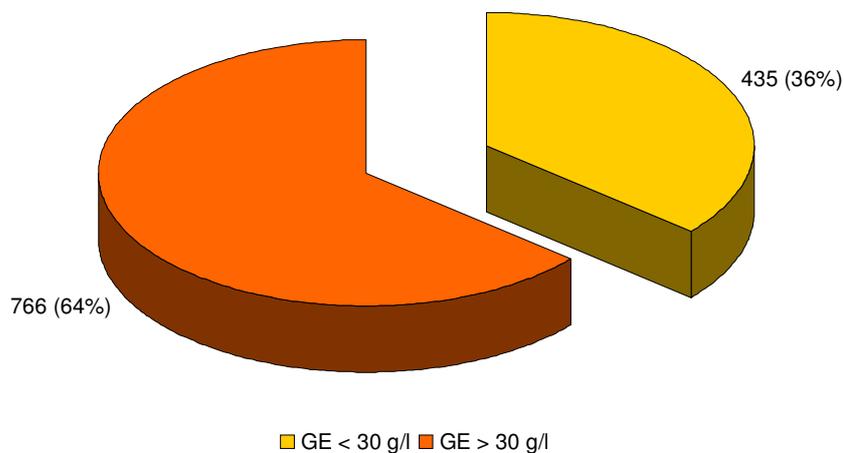


Abbildung 22 - Aufteilung der untersuchten Pleuraergüsse

Davon handelte es sich in 241 Fällen (55%) um Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt < 20 g/l und 194 Mal (45%) um Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l (Abbildung 23). Von den ursprünglich 194 erfassten Ergüssen mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l mussten nach Abschluss aller Recherchen 52 Fälle aus der Auswertung genommen werden, da es sich um Mehrfachpunktionen von Patienten handelte

Bei den verbliebenen 142 Fällen wurden 114 Fälle (80%) als zytologisch „negativ“, also ohne Nachweis von Tumorzellen bewertet, in 26 Ergüssen (18%) konnten maligne Zellen nachgewiesen werden und jeweils ein Erguss war kontrollbedürftig bzw. dringend tumorverdächtig. Die Ergebnisse sind in Abbildung 24 veranschaulicht.

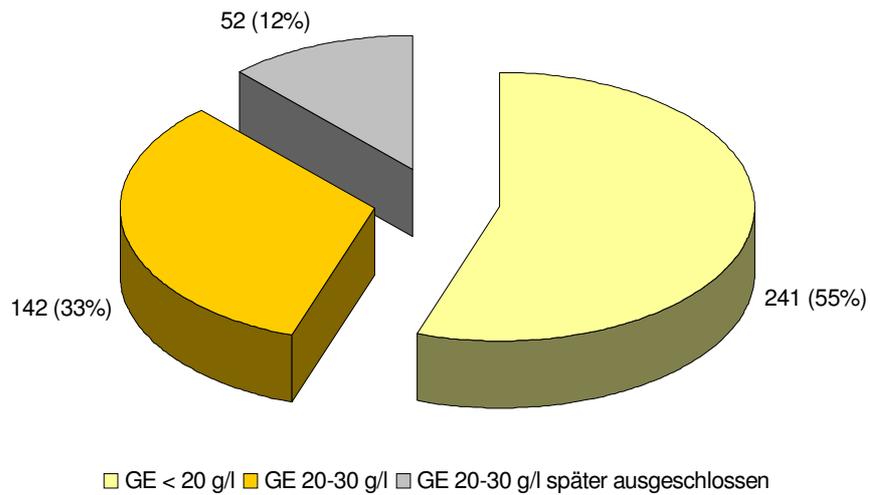


Abbildung 23 - Aufteilung der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt < 30 g/l

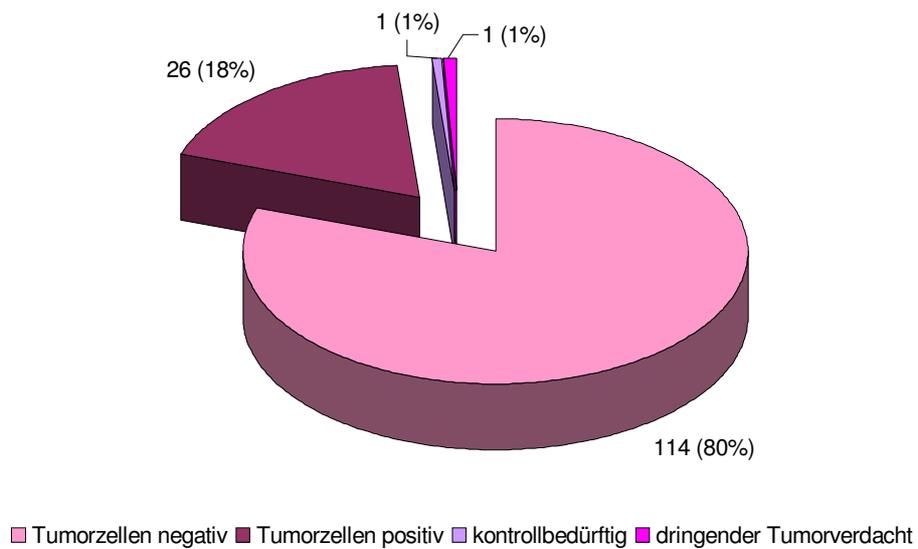


Abbildung 24 - Zytologische Bewertung der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l

Sogar unter den Ergüssen mit einem Eiweißgehalt < 20 g/l befanden sich 11 Fälle (5%), welche mit „positiv“ und 7 Fälle (3%), welche mit „dringend tumorzellverdächtig“ bewertet wurden (Abbildung 25).

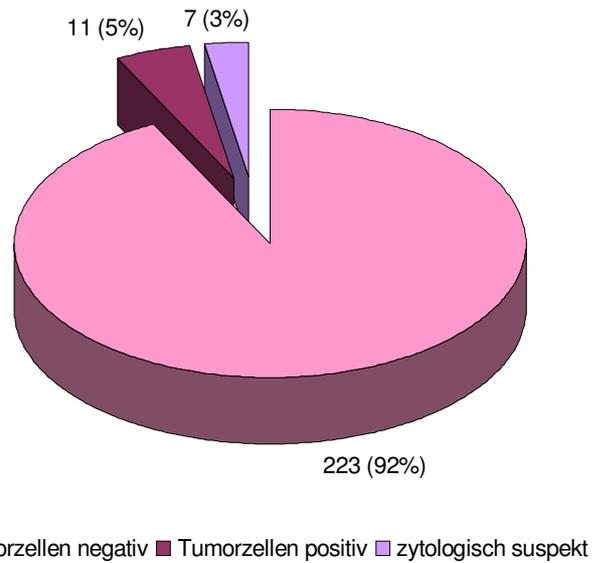


Abbildung 25 - Zytologische Bewertung der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt < 20 g/l

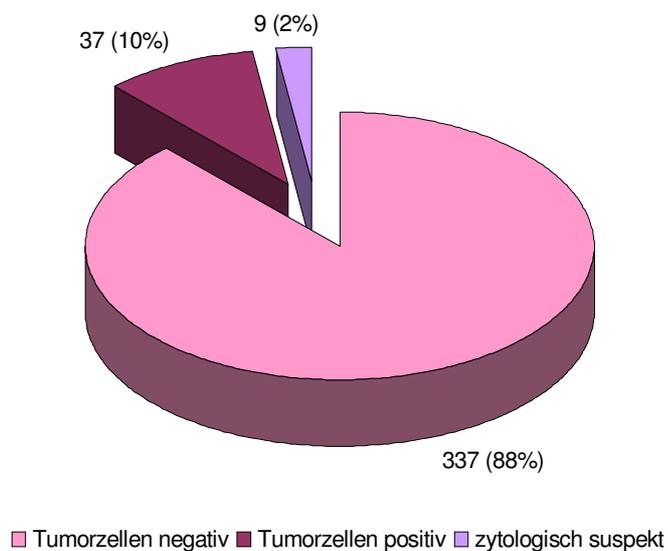


Abbildung 26 - Zytologische Bewertung aller Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt < 30 g/l

Bezogen auf alle untersuchten eiweißarmen Ergüsse, wobei in der Gruppe der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l Patienten mit Mehrfachpunktionen gestrichen wurden, konnten insgesamt 37 Mal zytologisch

Tumorzellen nachgewiesen werden (Abbildung 26). Somit sind 10% aller Ergüsse mit einem Eiweißgehalt < 30 g/l maligne.

3.5.2. Untersuchung der Klassifikationsparameter

Zur weiteren Auswertung der Ergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l zählte die Betrachtung der einzelnen Eiweißwerte von Erguss und Serum sowie deren Ratio. Hierbei zeigte sich eine relativ gleichmäßige Verteilung im Bereich zwischen 20 - 30 g/l unabhängig davon, ob zytologisch Tumorzellen nachgewiesen werden konnten (Abbildung 27). Für eine übersichtliche Darstellung wurden nachfolgend die beiden zytologisch „suspekten“ Fälle zu der Gruppe der malignen eiweißarmen Ergüsse gerechnet. In dieser Gruppe lag der Median im Vergleich zur Gruppe der benignen eiweißarmen Ergüsse etwas höher, was im Boxplot (Abbildung 28) gut ersichtlich ist.

