



Edition

Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 48

Alfred Böcking

Mit Zellen statt Skalpellen

Wie sich Krebs früh und ohne
Operation erkennen lässt



Edition

Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 48

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Gmünder Ersatzkasse:

Mit Zellen statt Skalpell - Wie sich Krebs früh und ohne Operation erkennen lässt

[Hrsg.: GEK, Gmünder ErsatzKasse. Autor: Alfred Böcking]. - Sankt Augustin: Asgard-Verl. Hippe. 2006.

(GEK-Edition; Bd. 48)

ISBN 10: 3-537-44048-0 ISBN 13: 978-3-537-44048-8

Herausgeber	GEK – Gmünder ErsatzKasse Bereich Gesundheitsanalyse Gottlieb-Daimler-Straße 19 73529 Schwäbisch Gmünd Telefon (07171) 801-0 http://www.gek.de
Autor	Alfred Böcking
Redaktion & Layout	David Böcking
Umschlag	Gestaltung: Die Crew, Foto: Lehrstuhl für Bildverarbeitung, RWTH Aachen (Zellen eines gutartigen Schilddrüsen-Tumors nach Multimodaler Zellanalyse)
Verlag	Lehmanns Fachbuchhandlung GmbH Hardenbergstr. 5 10623 Berlin

Inhalt

VORWORT I	7
VORWORT II	9
EINLEITUNG	11
1. WAS IST CYTOPATHOLOGIE?	12
Histologie und Cytologie	12
Krebs und Zellen	13
Methoden der Cytopathologie	14
<i>Mikroskopie</i>	14
<i>DNS-Bildcytometrie</i>	14
<i>Technologie der DNS-Bildcytometrie</i>	14
<i>In situ-Hybridisierung (FISH)</i>	16
<i>AgNOR-Analyse</i>	16
<i>Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)</i>	17
<i>Immuncytochemie</i>	17
<i>Umfassende Zellanalyse (MMZA)</i>	19
Gesund oder Krebs – Diagnosen im Bild	20
Anwendungsgebiete der Cytopathologie	22
Vorteile der Cytopathologie	23
Was Cytopathologie nicht kann	24
2. DIE CYTOLOGISCHE UNTERSUCHUNG	25
Welcher Arzt macht was?	25
Entnahme der Zellen	26
<i>Körperflüssigkeiten</i>	26
<i>Abstriche von Schleimhäuten</i>	27
<i>Punktionen von Organen</i>	28
Präparation und Färbung	28
Untersuchung	30
Diagnose	31

3. UNTERSUCHUNGSKRITERIEN	32
Gutartig oder bösartig?	32
<i>Dignitäts-Diagnose mit DNS-Bildcytometrie</i>	32
<i>Das Histogramm</i>	33
Tumor-Typ	34
<i>Klassifikation mit Immuncytochemie</i>	34
Grad der Bösartigkeit	34
<i>Grading mit DNS-Bildcytometrie</i>	35
Tumor-Stadium	36
<i>Staging mit Immuncytochemie</i>	36
4. ZUVERLÄSSIGKEIT DER CYTOPATHOLOGIE	37
Kriterien der Zuverlässigkeit	37
Vergleich mit der Histologie	38
Über die Zahlen in diesem Buch	39
5. VORSORGE	41
Gebärmutterhals	41
<i>Der Pap-Test</i>	43
Lungen	44
<i>Der Sputum-Test</i>	46
6. ABKLÄRUNG	48
Augen	48
Mund	50
Speicheldrüsen	51
Schilddrüse	53
Lungen	55
Mittelfell	56
Körperhöhlen	58
Leber	60
Gallengänge	62
Bauchspeicheldrüse	64
Harnblase	66
Prostata	68
Lymphknoten	70

7. ÜBERWACHUNG	72
Kontrolle des Therapieerfolgs	72
Nachsorge	73
8. CYTOPATHOLOGIE NUTZEN	76
Ansprechpartner	76
<i>Häufige Argumente gegen Cytopathologie</i>	77
Kosten	79
<i>Kosten für den Patienten</i>	79
<i>Kosten für das Gesundheitssystem</i>	80
9. ADRESSEN	82
Institute und Abteilungen für Cytopathologie	82
Berufsverbände und Fachgesellschaften	83
10. QUELLEN	85
Fußnoten	85
Literatur	89
Fachausdrücke (Glossar)	100
Bildnachweis	107

Vorwort I

Mit diesem Buch soll eine Wissenslücke geschlossen werden. Die Untersuchung von Zellen auf Krebs – die Cytopathologie – ist in der Bevölkerung, aber oft auch in Fachkreisen, weitgehend unbekannt. Ihre Anwendung ist vielfältig und gerade im Bereich der Krebs-Früherkennung segensreich. Jede Frau ab dem 20. Lebensjahr, die zur jährlichen Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung geht, wird mittels cytologischer Methoden untersucht. Der so genannte „Pap-Test“ hat dazu beigetragen, dass der einst häufige Tumor junger Frauen heute seinen Schrecken verloren hat, weil er in den meisten Fällen frühzeitig erkannt und mittels einer wenig belastenden Operation entfernt werden kann.

Bei manchen Erkrankungen – wie etwa dem Verdacht auf Schilddrüsenkrebs oder Krebs der Mundschleimhaut – stellt die Cytopathologie eine gute diagnostische Alternative zur Gewebe-Entnahme dar. Bei anderen Verdachtsfällen – beispielsweise Prostata- oder Brustkrebs – ist ihre Aussagekraft geringer als die der Histologie; hier besteht weiterer Forschungs- und Optimierungsbedarf. Manche Erkrankungen – wie Darm-, Nieren- oder Eierstockkrebs – sind der Cytopathologie nicht zugänglich. Daher ist es wichtig, mit dem betreuenden Arzt ausführlich über die individuellen Möglichkeiten der Diagnostik zu sprechen.

Die moderne Medizin bietet heute zahlreiche Verfahren an, die sich gegenseitig ergänzen. Welches Verfahren oder welche Kombination von Methoden für den einzelnen Patienten am geeignetsten ist, kann nur der Fachmann beurteilen. Wichtig ist aus unserer Sicht jedoch, dass der Patient sich selbst gut informiert hat und von seinem Arzt umfassend aufgeklärt wird. Broschüren und Bücher spielen hierbei eine wichtige Rolle; sie können das vertrauensvolle Gespräch mit dem Arzt jedoch nicht ersetzen.

Der Deutschen Krebshilfe ist die Krebs-Früherkennung ein wichtiges Anliegen. Früh erkannt, sind die meisten Tumoren mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit heilbar. Doch noch immer nutzen nur jede zweite Frau und jeder sechste Mann die Chance der regelmäßigen Krebs-Früherkennungsuntersuchungen. Oft ist die Angst vor unangenehmen Untersuchungsmethoden ein Hinderungsgrund. Wenn dieses Büchlein dazu beiträgt, diese Angst zu nehmen und die Bereitschaft zur Vorsorge zu erhöhen, wäre viel gewonnen!

Bei Fragen zum Thema Krebs können Sie sich jederzeit an die Deutsche Krebshilfe wenden (siehe Kapitel 9). Krebs geht jeden an – nutzen Sie die Möglichkeiten, sich umfassend zu informieren! Dann verliert die Krankheit ein wenig von ihrem Schrecken.

Prof. Dr. Dagmar Schipanski
Präsidentin der Deutschen Krebshilfe

Vorwort II

Je „sanfter“ ein Verdacht auf Krebs überprüft werden kann, umso eher werden sich Patienten bei ihrem Arzt untersuchen lassen. Dadurch können mehr Krebserkrankungen frühzeitig erkannt und auch geheilt werden. Dieses Buch erklärt, wie Pathologen einen Krebsverdacht in vielen Körperregionen mit Hilfe moderner mikroskopischer Methoden überprüfen können – an Zellen, die schmerzlos entnommen wurden.

Diese Form der Krebsdiagnostik, die Cytopathologie, hat in Deutschland seit Johannes Müller und Rudolf Virchow eine lange Tradition. Nun geben methodische Innovationen dem Verfahren neuen Auftrieb. Nur wenn Patienten und Ärzte von den verbesserten Möglichkeiten der Zelldiagnostik wissen, können sie diese auch anfordern.

Die Pathologie ist das einzige medizinische Fach, dessen integraler Bestandteil die mikroskopische Untersuchung von Zellen ist. Erst wer 10 000 Diagnosen an Zellen und 15 000 an Geweben gestellt hat, darf Pathologe werden. Der Arzt für Pathologie ist aber nicht nur Fachmann für mikroskopische Krebsdiagnostik, sondern auch Ratgeber für von Krebs betroffene Patienten.

Ein bisher einzigartiges Erfolgsmodell in der Anwendung von Cytopathologie ist die Früherkennung von Gebärmutterhals-Krebs an einem Abstrich. Seit ihrer Einführung im Jahr 1972 ist die Sterblichkeit an diesem Tumor in Deutschland um etwa 60 Prozent gesunken. Würden mehr Frauen an den regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen, müssten noch weniger an diesem Krebs sterben.

Ein besonderer Vorteil der Cytopathologie liegt darin, dass man die für eine Untersuchung benötigten Zellen schmerzfrei von den meisten Schleimhäuten und aus vielen inneren Organen gewinnen kann. Außerdem sind moderne molekularbiologische Methoden zur Frühdiagnose von Krebs besonders gut an Zellen anwendbar. Schließlich eignet sich die Cytopathologie auch für eine vom Computer unterstützte Absicherung der Diagnosen. Durch diese Innovationen wird ein neuer, „multimodaler“ Typ von cytologischer Diagnostik möglich (siehe S. 19).

Die Cytopathologie hilft auch, Geld im Gesundheitswesen zu sparen. Sie ist schnell, preiswert und ersetzt gelegentlich entbehrliche Eingriffe. Die deutschen Pathologen sind mit ihrem hohen Ausbildungsstand für eine steigende Nachfrage nach cytologischer Krebsdiagnostik gut gerüstet.

Prof. Dr. med. Werner Schlake
Vorsitzender des Berufsverbandes Deutscher Pathologen e.V.

Einleitung

Keine Frage, es gibt weitaus angenehmere Themen für ein Buch als Krebs. Nicht nur eine mögliche Erkrankung, sondern bereits die Untersuchung auf Krebs – die bislang häufig mit einer Operation verbunden war – macht vielen Menschen Angst.

Deshalb möchte ich Sie zum Weiterlesen ermutigen, gerade wenn bei Ihnen bereits ein Verdacht auf Krebs besteht. Eine wachsende Zahl von Krebsarten können Ärzte heute völlig „unblutig“ erkennen: Statt ein Stück des betroffenen Organs herauszuoperieren, müssen sie von dort nur noch einige Körperzellen entnehmen. Anschließend untersucht ein Pathologe diese am Mikroskop und kann danach meist eine sichere Diagnose stellen. Eine Operation zur Suche nach Krebs wird so vermieden – der Arzt arbeitet „mit Zellen statt Skalpellen“. Dieses Verfahren, die Cytopathologie, ist unkompliziert, fast immer schmerzfrei und trotzdem sicher. Meist liefert es dem Patienten zudem eine beruhigende Diagnose: In etwa 72 Prozent der Fälle findet der Pathologe keinen Krebs.¹

Wenn er aber Krebs entdeckt, kann der Pathologe oft wirkungsvoll bei dessen Bekämpfung helfen. So erkennt er an verschiedenen Merkmalen der Zellen, wie gefährlich ein Tumor ist. Die Ärzte können so eine geeignete Therapie wählen – und bei harmlosen oder wenig gefährlichen Tumoren erneut Operationen vermeiden. Dem Patienten bleiben dadurch oft unangenehme Folgen erspart – im Fall von Prostata-Operationen etwa die Gefahr von Inkontinenz und Impotenz. Nach der Behandlung kann der Pathologe an Zellen regelmäßig überprüfen, ob ein Krebs erfolgreich bekämpft wurde.

Dieses Buch wendet sich sowohl an Laien als auch an Mediziner. Es soll auf beiden Seiten eine Methode bekannter machen, die in Deutschland bislang wenig verbreitet², international aber wissenschaftlich anerkannt ist. Nutzen Sie dieses Buch, wie es Ihrem Interesse entspricht: Wer sich etwa direkt über eine bestimmte Anwendung von Cytopathologie informieren will, kann die Kapitel 1 bis 4 zum Hintergrund der Methode einfach überspringen. Zum besseren Verständnis werden alle im Text *kursiv* markierten Fachbegriffe im Glossar am Ende des Buches erläutert.

Alle in diesem Buch geschilderten Fallbeispiele beruhen auf realen Fällen, sämtliche Zahlen stammen aus wissenschaftlichen Studien. Als Arzt und Wissenschaftler wünsche ich mir eine verstärkte Diskussion über die Chancen von Cytopathologie im Vergleich zu anderen Methoden. Jede Kritik an diesem Buch ist darum ausdrücklich willkommen.

Univ.-Prof. Dr. med. Alfred Böcking
Institut für Cytopathologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

1. Was ist Cytopathologie?

Histologie und Cytologie

Einen *Pathologen* kennen viele Menschen nur aus Kriminalfilmen, in denen dieser die Leichen untersucht. Tatsächlich sind solche Obduktionen von Gewaltopfern heute die Aufgabe von Gerichtsmedizinern. Die Arbeit von Pathologen besteht dagegen vor allem darin, Krebs und einige Entzündungen innerer Organe möglichst frühzei-

Cytologie bezeichnet.⁴ Welche Methode angewandt wird, hängt vom behandelnden Arzt ab und davon, wonach er sucht. Hat er beim Patienten eine verdächtige Stelle wie eine Verhärtung (*Knoten*), entdeckt, kann er dort Gewebe oder Zellen entnehmen und zur Analyse an den Pathologen weiterleiten.



Pathologe am Mikroskop

tig zu erkennen. Dazu untersuchen sie am Mikroskop *Proben* aus dem menschlichen Körper auf eine Erkrankung.³

Die Proben können aus einem kleinen Stück Haut oder innerem Organ, so genannten *Geweben* bestehen – die Untersuchung heißt dann *Histopathologie* oder *Histologie*. Der Pathologe kann aber auch nur einzelne *Zellen* untersuchen – dieses Verfahren wird als *Cytopathologie* oder

Das Gewebe für eine histologische Untersuchung wird bei einer Operation oder einem chirurgischen Eingriff, der *Biopsie*, gewonnen. Cytopathologie benötigt dagegen nur wenige Zellen, die aus Körperflüssigkeiten, von Schleimhäuten oder mit einer dünnen Nadel aus Organen entnommen werden. Gewebe und Zellen werden zunächst unter dem Mikroskop untersucht, hinzu kommen gegebenenfalls andere Methoden. Anhand bestimmter Eigenschaften der Proben lässt sich klären, ob die Körperregion von Krebs befallen ist.

Histopathologie ist eine seit über 100 Jahren verwendete Methode und damit bis heute der Standard in der Diagnose aller Krebs-Arten. In vielen Bereichen bleibt sie unersetzlich; so muss Gewebe, das bei einer Operation entfernt wird, immer untersucht werden. Auch während einer Operation kann ein histologischer *Schnellschnitt* klären, ob wirklich Krebs vorliegt und ob er vollständig entfernt wurde.

Allerdings entwickelt sich die Cytopathologie zunehmend zu einer Ergänzung



Rudolf Virchow

und zum Teil auch einem Ersatz der Histopathologie. Ihr Vorteil liegt dabei in der Vermeidung von Schmerzen und unnötigen Operationen. Außerdem kann sie manche oberflächlichen Krebsarten früher erkennen.

Noch sind die Anwendungsmöglichkeiten der Cytopathologie wenig bekannt. Da auch viele Mediziner ungenügend über cytologische Methoden informiert sind,

muss der Patient oft selbst nach ihnen fragen. Dieses Buch soll deshalb erklären, wann und wie Cytopathologie alleine oder in Kombination mit anderen Methoden zur Krebsdiagnostik genutzt werden kann.

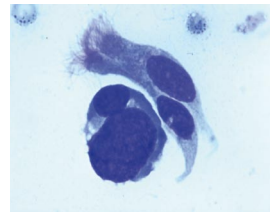
Auch Cytopathologie hat eine lange Tradition: Der Berliner Arzt Rudolf Virchow entdeckte bereits 1855, dass Krebs durch die Veränderung von Zellen entsteht. Schon knapp 20 Jahre zuvor hatte der Physiologe Johannes Müller das Aussehen von Krebszellen erstmals beschrieben.⁵ Der in die USA ausgewanderte griechische Arzt George Papanicolaou führte vor etwa 80 Jahren die Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs an Zellen ein.⁶

Krebs und Zellen

Dass Krebs besonders gut an Zellen untersucht werden kann, liegt an seiner Entstehung. Krebs ist selbst ein unkontrolliertes und ungebremstes Wachstum (Wucherung) von Zellen. Eine solche Wucherung wird als *Tumor* bezeichnet, ist sie Ursprung des Krebses, spricht man vom *Primärtumor*.

