

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Antoch

Effektivität der radiologischen Tumorsuche mittels
Ganzkörper-Computertomographie bei Patienten mit unklarer
Polyneuropathie

Dissertation

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

vorgelegt von
Friederike Heinemann
2021

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Christoph Thomas

Zweitgutachter: PD Dr. med. Marius Ringelstein

Meinen Eltern

Zusammenfassung

Polyneuropathien (PNP) gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen des peripheren Nervensystems. Obwohl zahlreiche Ursachen der Erkrankung bekannt sind, bleibt bei vielen Patienten¹ die Ätiologie nach Durchführung der Basisdiagnostik unklar. Eine Computertomographie (CT) des Thorax und des Abdomens wird in diesen Fällen routinemäßig durchgeführt, um eine seltene paraneoplastische Genese der PNP auszuschließen. Beobachtungen aus dem klinischen Alltag lassen vermuten, dass in der Mehrheit der CT kein Hinweis auf eine maligne Erkrankung gefunden wird. Nebenbefunde der Diagnostik können jedoch zu potentiell belastenden Folgeuntersuchungen für Patienten führen. Die vorliegende Arbeit soll die Effektivität der CT-Anwendung zur Tumorsuche bei Patienten mit unklarer PNP evaluieren und zu einem evidenzbasierten Einsatz dieser Diagnostik beitragen.

Alle am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) im Zeitraum von 2003 bis 2015 erhobenen CT-Befunde mit dieser Indikation wurden hinsichtlich des Auftretens von Malignomen und Nebenbefunden retrospektiv ausgewertet. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert wurden für die CT-Diagnostik berechnet. Zudem wurden klinische und neurologische Parameter mit der Diagnose eines Tumors korreliert, um mögliche Entscheidungshilfen zur Durchführung der CT zu identifizieren.

Zehn Prozent der eingeschlossenen 148 CT zeigten einen tumorsuspekten Befund, in sechs Prozent aller Untersuchungen bestätigte sich eine maligne Erkrankung (davon 44% Lungentumore). Vier Prozent der CT waren falsch negativ (davon 50% Tumore des Urogenitaltrakts). In einem dieser Fälle wurde die Läsion in der CT erkannt, jedoch nicht als maligne gewertet. Die Sensitivität und die Spezifität lagen bei 60% und 97%. Der positive bzw. negative Vorhersagewert wurde mit 75% bzw. 95% berechnet. 48% der CT erbrachten kontrollbedürftige Nebenbefunde. Bei 19% der Patienten wurden unabhängig von der Tumorsuche weitere Folgeuntersuchungen durchgeführt. Es wurden signifikant häufiger antineuronale Antikörper und Tumormarker bei den Tumorpatienten nachgewiesen ($p < 0,05$, exakter Test nach Fisher).

Die Durchführung einer routinemäßigen CT des Thorax und des Abdomens zur Tumorsuche bei Patienten mit unklarer PNP ist effektiv zur Detektion verschiedener Tumorerkrankungen, besonders von Lungentumoren. Eine negative Bildgebung ist jedoch nicht als Ausschluss einer malignen Erkrankung zu werten. Insbesondere Tumore des Urogenitaltrakts können einer initialen CT entgehen. Zudem kann die Tumorsuche mittels Ganzkörper-CT zu Folgeuntersuchungen führen.

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit das generische Maskulinum für männliche, weibliche und diverse Geschlechtsidentitäten verwendet.

Summary

Polyneuropathies (PNP) are among the most common diseases of the peripheral nervous system. Although there is a variety of conditions known to cause PNP, many patients present with unclear etiology following routine diagnostic procedures. Computed tomography (CT) of the thorax and abdomen is routinely performed in these cases to exclude a rare paraneoplastic origin of the disease. Clinical observations lead to the hypothesis that the majority of CT scans does not detect any malignant tumors. Secondary findings may rather cause further testing and put additional burden on patients. The objective of this study is to evaluate the effectiveness of CT for screening malignant diseases in patients with PNP of unknown etiology and to contribute to an evidence-based practice of CT scanning in this indication.

All CT reports of the university hospital in Düsseldorf (UKD) from 2003 to 2015 matching this indication were retrospectively screened for malignant tumors and secondary findings. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for CT diagnostic were calculated. In addition, various clinical and neurological parameters potentially supporting decision-making on whether to use or not to use CT in clinical practice were correlated with the diagnosis of malignant diseases.

Ten percent of 148 analysed CT scans reported tumor-suspicious lesions. In six percent of all CT screens malignant tumors were confirmed by histology (thereof 44% lung tumors). Four percent were false negative results (thereof 50% urogenital tumors). In one of these cases the tumor was detected in CT, but not interpreted as malignant. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were calculated to be 60%, 97%, 75% and 95%, respectively. Secondary findings were reported in 48% of total cases. Independently, further diagnostic procedures were carried out in 19% of all patients. Antineuronal antibodies as well as tumor markers were detected significantly more often in patients with proof of malignant diseases ($p < 0.05$, Fisher's exact test).

A routinely performed CT scan of the thorax and abdomen in patients with PNP of unknown etiology is useful to detect different tumor types, particularly lung tumors. However, a negative scan does not exclude a malignant disease. In particular, urogenital tumors cannot be detected sufficiently using primary CT scanning. Furthermore, whole body CT scanning can lead to additional diagnostic procedures.

Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
ENG	Elektroneurographie
EMG	Elektromyographie
FDG	Fluordesoxyglukose
FN	Falsch negativ
FP	Falsch positiv
HRV	Herzfrequenzvariabilität
IgG	Immunglobulin G
NET	Neuroendokriner Tumor
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
PNP	Polyneuropathien
PNS	Paraneoplastische neurologische Syndrome
POEMS	Paraneoplasie des Multiplen Myeloms mit Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Gradient und Hautveränderungen
RN	Richtig negativ
RP	Richtig positiv
SCLC	Kleinzelliges Bronchialkarzinom
SD	Standardabweichung
SSR	Sympathische Hautantwort
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Polyneuropathien.....	1
1.2 Paraneoplastische neurologische Syndrome	3
1.3 Paraneoplastische Polyneuropathien	9
1.4 Ziel der Arbeit	10
2. Patienteneinschluss, Dokumentation und Auswertung	11
2.1 Patienteneinschluss.....	11
2.2 Dokumentation	12
2.2.1 CT-Befunde	12
2.2.2 Patientenparameter	13
2.3 Auswertung.....	14
2.3.1 Gliederung der Patienten.....	14
2.3.2 Statistik zur Auswertung der CT-Befunde	15
2.3.3 Statistik zur Ermittlung möglicher Prädiktoren.....	17
3. Ergebnisse	19
3.1 Datenmaterial und Patienten	19
3.1.1 CT-Untersuchungen	19
3.1.2 Patientenkollektiv.....	19
3.2 Befunde der CT-Diagnostik	20
3.2.1 Positive CT-Befunde.....	20
3.2.2 Negative CT-Befunde bei Tumorerkrankungen im Verlauf.....	22
3.2.3 Diagnostische Kennzahlen der CT-Anwendung.....	23
3.2.4 Korrelation von CT, Tumoren und paraneoplastischen Neuropathien	24
3.2.5 Nebenbefunde	25
3.3 Prädiktoren	27
3.3.1 Prädiktoren einer malignen Erkrankung	27
3.3.2 Prädiktoren einer malignen Erkrankung bei negativem CT-Befund	29
3.3.3 Prädiktoren einer malignen Erkrankung bei positivem CT-Befund.....	31
4. Diskussion	34
4.1 Ergebnisdiskussion.....	34
4.2 Limitationen	39
4.3 Ausblick	39
4.4 Schlussfolgerung	40
5. Literatur	41

1. Einleitung

1.1 Polyneuropathien

Definition und Epidemiologie

Polyneuropathien (PNP) (1) bezeichnen systemische Erkrankungen des peripheren Nervensystems. Durch vielfältige Ursachen kommt es dabei zu einer Schädigung der peripheren Nerven- oder umgebenden Schwannzellen, der Ganglien, des Peri- oder Epineuriums. Die Patienten leiden entsprechend der betroffenen Nervenfasergütes unter sensiblen, motorischen oder autonomen Störungen. Diese können sich als Plusssymptome, wie zum Beispiel Kribbelparästhesien, Faszikulationen und Ruhetachykardien, oder als Minussymptome darstellen, wie zum Beispiel Taubheitsgefühle, Muskelschwund und Blasenentleerungsstörungen. Durch die physischen Beeinträchtigungen besteht eine hohe Krankheitslast für die Betroffenen (2). PNP sind zudem unabhängige Risikofaktoren für Komorbiditäten, wie beispielsweise Demenz, ebenso für ein erhöhtes Sturzrisiko, gesteigerten Schmerzmittelbedarf und eine geringere Lebenserwartung (3, 4).

Insgesamt gibt es wenig Daten zur Epidemiologie von PNP. Im Rahmen einer prospektiven populationsbasierten Studie in den Niederlanden wurde bei circa fünf Prozent der Erwachsenen eine PNP nachgewiesen, sodass die Erkrankung zu den häufigsten Störungen des peripheren Nervensystems gehört (5). Die Anzahl der Betroffenen nimmt darüber hinaus mit dem Alter zu: Bei den über 80-jährigen lag die Prävalenz in dieser Studie bei circa 13%. Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels kann somit eine steigende Patientenzahl angenommen werden.

Ätiologie und Klassifikation

Zahlreiche erworbene und erbliche Faktoren können für die Nervenschädigungen ursächlich sein. Die häufigsten Gründe stellen Diabetes mellitus und toxischer Alkoholabusus dar (6). Auch Chemotherapie-induzierte Polyneuropathien nehmen aufgrund steigender Prävalenz onkologischer Erkrankungen und zunehmenden Langzeitüberlebensraten an Bedeutung zu (7). Neben diesen Hauptgründen finden sich eine Vielzahl seltener Ursachen für PNP, dazu gehörend auch paraneoplastische Neuropathien. In 25% der Fälle bleibt die Ätiologie der Nervenstörung jedoch nach Durchführung der Basisdiagnostik unklar (8). Diese PNP werden als idiopathisch bezeichnet. Sie verlaufen meist wenig progredient und haben in der Regel eine gute Prognose (9).

Neben einer Einteilung der PNP nach ihren Ätiologien können ebenso die klinische Manifestation sowie neurophysiologische und pathologische Kriterien zur Klassifikation herangezogen werden: PNP werden nach der Dauer der Beschwerden (akut, subakut oder chronisch), den betroffenen Nervenqualitäten (motorisch, sensibel, autonom oder sensomotorisch), dem Ausbreitungsmuster (symmetrisch oder asymmetrisch, distal und/oder proximal), der Lokalisation des Nervenschadens (Axon, Myelin, Neuron) und Art der betroffenen Nervenfasern (*small* bzw. *large fibre*) kategorisiert (1).

Diagnostik

Zur Basisdiagnostik bei PNP (1) gehören eine ausführliche Eigen-, System- und Familienanamnese sowie klinische, elektrophysiologische und laborchemische Untersuchungen. Tabelle 1 fasst relevante Maßnahmen der Diagnostik zusammen.

Tabelle 1: Basisdiagnostik und Manifestationstypen bei PNP nach Heuß et al. (1).

Basisdiagnostik bei PNP	
<p>Anamnese</p> <p>Beschwerdebild (z. B. Ameisenlaufen, Muskelatrophie)</p> <p>Dauer (z. B. akut, Einschränkungen als Kind)</p> <p>Vorerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Kollagenosen)</p> <p>Medikation/Drogen (z. B. Chemotherapeutika, Statine, Alkohol)</p> <p>Systemanamnese (z. B. orthostatische oder erektile Dysfunktion)</p> <p>Familienanamnese (z. B. Gehbehinderungen, dünne Waden)</p>	<p>Manifestationstypen mit Beispielen:</p> <p>distal symmetrisch-sensibel z. B. chronisch axonale PNP unklarer Ätiologie</p> <p>distal symmetrisch-sensomotorisch z. B. <i>Critical-Illness</i>-PNP</p> <p>distal symmetrisch mit autonomer Beteiligung z. B. diabetische PNP, Amyloid-PNP</p> <p>asymmetrisch z. B. vaskulitische oder hereditäre Neuropathien</p> <p>proximal/proximal und distal z. B. Plexusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom</p> <p>vorwiegend axonal z. B. diabetische oder alkoholische PNP</p> <p>vorwiegend demyelinisierend z. B. chronisch inflammatorische demyelinisierende PNP</p>
<p>Klinik</p> <p>Neurologischer Befund (Reflexe, motorische/sensible/autonome Störungen, Hirnnervenbeteiligung)</p>	
<p>Elektro-physiologie</p> <p>Elektroneurographie (z. B. Nervi medianus, ulnaris, suralis, peroneus superficialis und peroneus profundus)</p> <p>Elektromyographie (z. B. Musculi tibialis anterior und abductor hallucis)</p> <p>zusätzlich: Vibratometrie, Thermotestung, HRV, SSR, hitze-/schmerz-/laserevozierte Potentiale, sensibel/motorisch evozierte Potentiale</p>	
<p>Labor-/Urin-testung</p>	<p>CRP (C-reaktives-Protein), Differentialblutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Eiweißelektrophorese, Immunfixation, TSH (Thyroidea-stimulierendes Hormon), HbA1c (adultes Hämoglobin der Fraktion 1c), CDT (Carbohydrat-defizientes Transferrin), Vitamin B12, Bence-Jones-Proteine im Urin</p>

HRV = Herzfrequenzvariabilität, PNP = Polyneuropathie, SSR = Sympathische Hautantwort

Die Basisdiagnostik soll zur Detektion häufiger und behandelbarer Ursachen führen, da die Therapieoptionen von der Ätiologie der PNP abhängig sind. Mit der Elektrophysiologie können sowohl der vorliegende Schädigungs- und Verteilungstyp als auch das Ausmaß der Erkrankung bei gegebenenfalls subklinisch betroffenen Nervenfasern bestimmt werden.

Ergibt die Basisdiagnostik keinen das Ausmaß der Erkrankung erklärenden oder gar keinen ätiologischen Hinweis, können als ergänzende Untersuchungen weitere Laborparameter, Liquoranalytik, eine Muskel-, Nerv- und Hautbiopsie, genetische Abklärungen sowie bildgebende Verfahren, wie die Sonographie oder Magnetresonanztomographie, entsprechend einer als wahrscheinlich angenommenen Genese durchgeführt werden. Der Einsatz einer CT wird von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie als fakultative Zusatzuntersuchung bei dem Verdacht einer systemischen Grunderkrankung empfohlen (1).

PNP stellen insgesamt häufige und sehr mannigfaltige Erkrankungen dar, deren Therapie sich nach der spezifischen Ursache richtet. Eine akkurate Diagnostik ist daher essentiell, um die Beschwerden der Patienten kausal zu behandeln.

1.2 Paraneoplastische neurologische Syndrome

Definition und Epidemiologie

Paraneoplastische neurologische Syndrome (PNS) (10, 11) stellen eine heterogene Gruppe von neurologischen Erkrankungen dar, die als Komplikationen maligner Erkrankungen auftreten. Die neurologischen Störungen werden dabei nicht durch das lokale Wachstum eines Tumors bzw. einer Metastase oder durch sekundäre Effekte einer onkologischen Erkrankung verursacht (zum Beispiel Elektrolytstörungen oder therapeutische Nebenwirkungen). Stattdessen wird eine autoimmunologische Genese angenommen, bei der im Tumor exprimierte, neuronale Antigene als körperfremd erkannt werden. Durch die Bildung antineuronaler Autoantikörper kommt es zu einer Schädigung des Nervensystems.

PNS können sowohl das zentrale als auch das periphere Nervensystem bis hin zur neuromuskulären Endplatte betreffen. Die Symptome sind dementsprechend vielfältig. Kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC), Ovarialkarzinome, Mammakarzinome und maligne Melanome wurden als die häufigsten PNS auslösenden Tumore beschrieben (12). Die neurologischen Symptome treten meist in einem Frühstadium

des Tumors auf, der zu diesem Zeitpunkt noch asymptomatisch oder sogar okkult sein kann (13).

PNS sind insgesamt seltene Erkrankungen, weshalb nur wenige epidemiologische Daten vorliegen. Darnell und Posner schätzten in einem *Review* im *New England Journal of Medicine*, dass circa ein Patient von 10.000 Tumorpatienten betroffen sei (13). Die Ergebnisse der bisher einzigen prospektiv populationsbasierten Studie von Vogrig et al. aus dem Jahr 2020 zeigten jedoch eine 30-fach häufigere Prävalenz bei Tumorpatienten (14). Die Prävalenz für die europäische Gesamtbevölkerung wurde mit 4/100.000 Personen angegeben, die altersstandardisierte Inzidenz lag in ihren Untersuchungen bei 1/100.000 Personenjahren. Zudem wurde eine Verdopplung der Inzidenz in dem Zeitraum von 2009 bis 2011 im Vergleich zu 2015 bis 2017 beobachtet.

Die Prävalenz von PNS variiert darüber hinaus in Abhängigkeit der zugrundeliegenden onkologischen Erkrankung und des neurologischen Syndroms. Beispielsweise konnte eine prospektive Studie bei Patienten mit SCLC eine deutlich höhere Prävalenz von PNS mit circa zehn Prozent nachweisen (15). In fast der Hälfte der Fälle äußerten sich die neurologischen Beschwerden dieser Patienten als ein Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom. Insbesondere diese neurologische Erkrankung tritt deutlich häufiger als andere in bis zu 60% paraneoplastisch bedingt auf (16).

Tabelle 2: Einteilung PNS nach Graus et al. in klassische und nicht-klassische Syndrome (17).