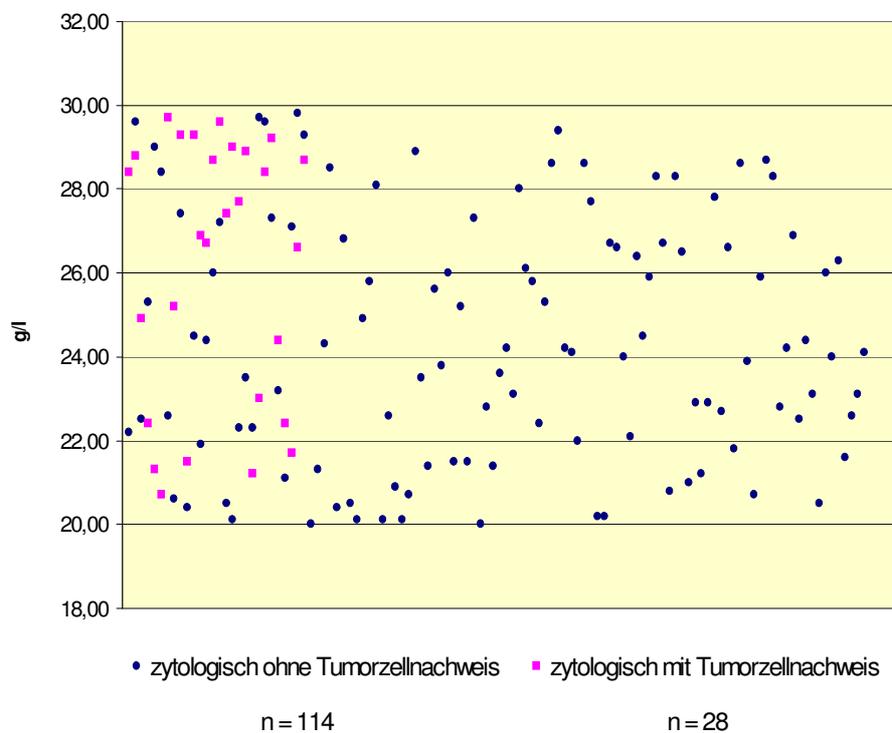


Abbildung 27 - Verteilung der Eiweißwerte im Bereich zwischen 20 - 30 g/l

Bei der Ratio zwischen dem Gesamteiweißgehalt im Erguss und im Serum lag die überwiegende Anzahl der Werte, wie in den Ligth'schen Kriterien beschrieben, unterhalb der Grenze von 0,5 (Light RW et al., 1972). Bei den in der Zytologie positiv bewerteten Ergüssen gab es drei Ausreißer, in der Gruppe der zytologisch negativ klassifizierten Ergüsse lagen insgesamt fünf Werte oberhalb dieser Grenze (Abbildung 29).

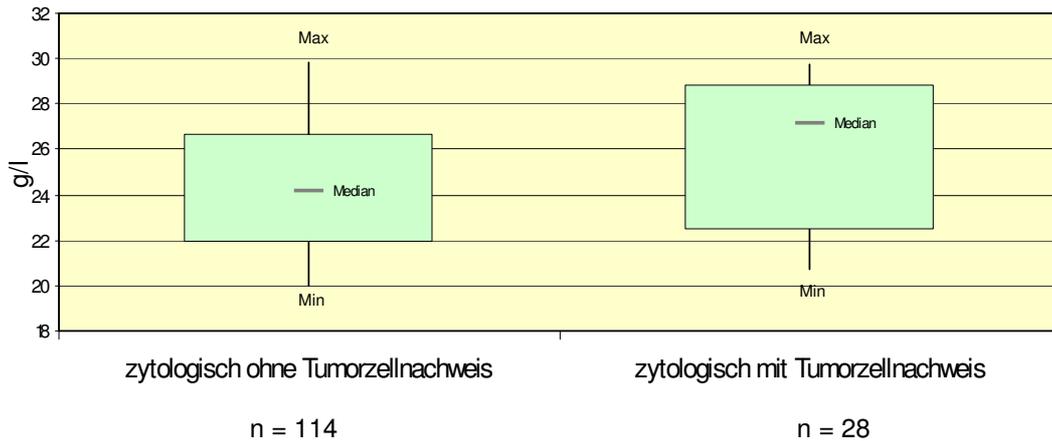


Abbildung 28 - Boxplot der Eiweißwerte-Verteilung

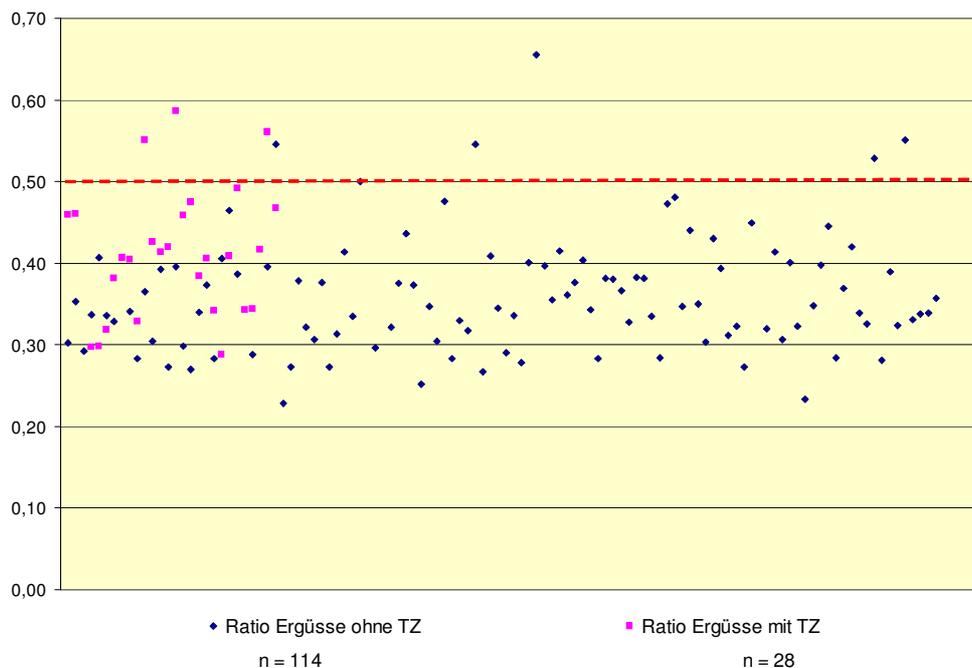


Abbildung 29 - Ratio Eiweißwerte Erguss/Serum

Der Boxplot (Abbildung 30) veranschaulicht nochmals sehr gut die Verteilung der Werte zwischen Minimal- und Maximalwert. Der Median in der Gruppe mit zytologischem Nachweis von Tumorzellen liegt ebenfalls etwas höher im Vergleich zur Gruppe der Ergüsse ohne Nachweis von malignen Zellen.

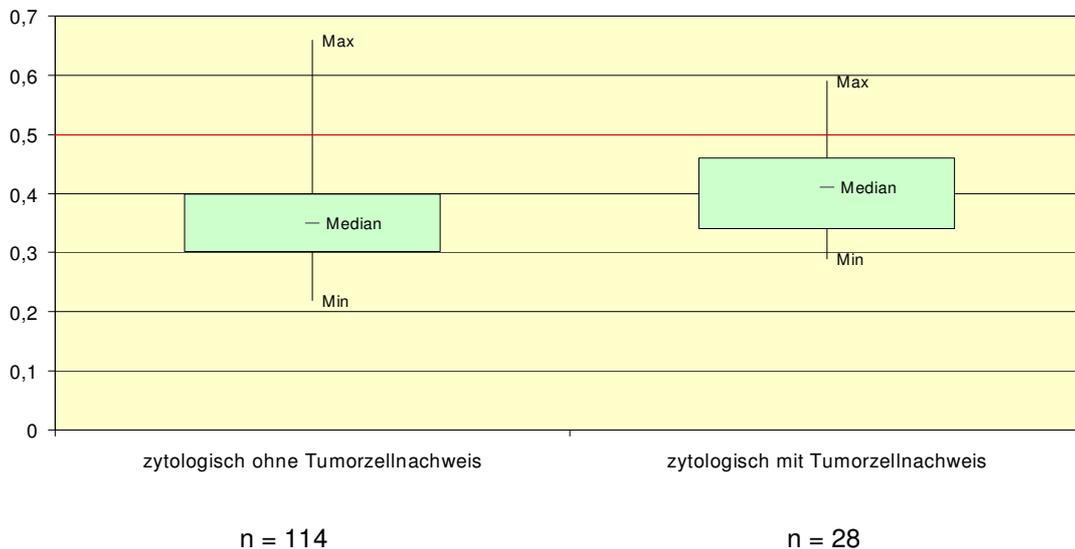


Abbildung 30 - Ratio Eiweißwerte Erguss/Serum

Nachfolgend wurden die LDH-Werte der Gruppe der eiweißarmen Ergüsse mit Tumorzellnachweis betrachtet. Hierbei lagen nur in 9 von 26 Fällen vollständige Werte sowohl für die LDH-Konzentration im Erguss als auch im Serum vor. Fünf Mal lagen die Werte dabei auf bzw. unterhalb der beschriebenen Grenze von 0,6 und vier Mal oberhalb dieser Grenze. Das spezifische Gewicht, welches routinemäßig mit analysiert wurde, lag hingegen in allen Fällen unter 1016.

In Anlehnung an die Arbeit von Light (Light RW et al., 1972) erfolgte eine zusammenfassende Darstellung der Verteilung der Eiweißwerte in der Gruppe der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l gegliedert nach der Ätiologie des Ergusses (Abbildung 31). Hierbei zeigt sich in der Gruppe der kardial bedingten Ergüsse der niedrigste Median, welcher hingegen in der Gruppe der entzündlich modifizierten Ergüsse am höchsten liegt. In den beiden Gruppen mit maligner Ätiologie lässt sich kein wesentlicher Unterschied in der Verteilung der Werte im Vergleich zu den nicht malignen Ergüssen feststellen.