Nicht jeder Tumor bedeutet Krebs: *Gutartige* Tumoren wachsen langsam und richten kaum Schaden an. *Bösartige* Tumoren wachsen dagegen schnell, zerstören Gewebe und können sich über Tochtergeschwülste, so genannte *Metastasen*, im Körper ausbreiten. Nur ein bösartiger Tumor wird als Krebs bezeichnet.

Je nach Ursprung unterscheidet man verschiedene Krebsarten: *Karzinome* (Haut, Schleimhaut, innere Organe), *Sarkome*



Zwei Krebszellen (links) neben zwei gesunden Schleimhautzellen.

(Bindegewebe, Knochen), *Lymphome* (Lymphknoten) und *Leukämien* (Blut).

Krebs ist also nicht gleich Krebs. Oft stellt sich ein Verdacht als unbegründet heraus; bestätigt er sich, sind Art, Ausbreitung und Gefährlichkeit der Erkrankung für die Wahl der Therapie entscheidend. Die Cytopathologie kann bei der Suche nach Krebs ebenso helfen wie bei der Einschätzung, Behandlung und Kontrolle.

Methoden der Cytopathologie

Mikroskopie

Das wichtigste Arbeitsinstrument eines Pathologen ist das Mikroskop. Um damit Zellen zu untersuchen, werden diese mit Pflanzenfarbstoffen eingefärbt, die wichtige Bestandteile wie den *Zellkern* mit der Erbsubstanz Desoxyribonukleinsäure (*DNS*) oder die ihn umgebende Zellflüssigkeit (*Cytoplasma*) markieren.

Seit langem werden außerdem hochauflösende Elektronenmikroskope verwendet, um besonders feine Zellstrukturen sichtbar zu machen. Oft kann der Arzt mit bloßem

Auge erkennen, ob Zellen Anzeichen einer Krebserkrankung aufweisen. Die Cytopathologie hat aber zusätzlich eine Reihe von Verfahren entwickelt, die Diagnosen sicherer machen.

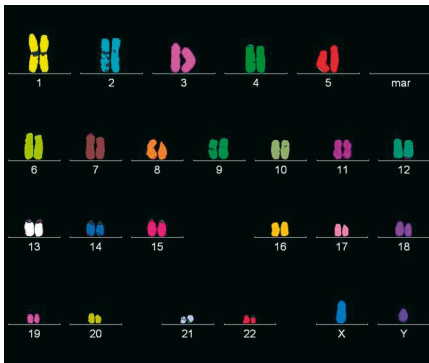


Mikroskop von Rudolf Virchow (um 1850)

DNS-Bildcytometrie

In einer gesunden Zelle liegt im Zellkern in der DNS von 46 *Chromosomen* die Erbinformation. Bei einer Krebserkrankung

sind einzelne Chromosomen oder Teile von ihnen entweder strukturell verändert, vermehrt vorhanden oder fehlen.



Der Chromosomensatz in einer gesunden Körperzelle eines Mannes, dargestellt in einem so genannten Karyogramm.

Diese Veränderungen werden als chromosomale *Aneuploidie* bezeichnet. Auf ihrer Analyse basiert die heute nach der Mikroskopie und der Immunocytochemie (siehe S. 17) am weitesten ausgereifte und verbreitete cytologische Methode – die *DNS-Bildcytometrie*. Bei dem vor rund 20 Jahren entwickelten Verfahren wird die Menge an DNS pro Zellkern mit Hilfe eines Computers im Mikroskop gemessen (siehe Kasten S. 15). Weicht der DNS-Gehalt in einer bestimmten Anzahl von Zellen deutlich von der Norm ab, beweist dies, dass der Patient Krebs hat.⁷

DNS-Bildcytometrie hat drei Funktionen:

- Sie dient zur Früherkennung, indem sie verdächtige Vorstadien von Krebs überprüft (Dignität, siehe S. 32). Schon zwei Jahre bevor Krebs im Mikroskop sichtbar ist, kann die Methode ihn an bestimmten Schleimhäuten nachweisen.⁸
- Sie erlaubt es, die Bösartigkeit von Tumoren zu bestimmen (Grading, siehe Seite 34). Durch die Zuordnung zu einem von vier „Malignitätsgraden“ kann unter Umständen entschieden werden, ob eine Operation erforderlich ist oder nicht .
- Sie kann bei der Überwachung einer Krebs-Therapie helfen, da sich bildcytometrisch die Reaktion eines Tumors auf seine Behandlung kontrollieren lässt (siehe Kontrolle des Therapieerfolgs, S. 72).

Technologie der DNS-Bildcytometrie

Entscheidend für die Entwicklung der DNS-Bildcytometrie war der Personal-Computer (PC). In einer so genannten „Workstation“ wird er mit einem Mikroskop verbunden und ermöglicht so die elektronische Analyse der Zellbilder. Die Mess-Software ist seit der Vorstellung des ersten Gerätes MIAMED im Jahre 1987 stetig weiter entwickelt worden.

Die DNS-Bildcytometrie ist bis in die Details international standardisiert.⁹ Dies

betrifft die Definition und Verwendung von Begriffen, die Präparation und Methodik, die interne Kalibrierung, Fehlerkorrekturen, die Interpretation der Messergebnisse und die Qualitätskontrolle.

Die Deutsche Gesellschaft für Pathologie und der Berufsverband Deutscher Pathologen überwachen die DNS-Bildcytometrie mit einer Qualitätssicherungs-Initiative (QuIP).

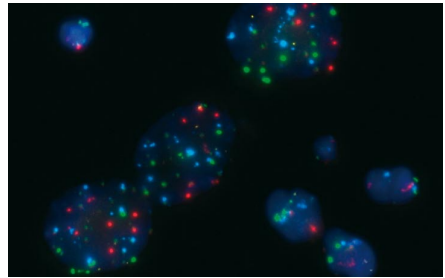
Eine Workstation für die DNS-Bildcytometrie: die „Autocyte-QUIC-DNA“ von 1995.



In situ-Hybridisierung (FISH)

Während die Bildcytometrie die DNS-Menge aller Chromosomen in einem Zellkern misst, werden bei der *In situ-Hybridisierung* einzelne Chromosomen auf Veränderungen hin untersucht. Die Methode nutzt die Eigenschaft der aus zwei Strängen bestehenden DNS, sich mit ergänzenden Sequenzen zu verbinden.

Auf der Suche nach einem bestimmten DNS-Abschnitt lässt der Pathologe einen dazu passenden, gefärbten Strang Erbsubstanz, die so genannte *DNS-Sonde*, auf den Zellkern einwirken. Ist der gesuchte Abschnitt vorhanden, bindet sich die gefärbte DNS-Sonde daran. Eine Farbmarkierung im Kern zeigt nun an, dass der gesuchte Abschnitt gefunden wurde. Da die farbliche Darstellung mit Fluoreszenzlicht erfolgt, spricht man auch von Fluo-

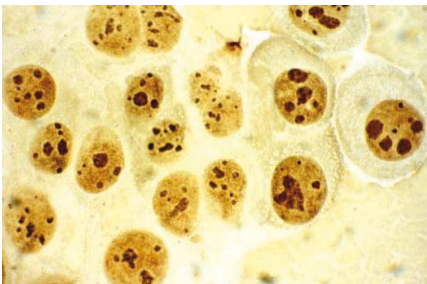


Mit FISH untersuchte Zellkerne eines Harnblasenkarzinoms.

reszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH). Eine Untersuchung setzt das Wissen voraus, welche Chromosomen bei einem bestimmten Krebs verändert sind. Da dies bislang häufig nicht bekannt ist, wird diese relativ teure Methode zur Zeit noch selten genutzt.

AgNOR-Analyse

Bei einer Krebserkrankung wachsen die Zellen in der betroffenen Körperregion



Vermehrte und vergrößerte AgNORs in den Zellkernen eines Dickdarmkarzinoms.

ungewöhnlich schnell. Dieses Wachstum erfolgt über die Produktion von Eiweißen (Proteinen). Hergestellt werden sie in den *Ribosomen*, die aus Ribonukleinsäure (RNS) bestehen. Diese RNS wird in so genannten Nucleolus-organisierenden-Regionen (NOR's) der Zellkerne erzeugt. Sobald eine Zelle viele Eiweiße produziert, nimmt die Anzahl und Größe der NOR's zu. Daher kann man aus ihrer Messung auf eine mögliche Krebserkrankung schließen.

Zur Messung werden die Eiweiße in den NOR's mit Silbernitrat angefärbt. Wegen

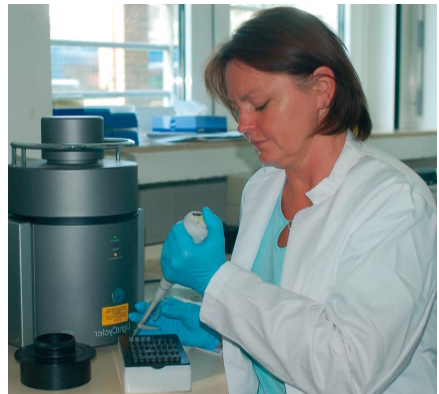
des lateinischen Wortes „argentum“ (Ag) für Silber heißen sie nun *AgNOR*'s. Die gefärbten Eiweiße sind im Zellkern als kleine schwarze Punkte sichtbar. Zur Diagnose misst der Pathologe in 100 Zellkernen die

Zahl der *NOR*'s oder ihre Fläche. Damit kann er manche Tumoren früh erkennen und verschiedene Grade ihrer Bösartigkeit (siehe Kapitel 3) unterscheiden.

Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)

Eine recht neue Methode zur DNS-Untersuchung ist die *Polymerase-Ketten-Reaktion* (engl. Polymerase-Chain-Reaction, PCR). Sie nutzt das Zellenzym Polymerase, um einen bestimmten DNS-Abschnitt so oft zu vervielfältigen, bis er isoliert und dann weiter untersucht werden kann.

Mit Hilfe der PCR können die krebserregenden HPV-Viren (vor allem Typ 16 und 18, siehe S. 43) nachgewiesen werden. Außerdem lassen sich mit der Methode Veränderungen der so genannten *Tumorsuppressorgene* feststellen, die das Risiko einer Krebserkrankung oder auch Krebs selbst anzeigen können.¹⁰



Vorbereitung von Zellen für die Polymerase-Ketten-Reaktion im Labor.

Immuncytochemie

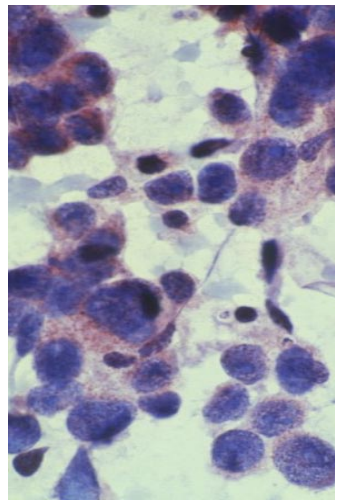
Wenn der Ursprung oder die Art eines Krebses geklärt werden müssen oder unklar ist, ob sich dieser bereits im Körper ausgebreitet hat, hilft die *Immuncytochemie*. Sie sucht nach speziellen *Antigenen* - Eiweißen, die typisch für eine bestimmte Tumorart sind.

Bislang lassen sich mit einer Batterie (*Panel*) von rund 100 verschiedenen *Antikörpern* etwa ebenso viele Primärtumoren cytochemisch unterscheiden. Ein Antigen

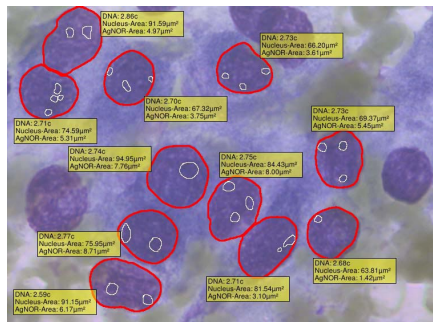
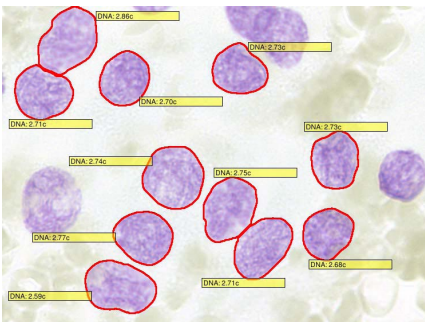
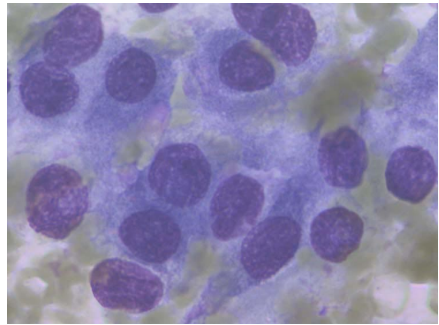
wird dabei nachgewiesen, indem seine Bindung an einen zu ihm passenden Antikörper als rote oder braune Färbung in der Zelle sichtbar gemacht wird (*Marker*). Diese exakte Typisierung ist meist an wenigen Zellen und ohne eine Gewebentnahme möglich. Außerdem können die untersuchten Zellen auch aus Metastasen stammen.

Die Immuncytochemie hat drei Funktionen:

- Mit Hilfe der Marker lassen sich Zell- und Gewebetypen und damit der Sitz des Primärtumors bestimmen. Wird etwa an Tumorzellen, die bei einer Punktion der Bauchhöhle gefunden wurden, das prostata-spezifische Antigen (PSA, siehe S. 68) nachgewiesen, so sitzt der Primärtumor in der Prostata und nicht im Magen.
 - Immuncytochemie hilft auch, den Tumor-Typ zu bestimmen und damit über die Behandlung zu entscheiden. Während manche Typen eine Operation erfordern, reicht bei anderen eine Bestrahlung oder Chemotherapie aus. Wird etwa ein Tumor der Bauchspeicheldrüse positiv auf den Marker Chromogranin (siehe Bild) getestet, so handelt es sich um eine so genannte neuroendokrine Neoplasie, die nicht unbedingt operiert werden muss.
 - Schließlich können mit cytochemischen Markern auch dann Tumorzellen gefunden werden, wenn sie erst in sehr geringer Anzahl vorhanden sind. Auf diese Weise kann der Pathologe in Ergüssen (siehe S. 58) des Brustraumes, des Herzbeutels, des Bauchraumes oder in Lymphknoten frühzeitig Metastasen entdecken. Bei einem Patienten mit Lungenkrebs lässt sich etwa überprüfen, ob ein vergrößerter Lymphknoten an der Lungenwurzel von Krebs befallen ist oder ob die Schwellung eine andere Ursache hat. Die Operation des Lymphknotens wird damit unter Umständen vermieden.
- Alle immunologischen Untersuchungen sind auch an Gewebeproben möglich, sie werden dann als *Immunhistochemie* bezeichnet.



Ein Arbeitsplatz für Immuncytochemie (l.): Hier werden Marker wie Chromogranin (r., als rötlicher Niederschlag) sichtbar gemacht.



Vollautomatische Untersuchung an einer MMZA-Workstation (l.o.): Das gefärbte Präparat (r.o.) wird mit verschiedenen Methoden untersucht, darunter die DNS-Bildcytometrie (l.u.). Am Ende lassen sich sämtliche Messwerte neben der Zelle ablesen (r.u.).¹¹

Umfassende Zellanalyse (MMZA)

Die Technologie der Cytopathologie ist inzwischen so weit entwickelt, dass viele Verfahren auf ein und dieselbe Körperzelle angewandt werden können. Bei dieser *Multimodalen Zellanalyse* (MMZA) sucht ein elektronisch gesteuertes Mikroskop wiederholt eine bestimmte Zelle auf und analysiert sie unter anderem mit:

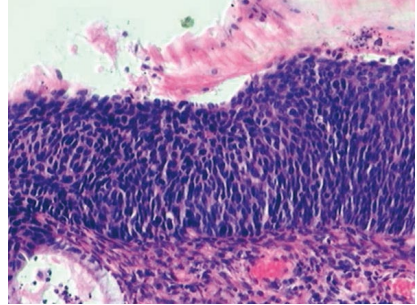
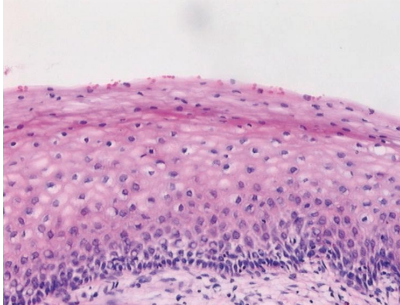
- Herkömmlicher Färbung
- Immunocytochemie

- DNS-Bildcytometrie
- Verteilung der DNS (Chromatinstreifen)
- AgNOR-Analyse.

Die noch nicht regelmäßig angewandte MMZA ist vor allem dann hilfreich, wenn dem Pathologen nur eine kleine Zellprobe zur Verfügung steht oder er nach Krebs in einem sehr frühen Stadium sucht. Anhand weniger Zellen lässt sich so etwa ein Rippenfellkrebs sicher feststellen.