Lokalisation	Klassische PNS	Nicht-klassische PNS
Zentrales Nervensystem	Enzephalomyelitis Limbische Enzephalitis Subakute Kleinhirndegeneration Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom	Hirnstamm Enzephalitis Stiff-Person-Syndrom Nekrotisierende Myelopathie Motoneuronerkrankung
Peripheres Nervensystem	Subakute sensorische Neuronopathie Chronische gastrointestinale Pseudoobstruktion	Guillain-Barré Syndrom Neuritis brachialis Subakute/chronische sensomotorische Neuropathie Neuropathie mit Vaskulitis Akute Pandysautonomie
Neuromuskuläre Endplatte/Muskel	Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom Dermatomyositis	Myasthenia gravis Erworbene Neuromyotonie Akute nekrotisierende Myopathie

PNS = Paraneoplastische neurologische Syndrome

Die mit PNS assoziierten neurologischen Störungen werden entsprechend ihres Vorkommens als paraneoplastische Erkrankungen in klassische und nicht-klassische Syndrome eingeteilt (17): Klassische Syndrome treten regelmäßig als paraneoplastische Erkrankung im Gegensatz zu nicht-klassischen Syndromen auf (vgl. Tabelle 2). Laut einer prospektiven Beobachtungsstudie zu PNS an 20 europäischen Zentren

gehörten paraneoplastische Kleinhirndegenerationen und sensorische Neuronopathien mit jeweils 24% zu den häufigsten PNS (18).

Pathogenese

Die Pathogenese von PNS ist noch nicht vollständig verstanden. Für viele Syndrome wurden Autoantikörper- und T-Zell-vermittelte Immunreaktionen gegen das Nervensystem beschrieben, sodass von einer immunologischen Pathogenese ausgegangen wird. In der europäischen Beobachtungsstudie zu PNS wurden bei etwa 80% der 979 Patienten mit einem PNS antineuronale Antikörper im Serum festgestellt (18). Da 20% der Patienten keine Antikörper aufwiesen, muss davon ausgegangen werden, dass ein fehlender Nachweis das Vorliegen eines PNS nicht ausschließt. Antineuronale Antikörper richten sich gegen exprimierte Antigene des Tumors, die sonst nur in Nervenzellen und zum Teil in den Keimzellen des Hodens vorkommen (19). Anhand der Lokalisation der Antigene werden zwei Arten von Antikörpern mit unterschiedlichen pathogenen Mechanismen charakterisiert (20, 21):

- Antineuronale Antikörper gegen intrazelluläre Antigene: Diese Antikörper werden auch als *onkoneuronale, paraneoplastische oder gut-charakterisierte Antikörper* bezeichnet, da sie besonders häufig mit PNS assoziiert auftreten. Zu dieser Gruppe gehören zum Beispiel Antikörper der Klasse G (IgG) gegen das Protein Hu (antineuronaler nukleärer Antikörper Typ 1, ANNA-1) sowie Ri-IgG (antineuronaler nukleärer Antikörper Typ 2, ANNA-2) oder Yo-IgG (Purkinje-Zell-Antikörper, PCA-1). Eine zytotoxische T-Zell-Reaktion führt am ehesten zur Schädigung der nervalen Strukturen.
- Antineuronale Antikörper gegen Zelloberflächenantigene: Diese Antikörper treten mit PNS und ebenso unabhängig von malignen Erkrankungen auf. Zu dieser Gruppe gehören beispielsweise IgG-Antikörper gegen N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA) oder gegen Gamma-Aminobuttersäure-Rezeptoren (GABA). Unterschiedliche direkt auf das Nervensystem pathogen wirkende Mechanismen werden vermutet, wie zum Beispiel die Blockierung von Rezeptorfunktionen oder die Aktivierung des Komplementsystems.

Antineuronale Antikörper treten nicht spezifisch mit einer malignen Erkrankung auf, jedoch konnten häufige Assoziationen mit einigen Tumoren beschrieben werden (21). Tabelle 3 gibt eine Auswahl bekannter Assoziationen zwischen Antikörpern und Tumoren wieder, die unter anderem bei Neuropathien auftreten. Insbesondere Hu-Antikörper treten häufig im Zusammenhang mit Neuropathien und einem SCLC auf (22).

Antineuronale Antikörper wurden darüber hinaus auch bei autoimmunen Erkrankungen ohne Nachweis eines Malignoms und bei onkologischen Erkrankungen ohne neurologische Symptome nachgewiesen (22-24). Das Vorkommen der Antikörper muss daher immer vor dem klinischen Hintergrund eingeordnet werden.

Tabelle 3: Auswahl an Assoziationen antineuronaler Antikörper mit häufigen PNS und Tumoren nach Iorio et al. (21).

Antikörper	Häufige PNS	Auftreten eines Tumors	Assoziierte Tumorentität/-lokalisierung
Antineuronaler nukleärer Antikörper Typ I (Hu-IgG)	Sensorische Neuropathie Limbische Enzephalitis Zerebelläre Ataxie	>95%	SCLC, NSCLC und weitere
Mikrotubuli-assoziiertes Protein 1B-IgG (MAP1B-IgG)	Kleinhirndegeneration Enzephalopathie Neuropathie	79%	SCLC, NSCLC
Amphiphysin-IgG	Stiff-Person-Syndrom Enzephalomyelitis Sensomotorische Neuropathie Kleinhirndegeneration	>80%	SCLC, Mamma und weitere
Inositol-1,4,5-Triphosphat-Rezeptor1-IgG (ITPR1-IgG)	Sensomotorische und dysautonome Neuropathie Zerebelläre Ataxie	36-67%	Mamma, Endometrium, Lunge und weitere

IgG = Immunglobulin G, NSCLC = Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, PNS = Paraneoplastische neurologische Syndrome, SCLC = Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Aufgrund der immunologischen Pathogenese von PNS wurde von einigen Autoren postuliert, dass die Immunreaktion zu einer Limitation oder Regression der onkologischen Erkrankung führen könnte (25-29). Ein begünstigter onkologischer Krankheitsverlauf bei dem Nachweis entsprechender Antikörper konnte jedoch in mehreren Studien nicht gezeigt werden (30-33).

Grundsätze der Diagnostik

Grundsätzlich (34) sprechen ein subakuter Krankheitsbeginn und progredienter Verlauf für das Vorliegen eines PNS. Abhängig von den spezifischen Symptomen erfolgt eine typische Routinediagnostik, zum Beispiel die Durchführung einer Elektroneurographie (ENG) bei peripheren Nervenstörungen oder einer Elektroenzephalographie bei Enzephalitiden. Ebenso kann eine Magnetresonanztomographie der Neuroachse durchgeführt werden. Bei fast allen Patienten mit PNS lässt sich ein entzündlich veränderter Liquor nachweisen (Pleozytose und/oder oligoklonale Banden und/oder Eiweißerhöhung), besonders in den ersten drei Monaten nach Beschwerdebeginn (35). Andere Ursachen der Erkrankungen bzw. relevante Differentialdiagnosen sollten ausgeschlossen werden. Besteht ein begründeter Verdacht auf ein PNS, sollten

antineuronale Antikörper im Serum und Liquor bestimmt und die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines PNS anhand der folgenden Kriterien nach Graus et al. festgelegt werden (17):

Es ist von einem gesicherten PNS auszugehen, wenn

- ein klassisches Syndrom vorliegt und ein Tumor innerhalb von fünf Jahren diagnostiziert wird,
- ein nicht-klassisches Syndrom vorliegt, ein Tumor bekannt ist und sich die neurologischen Beschwerden durch die onkologische Therapie bessern,
- ein nicht-klassisches Syndrom vorliegt, paraneoplastische Antikörper nachweisbar sind und ein Tumor innerhalb von fünf Jahren diagnostiziert wird oder
- ein neurologisches Syndrom vorliegt und gut charakterisierte paraneoplastische Antikörper nachweisbar sind.

Von einem möglichen PNS wird ausgegangen, wenn

- ein klassisches Syndrom vorliegt und ein hohes Tumorrisiko besteht,
- ein nicht-klassisches Syndrom vorliegt und ein Tumor innerhalb von zwei Jahren diagnostiziert wird oder
- ein neurologisches Syndrom vorliegt und teilcharakterisierte Antikörper nachweisbar sind.

Tumorsuche

Eine Leitlinie zur Tumorsuche bei PNS liegt aktuell nicht vor. Im klinischen Alltag wird meist eine CT des Thorax und Abdomens durchgeführt, wenn der Verdacht eines PNS besteht, ohne dass ein Tumor bekannt ist. Eine bis 2017 gültige S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zu PNS sowie 2011 erschienene Empfehlungen der *European Federation of Neurological Societies* zu PNS befürworten die Tumorsuche in Abhängigkeit paraneoplastischer Antikörper, Patienten-spezifischer Symptome und Tumorrisikofaktoren durchzuführen (36, 37): Diagnostische Maßnahmen sollten im Rahmen eines Stufenkonzepts angewendet werden. Zum Ausschluss eines Bronchialkarzinoms, Thymoms oder Lymphoms sehen die Empfehlung eine CT vor, die bei unauffälliger Bildgebung mit einer Ganzkörper-Fluor-desoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) bzw. -PET/CT erweitert werden kann. Auch zur Abklärung urogenitaler Tumore wird der Einsatz einer CT nach sonographischer Abklärung empfohlen.

Eine hochsensitive Diagnostik ist erforderlich, um Tumore frühzeitig zu erkennen und möglichst kurativ therapieren zu können. Einige Studien untersuchten die Anwendung der CT zur Tumorsuche bei möglichen oder gesicherten PNS (38-44). Sofern berichtet, wurde die Sensitivität der CT sehr variabel zwischen 30% und 78% sowie die Spezifität ebenso schwankend mit 71% bis 100% angegeben (39-42). Als Erweiterung der Diagnostik wurde der Einsatz einer FDG-PET bzw. -PET/CT zur Tumorsuche geprüft. Besonders nach unauffälliger konventioneller Bildgebung wurde in mehreren Studien von einem diagnostischen Nutzen dieser Untersuchungen aufgrund einer höheren Sensitivität ausgegangen (45-51).

Bei dem Verdacht eines klassischen PNS und einer unauffälligen initialen Tumorsuche wird eine Wiederholung des Tumorscreenings nach drei bis sechs Monaten empfohlen, gefolgt von halbjährlichen Folgeuntersuchungen für vier Jahre (52). Bei Patienten mit einem Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom wird eine zwei Jahre andauernde Überwachung angegeben (53). Die Empfehlungen basieren auf Expertenmeinungen, evidenzbasierte Daten liegen nicht vor.

Therapeutische Optionen

Die Behandlungsmöglichkeiten bei PNS bestehen aus einer onkologischen, immunsuppressiven und symptomatischen Therapie. Insgesamt wurde bei Syndromen mit Antikörpern gegen neuronale Zelloberflächenproteine ein besseres Therapieansprechen nachgewiesen als bei Syndromen, die onkoneurale Antikörper aufweisen und bei denen der pathogene Mechanismus vermutlich auf zytotoxischen T-Zellen beruht (54).

Eine Wirksamkeit der onkologischen Therapie wurde für verschiedene PNS beschrieben, sodass Experten die Tumortherapie als effektivste Maßnahme gegen die neurologischen Symptome werten (54, 55). Laut einer Studie von Graus et al. war die onkologische Therapie bei Patienten mit einer Anti-Hu-positiven paraneoplastischen Enzephalomyelitis ein unabhängiger Faktor zur Stabilisierung und Verbesserung der neurologischen Beschwerden (56).

Zur immunsuppressiven Therapie werden verschiedene Substanzen, wie Steroide, Cyclophosphamid oder Rituximab, eingesetzt (54). Eine Vielzahl symptomatischer Therapiemaßnahmen wie Ergo- und Physiotherapie sowie eine medikamentöse Therapie mit Antidepressiva, Neuroleptika oder Antikonvulsiva abhängig von den neurologischen Symptomen können darüber hinaus als symptomatische Therapie Anwendung finden (36).

1.3 Paraneoplastische Polyneuropathien

Die Kriterien für PNS nach Graus et al. (siehe Seite 7) werden ebenfalls zur Diagnostik paraneoplastischer PNP verwendet. Demnach spricht der Nachweis eines Tumors im Zusammenhang mit einer sensorischen Neuronopathie oder gastrointestinalen Pseudoobstruktion für eine paraneoplastischen Genese. Eine paraneoplastische Ätiologie kann ebenso angenommen werden, wenn antineuronale Antikörper nachweisbar sind oder sich die Symptomatik durch onkologische Therapiemaßnahmen regredient zeigt. Alle Neuropathien, die im zeitlichen Zusammenhang von zwei Jahren mit einem Tumor gemeinsam auftreten, können darüber hinaus nach den Kriterien von Graus et al. potentiell paraneoplastischer Genese sein.

Neuropathische Beschwerden können im Rahmen onkologischer Erkrankungen durch zahlreiche Mechanismen wie beispielsweise lokale Tumordinfiltration, metabolische Defizite oder Therapie Nebenwirkungen entstehen (57). Eine paraneoplastische Genese ist aufgrund der geringen Prävalenz von PNS eher selten, obwohl paraneoplastische Neuropathien zu den häufigsten PNS gehören (58). Exakte epidemiologische Daten zu der Erkrankung fehlen.

Einer Metaanalyse von 45 Studien zu paraneoplastischen Neuropathien nach Zis et al. zufolge (59) traten die meisten Erkrankungen subakut auf und äußerten sich durch Sensibilitätsverlust (67%), Schmerzen (41%), Schwächegefühl (23%) und sensorische Ataxie (21%). Den Autoren nach wurde in circa 80% der Fälle ein axonaler Schädigungstyp festgestellt. Assoziierte Tumore stellten besonders Lungentumore, hämatoonkologische Erkrankungen sowie Tumore des Gastrointestinaltrakts dar. Darüber hinaus wurde auch von Assoziationen mit Thymomen, Lymphomen und Mammakarzinomen berichtet. In mehr als der Hälfte der Patientenfälle waren Anti-Hu-Antikörper bei den betroffenen Patienten nachweisbar.

Sensorische Neuronopathien (60, 61) stellen die häufigste Art paraneoplastischer Neuropathien dar und resultieren aus einer primären Schädigung der Dorsalganglien. Symptome äußern sich zumeist als sensible, asymmetrische und ataktische Beschwerden, die meist subakut an den Armen beginnen und sich progredient auf Beine, Gesicht und Stamm ausbreiten können. Eine motorische Beteiligung kann zudem vorliegen. Der Liquor der betroffenen Patienten zeigt sich meist entzündlich verändert mit erhöhtem Proteingehalt, Pleozytose und oligoklonalen Banden. In 70% bis 80% der Fälle kann ein SCLC diagnostiziert werden und fast alle Patienten weisen Anti-Hu-Antikörper auf.

Insbesondere bei einem subakuten Verlauf einer sensiblen Neuropathie, pathologischer Liquoranalyse und milder Beteiligung von motorischen Nerven sollte eine paraneoplastische Ursache ausgeschlossen werden.

1.4 Ziel der Arbeit

Zum Ausschluss einer seltenen paraneoplastischen Genese einer PNP erfolgt häufig die Durchführung einer CT des Thorax und des Abdomens. Eigene Beobachtungen aus dem klinischen Alltag zeigen, dass in vielen CT kein Hinweis auf eine maligne Erkrankung gefunden wird. Darüber hinaus werden oft Nebenbefunde detektiert, die zu potentiell belastenden Folgeuntersuchungen für die Patienten führen können.

Ziel dieser Arbeit ist die Beurteilung der Effektivität der radiologischen Tumorsuche bei Patienten mit einer PNP unklarer Ätiologie.

Folgende Unterziele werden hierzu definiert:

1. Berechnung diagnostischer Kennzahlen (Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte) für die Anwendung der CT zur Tumorsuche bei Patienten mit einer PNP
2. Auswertung von Folgeuntersuchungen, insbesondere bei falsch positiven (FP) Befunden der CT
3. Identifikation und Beurteilung klinischer Parameter, die mögliche Prädiktoren einer paraneoplastischen Genese der Neuropathie darstellen und als Entscheidungshilfen für den Einsatz der CT-Diagnostik herangezogen werden können

2. Patienteneinschluss, Dokumentation und Auswertung

2.1 Patienteneinschluss

In die Studie wurden 148 Patienten aufgenommen, die zum Ausschluss eines Tumors als mögliche Ursache einer PNP eine CT des Thorax und des Abdomens am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des UKD im Zeitraum von 2003 bis 2015 erhalten haben. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vergab für die Studiendurchführung ein positives Votum (Studennummer 5169).

Die Identifikation entsprechender Patienten und CT-Untersuchungen gelang mittels Suchfunktion im digitalen Befundsystem des UKD anhand der Begriffe „Tumorsuche“, „Polyneuropathie“ bzw. „PNP“. Nach Überprüfung der CT-Indikation wurden die folgenden Kriterien für den Studieneinschluss festgelegt:

1. Es lag eine CT des Thorax und Abdomens mit intravenöser Kontrastmittelgabe vor. Eine CT des Thorax oder des Abdomens wurde aufgenommen, wenn eine ergänzende CT bereits innerhalb der vorherigen drei Monate am hiesigen Institut durchgeführt worden war. Patienten mit zwei CT-Untersuchungen in diesem Zeitraum wurden nur mit der Erstuntersuchung aufgenommen. Die zweite CT wurde als Verlaufskontrolle gewertet und ausgeschlossen.
2. Die PNP der Patienten war in der ENG nachweisbar.
3. Die Ätiologie der PNP war unklar. Zusätzlich wurden Patienten mit bereits abgeklärter PNP aufgenommen, bei denen eine paraneoplastische Genese aufgrund einer akuten Progredienz der Beschwerden ausgeschlossen werden sollte.

