

Aus dem Institut für Pathologie und Funktionsbereich Cytopathologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Funktionsbereich Cytopathologie
Leiter: Prof. Dr. med. Stefan Biesterfeld

Diagnostische Treffsicherheit der Perikardergusszytologie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Kai Dannenberg

2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Prof. Dr. Biesterfeld

Zweitgutachter: Prof. Dr. Kelm

Für meine Eltern

Zusammenfassung

Aufgrund des erstaunlich spärlichen Auffindens von Aussagen in der Weltliteratur über die Treffsicherheit speziell der Perikardergusszytologie war es umso mehr notwendiges Ziel dieser Arbeit, die diagnostische Treffsicherheit von Perikardergüssen an einem großen Patientenkollektiv zu ermitteln und die spezifischen Ursachen der Ergüsse bei den malignen und bei den benignen Erkrankungen darzustellen.

Hierzu wurden insgesamt 456 Patientenfälle retrospektiv untersucht, deren Auswertung die bisher größte Evaluation zytologischer Treffsicherheit darstellt. Die Fälle stammten aus einem Zeitraum von 2002 bis 2011, bei denen insgesamt über 600 Punktionen durchgeführt worden sind.

Durch ein klinisches und/oder histologisches *Follow-Up* konnten 424 Fälle in dieser Studie ausgewertet werden, welche als Datengrundlage für die ermittelten Werte dienten. Somit lag die Aufklärungsrate durch das *Follow-Up* bei 93,0%.

Es ergab sich eine Gesamttreffsicherheit der zytologischen Diagnostik von 91,7%. Die weiteren Maßzahlen der Treffsicherheit der zytologischen Untersuchung lagen bei 85,5% für die Sensitivität, 97,0% für die Spezifität, 88,9% für den negativen sowie 95,9% für den positiven Prädiktionswert. Ein Vergleich mit der weltweit nur geringfügig vorhandenen Fachliteratur zur Perikardergusszytologie zeigte, dass diese Werte zum einen sehr gut zu den anderen bereits veröffentlichten Studien passen und zum anderen aufgrund der hohen Fallzahl von n=424 verglichen mit durchschnittlich n=62,7 Fällen eine sehr große Aussagekraft besitzen.

Der Vergleich mit Studien, bei denen Ergüsse von Pleura und Peritoneum untersucht wurden, zeigte, dass bei den Perikardergüssen bessere Werte für die Treffsicherheit erreicht werden konnten.

Bei der Auswertung der Ergüsse hinsichtlich der Ätiologie wurden sie in „tumorzell-positive“, sowie „tumorzell-negative“ Gruppen unterteilt. Bei den malignen (hauptsächlich Brust- und Lungentumoren) und nicht-malignen Ergüssen (entzündlich, idiopathisch, iatrogen, systemisch, durch Stauung) war eine typische Verteilung vorzufinden, wie sie auch von der Fachliteratur beschrieben wird.

Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse dieser Studie, dass hinsichtlich der Treffsicherheit die Perikardergusszytologie für Malignitäten hoch spezifisch ist, die Sensitivität sich jedoch mit einer höheren Falsch-Negativ-Rate widerspiegelt (14,5%). Dies zeigt, dass ein an sich negativer Befund ein malignes Geschehen eines Perikardergusses als Differentialdiagnose nicht ausschließt. Zum anderen zeigt diese Rate, dass Optimierungsbedarf vor allem bei den unklaren Fällen vorherrscht. Dieser Bedarf könnte durch adjuvante Untersuchungsmethoden wie die Immunzytochemie erfüllt werden, um für den Patienten das sicherste Ergebnis zu erhalten und die Sensitivität zu verbessern.

Somit liefert letztlich die Perikardergusszytologie eine sichere prätherapeutische Diagnostik, welche komplikationsarm und kostengünstig durchgeführt werden kann und vor allem mit Einsatz von adjuvanten Untersuchungsmethoden, wie die Immunzytochemie eine hohe Treffsicherheit erzielt.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung.....	1
1.2	Perikarderguss.....	2
1.2.1	Anatomie und Physiologie des Perikards.....	2
1.2.2	Allgemeine Pathogenese und Pathophysiologie der Ergussbildung.....	4
1.2.3	Ätiologie	7
1.2.4	Klinik und Diagnose	8
1.2.5	Therapie und Prognose	12
1.3	Ziel dieser Arbeit	13
2	Material und Methoden	15
2.1	Patientenkollektiv	15
2.1.1	Auswahl der Patientenpopulation	15
2.1.2	Geschlechterverteilung	15
2.1.3	Altersverteilung.....	16
2.2	Aufarbeitung des Materials	17
2.2.1	Herstellung der Präparate.....	17
2.2.2	Pappenheim-Färbung (May-Grünwald-Giemsa).....	18
2.2.3	Papanicolaou-Färbung	19
2.3	Durchführung der zytologischen Untersuchung.....	21
2.3.1	Zytologische Beurteilung.....	21
2.3.2	Diagnostische Klassifikation	24
2.4	Adjuvante Methoden der Perikardergusszytologie	25
2.5	Grundlagen der statistischen Datenauswertung.....	25
2.5.1	Kennziffern der statistischen Auswertung.....	25
2.5.2	Einteilung in Wertungskategorien	28
2.5.3	Einteilung in Evidenzlevel.....	28
3	Ergebnisse	31
3.1	Allgemeine Hinweise zur Datenauswertung der Studie	31
3.2	Zytologische Ergebnisse	32
3.2.1	„Tumorzell-negative“ Fälle.....	33
3.2.2	„Zweifelhafte“ Fälle.....	34
3.2.3	„Dringend verdächtige“ Fälle	34
3.2.4	„Tumorzell-positive“ Fälle	35

3.3	Statistische Auswertung der Treffsicherheit der Perikardergusszytologie	35
3.3.1	Auswertung der Ergebnisse bezüglich Wertungskategorie 1	35
3.3.2	Auswertung der Ergebnisse bezüglich Wertungskategorie 2	37
3.3.3	Treffsicherheit bei Patienten mit multiplen Proben	38
3.4	Auswertung hinsichtlich Evidenzlevel.....	39
3.5	Einteilung der falsch-klassifizierten Fälle (nach WK1)	39
3.5.1	Einteilung nach Ergussätiologie	41
3.5.2	Ursacheneinteilung der „tumorzell-negativen“ Ergüsse	41
3.5.3	Ursacheneinteilung der „Tumorzell-positiven“ Ergüsse	45
3.6	Überlebenszeit der Patienten mit „tumorzell-positivem“ Perikarderguss.....	49
4	Diskussion	50
4.1	Einleitung	50
4.2	Begutachtung der eigenen Ergebnisse	51
4.2.1	Berechnung der Treffsicherheit und allgemeine Fehleranalyse	51
4.2.2	Beurteilung der falsch-klassifizierten Fälle	53
4.2.3	Weiterführende Diagnostik bei unklaren Fällen	55
4.3	Kritischer Vergleich mit der wissenschaftlichen Literatur	55
4.3.1	Studien zur Treffsicherheit der Perikardzytologie	55
4.3.2	Vergleichbarkeit der Treffsicherheit der Zytologie von Perikardergüssen, Pleuraergüssen und Aszites	58
4.3.3	Ursachen für unterschiedliche Ergebnisse.....	60
4.4	Einordnung der Ätiologie der Perikardergüsse.....	62
4.5	Prognose und Schlussfolgerungen	65
5	Literaturverzeichnis	67
6	Abbildungsverzeichnis	77
7	Tabellenverzeichnis	78

1 Einleitung

1.1 Einführung

Das Herz gilt als das wichtigste Organ des menschlichen Körpers, welches den gesamten Kreislauf am Leben erhält. Mit einem durchschnittlichen Gewicht von 300 Gramm fungiert das Herz als Pumpanlage, die den Körper- bzw. Lungenkreislauf mit Blut versorgt. Der Körperkreislauf liefert Sauerstoff, Nährstoffe, Elektrolyte und Hormone an alle Zielzellen des Körpers. Kommt es hierbei zu einer Störung im System, kann dies zu einer Schädigung und Beeinträchtigung der zu versorgenden Organe kommen.

Laut dem Statistischen Bundesamt aus dem Jahr 2011 ist in Deutschland beinahe jede zweite Todesursache auf eine Herz-Kreislauf Erkrankung zurückzuführen, welche mit 40,2 % auch die häufigste Ursache darstellt. Der relative Anteil der Männer hieran beträgt 42,5 % und der Frauen 57,5%. Danach folgen als zweithäufigste Todesursache mit über einem Viertel (26,8%) der Sterbefälle maligne Entartungen, woran Männer einen relativen Anteil von 53,8 % und Frauen von 46,2 % stellen. Die darauf folgenden häufigsten Todesursachen stellen Krankheiten des Atmungssystems mit 7,0% und des Verdauungssystems mit 4,8% dar (Statistisches-Bundesamt, 2012).

Der große Anteil der ersten zwei Hauptgruppen der Todesursachen verdeutlicht die Wichtigkeit, bei Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems bestehende Risikogruppen zu erkennen, sie auszuschalten und die klinische Diagnostik voranzutreiben.

Als klinisches Signalzeichen kann in beiden Fällen oft ein Perikarderguss vorzufinden sein. Generell kann das Auftreten eines Ergusses, einer krankhafte Vermehrung der Flüssigkeitsmenge in einer serösen Körperhöhle, ein Symptom einer Vielzahl von unterschiedlichen Erkrankungen sein (Abdallah & Atar, 2014; Bedrossian, 1994; Thümmel et al., 1999). Diese Flüssigkeitsansammlungen können in der Pleurahöhle, in der Bauchhöhle und im Herzbeutel auftreten.

Obwohl es nur wenige Quellen gibt, die Auskunft über die Häufigkeit eines Perikardergusses liefern, ist dieser im klinischen Alltag relativ häufig, wobei kleine Perikardergüsse oft asymptomatisch verlaufen, was auch die Diskrepanz zwischen der

Diagnose in der Klinik (0,1 %) und dem Vorfinden bei Autopsien (2-6%) erklärt (Lorell, 1997).

Problematisch ist in jedem Fall die Erkennung der ursächlichen Grunderkrankung mit darauf aufbauenden therapeutischen Konsequenzen, da die Ätiologie oftmals nicht eindeutig ist. Ein Erguss kann nämlich ursächlich einer Vielzahl von unterschiedlichen systemischen oder lokalen Erkrankungen unterliegen, bei der eine ausreichende diagnostische Interpretation eine entscheidende Rolle spielt, da häufig Ergüsse seröser Körperhöhlen, wie die des Perikards, Erstsymptome einer bis dahin noch nicht festgestellten Erkrankung sind oder eine weitere Ausdehnung eines malignen Geschehens kennzeichnen. So sind neben den nicht-tumorösen Erkrankungen am Herzen, wie z.B. einem Myokardinfarkt oder einer Linksherzinsuffizienz, auch Erkrankungen malignen Ursprungs rein klinisch nicht auszuschließen.

Als eine der ersten Untersuchungstechniken zur Abklärung einer Ergussursache ist die Zytologie zu nennen, welche als wichtigste Aufgabe die Differenzierung zwischen Malignität und Benignität der Zellen in der Ergussflüssigkeit liefert. Im Falle eines malignen Geschehens können zudem Aussagen zum Tumortyp und zur Organzugehörigkeit getroffen werden. Eine Behandlung besteht dann in der Linderung der zugrundeliegenden Ursache mit Kombination aus der Ergussanalyse und Korrelation mit komorbiden Erkrankungen. Wegen der klinischen Bedeutung spielt die Treffsicherheit der zytologischen Abklärung eine große Rolle.

1.2 Perikarderguss

1.2.1 Anatomie und Physiologie des Perikards

Bereits 1898 wurde festgestellt, dass das Perikard einen zwei-schichtigen Beutel darstellt, der das Herz von der Spitze bis hin zu den großen Blutgefäßen ummantelt. Zum einen gibt es das *Pericardium fibrosum*, welches die äußerste Schicht darstellt. Diese Schicht ist an der unteren Spitze mit dem Diaphragma und an der Seite mit der Pleura verwachsen. Dadurch ist der Herzbeutel in seiner Position festgelegt und

limitiert durch die relative Unnachgiebigkeit die akute Ausdehnung des Herzens (Bernard, 1898).

Zum anderen gibt es das *Pericardium serosum*, welches, wie alle serösen Häute aus zwei Schichten besteht. Die *Lamina parietalis* ist fest mit dem *Pericardium fibrosum* verbunden, während die *Lamina visceralis* dem Herzen direkt anliegt und auch Epikard genannt wird (LeWinter & Kabbani, 2005; Spodick, 1992).

Zwischen diesen zwei Blättern befindet sich ein feiner Spalt, die Perikardhöhle. Diese ist mit einer kleinen Menge klarer Flüssigkeit gefüllt. Physiologisch beträgt das Flüssigkeitsvolumen 15 bis 50 ml und ist ein Ultrafiltrat des Plasmas (Lorell, 1997; McKenna et al., 1985). Die Oberfläche des Perikards beträgt ca. 300cm² (Hort & Braeun, 1962). In Abbildung 1 ist eine schematische Darstellung des Herzens mit Perikard zu erkennen:

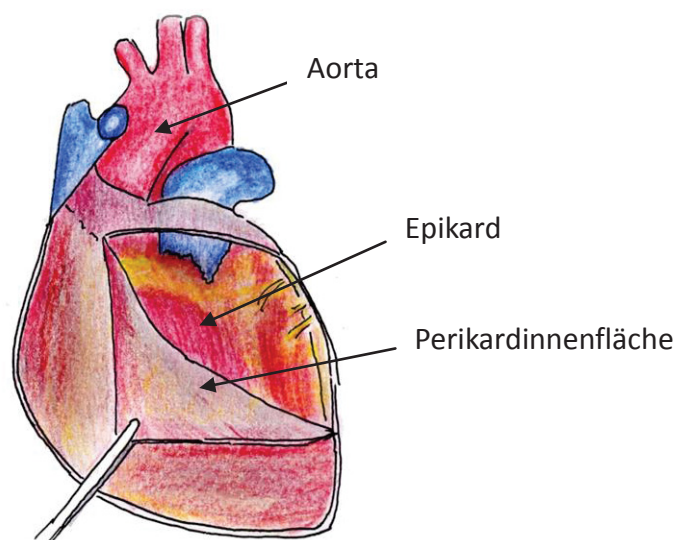


Abb. 1: Schematische Darstellung des Herzens mit aufgeklapptem Perikard

Grundsätzlich sind folgende Funktionen der Perikardflüssigkeit aufzuzählen (Erdmann, 2011):

- Die Flüssigkeit innerhalb der Perikardhöhle kompensiert den Reibungswiderstand zum schlagenden Herzen.

- Das Herz wird durch die feste Verbindung des Perikards am Diaphragma und der Pleura fixiert, wodurch wichtige anatomische Strukturen (Brustbein, große Gefäße und der Raum zwischen den beiden) stetig in der gleichen Position zum Herzen stehen.
- Andere Organe des Brustraums werden durch das Perikard anatomisch zum Herzen abgegrenzt.
- Eine Überdehnung des Herzens wird bei starker körperlicher Aktivität durch den kaum nachgiebigen Aufbau des Perikards verhindert.
- Bei verändertem Blutdruck oder veränderter Atmung, wodurch Schwankungen des Auswurfvolumens entstehen können, führt die Fixierung zu einer Angleichung der Auswurfmenge der rechten und linken Herzkammer.
- Durch die nur schmale spaltförmige Verbindung zwischen Epikard und Perikard kann bei einer Herzschwäche durch diesen anatomischen Aufbau passiv die Dehnung der Herzmuskelfasern aufrechterhalten bleiben.
- Das Perikard kann als immunologische Barriere, ein schnelles direktes Übertreten von Entzündungen und Tumoren auf das Myokard verhindern.

Letztlich kann auch ein angeborenes Fehlen des Perikards vorkommen, wobei dies teilweise oder vollständig ausgeprägt sein kann. Klinisch ist dies jedoch häufig beschwerdefrei. In wenigen Fällen kann es beim vollständigen Fehlen bei übermäßigen Herzbewegungen zu Brustschmerzen oder Atemnot kommen. Im Falle eines unvollständig angelegten Perikards kann es zu weitaus schwerwiegenderen Komplikationen kommen, die von der Strangulierung des Herzmuskels bis zum möglichen Tode führen können (Kim et al., 2010; Montaudon et al., 2007).

1.2.2 Allgemeine Pathogenese und Pathophysiologie der Ergussbildung

Das Perikard wird im Wesentlichen durch die Äste der A. thoracica und der A. phrenica superior versorgt und enthält somit eine Endstrombahn. Diese Endstrombahn reagiert empfindlich auf toxische Metabolite, Störungen des hydrostatischen und onkotischen Drucks, was folgend zu einer Ausbildung eines Ergusses führen kann (Thümmeler et al., 1999).

Bei einem Tumorbefall des Perikards ist die Ursache für die Ergussentstehung vor allem durch die Irritationen der Serosa und einer Akkumulation dieser Flüssigkeit durch Obliterationen der Venen und Lymphgefäße sowie Störungen des Gleichgewichtes zwischen der kapillären Filtration und dem hydrostatischen und onkotischen Druck bei der lymphatischen Drainage des Perikards zu begründen (Hossfeld & Gatzemeier, 1988; Katz et al., 1996).

Bei chronischer Entstehung bleibt vor allem der Perikarderguss in den meisten Fällen asymptomatisch. Hierbei kann sich eine Flüssigkeitsmenge von 2 l ansammeln.

Bei schnellen intraperikardialen Druckerhöhungen kann schon bereits ein Erguss mit einem Flüssigkeitsvolumen von 80 ml zu Beschwerden führen. Wird der intraperikardiale Druck größer als der diastolische im rechten Vorhof, kommt es zu einer Kompression des Herzens und damit zu einer Verminderung des Schlagvolumens. Ein solcher hämodynamisch relevanter Erguss erfordert eine schnelle Intervention zur Verminderung weiterer Komplikationen, da die oben genannten Funktionen der physiologischen Perikardflüssigkeit durch den erhöhten Druck aufgehoben werden und es somit zu einer pathologischen Belastung des gesamten Kreislaufs mit möglichen ischämischen Schädigungen durch minderperfundierte Organe kommt (Erdmann, 2011).

Zusammengefasst wird die Entstehung eines pathologischen Ergusses vor allem herbeigeführt durch:

- einen reduzierten onkotischen Druck, erhöhten Venendruck, oder erhöhten hydrostatischen Druck in den Kapillaren,
- Einblutungen (z.B. bei Leukämien, äußeren Verletzungen),
- Entzündungen,
- Toxische Metabolite,
- oder andere Ursachen, z.B. bei Kompression durch eine naheliegende Raumforderung.

Auf alle serösen Körperhöhlen bezogen, wird zusätzlich klinisch unterschieden zwischen Transsudaten und Exsudaten. Diese Einteilungen sind für die spätere Diagnose von Seiten des Kliniklers wichtig, haben allerdings keinen Einfluss auf die zytopathologische Diagnostik und werden daher in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Zudem wird in vielen Studien berichtet, dass in Bezug auf den Perikarderguss keine Unterscheidung durchzuführen ist und die Einteilung in Transsudat und Exsudat letztlich nur bei Pleuraergüssen oder Ascites eine größere Rolle zur Ursachenfindung zu spielen scheint (Light, 1997).

Beispielsweise zeigten sich in einer Studie mit 120 Patienten mit Perikardergüssen unterschiedlicher Ätiologie keine Unterschiede hinsichtlich des absoluten und relativen Eiweißgehalts und der Zellanzahl und somit auch nicht hinsichtlich Transsudat und Exsudat (Ben-Horin et al., 2007). Auch in einer weiteren Studie von Meyers et al. zeigte sich, dass weder durch das Volumen noch die äußere Erscheinung eine Unterscheidung zwischen Transsudat und Exsudat getroffen werden konnte. Hinsichtlich des Leukozytengehalts wurde jedoch bei den Exsudaten ein gering höheres Aufkommen festgestellt (Meyers et al., 1997).

Zur Vollständigkeit erfolgt hier eine kurze Erläuterung der allgemeinen Einteilung:

Transsudate entstehen, wenn es zu einer Stauung z.B. im Rahmen einer Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz kommt. Dadurch kommt es zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen dem onkotischen und hydrostatischen Druck. Von der Zellzusammensetzung betrachtet, sind die Transsudate meist zellarm mit einem geringen Eiweißgehalt ($<30\text{g/l}$) und einem geringen spezifischem Gewicht ($<1,015\text{g/l}$).

Exsudate entstehen, wenn es zu einer erhöhten Kapillarpermeabilität für Proteine und Zellen im Rahmen eines entzündlichen Prozesses kommt. Der Erguss ist entsprechend zell- und eiweißreich ($>30\text{g/l}$). Das spezifische Gewicht liegt in diesem Fall bei mehr als $1,015\text{g/l}$. Ein Beispiel für einen entzündlichen Prozess am Herzen wäre eine Myokarditis oder Perikarditis. Durch die Behinderung des Lymphabflusses durch Tumorzellen kann es ebenfalls zur Bildung eines Exsudats kommen.

1.2.3 Ätiologie

Die Ursachen eines Perikardergusses können zahlreich sein, wobei die Diagnose eines Ergusses durch moderne Verfahren schnell gestellt werden kann. Die Ursachenfindung der pathologischen Flüssigkeitsansammlung ist jedoch viel schwieriger. Häufig tritt der Erguss als Erstmanifestation verschiedener Grunderkrankungen auf.

Die Ergüsse lassen sich hinsichtlich ihrer Genese in zwei wesentliche Gruppen einteilen, nämlich in tumorzell-negative und tumorzell-positive Ergüsse. 1957 wurde bereits bei 500 durchgeführten Biopsien von Patienten, die an verschiedenen Malignomen verstorben waren, in 21% der Fälle eine Perikardbeteiligung festgestellt (Bisel et al., 1953). Laut einer weiteren Studie ist bei den seltenen Metastasen im Herzmuskel das Perikard zu 70% mitbetroffen (Press & Livingston, 1987), wobei die Häufigkeit von Metastasierungen des Herzens durch die verbesserte Therapie und die Verlängerung der Überlebenszeit zuzunehmen scheint (Fiala & Schneider, 1982; Maisch et al., 2010). In einer neueren Studie von 1997 wird die Fallzahl von 1953 bestätigt. Hier wurde eine maligne Perikardbeteiligung bei Tumorpatienten in 15-30% der Fälle festgestellt (DeCamp et al., 1997).

In den Fünfzigerjahren wurde bereits festgestellt, dass Metastasen aufgrund der Topographie am häufigsten (75%) von Mamma und Lunge ausgehen (Young & Goldman, 1954) und auch in neuen Studien wird diese Aussage bestätigt. In diesen Studien sind die häufigsten Gründe für maligne Ergüsse Metastasen aus Lunge (34-76%) und Mamma (10-17%) (Dequanter et al., 2008; Gornik et al., 2005; Kim et al., 2010).

Ein Hauptvertreter der tumorzell-negativen Ergüsse sind die idiopathischen Ergüsse (Abdallah & Atar, 2014; Fernandes et al., 1998; Rashed et al., 2007). Diese stellen in vielen Fällen die unbefriedigende Diagnose am Ende einer langen Abklärung dar.

In einigen amerikanischen Studien findet man das HI-Virus als Ursache für das Auftreten von abnormen Flüssigkeitsansammlungen und wurde nach Kwan et. al in bis zu 35% der Fälle verantwortlich gemacht (Kwan et al., 1993). In europäischen Studien wird HIV jedoch selten ursächlich erwähnt.

Da die Auslöser für eine pathologische Vermehrung des intraperikardialen Volumens so zahlreich sein können, ist eine Abklärung und Nachkontrolle jedes noch so kleinen Ergusses dringend zu empfehlen.