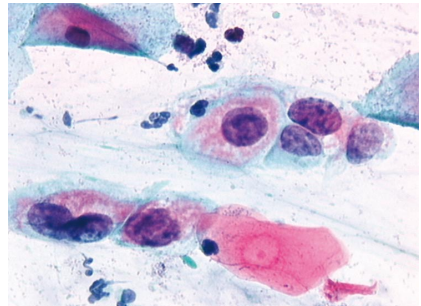
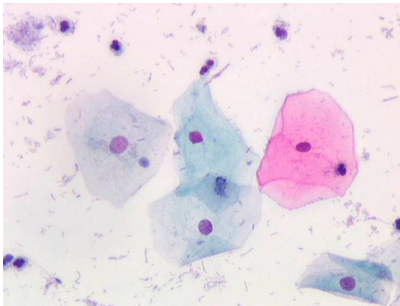
Gesund oder Krebs – Diagnosen im Bild

Histologie



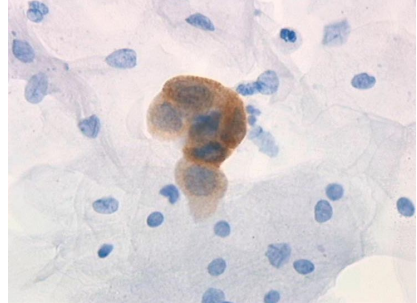
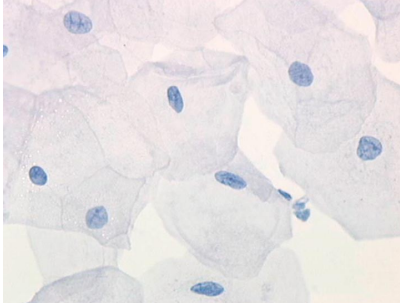
Mit jeder Methode sucht der Pathologe andere Anzeichen für Krebs. Bei Gewebe, wie diesen Proben aus dem Muttermund, sind Anordnung und Gestalt der im Kern lila gefärbten Zellen wichtig. Links liegen sie in Schichten, rechts fehlt eine Ordnung, die Kerne sind vergrößert und vermehrt – Anzeichen für ein Karzinom.

Cytologie



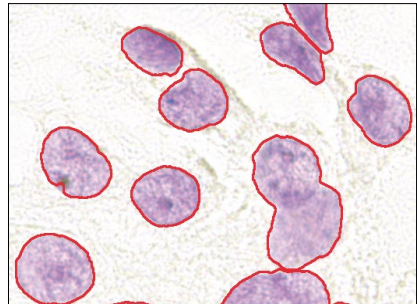
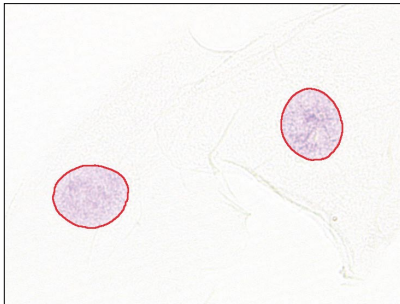
Ein Abstrich aus der selben Körperregion bei der cytologischen Untersuchung: Hier kann der Pathologe jede Zelle für sich betrachten. Dabei sind rechts neben dem größeren Durchmesser der Kerne auch eine dunklere Färbung und unregelmäßigere Form erkennbar – Merkmale einer krankhaften Zunahme von DNS.

Immuncytochemie



Während Histologie und Cytologie die Gestalt von Gewebe und Zellen untersuchen, machen Hilfsmethoden chemische Hinweise auf Krebs sichtbar. So kann die Immuncytochemie an diesem Muttermund-Abstrich Tumorzellen gesondert markieren, indem Produkte des Tumorsuppressorgens p16 braun angefärbt werden.

DNS-Bildcytometrie

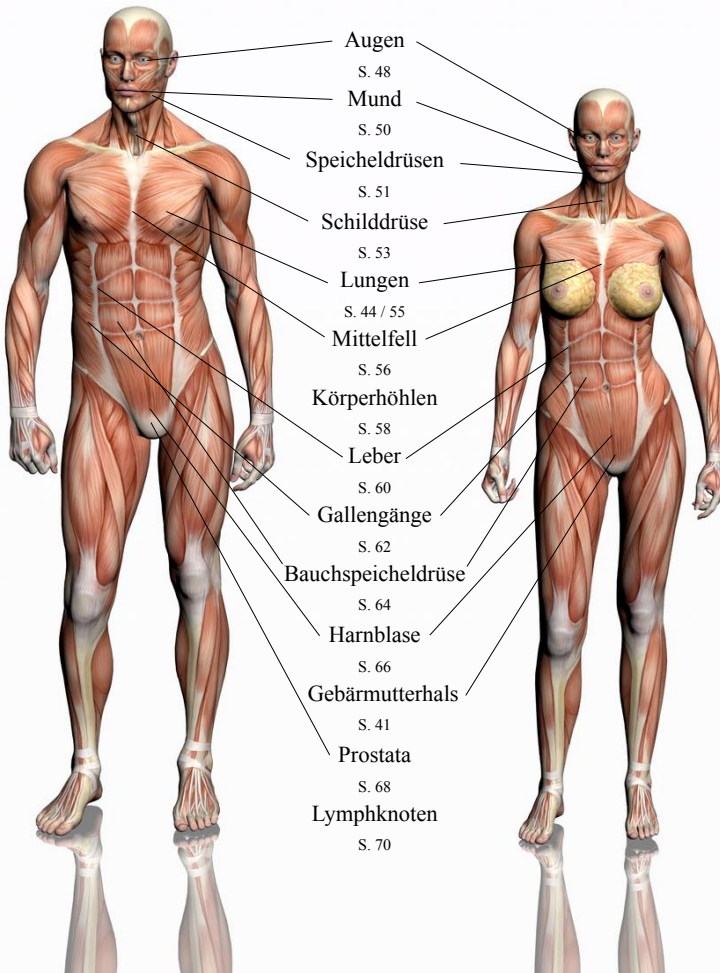


Hervorheben lässt sich in einem Abstrich vom Muttermund auch die Erbsubstanz, welche die DNS-Bildcytometrie misst. Die am Computer rot umrandeten Zellkerne enthalten rechts mehr lila gefärbte DNS als auf der linken Seite. Ihre Messung ergab wie bei den übrigen Methoden Hinweise auf ein Karzinom im frühen Stadium.

Anwendungsgebiete der Cytopathologie

Da die Cytopathologie ein vergleichsweise junges Fachgebiet mit modernen Methoden ist, sind voraussichtlich noch längst nicht alle möglichen Anwendungen erschlossen. Schon jetzt aber lässt sich gut

ein Dutzend verschiedener Organe cytologisch auf Krebs untersuchen. Die Grafik gibt einen Überblick, auf den angegebenen Seiten finden sich nähere Informationen zu den jeweiligen Untersuchungsmethoden.



Vorteile der Cytopathologie

Sowohl für den Patienten als auch für die Krankenhäuser bietet eine Untersuchung mit Cytopathologie eine Reihe von Vorteilen:

- Sie ist „unblutig“, fast immer schmerzfrei und mit wenig Komplikationen verbunden. Eine Gewebeentnahme mit Skalpell, Zangen oder Hohlnadeln ist nicht notwendig (siehe Kapitel 2).
- Sie hilft, unnötige Operationen zu vermeiden: Entweder indem sie klärt, dass gar kein Krebs vorliegt (z.B. bei über 90 Prozent der Schilddrüsenknoten oder weißen Flecken der Mundschleimhaut¹²) oder einen Tumor feststellt, der nicht operiert werden muss (z.B. manche Formen des Prostatakarzinoms, gutartige Lipome oder kleinzellige Bronchialkarzinome).
- Sie hilft, teure und aufwändige Röntgenuntersuchungen oder *Spiegelungen* durch die Untersuchung von Zellen zu vermeiden. Dadurch werden Krankenhausaufenthalte oft kürzer oder unnötig.
- Die Kosten sind fast immer geringer als bei einer Gewebeuntersuchung oder anderen abklärenden Verfahren (siehe Kapitel 8).
- Da die Zellen meist ambulant entnommen werden, entsteht für den Patienten kaum Arbeitsausfall. Die Diagnose liegt im Durchschnitt anderthalb Tage früher vor als bei der Histologie – so verkürzen sich für den Patienten ängstigende und für das Krankenhaus teure Wartezeiten.¹³

- Operationen können mit Hilfe einer cytologischen Diagnose besser geplant und schonender durchgeführt werden.
- Findet der Arzt einen Tumor, so kann er mit Hilfe der Cytopathologie schneller den genauen Typ, die Bösartigkeit und



Durch schnelle cytologische Diagnosen verkürzen sich ängstigende Wartezeiten.

damit eine geeignete Therapie bestimmen (siehe Kapitel 3).¹⁴

Trotz dieser Vorteile wird die cytologische Krebsdiagnostik in Deutschland nur unzureichend angeboten und genutzt. Ein wesentlicher Grund hierfür sind die deutschen Gebührenordnungen für Ärzte, durch die das Verfahren lange schlechter gestellt war als die Diagnose mit Operationen, Biopsien oder Röntgen (siehe S. 80).

Außerdem ist die Situation für cytologisches Personal in Deutschland schlecht. Es gibt zu wenig Pathologen, die auf Cytopathologie spezialisiert sind. Cytologisch-Technische Assistenten (CTAs)

wurden bisher überwiegend für gynäkologische Vorsorgeuntersuchungen ausgebildet. Auch ihre Ausbildung ist kaum mehr möglich, da aufgrund politischer Entscheidungen in den 1990er Jahren fast alle CTA-Schulen geschlossen wurden.

Pathologen werden cytologische Methoden nur dann breiter anbieten und entwickeln, wenn die Nachfrage durch Patienten und Ärzte steigt und die Zelluntersuchungen kostendeckend entlohnt werden.

Was Cytopathologie nicht kann

Dieses Buch soll nicht den Eindruck erwecken, Cytopathologie sei in jedem Fall die beste Untersuchungsmethode auf Krebs. In manchen Bereichen ist sie nicht anwendbar, in anderen nur in Kombination mit weiteren Untersuchungen hilfreich.

- Eine cytologische Untersuchung ersetzt nicht generell eine histologische Analyse. Zum Teil ist auch eine Kombination der beiden Methoden besonders sinnvoll.
- Die cytologische Untersuchung ersetzt nicht die histologische Analyse von entfernten Tumoren. Wenn es notwendig und möglich ist, sollte ein Tumor immer vollständig entfernt und histologisch untersucht werden.
- Die Cytopathologie kann in den meisten Fällen keine Aussagen über die Ausbrei-

tung eines Primärtumors machen (Staging, siehe S. 36).

- Die Treffsicherheit von Gewebe-Biopsien erreicht die Cytopathologie nur in bestimmten Fällen – zum Beispiel im Brustkorb (Mittelfell), im Bauch, der Leber und der Mundschleimhaut.
- Bei der exakten Einordnung mancher Tumoren (Klassifikation, siehe S. 34) ist die Cytopathologie der Histologie unterlegen (zum Beispiel bei malignen Lymphomen oder Knochentumoren). In diesem Fall wird der Pathologe deshalb eine Gewebeentnahme empfehlen. Oft genügt die cytologische Analyse aber bereits zur Entscheidung, den Krebs zu operieren. In diesem Fall wird der Tumor anschließend ohnehin histologisch klassifiziert.

2. Die cytologische Untersuchung

Die Untersuchung mit Hilfe der Cytopathologie verläuft in mehreren Schritten. Zunächst werden dem Patienten Zellen entnommen, anschließend analysiert der

Pathologe diese am Mikroskop oder im Labor. Schließlich legt er eine Diagnose vor, mit deren Hilfe Arzt und Patient über das weitere Vorgehen entscheiden können.

Welcher Arzt macht was?

An der cytologischen Untersuchung sind zwei Gruppen von Medizinern beteiligt: Die einen entnehmen beim Patienten Zellen, die anderen untersuchen sie. Die Entnahme der Zellen können verschiedene Ärzte übernehmen. Dabei bieten sich Fachrichtungen an, die auf das Organ spezialisiert sind, aus dem Zellen entnommen werden sollen. So gibt man Urin für Zelluntersuchungen vor allem bei Allgemeinärzten, Internisten, Urologen und Frauenärzten ab, einen Abstrich der Mundschleimhaut lässt man am besten beim Zahnarzt, HNO-Arzt oder Praktischen Arzt nehmen und für eine Punktion der Nebenniere sucht man einen Radiologen auf.

Da die cytologische Krebsdiagnostik bislang unzureichend verbreitet ist und mit anderen Verfahren konkurriert, kann es auch vorkommen, dass ein behandelnder Arzt die Methode nicht kennt oder von ihrer Anwendung abrät. Wie Patienten in solchen Fällen reagieren können, ist in Kapitel 8 beschrieben.

Die Untersuchung und Diagnose der Zellen dürfen in den meisten Fällen nur ausgebildete Pathologen übernehmen. Ausnahmen bilden Frauenärzte, die nach einer spezi-

ellen Ausbildung Gebärmutterhals-Abstriche mikroskopisch untersuchen können,



Erster Ansprechpartner für eine cytologische Untersuchung ist oft der Hausarzt.

Internisten, die Blut auf Leukämiezellen hin prüfen, sowie in den neuen Bundesländern Biologen mit einem Abschluss als Fachwissenschaftler für Cytologie.

In Deutschland muss ein Arzt 15 000 histologische und 10 000 cytologische Diagnosen unter Aufsicht eines erfahrenen Pathologen gestellt haben, ehe er sich zur Facharztprüfung für Pathologie anmelden

kann. Erst nach bestandener Prüfung darf er Gewebe oder Zellen alleine am Mikroskop untersuchen. Der Arzt, der die Zellen entnimmt, kennt in der Regel auch Patho-

logen, die auf Cytopathologie spezialisiert sind. Sie können in einer privaten Praxis, in einem Institut, an einem Krankenhaus oder in einer Universitätsklinik arbeiten.

Entnahme der Zellen

Körperflüssigkeiten

Körperflüssigkeiten enthalten meist Zellen, die von der Schleimhaut bestimmter Organe stammen. Sind Schleimhäute von Krebs oder seinen Vorstufen befallen, so geben sie in der Regel an ihrer Oberfläche auch Tumorzellen ab.

Diese Zellen finden sich etwa in abgehustetem Schleim, dem so genannten *Sputum*, das Raucher und Patienten mit Bronchitis morgens leicht abhusten können. Zur Untersuchung wird das Sputum vom Patienten mit Alkohol vermischt (fixiert) und in speziellen Röhrchen an ein cytologisches Institut geschickt (siehe S. 46).

Unkompliziert ist auch die Gewinnung von Urin, der aber sofort verarbeitet werden muss. Flüssigkeit aus Körperhöhlen, dem Rückenmarkskanal oder Gelenkergüssen ist ebenfalls geeignet. Sie wird bei einer Punktion entnommen (siehe S. 28).

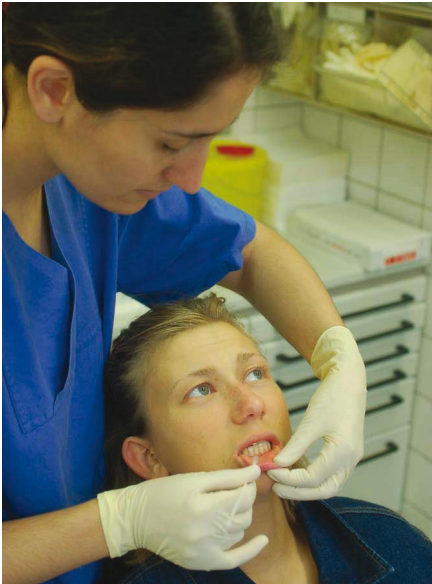
Zur Untersuchung geeignet sind:

Gehirn- & Rückenmarksflüssigkeit (Liquor), Vorderkammerflüssigkeit des Auges, Sputum, Körperhöhlenergüsse, Urin, Gelenkergüsse, Galle.



Gefäße für verschiedene Körperflüssigkeiten (v.l.): Liquor, Körperhöhlenergüsse, Umverpackung für den Postversand, Sputum, Urin.

Abstriche von Schleimhäuten



Völlig schmerzfrei: Entnahme eines Abstriches an der Mundschleimhaut.

Um Zellen direkt von Schleimhäuten zu untersuchen, werden diese bei einem so genannten *Abstrich* mit Hilfe verschieden geformter und unterschiedlich großer Bürstchen gewonnen.

Die kleinsten Bürstchen haben einen Durchmesser von nur einem Millimeter. Außer an der Hornhaut des Auges erfordert ein Abstrich keinerlei Betäubung, da bestenfalls ein leichtes Kitzeln wahrgenommen wird. Auch kommt es bei einem Abstrich zu keiner Blutung.

Abstriche sind möglich an:

Der Horn- & Bindehaut des Auges;
den Schleimhäuten von Mund, Speiseröhre, Luftröhre und Bronchien,
Gallengängen, Muttermund, Scheide,
Schamlippen und Penis.