Eine vorbekannte maligne Erkrankung in Vollremission stellte kein Ausschlusskriterium dar, wenn die CT in diesen Fällen der Suche eines Rezidivs oder eines Zweittumors diente. Eine Revision der PNP-Diagnose im Follow-up der Patienten wurde nicht als Ausschlusskriterium gewertet, da die initiale Bildgebung zur Tumorsuche bei unklarer PNP erfolgte und die Studie die CT-Diagnostik in ihrer klinischen Anwendung evaluieren soll. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.

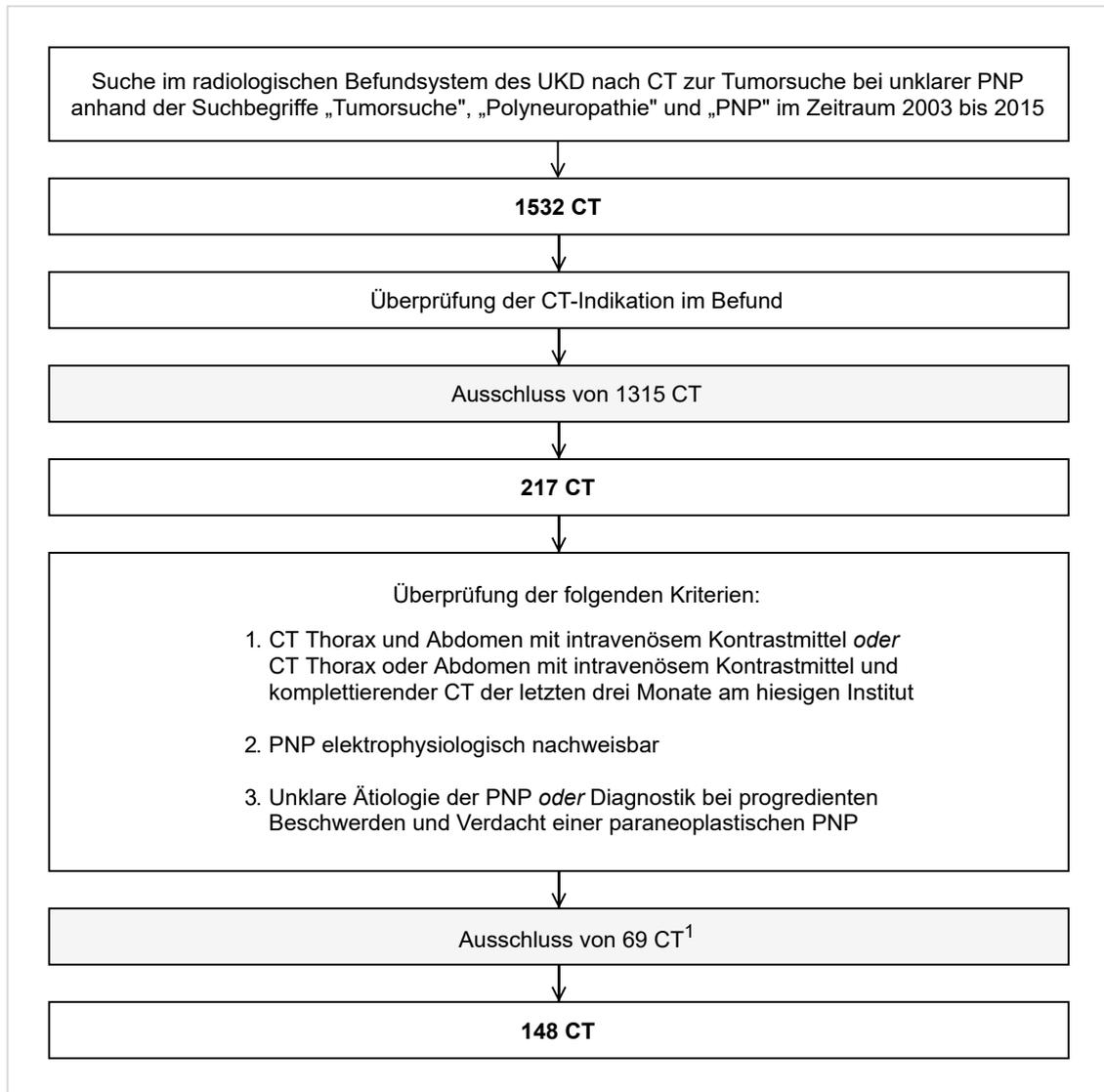


Abb. 1: Identifikation der CT zur Tumorsuche bei unklarer PNP am UKD im Zeitraum 2003 bis 2015.

¹ Ausschluss von 69 CT bei unpassender Neurologie (15 Fälle), fehlender CT Abdomen bzw. Thorax (13 bzw. 12 Fälle), externer Betreuung der Patienten (12 Fälle), fehlender klinischer Dokumentation (13 Fälle), extern durchgeführter CT Thorax (2 Fälle), nativ durchgeführter CT (2 Fälle)

CT = Computertomographie, PNP = Polyneuropathie, UKD = Universitätsklinikum Düsseldorf

2.2 Dokumentation

2.2.1 CT-Befunde

Anhand der CT-Befunde wurde festgehalten, ob sich tumorverdächtige Läsionen oder Nebenbefunde in den CT zeigten. Untersuchungen mit einem im Befund geäußerten Tumorverdacht wurden als positive CT und Untersuchungen ohne Tumorverdacht entsprechend als negative CT klassifiziert.

Ein Nebenbefund wurde als solcher gewertet, wenn eine weitere Abklärung im radiologischen Befund empfohlen oder durch die neurologische Abteilung veranlasst wurde. Die Lokalisationen der Tumor- und Nebenbefunde, durchgeführte Folgeuntersuchungen und deren Ergebnisse wurden dokumentiert.

2.2.2 Patientenparameter

Parameter zum Zeitpunkt der CT

Mit Hilfe der Patientenakten wurden die Parameter Geschlecht, Alter, vorbestehende maligne Erkrankungen und Auftreten einer B-Symptomatik erhoben. Die PNP wurde klinisch durch die Variablen Dauer der Beschwerden (< vier Wochen, vier bis acht Wochen oder > acht Wochen), Ausbreitungsmuster auf die Körperhälften (symmetrisch oder asymmetrisch) und die Extremitäten (obere, untere oder beide) sowie dem geringsten motorischen Kraftgrad in der körperlichen Untersuchung (*Medical Research Council* Skala) beschrieben.

Die Ergebnisse der ENG und Elektromyographie (EMG) zum Zeitpunkt der CT dienten der Dokumentation der Qualität und Pathologie der PNP, einer möglichen autonomen Beteiligung und pathologischen Spontanaktivität: Eine axonale Schädigung wurde als reduzierte Amplitude der Summenaktionspotentiale mit fakultativ verringerter Nervenleitgeschwindigkeit dokumentiert. Bei verringerter Nervenleitgeschwindigkeit und verlängerter distaler motorischer Latenz bzw. F-Wellen-Latenz wurde von einer demyelinisierenden Neuropathie ausgegangen. Die Qualität wurde analog der betroffenen Nerven in sensible (Nervi suralis, ulnaris und medianus) und motorische (Nervi tibialis, peroneus, ulnaris und medianus) bzw. sensomotorische Ausfälle unterteilt. Zusätzlich wurden bei einigen Patienten eine Beteiligung autonomer Nerven mittels Herzfrequenzvariabilität (HRV) und sympathischer Hautantwort (SSR) sowie das Vorliegen einer pathologischen Spontanaktivität in der EMG überprüft.

Aus den Laborbefunden wurden Art und Serumkonzentration erhöhter Tumormarker bzw. Art und Titer antineuronaler Antikörper (ITPR1, Hu, Ri, Yo, Ma etc.) oder Gangliosid-Antikörper (z.B. GQ1b, GM1, GD1a/b etc.) erfasst, sofern diese bestimmt worden waren.

Im Fall einer durchgeführten Liquorpunktion wurden Zellzahl (< oder \geq vier Zellen/ μ l), Eiweißgehalt (< 50 mg/dl, 50 - 100 mg/dl oder > 100 mg/dl) und das Vorliegen von oligoklonalen Banden (vgl. Tabelle 4) dokumentiert.

Nach erfolgter Suralis-Nervenbiopsie wurden die Pathologie des Nervenschadens und mögliche Anzeichen für regenerative Prozesse, eine entzündliche Aktivität oder mikroangiopathische Veränderungen notiert.

Tabelle 4: Nachweis oligoklonaler Banden in Liquor und Serum nach Andersson et al. 1994 (62).

Typ	Bedeutung
Typ 1	Keine Banden in Liquor und Serum.
Typ 2	Oligoklonale IgG-Banden im Liquor, nicht im Serum. Intrathekale IgG-Synthese.
Typ 3	Oligoklonale Banden im Liquor (wie Typ 2) und zusätzlich identische oligoklonale Banden im Liquor und Serum (wie Typ 4). Intrathekale IgG-Synthese.
Typ 4	Übereinstimmende oligoklonale Bandenmuster in Liquor und Serum. Keine intrathekale IgG-Synthese, aber systemische Immunreaktion.
Typ 5	Monoklonales Bandenmuster in Liquor und Serum. Systemische Paraproteinämie.

IgG = Immunglobulin G

Parameter nach der Durchführung der CT

Zur Erfassung des Krankenverlaufs der Patienten wurden die folgenden Parameter mittels Patientenakten dokumentiert. Bei fehlenden Informationen erfolgte eine telefonische Befragung der Patienten oder ihrer Angehörigen.

Die Entwicklung der Neuropathie wurde aufgrund anamnestischer, klinischer oder elektroneurographischer Angaben festgehalten (regredient, stagnierend oder progredient). Eine abschließende ätiologische Beurteilung der neurologischen Beschwerden wurde als finale Diagnose erfasst. Im Verlauf diagnostizierte maligne Erkrankungen wurden mit Zeitpunkt der Erstdiagnose notiert.

2.3 Auswertung

2.3.1 Gliederung der Patienten

Die Datenerhebung und -auswertung erfolgte mit IBM SPSS (Version 24.0.02). Für die Auswertung wurde das Patientenkollektiv anhand der möglichen Nachbeobachtung der Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe I beinhaltet die gesamten Patienten der Studie. Die CT-Befunde dieser Gruppe wurden rein deskriptiv hinsichtlich des Auftretens von malignomsuspekten Befunden (positive bzw. negative CT) und möglichen Nebenbefunden ausgewertet. Gruppe II beinhaltet nur Patienten, bei denen die positiven bzw. negativen CT-Befunde aufgrund eines ausreichenden Nachbeobachtungszeitraums als richtig bzw. falsch beurteilt werden konnten. Die CT-Befunde dieser Gruppe wurden verwendet, um die diagnostischen Kennzahlen der CT-Anwendung sowie neurologische Prädiktoren zu bestimmen.

Für die Klassifizierung der CT-Befunde als richtig positiv (RP) oder FP bzw. richtig oder falsch negativ (RN oder FN) wurden in dieser Studie die Diagnosekriterien für mögliche PNS von Graus et al. (2004) vorausgesetzt. Entsprechend dieser Kriterien erschien eine paraneoplastische Genese einer Neuropathie möglich, wenn eine maligne Erkrankung innerhalb zwei Jahren nach erstmaligem Auftreten der neurologischen Symptome diagnostiziert wurde. Bei einem größeren Zeitintervall zwischen der Diagnose der Neuropathie und der malignen Erkrankung wurde von einer Koinzidenz der Erkrankungen ausgegangen. Vor diesem Hintergrund konnte die Beurteilung der CT-Befunde als RP oder FP bzw. RN oder FN erfolgen, wenn einer der folgenden Endpunkte im Follow-up auftrat:

- Es wurde eine maligne Erkrankung diagnostiziert.
- Es wurde keine maligne Erkrankung in einem Zeitraum von mindestens zwei Jahren nach der CT-Untersuchung diagnostiziert.
- Es wurde eine andere Ursache für die neurologischen Beschwerden als eine paraneoplastische Genese gefunden, sodass die Tumorsuche beendet wurde.

2.3.2 Statistik zur Auswertung der CT-Befunde

Zur Beurteilung der Effektivität der CT zur Tumorsuche bei Patienten mit unklarer PNP wurden die CT-Befunde deskriptiv ausgewertet und diagnostische Kennzahlen (Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte) für die Anwendung der CT bestimmt. Es wurde zudem ermittelt, ob die CT-Befunde mit der Diagnose einer malignen Erkrankung bzw. einer paraneoplastischen PNP signifikant korrelieren. Das genaue Vorgehen wird im Folgenden beschrieben.

Beschreibung der radiologischen Befunde

Die CT-Befunde der Gruppe I wurden mittels deskriptiver Datenanalyse ausgewertet. Häufigkeit und Lokalisation eines Tumorverdachts wurden beschrieben und hinsichtlich einer histologischen Bestätigung des Verdachts überprüft.

Weiterhin wurden die Nebenbefunde ausgewertet. Es wurde berechnet, wie viele Folgeuntersuchungen aufgrund der Nebenbefunde und unabhängig von der Tumorsuche durchgeführt wurden.

Berechnung diagnostischer Kennzahlen der CT-Anwendung

Die CT-Befunde der Gruppe II wurden als RP, FP, RN oder FN klassifiziert. Nach bekanntem Schema wurden die Sensitivität und Spezifität, der positive und negative Vorhersagewert sowie die FP und FN Rate für die Anwendung der CT zur Tumorsuche berechnet (vgl. Abb. 2).

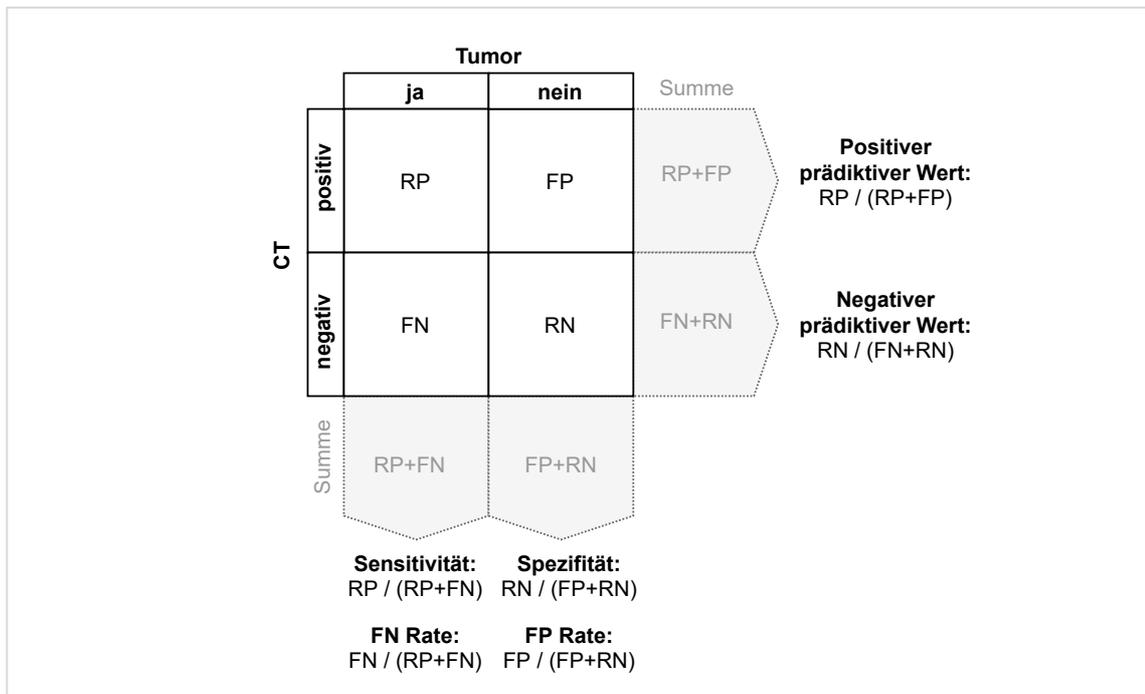


Abb. 2: Vierfeldertafel zur Berechnung diagnostischer Kennzahlen der CT-Anwendung.

CT = Computertomographie, FN = falsch negative Fälle, FP = falsch positive Fälle, RN = richtig negative Fälle, RP = richtig positive Fälle

Als RP Fälle wurden alle Patienten mit einem malignomsuspekten CT-Befund gewertet, bei denen sich der suspekte Herd der Bildgebung histologisch bestätigen ließ. Zu den FP Fällen zählten alle Patienten mit einem malignomsuspekten CT-Befund, der mittels weiterer Diagnostik im Verlauf als benigne gewertet wurde. RN Fälle umfassten Patienten ohne einen malignomsuspekten CT-Befund, bei denen in den ersten zwei Jahren nach der CT keine maligne Erkrankung auftrat. In die Gruppe FN Fälle wurden alle Patienten ohne einen malignomsuspekten CT-Befund eingeordnet, bei denen bis zu zwei Jahren nach der CT eine maligne Erkrankung diagnostiziert wurde. Abbildung 3 veranschaulicht die möglichen Beurteilungen der CT entsprechend ihrer Befunde und des Follow-ups der Patienten.