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Ursachen nach der Häufigkeit von Perikardergüssen, wobei die erste Gruppe 50-80% der Ursachen für einen Perikarderguss ausmacht.

Tabelle 1: Ursachen eines Perikardergusses; modifiziert nach (Abdallah & Atar, 2014; Thümmeler et al., 1999)

Häufigste Ursachen	Neoplasien (insbesondere Lungen-, Mamma- und Ovarialkarzinome, Leukämie, Lymphome), idiopathisch, Urämie
Häufige Ursachen	Infektionen (bakteriell, viral), Thoraxtraumata, iatrogen, Myokardinfarkt, autoimmun (SLE, akutes rheumatisches Fieber), AIDS
Weniger häufige Ursachen	Tbc, Lungenembolie, Arzneimittel, Parasiten, Radiatio
Seltene Ursachen	Chyloperikard, Syphilis, Pilzinfektionen, Diabetes mellitus, Sarkoidose

1.2.4 Klinik und Diagnose

Bei geringer Menge oder bei chronischer Entwicklung verläuft ein Perikarderguss, welcher generell in jedem Alter auftreten kann, häufig ohne Kompression des Herzens und damit oft symptomlos. Ein Hinweis auf eine abgelaufene Perikarditis ist ein dumpfer Schmerz, der typischerweise in den Nacken und den M. trapezius ausstrahlt. Beim Vornüberbeugen kann dieser auch abnehmen (Fowler, 1985).

Wie in Tabelle 2 ersichtlich, kann sich ein Erguss bei deutlicher Kompression (Tamponade des Herzens) vielfältig klinisch bemerkbar machen. Bei beginnender Kompression des Herzens kann sich im Verlauf eine Herzinsuffizienz entwickeln, sowie Dyspnoe, Orthopnoe, Hepatomegalie, erhöhter Jugularvenendruck und arterielle Hypertension können auftreten (Jneid et al., 2007; Wilkes et al., 1995). Allgemeine

Symptome wie Gewichtsverlust, Schwäche und Appetitsverlust können ebenfalls beobachtet werden. Im schlimmsten Fall kann eine akute Herz tamponade durch die Kompression schnell zum Tode führen (Kim et al., 2010).

Tabelle 2: klinische Symptome einer Herz tamponade (Guberman et al., 1981)

Erhöhter jugularvenöser Druck	100%
Pulsus paradoxus	98%
Atemfrequenz >20/min	80%
Herzfrequenz > 100/min	77%
Systol. Blutdruck < 100 mmHG	64%
Abgeschwächte Herztöne	34%
Perikardreiben	29%
Elektr. Alternans (P, QRS, T)	20%

Für die Ursachenfindung der pathologischen Vermehrung der Perikardflüssigkeit sollte eine ausführliche Diagnostik bei Ausschluss einer akuten Tamponade betrieben werden, welche im Nachfolgenden beschrieben wird.

Anamnese

Die Anamnese soll Auskunft über den Zeitpunkt und Verlauf der Erkrankung geben. Vorerkrankungen und Vorbehandlungen können ebenfalls einen Hinweis auf die Herkunft des aktuellen Beschwerdebildes geben.

Körperliche Untersuchung

Eine gründliche körperliche Untersuchung mit Erfassung allgemeiner Patientenparameter (Gewicht, Größe), Messung der Vitalfunktionen, Inspektion (z.B. vermehrte Jugularvenenfüllung), Auskultationen (leise Herztöne) oder Palpation. Im EKG können zudem Veränderungen der Ableitungen festgestellt werden. In der Regel ist hier der QRS-Komplex betroffen.

Nach einer Zusammenstellung der Daten aus der Literatur weisen nach einer Studie von 1988 78% der Patienten mit kardialen und 68% der Patienten mit perikardialen Metastasierungen keine Symptome auf (Hossfeld & Gatzemeier, 1988). Wobei Dysphagie, Schluckauf, Heiserkeit und Husten im Vordergrund stehen (Burazor et al., 2013).

Laborparameter

Als Basis werden die üblichen Laborparameter (Elektrolyte, großes Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Gerinnungsparameter, Leberblock, Nierenparameter, Glukose, Cholesterin, Triglyzeride, Herzinfarktenzyme) erhoben. Bei Auffälligkeiten können diese dann durch weiterführende Testverfahren geklärt werden (Thümmeler et al., 1999).

Bildgebende Diagnostik

Röntgenologisch ist im Röntgenthorax eine vergrößerte Herzkontur ersichtlich, wobei es erst ab einem Volumen von 250 ml zu einer Veränderung des Herzschattens kommt (Lorell, 1997). Ist zudem ein klares Lungenfeld erkennbar, ist dies ein wichtiges differentialdiagnostisches Zeichen einer Linksherzinsuffizienz. Weitere ergänzende Untersuchungsmethoden, die einen dreidimensionalen Eindruck vermitteln, bieten die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT), wobei die Aussagekraft des CT durch Gabe von Kontrastmittel bei Bedarf erhöht werden kann (Rajiah, 2011).

Die Diagnose, Lokalisation und Bestimmung der Größe des Ergusses erfolgt wie bereits in den 70er Jahren durchgeführt, heute standardisiert echokardiografisch (Friedman et al., 1979; Imazio, Mayosi, et al., 2010). Auch Verlaufskontrollen erfolgen aufgrund der unkomplizierten, schnellen und vor allem nicht-invasiven Methode mittels Herzultraschall. Letztlich folgt dann die ultraschallgesteuerte Perikardpunktion (Perikardiozentese), bei der zusätzlich zum Abziehen der Flüssigkeit der intraperikardiale Druck gemessen werden kann. Die gewonnene Flüssigkeit kann dann zytologisch untersucht werden, wobei darauf zu achten ist, dass die Punktionsmenge möglichst groß ist (siehe unten).

Zytologische Untersuchung

Bei der echokardiographiegesteuerten Perikardpunktion, welche minimal-invasiv ambulant durchführbar ist (Motherby, Kube, et al., 1999), werden die Zellen durch Erzeugung von Unterdruck in die Nadel aspiriert, wobei eine Provokation von Fernmetastasen durch verschleppte maligne Zellen nicht zu befürchten ist (Dietrich & Nürnberg, 2011; Tsang et al., 2002). Um eine möglichst hohe Treffsicherheit zu erreichen ist für zytologische Untersuchungen ein Volumen von mindestens 50-100ml erforderlich, welches vom tiefsten Punkt der Körperhöhle stammen soll, da die Zellen der Schwerkraft folgend dorthin sedimentieren. So kann die diagnostische Treffsicherheit des Ergussmaterials optimiert werden, da sie stark von der Menge des Untersuchungsmaterials und der Zellkonzentration abhängig ist (Motherby, Nadjari, et al., 1999). Um mikroskopische Veränderungen und Austrocknungen zu verhindern, ist des Weiteren darauf zu achten, dass das zu untersuchende Material möglichst innerhalb eines Zeitraums von zwei bis drei Tagen bei Raumtemperatur dem Labor zugesendet wird. Sollte dies nicht möglich sein, sollte das Ergussmaterial vor Ort zentrifugiert werden (500g/5min). Die danach hergestellten Ausstrichpräparate vom Sediment (Siehe Kapitel 2.2) sollten dann dem Labor zugestellt werden. Eine schnelle Einsendung sollte immer angestrebt werden, da frisches Material für weitere Zusatzuntersuchungen wie z.B. Immunzytochemie oder DNA-Zytometrie, besser geeignet ist, wobei die adjuvanten Verfahren eine gezielte Diagnosefindung ermöglichen (Karatolios et al., 2011; Maisch et al., 2010).

Informationen über die Anamnese, klinische Befunde (Stauung, Herzinsuffizienz, Tumor) und Verdachtsdiagnosen sollten in jedem Fall durch den Kliniker mitgeteilt werden, da diese für die Interpretation der Zytologiebefunde einen entscheidenden Hinweis liefern kann. Auch Vorbehandlungen oder durchgeführte therapeutische Maßnahmen wie Radio- oder Chemotherapie sollten unbedingt erwähnt werden, da diese im Körper Zellveränderungen verursachen können, die bei der Befundung mit Krebszellen verwechselt werden können.

1.2.5 Therapie und Prognose

Bei direkter Belastung des Herzens mit entweder drohender oder bereits bestehender Tamponade, besteht das im Vordergrund stehende primäre Ziel in der Dekompression mittels Entfernung der pathologischen Flüssigkeitsansammlung. Die hierbei häufigste und vor allem älteste Methode, welche schon 1840 erstmalig von Franz Schuh beschrieben wurde (Lorell, 1997), ist die perkutane Perikardpunktion, welche sowohl therapeutischen als diagnostischen Zwecken dient (Talreja et al., 2008). Heutzutage wird sie seit 1979 in Verbindung mit der Echokardiografie als so genannte echokardiografiegesteuerte Perikardpunktion in den Kliniken durchgeführt (Imazio, Brucato, et al., 2010; Tsang, Freeman, et al., 1998). Diese kosteneffektive und für den Patienten komfortable Maßnahme erzielt eine Erfolgsrate für eine gesicherte Punktion von 93 bis 99% (Tsang, El-Najdawi, et al., 1998).

Die Komplikationen bei einer Punktion sind daher eher gering. Laut Studien sind die häufigsten Risiken Punktionen des rechten Ventrikels (3-10%), Pneumothorax (1-2%), Schock (<1%) und ventrikuläre Arrhythmien, wobei alle genannten Komplikationen keine weiteren klinischen Konsequenzen von sich zogen (Merce et al., 1998; Tsang, El-Najdawi, et al., 1998; Vayre et al., 1998).

Als weitere häufige Maßnahme ist in schweren und vor allem rezidivierenden Fällen Perikardektomie zu nennen, welche vornehmlich in der Behandlung einer akuten konstriktiven Perikarditis oder als therapeutischer Ansatz bei malignen Ergüssen zum Einsatz kommt (Imazio et al., 2007; Laham et al., 1996).

Die weitere Therapie der tumorzell-negativen Ergüsse sieht die Ausschaltung des auslösenden Reizes vor, wie zum Beispiel eine Antibiotikatherapie bei einer bakteriellen Entzündung. Die Prognose dieser Ergüsse ist als gut einzuschätzen, wenn auch in seltenen Fällen die Komplikation der Herzbeuteltamponade eines tumorzell-negativen Ergusses letal enden kann. Eine lückenlose, regelmäßige Kontrolle ist in jedem Fall nötig.

Hinsichtlich des Erfolgs ist die Behandlung maligner Ergüsse nach zytologischer Diagnose weitaus schwieriger. Die Therapie umfasst neben den oben genannten operativen Eingriffen bei Bedarf eine systemische oder lokale Chemotherapie, wobei in vielen Fällen nur noch palliative Maßnahmen durchgeführt werden können (Martinoni

et al., 2004). Die Prognose eines malignen Ergusses ist in der Literatur jedoch letztlich nicht deutlich geklärt, wobei feststeht, dass eine Perikardbeteiligung in der Regel als Spätmanifestation einer Erkrankung vorkommt und damit die therapeutische Breite bereits stark eingeschränkt ist. In einer Studie, die bereits schon 1965 veröffentlicht wurde, wird berichtet, dass zwei von 15 entlassenen Patienten überleben (Goldman & Pearson, 1965). Andere Studien aus dieser Zeit berichten über eine durchschnittliche Überlebensrate von elf Monaten nach Diagnosestellung (Smith et al., 1974; Spodick, 1967). Trotz der modernen Ära der Chemotherapie untermauern auch neue Studien (siehe Tabelle 3) die kurze Überlebenszeit nach Diagnosestellung.

Das primäre Ziel ist es letztlich, die Malignität möglichst frühzeitig zu entdecken, da das Überleben hauptsächlich vom Zeitpunkt der Entdeckung der Krebserkrankung abhängt. Denn je früher der Krebs erkannt wird und eine qualifizierte Therapie durchgeführt wird, desto größer ist die Aussicht auf einen Heilerfolg (Chhieng et al., 2000).

Tabelle 3: Durchschnittliche Überlebenszeit bei malignen Perikardergüssen

Autor	Periode	Überlebenszeit in Wochen
(Garcia-Riego et al., 2001)	1977-2001	17,2
(Gornik et al., 2005)	1999-2003	15,1
(Dequanter et al., 2008)	1999-2004	16
(Kim et al., 2010)	2001-2007	32

1.3 Ziel dieser Arbeit

Die Untersuchung von Perikardflüssigkeiten gehört mit zu den Routineanwendungen der Zytopathologie. Aus dem Jahre 2002 bis 2011 zählt das Institut für Pathologie – Funktionsbereich Cytopathologie der Universität Düsseldorf derzeit knapp über 600 Fälle von insgesamt 456 Patienten, in denen native Flüssigkeit zu diagnostischen Zwecken eingesandt worden war.

Ihre Aufarbeitung umfasste die Anfertigung von MGG-gefärbten luftgetrockneten und nach Delaney-Fixation Pap-gefärbten Sedimentausstrichen.

Dieses große Kollektiv bedarf nun der klinischen Aufarbeitung, insbesondere in Sinne eines *Follow-Ups*. Die Sensitivität und Spezifität der zytologischen Untersuchung sind nämlich bei dieser Anwendung in der eigenen Einrichtung noch nicht untersucht und auch in der Weltliteratur, verglichen mit Pleuraergüssen oder Aszites, eher spärlich wiedergegeben.

Bereits 1972 gab es von Zipf & Johnston eine erste Studie zur Treffsicherheit der Perikardergusszytologie. Drei weitere Studien folgten erst im Laufe der 1980er Jahre von Posner et al., Reyes et al. und Meyers & Bouska und später mit Malamou-Mitsi et al. von 1996. Im Jahr 2013 wurde eine weitere Studie von Dragoescu vorgestellt.

Diese zum Teil mit einer geringen Fallzahl (die kleinste Studie besteht aus 9 Fällen) versehenen sieben Studien, geben beispielhaft die wenigen nennenswerten vergleichbaren Treffsicherheitsstudien zur Perikardergusszytologie wieder. Bei Betrachtung der Studien mit mindestens 50 Fällen zeigt sich ein Spielraum von 71%-92% für die Sensitivität und 97%-100% für die Spezifität.

In der vorliegenden Arbeit soll anhand des klinischen Verlaufs nunmehr die Treffsicherheit der Perikardzytologie mit einem großen Patientenkollektiv untersucht werden, wobei die klinischen Daten der Patienten, die Histologiebefunde der beteiligten Institute für Pathologie und gegebenenfalls weitere Laborbefunde zu Grunde gelegt werden sollen.

Dazu gilt es, insbesondere maligne Ergüsse definierten Primärtumoren im Sinne einer Perikardkarzinose zuzuordnen, ebenso verdächtige Ergüsse nach der Frage, ob sie sich letztendlich als Tumorursachen erklären ließen, zu untersuchen und ferner, die als gutartig spezifizierten Ergüsse am Verlauf zu validieren und gegebenenfalls bezogen auf eine Vorerkrankung wie zum Beispiel Myokarditis, fortgeleitete Pneumonie oder iatrogene Verletzungen zu spezifizieren.

Ziel ist es, die Treffsicherheit durch die Entwicklung von Daten zur Sensitivität, zur Spezifität sowie zum positiven und negativen Prädiktionswert zu bestimmen, die Ergebnisse auf ähnliche Arbeiten an Perikard (s.o.), Pleura und Ascites zu beziehen und sie in den Kontext der wissenschaftlichen Literatur einzuordnen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Auswahl der Patientenpopulation

Bei der hier vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Perikardergüssen von 456 Patienten aus den Jahren 2002 bis 2011, die zur punktionszytologischen Auswertung an das Institut für Pathologie – Funktionsbereich Cytopathologie der Universität Düsseldorf geschickt wurden. Anhand der Krankengeschichten, Konsilschreiben, OP-Befunde, den klinischen Diagnosen in den Arztbriefen und der histologischen Begutachtung konnten die zytologischen Diagnosen verifiziert bzw. falsifiziert werden (s. Ergebnisse) und somit ein *Follow-up* hinsichtlich der retrospektiven Auswertung erstellt werden.

Die Gesamtzahl der punktierten Patienten, deren native Ergussflüssigkeit zu diagnostischen Zwecken eingesandt wurde, betrug 456.

Aus der Bewertung der Treffsicherheit wurden jene Patientenfälle ausgeschlossen, bei denen kein *Follow-Up* erhoben werden konnte oder unzureichendes Zellmaterial zu Verfügung stand.

2.1.2 Geschlechterverteilung

Nach Auswertung der Patientendaten, zeigte sich von der Gesamtzahl von 456 Patienten eine gleichmäßige geschlechtsspezifische Verteilung. Wie in Abbildung 2 zu erkennen, handelte es sich um 226 weibliche und 230 männliche Patienten, deren prozentuale Verteilung folgendermaßen aussieht:

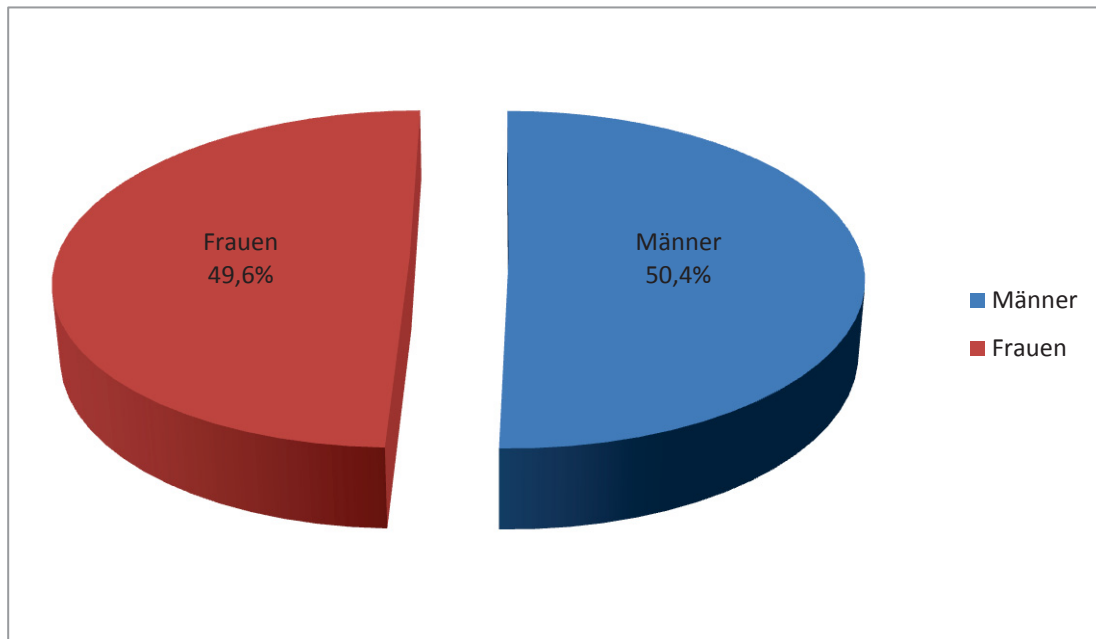


Abb. 2: Verteilung aller Patienten (n=456) nach Geschlecht

2.1.3 Altersverteilung

Bei einer Patientenanzahl von 456 fällt wie in Abbildung 3 ersichtlich, eine starke Variation der Altersverteilung auf. In der unten stehenden Abbildung wird der geschlechterspezifische Altersvergleich verdeutlicht. Dieser wird in Altersgruppen angegeben und der prozentualen Patientenverteilung gegenüber gestellt.

Es fällt ein deutlicher Anstieg der Altersverteilung beginnend mit dem 40. Lebensjahr auf, welcher sein Maximum bei Frauen im 51. Bis 60. Lebensjahr und bei Männern im 61. bis 70. Lebensjahr erreicht. Das Durchschnittsalter bei den Frauen beträgt 60,6 Jahre, wobei die jüngste Patientin 4 Jahre und die älteste Patientin 93 Jahre alt waren.

Bei den Männern zeigt sich eine ähnliche Verteilung. Das Durchschnittsalter beträgt 61,1 Jahre. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 16 Jahre, der älteste 90 Jahre alt.

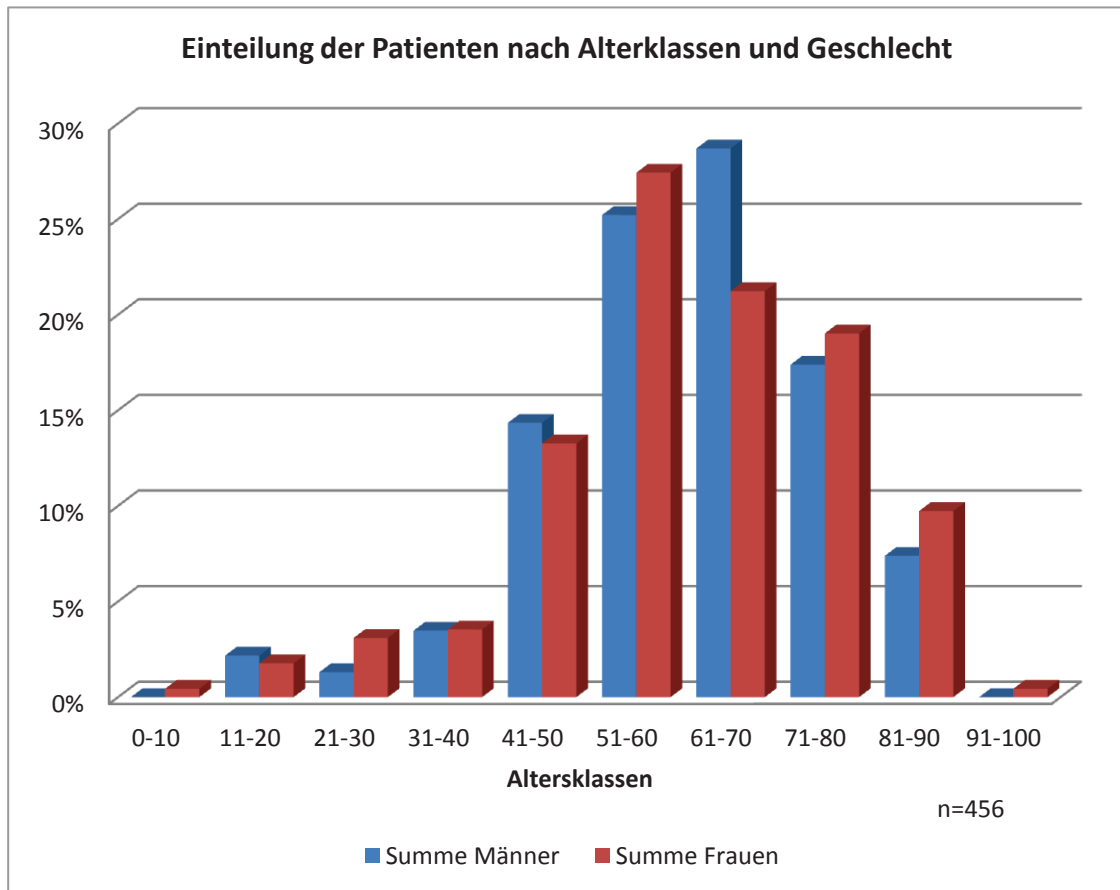


Abb. 3: Einteilung der Patienten nach Altersklassen und Geschlecht

2.2 Aufarbeitung des Materials

2.2.1 Herstellung der Präparate

Das durch die Punktion gewonnene native Zellmaterial, welches möglichst innerhalb eines Zeitraums von zwei bis drei Tagen bei Raumtemperatur dem Labor zugesendet werden sollte, wird in 30 oder 50 ml Greiner- oder Sarstedtröhrchen gegeben. Die eingesendete Menge, die Farbe und die Konsistenz des Materials sind zu dokumentieren. Diese Informationen können dann zu einem späteren Zeitpunkt zur Diagnosefindung beitragen.