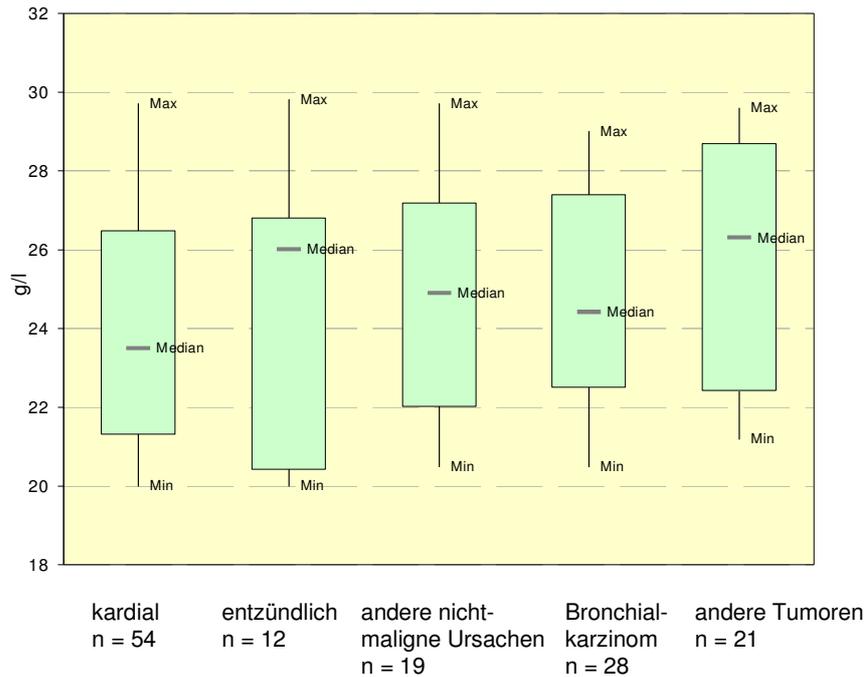


Abbildung 31 - Verteilung der Eiweißwerte, gegliedert nach der Ätiologie des Ergusses

3.5.3. Begleiterkrankungen

Zusätzlich zu den Laborparametern wurden bei allen Patienten mit tumorzellpositivem eiweißarmen Erguss Informationen zu Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz, Lungenembolie, Hypoproteinämie oder aber die Gabe von Diuretika erhoben. Hierbei fand sich insgesamt nur bei fünf Patienten eine kardiale Erkrankung. Dabei handelte es sich um eine dekompensierte Herzinsuffizienz, eine dilatative Kardiomyopathie, in zwei Fällen um eine chronisch ischämische Herzkrankheit mit Vorhofflimmern und einmal um ein Klappenvitium höheren Grades. Zwei Patienten wiesen rezidivierende Lungenembolien in der Anamnese auf. Betrachtet man die sechs Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom näher, konnte lediglich zwei Mal eine kardiale Begleiterkrankung nachgewiesen werden. Bei den übrigen vier Patientinnen konnten keine anderen Begleiterkrankungen eruiert werden. Auffällig hierbei waren jedoch häufig nachlaufende maligne Ergüsse bei nachgewiesener Pleurakarzinose. In der zytologischen Beurteilung wurde mehrfach die Formulierung sogenannter „schwimmender Metastasen“ verwendet, welche schon richtungweisend für die

Tumorentität duktales Mammakarzinom war. In einem Fall eines galligen eiweißarmen Pleuraergusses mit Tumorzellnachweis konnte anamnestisch ein Kolonkarzinom mit Leberfiliae eruiert werden, welche kurz zuvor operativ entfernt wurden. Ein Patient mit metastatischem Pleuraerguss bei einem Immunozytom im Stadium IV hatte lediglich eine leichte Aorten- und Mitralinsuffizienz, weshalb der maligne eiweißarme Erguss durch den Tumor allein begründbar ist. Ein anderer Kasus zeigte ein fortgeschrittenes Magenkarzinom mit malignen Pleuraergüssen beidseits bei ebenfalls nur geringgradiger Mitralinsuffizienz. Bei den 13 Patienten mit einem Bronchialkarzinom ließ sich fast immer ein fortgeschrittenes Tumorstadium (T4) mit multiplen Filiae nachweisen. In einigen Fällen verstarben die Patienten bereits kurz nach der stationären Aufnahme in das Diakoniekrankenhaus, so dass eine weiterführende Diagnostik nicht möglich war. Vier Mal konnte eine schwerwiegende kardiale Erkrankung eruiert werden. In den übrigen Fällen fanden sich keine weiteren Begleiterkrankungen. Eine Thorakoskopie wurde nur einmal bei einem Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom und malignem Pleuraerguss durchgeführt. Hierbei zeigte sich eine massive Pleurainfiltration. Im weiteren Verlauf und nach Beendigung der Polychemotherapie ein Jahr später wies der Patient ein malignes Exsudat und multiple Hirnfiliae auf und verstarb kurze Zeit darauf. Schwerwiegende Begleiterkrankungen, welche die Entstehung des malignen Pleuraergusses mit einem Eiweißgehalt < 30 g/l unterstützen könnten, fanden sich auch bei diesem Patienten nicht. Allein in der Gruppe der Patienten mit einem Bronchialkarzinom Stadium T4 und einem malignen Pleuraerguss verstarben fünf Patienten im weiteren Verlauf des Untersuchungszeitraumes.

4. Diskussion

4.1. Ergebnisse der konventionellen Ergusszytologie im Literaturvergleich

Über die Treffsicherheit der ergusszytologischen Diagnostik von Pleuraergüssen, überwiegend von Exsudaten, fanden sich in den letzten Jahren wenig substantielle Arbeiten, welche sich inhaltlich mit der Bestimmung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem Vorhersagewert sowie der Zahl der zytologisch unklaren Fälle auseinandergesetzt haben. Zwischen den Jahren 1966 und 1985 wurden vier Studien publiziert, die aufgrund ihrer Fallzahlen (über 100) sowie ihrer angegebenen Daten bezüglich der Beurteilung von Pleuraergüssen vergleichbar sind. In den letzten 15 Jahren folgten insgesamt drei weitere Untersuchungen mit vergleichbaren Daten (Tabelle 9). Wichtig für die Beurteilung der Treffsicherheit der Ergusszytologie sind ein vollständiges klinisches und histologisches Follow-up sowie die Angabe über zytologisch unklare Fälle. Ursächlich für die geringe Anzahl von Arbeiten, welche sich mit der konventionellen Pleuraergusszytologie beschäftigen, sind vermutlich zunehmendes Interesse an weiterführenden Betrachtungen von adjuvanten Methoden und Studien über neuere Untersuchungstechniken bei der Diagnostik von Ergussursachen mit wesentlich geringeren Fallzahlen. Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Beurteilung der diagnostischen Treffsicherheit der Ergusszytologie ist der „Goldene Standard“, welcher im Idealfall als histologisch gesichertes Untersuchungsergebnis oder aber durch einen klinisch nachvollziehbaren Krankheitsverlauf vorliegt.

Spriggs und Boddington bemerkten bereits in ihren Untersuchungen, dass dies in der Literatur sehr unterschiedlich gehandhabt wird (Spriggs AI, Boddington MM, 1989). Oft ist die endgültige klinische Diagnose von der zytologischen abhängig, welche aber gerade geprüft werden soll. Im Idealfall ergibt sich im weiteren Krankheitsverlauf eine histologische Beurteilung, welche mit der zytologischen Diagnose verglichen werden kann.

Tabelle 9 - Diagnostische Treffsicherheit der Pleuraergusszytologie (Literaturübersicht)

Autoren	(a) Fälle ges.	(b) gesamt mit maligner Erkr.	(c) Zyto pos.	(d) Zyto unklar	(e) Zyto neg.	(f) gesamt ohne maligne Erkr.	(g) Zyto pos.	(h) Zyto unklar	(i) Zyto neg.	c/b Sensi- tivität	i/f Spezi- fität	c/(g+c) Pos. Vorher- sage- wert	i/(e+i) Neg. Vorher- sage- wert	(d+h)/a % unklarer Fälle
Lopez Cardozo 1966	1248	546	339	29	178	702	2	62	638	62%	91%	99%	78%	7,3%
Lopez Cardozo 1974	2073	989	671	60	258	1084	3	74	1007	68%	93%	99%	80%	6,5%
Spriggs & Boddington 1968	1746	640	349	31	260	1106	3	0	1103	54%	100%	99%	80%	1,8%
Mouriquand et al. 1977	1039	296	200	30	66	743	4	7	732	67%	99%	98%	91%	3,6%
Martensson et al. 1985	247	139	60	16	63	108	0	3	105	43%	97%	100%	62%	7,7%
Nance et al. 1991	385	109	77	9	23	276	0	2	274	71%	99%	100%	92%	10,1%
Motherby et al. 1999	291	88	44	13	31	203	2	4	197	50%	97%	96%	86%	5,8%
Korioth 2001	351	120	65	28	39	203	2	0	189	54%	93%	97%	83%	8,7%
Radusch 2008 (GE>30 g/l)	434	249	176	39	74	146	1	0	145	70%	99%	99%	66%	8,9%
Radusch 2008 (GE<30 g/l)	140	48	26	8	22	84	0	0	84	54%	100%	100%	79%	5,7%

Ansonsten ist der weitere klinische Verlauf als Vergleichsstandard anzusehen. Wenn im Umkehrschluss jedoch nur ergusszytologische Diagnosen mit gesicherter Histologie im Follow-up in die Untersuchung einbezogen werden würden, so würde sich statistisch keine repräsentative Population ergeben, da Patienten mit benignen Ergussursachen ausgeschlossen werden würden.