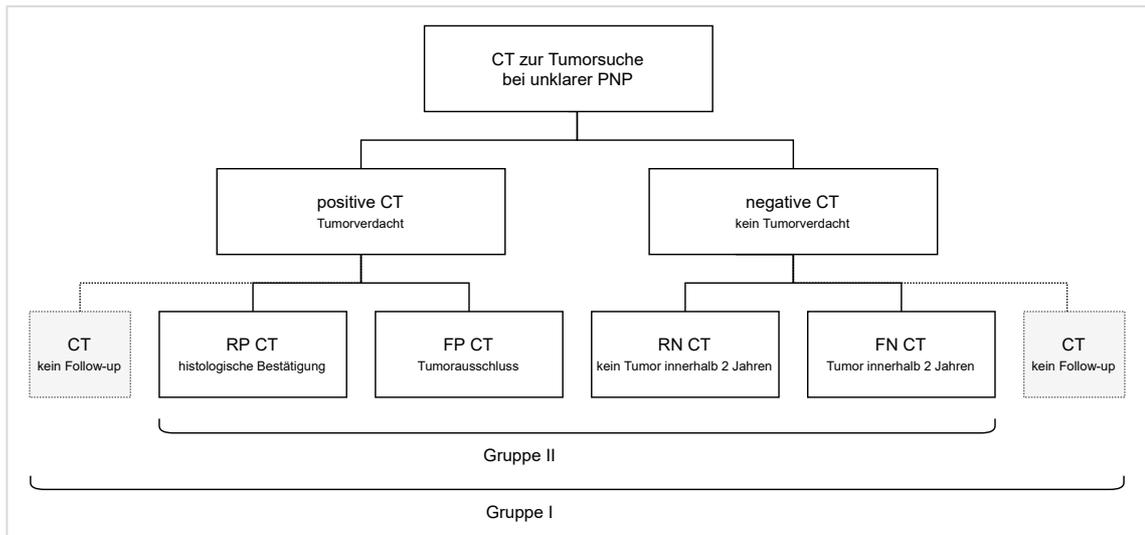


Abb. 3: Beurteilung der CT-Befunde als RP, FP, RN und FN.

Gruppe I beinhaltete alle Patienten der Studie. Gruppe II schließt nur Patienten ein, bei denen der CT-Befund abschließend als richtig oder falsch beurteilt werden konnte.

CT = Computertomographie, FN = falsch negativ, FP = falsch positiv, PNP = Polyneuropathie, RN = richtig negativ, RP = richtig positiv

Korrelation von CT-Befunden, Tumoren und paraneoplastischen Neuropathien

Um Hinweise auf Zusammenhänge zwischen den CT-Befunden (positiv/negativ), der Diagnose einer malignen Erkrankung innerhalb zwei Jahren nach der CT (ja/nein) und der finalen Beurteilung der PNP als paraneoplastisch (ja/nein) zu erhalten, wurden Kreuztabellen erstellt. Es erfolgte eine Testung auf Signifikanz mittels exaktem Test nach Fisher. Die Tests wurden unter Beachtung der Voraussetzungen zum Signifikanzniveau von $p < 0,05$ durchgeführt und die Ergebnisse mittels Effektstärkemaß Cramers V in schwache ($< 0,3$), moderate ($\geq 0,3$) und starke Zusammenhänge ($> 0,5$) eingeteilt.

2.3.3 Statistik zur Ermittlung möglicher Prädiktoren

Die dokumentierten Patientenparameter verschiedener Gruppen wurden miteinander verglichen, um mögliche Prädiktoren einer malignen Erkrankung bzw. einer paraneoplastischen Genese der PNP zu identifizieren. Es interessierten dabei drei Fragestellungen (vgl. Abb. 4, Seite 18), die im Folgenden beschrieben werden.

Deskriptive Gruppenvergleiche

Im ersten Vergleich wurden alle Patienten, bei denen eine maligne Erkrankung innerhalb von zwei Jahren nach der CT diagnostiziert wurde, dem restlichen Patientenkollektiv gegenübergestellt. RP und FN Fälle wurde dazu im Gegensatz zu

den FP oder RN Fällen betrachtet, um mögliche Prädiktoren einer malignen Erkrankung zu finden. Dieser Vergleich soll ermitteln, ob es klinische Prädiktoren für eine maligne Erkrankung innerhalb zwei Jahren nach der CT-Durchführung und damit für eine mögliche paraneoplastische Genese der Neuropathie gibt.

Im zweiten Vergleich wurden die Patienten, bei denen innerhalb von zwei Jahren nach einer unauffälligen CT-Bildgebung eine maligne Erkrankung diagnostiziert wurde, mit den Patienten verglichen, bei denen sowohl initiale CT als auch Follow-up unauffällig blieben. FN Fälle wurden dazu den RN Fällen gegenübergestellt, um mögliche Prädiktoren einer malignen Erkrankung bei negativem CT-Befund zu identifizieren. Dieser Vergleich dient der Identifikation von neurologischen Prädiktoren, die bei einer unauffälligen Bildgebung eine weitere Tumorsuche befürworten würden.

Im dritten Vergleich wurden die Patienten betrachtet, bei denen sich der Tumorverdacht der initialen CT histologisch bestätigen ließ, und den restlichen Patienten der Studie gegenübergestellt. RP Fälle wurden dazu mit FP, RN und FN Fällen verglichen, um mögliche Prädiktoren einer malignen Erkrankung bei positivem CT-Befund zu erkennen. Dieser Vergleich soll Parameter sichtbar machen, bei deren Vorliegen die CT-Diagnostik zielführend durchgeführt werden kann.

Testung signifikanter Unterschiede der Gruppen

Die im deskriptiven Gruppenvergleich auffälligen Unterschiede wurden anschließend mittels exaktem Test nach Fisher auf Signifikanz ($p < 0,05$) überprüft. Bei signifikanten Ergebnissen erfolgte eine Einteilung entsprechend des Effektstärkemaßes nach Cramers V in schwache ($< 0,3$), moderate ($\geq 0,3$) und starke Zusammenhänge ($> 0,5$).

Vergleich	Fragestellung
1. RP und FN vs. FP und RN	Prädiktoren einer malignen Erkrankung Gibt es Prädiktoren für eine paraneoplastische Genese der Neuropathie?
2. FN vs. RN	Prädiktoren einer malignen Erkrankung bei negativem CT Wann soll bei einer unauffälligen CT-Diagnostik eine weitere Tumorsuche durchgeführt werden?
3. RP vs. FP, RN und FN	Prädiktoren einer malignen Erkrankung bei positivem CT Bei welchen Patienten stellt die CT eine zielführende Diagnostik zur Tumorsuche dar?

Abb. 4: Durchgeführte Gruppenvergleiche zur Identifikation neurologischer Prädiktoren einer malignen Erkrankung und einer paraneoplastischen Neuropathie.

CT = Computertomographie, FN = falsch negative Fälle, FP = falsch positive Fälle, RN = richtig negative Fälle, RP = richtig positive Fälle

3. Ergebnisse

3.1 Datenmaterial und Patienten

3.1.1 CT-Untersuchungen

Zum Tumorausschluss bei unklarer PNP wurden 148 CT-Untersuchungen des Thorax und des Abdomens bei 148 Patienten am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des UKD im Zeitraum 2003 bis 2015 durchgeführt. Abbildung 5 veranschaulicht die zeitliche Verteilung der Bildgebungen auf die einzelnen Jahre. Bei der Durchführung der CT wurde in 97 Fällen intravenöses und orales Kontrastmittel verwendet, 51 Bildgebungen erfolgten nur mit intravenösem Kontrastmittel.

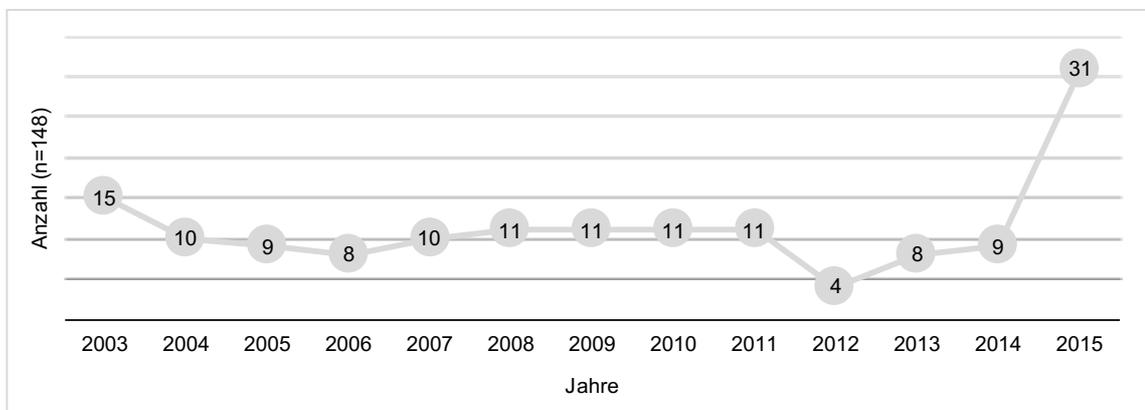


Abb. 5: Durchgeführte CT zur Tumorsuche bei unklarer PNP im Zeitraum 2003 bis 2015 am UKD (n = 148).

CT = Computertomographie, PNP = Polyneuropathie, UKD = Universitätsklinikum Düsseldorf

3.1.2 Patientenkollektiv

Gruppe I

Entsprechend der Anzahl durchgeführter CT wurden der Gruppe I 148 Patienten zugeordnet. Unter diesen befanden sich 89 Männer (60,1%) und 59 Frauen (39,9%). Das Patientenalter variierte zwischen 36 und 89 Jahren; der Altersdurchschnitt lag bei 66,1 Jahren (Standardabweichung (SD) = 11,7 Jahre). In 122 Fällen (82,4%) war die Ätiologie der PNP unklar und es bestand der Verdacht auf eine paraneoplastische Ursache; in 26 Fällen (17,6%) wurde aufgrund progredienter Beschwerden an der bisherigen Ätiologie gezweifelt und die CT ebenfalls zum Ausschluss einer paraneoplastischen Genese durchgeführt. Bei zehn Patienten (6,8%) war eine maligne Erkrankung in Vollremission in der Anamnese bekannt (fünf kolorektale Karzinome, vier Prostatakarzinome, ein Urothelkarzinom). Die Erstdiagnose wurde im Durchschnitt fünf Jahre und sieben Monate vor der Durchführung der CT gestellt (SD = 6,1 Jahre).

Zusätzlich war ein Patient der Studie zum Zeitpunkt der CT an einer chronischen myelomonozytären Leukämie erkrankt. Das durchschnittliche Follow-up der Gruppe I betrug drei Jahre und zehn Monate (SD = 3,6 Jahre).

Gruppe II

Der Gruppe II wurden 122 Patienten zugeordnet. 26 Patienten der Gruppe I wurden aus Gruppe II ausgeschlossen, da eine Klassifikation der CT-Befunde dieser Patienten als RP, FP, RN oder FN aufgrund einer fehlenden Beurteilungsgrundlage nicht möglich war (vgl. Abschnitt 2.3.1, Seite 14). Unter den 122 Patienten waren 74 Männer (60,7%) und 48 Frauen (39,3%) vertreten, die zwischen 36 und 89 Jahre alt sowie durchschnittlich 65,5 Jahre alt waren (SD = 11,6 Jahre). In 97 Fällen (79,5%) war die Ätiologie der PNP unklar und es bestand der Verdacht auf eine paraneoplastische Ursache; in 25 Fällen (20,5%) wurde aufgrund progredienter Beschwerden an der bisherigen Ätiologie gezweifelt und die CT ebenfalls zum Ausschluss einer paraneoplastischen Genese durchgeführt. Die in der Gruppe I enthaltenen elf Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Anamnese waren auch Teil der Gruppe II (siehe oben). Das durchschnittliche Follow-up der Gruppe II betrug vier Jahre und sechs Monate (SD = 3,5 Jahre). Alle Patienten mit einer negativen CT konnten mindestens zwei Jahre nachverfolgt werden.

3.2 Befunde der CT-Diagnostik

3.2.1 Positive CT-Befunde

In 14 der 148 CT-Befunde der Gruppe I wurde ein Tumorverdacht erhoben (9,5%). Bei neun der 14 Patienten konnte dieser histologisch bestätigt werden. Die CT-Diagnostik führte somit in 6,1% der untersuchten Fälle zur Detektion eines Tumors. Vier Lungentumore, zwei Harnblasenkarzinome, ein Nierentumor, iliakale Lymphknotenmetastasen eines Prostatakarzinoms und eine pathologische Lymphadenopathie bei POEMS-Syndrom wurden diagnostiziert. Abbildung 6 und Tabelle 5 geben einen Überblick über die Häufigkeit und Ausprägung der diagnostizierten Tumore.

Insgesamt wurden zur weiteren Abklärung 16 Folgeuntersuchungen bei elf der 14 Patienten mit einer positiven CT durchgeführt. Drei Patienten lehnten eine weitere Diagnostik ab. In einem dieser nicht weiter abgeklärten Fälle wurde innerhalb von sechs Jahren und acht Monaten keine maligne Erkrankung diagnostiziert. Bei zwei

Patienten waren die weiteren diagnostischen Schritte nach der CT-Untersuchung nicht nachverfolgbar.

Die durchgeführten Folgeuntersuchungen bei den elf Patienten führten in neun Fällen zur histologischen Sicherung des Befundes. In zwei Fällen konnte ein Verdacht auf eine Neoplasie des Pankreas bzw. des Ösophagus mittels Endosonographie bzw. Ösophagogastroduodenoskopie ausgeschlossen werden.

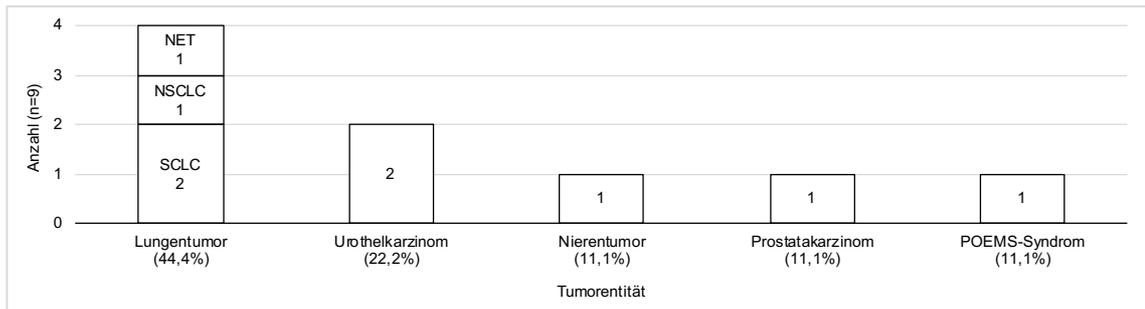


Abb. 6: Bestätigte Tumorerkrankungen bei positiven CT-Befunden (n = 9).

CT = Computertomographie, NET = Neuroendokriner Tumor, NSCLC = nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, POEMS = Paraneoplasie des Multiplen Myeloms mit Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Gradient, Hautveränderungen, SCLC = kleinzelliges Bronchialkarzinom

Tabelle 5: Positive CT-Befunde.

Lokalisation	Ausdehnung	Bewertung der CT	Histologie
1 Lunge, Lymphknoten	Primarius mit Metastasen	RP	SCLC
2 Lunge, Lymphknoten	Primarius mit Metastasen	RP	NSCLC
3 Lunge, Leber, Lymphknoten	Primarius mit Metastasen	RP	SCLC
4 Lunge, Mediastinum	Primarius	RP	NET der Lunge
5 Lunge, Lymphknoten	Primarius mit Metastasen	keine Bewertung ¹	
6 Lunge, Lymphknoten	Metastasen	keine Bewertung ¹	
7 Harnblase	Primarius	RP	Urothelkarzinom
8 Harnblase	Primarius	RP	Urothelkarzinom
9 Niere	Primarius	RP	Eosinophiler Tumor ²
10 Lymphknoten	Metastasen	RP	Prostatakarzinom
11 Lymphknoten	Primarius mit Metastasen	RP	POEMS-Syndrom
12 Leber, Mediastinum	Primarius mit Metastase	FP ³	
13 Ösophagus	Primarius	FP	
14 Pankreas	Primarius	FP	

¹ Weitere Diagnostik abgelehnt, fehlendes Follow-up

² Histologie durch CT-gesteuerte Biopsie mit anschließender Radiofrequenzablation

³ Weitere Diagnostik abgelehnt, im Verlauf von sechs Jahren und acht Monaten keine Tumordiagnose

CT = Computertomographie, FP = falsch positiv, NET = Neuroendokriner Tumor, NSCLC = nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, POEMS = Paraneoplasie des Multiplen Myeloms mit Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, M-Gradient, Hautveränderungen, RP = richtig positiv, SCLC = kleinzelliges Bronchialkarzinom

3.2.2 Negative CT-Befunde bei Tumorerkrankungen im Verlauf

Im Verlauf wurden bei 17 Patienten maligne Erkrankungen diagnostiziert (11,5%), die im initialen CT-Befund nicht beschrieben worden waren. In 59% der Fälle handelte es sich dabei um Prostata- oder Urothelkarzinome. Bis zur Diagnosestellung vergingen durchschnittlich drei Jahre und acht Monate (SD = 3,1 Jahre); sechs Erkrankungen wurden innerhalb zwei Jahren nach der CT erkannt (vgl. Abb. 7 und 8).