Verschiedene Bürstchen für die Abstrichentnahme (v.l.): Sechs Bürstchen für Gebärmutterhalsabstriche, eines für die Mundschleimhaut, eines für Abstriche am Auge.

Punktionen von Organen

Falls der Arzt durch Tasten, mit Ultraschall oder über Röntgenaufnahmen an einem Organ Verhärtungen (Knoten) oder Neubildungen entdeckt, kann er diese mit haarfeinen Hohlnadeln anstechen und einige hundert oder tausend Zellen absaugen. Dieses Verfahren wird als Punktion oder *Feinnadelpunktion* (FNAB)¹ bezeichnet.

Die sehr dünnen Nadeln (Durchmesser 0,7 Millimeter, Foto S. 60) werden auf eine leere Spritze aufgesetzt und in den verdächtigen Knoten geführt. Dabei kann die Haut an der betreffenden Stelle betäubt werden. Da ohnehin nur ein kleiner Stich erfolgt, ist dies aber nicht unbedingt notwendig. Durch Anziehen des Spritzenstempels wird ein Unterdruck erzeugt, der die Zellen in die Spritzenkanüle saugt.

Besonders präzise ist eine Punktion unter Ultraschallkontrolle während einer Magen-Darm-Spiegelung (*EUS-FNAB*). Dazu

verwendet der Arzt ein dünnes, flexibles *Endoskop* mit einem Ultraschallkopf. Mit seiner Hilfe kann er aus der Speiseröhre eines Patienten in den Raum zwischen den Lungen (Mittelfell) blicken und dort verdächtige Lymphknoten punktieren.

Dem Patienten bleibt durch eine Punktion oft eine Operation erspart, da mit den gewonnenen Zellen eine sichere Diagnose möglich ist. Mit Hilfe von Ultraschall- oder Röntgengeräten können Ärzte heute bis auf drei Millimeter genau punktieren.

Punktionen sind möglich an:

Augen, Speicheldrüsen, Schilddrüse, Lymphknoten, Lungen mit Lungenzwischenraum (Mittelfell), Brustwand, Leber, Bauchspeicheldrüse, Nebennieren, Prostata, Raum hinter der Bauchhöhle (Retroperitoneum), Weichteilen.

Präparation und Färbung

Nachdem er Zellen in einer Körperflüssigkeit, als Abstrich oder per Punktion entnommen hat, leitet der behandelnde Arzt sie an den Pathologen weiter. Dort werden sie als so genannter *Ausstrich* auf einen Objektträger aus Glas aufgetragen. Flüssigkeiten werden oft zunächst in einer Zentrifuge geschleudert, um möglichst viele Zellen zu sammeln.

Rotor einer Zentrifuge, die Zellen direkt auf einen Objektträger schleudert.



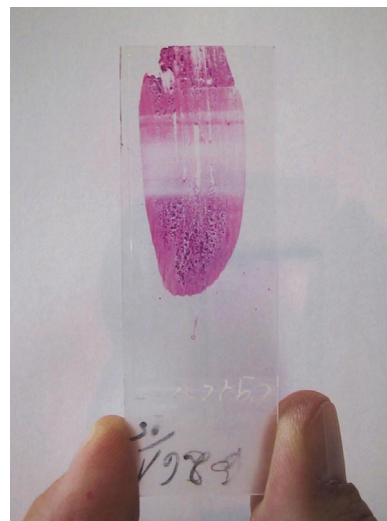


Medizinisch-technische Assistentin an einem Färbautomaten. Die Prozentzahlen auf den Gefäßen geben den Alkoholgehalt der verschiedenen Färbelösungen an.

Bevor der Ausstrich weiter untersucht werden kann, wird er mit verschiedenen Pflanzenfarbstoffen gefärbt, um die Zellen im Mikroskop erkennen zu können. Je nach gewünschter Färbung werden die Zellen zuvor durch Trocknung an der Luft oder mit Alkohol haltbar gemacht (Fixation). Vor allem der Zellkern und das ihn umgebende Cytoplasma müssen farblich unterscheidbar sein.

Eine spezielle Variante der Präparation ist die *flüssigkeitsbasierte Cytologie*. Um ein besonders gut mikroskopierbares Präparat zu erzeugen, werden die Zellen dabei zunächst von der Bürste in eine Fixationsslösung übertragen. Anschließend werden sie dann entweder durch einen Filter (Stempeltechnik) oder nach der Reinigung in einer speziellen Zentrifuge (Dichtegradientenzentrifugation) auf den Objektträger übertragen. Durch diese Verfahren werden die Zellen von Schleim, Schmutz und Bakterien gereinigt.

Ziel der flüssigkeitsbasierten Cytologie sind Präparate mit besonders sauberen und gleichmäßig verteilten Zellen. Wissenschaftliche Studien haben gezeigt, dass in

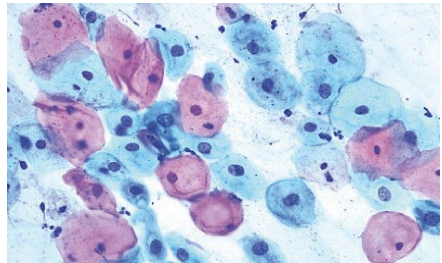


Fertig gefärbter Ausstrich.

solchen Präparaten mehr Vorstufen von Tumorzellen gefunden werden.²

Die flüssigkeitsbasierte Cytologie wird bislang vor allem von Gynäkologen angewandt, weil hier oft das Problem von Gebärmutterhals-Ausstrichen mit mangel-

hafter Qualität besteht. In Großbritannien und Schottland ist die Methode Standard, deutsche Krankenkassen übernehmen ihre Kosten dagegen bislang nicht, da ihre Treffsicherheit noch nicht als ausreichend bewiesen gilt.



Untersuchung eines Abstriches am Mikroskop: Das Präparat wird von unten durchleuchtet, durch verschiedene Objektive betrachtet die Pathologin die gefärbten Zellen mit bis zu 1000-facher Vergrößerung

Untersuchung

Die Analyse der gefärbten Zellen im Mikroskop stellt immer den ersten Schritt der cytologischen Untersuchung dar. Oft kann der Pathologe bereits mit bloßem Auge erkennen, ob die Zellen Anzeichen für Krebs aufweisen. So sind etwa die Kerne

in gesunden Zellen der Mundschleimhaut gleich groß, rund geformt, und ihre DNS erscheint feinkörnig. Krebszellen haben dagegen vergrößerte Kerne, sie sind unförmig und ihre DNS ist grobkörniger als bei gesunden Zellen.

Wenn er nicht allein anhand der Zellbilder entscheiden will, stehen dem Pathologen weitere Verfahren wie DNS-Bildcytometrie, Immuncytochemie, In situ-Hybridisierung oder die AgNOR-Analyse zur Verfügung (siehe S. 14-17 und S. 20-21.)

rie, Immuncytochemie, In situ-Hybridisierung oder die AgNOR-Analyse zur Verfügung (siehe S. 14-17 und S. 20-21.)

Diagnose

Am Ende seiner Untersuchung teilt der Pathologe dem behandelnden Arzt sein Ergebnis, die Diagnose, mit. Hat er Krebs entdeckt, wird er eventuell zu einer Operation raten. Die Benennung des Ursprungsortes (Primärtumorsitz), die genaue Typisierung des Krebses und die Bestimmung seiner Bösartigkeit helfen dann, die geeignete Behandlung zu finden. Nur in seltenen Fällen ist zusätzlich zu einer cytologischen

Untersuchung auch eine Gewebeentnahme (Biopsie) notwendig.

Häufig, bei Verdacht auf Schilddrüsen- oder Mundkrebs sogar in 96 Prozent aller cytologisch untersuchten Fälle³, kann auf eine Gewebeentnahme verzichtet werden. Aus welchen Aspekten sich die Diagnose des Pathologen zusammensetzt wird im folgenden Kapitel beschrieben.



Oft diskutieren Pathologen ihre Ergebnisse zu-nächst untereinander. Bei einer „Telekonsultation“ können sie sich auch mit Kollegen in anderen Städten oder Ländern besprechen.

3. Untersuchungskriterien

Gutartig oder bösartig?

Am Mikroskop klärt der Pathologe zunächst, ob es sich bei den entnommenen Zellen um Tumorzellen handelt. Wenn dies zutrifft, können die Tumorzellen sowohl gut-, als auch bösartig sein (siehe S. 13). Diese Unterscheidung nennt der Pathologe *Dignität*. Ein Tumor, der nur einige Eigenschaften bösartiger Zellen aufweist, wird *semimaligne* genannt. Sieht der Pathologe mögliche Vorstufen eines Tumors, so bezeichnet er dies als *Dysplasie*. Zweifelt er, ob Tumorzellen bösartig oder gutartig sind,

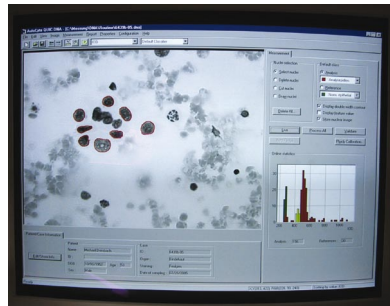
spricht er von einem *Borderline-Tumor*.

Meist lässt sich die Dignität allein am Mikroskop bestimmen. Ist dies nicht möglich, werden vor allem DNS-Bildcytometrie (siehe Kasten unten) und die Immuncytochemie zur Abklärung eingesetzt. Seltener kommen auch In situ-Hybridisierung (Harnblase, Lunge, Körperhöhlenergüsse) oder AgNOR-Analyse (Rippenfell, Bauchfell, Schilddrüse) zum Einsatz.

Dignitäts-Diagnose mit DNS-Bildcytometrie

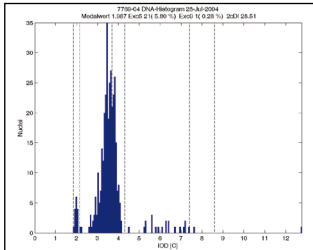
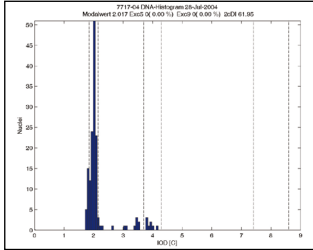
Oft liegen nicht genügend Zellen für eine Untersuchung am Mikroskop vor oder ihr Aussehen lässt eine sichere Diagnose noch nicht zu. Kann der Pathologe in diesen Fällen am Computer Veränderungen der DNS nachweisen (siehe S. 14 & Kasten S. 33), so lässt sich ein Tumor häufig um mehrere Jahre früher als mit bloßem Auge am Mikroskop feststellen.

Auch die Vorhersagekraft der Histologie wird von der Bildcytometrie gelegentlich übertroffen: Anhand eines krankhaft erhöhten DNS-Gehalts kann der Pathologe etwa im Mund und an den Schleimhäuten der Bronchien, des Gebärmutterhalses und des Kehlkopfs Krebs rund zwei Jahre früher erkennen als an Gewebe.¹



Messmonitor zur DNS-Analyse

Da unter Umständen der Nachweis einer einzigen Zelle mit einem stark erhöhten DNS-Gehalt oder von etwa 100 Zellen mit gering erhöhtem DNS-Gehalt ausreicht um eine sichere Krebsdiagnose zu stellen, erlaubt die DNS-Bildcytometrie eine Krebsdiagnose nicht nur sehr früh, sondern auch an sehr wenigen Zellen.²



Ein Pathologe vergleicht Histogramme. Während bei gesunden Zellen der größte Gipfel bei 2c und ein kleinerer bei 4c liegt (l.o.), deuten Gipfel außerhalb dieser Werte auf Krebs hin (l.u.).

Das Histogramm

Die Ergebnisse einer Untersuchung mit DNS-Bildcytometrie werden in einem so genannten *Histogramm* dargestellt. Da es oft über die weitere Behandlung entscheidet, lohnt es sich auch für betroffene Patienten, ein Histogramm zu verstehen.

Das Histogramm zeigt auf seiner x-Achse den DNS-Gehalt der untersuchten Zellen in der Dimension „c“. Da gesunde Zellen einen doppelten Chromosomensatz enthalten, liegt hier der Gipfel bei 2c. Geringe Ausschläge zwischen 2c und 4c sind nicht ungewöhnlich, da sich bis zu fünf Prozent einer Zellgeneration in der Teilungsphase (Mitose) befinden können, während der sich ihr Chromosomensatz erneut verdoppelt. Unter besonderen Bedingungen können gesunde Zellen ihren Chromosomensatz auch mehrfach

verdoppeln, so dass Werte bis 8c möglich sind. Liegt jedoch der DNS-Gehalt mindestens zehn Prozent unter- oder oberhalb der üblichen Werte so spricht man von *DNS-Aneuploidie*, die auf einen Tumor hindeutet. Beschränkt sich bei einem bereits bekannten Tumor die DNS-Verteilung auf 2c, so ist der Krebs meist noch relativ wenig bösartig (*peridiploid*). Ein zweiter Gipfel bei 4c deutet auf bösartigeren (*peritetraploiden*), Ausschläge außerhalb von 2 bis 4c auf sehr bösartigen (*multiploiden*) Krebs hin.

Das Histogramm beantwortet also nicht nur die Frage, ob es sich um Krebs handelt, sondern gegebenenfalls auch, wie bösartig dieser ist (Grading, siehe S. 34). Dies ist besonders für Patienten mit Prostatakrebs von Bedeutung (siehe S. 68).

Tumor-Typ

Entdeckt der Pathologe Zellen oder Gewebe eines Tumors, so muss er klären, woher dieser stammt und um was für einen Typ es sich handelt. Beim Menschen gibt es etwa 2 300 verschiedene Tumoren, fast jeder erfordert eine spezielle Behandlung.

So finden sich etwa in der Lunge sowohl Karzinome, die operiert werden können, als auch solche, die mit Chemotherapie und Bestrahlung behandelt werden. Die

Einordnung eines Tumors wird als *Klassifikation* oder *Typisierung* bezeichnet.

In zwei Drittel der Fälle reicht zur Klassifikation das mikroskopische Bild aus. Bei Unklarheiten ist die Immunhisto- beziehungsweise Immunocytochemie (siehe Kasten unten) die gebräuchlichste und anerkannteste Hilfsmethode, in seltenen Fällen (Rippenfell, Weichteile) kommt auch die In situ-Hybridisierung zum Einsatz.

Klassifikation mit Immunocytochemie

Zur Klassifikation von Tumorzellen stehen dem Pathologen mehr als 100 Antikörper als „Marker“ zur Verfügung (siehe S. 17). So zeigt etwa der Marker TTF1 einen Primärtumor in der Lunge an. Wird dagegen der Marker CDX2 positiv getestet, handelt es sich wahrscheinlich um die Metastase eines Dickdarmtumors. Mit Hilfe des Markers CD56 lässt sich erkennen, ob ein Lungentumor operiert werden muss oder nicht.



Marker für die Immunocytochemie

Grad der Bösartigkeit

In einem weiteren Untersuchungsschritt wird bestimmt, wie bösartig (*maligne*) der gefundene Tumor ist. Der Pathologe spricht von Malignitäts-Gradierung oder *Grading*. Dabei wird am Mikroskop die Ähnlichkeit des Krebsgewebes mit seinem Ursprungsgewebe untersucht und

anschließend einem *Malignitätsgrad* von 1 bis 4 zugeordnet. Für jeden Tumortyp gelten bei dieser Bewertung andere Kriterien. Durch das Grading kann der Pathologe zwischen gefährlichen und weniger gefährlichen Tumoren unterscheiden. Diese Unterscheidung wird bisweilen auch mit

Sind sich Pathologen bezüglich eines bestimmten Aspekts ihrer Diagnose nicht sicher, so können sie ein Präparat am so genannten Diskussionsmikroskop gemeinsam betrachten und besprechen.



dem Bild von *Haustierkrebs* und *Raubtierkrebs* beschrieben.

So gefährdet ein frühes Prostatakarzinom des Grades 1 das Leben eines 70-Jährigen kaum und bedarf eventuell keiner Behandlung – es ist wie ein zahmes Haustier, auf das man lediglich achtgeben muss. Ein Karzinom des Grades 4 würde das Leben

des Mannes dagegen durchaus gefährden. Dieses „Raubtier“ muss mit einer Operation oder Bestrahlung bekämpft werden.

Für das Grading reicht das Mikroskop oft nicht aus. Auch hier ist die häufigste Hilfsmethode DNS-Bildcytometrie (siehe Kästen unten), gelegentlich wird auch Immunocytochemie eingesetzt.

Grading mit DNS-Bildcytometrie

Neben dem herkömmlichen Grading am Mikroskop besteht bei manchen Tumortypen die Möglichkeit, sie anhand der Erbsubstanz einzustufen. Je bösartiger die Tumorzellen sind, umso mehr weichen sie von der normalen Chromosomenzahl ab (siehe S. 14). Während ein relativ harmloses Prostatakarzinom mit Grad 1 noch die reguläre Anzahl von 46 Chromosomen hat, weisen Zellen eines bösartigen Karzinoms des Grades 3 fast in jeder Zelle einen anderen Chromosomensatz auf, der bis um das zehnfache

erhöht sein kann. Nehmen diese Veränderungen der Chromosomen zu, spricht man von einer *Tumorprogression*.