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Krankheitsverläufe durch detaillierte Analyse der vorliegenden Patientenakten zur Auswertung herangezogen. Bei unvollständigen Daten oder zum Teil fehlenden Akten erfolgte ein Ausschluss aus der Studie. Untersuchungen, welche sich mit Treffsicherheiten von Ergusszytologien beschäftigen, sollten zur besseren Vergleichbarkeit die definierten Maßzahlen Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Prädiktionwert enthalten. Dazu sollten die Ergüsse nach der zytologischen Bewertung in insgesamt vier Gruppen gegliedert werden. Eine Gruppe ohne Nachweis von Malignität, eine Gruppe mit sicherem Tumorzellnachweis und die Gruppe der suspekten bzw. unklaren Fälle, welche wiederum in zwei Untergruppen geteilt wird. Im Vergleich mit ähnlichen Arbeiten zu diesem Thema gibt es leider keine einheitliche Beschreibung dieser zytologisch unklaren Ergüsse bzw. werden sie in einigen Arbeiten gar nicht erwähnt. In der vorliegenden Studie wurden die Formulierungen „böartige Zellen nicht sicher auszuschließen“ und „dringender Verdacht auf Tumorzellen“ für die zwei Untergruppen der zytologisch unklaren Ergüsse benutzt. Dadurch gelingt es gut, eine Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Tumorzellen anzugeben. Nach Spriggs und Boddington ist die unterschiedliche Verwendung der Terminologie die bedeutendste Erklärung für die bestehenden Unterschiede ergusszytologischer Treffsicherheiten (Spriggs AI, Boddington MM, 1989). Lediglich die Arbeiten der letzten Jahre, vornehmlich aus dem Institut für Zytopathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Korioth B, 2001; Motherby H et al., 1999a), lassen sich aufgrund der einheitlichen Verwendung der Terminologie und bestimmten vorgegebenen Maßzahlen gut vergleichen.

In der vorliegenden Studie wurden zur Berechnung der Sensitivität die Anzahl zytologisch unklarer Diagnosen von Patienten mit Malignom in die Gesamtzahl der Patienten mit einem Malignom aufgenommen. Analog dazu wurden zur

Berechnung der Spezifität die Anzahl der zytologisch unklaren Diagnosen der Patienten ohne Malignom mit in die Gesamtzahl aller Patienten mit benigner Grunderkrankung einbezogen. Zudem erfolgte erstmalig eine Aufteilung in Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l und Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen $20 - 30$ g/l. Hieraus ergaben sich für die erstgenannte Gruppe der eiweißreichen Ergüsse eine Sensitivität von 73,8% und eine Spezifität von 99,4%. Der positive Prädiktionwert beträgt in der vorliegenden Studie 99,4%, der negative 66,2%. Würde man die Gruppe der zytologisch unklaren Diagnosen vernachlässigen, ergäben sich daraus völlig andere Werte. Die Sensitivität würde danach nur bei 70,3% und die Spezifität bei 99,3% liegen. Dieses Beispiel unterstreicht die oben aufgeführten Erklärungen zu den unterschiedlichen Literaturangaben bezüglich der Treffsicherheiten. Dass der Gruppe der zytologisch unklaren Fälle (10%) eine weitere wichtige Bedeutung bezüglich der Diagnostik in der Klinik darstellt, zeigt die Tatsache, dass in 75% der suspekten Fälle im Follow-up ein Malignom nachgewiesen werden konnte. In der Gruppe der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen $20 - 30$ g/l ergaben sich nach oben beschriebener Vorgehensweise eine Sensitivität von 55,1% und eine Spezifität von 100%. Der positive Vorhersagewert betrug 100%, der negative 79%. Die zytologisch unklaren Fälle betragen 1,5%.

Insgesamt waren die Ergebnisse, bezogen auf die Untersuchungen der Ergüsse mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l, mit den in der Literatur (Tabelle 9) angegebenen Resultaten vergleichbar. Die dort angegebenen Sensitivitäten der Pleuraergusszytologie rangieren zwischen 43% und 71% mit einem Durchschnitt von 57,3%. Die Spezifitäten liegen zwischen 91% und 100% mit einem Durchschnitt von 96,6%. Die positiven Prädiktionswerte rangieren zwischen 96% und 100% mit durchschnittlich 98,4%, die negativen liegen zwischen 62% und 92% mit einem Durchschnitt von 81,7%. Die Zahl der diagnostisch unklaren Fälle lag zwischen 1,8% und 10,1%, im Durchschnitt 6,4%. Über Treffsicherheiten bei eiweißarmen Pleuraergüssen fanden sich keine direkt vergleichbaren Studien. Oft ist es also anhand der Zytologie schon möglich, eine Tumortypendiagnose und somit einen möglichen Primärtumorsitz anzugeben. Mit einer Spezifität zwischen 93% (Böcking A et al., 2000) und 100% (Atay Z, Topalidis Th, 1994) ist bei dem

zytologischen Urteil „maligner Erguss“ in der Regel immer von einer malignen Ergussursache auszugehen, was sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt.

4.2. Falsch-positive Fälle

In dieser Studie wurde insgesamt ein falsch-positiver Erguss in der Gruppe der Ergüsse mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l beschrieben. Es handelte sich in diesem Fall um einen kardial bedingten Pleuraerguss rechts mit einem Eiweißgehalt von 39,8 g/l, in dem atypische Zellen beschrieben wurden. Im weiteren klinischen Verlauf ergab sich jedoch kein Hinweis auf ein Malignom. Die Patientin litt unter einer ausgeprägten Herzinsuffizienz. Somit handelt es sich offensichtlich um ein sogenanntes Pseudoexsudat. Bei der erneuten retrospektiven Begutachtung dieser Präparate finden sich reichlich reaktiv veränderte Mesothelien und schwere degenerative Zellveränderungen. Es zeigen sich entrundete Zellkerne mit teilweise randständigen Nucleoli, eine Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten des Zellkerns, Mehrkernigkeit und Zellkannibalismus (Abbildung 32 und 33).

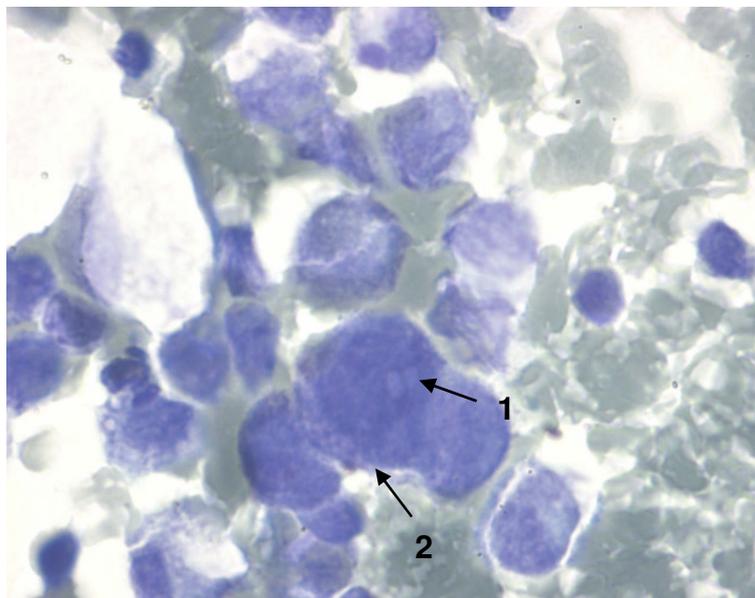


Abbildung 32 – Prominente Nucleoli unterschiedlicher Größe (1) und Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten des Zellkerns (2)

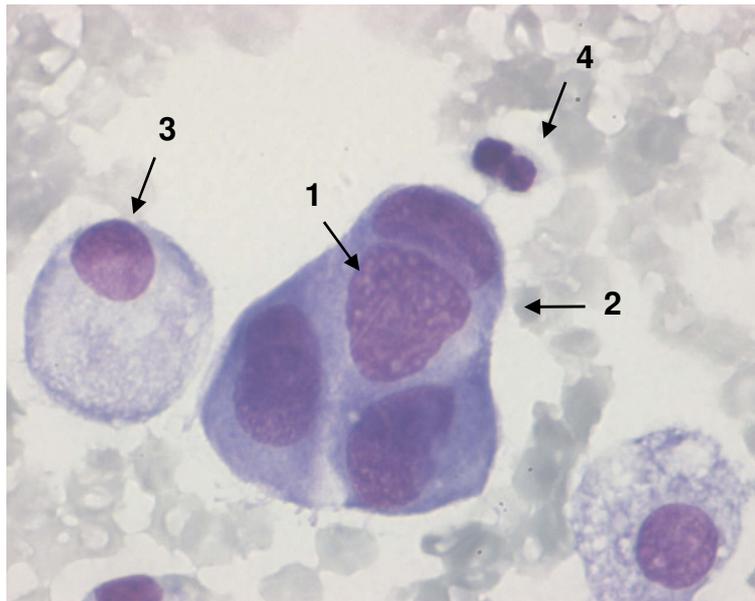


Abbildung 33 – Entrundete Zellkerne (1), randständige Kerne und Zellkannibalismus (2), daneben MPS-Zellen (3) und Lymphozyten (4)

Nach erneuter Betrachtung und in Kenntnis des Krankheitsverlaufes würde man diesen Befund heute trotzdem eher als massiv reaktiv verändert beschreiben. In der Gruppe der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l wurde kein Erguss als falsch-positiv klassifiziert.

Übereinstimmend mit der Literatur kann man schlussfolgern, dass falsch-positive Befunde bei malignen Pleuraergüssen insgesamt in nur sehr wenigen Fällen auftreten (Leonhardt P, 1977).