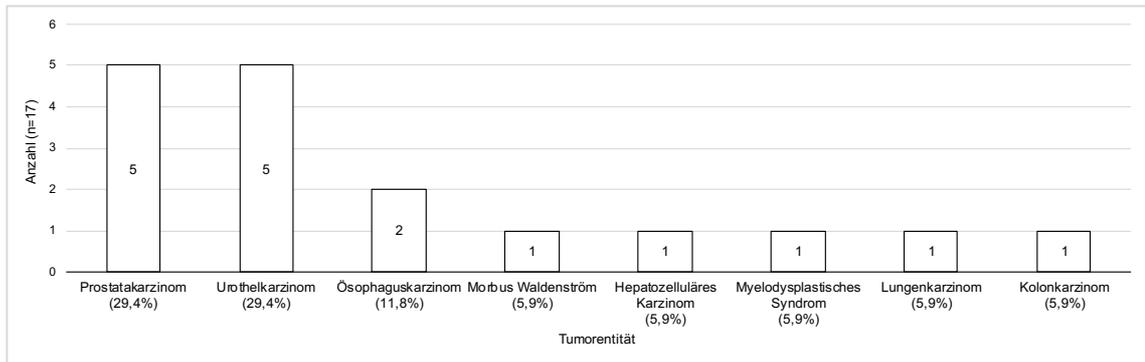


Abb. 7: Maligne Erkrankungen bei negativer CT-Diagnostik (n = 17).

CT = Computertomographie

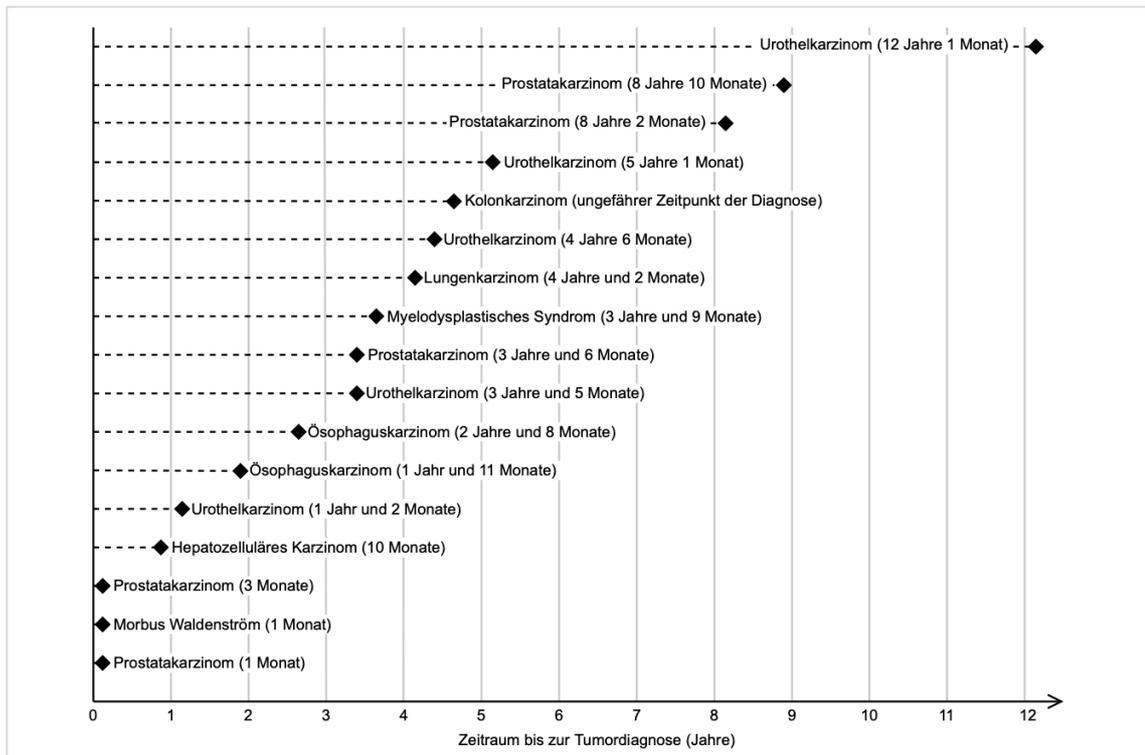


Abb. 8: Übersicht über Diagnosezeitpunkte maligner Erkrankungen bei negativer CT (n = 17).

CT = Computertomographie

Es erfolgte eine erneute Begutachtung der 17 primär negativen CT: 16 Untersuchungen wurden trotz Kenntnis der Tumorlokalisierung auch retrospektiv als negativ

beurteilt. Bei einem Patienten mit einem zehn Monate nach der CT diagnostizierten hepatozellulären Karzinom war der Tumor in der CT initial sichtbar und wurde als Regeneratknoten eingestuft. Ein typisches Anreichern des Kontrastmittels in der fröharteriellen und ein rasches Auswaschen in der venösen Phase wurden aufgrund sehr früh durchgeführter Bildsequenzen nicht beobachtet. Das Kontrastmittelverhalten führte zur negativen Bewertung dieser CT (vgl. Abb. 9).

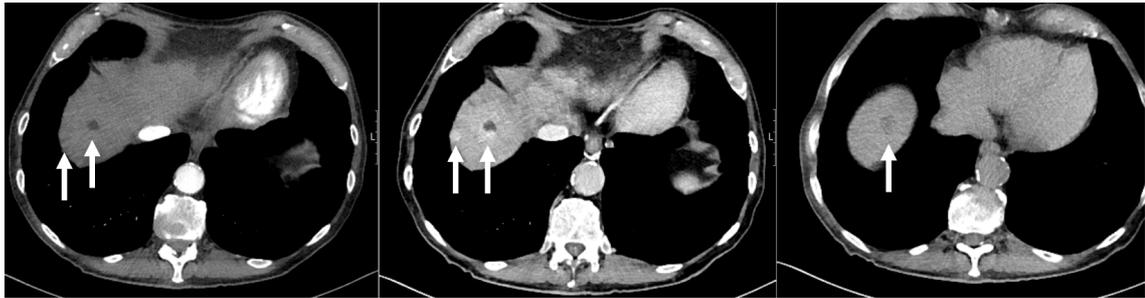


Abb. 9: Arterielle, portalvenöse und venöse CT-Bildsequenzen eines Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. Die Pfeile markieren die Herde. Es erfolgte eine sehr frühe Aufnahme der Bildsequenzen, sodass ein frühes Anfärben der Herde in der arteriellen Phase nicht deutlich wurde.

CT = Computertomographie

3.2.3 Diagnostische Kennzahlen der CT-Anwendung

Beurteilungen der CT-Befunde

Die 122 CT der Gruppe II zeigten in zwölf Untersuchungen malignomsuspekte Befunde und wurden als positive CT gewertet. Abbildung 10 veranschaulicht die Beurteilung der CT der Gruppe II. In neun der zwölf Fälle wurde der Tumorverdacht histologisch bestätigt; diese Untersuchungen wurden als RP klassifiziert. Drei CT wurden als FP kategorisiert, da sich der Tumorverdacht in der weiteren Diagnostik (Ösophago-gastroduodenoskopie, Endosonographie) bzw. im Verlauf nicht beweisen ließ.

Die restlichen 110 CT zeigten keine malignomsuspekten Befunde; diese Untersuchungen wurden als negative CT bewertet. In 104 Fällen wurde von RN CT ausgegangen: Das Follow-up von 92 Patienten blieb ohne die Diagnose eines Tumors. Einer dieser Patienten hatte eine vorbestehende chronische myelomonozytäre Leukämie; die CT und der Verlauf des Patienten blieben jedoch für einen Zweittumor unauffällig. Bei zwölf Patienten wurde eine maligne Erkrankung im Verlauf festgestellt, jedoch mit mindestens zwei Jahren Abstand zur initialen CT (Mittelwert = 4,8 Jahre, SD = 3,3 Jahre). Aufgrund der zeitlichen Latenz wurde in diesen Fällen von einem koinzidentiellen Auftreten von Neuropathie und maligner Erkrankung ausgegangen. Bei sechs Patienten mit einer negativen CT ließ sich innerhalb zwei Jahren nach der

Untersuchung eine maligne Erkrankung diagnostizieren (Mittelwert = 8,5 Monate, SD = 8,9 Monate); diese Untersuchungen wurden als FN gewertet.

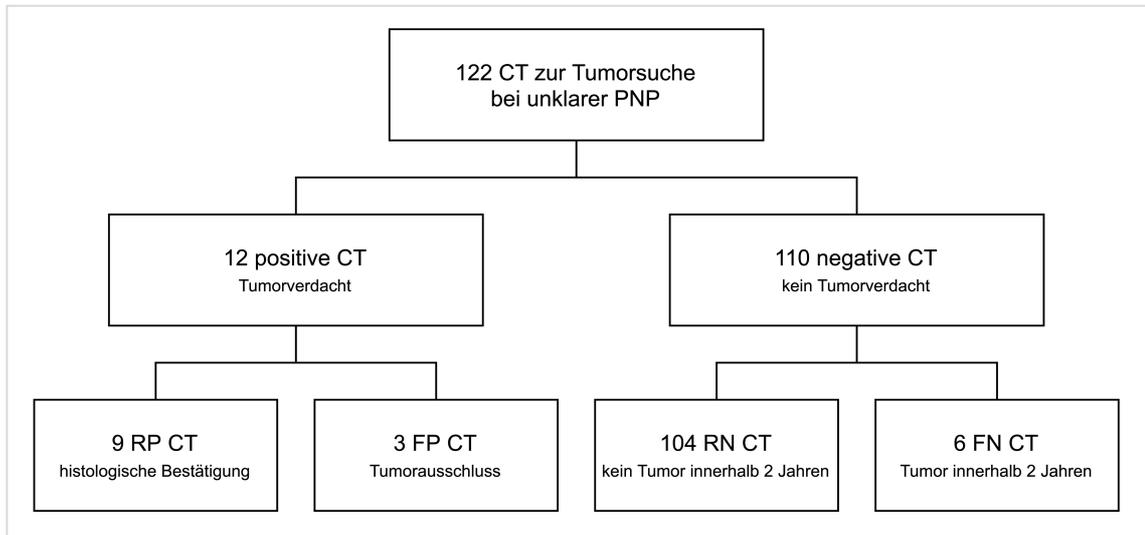


Abb. 10: Beurteilung der CT der Gruppe II (n = 122).

CT = Computertomographie, FN = falsch negativ, FP = falsch positiv, PNP = Polyneuropathie, RN = richtig negativ, RP = richtig positiv

Diagnostische Kennzahlen

Entsprechend der zuvor beschriebenen Beurteilung der CT-Befunde der Gruppe II konnte für die CT-Diagnostik bei unklarer PNP eine Sensitivität von 60,0% und eine Spezifität von 97,2% berechnet werden. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 75,0% bestätigte sich bei den Patienten mit einer positiven CT eine Tumorerkrankung (positiver Vorhersagewert) bzw. mit 94,5% wurde bei Patienten mit negativer CT keine Tumordiagnose im Verlauf gestellt (negativer Vorhersagewert). Die FP bzw. FN Rate lag entsprechend bei 2,8% bzw. 40,0%.

3.2.4 Korrelation von CT, Tumoren und paraneoplastischen Neuropathien

In der Gruppe II zeigten sich deskriptive Zusammenhänge zwischen den positiven CT-Befunden, der Diagnose einer malignen Erkrankung innerhalb zwei Jahren und der finalen Einschätzung der PNP als paraneoplastisch (vgl. Abbildung 11).

75,0% der Patienten mit einem positiven CT-Befund erkrankten an einem Tumor. Dagegen wurde nur bei 5,5% der Patienten mit einer negativen CT-Diagnostik eine maligne Erkrankung diagnostiziert. Es zeigte sich ein starker signifikanter Zusammenhang zwischen einem positiven CT-Befund und einer malignen Erkrankung; $p < 0,001$, Cramers $V = 0,631$, exakter Test nach Fisher. Bei Patienten mit einer

positiven CT lagen signifikant häufiger maligne Erkrankungen vor als bei Patienten mit einer negativen CT.

		Tumor innerhalb 2 Jahren		Paraneoplastische PNP		Tumor innerhalb 2 Jahren	
		nein	ja	nein	ja	nein	ja
CT-Befund	negativ	104	6	108	2	106	7
	positiv	3	9	5	7	1	8

Abb. 11: Kreuztabellen zur Darstellung deskriptiver Zusammenhänge zwischen CT-Befunden, Tumorerkrankungen innerhalb zwei Jahren und paraneoplastisch eingeordneter PNP der Patienten der Gruppe II (n = 122).

CT = Computertomographie, PNP = Polyneuropathie

Bei 58,3% der Patienten mit einer positiven CT-Untersuchung wurde die PNP als paraneoplastisch eingeordnet. Bei den Patienten mit einer negativen CT-Diagnostik wurde nur bei 2,0% der Patienten die Diagnose einer paraneoplastischen PNP gestellt. Zwischen einem positiven CT-Befund und der finalen Diagnose einer paraneoplastischen PNP konnte ein starker signifikanter Zusammenhang berechnet werden; $p < 0,001$, Cramers $V = 0,644$, exakter Test nach Fisher. Eine PNP wurde signifikant häufiger als paraneoplastisch eingeordnet, wenn die CT einen malignomsuspekten Befund erbrachte.

Bei 89% der Patienten, bei denen die PNP als paraneoplastisch eingestuft wurde, lag eine maligne Erkrankung vor. In 6,2% der Fälle wurde bei den Patienten mit einer PNP eher anderer Ätiologie eine Tumordiagnose gestellt. Zwischen der finalen Diagnose einer paraneoplastischen PNP und einer malignen Erkrankung innerhalb zwei Jahren nach der CT-Untersuchung lag ein starker signifikanter Zusammenhang vor; $p < 0,001$, Cramers $V = 0,658$, exakter Test nach Fisher. Die PNP der Patienten mit einer innerhalb zwei Jahren nach der CT auftretenden malignen Erkrankung wurde signifikant häufiger einer paraneoplastischen Ätiologie zugeordnet.

3.2.5 Nebenbefunde

Die 148 CT erbrachten in 71 Fällen kontrollbedürftige Nebenbefunde (48,0%), bei denen eine weitere Abklärung empfohlen wurde. Insgesamt wurde eine absolute Anzahl von 96 Nebenbefunden beschrieben. Besonders häufig waren Auffälligkeiten im Urogenitaltrakt (22,9%) und in den Atemwegen (19,8%) lokalisiert. Über die Hälfte

aller Nebenbefunde (kumulativ 58,3%) betraf Lunge (19 Befunde), Leber (13 Befunde), Niere (zehn Befunde), Nebenniere und Uterus (jeweils sieben Befunde). Abbildung 12 zeigt Häufigkeiten und Lokalisationen der Nebenbefunde.

Zur Abklärung der Nebenbefunde wurden bei 28 Patienten 40 Folgeuntersuchungen durchgeführt. Von den 148 Patienten der Studie erhielten somit 18,9% eine weitere Untersuchung, die nicht mehr der initialen Tumorsuche galt: In 23 Fällen (57,5%) handelte es sich um eine zweite Bildgebung, in neun Fällen (22,5%) erfolgte eine invasive Diagnostik, in acht Fällen (20,0%) wurde eine klinische Kontrolle durchgeführt (vgl. Abb. 13). Zusammen mit den zwei negativen Folgeuntersuchungen aufgrund eines positiven CT-Befundes wurden insgesamt 42 Folgeuntersuchungen durch die initiale CT verursacht, die keinen Tumor bestätigen konnten.

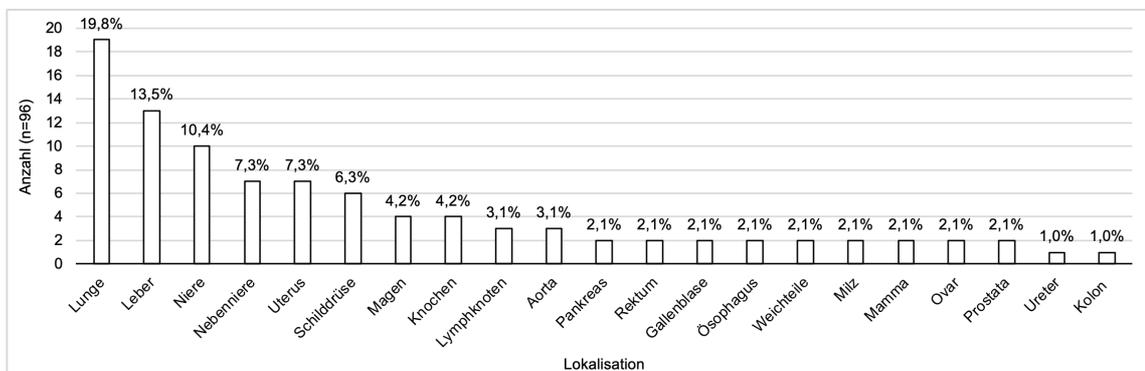


Abb. 12: Nebenbefunde und ihre Lokalisation (n = 96).

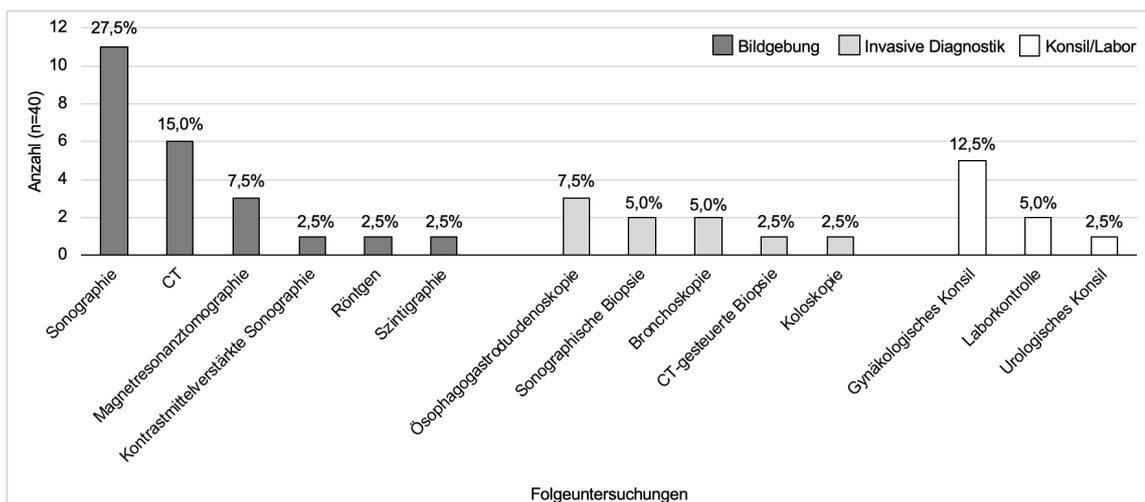


Abb. 13: Durchgeführte Folgeuntersuchungen aufgrund kontrollbedürftiger Nebenbefunde (n = 40).