Durch die Messung des DNS-Gehaltes in mindestens 300 Zellkernen lässt sich ein so genannter DNS-Malignitätsgrad ableiten.³ Mit dessen Hilfe kann dann ebenso wie beim herkömmlichen Grading entschieden werden, ob eine Behandlung notwendig ist und manchmal auch, welche Form der Therapie gewählt werden sollte.⁴

Tumor-Stadium

Neben dem Typ und Grad der Bösartigkeit eines Tumors ist auch seine Ausbreitung im Körper von großer Bedeutung. Die Bestimmung der Ausbreitung wird als *Staging* bezeichnet, sie ist entscheidend für die Wahl der Therapie.

Das Staging wird im so genannten TNM-System erfasst, das sowohl die Tumorgöße und -ausbreitung (T), als auch den Befall von Lymphknoten (N) und das Vorliegen von Metastasen (M) in inneren Organen erfasst. Während die Größe des Tumors vor einer Behandlung vor allem mit Röntgen- und Ultraschallbildern bestimmt

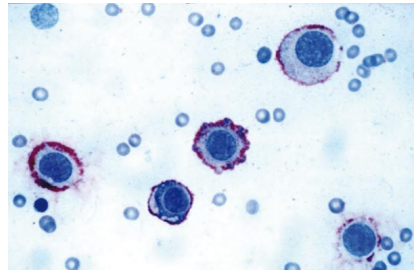
wird, überprüft der Pathologe histologisch oder cytologisch, ob Lymphknoten, Knochenmark oder innere Organen von Metastasen befallen sind. Klagt ein Patient etwa über Atemnot und bei ihm wird ein Rippenfellerguss festgestellt (siehe S. 58), so kann der Pathologe am Mikroskop klären, ob Metastasen oder eine harmlose Entzündung die Ursache sind.

Auch beim Staging besteht der erste Schritt immer im Blick durchs Mikroskop. Ergibt sich dabei kein eindeutiges Bild, so kommt vor allem die Immunocytochemie zum Einsatz (siehe Kasten unten).

Staging mit Immunocytochemie

Die Überprüfung eines Verdachts auf Metastasen gleicht einer Suche nach der Nadel im Heuhaufen: Unter Hunderttausenden normaler Zellen müssen wenige Tumorzellen gefunden werden. Dazu wird mit Hilfe von Markern (siehe S. 17) nach einem bestimmten Eiweiß gesucht, das in dieser Körperregion fremd ist.

So markiert etwa der Marker BerEp4 so genannte Epithelzellen, die im gesunden Rippenfell nie vorkommen. Wird ein Rippenfellerguss (siehe S. 58) positiv auf



Fünf Zellen von Metastasen eines Lungenkazinoms, durch BerEp4 markiert.

BerEp4 getestet, so deutet dies auf Metastasen in dieser Körperregion hin.

4. Zuverlässigkeit der Cytopathologie

Kriterien der Zuverlässigkeit

Wie bei allen anerkannten medizinischen Methoden, wird die Zuverlässigkeit der Cytopathologie kontinuierlich wissenschaftlich überprüft. Entscheidend ist dabei die so genannte *Treffsicherheit*, die in verschiedenen Kategorien erfasst wird:

Sensitivität – der Prozentsatz richtig erkannter Kranker unter allen Kranken.

Spezifität – der Prozentsatz richtig erkannter Gesunder unter allen Gesunden.

Falsch-Positivrate – der Prozentsatz von Krankheitsdiagnosen, die sich im nachhinein als falsch herausstellen. Sie ergänzt sich mit der jeweiligen Spezifität zu insgesamt 100 Prozent.

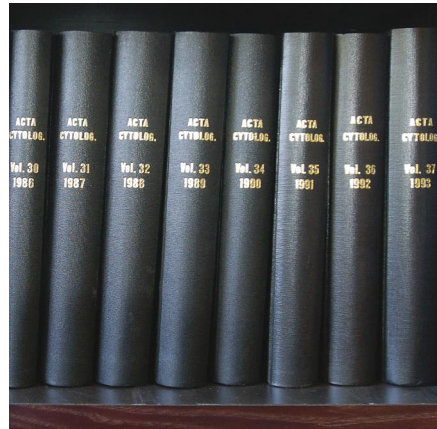
Falsch-Negativrate – der Prozentsatz übersehener Kranker. Sie ergänzt sich mit der jeweiligen Sensitivität zu insgesamt 100 Prozent.

Positiver Prädiktionswert – der Prozentsatz von Krankheitsdiagnosen, die sich später als korrekt herausstellen.

Negativer Prädiktionswert – der Prozentsatz von zurecht als gesund diagnostizierten Befunden.

Klassifikationsgenauigkeit – der Prozentsatz von Krebsdiagnosen, deren histologische Einordnung (Klassifikation) sich im nachhinein als korrekt herausstellt.

Gesamttreffsicherheit – der Prozentsatz aller richtigen positiven und negativen Diagnosen.



Die Zuverlässigkeit der Cytopathologie wird in rund einem Dutzend verschiedener Fachzeitschriften überprüft.

Im Idealfall sollten die Sensitivität, die Spezifität, der positive und negative Prädiktionswert sowie die Klassifikationsgenauigkeit und die Gesamttreffsicherheit 100 Prozent betragen.

Außerdem sollten alle Maßzahlen sowohl für die cytologische als auch die histologische Krebsdiagnostik und für jedes Organ bekannt sein. Allerdings liegen für die Histologie oft nur unzureichende Zahlen vor (siehe folgende Seite).

Vergleich mit der Histologie

Die Treffsicherheit der Cytopathologie muss sich immer an der histologischen Untersuchung von Gewebe messen lassen.

In der Histologie werden jedoch oft keine Zahlen erhoben, da sie bislang als „Goldstandard“ gilt. Dadurch entsteht der Eindruck, die Histologie sei zu 100 Prozent korrekt. Tatsächlich schneiden die Methoden je nach Körperregion verschieden ab.

Die Treffsicherheit der Cytopathologie und ihrer Hilfsmethoden ist derzeit

- *besser* als die der Histologie: beim Auffinden von Lymphknoten-Metastasen im Mittelfell und im Oberbauch.
- *gleich gut* wie die der Histologie: An Augen, Mund, Lungen und Leber.

- *leicht schlechter* als die Histologie: An der Prostata und unter der Haut gelegenen Lymphknoten.

Vor allem wenn die Treffsicherheiten sich kaum unterscheiden, sollten bei der Entscheidung zwischen Histologie und Cytologie auch die mit der Untersuchung verbundenen Schmerzen bedacht werden. Hier schneidet die Cytologie mit ihrer „sanften“ Zellentnahme durchweg besser ab als die Histologie mit ihren Messer-, Stanz- oder Knipsbiopsien.

Ein weiteres Kriterium sind mögliche Komplikationen durch die Entnahme des Gewebes. Dazu zählen Blutungen, Infektionen, Narbenbildungen und Schmerzen, die eine weitere Behandlung erforderlich machen. Die Wahrscheinlichkeit, dass



Objekträger mit Zellausstrichen werden mindestens zehn Jahre im Archiv aufbewahrt. So lassen sich cytologische Diagnosen lange auf ihre Zuverlässigkeit hin überprüfen.

es zu solchen Folgen kommt, wird in der *Komplikationsrate* angegeben, die bei der Cytologie meist günstiger ist. Sofern sie in der Fachliteratur vorhanden war, wird die Komplikationsrate in den folgenden Kapiteln zusammen mit den Werten zur Treffsicherheit angegeben.

Es gibt auch Körperregionen, in denen die Treffsicherheit der Cytopathologie bislang eindeutig schlechter ist, so dass sie in diesem Buch von vornherein nicht als Alternative genannt wird – dies gilt etwa für Magenkrebs.

Über die Zahlen in diesem Buch

Um dem Leser eine eigenständige Beurteilung zu ermöglichen, enthalten die folgenden drei Kapitel über die Anwendungsmöglichkeiten der Cytopathologie Angaben zur Treffsicherheit der jeweiligen Methode und zum Teil die Komplikationsraten im Vergleich zur histologischen Untersuchung von Gewebe aus Biopsien.

Alle Zahlen stammen aus wissenschaftlichen Arbeiten, die mit Hilfe des Literaturverzeichnisses gefunden und überprüft werden können. Da es in der Cytopathologie wie in jeder medizinischen Disziplin eine große Zahl von Studien gibt, hat der Verfasser für Treffsicherheit und Komplikationsraten jeweils einen möglichst repräsentativen Wert ausgewählt.

Die Auswahl erfolgte nach vier Kriterien:

1. Literaturdurchschnitt Oft wird in wissenschaftlichen Arbeiten aus allen

Andererseits gibt es aber auch eine Reihe von Anwendungen, in denen die Cytopathologie bislang konkurrenzlos ist: die Analyse von Körperflüssigkeiten, die Abklärung von Knoten in der Schilddrüse und der Bauchspeicheldrüse, die Vorsorgeuntersuchung auf Gebärmutterhalskrebs oder die Früherkennung von Krebs mit der DNS-Bildcytometrie.

In bestimmten Bereichen, wie den Bronchien oder den Gallengängen, ist die Cytopathologie schließlich eine sinnvolle Ergänzung der Histologie.

bislang verfügbaren Untersuchungen zu einer bestimmten Maßzahl ein Mittelwert errechnet – zum Beispiel zur durchschnittlichen Spezifität der Ergusscytologie. Lag ein solcher so genannter Literaturdurchschnitt (*Review*) vor, so wird er genannt.

2. Vergleichbarkeit Es wurden solche Studien bevorzugt, die Zahlen zur Treffsicherheit der cytologischen und der histologischen Untersuchung enthielten.

3. Fallzahl Existierte kein Literaturdurchschnitt, so wird die Untersuchung zitiert, der die meisten untersuchten Fälle zu Grunde liegen. Sofern nicht anders angegeben, beruht jede in diesem Buch genannte Zahl auf mindestens 100 Fällen.

4. Aktualität Gab es zur Treffsicherheit zwei Untersuchungen mit einer identischen Fallzahl, so wurde die aktuellere ausgewählt. Der Grund ist, dass sich die

Treffsicherheit der Methoden im Laufe der Zeit meist verbessert, weil durch frühere Untersuchungen Fehler erkannt und bei künftigen Studien vermieden werden. Studien, die älter als 15 Jahre alt waren, wurden nicht berücksichtigt.

Zusätzlich zu den am Ende jedes Kapitels in einer Tabelle genannten Durchschnittswerten werden im Text zum Teil auch Optimalwerte erwähnt, also Studien mit besonders guten Ergebnissen für die Cytologie. Dies hat zwei Gründe: Zum einen können in die Durchschnittswerte auch ältere Studien miteingeflossen sein, deren Voraussetzungen inzwischen überholt sind. Zum anderen sind Treffsicherheiten auch von der Ausbildung und Erfahrung des betei-

ligten Personals abhängig. Etablierte cytologische Institute und Labore erzielen zum Teil deutlich bessere Ergebnisse, als weniger erfahrene.¹ Um einen Eindruck davon zu vermitteln, was Cytopathologie unter günstigen Umständen erreichen kann, werden deshalb gelegentlich auch die jeweils höchsten Treffsicherheiten erwähnt, die der Verfasser in der ausgewerteten Literatur gefunden hat.

Außerdem enthalten der Text oder die Tabellen bisweilen auch Werte für Hilfsmethoden wie die Immuncytochemie oder die DNS-Bildcytometrie, sofern diese bei einem Organ häufig angewandt werden oder die Treffsicherheit deutlich verbessern können.

5. Vorsorge

Für Vorsorgeuntersuchungen auf Krebs eignet sich Cytopathologie vor allem, weil auch regelmäßige Zellentnahmen problemlos möglich sind. Bislang sind cytologische Methoden nur bei der Früherkennung von Gebärmutterhals- und Lungenkrebs verbreitet. Grundsätzlich lässt sich Cytopathologie aber auch in anderen Bereichen

einsetzen. So werden Industriearbeiter, die in Berührung mit krebserregenden Anilinfarben gekommen sind, regelmäßig cytologisch auf Harnblasenkrebs untersucht.¹

Derzeit wird außerdem eine Anwendung der Cytopathologie in der frühzeitigen Erkennung von Mundkrebs erprobt.²

Gebärmutterhals

Fallbeispiel Renate Weilmann³ ging seit Jahren regelmäßig zur Krebsvorsorge-Untersuchung bei ihrem Frauenarzt, immer waren die Befunde unauffällig. Im Februar 2000 erhielt die 51-jährige Lehrerin dann nach einem Gebärmutterhalsabstrich erstmals den Befund IIID, das Kürzel für eine geringe bis mittlere Dysplasie. Dahinter kann sich Krebs verbergen, in durchschnittlich 87 Prozent aller Fälle finden die Ärzte aber keinen Tumor.⁴ Um die Diagno-

se sicherer zu machen, wurde der Abstrich auch mit DNS-Bildcytometrie untersucht. Dies ergab, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 63 Prozent innerhalb der nächsten drei Monate mit Krebs gerechnet werden musste.⁵

Ihr Gynäkologe riet Renate Weilmann zu einer so genannten Konisation, bei der das verdächtige Gewebestück vom äußeren Muttermund entfernt wird. Drei Wochen später wurde Weilmann in einem



Eine Handzeichnung gefärbter Gebärmutterhalszellen, entstanden bei der Ausbildung medizinisch-technischer Assistentinnen.

nahe gelegenen Krankenhaus operiert, drei Tage danach erhielt sie das Ergebnis: Die Ärzte hatten ein so genanntes Carcinoma in situ entdeckt, Schleimhautkrebs in einem sehr frühen Stadium. Er wurde

vollständig entfernt, Renate Weilmann galt damit als geheilt. Sie geht weiterhin zur Vorsorgeuntersuchung, ein Anzeichen für Krebs wurde über mittlerweile fünf Jahre nicht mehr entdeckt.



Das Ergebnis der jährlichen Vorsorgeuntersuchungen auf Gebärmutterhalskrebs ist meist beruhigend. Wird ein Karzinom gefunden, so kann es fast immer mit einer kleinen Operation entfernt werden.

Anwendungen Kein anderes Verfahren kann Gebärmutterhalskrebs so frühzeitig diagnostizieren wie die Cytopathologie, bei rechtzeitiger Anwendung ist wie im Fall von Renate Weilmann eine vollständige Heilung wahrscheinlich.

Die Erfahrungen mit der cytologischen Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs sind umfangreich: Schon in den vierziger Jahren des vorigen Jahrhunderts untersuchte der Arzt George Papanicolaou Abstriche des Muttermundes auf Anzeichen eines Gebärmutterhalskarzinoms. Auf den von ihm entwickelten „Pap-Test“ (siehe Kasten S. 43), hat in Deutschland seit 1971 jede versicherte Frau über 20 Jahre einmal pro Jahr einen Anspruch.

Bislang nehmen jedoch nur 60 Prozent der Frauen diese Möglichkeit wahr. Trotzdem ist die Sterblichkeit am Gebärmutterhalskarzinom – dem weltweit häufigsten Krebs bei Frauen – in Deutschland seit der Einführung des Pap-Tests um etwa 65 Prozent gesunken.⁶

Bei regelmäßigen Kontrollen ist eine Heilung fast immer möglich, da der Pathologe am Mikroskop auch Vor- und Frühstadien des Gebärmutterhalskarzinoms erkennt. Diese können dann durch eine vergleichsweise harmlose Operation, die Konisation, entfernt werden. Dabei entnimmt der Gynäkologe aus dem Gebärmutterhals ein etwa ein Zentimeter großes, kegelförmiges Gewebestück. Auf die sexuelle Empfän-

dungsfähigkeit oder die Gebärfähigkeit hat der Eingriff keine Auswirkung.

Als Alternative zum Pap-Test bieten verschiedene Unternehmen Tests auf so genannte humane Papillom Viren (HPV) an. Bestimmte, dieser beim Geschlechtsverkehr übertragbaren Viren (vor allem die Typen 16 und 18), verursachen Gebärmutterhalskarzinome. Bis zu 30 Prozent der jüngeren Frauen sind mit ihnen infiziert. Frauen, bei denen man keine HPV nachweisen kann, erkranken mit hoher Wahrscheinlichkeit in den nächsten fünf Jahren nicht an Gebärmutterhalskrebs.⁷

Allerdings erkranken auch umgekehrt nur etwa 13 Prozent aller Frauen, die HPV-positiv sind, an Gebärmutterhalskrebs. Da die HPV-Tests somit zu vielen unnöti-

gen Operationen führen können, lehnt die Deutsche Krebsgesellschaft sie derzeit als Vorsorgeuntersuchung ab.⁸ Für die Überwachung des Therapieerfolges nach Operationen von Gebärmutterhalskarzinomen ist die Bestimmung der HPV-Viren mit der Polymerase-Ketten-Reaktion (siehe S. 17) dagegen sinnvoll.