4.3. Falsch-negative Fälle

In der weiteren Auswertung zeigte sich bei 74 Patienten (26%) in der Gruppe der eiweißreichen Ergüsse, dass zytologisch eine falsch-negative Diagnose gestellt wurde. In der Gruppe der eiweißarmen Ergüsse belief sich die Zahl der falsch-negativen Diagnosen auf 22 (44,9%). Das bedeutet, dass bei diesen Patienten im weiteren Krankheitsverlauf einen den Erguss verursachenden Tumor gefunden wurde, jedoch keine Tumorzellen im Erguss nachweisbar waren. Neben

möglichen Ursachen bei der Probeentnahme, wie ein zu geringes Volumen oder Punktion beim sitzenden Patienten mit Nichterreichen der sich kaudal im Erguss befindlichen Zellen, spielen vor allem ätiologische Faktoren eine Rolle. Nicht jeder Körperhöhlenerguss bei Tumoren ist unmittelbar auf den Mitbefall der serösen Häute zurückzuführen. Es müssen vielmehr auch andere ätiologische Gesichtspunkte berücksichtigt werden, die zweifellos auch eine Erklärung für so genannte falsch negative Tumorbefunde in der Ergusszytologie sind (Leonhardt P, 1977). Diese Faktoren für Pleuraergüsse bei Tumoren in Anlehnung an Ruckes (Ruckes J, 1972) sind nach Leonhardt (Leonhardt P, 1977):

1. Mechanische Faktoren
 - a. Verlegung von Lymphbahnen örtlich oder regional
 - b. Veränderungen im perikapillären Raum durch Tumorbefall direkt oder Veränderungen der Grundsubstanz
 - c. Direkte Zerstörung von Blut- und Lymphgefäßen
2. Wirkung von Tumorzerfallsprodukten
3. Produktion von gefäß- oder gewebsaktiven, hormonähnlichen Substanzen
4. neural-reflektorische Faktoren infolge Reizung von Nerven durch den Tumor
5. entzündliche Reaktionen um den Tumor

Weiterhin ist nicht jeder Tumorergruss durch den Tumorzellnachweis diagnostizierbar, weil die malignen Zellelemente oft die Pleura nicht durchbrechen und so nicht in das Exsudat exfolieren können (Leonhardt P, 1977). Daher spielen erstens die Einsendung möglichst großer und zellreicher Volumina sowie hinreichende klinische Angaben und Fragestellungen seitens des Klinikers eine wichtige Rolle. Hierbei bieten sich dem zytologisch arbeitenden Kliniker, wie es in dieser Studie der Fall war, wesentlich bessere Einflussmöglichkeiten.

Bei einer Sensitivität von 54% (Böcking A et al., 2000) bis 88% (Atay Z, Topalidis Th, 1994) sollten im Anschluss an die zytologische Untersuchung weitere adjuvante Methoden sowie zusätzliche diagnostische Schritte erfolgen. Eine Thorakoskopie beispielsweise ist indiziert, wenn zytologisch keine Tumorzellen nachgewiesen werden können und ein maligner Tumor mit Pleurabefall vermutet wird (Light RW, 2000; Schönfeld N et al., 2007).

4.4. Fehlerquellenanalyse

Eine mögliche Fehlerquelle bei der Beurteilung der Präparate könnte beim Zytologen selber liegen. Durch so genannte „Begutachtungsfehler“ kann es zu Fehlklassifikationen kommen. Diese Anzahl von nicht korrekt bewerteten Fällen kann durch eine noch sorgfältigere Diagnostik und genauere klinische Angaben sowie durch Anwendung adjuvanter Untersuchungsmethoden gesenkt werden. Zudem spielt eine langjährige Erfahrung gerade in der Begutachtung von nicht eindeutigen Befunden eine wesentliche Rolle. Die klinische Bedeutung ist insofern groß, als der Nachweis von Tumorzellen im Pleuraerguss die Prognose der Erkrankung bestimmt und damit auch die Therapie als eine palliative festlegt (Leonhardt P, 1977).

4.5. Adjuvante Untersuchungsmethoden zur Verbesserung der Treffsicherheit

Da es in der Literatur sehr weit divergierende Angaben bezüglich der Sensitivität und der Spezifität in der Ergusszytologie von Pleuraergüssen gibt, wurde in verschiedenen Studien nach zusätzlichen Verfahren gesucht, die zu einer Steigerung der Treffsicherheit führen können. Es existieren inzwischen verschiedene moderne adjuvante Untersuchungsverfahren wie die DNA-Bildzytometrie, die Immunzytochemie und die AgNOR-Analyse zur weiterführenden Diagnostik von Pleuraergüssen (Böcking A et al., 2000). Gerade in Bezug auf zytologisch zweifelhafte Befunde werden sie von einigen Autoren angewandt.

Wie in einer Arbeit von Iwanetz gezeigt werden konnte, ließ sich durch die immunzytochemische Anfärbung von Ergusszellen nach der APAAP-Technik (Alkalische Phosphatase-Anti Alkalische Phosphatase) mit Ber-EP4, einem epithelialen, monoklonalen Antikörper, die Sensitivität in der Diagnostik maligner Ergüsse von 32% auf 56% steigern (Iwanetz S, 1994). Eine Steigerung der

Sensitivität von 53% auf 77% bei zytologisch zweifelhaften Ergüssen konnte durch diese Methode in einer anderen Arbeit ebenfalls nachgewiesen werden (Motherby H et al., 1999b). Mit der DNA-Bildzytometrie, einer Methode zum Nachweis von DNA-Aneuploidie, welche nur in Tumorzellen vorkommt, konnte die Sensitivität im Vergleich zur herkömmlichen Ergusszytologie in den zytologisch unklaren Fällen ebenfalls gesteigert werden (Böcking A et al., 2000). Durch die AgNOR-Analyse lassen sich Nukleolus organisierende Regionen (NOR) auf Chromosomenanschnitten mit Hilfe von Silbernitrat als braun-schwarze Punkte in Zellkernen darstellen. Sie sind Schaltstellen der Regulation der Proteinsynthese (Rüschhoff J, 1992). Durch diese Methode ließen sich sogar noch höhere Sensitivitäten erzielen. Sie stellt daher eine wertvolle adjuvante Methode zur Verbesserung der Treffsicherheit der zytologischen Diagnostik dar (Rohn BL, 2004). Weiterführende Untersuchungen dagegen führten nicht unbedingt zu einer verbesserten Treffsicherheit. Beispielsweise wurde die diagnostische Wertigkeit der Tumormarker TPA-M (Tissue Polypeptide Antigen), CYFRA 21-1 (Cytokeratin 19-Fragment) und CEA (Carcinoembryonales Antigen) im Pleuraerguss und im Serum geprüft. Dabei ergab sich für alle drei Tumormarker ein unbefriedigendes Verhältnis von Sensitivität und Spezifität, so dass sich kein relevanter klinischer Nutzen daraus ergab (Riedel U et al., 1999). Ebenso zeigte sich für die immunzytochemische Untersuchung mit dem Leukozyten-Antikörper Anti-LCA kein diagnostischer Gewinn (Iwanetz S, 1994).

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Treffsicherheit in der Ergusszytologie im Vergleich mit anderen genannten Methoden durchaus steigerbar ist. Jedoch können durch erfahrene und klinisch tätige Zytologen, auch ohne Anwendung adjuvanter und teils sehr kostenintensiver Methoden, eine gute Aussagequalität und eine hohe Treffsicherheit erzielt werden. Die klinische Zytodiagnostik ist zudem eine schnell und einfach durchzuführende Methode zur Beurteilung von Pleuraergüssen, welche sich über viele Jahrzehnte etabliert und weiterentwickelt hat. Sie stellt deshalb eine wesentliche Grundlage in der Ergussdiagnostik dar. Gerade unter Berücksichtigung dieser Faktoren und in Anbetracht der Kostenentwicklung im Gesundheitswesen, sollte diese besondere Bedeutung der klinischen Zytologie bei der Beurteilung von Pleuraergüssen auch in Zukunft im Vordergrund stehen.

4.6. Modifiziertes Transsudat oder eiweißarmes Exsudat ?

Es existiert eine Vielzahl verschiedener Diskussionen zum Thema Klassifizierungsgenauigkeit. Oft gibt es kontroverse Diskussionen bezüglich maligner eiweißarmer Pleuraergüsse. Mehrheitlich wurden nur Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l zur weiteren zytologischen Untersuchung eingesandt und Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt < 30 g/l lediglich klinisch eingeordnet. In vielen Studien wird postuliert, dass es sich bei Pleuraergüssen mit einem Eiweißgehalt < 30 g/l mit Tumorzellnachweis eigentlich um fehlklassifizierte Exsudate handelt (Teklu B, 1999), obwohl die meisten Klassifizierungen nach den allgemein anerkannten Kriterien von Light vorgenommen wurden. Diese Kriterien zur Differenzierung zwischen Transsudat und Exsudat hätten nach Meinung einiger Autoren trotz zahlreicher Vergleiche mit anderen untersuchten Merkmalen weiterhin Bestand (Heffner JE et al., 1997) und seien sehr gut in der Lage, Exsudate von Transsudaten zu unterscheiden (Gouteux-Frezzotti D et al., 2002). Trotzdem wird durch den Begründer selbst in einer Veröffentlichung eingeräumt, dass die alleinige Verwendung der Light-Kriterien nicht in allen Fällen zu einer genauen Unterscheidung zwischen Transsudat und Exsudat führen kann (Light RW, 1997). Bereits in seiner Studie aus dem Jahr 1972 fanden sich maligne Ergüsse mit einem Gesamteiweißgehalt < 30 g/l. Um somit eine bessere Einteilung vornehmen zu können und eine Fehlklassifizierung zu vermeiden, besteht die Möglichkeit weiterer zusätzlicher biochemischer Untersuchungen.