CT = Computertomographie

3.3 Prädiktoren

3.3.1 Prädiktoren einer malignen Erkrankung

Deskriptiver Vergleich

Patienten mit einer RP oder FN CT zeigten ähnliche neurologische Beschwerden wie die Patienten, bei denen die Untersuchungen als FP oder RN bewertet wurden. Ebenso ähnelten sich die Untersuchungsergebnisse von ENG, Liquor und Suralis-Nervenbiopsie in beiden Gruppen. In der EMG konnte bei Patienten mit RP oder FN CT seltener pathologische Spontanaktivität gemessen werden als bei Patienten mit FP oder RN CT (44,4% statt 77,2%). Ein positiver Nachweis von Antikörpern bzw. Tumormarkern gelang bei 75,0% bzw. 50,0% der Patienten mit einer RP oder FN CT, somit häufiger als bei den Patienten mit FP oder FN CT (22,0% bzw. 0%). Die genauen Verteilungen der Parameter der beiden Gruppen werden in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Vergleich der Patientenparameter bei RP und FN CT mit FP und RN CT.

Untersuchte Parameter			RP und FN CT (n = 15)	FP und RN CT (n = 107)
Klinische Parameter	Verteilung	symmetrisch	80,0%	81,3%
		asymmetrisch	20,0%	18,7%
	Betroffene Körperregion	nur Beine	40,0%	40,2%
		Arme und Beine	60,0%	58,9%
		nur Arme	-	0,9%
	Motorischer Kraftgrad	Grad 0	6,7%	3,7%
		Grad 1	-	12,1%
		Grad 2	20,0%	15,0%
		Grad 3	33,3%	20,6%
		Grad 4	13,3%	16,8%
Grad 5		26,7%	31,8%	
Dauer	akut (< 4 Wochen)	13,3%	11,2%	
	subakut (4 - 8 Wochen)	13,3%	5,6%	
	chronisch (> 8 Wochen)	73,3%	83,2%	
B-Symptomatik	ja	(n = 11) 36,4%	(n = 58) 27,6%	
	nein	(n = 11) 63,6%	(n = 58) 72,4%	
Maligne Erkrankungen	vorbekannt	33,3%	5,6%	
	nicht vorbekannt	66,7%	94,4%	
Elektrophysiologische Untersuchungen	Qualität (ENG)	primär sensibel	26,7%	29,9%
		primär motorisch	-	4,7%
		sensomotorisch	73,3%	64,5%
		<i>Small-fiber</i> -PNP	-	0,9%

	Pathologie (ENG)	primär axonal	40,0%	56,1%
		primär demyelinisierend	6,7%	6,5%
		axonal-demyelinisierend	53,3%	36,4%
		<i>Small-fiber</i> -PNP	-	0,9%
	Autonome Beteiligung (ENG)	nein	(n = 5) 60,0%	(n = 41) 43,9%
		HRV pathologisch	(n = 5) 20,0%	(n = 41) 9,8%
		SSR pathologisch	-	(n = 41) 26,8%
		HRV und SSR pathologisch	(n = 5) 20,0%	(n = 41) 19,5%
	Pathologische Spontanaktivität (EMG)	ja	(n = 9) 44,4%	(n = 79) 77,2%
		nein	(n = 9) 55,6%	(n = 79) 22,8%
Serum/Liquor	Tumormarker (Serum)	positiv	(n = 12) 75,0%	(n = 41) 22,0%
		negativ	(n = 12) 25,0%	(n = 41) 78,0%
	Antikörper (Serum)	positiv	(n = 6) 50,0%	-
		negativ	(n = 6) 50,0%	(n = 18) 100%
	Zellzahl (Liquor)	< 4 Zellen/ μ l	(n = 13) 84,6%	(n = 99) 88,9%
		\geq 4 Zellen/ μ l	(n = 13) 15,4%	(n = 99) 11,1%
	Eiweißgehalt (Liquor)	< 50 mg/dl	(n = 13) 69,2%	(n = 99) 49,5%
		50 - 100 mg/dl	(n = 13) 15,4%	(n = 99) 43,4%
		> 100 mg/dl	(n = 13) 15,4%	(n = 99) 7,1%
	Oligoklonale Banden (Liquor)	Typ 1	(n = 13) 46,2%	(n = 93) 48,4%
		Typ 2	(n = 13) 15,4%	(n = 93) 2,2%
		Typ 3	-	(n = 93) 5,4%
		Typ 4	(n = 13) 38,5%	(n = 93) 39,8%
		Typ 5	-	(n = 93) 4,3%
Biopsie Nervus suralis	Pathologie	(überwiegend) axonal	(n = 4) 75,0%	(n = 42) 45,2%
		(überwiegend) demyelinisierend	-	(n = 42) 4,8%
		gemischt	(n = 4) 25,0%	(n = 42) 50,0%
	Anzeichen für Regeneration	ja	(n = 4) 75,0%	(n = 43) 83,7%
		nein	(n = 4) 25,0%	(n = 43) 16,3%
	Anzeichen für entzündliche Aktivität	ja	(n = 4) 50,0%	(n = 44) 27,3%
		nein	(n = 4) 50,0%	(n = 44) 72,7%
	Anzeichen für Mikroangiopathie	ja	(n = 4) 75,0%	(n = 44) 70,5%
		nein	(n = 4) 25,0%	(n = 44) 29,5%

CT = Computertomographie, dl = Deziliter, ENG = Elektroneurographie, EMG = Elektromyographie, FN = falsch negativ, FP = falsch positiv, HRV = Herzfrequenzvariabilität, mg = Milligramm, μ l = Mikroliter, PNP = Polyneuropathie, RN = richtig negativ, RP = richtig positiv, SSR = Sympathische Hautantwort

Signifikante Unterschiede

Es bestand ein geringer signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer pathologischen Spontanaktivität in der EMG und einer malignen Erkrankung; $p = 0,049$, exakter Test nach Fisher, Cramers $V = 0,226$. Bei den Patienten mit einem Tumornachweis und einer vermuteten paraneoplastischen Neuropathie (RP und FN CT) konnte in den elektrophysiologischen Untersuchungen signifikant seltener eine pathologische Spontanaktivität nachgewiesen werden als bei den Patienten, bei denen keine maligne Erkrankung diagnostiziert werden konnte (FP und RN CT).

Moderate signifikante Zusammenhänge wurden ebenso zwischen Tumormarkern bzw. Antikörpern und einer malignen Erkrankung festgestellt; $p = 0,001$, Cramers $V = 0,469$ bzw. $p = 0,01$, Cramers $V = 0,655$ im exakten Test nach Fisher. Bei den Patienten mit einer Tumordiagnose und vermutlich paraneoplastisch bedingten neuropathischen Beschwerden (RP und FN CT) wurden signifikant häufiger positive Tumormarker bzw. antineuronale Autoantikörper im Serum nachgewiesen als bei Patienten ohne Tumornachweis (FP und RN CT).

3.3.2 Prädiktoren einer malignen Erkrankung bei negativem CT-Befund

Deskriptiver Vergleich

Die Symptome der Patienten mit einer FN CT ähnelten generell den Beschwerden der Patienten mit einer RN CT. Deskriptive Unterschiede ließen sich bei den folgenden Parametern finden: Es fiel eine leicht höhere Rate an Plegien (16,7 % statt 3,8 %), B-Symptomatik (100 % statt 71,4 %) und vorbekannten malignen Erkrankungen in der Gruppe der Patienten mit FN CT auf (33,3% statt 5,8 %). Patienten mit einer FN CT wiesen eine sensomotorische Qualität der Neuropathie auf (100%). In der Gruppe der RN CT traten sensible und motorische Beschwerden nur bei 64,4% der Patienten simultan auf. Bei den Patienten mit FN CT wurden häufiger positive Tumormarker nachgewiesen (74,0% statt 17,9%). Tabelle 7 gibt die Häufigkeitsverteilungen aller neurologischen Parameter der beiden Gruppen wieder.

Tabelle 7: Vergleich der Patientenparameter bei FN CT mit RN CT.

Untersuchte Parameter			FN CT (n = 6)	RN CT (n = 104)
Klinische Parameter	Verteilung	symmetrisch	83,3%	81,7%
		asymmetrisch	16,7%	18,3%
	Betroffene Körperregion	nur Beine	33,3%	39,4%
Arme und Beine		66,7%	59,6%	
nur Arme		-	1,0%	

	Motorischer Kraftgrad	Grad 0		16,7%	3,8%
		Grad 1		-	11,5%
		Grad 2		16,7%	15,4%
		Grad 3		33,3%	20,2%
		Grad 4		16,7%	17,3%
		Grad 5		16,7%	31,7%
	Dauer	akut (< 4 Wochen)		16,7%	11,5%
		subakut (4 - 8 Wochen)		-	4,8%
		chronisch (> 8 Wochen)		83,3%	83,7%
	B-Symptomatik	ja	(n = 3)	100%	(n = 56) 71,4%
		nein		-	(n = 56) 28,6%
	Maligne Erkrankungen	vorbekannt		33,3%	5,8%
		nicht vorbekannt		66,7%	94,2%
Elektrophysiologische Untersuchungen	Qualität (ENG)	primär sensibel		-	29,8%
		primär motorisch		-	4,8%
		sensu-motorisch		100%	64,4%
		<i>Small-fiber</i> -PNP		-	1,0%
	Pathologie (ENG)	primär axonal		16,7%	56,7%
		primär demyelinisierend		16,7%	5,8%
		axonal-demyelinisierend		66,7%	36,5%
		<i>Small-fiber</i> -PNP		-	1,0%
	Autonome Beteiligung (ENG)	nein	(n = 2)	100%	(n = 40) 45,0%
		HRV pathologisch		-	(n = 40) 10,0%
		SSR pathologisch		-	(n = 40) 25,0%
		HRV und SSR pathologisch		-	(n = 40) 20,0%
	Pathologische Spontanaktivität (EMG)	ja	(n = 4)	75,0%	(n = 77) 76,6%
		nein	(n = 4)	25,0%	(n = 77) 23,4%
Serum/Liquor	Tumormarker (Serum)	positiv	(n = 4)	75,0%	(n = 39) 17,9%
		negativ	(n = 4)	25,0%	(n = 39) 82,1%
	Antikörper (Serum)	positiv		-	-
		negativ	(n = 1)	100%	(n = 17) 100%
	Zellzahl (Liquor)	< 4 Zellen/ μ l		83,3%	(n = 96) 88,5%
		\geq 4 Zellen/ μ l		16,7%	(n = 96) 11,5%
	Eiweißgehalt (Liquor)	< 50 mg/dl		83,3%	(n = 96) 49,0%
		50 - 100 mg/dl		-	(n = 96) 43,8%
		> 100 mg/dl		16,7%	(n = 96) 7,3%
	Oligoklonale Banden (Liquor)	Typ 1		83,3%	(n = 90) 47,8%
Typ 2			-	(n = 90) 2,2%	
Typ 3			-	(n = 90) 5,6%	

		Typ 4	16,7%	(n = 90)	41,1%	
		Typ 5	-	(n = 90)	3,3%	
Biopsie Nervus suralis	Pathologie	(überwiegend) axonal	(n = 2)	100%	(n = 40)	47,5%
		(überwiegend) demyelinisierend		-	(n = 40)	2,5%
		gemischt		-	(n = 40)	50,0%
	Anzeichen für Regeneration	ja	(n = 2)	50,0%	(n = 41)	82,9%
		nein	(n = 2)	50,0%	(n = 41)	17,1%
	Anzeichen für entzündliche Aktivität	ja		-	(n = 42)	28,6%
		nein	(n = 2)	100%	(n = 44)	71,4%
	Anzeichen für Mikroangiopathie	ja	(n = 2)	50,0%	(n = 42)	71,4%
		nein	(n = 2)	50,0%	(n = 42)	28,6%

CT = Computertomographie, dl = Deziliter, ENG = Elektroneurographie, EMG = Elektromyographie, FN = falsch negativ, FP = falsch positiv, HRV = Herzfrequenzvariabilität, mg = Milligramm, µl = Mikroliter, PNP = Polyneuropathie, RN = richtig negativ, RP = richtig positiv, SSR = Sympathische Hautantwort

Signifikante Unterschiede

Es konnte ein moderater signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nachweis von Tumormarkern und einer malignen Erkrankung innerhalb zwei Jahren nach der CT festgestellt werden; $p = 0,034$, exakter Test nach Fisher, Cramers $V = 0,392$. Bei Patienten mit einer zeitnahen Tumordiagnose im Follow-up (FN CT) wurden signifikant häufiger Tumormarker im Serum nachgewiesen als bei Patienten, bei denen keine maligne Erkrankung in diesem Zeitraum diagnostiziert wurde (RN CT).

3.3.3 Prädiktoren einer malignen Erkrankung bei positivem CT-Befund

Deskriptiver Vergleich

Patienten mit RP CT wiesen im Vergleich zu dem restlichen Patientenkollektiv (FP, RN, FN CT) ähnliche neurologische Beschwerden auf. Leichte Unterschiede zeigten sich bei den folgenden Parametern: In 22,2% der Fälle verlief die Neuropathie bei den Patienten mit RP CT etwas häufiger subakut als bei den anderen Patienten, von denen 5,3% von subakuten Beschwerden betroffen waren. Patienten mit einer RP CT wiesen häufiger eine positive Tumoranamnese als die restlichen Patienten auf (33,3% statt 7,1%). Eine pathologische Spontanaktivität war in der EMG nur bei 20,0% der Patienten mit RP CT nachweisbar, bei den anderen Patienten fiel die Untersuchung mit einem Anteil von 77,1% deutlich häufiger positiv aus. Tumormarker und antineuronale Autoantikörper wurden deutlich häufiger (75,0% und 60,0%) bei Patienten mit RP CT als im restlichen Patientenkollektiv nachgewiesen (26,7% und 0%). Tabelle 8 zeigt die genauen Häufigkeitsverteilungen der beiden Gruppen.

Tabelle 8: Vergleich der Patientenparameter bei RP CT mit FP, RN und FN CT.

Untersuchte Parameter			RP CT (n = 9)	FP, RN, FN CT (n = 113)
Klinische Parameter	Verteilung	symmetrisch	77,8%	81,4%
		asymmetrisch	22,2%	18,6%
	Betroffene Körperregion	nur Beine	44,4%	39,8%
		Arme und Beine	55,6%	59,3%
		nur Arme	-	0,9%
	Motorischer Kraftgrad	Grad 0	-	4,4%
		Grad 1	-	11,5%
		Grad 2	22,2%	15,0%
		Grad 3	33,3%	21,2%
		Grad 4	11,1%	16,8%
		Grad 5	33,3%	31,0%
	Dauer	akut (< 4 Wochen)	11,1%	11,5%
		subakut (4 - 8 Wochen)	22,2%	5,3%
		chronisch (> 8 Wochen)	66,7%	83,2%
B-Symptomatik	ja	(n = 8) 50,0%	(n = 61) 26,2%	
	nein	(n = 8) 50,0%	(n = 61) 73,8%	
Maligne Erkrankungen	vorbekannt	33,3%	7,1%	
	nicht vorbekannt	66,7%	92,9%	
Elektrophysiologische Untersuchungen	Qualität (ENG)	primär sensibel	44,4%	28,3%
		primär motorisch	-	4,4%
		sensomotorisch	55,6%	66,4%
		Small-fiber-PNP	-	0,9%
	Pathologie (ENG)	primär axonal	55,6%	54,0%
		primär demyelinisierend	-	7,0%
		axonal-demyelinisierend	44,4%	38,1%
		Small-fiber-PNP	-	0,9%
	Autonome Beteiligung (ENG)	nein	(n = 3) 33,3%	(n = 43) 46,5%
		HRV pathologisch	(n = 3) 33,3%	(n = 43) 9,3%
		SSR pathologisch	-	(n = 43) 25,6%
		HRV und SSR pathologisch	(n = 3) 33,3%	(n = 43) 18,6%
	Pathologische Spontanaktivität (EMG)	ja	(n = 5) 20,0%	(n = 83) 77,1%
		nein	(n = 5) 80,0%	(n = 83) 22,9%
Serum/Liquor	Tumormarker (Serum)	positiv	(n = 8) 75,0%	(n = 45) 26,7%
		negativ	(n = 8) 25,0%	(n = 45) 73,3%
	Antikörper (Serum)	positiv	(n = 5) 60,0%	-
		negativ	(n = 5) 40,0%	(n = 19) 100%

Zellzahl (Liquor)	< 4 Zellen/ μ l	(n = 7) 85,7%	(n = 105) 88,6%	
	\geq 4 Zellen/ μ l	(n = 7) 14,3%	(n = 105) 11,4%	
Eiweißgehalt (Liquor)	< 50 mg/dl	(n = 7) 57,1%	(n = 105) 51,4%	
	50 - 100 mg/dl	(n = 7) 28,6%	(n = 105) 41,0%	
	> 100 mg/dl	(n = 7) 14,3%	(n = 105) 7,6%	
Oligoklonale Banden (Liquor)	Typ 1	(n = 7) 14,3%	(n = 99) 50,5%	
	Typ 2	(n = 7) 28,6%	(n = 99) 2,0%	
	Typ 3	-	(n = 99) 5,1%	
	Typ 4	(n = 7) 57,1%	(n = 99) 38,4%	
	Typ 5	-	(n = 99) 4,0%	
Biopsie Nervus suralis	Pathologie	(überwiegend) axonal	(n = 2) 50,0%	(n = 44) 47,7%
		(überwiegend) demyelinisierend	-	(n = 44) 4,5%
		gemischt	(n = 2) 50,0%	(n = 44) 47,7%
Anzeichen für Regeneration	ja	(n = 2) 100%	(n = 45) 82,2%	
	nein	-	(n = 45) 17,8%	
Anzeichen für entzündliche Aktivität	ja	(n = 2) 100%	(n = 46) 26,1%	
	nein	-	(n = 46) 73,9%	
Anzeichen für Mikroangiopathie	ja	(n = 2) 100%	(n = 46) 69,6%	
	nein	-	(n = 46) 30,4%	

CT = Computertomographie, dl = Deziliter, ENG = Elektroneurographie, EMG = Elektromyographie, FN = falsch negativ, FP = falsch positiv, HRV = Herzfrequenzvariabilität, mg = Milligramm, μ l = Mikroliter, PNP = Polyneuropathie, RN = richtig negativ, RP = richtig positiv, SSR = Sympathische Hautantwort

Signifikante Unterschiede

Ein moderater signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen einer pathologischen Spontanaktivität in der EMG und einer mittels CT richtig erkannten malignen Erkrankung; $p = 0,016$, exakter Test nach Fisher, Cramers $V = 0,301$. Bei Patienten mit einer durch die CT-Untersuchung diagnostizierten Tumorerkrankung (RP CT) wurde signifikant seltener eine pathologische Spontanaktivität in der Elektromyographie nachgewiesen als bei den restlichen Patienten der Studie (FP, RN und FN CT).