Die weitere standardisierte Vorgehensweise, welche am Institut für Cytopathologie der Universität Düsseldorf durchgeführt wird, sieht folgendermaßen aus:

- Die Röhrchen werden fünf Minuten bei 500g zentrifugiert (1800rpm).
- Nach Beschriftung mit der Eingangsnummer des Instituts (C-Nummer) und Durchnummerieren von 6 Objektträgern wird nach der Zentrifugation der Überstand in ein zweites Spitzröhrchen dekantiert.
- Das Sediment wird aufgeschüttelt.
- Je 1 Tropfen (ca. 20 µl) aufgeschütteltes Sediment wird mit einer Pasteurpipette auf einen Objektträger geben. Ein zweiter wird flach aufgelegt und in Längsrichtung dünn ausgestrichen, wobei darauf zu achten ist, dass die Präparate gleichmäßig und nicht zu dick ausgestrichen werden.
- Die Objektträger 1 bis 3 werden luftgetrocknet und nach MGG (May-Grünwald-Giemsa) gefärbt.
- Die Objektträger 4 bis 6 werden nach dem Ausstreichen sofort mit einem alkoholischen Fixationsspray (Merckofix) aus ca. 20 cm Entfernung besprüht und anschließend nach PAP (Papanicolaou) gefärbt.

2.2.2 Pappenheim-Färbung (May-Grünwald-Giemsa)

Die May-Grünwald-Giemsa-Färbung gilt als Standardfärbung für luftgetrocknete, zytologische Präparate, bei der die May-Grünwald-Färbung mit der Giemsa-Färbung kombiniert wird, was zu leuchtenderen Farben führt. Die Färbelösung enthält einen Stabilisator (Glycerin), ein Fixierungsmittel (Methanol) sowie saure (Eosin), basische (Metyhlenblau) und neutrale (eosinsaures Methylenblau) Farbstoffe.

Die Färbung kommt letztlich durch unterschiedliche Ladungen zustande. Die sauren Bestandteile des Zellkerns (DNS, RNS, Nukleoli) und des Zytoplasmas weisen eine negative elektrische Ladung auf. Da basische Farbstoffe in wässriger Lösung positiv geladen sind, färben sie diese Zellstrukturen bläulich an. Viele basische Proteine, zum Beispiel auch der Globulin-Anteil des Hämoglobins, färben sich dagegen mit sauren Farbstoffen rot an.

Insgesamt erscheinen Zellkerne blau-violett, Nukleolen blau und das Zytoplasma blau-rosa. Bakterien und Pilze sind ebenfalls blau, eventueller Schleim ist rosa gefärbt.

Die Färbung der Präparate setzt eine ca. einstündige vorherige Lufttrocknung voraus und besitzt folgenden Ablauf:

- Als erstes erfolgt die Färbung in einer Eosin-Methylenblau-Lösung (May-Grünwald-Lösung) für fünf Minuten.
- Danach werden die Präparate in zwei Spülvorgängen gepuffert. Die Lösungen bestehen aus einer Puffertablette (pH 6,8), welche auf einen Liter Aqua dest. verdünnt wird.
- Als zweite Färbung erfolgt nun die Färbung der Präparate in einer Azur-Eosin-Methylenblau-Lösung (Giemsa-Lösung) für 15 Minuten.
- Abschließend erfolgt nochmals eine zweimalige Spülung in der gepufferten Lösung.
- Danach werden die Präparate in einem konventionellen Medium eingedeckt.

2.2.3 Papanicolaou-Färbung

Die Papanicolaou-Färbung geht auf den amerikanisch-griechischen Pathologen George Papanicolaou (1883-1962) zurück und gilt heutzutage als Standardfärbung für alkoholfixierte zytologische Präparate und ist vor allem für die Krebsdiagnostik geeignet.

Die Färbung wird automatisiert in einem Färbeautomaten durchgeführt, wobei sukzedan mehrere Farbstoffe nacheinander hinzugefügt werden. Wie bei der MGG-Färbung spielen die elektrischen Ladungen eine Rolle. Durch eine absteigende Alkoholreihe werden die Präparate dem wässrigen Milieu angepasst, damit eine Färbung mit dem basischen Farbstoff Hämatoxylin stattfinden kann. Hämatoxylin färbt die negativ geladenen Phosphatgruppen der DNS des Zellkerns.

Das Zytoplasma reagiert amphoterisch und wird mit gefärbt. Im weiteren Verlauf wird die überflüssige Farbe herausgewaschen und die Präparate durch eine aufsteigende Alkoholreihe wieder entwässert, um eine Färbung mit den hydrophoben Plasmafarbstoffen zu ermöglichen. Weil das Zytoplasma überwiegend basisch reagiert,

werden Orange G und Polychrom (saure Farbstoffe) verwendet. Bei der Plasmafärbung färbt man solange bis der gewünschte Farbton erreicht ist.

Zellkerne werden mit der Papanicolaou-Färbung dunkelviolett dargestellt, wobei die Kernstruktur besonders gut erhalten bleibt, Nukleolen rot und das Zytoplasma je nach Dicht blaugrün bis orange. Etwaiger Schleim stellt sich hell-basophil dar.

Die Färbung der der Alkohol-fixierten Objektträger erfolgt nach folgendem Ablaufschema:

- Als erstes werden die Präparate in 96% Ethanol (zweifach über 2 Min. bzw. 1 Min.), 70% Ethanol, 50% Ethanol und A. destl (jeweils 1 Min.) inkubiert und auf diese Weise in einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert.
- Danach werden die Präparate 2 Min. in Hämatoxylin gefärbt und für 2 * 3 Min. zur Fixation der Färbung in Leitungswasser gespült sowie mit NH_2OH für 1 Min. behandelt.
- Hieran schließt sich eine aufsteigende Alkoholreihe in 70% Ethanol (2 * 1 Min.), 80% Ethanol und 96% Ethanol (jeweils 1 Min.) an.
- Als zweiter Farbstoff wird dann Orange II 2b über 2 Min. appliziert und wiederum in 96% Ethanol (2 * 1 Min.) gespült.
- Als dritter Farbstoff erfolgt die Inkubation in Polychrom 3b für 2 Min., gefolgt von einer Spülung in 96% Ethanol (2 * 1 Min.) bzw. 99,5% Ethanol (2 Min.)
- Schließlich wird der Alkohol über eine Inkubation in Xylol (2 * 1Min.) ausgewaschen und danach das Xylol über eine Anwendung von Voclear (2 * 1 Min.) entfernt.
- Am Ende steht auch hier das Eindecken in einem konventionellen Medium.

2.3 Durchführung der zytologischen Untersuchung

2.3.1 Zytologische Beurteilung

Die zytologische Diagnose stützt sich auf wissenschaftlich fundierte, aus der Fachliteratur bekannte Beurteilungskriterien (Bedrossian, 1994; Bibbo, 1997; Koss & Melamed, 2006). Als Kriterien, die in Ergusspräparaten für die Identifikation maligner Zellen relevant sind, sind zu nennen:

- Nachweis von Zellverbänden
- exzentrische Lokalisation von Zellkernen
- zugunsten der Kerne verschobene Kern-Plasma-Relation
- ausgeprägte Anisonukleose
- Kernpolymorphie
- Überlappung von Zellkernen
- Irregularität der Zellkernmembran
- Hyperchromasie und Anisochromasie
- Vergrößerung des Chromatinmusters
- Vermehrung und Vergrößerung von Nukleolen

Die Abbildungen 4 und 5 zeigen Fotografien eines Perikardpunktats in 100-, bzw. 400-facher Vergrößerung. Das Zellbild entspricht einer Perikardbeteiligung bei einem metastasierenden nicht kleinzelligen Karzinom.

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen einen tumorfreien Zustand eines anderen Präparats, ebenfalls in 100,- bzw. 400-facher Vergrößerung. Die verwendete Färbung ist eine May-Grünwald-Giemsa-Färbung (MGG).

Die zytologische Diagnose lautete in diesem Fall, dass das Zellbild einem hämorrhagischen Perikarderguss mit Zeichen einer abgelaufenen Blutung entspricht.

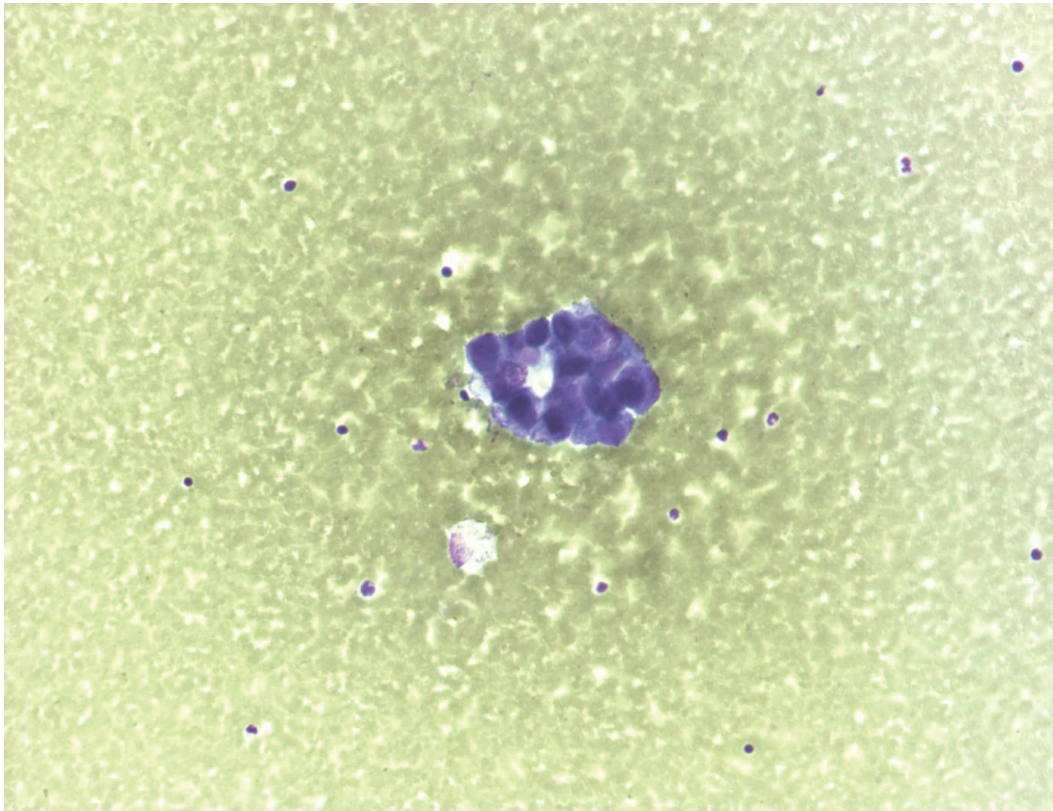


Abb. 4: Perikardpunktat bei Tumorbefall in 100-facher Vergrößerung; MGG-Färbung

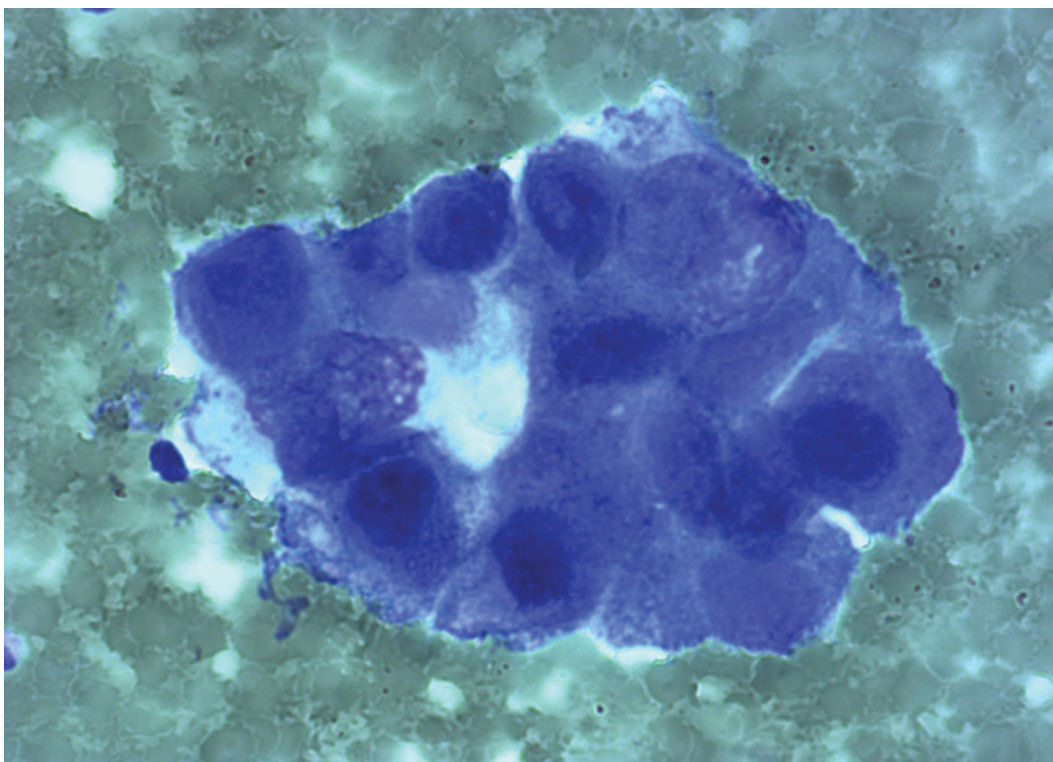


Abb. 5: Perikardpunktat bei Tumorbefall in 400-facher Vergrößerung; MGG-Färbung

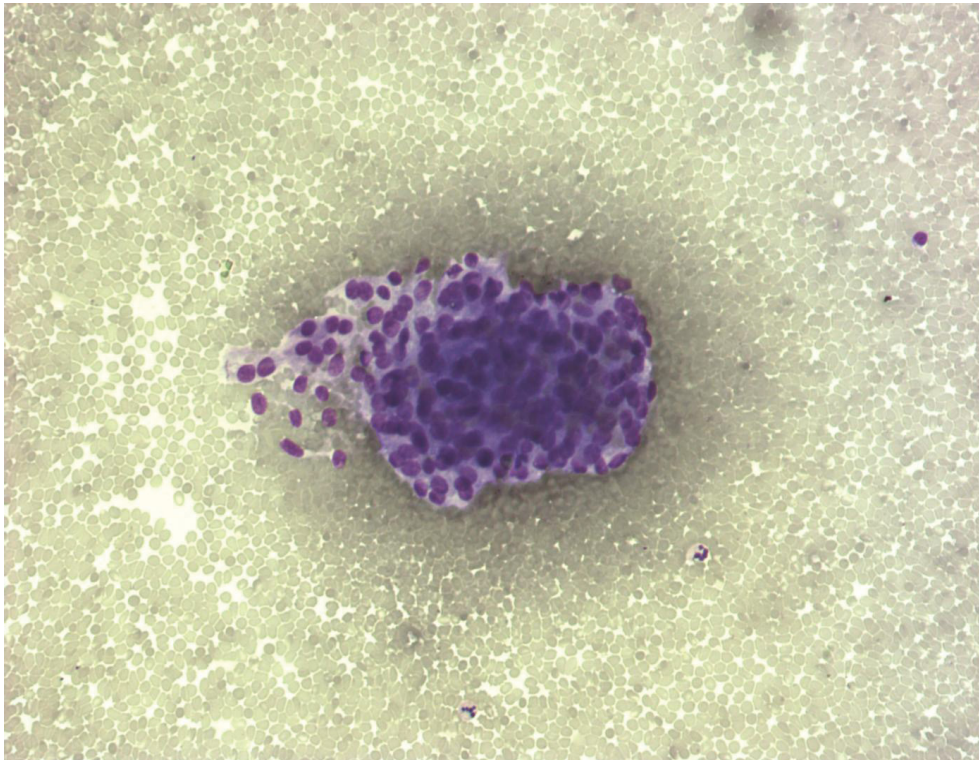


Abb. 6: Perikardpunktat ohne Nachweis von Tumorzellen in 100-facher Vergrößerung; MGG-Färbung

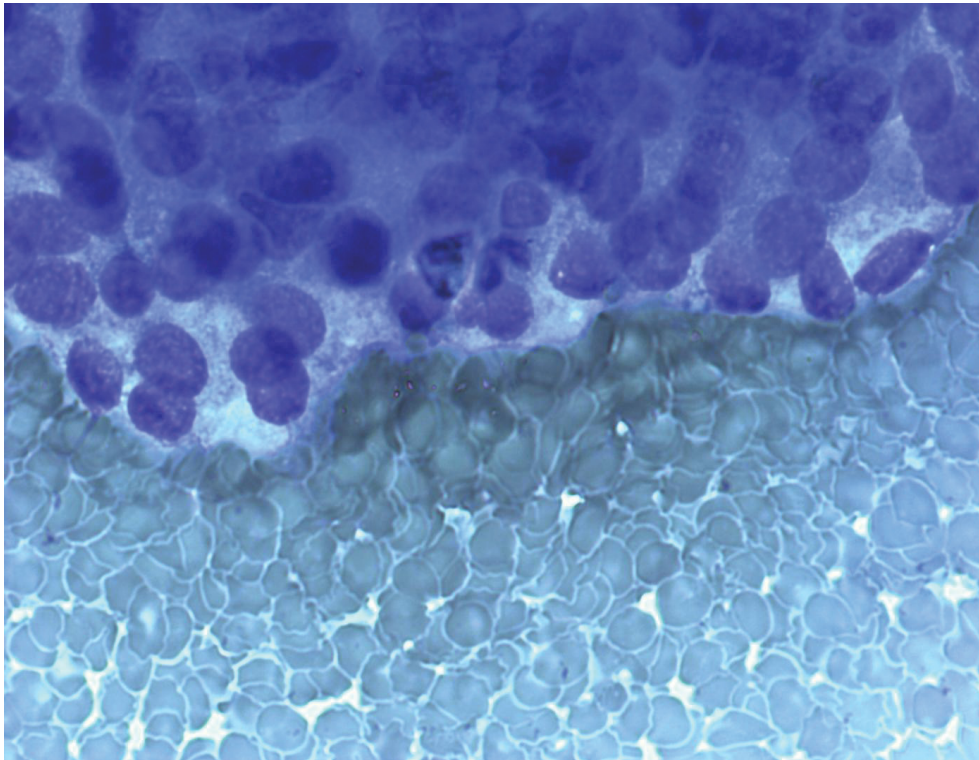


Abb. 7: Perikardpunktat ohne Nachweis von Tumorzellen in 400-facher Vergrößerung; MGG-Färbung

2.3.2 Diagnostische Klassifikation

Die zytologischen Diagnosen werden in fünf Kategorien eingeteilt (Böcking & Freudenberg, 1998):

- unzureichendes Zellmaterial
- Tumorzell-negativ (keine Tumorzellen)
- zweifelhaft
- dringender Verdacht
- Tumorzell-positiv (sicher mit Tumorzellen)

Unter die Definition „unzureichend“ fallen alle Präparate, die keine oder nur wenige autolytische Zellen enthalten und in denen lediglich Blutbestandteile erkennbar sind.

„Tumorzell-negativ“ Diagnosen beinhalten die Präparate, in denen nach den Beurteilungskriterien keine Tumorzellen nachweisbar sind. Somit finden sich hier nur proliferierte, entzündliche oder degenerative Veränderungen der Zellen (z.B. wie bei einer Perikarditis).

Als „zweifelhaft“ gelten solche Präparate, bei denen maligne Zellen nicht sicher auszuschließen sind und einige Zellen mindestens abnorm erscheinen; interpretatorisch läßt sich bei ihnen nicht ausreichend sicher zwischen einer reaktiven und einer schon neoplastischen Läsion unterscheiden.

„Mit dringendem Verdacht“ werden Fälle deklariert, bei denen das Vorliegen maligner Zellen aufgrund der Beurteilungskriterien wahrscheinlich ist und sich das Zellbild von einzelnen zweifelhaften Fällen hinsichtlich eines Verdachts auf Malignität abhebt. Es liegen allerdings zu wenige atypische Zellen vor, um eine positive Diagnose bereits stellen zu können.

Als „Tumorzell-positiv“ gelten alle Fälle, die nach oben genannten Kriterien eindeutig eine bösartige Veränderung aufweisen.

2.4 Adjuvante Methoden der Perikardergusszytologie

Zusätzlich können adjuvante Verfahren wie die Immunzytochemie, DNA-Zytometrie, Elektronenmikroskopie, Spezialfärbungen oder AgNOR-Analyse die Treffsicherheit in der Diagnostik von Ergüssen deutlich verbessern (Biesterfeld, 2013). Diese werden vor allem dann eingesetzt, wenn ein Fall sich unklar darstellt.

Der Erfolg vom Einsatz adjuvanter Methoden in der Perikardergusszytologie wird in einer Parallelarbeit untersucht. In dieser soll im Speziellen geklärt werden, in welchen Fällen man bei Perikardergüssen mit immunzytochemischen Sonderverfahren eine eindeutige Diagnose erreichen konnte bzw. nachträglich noch erzielen kann (Haastert, 2014). Daher wird im Einzelnen auf dieses Verfahren an dieser Stelle nicht weiter eingegangen.

2.5 Grundlagen der statistischen Datenauswertung

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Perikardergussstudie werden mit Hilfe von Flussdiagrammen dargestellt. Diese sind in Anlehnung an das wissenschaftlich anerkannte STARD-Schema (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*) der Universität von Oxford erstellt worden (Bossuyt et al., 2003). Hier werden die zytologischen Diagnosen den Resultaten des *Follow-Ups* gegenübergestellt.

2.5.1 Kennziffern der statistischen Auswertung

Die Auswertung der Daten des Patientenkollektivs lässt sich wie in Tabelle 5 in einer statistisch üblichen Vier-Felder-Tafel darstellen (Hilgers et al., 2007). Anhand dieser können statistische Maßzahlen ermittelt werden, die zur Einschätzung der Treffsicherheit der zytologischen Diagnosen der Perikardergüsse dienen.

Tabelle 4: Aufteilung der Häufigkeiten in einer Vier-Felder-Tafel

Krankheit	TEST		Summe
	+	-	
+	Anzahl der richtig Positiven (a)	Anzahl der falsch Negativen (b)	Anzahl der tatsächlich Positiven
-	Anzahl der falsch Positiven (c)	Anzahl der richtig Negativen (d)	Anzahl der tatsächlich Negativen
Summe	Anzahl der positiv Erkannten	Anzahl der negativ Erkannten	Summe

Für die Auswertung der Treffsicherheit wurden die Maßzahlen für Sensitivität und Spezifität, Falsch-Positiv-Rate und Falsch-Negativ-Rate, positiven und negativen Prädiktionswert sowie für die Gesamttreffsicherheit berechnet.

Die Sensitivität beschreibt das Verhältnis der positiven Testergebnisse zu der Gesamtanzahl maligner Erkrankungen und liefert somit den Anteil der Patienten, bei denen durch ein positives Testergebnis die richtige Diagnose einer Erkrankung gestellt wird. Der Idealwert liegt bei 100 %.

$$\rightarrow \left(\frac{a}{a+b} \right)$$

Die Spezifität beschreibt das Verhältnis der negativen Testergebnisse zu der Gesamtanzahl von gesunden Patienten. Der Idealwert liegt bei 100 %.

$$\rightarrow \left(\frac{d}{c+d} \right)$$

Die Falsch-Positiv-Rate beschreibt die Anzahl von Fällen, die fälschlich als positiv klassifiziert wurden, die aber in Wirklichkeit negativ sind. Die Falsch-Positivrate ergänzt sich mit der jeweiligen Spezifität zu 100 %.

$$\rightarrow \left(\frac{c}{c+d} \right)$$

Die Falsch-Negativ-Rate beschreibt die Anzahl von Fällen, die fälschlich als negativ klassifiziert wurden, die aber in Wirklichkeit positiv sind. Sie ergänzt sich mit der Sensitivität zu 100 %.

$$\rightarrow \left(\frac{b}{a+b} \right)$$

Der positive Prädiktionswert (PPV = positive predictive value) ist der prozentuale Wert von Krankheitsdiagnosen, die sich im Nachhinein alle als richtig herausstellten.

$$\rightarrow \left(\frac{a}{a+c} \right)$$

Der negative Prädiktionswert (NPV = negative predictive value) entspricht dem Anteil von richtig-negativen Ergebnissen von allen als negativ diagnostizierten.

$$\rightarrow \left(\frac{d}{b+d} \right)$$

Die Gesamttreffericherheit beschreibt den Prozentsatz aller richtig positiven und richtig negativen erkannten Diagnosen, bezogen auf die Gesamtzahl aller Fälle.

$$\rightarrow \left(\frac{a+d}{a+b+c+d} \right)$$

2.5.2 Einteilung in Wertungskategorien

Des Weiteren wird die Auswertung der Kennwerte der Treffsicherheitsstudie in zwei Kategorien eingeteilt, welche die „zweifelhaften“ zytologischen Diagnosen verschieden zuordnen.