Auch der Pap-Test ist nicht unumstritten. So hält die Stiftung Warentest ihn für nur „mit Einschränkungen geeignet“.⁹ Ein Grund ist, dass Untersuchungen des Tests in den Vereinigten Staaten eine mit fünf Prozent hohe Rate falsch positiver Befunde ergaben.¹⁰ Dies liegt aber vermutlich auch daran, dass Pathologen in den USA aus Sorge vor Klagen wegen übersehenem Krebs schneller einen Verdacht äußern als ihre Kollegen in Deutschland. Außerdem

Der Pap-Test

Mit dem so genannten Pap-Test gibt es eine bereits über Jahrzehnte erprobte Methode zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs. Entwickelt wurde sie von George Papanicolaou einem griechischstämmigen Arzt, der in New York arbeitete.

Auf einem Kongress im Jahr 1928 präsentierte Papanicolaou erstmals seinen zunächst skeptischen Kollegen die Grundlagen des bis heute kaum veränderten Verfahrens: Dafür entnimmt der Gynäkologe an Muttermund und Gebärmutterhalskanal einen Abstrich. Anschließend werden die Zellen unter dem



George Papanicolaou wurde 1978 in seiner Wahlheimat USA mit einer Briefmarke als ein Pionier der Krebsvorsorge geehrt.

Mikroskop auf Veränderungen hin untersucht, die auf der so genannten Pap-Skala von PAPI (normales Zellbild) bis PAV (fortgeschritten bösartig) eingeordnet werden. Die Zuverlässigkeit des Tests wurde durch die Kombination mit DNS-Bildcytometrie zusätzlich verbessert.

gilt dort für Zell-Diagnosen am Muttermund ein anderes System, so dass die Zahlen kaum vergleichbar sind. Schließlich lässt sich die Zahl unnötiger Gewebebiopsien durch den Einsatz von DNS-Bildcytometrie (siehe S. 14) stark senken. Diese in Deutschland seit über zehn Jahren von den Kassen übernommene Untersuchung wird in den Vereinigten Staaten kaum angewandt.

Aber auch der Literaturdurchschnitt spricht zunächst gegen den Pap-Test: Die Zahl falsch positiver Befunde liegt bei immerhin fünf Prozent, die Sensitivität bei nur 47 Prozent (siehe Tabelle unten). Dies liegt jedoch auch an der bislang oft schlechten Qualität der Abstriche. Seit 2006 müssen die Zellen daher in Deutschland statt wie bisher mit einem Watteträger mit einem besser geeigneten Spatel und einem Bürstchen entnommen werden.

TREFFSICHERHEIT PAP-TEST	
Sensitivität	47 %
Spezifität	95 %
Nanda et al., 2000 (Review)	

Lungen

Fallbeispiel Klaus Marnow arbeitete 27 Jahre als Ingenieur in einem Kraftwerk. Dreimal im Jahr überwachte er dort die Inspektion der Turbinen. Da diese mit Asbestmatten isoliert waren, hatte der 62-Jährige über zwei Jahrzehnte regelmäßig Kontakt mit dem krebserregenden Stoff. Für Marnow bestand somit ein hohes Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken. Dies

Bei einer qualifizierten Anwendung durch Fachärzte und cytologische Institute können mit dem Pap-Test 70 Prozent aller Gebärmutterhalskrebse beim ersten Abstrich erkannt werden, nur 1,4 Prozent der positiven Ergebnisse bestätigen sich nachträglich nicht.¹¹ Eine weitere Verbesserung der Sensitivität könnte die neue Methode der flüssigkeitsbasierten Cytologie (siehe S. 29) ermöglichen.¹² Auch eine Initiative der „Koordinationskonferenz Zytologie“ soll die Treffsicherheit des Pap-Tests in Deutschland zusätzlich erhöhen.

Trotz weiteren Verbesserungsbedarfs sind die Möglichkeiten der Cytopathologie bei der Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs gut. In Deutschland ist ein regelmäßiger Pap-Test, ergänzt um DNS-Bildcytometrie bei zweifelhaften Befunden, in jedem Fall empfehlenswert.

erhöhte sich zusätzlich dadurch, dass er 37 Jahre lang pro Tag etwa eine Schachtel Zigaretten geraucht hatte.

Bei einer Vorsorgeuntersuchung im Mai 2003 stellten die Ärzte bei Marnow Narben an Lunge und Rippenfell fest, die als „Asbestlunge“ bezeichnet werden. Krebs entdeckten sie zunächst nicht. Ein Jahr später wurde Marnow erneut untersucht,



Vor allem Raucher und Menschen, die mit krebserregenden Stoffen wie Asbest (l.) arbeiten, sollten sich regelmäßig cytologisch auf Lungenkrebs untersuchen lassen.

diesmal zeigte sich bei der Computertomografie im rechten Lungenoberlappen ein verdächtiger Fleck. Da auch dieser nicht von vornherein als Krebs identifiziert werden konnte, gab Marnow vier Proben von am Morgen abgehustetem Schleim (Sputum) ab.

Bei der cytologischen Untersuchung entdeckte der Pathologe Zellen eines Lungenkrebses mit dem Grad zwei. Kurz darauf wurde Marnow bei einer Operation der

rechte obere Lungenlappen mitsamt dem Tumor entfernt.

Noch während der Operation bestätigte eine histologische Untersuchung (Schnellschnitt), dass es sich um einen Lungenkrebs im frühesten Stadium (pT1) gehandelt hatte. Anschließend wurden außerdem 25 entfernte Lymphknoten untersucht, alle waren tumorfrei. Der Krebs war bei Klaus Marnow entfernt worden, bevor er Metastasen setzen konnte.

Anwendungen Lungenkrebs gehört weltweit zu den verbreitetsten Krebsarten, vor allem Raucher haben ein bis um das 30-fache gesteigertes Risiko, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken.¹³ Diese besonders häufige Tumorart der Lunge ist in späten Stadien meist tödlich, wird sie dagegen rechtzeitig erkannt, können etwa 67 Prozent der Patienten geheilt werden.¹⁴ Eine solche frühzeitige Entdeckung von

Lungenkrebs ermöglicht bei besonderen Risikogruppen die *Sputumcytologie*. Mit einem völlig unkomplizierten Verfahren (siehe Kasten S. 46) können Patienten dabei selbst den als Sputum bezeichneten Schleim aus der Lunge sammeln und an ein cytologisches Labor schicken. Die im Sputum enthaltenen Zellen werden am Mikroskop auf Anzeichen von Krebs kontrolliert. Diese Untersuchung ist auch

Der Sputum-Test

Das Sputum, das der Pathologe für die Früherkennung von Lungenkrebs benötigt, kann der Patient sehr unkompliziert selbst gewinnen. Er braucht dazu lediglich spezielle Versandgefäße, die er entweder bei seinem behandelnden Arzt oder über ein cytologisches Labor erhält.

Der Test wird am besten morgens durchgeführt, da sich während des Schlafes besonders viel Schleim in den Bronchien ansammelt. Nachdem er sich die Zähne geputzt und den Mund gut ausgespült hat, atmet der Patient tief ein, hustet den tief-sitzenden Schleim kräftig ab und spuckt



Mit einem fertigen Set für die Sputumcytologie (1.) können Patienten ohne Probleme die nötigen Zellen für eine Untersuchung auf Lungenkrebs gewinnen.

ihn in einen Becher. Aus dem Versandgefäß gießt er anschließend mit einem Antibiotikum versehenen Alkohol über das Sputum, der das Bakterienwachstum hemmt und die Zellen konserviert. Nachdem sich Sputum und Alkohol vermischt haben, werden beide zurück in das Versandgefäß gegeben.

Wenn der Patient auf diese Weise vier verschiedene Proben erstellt hat, schickt er sie in einem speziellen Umschlag zur Untersuchung an ein cytologisches Labor. Das Ergebnis des Sputumtests liegt meist nach etwa drei Tagen vor.



vollautomatisch möglich, sie wird dann als *Sputumcytometrie* bezeichnet.

Zwar ist die durchschnittliche Sensitivität der Sputumcytologie noch vergleichsweise gering, ihre Spezifität ist aber sehr hoch (siehe Tabelle S. 47). Das heißt, dass die Methode nicht jeden Lungenkrebs er-

kennt, wenn aber Krebs entdeckt wird, ist die Gefahr einer Fehldiagnose äußerst gering. Zudem folgt auf eine positive Diagnose immer noch eine weitere Abklärung, bevor möglicherweise eine Therapie begonnen wird. Eine histologische Alternative zur Sputumcytologie gibt es nicht, da in den Lungen nicht ohne weiteres Ge-

webe entnommen werden kann. Röntgenaufnahmen erreichen mit 87 Prozent zwar eine beachtliche Sensitivität¹⁵, wegen der Strahlenbelastung sind jedoch auch sie für regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen nicht geeignet. Selbst bei herabgesetzter Strahlung (Niedrigdosis- oder Spiral-CT) ist diese Belastung so hoch, dass laut einer Studie sogar neue Tumoren entstehen können.¹⁶ Durch eine Falsch-Positivrate von 21 Prozent besteht zudem die Gefahr unnötiger Eingriffe.¹⁷

Die Sputumcytologie ist damit derzeit die einzige „sanfte“ Vorsorgeuntersuchung auf Lungenkrebs. Dass ihre Treffsicherheiten noch unzureichend sind, hat auch methodische Gründe: Die mikroskopische Untersuchung des Sputums erfordert geschultes Personal, das in Deutschland wegen der Schließung von Schulen für Cy-

tologisch-Technische Assistenten (CTAs) nicht ausreichend zur Verfügung steht. Bei einer qualifizierten Anwendung ließe sich die Sensitivität der Sputumcytologie auf bis zu 85 Prozent erhöhen.¹⁸ Eine Chance liegt auch in der Sputumcytometrie, die durch ihre Automatisierung eine geringere Fehlerquote hat und heute bereits eine Sensitivität von rund 80 Prozent erreicht.¹⁹ In Zukunft könnte zudem eine spezielle Form der Polymerase-Ketten-Reaktion (siehe S. 17) namens QMSP bei der Früherkennung von Lungenkrebs helfen.²⁰

Solange es kein anderes „sanftes“ Verfahren zur frühzeitigen Erkennung von Lungenkrebs gibt, ist die Sputumcytologie vor allem für Risikogruppen wie starke Raucher oder auch ehemalige Asbestarbeiter und Chrom-Nickelschweißer in jedem Fall empfehlenswert.

TREFFSICHERHEIT SPUTUMCYTOLOGIE	
Sensitivität	66 %
Spezifität	99 %
Schreiber und McCrory, 2005 (Review)	

6. Abklärung

Die cytologische Abklärung eines Verdachts auf Krebs ist heute bereits an gut einem Dutzend Organen üblich – sie werden in diesem Kapitel beschrieben. Darüber hinaus können grundsätzlich auch weitere Körperregionen cytologisch auf Krebs untersucht werden, etwa die Speiseröhre¹, der Kehlkopf², die Nase, die Magenwand³, die Nebenniere⁴ oder der Penis. Da für diese Regionen aber bislang vergleichsweise wenige Erfahrungen bestehen, werden sie hier nicht näher behandelt.

Bei anderen Krebsarten, wie dem Brustkrebs (Mammakarzinom), dem Krebs der Gebärmutter schleimhaut (Endometriumkarzinom), der Magen- und Darmschleim-

haut, der Schamlippen oder der Hoden sind die Treffsicherheiten denen einer Biopsie unterlegen, so dass sie hier bewusst ausgespart wurden.

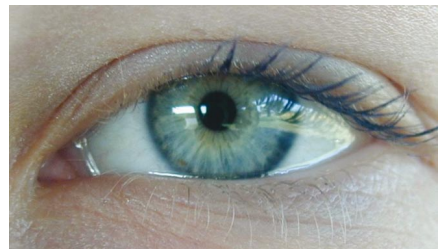
Schließlich gibt es Organe, wie die Nieren oder die Eierstöcke, die sich für eine Zellentnahme grundsätzlich nicht eignen, weil diese hier zu einer Ausbreitung des Krebses durch Metastasen führen könnte.

Falls Leser unsicher sind, ob Cytopathologie zur Abklärung einer in diesem Buch nicht aufgeführten Krebsart in Frage kommt, können sie sich an einen der in Kapitel 9 genannten Ansprechpartner wenden.

Augen

Fallbeispiel Beim Blick in den Spiegel bemerkte Rita Geschke im Juni 1997 an der Bindehaut ihres rechten Auges einen braunen Fleck von der Größe eines Streichholzkopfes. Ihr Augenarzt vermutete einen Tumor und schickte die 67-Jährige zur weiteren Untersuchung im August 1997 in eine Uniklinik. Dort schlossen sich die Ärzte dem Krebs-Verdacht an. Sie nahmen einen Abstrich des verdächtigen Flecks – eine harmlose Prozedur, von der Geschke durch die Gabe von Augentropfen mit einem Betäubungsmittel nichts spürte.

Nach der Untersuchung am Mikroskop und mit Hilfe der DNS-Bildcytometrie lautete die Diagnose: Malignes Melanom des Stadiums T1 – ein schwarzer Haut-



Wenn am Auge Flecken oder Geschwulste auftreten, kann dies auf Krebs hindeuten.

krebs in der frühesten Phase. Zwei Tage später wurde das Melanom in einer kurzen Operation entfernt.

Ein Pathologe bestätigte anschließend mikroskopisch, dass der Chirurg den Tu-



Völlig schmerzfrei und im Gegensatz zur Messer-Biopsie ohne die Gefahr von Komplikationen: Entnahme von Zellen der Bindehaut mit Hilfe eines Bürstchens (Abstrich).

mor vollständig herausoperiert hatte. Weil dieser aber nahe an den Rand des entfernten Gewebestücks herangereicht hatte, wurde Rita Geschke zusätzlich mit einer

Bestrahlung behandelt, um eine Wiederkehr (Rezidiv) zu vermeiden. Bei regelmäßigen Nachuntersuchungen wurden keine Tumoren mehr entdeckt.

Anwendungen Zeigen sich an der Horn- und Bindehaut des Auges wie im Fall von Rita Geschke weiße oder braune Flecken oder Wucherungen, so deutet dies auf ein *Plattenepithelkarzinom* oder den so genannten schwarzen Hautkrebs hin. Auch chronische Entzündungen der Bindehaut, wie sie bei Allergikern auftreten, können sich in seltenen Fällen zu Krebs entwickeln. Werden diese Erkrankungen frühzeitig erkannt, so sind sie heilbar und das Auge kann erhalten bleiben.

Bisher wird bei Krebsverdacht am Auge meist mit Hilfe eines so genannten Hockey-Messers eine Gewebeprobe entnommen. Diese Form der Biopsie kann Narben hinterlassen, welche die Sehfähigkeit beeinträchtigen. Als Alternative bietet sich

eine cytologische Untersuchung an, für die bei einem Abstrich oberflächlich einige Zellen mit einem kleinen Bürstchen entnommen werden. Da das Auge zuvor mit Tropfen betäubt wird, ist die Entnahme völlig schmerzfrei.

Zur cytologischen Diagnostik am Auge liegen noch keine großen Untersuchungen vor, doch berichten viele kleinere Studien übereinstimmend von einer der Messerbiopsie gleichwertigen Treffsicherheit.⁵ Mit Hilfe der DNS-Bildcytometrie wurde Krebs sogar um mehrere Monate früher als an einer Gewebeprobe festgestellt.⁶

Auch der Erfolg einer Behandlung von Augenkrebs durch Operation oder Chemotherapie kann mit Hilfe eines Abstriches

überprüft werden. Taucht der Tumor wieder auf, so lässt er sich frühzeitig erkennen und erneut behandeln.⁷ Mit der cytologischen Diagnostik kann der Pathologe am Auge außerdem gutartige Tumoren wie zum Beispiel Leberflecken identifizieren.

Bösartige Tumoren müssen natürlich entfernt und untersucht werden. Zeigt sich aber bei dem Abstrich, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Krebs vorliegt, so bleiben dem Patienten die Risiken einer Messer-Biopsie erspart.

TREFFSICHERHEIT AUGEN	cytologisch
Sensitivität	100 %
Spezifität	100 %

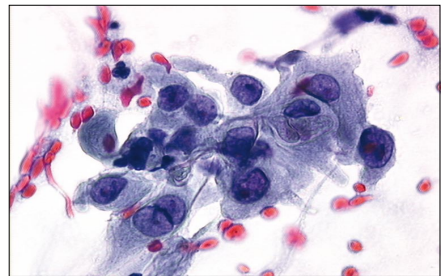
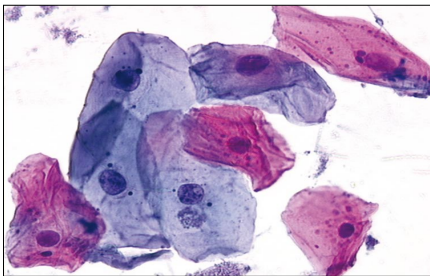
Vemuganti et al., 2004; 45 Fälle

Mund

Fallbeispiel Als die Zahnärztin bei Hubert Siering einen weißen Fleck an der Mundschleimhaut bemerkte, überwies sie den pensionierten Setzer zur Überprüfung in eine Fachklinik. Dort wurden dem 63-Jährigen eine Gewebe- und eine Zellprobe entnommen. Die Untersuchung des Gewebes stellte nur eine harmlose Hautveränderung (Leukoplakie) fest. Dagegen ergab die Analyse der Zellen einen dringenden Verdacht auf ein so genanntes Plattenepi-

thelkarzinom. Eine Überprüfung mit DNS-Bildcytometrie bestätigte die Diagnose. Als daraufhin die Gewebeprobe noch einmal untersucht wurde, entdeckte der Pathologe nun auch hier ein Karzinom.