In weiterführenden Arbeiten zu diesem Thema konnte gezeigt werden, dass es sich beispielsweise um einen exsudativen Erguss handelt, wenn die Cholesterolkonzentration im Erguss > 60 mg/dl (Hamm H et al., 1987; Valdes L et al., 1991) bzw. > 45 mg/dl (Costa M et al., 1995) beträgt. Gleiches gilt, wenn der Albumin-Gradient zwischen Serum und Erguss $< 1,2$ g/dl ist (Roth BJ et al., 1990) oder die Ratio des Bilirubins zwischen Erguss und Serum $> 0,6$ liegt (Meisel S et al., 1990). Im Umkehrschluss handelt es sich um ein wirkliches Transsudat, wenn der Albumin-Gradient $> 1,2$ g/dl ist (Romero-Candeira S et al., 2002). Gerade bei Patienten unter Diuretikatherapie, die einen transsudativen Pleuraerguss aufweisen, hat der Albumin-Gradient eine sehr genaue Treffsicherheit (Gonlugur

U, Gonlugur TE, 2005). Ähnlich zum Albumingradienten verhält es sich mit der pleuralen Adenosin-Deaminase (PADA), welche auch gut zur Unterscheidung zwischen Transsudat und Exsudat herangezogen werden kann (Atalay F et al., 2005), da sie deutlich höhere Werte in Exsudaten aufweist (Jadhav AA, Bardapurkar JS, 2007). In den Fällen, in denen es sich nach Meinung einiger Autoren um ein fehlklassifiziertes Exsudat handelt, welches sich als eiweißarmer maligner Pleuraerguss darstellt, scheinen vielmehr zusätzliche Begleitumstände eine Rolle zu spielen und einen wesentlichen Einfluss auf die Proteinkonzentration im Erguss zu nehmen.

Wie in einer Untersuchung von Porcel und Light gezeigt werden konnte, haben die Light-Kriterien eine fast 100%ige Sensitivität bei der Identifizierung eines Exsudates. Jedoch erfüllen nur etwa 20% der Patienten mit einem Pleuraerguss bei gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz nach erfolgter Diuresetherapie die Kriterien eines Exsudates, da es zu Veränderungen der Proteinkonzentration kommen kann (Porcel JM, Light RW, 2006). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass auch bei zytologisch malignen Pleuraergüssen mit einem Eiweißgehalt < 30 g/l häufig andere Nebenerkrankungen parallel auftraten (Light RW et al., 1972; Ashchi M et al., 1998; Moltyaner Y et al., 2000). Hierbei spielen vor allem die Herzinsuffizienz, die obere Einflusstauung, Lungenembolien, aber auch Atelektasen eine wesentliche Rolle, indem sie die Bildung eines eiweißarmen Ergusses unterstützen können (Broaddus VC, 2002). Die Rolle der Lungenembolie ist dabei nur ungenügend geklärt. Neue Studien zeigen anhand einer Auswertung mittels Spiral-CT-Angiographie, dass die Lungenembolie nicht unbedingt mit einem signifikant erhöhten Auftreten eines Pleuraergusses verbunden ist (Broaddus VC, 2002). Bei Atelektasen hingegen führt die Abnahme des intrapleurales Druckes zur Steigerung des Eintritts von Flüssigkeit in den Pleuraspalt und zur Verminderung des Abflusses von Pleuraflüssigkeit, weshalb sich die Wahrscheinlichkeit für eine Ergussbildung erhöht. In einer Studie von Mattison et al. wurde bei 23% der Patienten einer Intensivstation mit Pleuraerguss eine Atelektase als Ursache für den Erguss angenommen, da sich kein anderer Grund fand und sich nach Beseitigung der Atelektase der Erguss vollständig zurückbildete (Mattison LE et al., 1997). Ebenso können maligne Erkrankungen mit der Ausbildung eines eiweißarmen Ergusses verbunden sein (Sahn SA, 1985).

Dabei finden sich auch gehäuft Begleiterkrankungen wie die Herzinsuffizienz. Eine Voraussetzung, unter der maligne Tumoren zu einem Erguss mit einem Eiweißgehalt < 30 g/l führen können, ist beispielsweise der Verschluss eines Bronchus, des lymphatischen Systems oder eine Atelektase. Es besteht allerdings auch die Möglichkeit, dass Malignität ohne das Vorhandensein von Begleiterkrankungen zu einem eiweißarmen Pleuraerguss führen kann. Demzufolge wies ein Patient mit einem metastasierten Kolonkarzinom beidseits maligne Pleuraergüsse mit niedrigem Eiweißgehalt auf, ohne Hinweis auf andere Nebenerkrankungen (Fernandez C et al., 2000).

Im Rahmen dieser Arbeit waren die untersuchten Pleuraergüsse im Wesentlichen mit Hilfe des Eiweißgehaltes und deren Ratio nach den klassischen und allgemein akzeptierten Light-Kriterien in Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l sowie Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l aufgeteilt wurden. Nur in wenigen Fällen lagen daher zusätzliche biochemische Untersuchungen wie Albumin, Bilirubin oder Cholesterol vor. Da die Grenze von 30 g/l jedoch fließend ist und Pleuraergüsse eigentlich traditionell nach ihrem Entstehungsmechanismus eingeordnet werden sollten, könnte es in einigen Fällen auch zu falsch klassifizierten Ergüssen gekommen sein.

Aus diesem Grund galt der Gruppe der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l mit zytologischem Tumorzellnachweis ein besonderes Augenmerk und wurde einer intensiven Betrachtung zur Ätiologie sowie zur Suche nach Begleitumständen wie kardialen Erkrankungen, Lungenembolien, Hypoproteinämien oder einer Diuretikatherapie unterzogen. Hierbei fand sich insgesamt bei lediglich fünf Patienten eine kardiale Erkrankung. Zwei Patienten wiesen rezidivierende Lungenembolien in der Anamnese auf. In einem Fall eines galligen malignen eiweißarmen Ergusses konnte anamnestisch ein Kolonkarzinom mit Leberfiliae eruiert werden, welche kurz zuvor operativ entfernt wurden. Ein Patient mit metastatischem Pleuraerguss bei einem Immunozytom im Stadium IV hatte lediglich eine leichte Aorten- und Mitralinsuffizienz, weshalb der maligne Erguss durch den Tumor allein begründbar war. In einem anderen Fall fand sich ein fortgeschrittenes Magenkarzinom mit malignen Pleuraergüssen beidseits bei ebenfalls nur geringgradiger Mitralinsuffizienz.

4.7. Schlussfolgerungen

Es zeigt sich, dass zusätzliche Begleiterkrankungen das Auftreten eines eiweißarmen maligne modifizierten Pleuraergusses unterstützen können. Jedoch ist auch in vielen der oben aufgeführten Fälle keine andere den Erguss beeinflussende Komponente ersichtlich. Lediglich die vollständige Erhebung von anderen biochemischen Größen, vor allem von LDH in Serum und Erguss sowie des Albumins, könnten einen weiteren wichtigen Hinweis zur Ätiologie des Ergusses geben. Somit muss man annehmen, dass es sich in einigen Fällen um Exsudate mit erniedrigtem Eiweißgehalt handelt.

Mit allen heutigen zur Verfügung stehenden Tests und Strategien kann also nicht immer gleich zwischen Exsudat und Transsudat unterschieden werden. Im klinischen Alltag könnte man daher möglicherweise von einer nicht-dichotomen Aufteilung der Pleuraergüsse in eiweißarme und eiweißreiche Ergüsse vor der zytologischen Betrachtung profitieren und anschließend die Unterteilung sowie Interpretation der Ergebnisse vornehmen (Heffner JE, 2006). Pleuraergüsse sollten daher in erster Linie nach ihrem Entstehungsmechanismus beurteilt werden. In Übereinstimmung mit anderen Autoren (Foresti V et al., 1998) sollte man zudem eine zytologische Untersuchung aller Pleuraergüsse fordern und laborchemische Parameter, an erster Stelle der Eiweißgehalt des Ergusses, als zusätzliche Hilfen bei der weiteren Betrachtung und Einordnung verwenden.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Bedeutung der klinischen Zytologie von Pleuraergüssen und deren Treffsicherheit hinsichtlich der Diagnosestellung unter besonderer Betrachtung der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l untersucht.

Es wurden im Zeitraum von 1996 bis 2000 1201 Pleuraergusszytologien in die Studie eingeschlossen und nach ihrem Eiweißgehalt in drei Gruppen unterteilt. Die Diagnosen wurden histologisch und durch den weiteren klinischen Verlauf gesichert.

In der Gruppe der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l ergaben sich eine Sensitivität von 73,8% und eine Spezifität von 99,4%. Der positive Prädiktionwert belief sich auf 99,4% und der negative auf 66,2%. Die Gesamttreffsicherheit betrug 81%. Gleichermaßen wurden die Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l untersucht. Es konnte eine Sensitivität von 55,1% und eine Spezifität von 100% ermittelt werden. Der positive Prädiktionwert belief sich auf 100% und der negative auf 79,2%. Die Gesamttreffsicherheit betrug 82,1%.

Zur weiteren Untersuchung der Gruppe der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l zählte die detaillierte Betrachtung von Eiweißwert und LDH in Erguss und Serum sowie deren Ratio nach den klassischen Light-Kriterien. Zusätzlich wurden bei den malignen Ergüssen dieser Gruppe Daten zu Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz, Lungenembolie, Hypoproteinämie oder aber die Gabe von Diuretika erhoben. Hierbei fanden sich nur in einigen Fällen schwerwiegende Nebenerkrankungen, welche die Bildung eines eiweißarmen malignen Ergusses unterstützen könnten.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Gruppe von Pleuraergüssen mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l eine relativ hohe Sensitivität und Spezifität. Somit kann man bei dem zytologischen Urteil „maligner Erguss“ in der Regel immer von einer malignen Ergussursache ausgehen. Im Umkehrschluss muss man jedoch sagen, dass ein tumorzellnegativer Erguss ein malignes Grundleiden nicht ausschließt.

Es sollten deshalb im Anschluss an die zytologische Untersuchung weitere adjuvante Methoden sowie zusätzliche diagnostische Schritte erfolgen.