Wertungskategorie 1 (WK 1: Normalfall):

Die „tumorzell-positiven“ und „dringend verdächtigen“ Fälle werden als positiv gewertet. Die „tumorzell-negativen“ und „zweifelhaften“ Fälle werden als negativ gewertet.

Wertungskategorie 2 (WK 2: Sonderfall):

Die „zweifelhaften“ Ergebnisse werden ebenfalls als „Tumorzell-positiv“ betrachtet. Demnach werden nur die „tumorzell-negativen“ als negativ interpretiert.

2.5.3 Einteilung in Evidenzlevel

Im Zuge des *Follow-Ups* wurden die zytologischen Diagnosen durch klinische und zum Teil histologische Befunde verifiziert oder aber auch falsifiziert. Diese Befunde werden je nach Wertigkeit als qualitätssichernde Maßnahme in Evidenzlevel (EL) unterteilt, welche die Zuverlässigkeit der Klassifikation ausdrücken. Da die positiven Diagnosen eine besondere und vor allem wichtige Rolle in Bezug auf die Weiterbehandlung spielen, werden diese in sechs Kategorien eingeteilt. Das Level 1 stellt hierbei die niedrigste, Level 6 die höchste Bewertungsstufe bei den positiven Fällen dar. Die negativen Fälle werden ähnlich eingeteilt, wobei hier Evidenzlevel 4 die höchste Stufe darstellt.

Im Einzelnen sind folgende Stufen zu unterscheiden, welche an den *Certainty*-Faktor (Sobin et al., 2010) und an zwei Doktorarbeiten aus dem Institut für Pathologie – Funktionsbereich Cytopathologie der Universität Düsseldorf (Bölefahr, 2011; Haastert, 2014) angelehnt sind:

Definition von richtig/falsch positiven zytologischen Diagnosen

EL 1: Aus dem Arztbrief geht die gleiche (positive) Diagnose hervor, wie aus dem zytologischen Befund. Es erfolgte keine weitere Diagnoseabsicherung (richtig positiv). Aus dem Arztbrief geht eine abweichende, negative Diagnose hervor, als aus dem zytologischen Befund. Keine weitere Diagnose widerlegt das zytologische Gutachten (falsch positiv).

EL 2: Aus dem Arztbrief geht die gleiche positive Diagnose hervor, jedoch mit bestätigtem *Follow-Up* (durch Behandlung des Tumorgeschehens) (richtig positiv). Aus dem Arztbrief geht eine abweichende (im Hinblick auf die Malignität des Prozesses) negative Diagnose hervor als aus dem zytopathologischen Befund; die Ätiologie der punktierten Raumforderung wurde geklärt (falsch positiv).

EL 3: Ein erneuter zytologischer Befund stützt den zytopathologischen Befund (richtig positiv). Ein weiterer zytologischer Befund steht im Widerspruch zur ersten zytopathologischen Diagnose (falsch positiv).

EL 4: Bildgebende Verfahren wie z.B. die Sonographie, Röntgen oder Szintigraphie stützen die zytologische Diagnose (richtig positiv) bzw. kommen zu einem abweichenden Ergebnis (falsch positiv).

EL 5: Ein MRT und/oder CT bestätigt die zytologische Diagnose (richtig positiv); bzw. widerlegt das zytologische Gutachten (falsch positiv).

EL 6: Ein histologischer Befund des Herdes nach Freilegung oder nach Stanzbiopsie stützt die zytologische Diagnose (richtig positiv); bzw. widerspricht der zytologischen Diagnose (falsch positiv).

Definition von richtig/falsch negativen zytologischen Diagnosen

EL 1: Die punktierte Raumforderung wurde im Arztbrief abschließend als positiv diagnostiziert. Keine weiteren Befunde widerlegen die zytologische Diagnose (falsch negativ). Die Raumforderung wurde im Arztbrief abschließend als ungeklärt bewertet. Der Kliniker übernahm die Dignität des Prozesses aus dem zytologischen Gutachten, ohne weitere Befundabklärung (richtig negativ).

EL 2: Die punktierte Raumforderung wurde im Arztbrief abschließend als positiv diagnostiziert, weitere bildgebende Befunde (Sonographie/Szintigraphie) oder weitere zytologische und histologische Befunde widerlegen die zytologische Diagnose (falsch negativ). Die Raumforderung wurde im Arztbrief abschließend als ungeklärt bewertet, jedoch bestätigen weitere zytologische oder histologische Befunde die Diagnose (richtig negativ).

EL 3: Der Prozess wurde im Arztbrief abschließend als positiv diagnostiziert. Ein CT und/oder MRT widerlegt die zytologische Diagnose (falsch negativ). Der Prozess wird im Arztbrief als benigne beschrieben (richtig negativ).

EL 4: Der Prozess wurde im Arztbrief abschließend als positiv diagnostiziert. Eine histologische Begutachtung der Raumforderung widerlegt das zytologische Gutachten (falsch negativ). Die Raumforderung wurde im Arztbrief abschließend als ungeklärt bewertet, jedoch bestätigen weitere Befunde von Zytologie, Histologie, Sonographie, Endosonographie, Röntgen, MRT und/oder CT den zytopathologischen Befund; und/oder Bestätigung der zytopathologischen Diagnose durch negatives, mehrjähriges *Follow-Up* (richtig negativ).

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Hinweise zur Datenauswertung der Studie

Die in dieser retrospektiven Studie bezüglich ihrer Treffsicherheit analysierten Perikardergüsse von insgesamt 456 Patienten stammen aus einem Zeitraum vom 01.07.2002 bis 30.03.2011.

Zur Begutachtung und Diagnosefindung wurden diese nach Punktion dem Institut für Pathologie – Funktionsbereich Cytopathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Leiter: Prof. Dr. A. Böcking [-31.12.2009], Prof. Dr. S. Biesterfeld [überlappend seit 1.11.2009]) zugesandt. Die Punktionen wurden in den entsprechenden Kliniken durchgeführt, deren örtliche Herkunft sich zu einem großen Teil auf die Uniklinik Düsseldorf (n=125), aber auch auf andere Düsseldorfer Kliniken (n=132), sowie Kliniken des Rhein-Ruhr-Gebiets und weiter entferntere wie Karlsruhe (n=7), Kempen (n=7) oder Oldenburg (n=36) verteilt.

Das *Follow-Up* und der Abgleich der zytologischen Diagnosen mit den klinischen Daten erfolgte durch Einsicht in die Patientenakten der Kliniken, durch histologische Diagnosen sowie Arztbriefe, OP-Berichte und ärztliche Konsilberichte, welche zum Teil vor Ort in den Kliniken eingeholt werden mussten. Die Daten der Patienten der Uniklinik Düsseldorf konnten größtenteils mittels der internen Datenbank (*Medico*) erhoben werden. Zusätzlich zu den klinischen Befunden wurden auch histologische Daten ausgewertet.

Bei Patienten, bei denen multiple Proben untersucht worden sind, wurden die aktuellsten bzw. häufigsten gleichen Diagnosen zur Treffsicherheitsauswertung hinzugezogen.

Das vorliegende Flussdiagramm (Abbildung 8) zeigt ein Gesamtpatientenkollektiv von 456 Patienten. Davon musste ein Fall bei der späteren Auswertung ausgeschlossen werden, da aufgrund falscher Einsendungsdaten dieser nicht mit den anderen Fällen vergleichbar war. Bei weiteren 31 konnte kein *Follow-Up* ausgewertet werden (6,8%). Davon waren 16 weibliche und 15 männliche Patienten betroffen. Die Gründe für ein

fehlendes *Follow-Up* waren in diesen Fällen das Nichtauffinden von Patientenakten, fehlende Zeit oder mangelndes Interesse der entsprechenden Kliniken. Demnach verblieben 424 vollständige Fälle, welche die Datengrundlage für die in dieser Studie durchgeführten statistischen Berechnungen liefern. Insgesamt spiegelt die Fallzahl ($n=424$) eine Aufklärungsrate von 93,0% wieder.

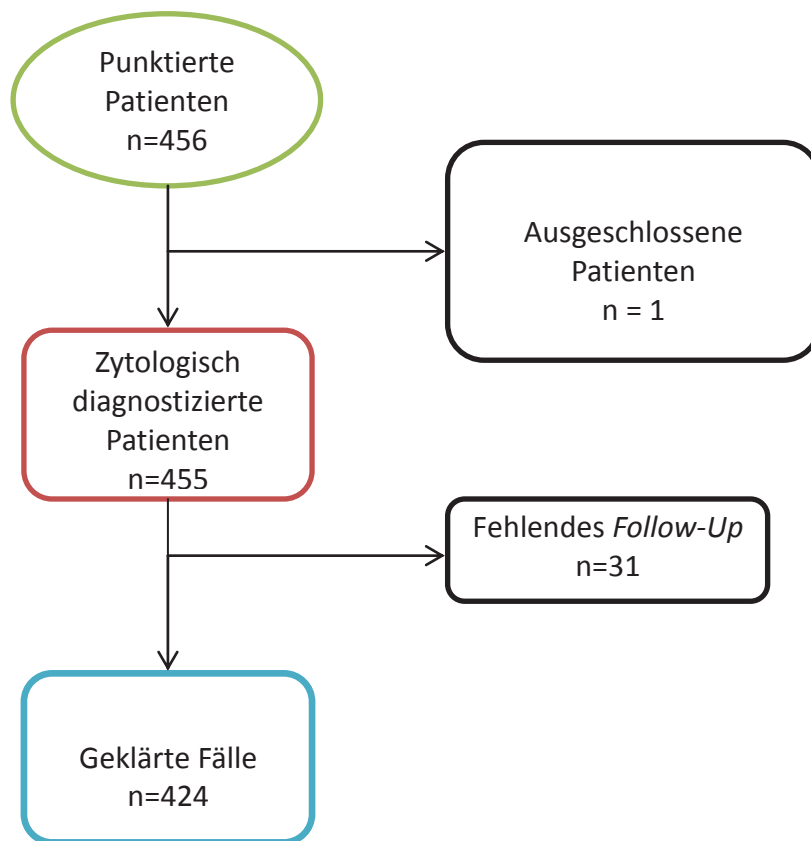
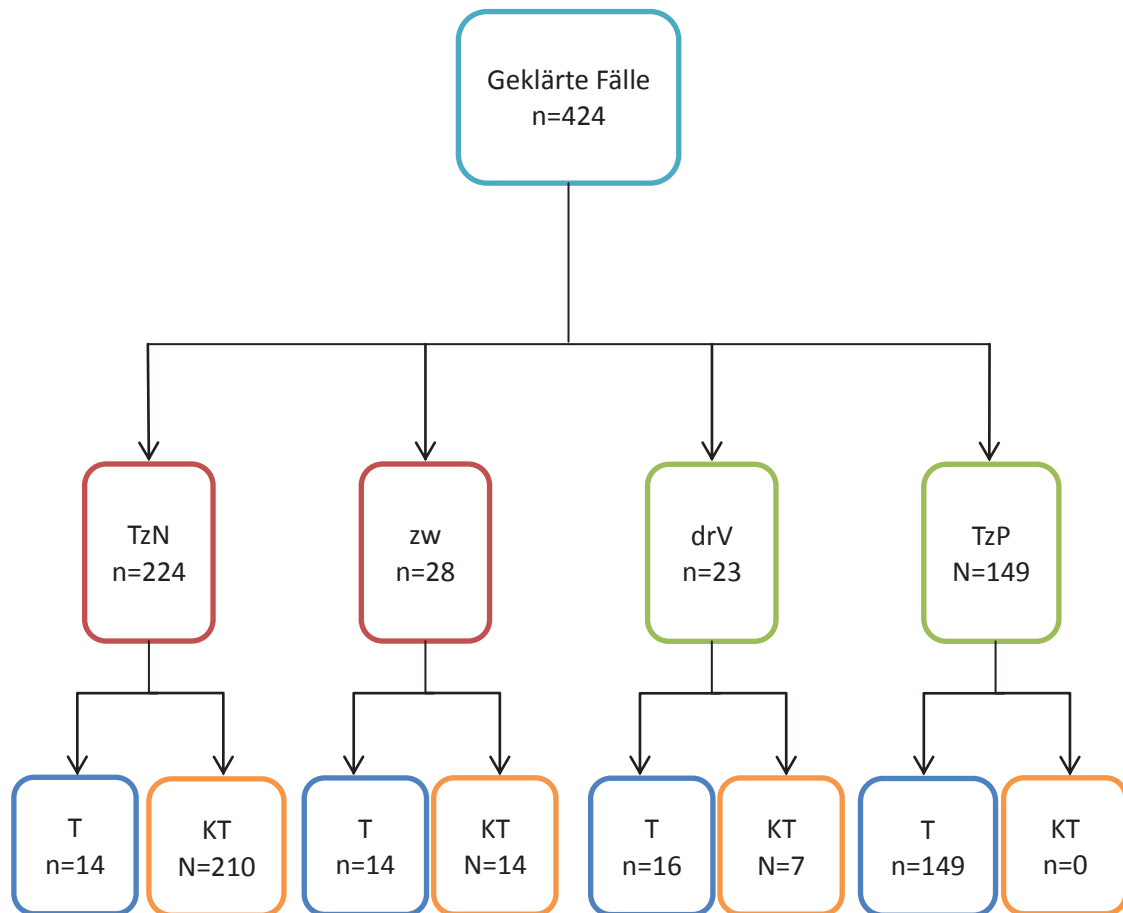


Abb. 8: Allgemeine Darstellung des Patientenkollektivs

3.2 Zytologische Ergebnisse

Die Verteilung der einzelnen Diagnosen auf Grundlage der geklärten Fälle wird in den folgenden vier Unterkapiteln beschrieben.

In Abbildung 9 sind die Diagnosen und die ermittelten Verläufe als Flussdiagramm wiedergegeben.



TzN: „Tumorzell-negativ“

TzP: „Tumorzell-positiv“

T: Tumor

zw: „zweifelhaft“

drV: „Mit dringendem
Verdacht auf Tumorzellen“

KT: Kein Tumor

Abb. 9: Flussdiagramm zur Treffsicherheit der Perikardergusszytologie

3.2.1 „Tumorzell-negative“ Fälle

Die Auswertung der Daten aus den Jahren 2002 bis 2011 ergab, dass von den zur zytopathologischen Begutachtung eingeschickten Präparate 224 als „Tumorzell-negativ“ klassifiziert worden sind. Bei 424 Studienfällen entspricht dies einem Anteil von 52,8%.

Unter den 31 Patientenfällen, die durch ein fehlendes *Follow-Up* nicht verifiziert oder falsifiziert werden konnten, waren 15 „Tumorzell-negative“ Fälle dabei. Dies entspricht einem relativen Anteil von 3,3%, bezogen auf die Gesamtzahl von ehemals 456 Patienten.

Von den 224 „Tumorzell-negativen“ Fällen stellte sich heraus, dass 14 als „falsch-negativ“ und 210 als „richtig-negativ“ klassifiziert wurden. Dies entspricht einem relativen Ergebnis von 6,3% „falsch-negativen“ und 93,7% „richtig-negativen“ Fällen.

3.2.2 „Zweifelhafte“ Fälle

Insgesamt waren in dieser Studie 29 „zweifelhafte“ Fälle vorzufinden. In Bezug auf die Gesamtzahl von 456 Fällen macht dies einen relativen Anteil von 6,4% aus. Ein Fall konnte durch das fehlende *Follow-Up* nicht geklärt werden (3,4% von 29 „zweifelhaften“ Fällen). Somit blieben 28 Fälle zur späteren Auswertung übrig (6,6% von 424 Studienfällen mit vollständigem und zureichendem *Follow-Up*).

Da im Normalfall (WK 1) zur Berechnung der statistischen Treffsicherheitswerte wie Sensitivität, Spezifität und Gesamttreffsicherheit die „zweifelhaften“ Fälle zu den „negativen“ Befunden zählen, ergab sich nach Auswertung der *Follow-Up*-Daten bei den 28 übrig gebliebenen Fällen, dass in 14 Fällen (50,0%) eine „falsch-negative“ und in 14 Fällen (50,0%) eine „richtig-negative“ Diagnose gestellt werden konnte.

3.2.3 „Dringend verdächtige“ Fälle

In Bezug auf die „dringend verdächtigen“ Fälle wurden anfänglich 24 Fälle als solche titulierte. In Bezug auf die Gesamtzahl von 456 Fällen macht dies einen relativen Anteil von 5,3% aus. Davon konnte jedoch ein Fall durch das fehlende *Follow-Up* nicht geklärt werden (4,2% von 24 „dringend verdächtigen“ Fällen). Daher blieben 23 Fälle zur Auswertung übrig (5,4% von 424 Studienfällen mit vollständigem und zureichendem *Follow-Up*).

Die „dringend verdächtigen“ Fälle zählen im Normalfall (WK 1) zu den „positiven“ Fällen. Somit ergab sich nach Auswertung des *Follow-Ups* bei den 23 übrig gebliebenen Fällen, dass in 16 Fällen (69,6%) eine „richtig-positive“ und in sieben Fällen (30,4%) eine „falsch-positive“ Diagnose gestellt worden war.

3.2.4 „Tumorzell-positive“ Fälle

Hinsichtlich der positiven Fälle ergab die Analyse der Daten eine Anzahl von 163 „positiven“ Fällen, was einen relativen Anteil in Bezug auf die Gesamtzahl von 456 Fällen von 35,6% ausmacht. Davon konnten 14 Fälle durch ein fehlendes *Follow-Up* nicht geklärt werden (8,6% von 163 „positiven“ Fällen). Somit konnten letztlich 149 Fälle zur weiteren Auswertung herangezogen werden. Bei einer Gesamtzahl von 424 Studienfällen, mit vollständigem und zureichendem *Follow-Up* entspricht dies einem relativen Anteil von 35,1%. Nach Auswertung der *Follow-Up*-Daten ergab sich, dass von den 149 „Tumorzell-positiven“ Fällen alle „richtig-positiv“ diagnostiziert worden sind (100%).

3.3 Statistische Auswertung der Treffsicherheit der Perikardergusszytologie

Basierend auf den geklärten 424 Fällen erfolgt wie in Kapitel 2.5.1 beschrieben, in den folgenden Kapiteln (3.3.1 und 3.3.2) die detaillierte statistische Auswertung der Treffsicherheit in den unterschiedlichen Wertungskategorien, welche die „zweifelhaften“ und „dringend verdächtigen“ zytologischen Untersuchungsergebnisse berücksichtigt und kombiniert.

3.3.1 Auswertung der Ergebnisse bezüglich Wertungskategorie 1

In Tabelle 5 werden auf der Grundlage einer Vier-Felder-Tafel die Ergebnisse der statistischen Auswertung bezüglich der Treffsicherheit der Perikardergusszytologie hinsichtlich der Wertungskategorie 1 (WK 1) gezeigt.

Insgesamt war bei 193 Fällen (45,5% von 424) ein Malignom nach der Auswertung des *Follow-Ups* festzustellen. Von diesen Fällen wurden 165 als „richtig-positiv“ (85,5%) erkannt, 28 Fälle wurden als „falsch-negativ“ eingestuft (14,5%).

231 Fälle stellten sich letztendlich als „negativ“ dar (54,5% von 424). Von diesen Fällen wurden 224 als „richtig-negativ“ ermittelt (97,0%). In sieben Fällen wurde eine „falsch-positive“ Diagnose getroffen (3,0%).

Tabelle 5: Verteilung der absoluten Häufigkeiten, Wertungskategorie 1

Krankheit	TEST		Summe
	+	-	
+	165	28	193
-	7	224	231
Summe	172	252	Summe

Bei den 165 „richtig-positiven“ Diagnosen gegenüber der Gesamtzahl aller tatsächlich positiven Tumorfälle (n=193) stellte sich somit eine Sensitivität von 85,5% dar. Die Spezifität erreichte als Quotient der zytologisch richtig-negativen Fälle (n=224) und der Gesamtzahl aller tatsächlich negativen Fälle (n=231) einen Wert von 97,0%. Dies ergab eine Falsch-Negativ-Rate von 14,5% und eine Falsch-Positiv-Rate von 3,0%. Die Gesamttreffer sicherheit ergab sich aus dem Vergleich der zytologisch richtig gestellten Diagnosen (n=389) mit der Gesamtstudienfallzahl (n=424). Der ermittelte Wert der Gesamttreffer sicherheit betrug 91,7%. Der positive Prädiktionswert erreichte einen Wert von 95,9%. Der negative Prädiktionswert berechnete sich als 88,9%.

In der Tabelle 6 werden die Werte für die Treffsicherheit nach WK 1 übersichtlich zusammengefasst:

Tabelle 6: Zusammenfassung der statistischen Kennzahlen in der Wertungskategorie 1

Kennzahlen der Treffsicherheit	Ergebnis
Sensitivität	85,5%
Spezifität	97,0%
Falsch-Positiv-Rate	3,0%
Falsch-Negativ-Rate	14,5%
Positiver Prädiktionswert	95,9%
Negativer Prädiktionswert	88,9%
Gesamttreffer sicherheit	91,7%

3.3.2 Auswertung der Ergebnisse bezüglich Wertungskategorie 2

Bei Verwendung der Wertungskategorie 2 wurden bei der Auswertung der Daten zur Treffsicherheit die „zweifelhaften“ Fälle zusätzlich zu den „tumorzell-positiven“ und „dringend verdächtigen“ Fällen ebenfalls als „positiv“ gewertet, was zu Folge hatte, dass der Wert der Spezifität sank, während die Sensitivität einen höheren Wert erreichte (siehe unten). Die Vier-Felder-Tafel in Tabelle 7 zeigt die Aufteilung der absoluten Häufigkeiten dieser zytologischen Diagnosen der Patienten.

Mit Berücksichtigung der „dringend verdächtigen“ Fälle nach WK 2 zeigte sich, dass von den 193 tatsächlich „tumorzell-positiven“ Fällen 179 als „richtig-positiv“ erkannt wurden (92,7%). Trotz Verringerung wurden dennoch 14 Fälle als „falsch-negativ“ titulierte (7,3%). Von den 231, die sich letztendlich als „negativ“ herausstellten, wurden 210 „richtig-negativ“ ermittelt (90,1%). In 21 Fällen wurde eine „falsch-positiv“ Diagnose getroffen (9,1%).

Tabelle 7: Verteilung der absoluten Häufigkeiten, Wertungskategorie 2

Krankheit	TEST		Summe
	+	-	
+	179	14	193
-	21	210	231
Summe	200	224	Summe

Demnach ergab sich bei den 179 „richtig-positiven“ zytologischen Fällen und einer Gesamtzahl aller tatsächlich „positiven“ Tumorfälle (n=193) ein Wert für die Sensitivität von 92,7%. Die Spezifität als Quotient der zytologische „richtig-negativen“ Fälle (n=210) und der Gesamtzahl aller tatsächlich „negativen“ Fälle (n=231) erreichte einen Wert von 90,9%. Dies ergab eine Falsch-Negativ-Rate von 7,3% und eine Falsch-Positiv-Rate

von 9,1%. Die Gesamttreffer sicherheit ergab somit einen Wert von 91,7%. Der positive Prädiktionswert lag bei 89,5%, der negative Prädiktionswert bei 93,8%.