Da sich der Krebs in einem frühen Stadium befand, konnte er komplett entfernt werden. Hubert Siering wurde in den folgenden Jahren mehrfach untersucht, Anzeichen für ein neues Ausbrechen des Karzinoms fanden die Ärzte nicht.



Die Mundschleimhaut-Zellen im linken Bild zeigen eine harmlose Veränderung, wie sie auch bei Hubert Siering vermutet wurde. Rechts sind Krebszellen (blau) zu erkennen.

Anwendungen Jedes Jahr erkranken mehr als 5 000 Deutsche an Mundkrebs.⁸ In den vergangenen 50 Jahren hat es kaum Fortschritte bei der Bekämpfung der Krankheit gegeben. Dies könnte auch daran liegen, dass die herkömmliche Gewebeentnahme mit einem Skalpell viele Patienten davon abhält, verdächtige rote oder weiße Flecken der Mundschleimhaut rechtzeitig untersuchen zu lassen.

Tatsächlich stecken hinter solchen Flecken meist harmlose Ursachen wie etwa Pilzinfektionen oder Entzündungen. Auch Flecken, bei denen diese Ursachen ausgeschlossen wurden (Leukoplakie, Erythroplakie oder Lichen planus) entwickeln sich zu mehr als 90 Prozent nicht zu Krebs.⁹ Trotzdem sollten solche Veränderungen untersucht werden, insbesondere bei Rauchern und Menschen mit erhöhtem Alkoholkonsum.

Die Cytopathologie bietet hier eine sanftere und preiswerte Möglichkeit, die seit 2005 auch von den gesetzlichen Krankenkassen bezahlt wird. Mit einer kleinen Bürste werden einige Zellen der betroffenen Schleimhaut abgewischt (Abstrich) und anschließend am Mikroskop untersucht. Eine umfangreiche Vergleichsstudie der Universität Leipzig an über 1 000 Patienten ergab, dass hierbei die Treffsicherheit insgesamt mit 99,1 Prozent genauso hoch liegt wie bei einer Messerbiopsie (für weitere Zahlen siehe Tabelle unten).¹⁰

Wie im Fall von Hubert Siering konnte der Krebs in Einzelfällen auch dann cytologisch nachgewiesen werden, wenn die Histologie noch nichts entdeckt hatte. Bei einer Unterstützung durch die DNS-Bildcytometrie (siehe S. 14) war so ein „Vorsprung“ von bis zu zweieinhalb Jahren möglich.¹¹

TREFFSICHERHEIT MUND	cytologisch	histologisch
Sensitivität	98,3 %	98,1 %
Spezifität	99,3 %	100 %
Komplikationsrate	0 %	5 %

Remmerbach et al., 2006

Speicheldrüsen

Fallbeispiel Als Friedbert Lichtenberger unter seinem linken Ohr einen kleinen Knoten bemerkte, wartete er zunächst ab. Da der Knoten immer weiter zu wachsen schien, ging der 42-Jährige schließlich zu seinem Hausarzt, der ihn an einen Chirurgen überwies. Dieser entnahm bei einer so genannten Probexzision etwas Gewebe.

Die histologische Untersuchung ergab keinen Krebsverdacht, Lichtenberger wurde daraufhin zusätzlich in einem Kernspintomografen (MRT) untersucht.

Dabei fand der Arzt erneut einen Knoten und stellte außerdem fest, dass in dessen Umgebung die Lymphknoten vergrößert waren. Da nun ein Verdacht auf Krebs be-

stand, wurde Lichtenberger in eine Poliklinik überwiesen. Hier bestätigte eine Ultraschalluntersuchung das Ergebnis des MRT. Um was es sich bei dem Knoten handelte, war aber weiter unklar.

Erst in einer Zellprobe, die mit einer Feinnadelpunktion entnommen wurde, konnte ein Pathologe schließlich Tumorzellen nachweisen. Sie waren gutartig, der Knoten war harmlos.

Da der Chirurg nun bereits wusste, dass es sich um einen gutartigen und damit räumlich begrenzten Tumor handelte, konnte er bei der anschließenden Operation von Lichtenberger den besonders empfindlichen Gesichtsnerv (Nervus facialis) schonen. Der Tumor wurde ohne Schwierigkeiten entfernt, die anschließende histologische Untersuchung bestätigte, dass er harmlos gewesen war.



Die Zellen für eine cytologische Untersuchung der Speicheldrüsen werden mit einer Feinnadelpunktion entnommen.

Anwendungen An Tumoren der Speicheldrüsen erkranken vor allem Menschen zwischen 50 und 80 Jahren. Besonders häufig sind die großen Ohrspeicheldrüsen betroffen, aber auch eine der hundert kleinen Speicheldrüsen kann befallen sein. Da bösartiger Speicheldrüsenkrebs in einem frühen Stadium operiert werden muss, sollten Knoten oder Verhärtungen immer am Mikroskop überprüft werden. 60 Prozent der Tumoren, die Pathologen dabei entdecken, sind gutartig, so genannte *Adenome*.¹² Auch ein Adenom muss allerdings

in der Regel mit einer Operation entfernt werden, da es mit der Zeit bösartig werden oder durch sein Wachstum umliegende Nerven und Gewebe schädigen kann.

Eine Alternative zu einer cytologischen Untersuchung verdächtiger Knoten ist die so genannte Stanzbiopsie, bei der mit Hilfe einer ein bis zwei Millimeter dicken Hohlnadel Gewebe entnommen wird. Diese Methode erkennt jedoch nur 83 Prozent aller Tumoren¹³ und wird wegen der in mehr als zwei Prozent aller Fälle auftretenden Kom-

plikationen von namhaften HNO-Ärzten abgelehnt.¹⁴ Eine vorsorgliche Operation der Knoten wiederum ist in vielen Fällen unnötig, da die Ursache oft eine harmlose Entzündung oder Zyste ist.

Aus diesen Gründen gilt die Feinnadelpunktion (siehe S. 28) inzwischen als Standardverfahren zur Überprüfung krebsverdächtiger Knoten in den Speicheldrüsen.¹⁵ Mit Hilfe eines Ultraschallkopfes wird dabei mit einer 0,6 Millimeter dünnen Nadel eine tropfengroße Menge von Drüsenzellen gewonnen. Das Verfahren ist fast völlig komplikationslos (siehe Tabelle unten), der Pathologe kann damit 92 Pro-

zent aller Tumoren erkennen. Zusätzlich klärt die cytologische Untersuchung fast immer, ob es sich um einen gutartigen oder bösartigen Tumor handelt.

Die Unterscheidung zwischen gut- und bösartig ist auch deshalb wichtig, weil der Chirurg sehr viel schonender operieren kann, wenn er vor dem Eingriff weiß, dass es sich um einen gutartigen Tumor handelt. Durch die bessere Planung lassen sich meist zusätzliche Operationen vermeiden. Mit Hilfe der cytologischen Diagnose können Arzt und Patient außerdem gemeinsam über die Notwendigkeit und den Umfang einer Operation entscheiden.

TREFFSICHERHEIT	cytologisch
Sensitivität	92 %
Spezifität	100 %
Komplikationsrate	0,5 %
Stewart et al., 2000; Atula et al., 1996	

Schilddrüse

Fallbeispiel Eines Tages entdeckte die 47 Jahre alte Bauzeichnerin Antonia Beer an ihrem Hals zwei kleine Knoten. Nach einer Untersuchung mit Ultraschall und einer so genannten Radiojod-Szintigrafie erfuhr sie, bei einer der beiden Verhärtungen handele es sich um einen so genannten „kalten“ Knoten mit verringerter Jodaufnahme – und damit möglicherweise um ein Schilddrüsenkarzinom.

Verschiedene Ärzte sagten Beer, sowohl eine Radiojodtherapie als auch die Entfernung beider Knoten könnten sinnvoll sein. Da Beer vor einer Operation große Angst

hatte, ließ sie sich auf Empfehlung eines anderen Arztes zunächst mit einer Feinnadelpunktion untersuchen. Diese ergab, dass die Knoten durch einen harmlosen Jodmangel bedingt waren. Der behandelnde Arzt änderte daraufhin seine Meinung und riet nun zu abwartendem Beobachten und einer Jodtherapie.

Sechs Jahre später sind beide Knoten wesentlich kleiner geworden und Antonia Beer ist ohne Beschwerden. Die Punktion, die ihr eine Operation oder langwierige Therapie ersparte, beschreibt sie als „gar nicht schlimm“.



Beschwerden an der Schilddrüse haben in dem meisten Fällen eine harmlose Ursache, wie etwa Jodmangel oder eine Unterfunktion.

Anwendungen Bei fast einem Viertel der Bevölkerung kommt es irgendwann zu knotigen Veränderungen der Schilddrüse, wie sie bei Antonia Beer festgestellt wurden.¹⁶ Ergibt eine erste Untersuchung mit Ultraschall oder radioaktiven Substanzen (Szintigrafie) einen Krebsverdacht, so muss dieser überprüft werden. Oft empfehlen die behandelnden Ärzte dazu eine Operation der Schilddrüse, sie gehört in Deutschland zu den häufigsten Eingriffen überhaupt.¹⁷

Allerdings findet der Chirurg nur bei maximal einem Fünftel der Operationen tatsächlich einen bösartigen Tumor.¹⁸ Etwa 70 000 Schilddrüsen werden somit jedes Jahr unnötig operiert. Würden alle Verdachtsfälle zunächst cytologisch überprüft,

könnte laut einer Studie die Zahl der Operationen um 87 Prozent gesenkt werden.¹⁹

Für eine solche Abklärung werden bei einer Feinnadelpunktion unter Ultraschallkontrolle (EUS-FNAB, siehe S. 28) mit einer dünnen Nadel Zellen entnommen. Das Verfahren ist komplikationsarm und preiswert, seine Treffsicherheit wird von keiner anderen Untersuchung ohne Operation erreicht.²⁰

In den USA sahen deshalb schon vor 20 Jahren 96 Prozent der Krankenhaus-Ärzte die Feinnadelpunktion der Schilddrüse als unerlässliches Verfahren zur Abklärung eines Krebsverdachts.²¹ In 85 Prozent aller Fälle kann der Pathologe damit Schilddrüsenkrebs ausschließen.²²

TREFFSICHERHEIT SCHILDDRÜSE	cytologisch
Sensitivität	98 %
Spezifität	98,5 %
Komplikationsrate	0 %
Giuffrida und Gharib, 1995 (Review); Schmidt und Tötsch, 2006	

Lungen

Fallbeispiel An seinen ständigen Husten hatte sich Hans Engesser längst gewöhnt, schließlich rauchte er jeden Tag etwa drei Packungen Zigaretten. Als der 60-Jährige jedoch plötzlich auch Blut herauf hustete, überwies ihn sein Hausarzt an einen Lungenspezialisten.

Dieser konnte in einem Röntgenbild der Lungen allerdings keinen Krebs entdecken, auch eine Lungenspiegelung (Bronchoskopie) blieb ohne Ergebnis. Selbst zwei Gewebeproben aus der Bronchialschleimhaut von Engesser deuteten lediglich auf eine Bronchitis hin. Erst in Schleim, der bei einer so genannten Bronchoskopie aus

den Lungen entnommen wurde, fanden sich Zellen eines Plattenepithelkarzinoms.

Hans Engesser wurde nun in einer Operation der rechte Lungen-Oberlappen entfernt. Darin entdeckte der Pathologe das etwa ein Zentimeter große Karzinom. Mehrere ebenfalls entnommene Lymphknoten waren aber noch tumorfrei. Der Lungenkrebs war also im frühesten Stadium (Ia) entfernt worden, er hatte sich noch nicht ausgebreitet. Nach zwei Wochen konnte Engesser die Klinik verlassen, in den folgenden Jahren wurde bei ihm kein Krebs mehr gefunden.

Anwendungen An keinem anderen Krebs sterben in Deutschland so viele Menschen wie an Lungenkrebs.²³ Da bei einer frühzeitigen Behandlung die Heilungschancen der Erkrankung deutlich steigen, sollten

verdächtige Symptome immer überprüft werden. Zu solchen Symptomen gehören neben lang anhaltendem oder blutigem Husten wie im Fall von Hans Engesser auch verdächtige Knoten, die bei einer

Wer raucht, hat ein bis um das 30-fache erhöhte Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken (siehe S. 45). Raucher mit verdächtigen Symptomen wie anhaltendem Husten sollten Zellen aus ihrer Lunge deshalb auf Anzeichen für Krebs untersuchen lassen.



Röntgenuntersuchung der Lungen entdeckt werden können.

Der erste Schritt zur Überprüfung eines Verdachts auf Lungenkrebs ist in der Regel eine so genannte Bronchoskopie (Lungenspiegelung). Dabei führt der Arzt durch die Nase ein Glasfaser-Endoskop in die Bronchien ein, die von der Luftröhre aus in die Lungen führen. Wird in den Bronchien auffälliges Gewebe entdeckt, so entnimmt der Arzt davon mit einer Zange ein kleines Stück zur histologischen Untersuchung (Knipsbiopsie). Daran kann der Pathologe im innen gelegenen (zentralen) Teil der Lungen 74 Prozent aller Lungenkarzinome entdecken (siehe Tabelle unten).

Im außen gelegenen (peripheren) Bereich der Lungen liegt die histologische Treffsicherheit mit 46 Prozent dagegen deutlich niedriger. Hier können Zellen während

einer Bronchoskopie mit einem Bürstchen oder durch das Absaugen von Bronchialschleim (Sputum) gewonnen werden. Liegt der verdächtige Knoten besonders weit außen in der Lunge und damit unter den Rippen, so kann der Arzt sie auch von außen mit einer Feinnadelpunktion entnehmen. Dabei liegt der Vorteil in einer niedrigeren Komplikationsrate als bei der ebenfalls häufig angewandten so genannten Stanzbiopsie.²⁴

Während zentral gelegene Tumoren eher mit einer Gewebeuntersuchung (histologisch) erkannt werden, ist für peripher gelegene Krebse die Zelluntersuchung (cytologisch) besser geeignet (siehe Tabelle). Werden alle Methoden kombiniert, so erreichen sie eine Sensitivität von 95,8 Prozent.²⁵ Daher sollte in den Bronchien stets eine kombinierte Zell- und Gewebeprobe entnommen werden.

TREFFSICHERHEIT LUNGEN	Zentraler Tumor		Peripherer Tumor		
	cytologisch	histologisch	cytologisch (Abstrich)	cytologisch (FNAB)	histologisch
Sensitivität	59 %	74 %	52%	90%	46%

Schreiber und McCrory, 2003 (Review); Spezifitäten nicht verfügbar

Mittelfell

Fallbeispiel Für Alfons Lejeune kamen die Beschwerden überraschend: Wenn er Treppen stieg, bekam der 42-jährige Universitätsprofessor seit einiger Zeit schlecht Luft, er musste husten und hatte Gelenkschmerzen.

Lejeune besuchte einen Radiologen, der bei Röntgenaufnahmen des Brustraums

viele vergrößerte Lymphknoten entdeckte. Der Radiologe vermutete einen bösartigen Tumor der Lymphknoten, eine chronische Lungenentzündung oder gar Lungenkrebs. Er empfahl Lejeune, bei einer Operation einige Knoten entfernen zu lassen, damit sie anschließend mikroskopisch untersucht werden konnten. Ein mit Lejeune befreundeter

deter Arzt riet ihm jedoch, die Knoten zunächst mit einer Feinnadelpunktion unter Ultraschallkontrolle (EUS-FNAB) überprüfen zu lassen.



Atembeschwerden sind ein mögliches Symptom für eine Erkrankung des Mittelfells.

Anwendungen Als Mittelfell oder *Mediastinum* wird der Raum zwischen den Lungen bezeichnet. Hier befinden sich neben Herz, Luft- und Speiseröhre auch viele Lymphknoten (siehe S. 70). Sind sie vergrößert, kann dies, wie bei Alfons Lejeune, an einer Entzündung liegen. Der Grund können aber auch Tumoren sein, die in den Lymphknoten entstanden sind (*maligne Lymphome*), oder Tochtergeschwülste (Metastasen) eines Krebses, der sich aus der Lunge ins Mittelfell ausgebreitet hat.