Im Literaturvergleich liegen die Ergebnisse dieser Arbeit über dem Durchschnitt. Vergleichbare Arbeiten zu Treffsicherheiten bei Pleuraergüssen mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l fanden sich nicht.

Bei der Beurteilung von Pleuraergüssen hat die klinische Zytologie weiterhin einen sehr hohen Stellenwert und sollte als etabliertes und zuverlässiges Verfahren auch in Zukunft im Vordergrund stehen. Durch erfahrene und klinisch tätige Zytologen können auch ohne Anwendung adjuvanter und teils sehr kostenintensiver Methoden eine gute Aussagequalität und eine hohe Treffsicherheit erzielt werden. Im klinischen Alltag könnte man zukünftig davon profitieren, alle Pleuraergüsse unabhängig vom Eiweißgehalt zytologisch zu beurteilen und anschließend nach ihrem Entstehungsmechanismus sowie unter Berücksichtigung der klassischen Light-Kriterien in Transsudate und Exsudate einzuteilen.

6. Literaturverzeichnis

Agaba EI, Ekwempu CC, Ugoya SO, Echejoh GO: Meigs' syndrome presenting as haemorrhagic pleural effusion, *West African J Med*, 26, 2007, 3, 253-255.

Antony VB: Pleural disease, *Semin Respir Crit Care Med*, 4, 1995, 259-260.

Antony VB: Pathogenesis of Malignant Pleural Effusions and Talc Pleurodesis, *Pneumologie* 53, 1999, 493-498.

Ashchi M, Golish J, Eng P, O' Donovan P: Transudative malignant pleural effusions: prevalence and mechanisms, *South Med J*, 91, 1998, 1, 23-26.

Atalay F, Ernam D, Hasanoglu HC, Karalezli A, Kaplan O: Pleural adenosine deaminase in the separation of transudative and exudative pleural effusions, *Clin Biochem*, 38, 2005, 12, 1066-1070.

Atay Z, Topalidis Th: Cytodiagnostik der serösen Höhlen, Atlas und Lehrbuch, Pabst-Verlag, Lengerich 1994.

Attanasio A, Bosello G, Infantolino D, Pinarello A, Zappalà G: Advantages and limitations of chemical-morphological examination of pleural fluid, *Minerva Medica* 77, 1986, 679-685.

Bedrossian CWM: Malignant effusions. A multimodal approach to cytologic diagnosis, Igaku-Shoin Medical Publishers, New York – Tokyo 1994.

Böcking A: Standardisierung der zytopathologischen Diagnostik, *Pathol* 19, 1998, 236-240.

Böcking A, Freudenberg N: Standardisierte Befunderstellung in der extragenitalen Zytologie, *Pathol* 19, 1998, 235-236.

Böcking A, Motherby H, Pomjanski N: Treffsicherheit der Ergusszytologie samt adjuvanten Untersuchungsmethoden, *Dt Arztebl*, 97, 2000, 40, 2626-2630.

Broadus VC: Transudative pleural effusion, *Eur Respir Mon*, 22, 2002, 157-176.

Chernow B, Sahn SA: Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients, *Am J Med*, 63, 1977, 695-702.

Classen M, Diehl V, Kochsiek K: *Innere Medizin 3. Auflage*, Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1994.

Costa M, Quiroga T, Cruz E: Measurement of pleural fluid cholesterol and lactate dehydrogenase: a simple and accurate set of indicators for separating exudates from transudates, *Chest*, 108, 1995, 1260-1263.

Dietrich CF, Braden B, Wagner TOF: Thorax- und Lungensonographie, *Dt Ärztebl*, 97, 2000, 3, 103-110.

Fernandez C, Martin C, Aranda I, Romero S: Malignant transient pleural transudate: a sign of early lymphatic tumoral obstruction, *Respir Int Rev Thor Dis*, 67, 2000, 333-336.

Fischnaller M: Ber. 1. Tag Deutsche Gesellschaft für angewandte Zytologie, Dr. E. Mueller, München 1963, 48.

Foresti V, Scolari N, Villa A: Positivity of pleural fluid cytologic examination in transudative pleural effusions, *Chest* 1998, 114, 1798-1799.

Frank W: Diagnostisches Vorgehen beim Pleuraerguss, *Pneumologie*, 58, 2004, 777-790.

Gonlugur U, Gonlugur TE: The distinction between transudates and exudates, *J Biomed Sci*, 12, 2005, 6, 985-990.

Gouteux-Frezzotti D, Bolard F, Ramon PM, Steenhouver F: Etude de différents critères biologiques permettant de distinguer les exsudats pleuraux des transsudats, Biological criteria for distinguishing exudative and transudative pleural effusions. Usefulness in a general hospital, *Rev Pneumol Clin*, 58, 2002, 1, 11-16.

Gosse H: Zytologische Befunde in Pleuraergüssen - Grundsätze der Befundinterpretation, Handout, *Klinische Zytologie in der Pneumologie (Grundlagenseminar)*, 2003, www.diakoniewerk-halle.de/Downloads.

Gütz S: Leistungsdaten der Ergusszytologie, Handout, Thorakoskopiekurs, 2006, www.diakoniewerk-halle.de/Downloads.

Gütz S: Zytologie benigner Pleuraergüsse, Handout, Dritter Kurs Klinische Zytologie in der Pneumologie, 2004, www.diakoniewerk-halle.de/Downloads.

Hamm H, Brohan U, Bohmer R, Missmahl HP: Cholesterol in pleural effusions: a diagnostic aid, *Chest*, 92, 1987, 296-302.

Häußinger K, Kohlhäufel M: Epidemiologie und Diagnostik des Lungenkarzinoms, *Pneumologie*, 59, 2005, 534-548.

Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA: Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. Primary Study Investigators, *Chest*, 111, 1997, 4, 970-980.

Heffner JE: Discriminating between transudates and exudates, *Clin Chest Med*, 27, 2006, 2, 241-252.

Heine R: Pleuraerguss ungeklärter Ursache, Handout, Dritter Kurs Klinische Zytologie in der Pneumologie, 2004, www.diakoniewerk-halle.de/Downloads.

Iwanetz S: Die Leistung immunzytochemischer Methoden in der Ergusszytologie, Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, 1994.

Jadhav AA, Bardapurkar JS: Diagnostic value of adenosine deaminase to differentiate exudates and transudates, *Indian J Physiol Pharmacol*, 51, 2007, 2, 170-174.

Johnston WW: The malignant pleural effusion: a review of cytopathological diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients, *Cancer*, 56, 1985, 905-909.

Joseph J, Badrinath P, Basran GS, Sahn SA: Is the pleural fluid transudate or exsudate?, A revisit of the diagnostic criteria, *Thorax*, 56, 2001, 11, 867-870.

- Kinasewitz GT: Transudative effusions, *Eur Respir J*, 10, 1997, 714-718.
- Koegelenberg CF, Diaconi AH, Bolligeri CT: Parapneumonic pleural effusion and empyema, *Respir Int Rev Thor Dis*, 75, 2008, 3, 241-250.
- Koriath B: Treffsicherheiten der Ergusszytologie in der Routinediagnostik unter Anwendung adjuvanter Methoden, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Universität Düsseldorf 2001.
- Kuntz E: Die Pleuraergüsse. Differentialdiagnose, Klinik und Therapie, München, Urban & Schwarzenberg, 1968, 55.
- Leonhardt P: Atlas der praktischen klinischen Zytodiagnostik bei Erkrankungen im Thoraxbereich, Johann-Ambrosius-Barth, Leipzig 1977.
- Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC jr: Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exsudates, *Ann Intern*, 77, 1972, 507-513.
- Light RW: *Pleural Diseases*, 2nd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1990.
- Light RW: Diagnostic principles in pleural disease, *Eur Respir J*, 10, 1997, 476-481.
- Light RW: Management of pleural effusions, *J Formosan Med Assoc*, 99, 2000, 7, 523-531.
- Light RW: Parapneumonic Effusions and Empyema, *Proc Am Thorac Soc*, 3, 2006, 75-80.
- Light RW: The undiagnosed pleural effusion, *Clin Chest Med*, 27, 2006, 2, 309-319.
- Litwinenko KP: Zytologische Befunde bei malignen Pleuraergüssen, Handout, Klinische Zytologie in der Pneumologie (Grundlagenseminar), 2003, www.diakoniewerk-halle.de/Downloads.

Loddenkemper R: Diagnostik der Pleuraergüsse, Dtsch Med Wschr , 117, 1992, 39, 1487-1491.

Loddenkemper R, Frank W: Die Bedeutung der Pleuraerkrankungen, Pneumologie 58, 2004, 204-205.

Loddenkemper R: Management of malignant pleural effusions, Pneumologie 59, 2005, 120-135.

Lopez Cardozo P: A critical evaluation of 3000 cytologic analysis of pleural fluid, ascitic fluid and pericardial fluid. Acta Cytol, 10, 1966, 8, 455-460.

Lopes Cardozo P: Leistungsfähigkeit der Zytologie bei Pleuraergüssen, Thoraxchirurgie, 22, 1974, 381-386.

Martensson G, Petterson K, Thiringer G: Differentiation between malignant and non-malignant pleural effusion. Eur J Respir Dis, 67, 1985, 326-334.

Mattison LE, Coppage L, Alderman DF, Herlong JO, Sahn SA: Pleural effusions in the medical ICU: prevalence, causes, and clinical implications, Chest, 111, 1997, 4, 1018-1023.

Matzel W: Die Pleurahöhlenergüsse - Klinische Untersuchungen zur aetiologischen Diagnostik, Habilitationsschrift, Berlin, 1966.

Medford A, Maskell N: Pleural effusion, Postgrad Med J, 81, 2005, 702-710.

Meisel S, Shamiss A, Thaler M, Nussinovitch N, Rosenthal T. Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates, Chest, 98, 1990, 141-144.