Zusammenfasst ergaben sich dann wie in Tabelle 8 dargestellt, folgende Werte für die Wertungskategorie 2:

Tabelle 8: Zusammenfassung der statistischen Kennzahlen in der Wertungskategorie 2

Kennzahlen der Treffsicherheit	Ergebnis
Sensitivität	92,7%
Spezifität	90,9%
Falsch-Positiv-Rate	9,1%
Falsch-Negativ-Rate	7,3%
Positiver Prädiktionswert	89,5%
Negativer Prädiktionswert	93,8%
Gesamttreffer sicherheit	91,7%

3.3.3 Treffsicherheit bei Patienten mit multiplen Proben

Zur Berechnung der Treffsicherheit bei Patienten, bei denen multiple Proben vorlagen, wurden die aktuellsten bzw. häufigsten gleichen Diagnosen zur Auswertung herangezogen. Diese Vorgehensweise beeinflusste die Kennzahlen der Treffsicherheit nicht.

3.4 Auswertung hinsichtlich Evidenzlevel

Die Auswertung der Patientendaten nach Evidenzlevel wird in Tabelle 9 verdeutlicht. Wie hier zu erkennen ist, ließ sich ein Großteil der Daten der zytologischen Diagnosen (richtig/falsch positive und richtig/falsch negative) in die jeweils höchsten Kategorien einteilen.

Bei den negativen Diagnosen wird dies besonders deutlich. 88,1% waren in der höchsten Gruppe EL 4 vorzufinden. Die Verteilung bei den positiven Ergebnissen sieht auf Grund der größeren Unterteilung in 6 Gruppen ein wenig anders aus, sodass aber dennoch die zweithöchste Gruppe (EL 5) mit 72,7% den größten Anteil einnimmt. Eine histologische Sicherung des Primärtumors (= EL 6) wurde somit offenbar klinisch bei positiver Ergussdiagnose üblicherweise nicht mehr angestrebt bzw. nicht mehr verwirklicht.

Tabelle 9: Aufteilung der *Follow-Up*-Ergebnisse von WK 1 nach Evidenzlevel

Evidenzlevel	Anzahl (n)	Anzahl (n)
	"positive" Diagnosen	"negative" Diagnosen
EL 1	0	0
EL 2	11	7
EL 3	8	23
EL 4	18	222
EL 5	125	-
EL 6	10	-
Summe	172	252

3.5 Einteilung der falsch-klassifizierten Fälle (nach WK1)

Wie in Kapitel 3.3.1 ersichtlich, zeigten sich bei 35 Fällen nach Wertungskategorie 1 eine falsche Klassifizierung, von denen sieben als falsch-positiv (dringend verdächtig) und 28 als falsch-negativ (zweifelhaft und negativ) ausgewertet wurden. Diese Fälle

wurden erneut nachuntersucht, um mögliche Fehlerquellen auszuschließen und das Ergebnis in Beziehung mit dem Evidenzlevel zu setzen.

Es ergab sich, dass aufgrund von umfassenden klinischen Befunden von diesen Fällen keine zytologische Diagnose nach erneuter Begutachtung angezweifelt bzw. revidiert werden musste.

Bei den falsch-negativen Fällen (negative und zweifelhafte) stellte sich zudem heraus, dass ein Großteil dieser nur eine durchschnittliche Punktatmenge von 29 ml besaß, wobei die nach Kapitel 1.2.4 empfohlene Menge bei mindestens 50-100ml liegen sollte. Hinsichtlich des Evidenzlevels (siehe Tabelle 10) zeigte sich bei den falsch-negativen Fällen eine breite Verteilung innerhalb des Evidenzlevels, wohingegen bei den zweifelhaften Diagnosen 92,9% in den beiden höchsten Kategorien vorzufinden sind. Bei den dringend-verdächtigen Fällen, die falsch diagnostiziert wurden, zeigte sich ebenfalls eine eher breite Verteilung bei den sieben Fällen, wobei eine deutliche Tendenz zu höheren Evidenzleveln besteht.

Tabelle 10: Einteilung der falsch klassifizierten Fälle (WK 1) nach Evidenzlevel

Evidenzlevel	Anzahl (n) Falsch-negative Fälle	Anzahl (n) Falsch-zweifelhafte Fälle	Anzahl (n) Falsch-dringend verdächtige Fälle
EL 1	0	0	0
EL 2	6	1	1
EL 3	7	10	0
EL 4	1	3	2
EL 5	-	-	3
EL 6	-	-	1
Summe	14	14	7

3.5.1 Einteilung nach Ergussätiologie

3.5.2 Ursacheneinteilung der „tumorzell-negativen“ Ergüsse

Bei einer Gesamtanzahl von $n=231$ der „tumorzell-negativen“ Ergüsse lag die Verteilung (siehe Abbildung 10) bei Männern mit 115 Fällen (49,8%) und bei Frauen mit 116 Fällen (50,2%) etwa gleich hoch. Der relative Anteil aller „tumorzell-negativen“ Fälle bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle betrug 54,4%.

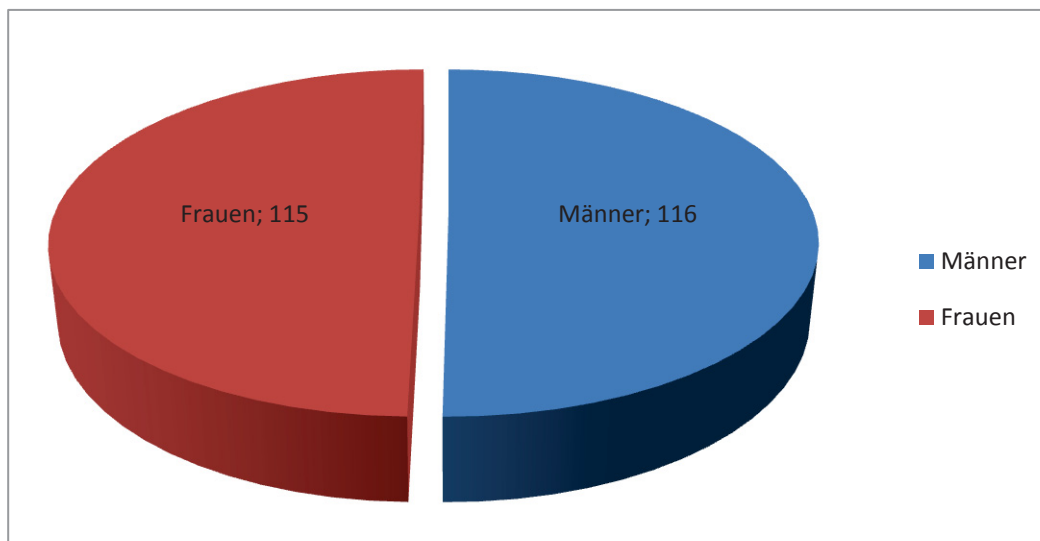


Abb. 10: Geschlechterverteilung der "tumorzell-negativen" Ergüsse

Die Ursachen der Perikardergüsse wurden in Anlehnung an Kapitel 1.2.3 in fünf Gruppen (siehe Abbildung 11) eingeteilt, modifiziert nach (Abdallah & Atar, 2014):

- Entzündlich
In diese Gruppe wurden Perikardergüsse eingeteilt, bei denen Entzündungsreaktionen bei beispielsweise bakteriellen/viralen Erkrankungen, Perikarditis, Myokarditis oder Herzinfarkt vorlagen
- Idiopathisch
Als idiopathische Erkrankungen werden im Allgemeinen alle Krankheiten mit nicht bekannter Ursache bezeichnet.

Bei einem idiopathischen Perikarderguss stellt hierbei das Symptom des Ergusses selbst die Krankheit dar, welche nicht auf einen bekannten Pathomechanismus zurückgeführt werden kann.

- latrogen

In diesen erzeugte eine Verletzung des Perikards durch beispielsweise ein Trauma oder einen operativen Eingriff einen Erguss.

- Systemisch

Durch Veränderung der Zellzusammensetzung, toxische Metabolite bei Niereninsuffizienz oder durch Strahlung und/oder Zytostatikatherapie konnte eine Ergussbildung nachgewiesen werden.

- Stauung

Störungen des hydrostatischen und onkotischen Drucks oder eine Kompression, beispielsweise bei einer akuten Linksherzinsuffizienz, Tumorstauung und/oder Fremdkörperstauung begünstigten einen Perikarderguss.

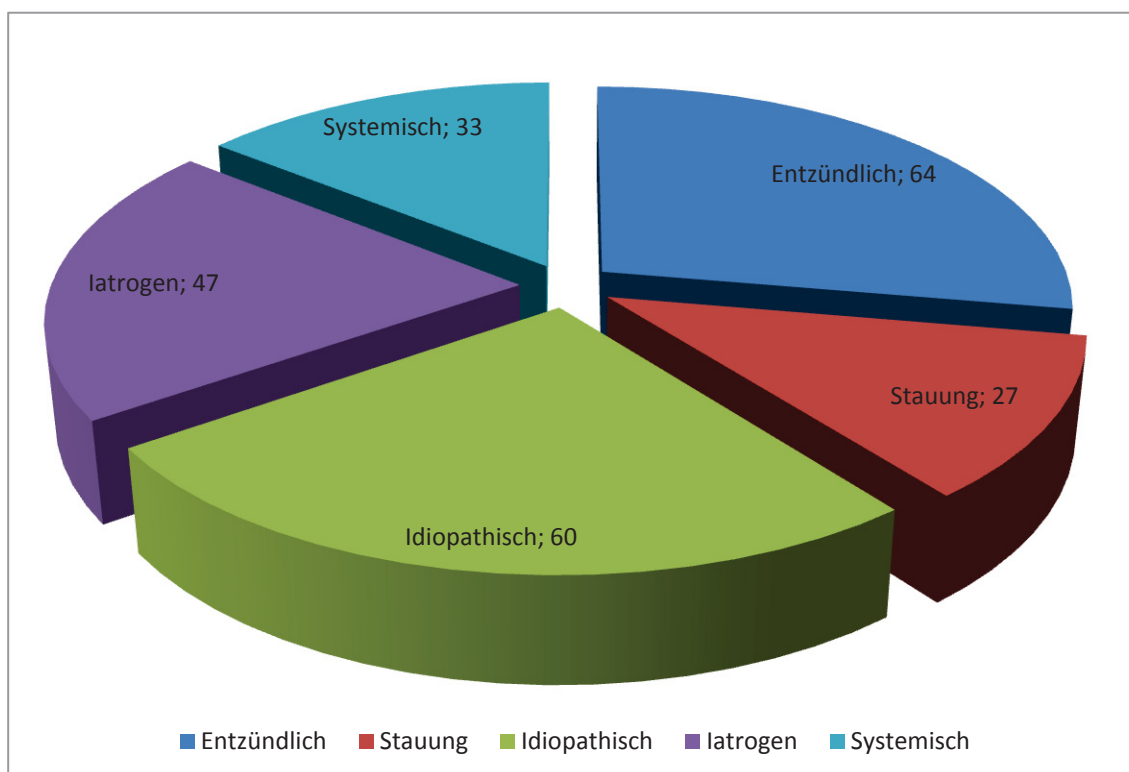


Abb. 11: Statistische Verteilung der Ursachen der „tumorzell-negativen“ Perikardergüsse bei Männern und Frauen

Für Männer und Frauen stellten (Abbildung 12) die entzündlichen Ergüsse mit 27,7% den Hauptvertreter, gefolgt von den idiopathischen (26,0%) Ergüssen. Die weiteren Perikardergüsse wurden iatrogen (20,3%), durch systemische Ursachen (14,3%) und durch Stauung hervorgerufenen (11,7%).

Eine spezifische Unterteilung der „tumorzell-negativen“ Ergüsse nach Männern und Frauen ergab keine signifikanten Unterschiede. Die Daten sind in Tabelle 11 dargestellt, wobei jedoch deutliche Unterschiede bei der entzündlichen (Männer 22,4% und Frauen 33,0%) und systemischen Genese (Männer: 18,1% und Frauen: 10,4%) vorzufinden waren. Bei einer prozentualen Verteilung von 25,0% bei den Männern und 27,0% bei den Frauen zeigte sich eine Differenz von nur zwei Prozentpunkten bei den idiopathischen Ergüssen. Bei Stauungsergüssen war der ermittelte Unterschied noch geringer. Dieser zeigte sich mit 1%-Punkt Unterschied. In diesen Fällen erhielten Frauen mit 12,2% und Männer mit 11,2% einen stauungsbedingten Perikarderguss. Bei den iatrogenen Ergüssen waren die Unterschiede ebenfalls eher diskret ausgeprägt.

Hier zeigte sich ein Vorkommen der idiopathischen Perikardergüsse bei Männern mit 23,3% und Frauen mit 17,4%, sodass ein Unterschied von 5,9%-Punkten ermittelt werden konnte.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass sich keine signifikant unterschiedlichen Ursachen für die Bildung biologisch gutartiger Ergüsse zwischen beiden Geschlechtern ergaben.

Tabelle 11: statistische Verteilung der „tumorzell-negativen“ Perikardergüsse nach Ätiologie bei Männern und Frauen

Ätiologie	Männer (M)	Frauen (F)	Prozentualer Anteil (M)	Prozentualer Anteil (F)	Insgesamt (M+F)
Entzündlich	26	38	22,4%	33,0%	64
Idiopathisch	29	31	25,0%	27,0%	60
Iatrogen	27	20	23,3%	17,4%	47
Systemisch	21	12	18,1%	10,4%	33
Stauung	13	14	11,2%	12,2%	27
Insgesamt	116	115	100,0%	100,0%	231

Die geringen Unterschiede, vor allem in den Gruppen „Idiopathisch“, „latrogen“ und „Stauung“ werden auch in der grafischen Auswertung in Abbildung 12 zur geschlechtsspezifischen Verteilung deutlich.

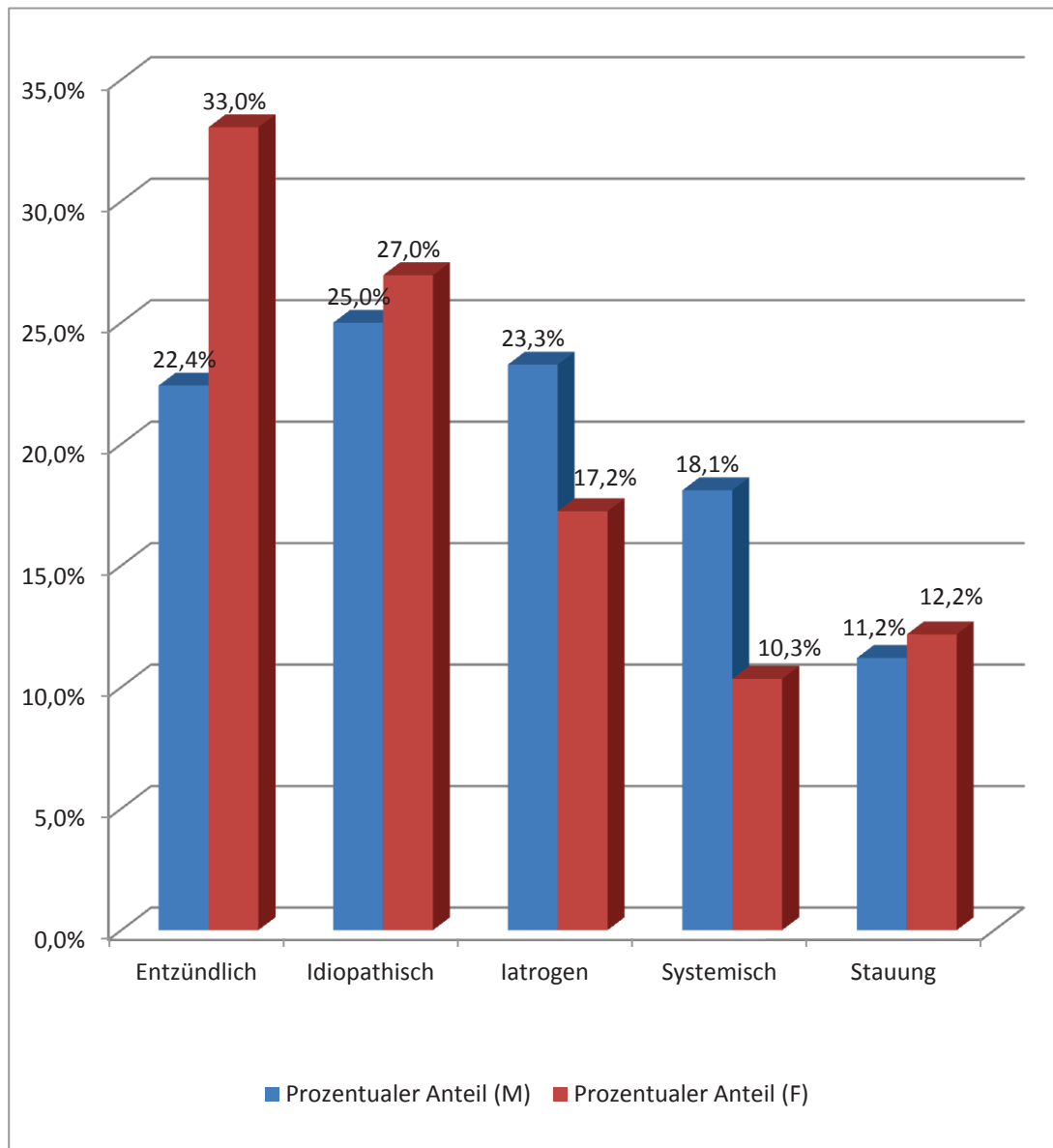


Abb. 12: Geschlechtsspezifische Verteilung der Ursachen der „tumorzell-negativen“ Perikardergüsse

3.5.3 Ursacheneinteilung der „Tumorzell-positiven“ Ergüsse

Bei den „Tumorzell-positiven“ Ergüssen zeigte sich eine Gesamtanzahl von $n=193$. Dies entspricht einem relativen Anteil von 45,5% aller Patientenfälle (von 424).

Wie in Abbildung 13 ersichtlich, lag die Verteilung bei Männern mit 94 Fällen (48,7%) und bei Frauen mit 99 Fällen (51,3%), so dass sich auch hier eine annähernd gleiche, sich statistisch nicht unterscheidende Verteilung ergab.

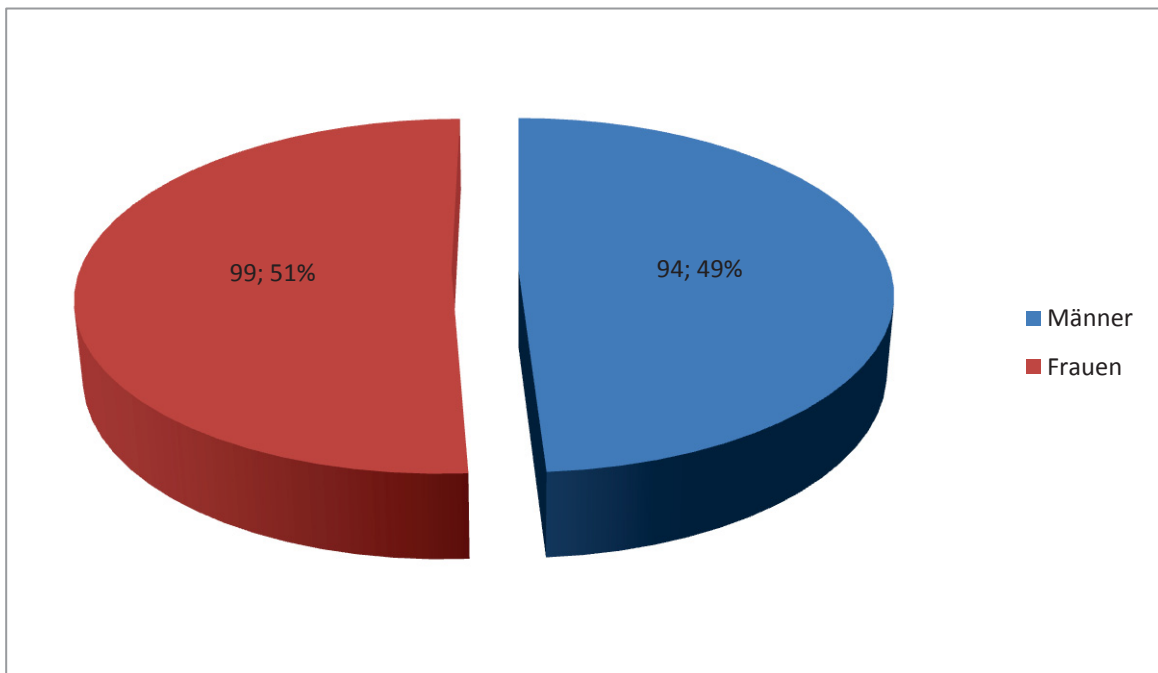


Abb. 13: Geschlechterverteilung der "tumorzell-positiven" Ergüsse

Die Häufigkeitsverteilung des Primärtumors bei Männern und Frauen wird im Folgenden erläutert.

Insgesamt zeigte sich, dass der größte Anteil der malignen Prozesse am Perikard von der Lunge ausgeht. Hier wurde ein relativer Anteil von 60,1% aller „tumorzell-positiven“ Perikardergüsse festgestellt. Die weiteren Primärtumore zeigten sich in ihrer Häufigkeit des Auftretens deutlich seltener. Als zweithäufigster Tumor ist das Mammakarzinom mit 14,5% der Fälle zu nennen, gefolgt vom malignen epithelialen Mesotheliom mit 4,7%.

Danach folgten die malignen Lymphome mit 3,6%. In 2,6% der Fälle blieb der Primärtumor ungeklärt, sodass die Fälle als CUP-Syndrom („*Cancer of unknown primary*“) klassifiziert wurden.

Trotz bereits vorhandenem, klinisch ersichtlichen Tumorleiden und ausgiebiger Diagnostik war es in diesen Fällen nicht möglich, den Primärtumor ausfindig zu machen. Im Verlauf der Therapie sind diese Patienten zudem bereits schnell verstorben.

Weiter folgend wurde Leukämien (2,1%) sowie in einzelnen Fällen ein Ösophagus- (2,1%), ein Magen- (1,6%) und ein Kolonkarzinom (1,0%) ermittelt (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Statistische Verteilung der Anzahlen der „tumorzell-positiven“ Perikardergüsse nach Herkunftsorgan bei Männern und Frauen

Herkunftsorgan	Männer (M)	Frauen (F)	Prozentualer Anteil (M)	Prozentualer Anteil (F)	Insgesamt (M+F)
Lunge	72	44	76,6%	44,4%	116 (60,1%)
Mamma	-	28	-	28,3%	28 (14,5%)
mal. Mesotheliom	6	3	6,4%	3,0%	9 (4,7%)
Lymphom	3	4	3,2%	4,0%	7 (3,6%)
Ovar	-	7	-	7,1%	7 (3,6%)
CUP	3	2	3,2%	2,0%	5 (2,6%)
Leukämie	2	2	2,1%	2,0%	4 (2,1%)
Ösophagus	3	1	3,2%	1,0%	4 (2,1%)
Magen	1	2	1,1%	2,0%	3 (1,6%)
Cervix	-	3	-	3,0%	3 (1,6%)
Colon	1	1	1,1%	1,0%	2 (1,0%)
Hämangiosarkom	1	0	1,1%	0,0%	1 (0,5%)
Merkellzell	0	1	0,0%	1,0%	1 (0,5%)
Parotis	1	0	1,1%	0,0%	1 (0,5%)
Niere	1	0	1,1%	0,0%	1 (0,5%)
mal. Melanom	0	1	0,0%	1,0%	1 (0,5%)
Insgesamt	94	99	100%	100%	193

Die Abbildung 14 zeigt dazu den direkten Vergleich der Primariusverteilung bei Männern und Frauen. In der Kategorie „Sonstige“ wurden alle Fälle, die in der Gesamtzahl von Männern und Frauen eine Häufigkeit von unter 1% erreichten, angegeben (siehe Tabelle 12). Darunter fallen das Hämangiosarkom, das maligne Melanom sowie das Merkelzellkarzinom, das Parotis- und das Nierenzellkarzinom (jeweils 0,5%).