Ein moderater bzw. starker Zusammenhang ließ sich zwischen dem Nachweis von Tumormarkern bzw. Antikörpern und einer mittels CT richtig erkannten malignen Erkrankung feststellen; $p = 0,014$, exakter Test nach Fisher, Cramers $V = 0,365$ bzw. $p = 0,005$, exakter Test nach Fisher, Cramers $V = 0,737$. Es konnten signifikant häufiger Tumormarker bzw. Antikörper bei Patienten mit einer mittels CT erkannten malignen Erkrankung (RP CT) bestimmt werden als bei den restlichen Studienpatienten.

4. Diskussion

4.1 Ergebnisdiskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Beurteilung der Anwendung der CT zur Tumorsuche bei Patienten mit unklarer PNP und die Identifikation klinischer Prädiktoren, die für eine paraneoplastische Genese der Erkrankung sprechen. Sechs Prozent der untersuchten CT zeigten einen malignomsuspekten Befund, der histologisch bestätigt werden konnte. Die Sensitivität der CT lag bei 60%, die Spezifität bei 97%. Der positive und der negative Vorhersagewert betragen 75% und 95%. Bei den Tumorpatienten der Studie wurden signifikant häufiger antineuronale Antikörper und Tumormarker nachgewiesen.

Es gibt bisher nur wenige veröffentlichte retrospektive Studien, die die Anwendung der CT zur Tumorsuche bei Verdacht eines PNS untersuchten (38-44). Sowohl im Vergleich zur vorliegenden Arbeit als auch untereinander zeigen diese Studien deutliche Unterschiede hinsichtlich Einschlusskriterien, Studienaufbau und -auswertung. Während in der vorliegenden Arbeit CT-Befunde bei Patienten mit Verdacht einer paraneoplastischen PNP ausgewertet wurden, schlossen die oben genannten Studien Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen ein, bei denen ein Tumorscreening zum Ausschluss einer paraneoplastischen Genese mittels CT oder FDG-PET/CT stattfand. Da die Prävalenz von PNS in Abhängigkeit der neurologischen Erkrankungen schwankt, besteht insbesondere dadurch eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Studien. Tabelle 9 verdeutlicht weitere Unterschiede der Studien.

Die Detektionsrate eines Tumors lag in der eigenen Studie bei sechs Prozent. In den anderen Arbeiten zur computertomographischen Tumorsuche bei dem Verdacht eines PNS schwankten die Raten deutlich zwischen vier und 64 Prozent in Abhängigkeit der untersuchten Patienten (38-44). Hohe Detektionsraten konnten bei kleinen und selektiven Patientenkohorten erzielt werden: Chartrand-Lefebvre et al. untersuchten zum Beispiel die Anwendung der CT zur Tumorsuche bei elf Patienten mit einem Anti-Hu-Syndrom. Bei 64% der Patienten wurde in der initialen CT ein Lungentumor richtig detektiert; bei den restlichen Patienten führten wiederholte CT-Bildgebungen zur Tumordiagnose, sodass letztlich alle Tumore mittels CT diagnostiziert wurden (38). Die Prätestwahrscheinlichkeit für einen Tumor war aufgrund der Patientenselektion dieser Studie besonders hoch: Anti-Hu-Antikörper treten in über 80% tumorassoziiert auf, in den meisten Fällen mit einem SCLC (63). Zwei weitere Arbeiten betrachteten ebenfalls

Tabelle 9: Tumorsuche mittels CT bei Patienten mit Verdacht eines PNS.

Jahr, Autoren (Quelle)	Patientenanzahl (mit PNP)	Durchgeführte Bildgebungen	Neurologische Kriterien	Anzahl CT	RP CT	FN CT	Sensitivität	Spezifität	Follow-up nach Graus et al. (17)
1998, Chartrand-Lefebvre et al. (38)	11 (6)	Vergleich Röntgen Thorax mit CT Thorax	Anti-Hu-Syndrom	11	7	3	-	-	nein (< 4 Jahre)
2004, Linke et al. (39)	13 (7)	Vergleich CT Thorax, Abdomen, Becken mit FDG-PET	Nachweis von Anti-Hu/-Yo/-Tr	13	3	7 ¹	30%	100%	ja (4 - 5 Jahre)
2008, Patel et al. (40)	104 (mind. 3)	Vergleich FDG-PET mit CT	Verdacht PNS	71 ²	3	7	30%	71%	nein (0 - 7 Jahre)
2010, Bannas et al. (43)	46 (13)	Separate Auswertung FDG-PET/CT	Verdacht PNS	46 ³	3	1	-	-	unbekannt
2013, Schramm et al. (42)	66 (10)	Vergleich FDG-PET/CT mit CECT	Verdacht PNS	66	7	3	78%	88%	nein (0 - 5 Jahre)
2017, Maskery et al. (41)	41 (14)	Vergleich FDG-PET/CT mit CT	Verdacht PNS	22	2	2	50%	100%	nein (0 - 6 Jahre)
2017, Sundermann et al. (44)	45 (3)	Separate Auswertung FDG-PET/CT	klassisches PNS	45	10	1	-	-	nein (0 - 4 Jahre)

¹ In der retrospektiven Auswertung wurden alle sieben Befunde in der CT erkannt

² CT ohne Kontrastmittel im Rahmen der PET/CT

³ Unterschiedliche CT Modalitäten (16 CT Thorax, Abdomen und Becken, 3 CT Thorax und Abdomen, 2 CT Thorax, 1 kraniales CT)

CT = Computertomographie, FDG = Fluordesoxyglukose, FN = falsch negativ, PET = Positronenemissionstomographie, PNP = Polyneuropathie, PNS = Paraneoplastisches Neurologisches Syndrom, RP = richtig positiv

ein limitiertes Patientenkollektiv: In der Studie von Linke et al. wurde die Anwendung einer CT- mit einer 18F-FDG-PET-Untersuchung zur Tumorsuche bei 13 Patienten mit einem diagnostizierten PNS und positivem Nachweis antineuronaler Antikörper verglichen (39). Bei 23% der CT-Befunde wurde ein Tumor beschrieben, der anschließend histologisch bestätigt werden konnte. In einer erneuten simultanen Beurteilung von CT und PET wurden alle malignen Befunde auch isoliert in der CT erkannt. Sundermann et al. werteten 18F-FDG-PET/CT zur Tumorsuche bei 45 Patienten mit Verdacht eines klassischen PNS aus (44): Mittels isolierter CT-Bildgebung wurde in 22% der untersuchten Fälle ein Tumor diagnostiziert. Die retrospektive Analyse bezog sich dabei auf die initiale Befundung der PET/CT. Die Autoren hoben hervor, dass durch den zusätzlichen diagnostischen Nutzen der PET zur CT die isolierte Tumordetektionsrate der CT überschätzt worden sein könnte. Demgegenüber berichteten einige Autoren deutlich niedrigere Detektionsraten für die Tumorsuche mittels CT mit Werten zwischen vier und elf Prozent (40-43). In diesen

Studien wurde wie in der vorliegenden Arbeit die Anwendung der CT bei Patienten mit klinischem Verdacht eines PNS ohne spezifischere Einschlusskriterien untersucht. Als Fazit ist festzuhalten, dass eine selektive Patientenauswahl, zum Beispiel anhand spezifischer neurologischer Syndrome oder dem Vorliegen von antineuronalen Antikörpern, die Prättestwahrscheinlichkeit eines PNS und damit die Detektionsrate der CT für einen Tumor erhöht.

Diagnostische Kennzahlen der CT, wie Sensitivität, Spezifität sowie prädiktive Werte, wurden nur in vier Studien bei Verdacht eines PNS berechnet (39-42). Die Sensitivität lag in diesen Arbeiten durchschnittlich bei 47%, die Spezifität durchschnittlich bei 90% (vergleiche Tabelle 9). Linke et al. beschrieben für die CT zur Tumorsuche bei 13 Antikörper-positiven Patienten eine Sensitivität von 30% und eine Spezifität von 100% (39). Nur in dieser Studie wurde eine ausreichende Dauer des Follow-ups entsprechend der Diagnosekriterien für PNS nach Graus et al. beachtet. In den anderen Studien wurde keine Mindestdauer für das Follow-up der Patienten festgelegt (40-42). Durch den fehlenden Nachbeobachtungszeitraum könnte die Anzahl der FN Befunde höher und die Sensitivität entsprechend geringer ausfallen. Im Vergleich lag die Sensitivität in der eigenen Untersuchung mit 60% ebenso unter dem Wert der Spezifität mit 97%. Für eine valide Berechnung wurden alle Patienten mit einer negativen Bildgebung entsprechend der Vorgaben für nicht-klassische PNS mindestens zwei Jahre nachverfolgt. Eine abschließende Beurteilung der Effektivität der CT-Anwendung zur Tumorsuche bei unklarer PNP ist anhand der bisherigen Daten nicht möglich. Insgesamt wäre für die untersuchte Indikation eine möglichst hohe Sensitivität erstrebenswert (64). Trotz der eher moderaten Sensitivität der CT in dieser Studie wurden dennoch mehrere Tumore erkannt, die durch die frühzeitige Detektion zum Teil kurativ behandelt werden konnten.

Unter den RP Befunden der vorliegenden Arbeit befanden sich insbesondere Tumore der Lunge (zwei SCLC, ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC), ein neuroendokriner Tumor) und des Harntrakts (zwei Harnblasenkarzinome, ein Nierentumor). In zwei CT wurden darüber hinaus pathologische Lymphknoten im Rahmen eines metastasierten Prostatakarzinoms bzw. eines POEMS-Syndroms detektiert. Auch in den anderen Studien zur Tumorsuche bei PNS stellten pulmonale Läsionen mit einem Anteil von 70% die meisten RP Befunde dar (38-44). Es wird davon ausgegangen, dass SCLC die am zahlreichsten mit PNS vorkommenden Tumore sind (18): 38% von 899 Patienten einer europäischen Registerstudie zur PNS waren an einem SCLC und weitere acht Prozent der Patienten an einem NSCLC erkrankt;

Tumore der Niere oder Blase hingegen lagen nur bei circa einem Prozent der Patienten vor. Für die Abklärung von Lungenbefunden stellt die CT-Diagnostik eine Standardmethode dar. Bei pulmonalen Läsionen kann die CT mit einer Sensitivität von 98-100% zur Detektion eines Lungentumors beitragen (65). Auch in mehreren Studien zum Lungenkrebs-Screening erwies sich die Durchführung einer Niedrigdosis-CT als effektiv (66). Insgesamt bietet die Anwendung der CT damit gute Voraussetzungen, um einen möglicherweise den neurologischen Beschwerden zugrundeliegenden Lungentumor zu detektieren.

Im Gegensatz zu den RP Befunden zeigte sich in der eigenen Untersuchung jedoch auch eine hohe FN Rate von 40%. Drei urologische Tumore, eine hämatookologische Erkrankung, ein Leberzellkarzinom und ein Ösophaguskarzinom wurden innerhalb zwei Jahren nach der Durchführung der CT diagnostiziert. Der Leberbefund wurde in der initialen Bildgebung erkannt, aber nicht als Malignom interpretiert (vgl. Abbildung 9, Seite 23). Die übrigen Malignome konnten in der retrospektiven Bildauswertung nicht detektiert werden. Auch in den meisten vergleichbaren Arbeiten zur Tumorsuche mittels CT war die Anzahl an FN Befunden mit 25% bis zu 70% relativ hoch (38-43). Wie bereits diskutiert, könnten die wahren FN Raten noch höher ausfallen, da eine ausreichende Nachverfolgung der Patienten mit einer unauffälligen Bildgebung nicht gewährleistet wurde. Die Studie von Linke et al. stellt diesbezüglich mit einer Nachverfolgung von vier bis fünf Jahren eine Ausnahme dar (39). In mehreren Studien konnten darüber hinaus Tumore mittels PET bzw. PET/CT nach einer unauffälligen konventionellen CT detektiert werden (45-51). Sowohl die eigenen Daten als auch die genannten Studien zur Tumorsuche mittels CT sprechen für eine hohe Rate an FN Befunden. Eine unauffällige CT-Diagnostik schließt damit eine Tumorerkrankung nicht aus. Insbesondere Tumore des Urogenitaltrakts wurden in den CT der vorliegenden Arbeit nicht erkannt. Eine weitere Diagnostik und Fortführung der Tumorsuche erscheint vor diesem Hintergrund notwendig.

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt bei dem Verdacht einer paraneoplastischen PNP die Bestimmung antineuronaler Antikörper durchzuführen und die Tumorsuche von diesen abhängig zu gestalten (1). Die eigenen Daten unterstützen dieses Vorgehen: Bei den Tumorpatienten wurden signifikant häufiger antineuronale Antikörper als bei den Patienten ohne maligne Erkrankungen nachgewiesen. Ebenso lagen bei diesen Patienten signifikant häufiger positive Tumormarker vor. Diese Zusammenhänge zeigten sich unabhängig von den Ergebnissen der CT, sodass auch bei unauffälliger Bildgebung die Bestimmung von Antikörpern und auch Tumormarkern

in gewissen Situationen sinnvoll ist. Aufgrund des niedrigen positiven Vorhersagewerts von Tumormarkern werden diese bekanntermaßen nicht als Screening-Parameter bei einer initialen Tumorsuche eingesetzt (67). Stattdessen kann eine Bestimmung zum Beispiel bei dem Verdacht eines Rezidivs erfolgen.

Die eigenen Daten zeigen, dass bei den Patienten mit einem positiven CT-Befund signifikant mehr Tumore und paraneoplastische PNP diagnostiziert wurden. In der untersuchten Kohorte konnte die CT-Diagnostik damit einen relevanten Beitrag zur Abklärung der unklaren PNP erbringen.

Bei jeder diagnostischen Maßnahme muss die Anwendung jedoch vor dem Hintergrund potentieller Nachteile abgewogen werden. Durch eine CT-Untersuchung können FP Befunde entstehen. Zudem können durch die Bildgebung Auffälligkeiten gefunden werden, die für die Gesundheit des Patienten keinen Krankheitswert haben und ohne die Anwendung der Diagnostik unentdeckt geblieben wären (Überdiagnose). In der eigenen Studie ist die FP Rate zwar mit drei Prozent relativ gering, jedoch wurde in nahezu der Hälfte der CT-Befunde mindestens eine kontrollbedürftige Läsion beschrieben. Fast jeder fünfte Patient erhielt daher mindestens eine Folgeuntersuchung am UKD, die nicht mehr der initialen Tumorsuche galt. Es ist davon auszugehen, dass darüber hinaus weitere Diagnostik nach der Entlassung der Patienten im ambulanten *Setting* stattfand. Die bisherigen Studien zur CT bei PNS erhoben keine Daten zu Nebenbefunden und daraus resultierenden Abklärungsuntersuchungen. FP Befunde wurden selten beschrieben (38, 39, 41-44). Nur in der Studie von Patel et al. wurden deutlich mehr FP Befunde erhoben (40): Die Autoren untersuchten in einer retrospektiven Arbeit die Anwendung der FDG-PET zur Tumorsuche bei 104 Patienten mit Verdacht eines PNS. Ebenfalls wurden 71 vergleichbare CT-Untersuchungen der Patienten ausgewertet. Drei CT konnten einen Tumor korrekt diagnostizieren, 23 CT-Bildgebungen wurden darüber hinaus als tumorsuspekt eingestuft. Angaben zu den konkreten Befunden, der weiteren Abklärung und deren Ergebnissen bzw. der Dauer der Nachverfolgung fehlten jedoch. Es bleibt somit unklar, ob es sich bei den 23 Befunden um tatsächlich FP Fälle handelt. Nichtsdestotrotz zeigten Studien aus anderen Bereichen der CT-Anwendung zur Tumorsuche, dass das Risiko von FP Befunden nicht zu unterschätzen ist. Im *National Lung Screening Trial*, das in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt wurde, führten beispielsweise mehr als 300 von 1000 Niedrigdosis-CT im Rahmen des Lungenkrebscreenings zur Detektion pulmonaler Befunde, die nur in weniger als fünf Prozent tatsächlich maligner Genese war (68). Bei der Durchführung einer CT zur

Tumorsuche bei unklarer PNP können FP Befunde sowie Nebenbefunde generiert werden und zu belastenden Maßnahmen für die Patienten führen.