Moltyaner Y, Miletin MS, Grossman RF: Transudative pleural effusions: false reassurance against malignancy, Chest, 118, 2000, 3, 885.

Motherby H, Nadjari B, Friegel P, Kohaus J, Ramp U, Böcking A: Diagnostic accuracy of effusion cytology. Diagn Cytopathol, 20, 1999a, 6, 350-357.

Motherby H, Friedrichs N, Kube M, Nadjari B, Knops K, Donner A, Baschiera B, Dalquen P, Böcking A: Immunocytochemistry and DNA-image cytometry, II, Diagnostic accuracy in equivocal smears, *Analyt Cell Pathol*, 18, 1999b, 1-8.

Mouriquand C, Augusseau S, Mouriquand J, Breyton M, Paramelle B: Quelques aperçus sur les méthodes d'étude actuelles de la cytologie pleurale. *Rev Franc Mal Resp*, 5, 1977, 2, 113.

Nance KV, Shermer RW, Askin FB: Diagnostic efficacy of pleural biopsy as compared with that of pleural fluid examination. *Mod Pathol*, 4, 1991, 3, 320-324.

Pokieser L, Bernhardt K, Kreuzer A, Schalleschak J: *Klinische Zytologie der Lunge und Pleura, Handbuch und Farbatlas*, Springer-Verlag, Wien 2001.

Porcel JM, Light RW: Diagnostic approach to pleural effusion in adults, *Am Fam Physician*, 73, 2006, 7, 1211-1220.

Reißig A, Kroegel C: *Bildgebung 2005 – Thoraxsonografie*, *Pneumologie*, 59, 2005, 477-484.

Riedel U, Schönfeld N, Savaser A, Serk M, Loddenkemper R: Diagnostischer Wert der Tumormarker TPA-M, CYFRA 21-1 und CEA bei Pleuraergüssen, *Pneumologie* 53, 1999, 471-476.

Rohn BL: *Verbesserung der Treffsicherheit der Ergusszytologie mittels AgNOR-Analyse als adjuvante Untersuchungsmethode*, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2004.

Romero-Candeira S, Hernández L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernández C, Martín C: Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions?, *Chest*, 122, 2002, 5, 1524-1529.

Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH: The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions, *Chest*, 98, 1990, 546-549.

Ruckes J: Aetiology and pathomorphology of pleural effusions, *Prax Pneumol*, 26, 1972, 1-12.

Rüschoff J: Nukleolus Organisierende Regionen (NORs) in der pathomorphologischen Tumordiagnostik, Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart, Jena, New York 1992.

Sahn SA: Malignant pleural effusions, Clin Chest Med, 6, 1985, 1, 113-125.

Schönfeld N, Temme T, Schwarz C, Serke M, Ott S: Modern endoscopic procedures for thoracic diseases, Dt Med Wschr, 132, 2007, 49, 2633-2636.

Schütte W, Blankenburg Th: Diagnostische und therapeutische Konzepte bei Patienten mit Bronchialkarzinom, UNI-MED Science, UNI-MED Verlag Bremen, 2004.

Soost HJ: Lehrbuch der klinischen Zytodiagnostik für medizinisch-technische Assistentinnen, Zytologieassistentinnen und Ärzte, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1978.

Spriggs AI, Boddington MM: The cytology of effusions, pleural, pericardial and peritoneal and of cerebrospinal fluid, 2nd edition, Heinemann London 1968.

Spriggs AI, Boddington MM: Atlas of Serous Fluid Cytopathology: A Guide to the Cells of Pleural, Pericardial, Peritoneal and Hydrocele Fluids. In: Current Histopathology Series, vol. 14. GA Gresham (Ed.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1989.

Teklu B: Cytology on transudative pleural effusions, Chest, 116, 1999, 3, 846-847.

Teshigawara K, Kakizaki S, Horiya M, Kikuchi Y, Hashida T, Tomizawa Y, Sohara N, Sato K, Takagi H, Matsuzaki S, Mori M: Primary Sjogren's syndrome complicated by bilateral pleural effusion, Respirology (Carlton, Vic.), 13, 2008, 1, 155-158.

Valdes L, Pose A, Suarez J: Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates, Chest, 99, 1991, 1097-1102.

Yataco JC, Dweik RA: Pleural effusions: evaluation and management, Clevel Clin J Med, 72, 2005, 10, 854-872.

Zalcman G, Lechapt E, Bergot E: Management of malignant pleural effusion, La Revue du praticien, 57, 2007, 5, 513-523.

7. Thesen

1. Bei der Beurteilung von Pleuraergüssen hat die klinische Zytologie einen sehr hohen Stellenwert und sollte als etabliertes und zuverlässiges Verfahren weiterhin im Vordergrund stehen.
2. Die klinische Zytodiagnostik ist eine einfach durchzuführende und sehr kostengünstige Methode zur Beurteilung von Pleuraergüssen, welche sich über viele Jahre etabliert und weiterentwickelt hat.
3. Die Zytodiagnostik von Pleuraergüssen muss in einer Fachabteilung durchgeführt werden. Eine Einbeziehung von Anamnese, klinischen Symptomen und anderen Untersuchungsergebnissen ist bei der Auswertung der Resultate obligat.
4. Die diagnostische Punktion des Pleuraergusses stellt eine wenig invasive und relativ risikoarme Untersuchungsmethode dar. Sie ist schnell und einfach durchführbar.
5. Untersuchungen, welche sich mit Treffsicherheiten von Ergusszytologien beschäftigen, sollten die definierten Maßzahlen Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Prädiktionwert enthalten.
6. Zur besseren Vergleichbarkeit sollten die Ergüsse nach der zytologischen Bewertung immer in insgesamt vier Gruppen gegliedert werden: eine Gruppe ohne Nachweis von Malignität, eine Gruppe mit sicherem Tumorzellnachweis und eine Gruppe mit zytologisch suspekten Ergüssen, welche sich wiederum in kontrollbedürftige und dringend verdächtige Fälle unterteilt.
7. In der Gruppe der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt > 30 g/l ergaben sich eine Sensitivität von 73,8% und eine Spezifität von 99,4%. In der Gruppe der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l betrug die errechnete Sensitivität 55,1% und die Spezifität 100%.

8. Insgesamt können durch erfahrene und klinisch tätige Zytologen, auch ohne Anwendung adjuvanter und teils sehr kostenintensiver Methoden, eine gute Aussagequalität und eine hohe Treffsicherheit erzielt werden.
9. Die Ergebnisse zeigen, dass man bei dem zytologischen Urteil „maligner Erguss“ in der Regel immer von einer malignen Ergussursache ausgehen muss. Umgekehrt schließt ein tumorzellnegativer Erguss ein malignes Grundleiden jedoch nicht aus.
10. Die Treffsicherheit in der Ergusszytologie ist im Vergleich mit anderen adjuvanten Methoden durchaus noch steigerbar. Ergänzend zur zytologischen Untersuchung sollten deshalb weitere Methoden sowie zusätzliche diagnostische Schritte erfolgen.
11. Etwa 10% aller Ergüsse mit einem Eiweißgehalt < 30 g/l sind maligne. In der Gruppe der Pleuraergüsse mit einem Eiweißgehalt zwischen 20 - 30 g/l wurden sogar 18% maligne modifizierte Ergüsse gefunden. Ihr Auftreten kann nur teilweise durch zusätzliche Begleiterkrankungen erklärt werden. Somit handelt es sich in einigen Fällen am ehesten um eiweißarme Exsudate.
12. Im klinischen Alltag kann man zukünftig davon profitieren, alle Pleuraergüsse unabhängig vom Eiweißgehalt zytologisch zu beurteilen und anschließend nach ihrem Entstehungsmechanismus sowie unter Berücksichtigung der klassischen Light-Kriterien in Transsudate und Exsudate einzuteilen.
13. Durch so genannte „Begutachtungsfehler“ kann es zu Fehlklassifikationen kommen. Somit spielt eine langjährige Erfahrung gerade in der Begutachtung von nicht eindeutigen Befunden eine wesentliche Rolle.

Lebenslauf

Name: Anja Radusch
Geburtsname: Grallert
Geburtstag: 24. März 1978
Geburtsort: Halle (Saale)
Familienstand: verheiratet, eine Tochter

Schulbildung

1984 - 1991 Bernhard-Koenen-Oberschule in Halle (Saale)
1992 - 1996 Elisabethgymnasium in Halle (Saale), Abitur 1996

Ausbildung

09/96 – 02/03 Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Abschluss Staatsexamen 12/02
03/03 - 08/04 Ärztin im Praktikum in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe im Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau
09/04 – 04/07 Assistenzärztin in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau
04/07 – 08/08 Mutterschutzfrist und Erziehungsurlaub
Seit 09/09 Assistenzärztin in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Krankenhauses St. Elisabeth und St. Barbara Halle (Saale)

Halle (Saale), den 27.10.2008

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe.

Ich erkläre, dass ich zu keinem Zeitpunkt weder zu diesem noch zu einem anderen Thema eine Dissertation an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg oder an einer anderen Hochschule eingereicht habe.

Halle (Saale), den 27.10.2008

Anja Radusch

Danksagung

Für die Ermöglichung dieser Arbeit danke ich

Herrn Prof. Dr. med. B. Osten

(Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg).

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Dr. med. R. Heine

(Chefarzt der Medizinischen Klinik des Diakoniekrankenhauses Halle (Saale), Akademisches Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) für die Überlassung des Themas, der Möglichkeit der Durchführung der Untersuchungen, zahlreicher fachlicher Hinweise und der kritischen Durchsicht des Manuskripts.

Für die stetige Hilfe danke ich

Frau Gollmann

(Medizinische technische Assistentin der Medizinischen Klinik des Diakoniekrankenhauses Halle (Saale), Akademisches Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg).

Weiterhin danke ich meiner Familie für die Ermöglichung meines Studiums und ständige Unterstützung.