Bei Frauen zeigten sich zusätzlich noch Mamma-, Ovar-, und Zervixkarzinommetastasen als Auslöser des Perikardergusses mit maligner Infiltration. Die häufigsten Primärtumoren bei Frauen sind das Lungenkarzinom mit 44,4%, gefolgt vom Mammakarzinom mit 28,3%, dem Ovarialkarzinom mit 7,1%, den malignen Lymphomen mit 4,0% und gleichrangig dem Cervixkarzinom und dem malignen Mesotheliom mit 3% Anteil.

Bei Männern nimmt das Lungenkarzinom mit 76,6% den Hauptanteil ein. Das maligne Mesotheliom folgt mit 6,4%. Die weiteren Primärtumoren traten sehr selten auf und sind im Einzelnen in Abbildung 14 und Tabelle 12 abzulesen.

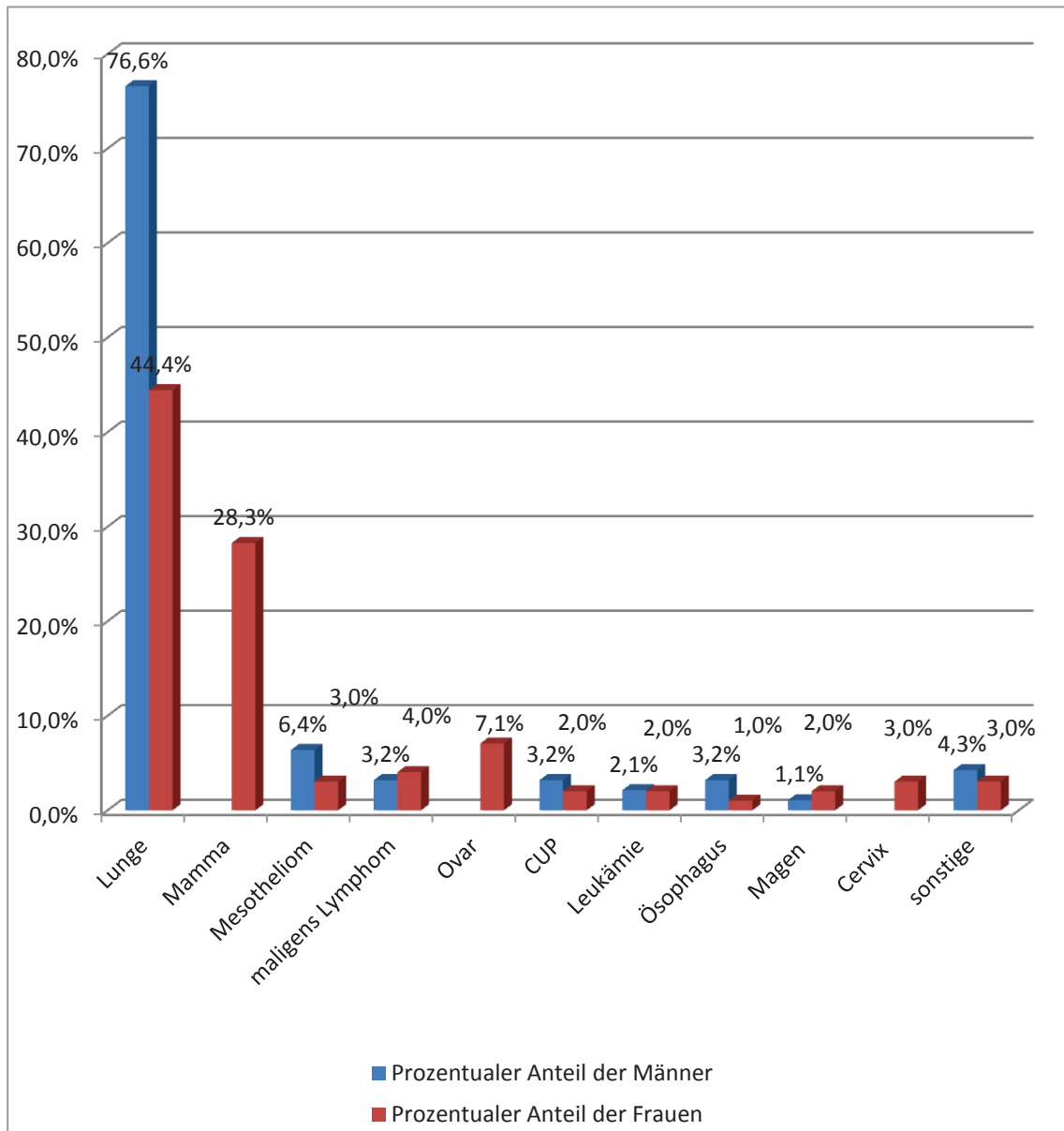


Abb. 14: Geschlechtsspezifische Verteilung nach Herkunftsorgan der „tumorzell-positiven“ Perikardergüsse

3.6 Überlebenszeit der Patienten mit „tumorzell-positivem“ Perikarderguss

Die Überlebenszeit der Patienten mit „tumorzell-positiven“ Perikardergüssen wurde vom Zeitpunkt der ersten zytologischen Diagnose bis zum Versterben des Patienten definiert. Der Zeitpunkt der Entstehung der Erkrankung mit Manifestation konnte nicht bestimmt werden und wird hier nicht berücksichtigt.

Bei 65 Patienten mit malignen Ergüssen war ein krankheitsspezifischer Todeszeitpunkt bekannt. Dies bedeutet einen relativen Anteil von 33,7% bei 193 „tumorzell-positiven“ Fällen. Diese Daten wurden hinsichtlich des Überlebenszeitraums mit der Tabelle 13 ausgewertet.

Tabelle 13: Überlebenszeit der Patienten (n=65) mit tumorzellhaltigem Perikarderguss

Überlebenszeit (Monate)	Patientenanzahl (n=)
1	43
2	5
3	3
4	3
5	2
6	2
> 6	7
Summe	65

Die Tabelle verdeutlicht, dass nach einem halben Jahr bereits 58 von 65 Patienten verstorben sind. Dies bedeutet einen prozentualen Anteil von 89,2%. Besonders auffällig ist die Tatsache, dass bereits innerhalb des ersten Monats 66,2% der Patienten mit bekanntem Todeszeitpunkt verstorben sind. Die Errechnung der durchschnittlichen Überlebenszeit aller 65 Patienten ergab einen Wert von 2,7 Monaten.

Da zum Zeitpunkt der Studiauswertung noch nicht alle Patienten verstorben waren und einige Daten zum Todesdatum von Patienten nicht geklärt werden konnten, lassen sich aus der Fallzahl von 65 Verstorbenen keine sinnvollen Überlebenskurven nach Kaplan und Meier, bezogen auf Sitz des Primärtumors, Geschlecht, etc. aufstellen.

4 Diskussion

4.1 Einleitung

Sowohl bei benignen, als auch malignen Grunderkrankungen kann es zu einer pathologischen Flüssigkeitsansammlung in einer oder mehreren der serösen Körperhöhlen (Perikard, Pleura, Peritoneum) kommen. Ein Erguss zeigt sich klinisch als Symptom von diversen Erkrankungen, wobei der Ort der Ansammlung und die Menge keinen eigentlichen Aufschluss über die Genese des Ergusses geben.

Die ergusszytologische Untersuchung liefert hierbei einen entscheidenden Faktor zur Diagnosestellung. Damit es nicht zu Fehltherapien oder gar ausbleibenden Therapien der ursächlichen Erkrankung der pathologischen Flüssigkeitsansammlung kommt, sollte diese Untersuchung eine möglichst große Aussagekraft besitzen. Oft steht sie relativ weit vorne im zeitlichen Ablauf der Diagnostik, sodass manchmal selbst noch keine klaren klinischen Verdachtsdiagnosen bestehen. Entsprechend ist der Zytologie dann durchaus eine wegweisende Rolle in der Planung des weiteren Vorgehens gegeben, sodass die Einschätzung ihrer Treffsicherheit sowohl im allgemeinen, also bezogen auf die Literatur, als auch am eigenen Krankengut von essentieller Bedeutung ist.

Insbesondere gilt es hier, durch stetige Optimierung der eingesetzten Verfahren die Sensitivität und die Spezifität der Untersuchung möglichst hoch zu halten bzw. noch zu erhöhen, wobei insbesondere falsch-positive Diagnosen aufgrund der weit reichenden Folgen vermieden werden müssen (Koss & Melamed, 2006). Entsprechend macht es Sinn, bei besonderen diagnostischen Konstellationen eine Verbesserung der diagnostischen Treffsicherheit der Ergusszytologie durch den Einsatz adjuvanter Untersuchungsmethoden anzustreben; hierzu liegen bereits erste Arbeiten vor, die aber nicht in größerem Maße die Perikardzytologie berücksichtigen (Karatolios et al., 2011; Motherby, 1999).

Eine Untersuchung des Einsatzes adjuvanter Methoden speziell bei der Perikardzytologie wurde aber bei uns in einer aktuellen Parallelstudie untersucht, auf die später noch kurz eingegangen wird (Haastert, 2014).

4.2 Begutachtung der eigenen Ergebnisse

4.2.1 Berechnung der Treffsicherheit und allgemeine Fehleranalyse

In dieser Studie, bezogen auf die als Normalfall der Interpretation angesehene Wertungskategorie 1, ergab sich bei einer Fallzahl von $n=424$ eine Sensitivität von 85,5% und Spezifität von 97,0%. Der positive Prädiktionswert betrug 95,9%, der negative Prädiktionswert 88,9%. Die Gesamttreffsicherheit erzielte einen Wert von 91,7%. Insgesamt wurden somit 35 Fälle falsch klassifiziert, von denen sieben als falsch-positiv (zytologisch „dringend verdächtig“) und 28 als falsch-negativ (zytologisch „zweifelhaft“ bzw. „negativ“) ausgewertet wurden.

Es konnte eine Falsch-Positiv-Rate von 3,0% ermittelt werden. Dies waren Fälle ($n=7$), in denen scheinbar abnorme Zellen zytologisch festgestellt und als „dringender Verdacht“ interpretiert wurden, wobei sich durch das *Follow-Up* herausstellte, dass es sich hierbei um Patienten handelte, bei denen starke entzündliche Vorgänge bzw. Veränderungen der Zellzusammensetzung durch toxische Metabolite bei bestehender Niereninsuffizienz vorlagen. Innerhalb der Fälle, die zytologisch bereits als „positiv“ eingestuft worden waren, traten keine falsch-positiven Diagnosen zutage.

Die Falsch-Negativ-Rate lag bei 14,5% ($n=28$). Ursachen dafür, dass nicht alle positiven Fälle erkannt werden, liegen üblicherweise in einem Stichprobenfehler (*sampling error*) oder in einer nicht zutreffenden Interpretation des Materials (*screening error*). Systematische Untersuchungen zu diesem Thema fehlen in der Literatur; üblicherweise wird der Anteil des *sampling error* auf ca. zwei Drittel und der Anteil des *screening error* auf ca. ein Drittel geschätzt, sofern man sogenannte grobe Fehler (Zuordnungsfehler des Materials, Verwechslungen etc.) außer Acht lässt.

Der *sampling error* entsteht vorwiegend bereits bei der Entnahme und liegt daher vorwiegend in der Verantwortung des Klinikers. Zum einen ist die Punktion am Perikard durch die anatomischen Gegebenheiten auf einen kleinen Raum beschränkt, was die Punktion als solche schon erschwert, zum anderen sedimentieren die Zellen, die einen Nachweis für Malignität geben könnten, an die tiefsten Stellen in diesem kleinen Raum,

was somit den Erfolg der Punktion mit Gewinnung dieser Zellen trotz Echokardiografie zusätzlich in Frage stellen kann. Auch wenn jeder Patient anatomisch gleich konstituiert ist, unterscheidet sich jeder voneinander, sodass der Kliniker keine standardisierte Untersuchung durchführen kann. Möglichkeiten für den Kliniker, das Risiko eines *sampling error* zu vermindern, liegen in der Erhöhung des Punktionsvolumens und in der Entnahme von Proben von verschiedenen Stellen.

In der Zytopathologie kann man durch eine gute Zellanreicherung durch Zentrifugation und durch die Untersuchung einer größeren Zahl von Präparaten versuchen, eine repräsentativere Zellauswahl anzuschauen - hierzu gibt es im Fach leider bislang keinerlei Leitlinien oder Konsensvereinbarungen. Aus Erfahrung kann man sagen, dass man am Schwerpunkt Cytopathologie in Düsseldorf mit drei Sedimentausstrichen in MGG-Färbung und drei Sedimentausstrichen in Papanicolaou-Färbung, jeweils auf einer Objektträger-Fläche von 24 * 60 mm angeordnet, sehr ausgiebig mikroskopiert. Sozusagen am anderen Ende der Skala gibt es auch Abteilungen, in denen die Ergusszytologie auf z.B. drei MGG-gefärbte Zytospinpräparate (kreisförmige Zentrifugate von ca. 5 mm Durchmesser) beschränkt ist. Mäanderförmig untersucht werden somit in den beiden Beispielen 8640 mm² bzw. 59 mm², was einem Verhältnis von fast 150 : 1 entspricht. Systematische Untersuchungen darüber, wie viel Material wirklich als repräsentativ gelten kann, fehlen leider, da es offenbar nicht üblich ist, in Publikationen die genaue Basis der Zytodiagnostik, also die konkrete Art der Aufarbeitung, exakt zu benennen.

Zum *screening error*, der an Ergusspräparationen ebenfalls nicht systematisch untersucht ist, gehören als Hauptaspekte das Übersehen von Zellen, beispielsweise durch zu zügiges Mikroskopieren, und ferner jegliche Form von Fehlinterpretationen von Zellen, die der Befunder gesehen hat - in der Ergusszytologie stellen dabei die zu Tumorzellen oft ähnlich großen und teilweise durchaus auffälligen Makrophagen und Mesothelzellen die Hauptschwierigkeiten dar. Interpretiert man ihre Morphologie zu weit, so ist die Gefahr einer falsch-positiven Diagnose gegeben, weil man sie für Tumorzellen hält. Letztlich spielt bei beiden Fehlerquellen natürlich die Erfahrung des jeweiligen Untersuchers eine entscheidende Rolle.

Geht man von der Wertungskategorie 2 (siehe Kapitel 3.3.2) aus, bei der auch die „zweifelhaften“ Fälle am Ende als positiv gewertet werden, so ergab sich eine Sensitivität von 92,7% und damit 7,2 Prozentpunkte mehr als bei der Wertungskategorie 1. Allerdings sank im Gegenzug konsequenterweise die sehr gute Spezifität von 97,0% auf 90,9%. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass die Einbeziehung der „zweifelhaften“ Ergebnisse in die abklärungsbedürftigen Fälle wichtig ist. Insgesamt zeigten im *Follow-Up* am Ende 50% der „zweifelhaften“ Fälle eine Perikardkarzinose, also einen malignen Befund.

Aus diagnostischer Erfahrung stellen die „zweifelhaften“ Fälle ohnehin eine heterogene Gruppe dar, in der sich zwei diagnostische Stränge aus verschiedenen Rechnungen treffen. Zum einen sind hier diejenigen Fälle zu finden, die man „nicht mehr“ als negativ durchlassen darf, also solche, bei denen man sich ganz am unteren Ende der Skala des Tumorverdachtes befindet. Die anderen Fälle sind diejenigen, wo man „noch nicht“ in eine positive oder dringend verdächtige Kategorie einordnen möchte, weil die Veränderungen hierfür noch nicht genügen, aber gedanklich bereits bei einem höheren Verdachtsmoment angekommen ist. Mögliche Strategien sind dann eine Empfehlung zur Wiederholung der Untersuchung, wenn wirklich nur sehr wenige auffällige Zellen vorliegen, oder die Entscheidung zur Abklärung der Veränderungen mit adjuvanten Methoden.

4.2.2 Beurteilung der falsch-klassifizierten Fälle

An dieser Stelle wird nun auf alle falsch-klassifizierten Fälle eingegangen. Es zeigte sich nach Wertungskategorie 1 bei 35 Fällen eine falsche Klassifizierung, von denen sieben als falsch-positiv (dringend verdächtig) und 28 als falsch-negativ (zweifelhaft und negativ) ausgewertet wurden. Um mögliche Fehlerquellen auszuschließen und das Ergebnis in Beziehung mit dem Evidenzlevel zu setzen, wurden diese Fälle erneut nachuntersucht (siehe Kapitel 3.5), wobei sich ergab, dass aufgrund von umfassenden klinischen Befunden keine zytologische Diagnose nach erneuter Begutachtung revidiert werden musste.

Wie bereits in Kapitel 3.5 erwähnt, stellte sich bei den falsch-negativen Fällen (negative und zweifelhafte) zudem heraus, dass ein Großteil (75%) nur eine unterdurchschnittliche mittlere Punktatmenge von 29 ml besaß, die deutlich unter der (vgl. Kapitel 1.2.4) empfohlenen Menge von 50 - 100 ml lag (Motherby, Nadjari, et al., 1999).

Ein anderer Grund für eine falsche Klassifizierung zeigte sich bei den zweifelhaften Fällen. Bei geringer Menge oder bei generell wenigen abnormen Zellen, tendierte der Diagnostiker eher zu einer zweifelhaften als zu einer positiven Diagnose, da eine Überinterpretation folgend auch zu einer Übertherapie mit wohlmöglicher unnötiger zusätzlicher physischer und psychischer Belastung des Patienten führen kann. Letztendlich liefert im Umkehrschluss eine zweifelhafte Diagnose für den Kliniker keinen eindeutigen Malignitätsausschluss. Somit werden im jeden Fall Kontrolluntersuchungen angestrebt, was auch bei einigen Patienten in Form von Zweiteinsendungen umgesetzt wurde. Die Einteilung in Evidenzlevel zeigte, dass eine Tendenz zu den beiden höchsten Kategorien vorzufinden war (92,9%, siehe Kapitel 3.5), was die oben genannte Aussage bekräftigt.

Ein besonderes Augenmerk sollte ferner vor allem auf den Fällen liegen, die als dringend verdächtig eingestuft wurden, da diese nach WK 1 und WK 2 prinzipiell als positive Diagnosen zu werten sind. Die falsch-positiv Rate sollte letztendlich möglichst klein gehalten werden, wobei in dieser Studie auch nur sieben Fälle betroffen waren. Bei diesen wurden schlichtweg reaktive Zellen überinterpretiert.

Im Durchschnitt fanden sich in diesen Fällen eher hohe Evidenzlevel, welche sich in den drei höchsten Kategorien mit 85,8% der Fälle wiederfanden, worunter ein Fall sogar durch eine histologische Untersuchung bestätigt werden konnte.

Klinische Kontroll- und/oder Nachuntersuchungen sind in jedem unklaren Fall anzuraten und sollten gerade bei den zweifelhaften und dringend-verdächtigen Fällen standardisiert durchgeführt werden, da die Aussagekraft dieser diagnostischen Grauzone kritisch zu beurteilen ist.

4.2.3 Weiterführende Diagnostik bei unklaren Fällen

Bei den unklaren Fällen konnten gerade adjuvante Verfahren wie die Immunzytochemie eine deutliche bessere Diagnosesicherung liefern. Dies wird durch die Parallelstudie von Haastert am gleichen Patientengut verdeutlicht, in der die Treffsicherheit der immunzytochemischen Zusatzuntersuchungen untersucht wurde und auf einen ihrer Teilaspekte hier mit Genehmigung der Autorin kurz eingegangen werden soll (Haastert, 2014), um eine diagnostische Perspektive zu weisen.

Von denjenigen 19 „zweifelhaften“ Fällen, bei denen zur Klärung der Ursache eine Zusatzuntersuchung durchgeführt werden konnte, waren im Follow-Up neun positiv; von diesen neun Fällen konnten acht immunzytochemisch durch berEP4- und / oder HEA125-Immunreaktivität identifiziert werden (88,9%). Von den zehn im Follow-Up negativen Fällen wiesen allerdings nur acht keine Immunreaktivität auf (80%), während zwei immunzytochemisch positiv waren; die Details werden in der genannten Arbeit diskutiert. Hier soll nur herausgestellt werden, dass man mithilfe der Immunzytochemie eine ganze Reihe konventionell-zytologisch unklarer Fälle noch lösen konnte.

Die auf die Gesamtzahl der 19 Fälle berechnete Treffsicherheit lag mit 84,2% (16/19) jedenfalls deutlich höher als die der konventionellen Zytologie mit den oben Genannten 50% (siehe Kapitel 3.2.2).

4.3 Kritischer Vergleich mit der wissenschaftlichen Literatur

4.3.1 Studien zur Treffsicherheit der Perikardzytologie

Aufgrund des erstaunlich spärlichen Auffindens von Aussagen in der Weltliteratur über die Treffsicherheit speziell der Perikardergusszytologie war es umso mehr notwendiges Ziel dieser Arbeit, die diagnostische Treffsicherheit von Perikardergüssen an einem großen Patientenkollektiv zu ermitteln und die spezifischen Ursachen der Ergüsse bei

den malignen und bei den benignen Erkrankungen darzustellen. Insgesamt kann in dieser Studie das weltgrößte publizierte Patientenkollektiv vorgestellt werden.

Bei Sichtung verschiedener Quellen wurde schnell deutlich, dass die Aussagen untereinander sehr stark differenzieren; zumal häufig keine eindeutigen Zahlen zur Treffsicherheit genannt wurden. Diese Studien sollen zunächst im Einzelnen exemplarisch kurz erläutert werden.

In einer der ersten Studien, die bereits im Jahre 1951 durchgeführt wurde, wird die Perikardpunktion noch als beste Behandlungsform genannt, welche vor allem durch die zytopathologische Untersuchung die Diagnose, Therapie und Prognose entscheidend positiv beeinflussen konnte (Kotte & McGuire, 1951).

Im Jahr 1978 konnte in einer Studie an 123 Patienten mit Perikarderguss ohne Tamponade gezeigt werden, dass bei der Untersuchung der Flüssigkeit lediglich in 24% der Fälle ein eindeutiges Ergebnis erzielt werden konnte, wobei sich bei karzinomatöser Perikardinfiltration herausstellte, dass diese in allen Fällen korrekt durch die zytologische Untersuchung diagnostiziert wurden. Als Fazit wurde für die Perikardpunktion hinsichtlich der Ätiologiekklärung ein therapeutisches Benefit von 52% angegeben (Krikorian & Hancock, 1978).

Auch eine andere Studie von 1993 erzielte einen Wert von nur 26% von eindeutigen Ergebnissen (Corey et al., 1993). In einer Studie wird sogar gänzlich der diagnostische Aussagewert über die Perikardergusspunktion mit anschließender Untersuchung in Frage gestellt (Garcia et al., 1994).

In einer Studie aus dem Jahr 1998, die den Nutzen einer routinemäßigen Punktion bei Ergüssen sogar anzweifeln, wird von einem diagnostischen Bereich von nur 7% berichtet. Bei einer Patientenzahl von $n=27$ wurden nur zwei Fälle korrekt einer Erkrankung zugeordnet. In diesem Fall wurden 33% der tumorösen Veränderung am Perikard erkannt (1 von 3). Bei nicht-tumoröser Herkunft ist dieser Anteil mit 0,4% der richtig gestellten Diagnosen (1 von 23) nochmals kleiner (Merce et al., 1998).