4.2 Limitationen

Die Hauptlimitation dieser Arbeit stellt das retrospektive Studiendesign dar. Aufgrund von fehlenden Daten zum Follow-up konnte bei 26 Patienten keine Beurteilung der CT-Befunde als RP oder FP bzw. RN oder FN durchgeführt werden. Diese Patienten wurden aus den Berechnungen der Sensitivität und Spezifität ausgeschlossen und führten zu einer Verkleinerung der untersuchten Patientenkohorte. Zudem fehlten zum Teil Angaben zu den klinischen Parametern. Die klinischen Prädiktoren konnten aufgrund der geringen Fallzahlen nicht in einem binär logistischen Regressionsmodell untersucht werden.

Die Studie wurde monozentrisch an einer Klinik mit tertiärer Versorgungsstruktur durchgeführt. Die Ergebnisse sind somit auf die Anwendung der CT bei unklarer PNP im allgemeinen klinischen Alltag nur bedingt übertragbar.

Die vorliegende Arbeit bewertet den klinischen Einsatz der CT und nicht die CT-Diagnostik an sich. Eine Aussage über die isolierte Testgenauigkeit der CT zur Tumorsuche ist nicht eindeutig möglich. Ursache hierfür ist ein fehlender Goldstandard, der einen Tumor sicher nachweisen bzw. ausschließen und somit einen Vergleich der CT mit einer Standard-Diagnostik ermöglichen würde. Im Fall dieser Arbeit werden die notwendigen Kriterien zur Beurteilung diagnostischer Tests daher nicht vollständig erfüllt (69, 70).

4.3 Ausblick

Im Rahmen des demographischen Wandels könnten unklare PNP ein zunehmendes Gesundheitsproblem in der Bevölkerung darstellen und zu einem Anstieg diagnostischer Maßnahmen führen. Es ist anzunehmen, dass durch die erhöhte Inzidenz von PNP und zunehmende Altersstruktur vermehrt eine paraneoplastische Ursache der neurologischen Beschwerden ausgeschlossen werden muss. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ermöglichen noch keine abschließende Bewertung der klinischen Anwendung der CT. Zur Validierung wäre eine prospektiv-multizentrische Studie mit einer größeren Patientenkohorte wünschenswert. Darüber hinaus sollten weitere

Untersuchungen durchgeführt werden, um den Ablauf der radiologischen Tumorsuche sowie den Einsatz einer zusätzlichen oder simultanen PET-Diagnostik zu beurteilen.

4.4 Schlussfolgerung

Als erste Studie zu Tumorsuche mittels CT bei unklarer PNP leistet diese Arbeit einen wichtigen Beitrag für klinisch tätige Ärzte, um die Anwendung der CT bei dieser Fragestellung besser einzuordnen. Die eigenen Ergebnisse und die insgesamt wenigen und sehr heterogenen Studien zur Tumorsuche bei Verdacht eines PNS lassen jedoch keine abschließende Beurteilung und Empfehlung für den klinischen Alltag zu.

Der Einsatz der CT bei dieser Indikation führt zur Detektion verschiedener Tumorerkrankungen, insbesondere von Lungentumoren. Gleichzeitig muss bedacht werden, dass nicht alle Tumore in der Bildgebung suffizient erkannt werden und somit eine unauffällige CT keinen Tumorausschluss darstellt. Insbesondere Tumore des Urogenitaltrakts können einer initialen CT-Bildgebung entgehen. Bei dem Nachweis antineuronaler Antikörper oder Tumormarker sollte eine weitere Tumorsuche auch bei unauffälliger CT-Diagnostik erfolgen.

Der Tumorsuche gegenüber stehen Nebenbefunde, die durch die Bildgebung detektiert werden und zu invasiven Folgeuntersuchungen für die Patienten führen können.

5. Literatur

- (1) Heuß D. *Diagnostik bei Polyneuropathien, S1-Leitlinie*. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2019 (cited 12.02.2021; available from: www.dgn.org/leitlinien).
- (2) Padua L, Schenone A, et al., *Quality of life and disability assessment in neuropathy: a multicentre study*. J Peripher Nerv Syst, 2005. **10**(1): p. 3-10.
- (3) Callaghan B, Kerber K, et al., *Longitudinal patient-oriented outcomes in neuropathy: Importance of early detection and falls*. Neurology, 2015. **85**(1): p. 71-9.
- (4) Hoffman EM, Staff NP, et al., *Impairments and comorbidities of polyneuropathy revealed by population-based analyses*. Neurology, 2015. **84**(16): p. 1644-51.
- (5) Hanewinkel R, Drenthen J, et al., *Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population*. Neurology, 2016. **87**(18): p. 1892-1898.
- (6) Limmroth V, Bäumer T, et al., *Polyneuropathien*, in *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*, Brandt T, Diener HC and Gerloff C, Editors. 2012, W. Kohlhammer. p. 1240-1257.
- (7) Sommer C, Geber C, et al., *Polyneuropathies - etiology, diagnosis, and treatment options*. Dtsch Arztebl Int, 2018. **115**(6): p. 83-90.
- (8) Visser NA, Notermans NC, et al., *Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands*. Neurology, 2015. **84**(3): p. 259-64.
- (9) Zis P, Sarrigiannis PG, et al., *Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: a systematic review*. J Neurol, 2016. **263**(10): p. 1903-10.
- (10) Darnell RB and Posner JB, *Definitions, classification, history, epidemiology, and importance*, in *Paraneoplastic syndromes*. 2011, Oxford University Press, Inc.: New York. p. 3-28.
- (11) Darnell RB and Posner JB, *Pathogenesis*, in *Paraneoplastic syndromes*. 2011, Oxford University Press, Inc.: New York. p. 61-83.
- (12) Chan AM and Baehring JM, *Paraneoplastic neurological syndromes: a single institution 10-year case series*. J Neurooncol, 2019. **141**(2): p. 431-439.
- (13) Darnell RB and Posner JB, *Paraneoplastic syndromes involving the nervous system*. N Engl J Med, 2003. **349**(16): p. 1543-54.
- (14) Vogrig A, Gigli GL, et al., *Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study*. J Neurol, 2020. **267**(1): p. 26-35.
- (15) Gozzard P, Woodhall M, et al., *Paraneoplastic neurologic disorders in small cell lung carcinoma: A prospective study*. Neurology, 2015. **85**(3): p. 235-9.

-
- (16) Schoser B, Eymard B, et al., *Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a rare autoimmune presynaptic disorder often associated with cancer*. J Neurol, 2017. **264**(9): p. 1854-1863.
- (17) Graus F, Delattre JY, et al., *Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(8): p. 1135-40.
- (18) Giometto B, Grisold W, et al., *Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers*. Arch Neurol, 2010. **67**(3): p. 330-5.
- (19) Rosenfeld MR, Eichen JG, et al., *Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins*. Ann Neurol, 2001. **50**(3): p. 339-48.
- (20) Dalmau J, Geis C, et al., *Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System*. Physiol Rev, 2017. **97**(2): p. 839-887.
- (21) Iorio R, Spagni G, et al., *Paraneoplastic neurological syndromes*. Semin Diagn Pathol, 2019. **36**(4): p. 279-292.
- (22) Monstad SE, Knudsen A, et al., *Onconeural antibodies in sera from patients with various types of tumours*. Cancer Immunol Immunother, 2009. **58**(11): p. 1795-800.
- (23) Drlicek M, Bianchi G, et al., *Antibodies of the anti-Yo and anti-Ri type in the absence of paraneoplastic neurological syndromes: a long-term survey of ovarian cancer patients*. J Neurol, 1997. **244**(2): p. 85-9.
- (24) Benyahia B, Amoura Z, et al., *Paraneoplastic antineuronal antibodies in patients with systemic autoimmune diseases*. J Neurooncol, 2003. **62**(3): p. 349-51.
- (25) Darnell RB and DeAngelis LM, *Regression of small-cell lung carcinoma in patients with paraneoplastic neuronal antibodies*. Lancet, 1993. **341**(8836): p. 21-2.
- (26) Byrne T, Mason WP, et al., *Spontaneous neurological improvement in anti-Hu associated encephalomyelitis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997. **62**(3): p. 276-8.
- (27) Graus F, Dalmau J, et al., *Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival*. J Clin Oncol, 1997. **15**(8): p. 2866-72.
- (28) Maddison P, Newsom-Davis J, et al., *Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma*. Lancet, 1999. **353**(9147): p. 117-8.

-
- (29) Wirtz PW, Lang B, et al., *P/Q-type calcium channel antibodies, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and survival in small cell lung cancer*. J Neuroimmunol, 2005. **164**(1-2): p. 161-5.
- (30) Dalmau J, Graus F, et al., *Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients*. Medicine (Baltimore), 1992. **71**(2): p. 59-72.
- (31) Lucchinetti CF, Kimmell DW, et al., *Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies*. Neurology, 1998. **50**(3): p. 652-7.
- (32) Sillevs Smitt P, Grefkens J, et al., *Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy*. J Neurol, 2002. **249**(6): p. 745-53.
- (33) Monstad SE, Drivsholm L, et al., *Hu and voltage-gated calcium channel (VGCC) antibodies related to the prognosis of small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2004. **22**(5): p. 795-800.
- (34) Voltz R, *Paraneoplastische Syndrome*, in *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*, Brandt T, Diener HC and Gerloff C, Editors. 2012, W. Kohlhammer. p. 911-924.
- (35) Psimaras D, Carpentier AF, et al., *Cerebrospinal fluid study in paraneoplastic syndromes*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010. **81**(1): p. 42-5.
- (36) *Paraneoplastische Neurologische Syndrome*, in *Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Diener HC, Weimar C and Berlit P, Editors. 2012, Thieme Verlag: Stuttgart. p. 966-78.
- (37) Titulaer MJ, Sofietti R, et al., *Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force*. Eur J Neurol, 2011. **18**(1): p. 19-e3.
- (38) Chartrand-Lefebvre C, Howarth N, et al., *Association of small cell lung cancer and the anti-Hu paraneoplastic syndrome: radiographic and CT findings*. AJR Am J Roentgenol, 1998. **170**(6): p. 1513-7.
- (39) Linke R, Schroeder M, et al., *Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis*. Neurology, 2004. **63**(2): p. 282-6.
- (40) Patel RR, Subramaniam RM, et al., *Occult malignancy in patients with suspected paraneoplastic neurologic syndromes: value of positron emission tomography in diagnosis*. Mayo Clin Proc, 2008. **83**(8): p. 917-22.

-
- (41) Maskery MP, Hill J, et al., *The Utility of FDG-PET/CT in Clinically Suspected Paraneoplastic Neurological Syndrome: A Literature Review and Retrospective Case Series*. *Front Neurol*, 2017. **8**: p. 238.
- (42) Schramm N, Rominger A, et al., *Detection of underlying malignancy in patients with paraneoplastic neurological syndromes: comparison of 18F-FDG PET/CT and contrast-enhanced CT*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013. **40**(7): p. 1014-24.
- (43) Bannas P, Weber C, et al., *18F-FDG-PET/CT in the diagnosis of paraneoplastic neurological syndromes: a retrospective analysis*. *Eur Radiol*, 2010. **20**(4): p. 923-30.
- (44) Sundermann B, Schroder JB, et al., *Imaging Workup of Suspected Classical Paraneoplastic Neurological Syndromes: A Systematic Review and Retrospective Analysis of (18)F-FDG-PET-CT*. *Acad Radiol*, 2017. **24**(10): p. 1195-1202.
- (45) Harlos C, Metser U, et al., *(18) F-Fluorodeoxyglucose positron-emission tomography for the investigation of malignancy in patients with suspected paraneoplastic neurologic syndromes and negative or indeterminate conventional imaging: a retrospective analysis of the Ontario PET Access Program, with systematic review and meta-analysis*. *Curr Oncol*, 2019. **26**(4): p. e458-e465.
- (46) Antoine JC, Cinotti L, et al., *[18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of cancer in patients with paraneoplastic neurological syndrome and anti-Hu antibodies*. *Ann Neurol*, 2000. **48**(1): p. 105-8.
- (47) Rees JH, Hain SF, et al., *The role of [18F]fluoro-2-deoxyglucose-PET scanning in the diagnosis of paraneoplastic neurological disorders*. *Brain*, 2001. **124**(Pt 11): p. 2223-31.
- (48) Wilkinson MD, Fulham MJ, et al., *FDG-PET in paraneoplastic neuropathy*. *Neurology*, 2003. **60**(10): p. 1668.
- (49) Hadjivassiliou M, Alder SJ, et al., *PET scan in clinically suspected paraneoplastic neurological syndromes: a 6-year prospective study in a regional neuroscience unit*. *Acta Neurol Scand*, 2009. **119**(3): p. 186-93.
- (50) McKeon A, Apiwattanakul M, et al., *Positron emission tomography-computed tomography in paraneoplastic neurologic disorders: systematic analysis and review*. *Arch Neurol*, 2010. **67**(3): p. 322-9.
- (51) Younes-Mhenni S, Janier MF, et al., *FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes*. *Brain*, 2004. **127**(Pt 10): p. 2331-8.
- (52) Vedeler CA, Antoine JC, et al., *Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force*. *Eur J Neurol*, 2006. **13**(7): p. 682-90.

-
- (53) Titulaer MJ, Wirtz PW, et al., *Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome*. J Clin Oncol, 2008. **26**(26): p. 4276-81.
- (54) Grativol RS, Cavalcante WCP, et al., *Updates in the Diagnosis and Treatment of Paraneoplastic Neurologic Syndromes*. Curr Oncol Rep, 2018. **20**(11): p. 92.
- (55) Rosenfeld MR and Dalmau J, *Current Therapies for Paraneoplastic Neurologic Syndromes*. Curr Treat Options Neurol, 2003. **5**(1): p. 69-77.
- (56) Graus F, Keime-Guibert F, et al., *Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients*. Brain, 2001. **124**(Pt 6): p. 1138-48.
- (57) Antoine JC and Camdessanché JP, *Peripheral nervous system involvement in patients with cancer*. Lancet Neurol, 2007. **6**(1): p. 75-86.
- (58) Candler PM, Hart PE, et al., *A follow up study of patients with paraneoplastic neurological disease in the United Kingdom*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(10): p. 1411-5.
- (59) Zis P, Paladini A, et al., *Pain as a First Manifestation of Paraneoplastic Neuropathies: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Pain Ther, 2017. **6**(2): p. 143-151.
- (60) Antoine JC and Camdessanché JP, *Paraneoplastic neuropathies*. Current opinion in neurology, 2017. **30**.
- (61) Camdessanché JP, Jousserand G, et al., *A clinical pattern-based etiological diagnostic strategy for sensory neuronopathies: a French collaborative study*. J Peripher Nerv Syst, 2012. **17**(3): p. 331-40.
- (62) Andersson M, Alvarez-Cermeno J, et al., *Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994. **57**(8): p. 897-902.
- (63) Molinuevo JL, Graus F, et al., *Utility of anti-Hu antibodies in the diagnosis of paraneoplastic sensory neuropathy*. Ann Neurol, 1998. **44**(6): p. 976-80.
- (64) Maxim LD, Niebo R, et al., *Screening tests: a review with examples*. Inhal Toxicol, 2014. **26**(13): p. 811-28.
- (65) Wahidi MM, Govert JA, et al., *Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest, 2007. **132**(3 Suppl): p. 94s-107s.
- (66) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). *Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registriernummer: 020/007OL*. 2018 28.05.2020].

- (67) Trevisiol C, Cani I, et al., *Serum Tumor Markers in Paraneoplastic Neurologic Syndromes: A Systematic Review of Guidelines*. *Front Neurol*, 2020. **11**: p. 607553.
- (68) Aberle DR, Adams AM, et al., *Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(5): p. 395-409.
- (69) Bossuyt PM, Reitsma JB, et al., *The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration*. *Ann Intern Med*, 2003. **138**(1): p. W1-12.
- (70) Bossuyt PM, Reitsma JB, et al., *STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies*. *Radiology*, 2015. **277**(3): p. 826-32.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich in der Zeit der Promotion begleitet und unterstützt haben.

Herrn Univ.-Prof. Dr. Gerald Antoch danke ich für die Möglichkeit der Promotion am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des UKD.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Christoph Thomas für die beständige Betreuung und das in mich gesetzte Vertrauen bei der Erstellung dieser Arbeit. Ich bedanke mich insbesondere für die anregenden und kritischen Gespräche, die mir geholfen haben, mich auf das Wesentliche zu konzentrieren.

Ebenso bedanke ich mich sehr bei Herrn PD Dr. Marius Ringelstein für die Auswertung der neurophysiologischen Diagnostik und die fachliche Mitbetreuung der Promotion.

Nicht zuletzt möchte ich mich von Herzen bei meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Freund bedanken, die mich jederzeit ermutigt und mit ihrer tatkräftigen Hilfe unterstützt haben.