Im Jahr 1972 wurde von Zipf & Johnston (1972) eine erste Studie zur Treffsicherheit vorgelegt, welche die ersten Zahlen zur Treffsicherheit lieferte, allerdings auch nur auf 47 Fällen basierte. Bei der Studie nach Malamou-Mitsi et al. konnte sogar eine Sensitivität von 100% angegeben werden, wobei bei einer schon geringen Fallzahl mit

n=25 sich nur 4 Fälle als „tumorzell-positiv“ herausstellten (Malamou-Mitsi et al., 1996). Auch viele der weiteren Arbeiten, bei denen Angaben zur Treffsicherheit gemacht wurden (vgl. Tabelle 14), gehen letztendlich auf eine relativ begrenzte Zahl von Patienten zurück; nur zwei Arbeiten verfügen über eine Fallzahl von > 100.

Eine erste Studie mit über 100 Fällen wurde 1997 durchgeführt, bei der bei n=137 Fällen eine Sensitivität von 92% ermittelt werden konnte (Meyers et al., 1997).

Im Jahr 2013 wurde eine weitere Studie vorgestellt bei der ein Patientenkollektiv von n=113 Fällen untersucht, bei dem eine Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 100% festgestellt werden konnte (Dragoescu & Liu, 2013).

Durch die zum Teil sehr verschiedenen Aussagen der Studien wird zum einen die schwierige Vergleichbarkeit verdeutlicht, zum anderen zeigt die geringe Fallzahl einiger vieler Studien, dass die Aussagekraft der statistischen Erhebung zum Teil verschwindend gering ist. Denn die durchschnittliche Fallzahl von 1972 bis 2013 gerechnet lag bei nur 62,7 Fällen, was 14,8% von dieser Studie entsprechen würde (von 424 Fällen). Letztendlich lässt sich jedoch, verglichen mit den Studien aus Tabelle 14, ein Trend feststellen, bei dem sich die Ergebnisse dieser Arbeit trotz und gerade mit deutlich höherer Fallzahl sehr gut einordnen lassen und die Aussagekraft dieser Arbeit nochmals betonen.

Tabelle 14: Studien zur diagnostischen Treffsicherheit der konventionellen Perikardergusszytologie

Autor	Fallzahl	Sensitivität	Spezifität
(Zipf & Johnston, 1972)	47	80%	100%
(Posner et al., 1981)	15	84,6%	100%
(Reyes et al., 1982)	9	100%	-
(Meyers & Bouska, 1989)	93	87%	100%
(Malamou-Mitsi et al., 1996)	25	100%	90,5%
(Meyers et al., 1997)	137	92%	100%
(Dragoescu & Liu, 2013)	113	71%	100%
Aktuelle Studie	424	85,5%	97%

4.3.2 Vergleichbarkeit der Treffsicherheit der Zytologie von Perikardergüssen, Pleuraergüssen und Aszites

In Tabelle 15 werden die Kennzahlen zur Treffsicherheit von Pleuraergüssen aus verschiedenen Studien aufgeführt. Die durchschnittliche Sensitivität lag dabei bei 59%, die durchschnittliche Spezifität bei 99%. Bezüglich der Aszites sahen die Ergebnisse ähnlich aus. Hier belaufen sich die durchschnittlichen Werte für die Sensitivität bei 57,3% und für die Spezifität bei 98,8% (siehe Tabelle 16).

Tabelle 15: Studien zur diagnostischen Treffsicherheit der Pleuraergusszytologie

Autor	Fallzahl	Sensitivität	Spezifität
(Spriggs & Boddington, 1968)	1746	54%	100%
(Escudero Bueno et al., 1990)	401	52%	100%
(Giazza et al., 1990)	200	60%	99%
(Nance et al., 1991)	385	71%	99%
(Kuaban et al., 1995)	336	67%	-
(Motherby, Nadjari, et al., 1999)	291	50%	97%
(Fink, 2014)	1437	55%	99%

Tabelle 16: Studien zur diagnostischen Treffsicherheit der Ergusszytologie bei Aszites

Autor	Fallzahl	Sensitivität	Spezifität
(Ceelen, 1964)	159	81%	97%
(Spriggs & Boddington, 1968)	452	64%	100%
(Salerno et al., 1990)	127	22%	100%
(Motherby, Nadjari, et al., 1999)	293	62%	98%

Insgesamt fällt im Vergleich zu Tabelle 14 auf, dass die Erkennung von Malignität bei Perikardergüssen (durchschnittliche Sensitivität 83,9%, bei Vernachlässigung von Studien mit < 50 Patienten) deutlich besser abläuft, während für die Spezifität vergleichbare Werte erreicht werden (99,3%).

Für das Phänomen der um rund 25 Prozentpunkte höheren Sensitivität der Perikardzytologie gibt es keine Erklärung, die in den Verantwortungsbereich der Zytopathologie selber fällt. Unterschiede in der Morphologie der Makrophagen und Mesothelzellen zwischen den drei Körperhöhlen sind bislang nicht beschrieben und hätten ohnehin (wenn überhaupt) Einfluss auf die Spezifität. Dass man Tumorzellen in Perikardergüssen besser erkennen könnte und somit in weniger Fällen ein *screening error* aufträte, ist ebenfalls nirgendwo wissenschaftlich dokumentiert und widerspricht auch der langjährigen Erfahrung der am Schwerpunkt Cytopathologie in Düsseldorf tätigen Diagnostiker. Entsprechend muss eine Erklärung im Material selber gesucht werden. Vorstellbar wäre, dass der *sampling error* dadurch signifikant herabgesetzt wäre, dass infolge der stetigen Herzaktion Sedimentationsphänomene der Tumorzellen anders als in Brusthöhle oder Bauchhöhle in signifikant geringerem Maße zum Tragen kämen und somit die Chance, Tumorzellen zu erfassen, einfach höher wäre. Diese eher mechanistische Theorie wird am hiesigen Schwerpunkt favorisiert, ist aber letztendlich ebenfalls unbewiesen.

Außerdem könnten auch in manchen Fällen die anatomischen Gegebenheiten eine Rolle spielen. Das Peritoneum und die Pleura verfügen mit ca. 2 m² (Doll et al., 2010) bzw. ca. 0,6 m² (Miserocchi & Agostoni, 1971) über eine viel größere Oberfläche als das Perikard mit ca. 0,3 m² (Hort & Braeun, 1962). Bei einem Erguss der großen Körperhöhlen (Peritoneum und Pleura) ist die Verteilung der Flüssigkeit aufgrund der größeren Oberfläche möglicherweise nur punktuell und nicht immer im gesamten Hohlraum vorzufinden, sodass bei Punktion aus diesem Grund nicht immer maligne Zellen mit erfasst werden könnten und eine niedrigere Sensitivität zustande käme.

4.3.3 Ursachen für unterschiedliche Ergebnisse

Ein Überblick über die Literatur zu Treffsicherheiten der Ergusszytologie lässt unabhängig von den im Vorkapitel dargestellten Unterschieden schnell generelle Schwierigkeiten erkennen, die einzelnen Daten und Aussagen überhaupt untereinander vergleichen zu können. Von den Daten her (Tabelle 17) liegen dabei die Probleme vornehmlich auf dem Gebiet der Sensitivität mit einer für alle drei Körperhöhlen recht breiten, erklärungsbedürftigen Schwankung der Werte von ca. 20 Prozentpunkten für Perikard und Pleura sowie ca. 60 Prozentpunkten für Aszites, während die Werte für die Spezifität geringeren Schwankungen unterliegen.

Tabelle 17: Sensitivitäts- und Spezifitätsberechnungen zur diagnostischen Treffsicherheit der konventionellen Ergusszytologie (vgl. Tabellen 14-16) für Studien mit mindestens 50 Patienten

Autor	Sensitivität	Spezifität
Perikardzytologie	71% - 92%	97% - 100%
Pleurazytologie	50% - 71%	97% - 100%
Asziteszytologie	22% - 81%	97% - 100%

Hierbei spielen vor allem zwei wichtige Faktoren eine Rolle, die zur Erstehung von unterschiedlichen Ergebnissen führen.

Zum einen ist es der unklare Standard, der bei der Auswertung verwendet wurde, bzw. eine fehlende Berücksichtigung von Evidenzleveln.

In vielen Publikationen wird nämlich der verwendete Standard oftmals nicht angegeben oder er variiert, wodurch es dann zu großen Schwankungen der Werte der zytologischen Treffsicherheit kommt. Spriggs und Boddington gaben beispielsweise die finale Diagnose nur auf der Grundlage der zytologischen Diagnosen an (Spriggs & Boddington, 1989).

Als „Gold-Standard“ sollte jedoch ein klinisches *Follow-Up* oder die histologische Begutachtung gelten. Diese Faktoren helfen die Diagnose zu sichern und stellen eine Möglichkeit zur Vergleichbarkeit her.

In dieser Studie wurde das *Follow-Up* bis zum Abfragedatum im Jahr 2011 bis 2012 mit den letzten klinisch vorhandenen Daten erhoben, es sei denn, die histologische Bestätigung erfolgte vorher oder der Patient war bereits verstorben. Zudem erfolgte eine standardisierte Einordnung der Ergebnisse in Evidenzlevel um studienintern ein Vergleichbarkeit herzustellen und ein Maß für die Aussagekraft zu ermitteln.

Was die Berücksichtigung von Evidenzleveln in anderen Studien betrifft, so konnten diese in keiner der in Tabelle 14 aufgezählten Vergleichsstudien zur Treffsicherheit der Perikardergusszytologie bestimmt werden.

Der zweite und wahrscheinlich viel bedeutendere Grund, welcher neben den in Kapitel 4.3.2 besprochenen anatomischen Gegebenheiten unterschiedliche Ergebnisse erzeugen kann, ist die diagnostische Grauzone der Ergusszytologie. Hier sind die Kategorien „zweifelhaft“ und „mit dringendem Verdacht“ aufzuzählen (Böcking & Freudenberg, 1998).

In diesen Fällen ist die Aussage zur Einteilung, wie bereits in den vorhergehenden Kapiteln besprochen, nicht eindeutig. Zudem hängt die zytologische Erscheinung von vielen Faktoren ab, sodass zum Beispiel bei vorheriger Chemo- oder Radiotherapie ein an sich „tumorzell-negatives“ Gewebestück/Organ durch die Zellveränderung als „zweifelhaft“ oder „dringend verdächtig“ eingestuft werden könnte. Nachkontrollen und umfassende Untersuchungen, sowie eine ausführliche Anamnese wie in Kapitel 1.2.4 besprochen, sind daher enorm wichtig.

Bei der Literaturrecherche bemerkt man schnell, dass von Autor zu Autor anders mit dieser Grauzone umgegangen wird. In den meisten Studien werden die unklaren, bzw. „zweifelhaften“ oder „dringend verdächtigen“ Fälle erst gar nicht erwähnt, sodass diese nicht in die Gesamtwertung mit einbezogen werden, was zu deutlichen Ergebnisunterschieden führt. Auch die in Tabelle 14 aufgeführten Studien berücksichtigen nur die zytologisch eindeutigen Fälle hinsichtlich der Auswertung zur Treffsicherheit.

Bezogen auf diese Studie hätte diese Einteilung als Konsequenz, dass bei einer Fallzahl von $n=149$ richtig-positiv erkannten Fällen und $n=0$ falsch-positiven Fällen, die Sensitivität einen Wert von 100% erreichen würde, was den enormen Spielraum bei der statistischen Auswertung je nach verwendetem Auswertungsstandard verdeutlicht.

Aus diesem Grund erfolgte die Einbeziehung der Ergebnisse mittels Wertungskategorien. Hierbei zählten die Fälle, welche als „dringend verdächtig“ titulierte zu den „tumorzell-positiven“ Fällen, die „zweifelhaften“ wurden den „tumorzell-negativen“ Fällen zugeordnet. In der Wertungskategorie 2 wurden die „zweifelhaften“ Fälle zusätzlich mit den „dringend verdächtigen“ in die Gruppe der „tumorzell-positiven“ Fälle eingeordnet. Dies führte letztendlich zu einer breiteren Einschätzung der Ergebnisse unter Berücksichtigung von schwerer einschätzbaren zytologischen Präparaten und spiegelt somit den gesamten Treffsicherheitsspielraum aller Einsendungen von Perikardergüssen wieder.

4.4 Einordnung der Ätiologie der Perikardergüsse

Bei den benignen Ergüssen (n=231) ergaben die zytologischen Auswertungen nur unspezifische Ergebnisse hinsichtlich des Grundes für die Ergussentstehung, was gleichermaßen durch die Literatur, selbst durch verschiedene Zeitepochen (von 1975 bis heute) bestätigt wird (Dragoescu & Liu, 2013; Flannery et al., 1975; Monte et al., 1987). Letzten Endes ist es nur möglich, gewisse Hypothesen aus dem Zellbild abzuleiten; ein hoher Gehalt an Granulozyten beispielsweise wird als Indikator für eine floride Entzündung (Perikarditis, Myokarditis mit Perikardfortleitung etc.) angesehen, eine deutliche Vermehrung von Lymphozyten als Hinweis auf eine Stauung oder eine chronisch-entzündliche Komponente.

Einige wenige ältere Studien berichten, dass gelegentlich spezifische zytopathologische Befunde wie eine floride Tuberkulose oder eine rheumatoide Erkrankung, im Perikarderguss nachgewiesen werden könnten (Light et al., 1973; Naylor, 1991); solche Diagnosen bleiben aber selten und gelingen nach Erfahrungen am hiesigen Schwerpunkt Cytopathologie fast nur an sogenannten Zellblöcken, die in den Fällen, bei denen sich Koagel im Einsendegefäß nachweisen lassen, ergänzend angefertigt werden. Auf den resultierenden histologischen Schnitten dieser Einbettungen können sich selten einmal Granulome oder auch mehrkernige Riesenzellen etc. nachweisen lassen; auf den zytologischen Präparaten ist dieses fast nie der Fall.

Letztendlich ergibt erst die klinische Nachforschung im Sinne der Ermittlung eines *Follow-Ups* klare Hinweise auf die ursächliche Erkrankung. In unserer Studie wurden die „tumorzell-negativen“ Ergüsse in fünf ätiologische Gruppen (siehe Kapitel 3.5.1) eingeteilt. Mit 27,7% wies die Kategorie „Entzündlich“ den höchsten relativen Anteil auf. Die weiteren Perikardergüsse wurden iatrogen (20,3%), systemisch (14,3%) und durch Stauung hervorgerufen (11,7%).

In weiteren 26,0% der Fälle kam es zu idiopathischen Ergüssen. Diese Zahl verdeutlicht, dass bei mehr als ein Viertel der Fälle eine Klärung der Ursache trotz ausgiebiger Untersuchungen nicht möglich war, was auch schon ähnlich von Fernandes et al. und Gouny et al. gezeigt wurde (Fernandes et al., 1998; Gouny et al., 1998). Eine neue Studie aus dem Jahr 2014 mit n=87 Fällen untermauert ebenfalls das häufige Vorkommen von Ergüssen, die keiner bestimmten Erkrankung zuzuordnen sind. Hier wurde eine Gesamthäufigkeit bezogen auf alle Ergüsse von 36% angegeben (Abdallah & Atar, 2014).

Die Verteilung der Häufigkeiten der einzelnen nicht-malignen Ätiologien verhält sich ebenfalls analog zur Auflistung nach Thümmler, welche bereits in Kapitel 1.2.3 erwähnt wurde (Thümmler et al., 1999). Im Unterschied zu einigen amerikanischen Studien (Gouny et al., 1998; Kwan et al., 1993; Rashed et al., 2007) zeigte sich allerdings in keinem der Fälle ein Hinweis für einen HIV-induzierten Perikarderguss, einer nach Thümmler „häufigen Ursache“, zumal nach Auswertung der einzelnen Krankengeschichten bei keinem der Patienten auch eine vorliegende HIV Infektion festgestellt werden konnte. Der Unterschied kann nur aus dem Patientengut heraus begründet, aber nicht kausal erklärt werden.

Hinsichtlich der neoplastischen Ergüsse stellte sich heraus, dass in 45,5% der Patientenfälle nach *Follow-Up*-Auswertung eine Malignität festgestellt werden konnte. Betrachtet man nur die zytologisch „tumorzell-positiven“ Diagnosen, so ergab sich ein Anteil von 34,8%.

Verglichen mit einer Arbeit von 1977, bei der ein Wert von 24 Prozentpunkten ermittelt werden konnte (Von Haam, 1977), ist der Anteil in dieser Studie deutlich größer, wobei vor knapp 40 Jahren der diagnostische und klinische Standard sicherlich ein anderer

gewesen ist. Abdallah und Atar hatten in ihrer Arbeit eine Häufigkeit von 31,4% feststellen können (Abdallah & Atar, 2014), wobei die Fallzahl bei nur n=87 lag.

Während sich in einer der größeren und vor allem neusten Vergleichsarbeiten zur Treffsicherheit (Tab. 14) ein Wert von 46,9% für das Auftreten von malignen Fällen zeigte (Dragoescu & Liu, 2013), welcher sehr gut mit dieser Studie in Einklang zu bringen ist.

Der Vergleich der Häufigkeitsverteilung maligner Ergüsse bezogen auf die anderen Körperhöhlen (Pleura: 30,2%, Peritoneum: 31,7%) zeigt zudem, dass im Perikard die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten maligner Ergüsse größer ist (Motherby, Nadjari, et al., 1999), was möglicherweise wieder mit den anatomischen Gegebenheiten und den engen räumlichen Beziehungen zu erklären ist. Auch eine andere Arbeit, welche erst kürzlich im Institut für Pathologie – Funktionsbereich Cytopathologie der Universität Düsseldorf bei Pleuraergüssen durchgeführt wurde, erzielte eine Verteilung von 37 Prozentpunkten (Fallzahl n=1437) hinsichtlich von malignen Ergüssen (Fink, 2014).

Hinsichtlich der Ätiologie konnte bei den malignen Ergüssen beinahe jeder Fall (außer CUP [5 Fälle; 2,6 %]) in dieser Studie geklärt werden.

Als Haupt-Primarius stellte sich das Lungenkarzinom mit 60,1 % heraus. Dieser Wert spiegelt zum einen die hohe Prävalenz von Lungentumoren wieder, welche in der Veröffentlichung des Statistischen Bundesamtes über die Todesursachen im Jahr 2011 beschrieben wird. Hier wird geschildert, dass innerhalb der Gruppe bösartiger Neubildungen maligne Erkrankungen der Lunge und des Verdauungssystems die häufigsten Todesursachen darstellen (Statistisches-Bundesamt, 2012). Zum anderen kann die direkte anatomische Lagebeziehung von Perikard und Lunge als Grund für eine schnelle tumoröse Infiltration genannt werden.

Bei Frauen spielen zusätzlich die Mammakarzinome eine Rolle, welche ebenfalls eine hohe Prävalenz als eines der häufigsten Todesursachen maligner Prozesse einnehmen und zum anderen eine gewisse räumliche Nähe zum Perikard besitzen. Im Speziellen waren dies am Perikard 28,3% der malignen Fälle bei Frauen.

Obwohl einige Autoren (siehe Kapitel 1.2.3) berichten, dass Lymphome und Leukämien mit eine der Hauptursachen maligner Perikardergüsse sind (Petersen et al., 1976; Thümmeler et al., 1999), konnte dies, wie auch schon in einer Studie nach Malamou-Mitsi et al. (1996), nicht nachgewiesen werden. In unserer Studie wurde eine Leukämie in nur 2,1% und ein Lymphom in 4,1% der Fälle als Ursache für einen malignen Perikarderguss identifiziert.

Ein Grund für die verschiedenen Ergebnisse hinsichtlich Lymphomen und Leukämien ist aktuell nicht zu finden. Denkbar wäre, dass bei diesen beiden Krankheitsgruppen, bei denen man, sofern man nicht wie in manchen Fällen einer CLL oder CML ganz ohne Therapie auskommen kann, ohnehin an einer systemischen Chemotherapie nicht vorbeikommt, auf die ätiologische Sicherung eines Perikardergusses verzichtet. Entsprechend könnte in Studien, in denen das Vorkommen eines Perikardergusses auf die Ätiologie bezogen wird, ein höherer Anteil an Lymphom- und Leukämieannahmen herauskommen als in Studien, die sich mit der wirklichen Morphologie der Perikardergüsse befassen. Letztlich werden aber auch in den neusten Studien mit einer Ätiologieeinteilung maligner Ergüsse Lymphome kaum erwähnt. Hier gelten vor allem Metastasen aus Lunge (34-76%) und Mamma (10-17%) als Grund für eine Perikardergussentstehung (Dequanter et al., 2008).

Zusammenfassend ist die Gesamtverteilung der Ätiologien maligner Ergüsse über die Zeit hinweg sehr gut in Einklang mit Studien anderer Autoren zu bringen (Dequanter et al., 2008; Gornik et al., 2005; Kim et al., 2010; Martini et al., 1976).

4.5 Prognose und Schlussfolgerungen

Da das Auftreten maligner perikardialer Ergüsse üblicherweise nicht als initiale Manifestation eines malignen Geschehens festzustellen ist, sondern in der Regel als Spätmanifestation (Jeong et al., 2012; Kim et al., 2010; Refaat & Katz, 2011) im Sinne einer M1-Situation (Fernmetastasierung), ist die Prognose nach Diagnose nicht gut.

Obwohl die Prognose eines malignen Ergusses in der Literatur letztlich nicht deutlich geklärt wird, verdeutlicht die ermittelte durchschnittliche Überlebenszeit von nur drei Monaten eine fragliche Prognose für den Patienten. Während ältere Studien noch über

eine durchschnittliche Überlebensrate von elf Monaten nach Diagnose berichten (Smith et al., 1974; Spodick, 1967), untermauern deutlich neuere Studien (siehe Tabelle 3 aus Kapitel 1.2.5) eine dramatisch kurze Überlebenszeit nach Diagnosestellung von durchschnittlich 16 - 32 Wochen; trotz der Fortschritte in der systemischen Chemotherapie und Immuntherapie.

Dennoch muss bei Patienten mit bestehendem Tumor ein Perikarderguss nicht automatisch eine maligne Perikardbeteiligung bedeuten, da ätiologisch wie oben beschrieben mehrere Möglichkeiten in Frage kommen und es sich bei der Entstehung eines Ergusses um eine Vielzahl von Faktoren handeln kann.

Die Ergebnisse dieser Studie mit einer vergleichbaren sehr hohen Fallzahl (n=424) und einer dementsprechend hohen Aussagekraft (siehe Tabelle 14) sprechen zusammenfassend eindeutig für die Wichtigkeit der Punktion und der darauf aufbauenden zytologischen Untersuchung mit Ursachenfindung des Ergusses.

Letztendlich ist die Perikardergusszytologie für Malignitäten hoch spezifisch, die Sensitivität variiert jedoch und spiegelt sich wie in dieser Studie mit einer höheren Falsch-Negativ-Rate wieder (14,5%). Dies zeigt, dass ein an sich negativer Befund ein malignes Geschehen eines Perikardergusses als Differentialdiagnose nicht ausschließt. Diese Überlegung wurde auch bereits 1966 und 1978 (Johnson, 1966; Theologides, 1978) gestellt und wird durch diese und eine bereits 2013 veröffentlichte Studie (Dragoescu & Liu, 2013) bestätigt.

Optimierungsbedarf besteht somit vor allem in der diagnostischen Grauzone, wobei in schwierigen oder unklaren Fällen von Seiten der Kliniker Folge- bzw. Kontroll-Punktionen mit weiteren klinischen Folgeuntersuchungen (z.B. MRT, CT) standardisiert durchgeführt werden sollten. Weitere adjuvante Untersuchungsmethoden sollten zudem die reinen zytologischen Befunde ebenfalls bei unklaren Fällen unterstützen, um für den Patienten das sicherste Ergebnis zu erhalten.

5 Literaturverzeichnis

Abdallah, R., & Atar, S. (2014). Etiology and characteristics of large symptomatic pericardial effusion in a community hospital in the contemporary era. *QJM*.

Bedrossian, E. W. M. (1994). *Malignant Effusions: A Multimodal Approach to Cytologic Diagnosis*. New York-Tokyo: Igaku-Shoin Medical Publishers.

Ben-Horin, S., Bank, I., Shinfeld, A., Kachel, E., Guetta, V., & Livneh, A. (2007). Diagnostic value of the biochemical composition of pericardial effusions in patients undergoing pericardiocentesis. *Am J Cardiol*, 99(9), 1294-1297.

Bernard, H. L. (1898). The functions of the pericardium. *J Physiol*, 22:43.

Bibbo, M. (1997). *Comprehensive cytopathology*. Philadelphia: WB Saunders Company.

Biesterfeld, S. (2013). Adjuvante Methoden in der diagnostischen Zytopathologie. In M. Engels, S. Biesterfeld & R. Zamzow (Eds.), *Zytologie der Körperhöhlenergüsse*. Bonn: Deutsche Sektion der International Academy of Pathology (IAP).

Bisel, H. F., Wroblewski, F., & Ladue, J. S. (1953). Incidence and clinical manifestations of cardiac metastases. *J Am Med Assoc*, 153(8), 712-715.

Böcking, A., & Freudenberg, N. (1998). Standardisierte Befunderstellung in der extragenitalen Zytologie. *Pathologe*, 19:235–258.

Bölefahr, M. A. (2011). *Diagnostische Treffsicherheit der Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) mit adjuvanter DNA-Zytometrie bei malignomverdächtigen pankreatischen Raumforderungen*. (Med. Diss.), Heinrich Heine Universität Düsseldorf.

Bossuyt, P. M., Reitsma, J. B., Bruns, D. E., Gatsonis, C. A., Glasziou, P. P., Irwig, L. M., et al. (2003). Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. *Ann Intern Med*, 138(1), 40-44.

Burazor, I., Imazio, M., Markel, G., & Adler, Y. **(2013)**. Malignant pericardial effusion. [Review]. *Cardiology*, 124(4), 224-232.

Ceelen, G. H. **(1964)**. The cytologic diagnosis of ascitic fluid. [Comparative Study]. *Acta Cytol*, 8(3), 175-185.

Chhieng, D. C., Cangiarella, J. F., & Cohen, J. M. **(2000)**. Fine-needle aspiration cytology of lymphoproliferative lesions involving the major salivary glands. *Am J Clin Pathol*, 113(4), 563-571.

Corey, G. R., Campbell, P. T., Van Trigt, P., Kenney, R. T., O'Connor, C. M., Sheikh, K. H., et al. **(1993)**. Etiology of large pericardial effusions. *Am J Med*, 95(2), 209-213.

DeCamp, M. M., Jr., Mentzer, S. J., Swanson, S. J., & Sugarbaker, D. J. **(1997)**. Malignant effusive disease of the pleura and pericardium. [Review]. *Chest*, 112(4 Suppl), 291S-295S.

Dequanter, D., Lothaire, P., Berghmans, T., & Sculier, J. P. **(2008)**. Severe pericardial effusion in patients with concurrent malignancy: a retrospective analysis of prognostic factors influencing survival. *Ann Surg Oncol*, 15(11), 3268-3271.

Dietrich, C. F., & Nürnberg, D. **(2011)**. *Interventioneller Ultraschall: Lehrbuch und Atlas für die Interventionelle Sonografie*: Thieme.

Doll, A., Aust, G., & Aumüller, G. **(2010)**. *Duale Reihe Anatomie*. Stuttgart: Thieme.

Dragoescu, E. A., & Liu, L. **(2013)**. Pericardial fluid cytology: an analysis of 128 specimens over a 6-year period. *Cancer Cytopathol*, 121(5), 242-251.

Erdmann, E. **(2011)**. *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße; mit 185 Tabellen und 98 Übersichten; [Therapie evidenzbasiert]*. Heidelberg: Springer.

Escudero Bueno, C., Garcia Clemente, M., Cuesta Castro, B., Molinos Martin, L., Rodriguez Ramos, S., Gonzalez Panizo, A., et al. **(1990)**. Cytologic and bacteriologic

analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients. [Case Reports]. *Arch Intern Med*, 150(6), 1190-1194.

Fernandes, F., Ianni, B. M., Arteaga, E., Benvenuti, L., & Mady, C. (1998). [Value of pericardial biopsy in the etiologic diagnosis of pericardial diseases]. *Arq Bras Cardiol*, 70(6), 393-395.

Fiala, W., & Schneider, J. (1982). [Heart metastasis of malignant tumors. An autopsy study]. *Schweiz Med Wochenschr*, 112(43), 1497-1501.

Fink, C. (2014). *Trefferbarkeit der zytologischen Diagnostik an Pleuraergüssen unter Berücksichtigung adjuvanter Methode*. (Med. Diss.), Heinrich Heine Universität Düsseldorf.

Flannery, E. P., Gregoratos, G., & Corder, M. P. (1975). Pericardial effusions in patients with malignant diseases. *Arch Intern Med*, 135(7), 976-977.

Fowler, N. O. (1985). *The pericardium in health and disease*. Mount Kisco, N.Y.: Futura Pub. Co.

Friedman, M. J., Sahn, D. J., & Haber, K. (1979). Two-dimensional echocardiography and B-mode ultrasonography for the diagnosis of loculated pericardial effusion. [Case Reports Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Circulation*, 60(7), 1644-1649.

Garcia-Riego, A., Cuinas, C., & Vilanova, J. J. (2001). Malignant pericardial effusion. *Acta Cytol*, 45(4), 561-566.

Garcia, L. W., Ducatman, B. S., & Wang, H. H. (1994). The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy. *Mod Pathol*, 7(6), 665-668.

Giazza, G., Cosimi, M. F., Lanero, M., Rossi, G. P., & Casagrande, I. (1990). Cytologic diagnosis and chromosome analysis: sensitivity, specificity, accuracy and predictive value in malignant and benign pleural effusions. *Pathologica*, 82(1077), 33-40.

Goldman, B. S., & Pearson, F. G. (1965). Malignant Pericardial Effusion. Review of Hospital Experience and Report of a Case Successfully Treated by Talc Poudrage. *Can J Surg*, 8, 157-161.

Gornik, H. L., Gerhard-Herman, M., & Beckman, J. A. (2005). Abnormal cytology predicts poor prognosis in cancer patients with pericardial effusion. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Clin Oncol*, 23(22), 5211-5216.

Gouny, P., Lancelin, C., Girard, P. M., Hocquet-Cheynel, C., Rozenbaum, W., & Nussaume, O. (1998). Pericardial effusion and AIDS: benefits of surgical drainage. *Eur J Cardiothorac Surg*, 13(2), 165-169.

Guberman, B. A., Fowler, N. O., Engel, P. J., Gueron, M., & Allen, J. M. (1981). Cardiac tamponade in medical patients. *Circulation*, 64(3), 633-640.

Haastert, K. (2014). *Einsatz adjuvanter Methoden in der Perikardergusszytologie*. (Med. Diss.), Heinrich Heine Universität Düsseldorf.

Hilgers, R. D., Bauer, P., & Scheiber, V. (2007). *Einführung in Die Medizinische Statistik* (Vol. 2. Aufl.). Berlin [u.a.]: Springer.

Hort, W., & Braeun, H. (1962). [Studies on the dimensions, wall thickness and microscopic structure of the pericardium in normal and pathological conditions]. *Arch Kreislaufforsch*, 38, 1-22.

Hossfeld, D. K., & Gatzemeier, U. (1988). *Maligne Ergüsse : Pleura, Peritoneum, Perikard*. Basel: Karger.

Imazio, M., Brucato, A., Mayosi, B. M., Derosa, F. G., Lestuzzi, C., Macor, A., et al. (2010). Medical therapy of pericardial diseases: part II: Noninfectious pericarditis, pericardial effusion and constrictive pericarditis. [Review]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 11(11), 785-794.

Imazio, M., Cecchi, E., Demichelis, B., Ierna, S., Demarie, D., Ghisio, A., et al. **(2007)**. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Circulation*, 115(21), 2739-2744.

Imazio, M., Mayosi, B. M., Brucato, A., Markel, G., Trinchero, R., Spodick, D. H., et al. **(2010)**. Triage and management of pericardial effusion. [Review]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 11(12), 928-935.

Jeong, T. D., Jang, S., Park, C. J., & Chi, H. S. **(2012)**. Prognostic relevance of pericardial effusion in patients with malignant diseases. *Korean J Hematol*, 47(3), 237-238.

Jneid, H., Maree, A. O., & Palacios, I. **(2007)**. Pericardial tamponade: clinical presentation, diagnosis and catheter-based therapies. In J. E. Parrillo & R. P. Dellinger (Eds.), *Critical Care Medicine: Principles of Diagnosis & Management in the Adult* (Vol. 3). Philadelphia: Mosby.

Johnson, W. D. **(1966)**. The cytological diagnosis of cancer in serous effusions. *Acta Cytol*, 10(3), 161-172.

Karatolios, K., Maisch, B., & Pankuweit, S. **(2011)**. [Tumor markers in the assessment of malignant and benign pericardial effusion]. *Herz*, 36(4), 290-295.

Katz, W. E., Ferson, P. F., Lee, R. E., Killinger, W. A., Thompson, M. E., & Gorcsan, J., 3rd. **(1996)**. Images in cardiovascular medicine. Metastatic malignant melanoma to the heart. [Case Reports]. *Circulation*, 93(5), 1066.

Kim, S. H., Kwak, M. H., Park, S., Kim, H. J., Lee, H. S., Kim, M. S., et al. **(2010)**. Clinical characteristics of malignant pericardial effusion associated with recurrence and survival. *Cancer Res Treat*, 42(4), 210-216.

Koss, L. G., & Melamed, M. R. **(2006)**. *Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases* (5th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Kotte, J. H., & McGuire, J. **(1951)**. Pericardial paracentesis. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*, 20(7), 102-103.

Krikorian, J. G., & Hancock, E. W. (1978). Pericardiocentesis. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Am J Med*, 65(5), 808-814.

Kuaban, C., Essame-Oyono, J. L., Lekama-Assiene, T., & Nlend, R. (1995). Experience with closed needle biopsy and pleural fluid cytology in the diagnosis of malignant pleural effusions in Yaounde, Cameroon. [Comparative Study]. *East Afr Med J*, 72(10), 672-674.

Kwan, T., Karve, M. M., & Emerole, O. (1993). Cardiac tamponade in patients infected with HIV. A report from an inner-city hospital. [Comparative Study]. *Chest*, 104(4), 1059-1062.

Laham, R. J., Cohen, D. J., Kuntz, R. E., Baim, D. S., Lorell, B. H., & Simons, M. (1996). Pericardial effusion in patients with cancer: outcome with contemporary management strategies. *Heart*, 75(1), 67-71.

LeWinter, M., & Kabbani, S. (2005). Pericardial Diseases. In D. P. Zipes, P. Libby, R. O. Bonow & E. Braunwald (Eds.), *Braunwald's Heart Disease* (Vol. 7, pp. 1757-1780). Philadelphia: Elsevier Saunders.

Light, R. W. (1997). Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J*, 10(2), 476-481.

Light, R. W., Erozan, Y. S., & Ball, W. C., Jr. (1973). Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med*, 132(6), 854-860.

Lorell, B. H. (1997). Pericardial Disease. In *Heart disease*. 1478-1535.

Maisch, B., Ristic, A., & Pankuweit, S. (2010). Evaluation and management of pericardial effusion in patients with neoplastic disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 53(2), 157-163.

Malamou-Mitsi, V. D., Zioga, A. P., & Agnantis, N. J. (1996). Diagnostic accuracy of pericardial fluid cytology: an analysis of 53 specimens from 44 consecutive patients. *Diagn Cytopathol*, 15(3), 197-204.

Martini, N., Freiman, A. H., Watson, R. C., & Hilaris, B. S. (1976). Malignant pericardial effusion. *N Y State J Med*, 76(5), 719-721.

Martinoni, A., Cipolla, C. M., Cardinale, D., Civelli, M., Lamantia, G., Colleoni, M., et al. (2004). Long-term results of intrapericardial chemotherapeutic treatment of malignant pericardial effusions with thiotepa. [Clinical Trial Controlled Clinical Trial Review]. *Chest*, 126(5), 1412-1416.

McKenna, R. J., Jr., Ali, M. K., Ewer, M. S., & Frazier, O. H. (1985). Pleural and pericardial effusions in cancer patients. [Review]. *Curr Probl Cancer*, 9(6), 1-44.

Merce, J., Sagrista-Sauleda, J., Permanyer-Miralda, G., & Soler-Soler, J. (1998). Should pericardial drainage be performed routinely in patients who have a large pericardial effusion without tamponade? *Am J Med*, 105(2), 106-109.

Meyers, D. G., & Bouska, D. J. (1989). Diagnostic usefulness of pericardial fluid cytology. [Review]. *Chest*, 95(5), 1142-1143.

Meyers, D. G., Meyers, R. E., & Prendergast, T. W. (1997). The usefulness of diagnostic tests on pericardial fluid. *Chest*, 111(5), 1213-1221.

Miserocchi, G., & Agostoni, E. (1971). Contents of the pleural space. *J Appl Physiol*, 30(2), 208-213.

Montaudon, M., Roubertie, F., Bire, F., & Laurent, F. (2007). Congenital pericardial defect: report of two cases and literature review. [Case Reports, Review]. *Surg Radiol Anat*, 29(3), 195-200.

Monte, S. A., Ehya, H., & Lang, W. R. (1987). Positive effusion cytology as the initial presentation of malignancy. *Acta Cytol*, 31(4), 448-452.

Motherby, H. (1999). Adjuvante Untersuchungsmethoden zur Verbesserung der Treffsicherheit der Ergusszytologie. *Habilitationsschrift der Medizinischen Fakultät*.

- Motherby, H., Kube, M., Friedrichs, N., Nadjari, B., Knops, K., Donner, A., et al. (1999). Immunocytochemistry and DNA-image cytometry in diagnostic effusion cytology I. Prevalence of markers in tumour cell positive and negative smears. *Anal Cell Pathol*, 19(1), 7-20.
- Motherby, H., Nadjari, B., Friegel, P., Kohaus, J., Ramp, U., & Bocking, A. (1999). Diagnostic accuracy of effusion cytology. *Diagn Cytopathol*, 20(6), 350-357.
- Nance, K. V., Shermer, R. W., & Askin, F. B. (1991). Diagnostic efficacy of pleural biopsy as compared with that of pleural fluid examination. [Comparative Study]. *Mod Pathol*, 4(3), 320-324.
- Naylor, B. (1991). Pleural, peritoneal and pericardial fluid. In M. Bibbo (Ed.), *Comprehensive cytopathology* (pp. 541-614). Philadelphia:: WB Saunders.
- Petersen, C. D., Robinson, W. A., & Kurnick, J. E. (1976). Involvement of the heart and pericardium in the malignant lymphomas. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Am J Med Sci*, 272(2), 161-165.
- Posner, M. R., Cohen, G. I., & Skarin, A. T. (1981). Pericardial disease in patients with cancer. The differentiation of malignant from idiopathic and radiation-induced pericarditis. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Am J Med*, 71(3), 407-413.
- Press, O. W., & Livingston, R. (1987). Management of malignant pericardial effusion and tamponade. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *JAMA*, 257(8), 1088-1092.
- Rajiah, P. (2011). Cardiac MRI: Part 2, pericardial diseases. [Review]. *AJR Am J Roentgenol*, 197(4), W621-634.
- Rashed, A., Vigh, A., Alotti, N., & Simon, J. (2007). [The etiology, differential diagnosis and therapy of pericardial effusion]. [Review]. *Orv Hetil*, 148(33), 1551-1555.
- Refaat, M. M., & Katz, W. E. (2011). Neoplastic pericardial effusion. [Review]. *Clin Cardiol*, 34(10), 593-598.

Reyes, C. V., Strinden, C., & Banerji, M. (1982). The role of cytology in neoplastic cardiac tamponade. *Acta Cytol*, 26(3), 299-302.

Salerno, F., Restelli, B., Incerti, P., Annoni, G., Capozza, L., Badalamenti, S., et al. (1990). Utility of ascitic fluid analysis in patients with malignancy-related ascites. *Scand J Gastroenterol*, 25(3), 251-256.

Smith, F. E., Lane, M., & Hudgins, P. T. (1974). Conservative management of malignant pericardial effusion. *Cancer*, 33(1), 47-57.

Sobin, L. H., Gospodarowicz, M. K., Wittekind, C., & International Union against Cancer. (2010). *TNM classification of malignant tumours* (7th ed.). Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.

Spodick, D. H. (1967). Acute cardiac tamponade. Pathologic physiology, diagnosis and management. [Review]. *Prog Cardiovasc Dis*, 10(1), 64-96.

Spodick, D. H. (1992). Macrophysiology, microphysiology, and anatomy of the pericardium: a synopsis. [Review]. *Am Heart J*, 124(4), 1046-1051.

Spriggs, A. I., & Boddington, M. M. (1968). *The cytology of effusions, pleural, pericardial and peritoneal, and of cerebrospinal fluid* (Vol. 2nd ed.). London: Heinemann.

Spriggs, A. I., & Boddington, M. M. (1989). *Atlas of serous fluid cytopathology : a guide to the cells of pleural, pericardial, peritoneal, and hydrocele fluids*. Dordrecht; Boston: Kluwer Academic Publishers.

Statistisches-Bundesamt. (2012). Todesursachen in Deutschland 2011. *Fachserie 12*.

Talreja, D. R., Nishimura, R. A., Oh, J. K., & Holmes, D. R. (2008). Constrictive pericarditis in the modern era: novel criteria for diagnosis in the cardiac catheterization laboratory. [Clinical Trial]. *J Am Coll Cardiol*, 51(3), 315-319.

Theologides, A. (1978). Neoplastic cardiac tamponade. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S., Review]. *Semin Oncol*, 5(2), 181-192.

Thümmeler, F., Schmidt, H., & Evequoz, D. **(1999)**. [Pericardial effusion in the hospital--diagnosis and therapy]. [Case Reports]. *Praxis (Bern 1994)*, 88(39), 1573-1580.

Tsang, T. S., El-Najdawi, E. K., Seward, J. B., Hagler, D. J., Freeman, W. K., & O'Leary, P. W. **(1998)**. Percutaneous echocardiographically guided pericardiocentesis in pediatric patients: evaluation of safety and efficacy. *J Am Soc Echocardiogr*, 11(11), 1072-1077.

Tsang, T. S., Enriquez-Sarano, M., Freeman, W. K., Barnes, M. E., Sinak, L. J., Gersh, B. J., et al. **(2002)**. Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocenteses: clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years. *Mayo Clin Proc*, 77(5), 429-436.

Tsang, T. S., Freeman, W. K., Sinak, L. J., & Seward, J. B. **(1998)**. Echocardiographically guided pericardiocentesis: evolution and state-of-the-art technique. [Review]. *Mayo Clin Proc*, 73(7), 647-652.

Vayre, F., Lardoux, H., Chikli, F., Pezzano, M., Bourdarias, J. P., Koukoui, F., et al. **(1998)**. [Evaluation of echo-guided pericardiocentesis in cardiac tamponade]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 91(1), 13-20.

Von Haam, E. **(1977)**. *Cytology of Transudates and Exudates*: S. Karger Verlag Basel.

Wilkes, J. D., Fidias, P., Vaickus, L., & Perez, R. P. **(1995)**. Malignancy-related pericardial effusion. 127 cases from the Roswell Park Cancer Institute. [Research Support, Non-U.S. Gov't, Review]. *Cancer*, 76(8), 1377-1387.

Young, J. M., & Goldman, I. R. **(1954)**. Tumor metastasis to the heart. *Circulation*, 9(2), 220-229.

Zipf, R. E., Jr., & Johnston, W. W. **(1972)**. The role of cytology in the evaluation of pericardial effusions. *Chest*, 62(5), 593-596.

6 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung des Herzens mit aufgeklapptem Perikard

Abb. 2: Verteilung aller Patienten (n=456) nach Geschlecht

Abb. 3: Einteilung der Patienten nach Altersklassen und Geschlecht

Abb. 4: Perikardpunktat bei Tumorbefall in 100-facher Vergrößerung; MGG-Färbung

Abb. 5: Perikardpunktat bei Tumorbefall in 400-facher Vergrößerung; MGG-Färbung

Abb. 6: Perikardpunktat ohne Nachweis von Tumorzellen in 100-facher Vergrößerung; MGG-Färbung

Abb. 7: Perikardpunktat ohne Nachweis von Tumorzellen in 400-facher Vergrößerung; MGG-Färbung

Abb. 8: Allgemeine Darstellung des Patientenkollektivs

Abb. 9: Flussdiagramm zur Treffsicherheit der Perikardergusszytologie

Abb. 10: Geschlechterverteilung der "tumorzell-negativen" Ergüsse

Abb. 11: Statistische Verteilung der Ursachen der „tumorzell-negativen“ Perikardergüsse bei Männern und Frauen

Abb. 12: Geschlechtsspezifische Verteilung der Ursachen der „tumorzell-negativen“ Perikardergüsse

Abb. 13: Geschlechterverteilung der "tumorzell-positiven" Ergüsse

Abb. 14: Geschlechtsspezifische Verteilung nach Herkunftsorgan der „tumorzell-positiven“ Perikardergüsse

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen eines Perikardergusses; modifiziert nach (Abdallah & Atar, 2014; Thümmeler et al., 1999)

Tabelle 2: klinische Symptome einer Herztamponade (Guberman et al., 1981)

Tabelle 3: Durchschnittliche Überlebenszeit bei malignen Perikardergüssen

Tabelle 4: Aufteilung der Häufigkeiten in einer Vier-Felder-Tafel

Tabelle 5: Verteilung der absoluten Häufigkeiten, Wertungskategorie 1

Tabelle 6: Zusammenfassung der statistischen Kennzahlen in der Wertungskategorie 1

Tabelle 7: Verteilung der absoluten Häufigkeiten, Wertungskategorie 2

Tabelle 8: Zusammenfassung der statistischen Kennzahlen in der Wertungskategorie 2

Tabelle 9: Aufteilung der *Follow-Up*-Ergebnisse von WK 1 nach Evidenzlevel

Tabelle 10: Einteilung der falsch klassifizierten Fälle (WK 1) nach Evidenzlevel

Tabelle 11: statistische Verteilung der „tumorzell-negativen“ Perikardergüsse nach Ätiologie bei Männern und Frauen

Tabelle 12: Statistische Verteilung der Anzahlen der „tumorzell-positiven“ Perikardergüsse nach Herkunftsorgan bei Männern und Frauen

Tabelle 13: Überlebenszeit der Patienten (n=65) mit tumorzellhaltigem Perikarderguss

Tabelle 14: Studien zur diagnostischen Treffsicherheit der konventionellen Perikardergusszytologie

Tabelle 15: Studien zur diagnostischen Treffsicherheit der Pleuraergusszytologie

Tabelle 16: Studien zur diagnostischen Treffsicherheit der Ergusszytologie bei Ascites

Tabelle 17: Sensitivitäts- und Spezifitätsberechnungen zur diagnostischen Treffsicherheit der konventionellen Ergusszytologie (vgl. Tabellen 14-16) für Studien mit mindestens 50 Patienten

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Stefan Biesterfeld, Leiter des Schwerpunkts Cytopathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für die Überlassung des interessanten Themas dieser Arbeit.

Die engagierte, freundliche und vor allem sehr gute Zusammenarbeit haben zum Fortschritt und Gelingen dieser Dissertation in jeder Phase sehr beigetragen.

Außerdem geht mein herzlicher Dank für die mikroskopischen Aufnahmen an Dr. Martin Schramm.

Ferner möchte ich mich auch bei dem gesamten Team des Schwerpunkts Cytopathologie bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Malte Kelm danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Datum, Vor- und Nachname

Unterschrift