Bei vergrößerten Lymphknoten im Mittelfell muss also sehr genau nach der Ursache gesucht werden. Eine Röntgenuntersuchung im Computertomografen (CT) kann dabei wegen ihrer begrenzten Treffsicherheit nur ein erster Schritt sein.²⁶

Schon am nächsten Tag wurde Lejeune untersucht: Nach einer örtlicher Betäubung mit einem Spray wurde ihm ein dünnes, flexibles Glasfibreroskop durch die Nase in die Speiseröhre geschoben. Von dort aus konnte der Arzt mit einem Ultraschallkopf die vergrößerten Lymphknoten sehen, sie mit einer Feinnadel anstechen, und einige tausend Zellen absaugen. Das ganze Verfahren war schmerzfrei.

Anschließend brachte Alfons Lejeune die Zellen zur Untersuchung in ein Institut für Cytopathologie. Schon nach einer Stunde stand die Diagnose fest: Lejeune litt an einer Sarkoidose der Lymphknoten. Diese möglicherweise durch Viren ausgelöste Entzündung musste lediglich einige Wochen mit Cortison behandelt werden, dann war Lejeune geheilt – ohne jede Operation.

Präziser ist eine Untersuchung der Lymphknoten durch den Pathologen, der sowohl Gewebe als auch Zellen aus dem Mittelfell analysieren kann. Für die Gewebeuntersuchung ist eine Operation erforderlich, die so genannte *Mediastinoskopie*, bei der einige Lymphknoten entnommen werden.

Alternativ kann der Arzt wie bei Alfons Lejeune aus der Luft- oder Speiseröhre mit einer Feinnadelpunktion unter Ultraschallkontrolle Zellen entnehmen. Diese Methode hat beim Staging des Lungenkrebses nicht nur eine leicht höhere Treffsicherheit als die Gewebeentnahme, sie ist auch deutlich günstiger als die Mediastinoskopie (rund 600 statt etwa 1500 bis 3000 Euro)²⁷ und im Gegensatz zu dieser fast immer komplikationslos (siehe Tabelle S. 58).

Die Untersuchung hat außerdem großen Einfluss auf die Wahl der weiteren Therapie. In 71 Prozent der Fälle ändern die Ärzte auf Grund der cytologischen Analyse ihr Behandlungskonzept²⁸, in 60 Prozent verzichten sie auf eine Operation.²⁹

Vor allem bei der Entscheidung über die geeignete Behandlung von Lungenkrebs kann eine cytologische Untersuchung des Mittelfells helfen – indem sie feststellt, ob sich der Tumor bereits in angrenzende Lymphknoten ausgebreitet hat.

TREFFSICHERHEIT MITTELFELL	EUS-FNAB (cytologisch)	Mediastinoskopie (histologisch)
Sensitivität	95,6 %	91,8 %
Spezifität	100 %	100 %
Komplikationsrate	0,6 %	2,3 %

Böcking, 2005 (Review); Jolly et al., 1991; Luke et al., 1986; Kramer et al., 2004

Körperhöhlen

Fallbeispiel Weil ihn immer häufiger Atemnot plagte, ließ sich Arno Rieger untersuchen. Auf einem Röntgenbild sah der Arzt, dass sich in Riegers Brusthöhle ungewöhnlich viel Flüssigkeit angesammelt hatte – ein so genannter Erguss, der auf Krebs hindeuten konnte. Da bei dem 60-Jährigen ein Jahr zuvor ein Tumor aus der Speiseröhre entfernt worden war, bestand nun der Verdacht, dass sich Metastasen in Riegers Brustraum ausgebreitet hatten.

Der verdächtige Erguss wurde punktiert: Mit einer haarfeinen Nadel saugte der Arzt

zweimal überschüssige Flüssigkeit aus dem Brustraum und schickte sie an einen Pathologen. Nachdem dieser die in der Flüssigkeit enthaltenen Zellen untersucht hatte, konnte er eine beruhigende Diagnose stellen: Arno Rieger war nicht erneut an Krebs erkrankt, er hatte eine harmlose Entzündung des Rippenfells – der Haut, die den Brustraum auskleidet.

Die Entzündung verheilte bald von allein. Bei Untersuchungen in den folgenden Jahren entdeckten die Ärzte bei Arno Rieger keinen Krebs mehr.

Anwendungen Eine ungewöhnliche Ansammlung von Flüssigkeit, wie sie bei Arno Rieger festgestellt wurde, kann in jeder der Körperhöhlen vorkommen. So heißen die Räume im Körper, in denen sich Organe wie Lungen, Herz oder Därme befinden, und die von einer dünnen Haut, wie etwa dem Rippenfell, ausgekleidet sind.

Normalerweise enthalten die Körperhöhlen nur ein wenig Flüssigkeit, damit sich die Organe darin besser bewegen können.

Nimmt die Menge dieser Flüssigkeit stark zu, so spricht man von einem *Erguss*. Dieser verursacht meist Beschwerden: Atemnot bei Ergüssen in der Brusthöhle, Herz-

beschwerden bei Ergüssen im Herzbeutel, ein Anschwellen des Bauches bei Ergüssen im Bauchraum.

Eine häufige Ursache für Ergüsse sind Tumorzellen, die den Abfluss von Gewebeflüssigkeit aus der Körperhöhle verhindern.³⁰ Wenn der Arzt nicht von vorneherein eine andere Ursache wie etwa eine Entzündung feststellt, sollte ein Erguss deshalb vom Pathologen auf Tumorzellen untersucht werden. In einem Fünftel aller Fälle wird auf diese Weise ein bis dahin unbekannter Krebs entdeckt.³¹

Am Mikroskop allein findet der Pathologe zwar nur 53,4 Prozent aller Tumoren in Ergüssen. Nimmt er jedoch sowohl die DNS-Bildcytometrie als auch die Immunocytochemie (siehe S. 14 & 17) zur Hilfe, so kann er diese Rate auf durchschnittlich 61 Prozent erhöhen (siehe Tabelle S. 60). Unter bereits als verdächtig eingestuftten Zellen erreichen beide Methoden dann jeweils über 75 Prozent,³² die AgNOR-Analyse sogar 97,5 Prozent.³³

Wenn in einem Erguss keine Tumorzellen nachgewiesen werden, hat der Patient mit einer Wahrscheinlichkeit von 87 Prozent keinen Krebs in der betroffenen Körperhöhle.³⁴ Weitere negative Untersuchungsergebnisse erhöhen die Zuverlässigkeit dieser Diagnose zusätzlich.

Eine besondere Funktion hat die cytologische Analyse von Körperhöhlenergüssen mit Hilfe der Immunocytochemie. Sie ist auch dann sinnvoll, wenn bereits Krebs festgestellt wurde, der Sitz des Primärtumors aber bislang unbekannt ist. Für die



Die Suche nach Körperhöhlen-Tumoren am Mikroskop wird durch Hilfsmethoden wie die Immunocytochemie ergänzt.

Suche nach diesem so genannten Carcinoma of Unknown Primary (CUP) müssen Patienten sonst oft eine Vielzahl von Röntgen- und Ultraschall-Untersuchungen sowie Spiegelungen über sich ergehen lassen. Diese Verfahren sind meist teuer und gesundheitlich belastend. Eine immunocytochemische Untersuchung von Ergüssen kann dagegen auf sanfte und preiswerte Weise in 85,1 Prozent der Fälle den Primärtumor identifizieren.³⁵

Eine wichtige Rolle spielt die cytologische Untersuchung von Ergüssen auch bei der Suche nach dem durch Asbest verursachten bösartigen Tumor des Rippenfells, dem

so genannten malignen Mesotheliom. Vor allem die AgNOR-Analyse kann diese Tumorart, deren Heilung im fortgeschrittenen Stadium schwierig ist, frühzeitig diagnos-

tizieren.³⁶ Mit Hilfe der Immuncytochemie lässt sich das maligne Mesotheliom außerdem mit 97-prozentiger Genauigkeit von anderen Primärtumoren unterscheiden.³⁷

TREFFSICHERHEIT KÖRPERHÖHLEN	cytologisch (Mikroskop)	cytologisch (DNS-Bildcytometrie & Immuncytochemie)
Sensitivität	53,4 %	61 %
Spezifität	93,3 %	99 %

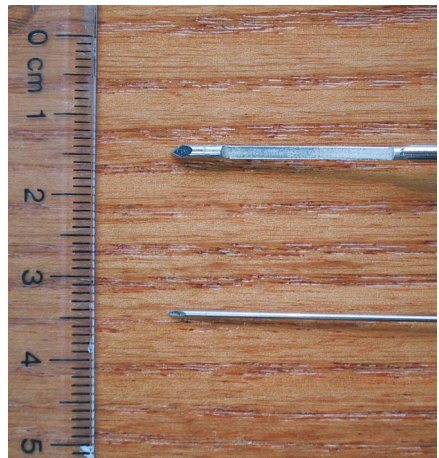
Motherby et al., 1999 a/b

Leber

Fallbeispiel Seit einiger Zeit wurde Claudia Böhm immer wieder schwindelig. Außerdem war der 35-Jährigen ein kleiner Knoten im Bereich ihrer Schilddrüse aufgefallen. Böhm's Hausarzt untersuchte

sie mit Ultraschall und entdeckte dabei am rechten Leberlappen einen etwa fünf mal vier Zentimeter großen Knoten.

Ein Radiologe untersuchte den Knoten mit Kernspintomografie (MRT) weiter, das



Menschen mit starkem Alkoholkonsum haben ein erhöhtes Risiko an Leberkrebs zu erkranken. Die Überprüfung verdächtiger Knoten mit einer Punktion per Feinnadel (r.u.) ist deutlich weniger schmerzhaft als eine Biopsie mit einer Stanznadel (o.o.).

Ergebnis deutete auf eine so genannte Fokal-Noduläre Hyperplasie (FNH) hin, eine harmlose Vernarbung des Lebergewebes, die gelegentlich durch die Einnahme von Verhütungsmitteln verursacht wird. Auch Claudia Böhm hatte vier Jahre lang die Pille genommen, so dass die Erklärung plausibel erschien.

Böhms Hausarzt wollte aber sicher gehen, dass es sich nicht um einen Lebertumor handelte und riet zu einer Punktion unter Ultraschall-Kontrolle (EUS-FNAB). Mit einer ultraschallgesteuerten Feinnadel

Anwendungen Seitdem die meisten deutschen Praxen für Allgemeine und Innere Medizin gute Ultraschallgeräte besitzen, entdecken Ärzte häufig Knoten in der Leber ihrer Patienten. Diese Knoten können wie im Fall von Claudia Böhm harmlose Ursachen haben – neben FNH müssen auch so genannte Blutschwämme (Hämangiome) oder Zysten meist nicht behandelt werden. Da ungefährliche Veränderungen aber alleine mit Röntgen- oder Ultraschalluntersuchungen nicht von ernsteren Erkrankungen zu unterscheiden sind, sollten Gewebe oder Zellen aus Knoten der Leber auch am Mikroskop untersucht werden.

Üblich ist bislang die Entnahme von Lebergewebe durch eine Stanzbiopsie mit der etwa 1,4 Millimeter dicken „Meninghina-Nadel“. Dieser Eingriff verursacht bei fast einem Drittel der Patienten behandlungsbedürftige Schmerzen³⁸ und führt in einem Prozent der Fälle zu erheblichen Blutungen.³⁹ Eine Zellentnahme mit einer nur halb so dicken Feinnadel (Punktion) ist weniger schmerzhaft und deutlich seltener

wurden Böhm einige Leberzellen entnommen. Ihre Untersuchung ergab ein Zellbild, das gut mit der Diagnose FNH vereinbar war - eine gleichzeitig durchgeführte Stanzbiopsie konnte hingegen nichts nachweisen. Claudia Böhm wurde ohne weitere Behandlung entlassen.

Ein halbes Jahr später hatte sich der Knoten bereits wieder verkleinert, die Diagnose FNH war damit bestätigt. Als Ursache für Böhms Schwindelattacken stellte sich später eine harmlose Unterfunktion der Schilddrüse heraus.

mit Komplikationen verbunden (siehe Tabelle S. 62). Der Tumor lässt sich bei der Punktion außerdem exakter treffen, als es bei einer Stanzbiopsie selbst unter Ultraschall-Kontrolle möglich ist.

In der Sensitivität übertrifft die Feinnadelpunktion der Leber bereits eine Gewebeentnahme, in der Spezifität schneidet sie im Durchschnitt noch geringfügig schlechter ab (siehe Tabelle). Bei der Anwendung durch erfahrene Ärzte erreichten jedoch beide Methoden Spezifitäten von 100 Prozent, in der Sensitivität lag die Feinnadelpunktion sogar gut zehn Prozent vor der Stanzbiopsie.⁴⁰ Weiter verbessert wurde die cytologische Untersuchung von Leberzellkarzinomen durch die Immuncytochemie.

Auch Primärtumoren, die Metastasen in der Leber gebildet haben, findet die Immuncytochemie nach bisherigen Erkenntnissen in 89,1 Prozent der Fälle.⁴¹ Dies erspart dem Patienten oft weitere Untersuchungen und dem Krankenhaus erhebliche

Kosten. Nicht geeignet ist die Feinnadel-
punktion der Leber für so genannte *diffuse*

Leberparenchymerkrankungen wie Hepa-
titis oder Leberzirrhose.

TREFFSICHERHEIT LEBER	cytologisch (Feinnadelpunktion)	histologisch (Stanzbiopsie)
Sensitivität	88,2 %	81 %
Spezifität	95,8 %	100 %
Komplikationsrate	2,6 %	5,6

Michalik, 2006 (Review / aktuelle Fallzahlen); Schönhenbeck, 2003

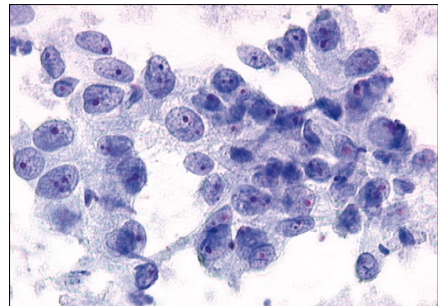
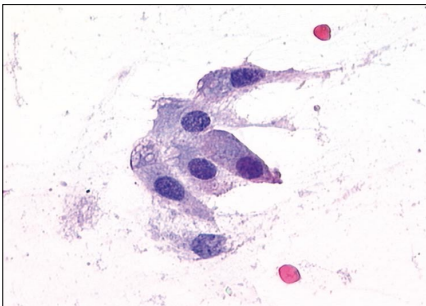
Gallengänge

Fallbeispiel Im November 2003 fiel Jo-
hann Rust auf, dass sich seine Augen gelb
verfärbt hatten. Außerdem verspürte er am
ganzen Körper Juckreiz und bemerkte eine
braune Verfärbung seines Urins und einen
ungewöhnlich hellen Stuhlgang.

Der Sportlehrer ging zu seinem Hausarzt,
der ihn an ein Krankenhaus überwies. Dort
stellten die Ärzte bei einer Röntgenunter-
suchung fest, dass Rusts Gallengang deut-
lich erweitert war. Sie nahmen an, dass ein
Tumor den Abfluss der Galle behinderte –
diese gelangte dadurch offenbar ins Blut

und verursachte die gelbe Hautfarbe des 52-
Jährigen. Der vermutete Tumor ließ sich
aber weder per Ultraschall noch bei einer
Untersuchung im Computer-Tomografen
(CT) nachweisen. Auch Gewebe, das Rust
mit Biopsien aus dem Gallengang entnom-
men wurde, schien gesund zu sein.

Erst an Zellen, die Rust mit einem Bürst-
chen durch ein Endoskop entnommen
wurden, entdeckte der Pathologe unter
dem Mikroskop Anzeichen für Krebs. Als
er die Zellen daraufhin mit DNS-Bildcyto-
metrie weiter untersuchte, zeigte sich eine



Gesunde und kranke Schleimhautzellen der Gallengänge in einem Bürsten-Abstrich.

Ob Symptome einer Gelbsucht wie starker Juckreiz durch einen Tumor verursacht wurden, klärt der Blick ins Mikroskop: Gesunde Schleimhautzellen der Gallengänge sind oval geformt und liegen geordnet nebeneinander (S. 62, l.). Sind die Zellkerne dagegen unregelmäßig angeordnet und geformt, ist ihre Zahl vermehrt und sind im Inneren viele Kernkörperchen erkennbar (S. 62, r.), so ist ein Tumor wahrscheinlich.



krankhafte Veränderung der Erbsubstanz (DNS-Aneuploidie) – der Krebsverdacht hatte sich bestätigt. Zur Sicherheit untersuchte der Pathologe noch einen zweiten Abstrich, wieder enthielt er Krebszellen.

Sechs Wochen später wurde Johann Rust ein Teil des Gallengangs entfernt. Im unteren Teil hatte sich tatsächlich ein Tumor

gebildet – er war noch so klein, dass auch der Chirurg ihn mit bloßem Auge nicht erkannt hatte. Der Pathologe bestätigte am Mikroskop, dass der Tumor vollständig und im frühesten Stadium (T1) entfernt worden war. Johann Rust konnte im März 2004 als geheilt entlassen werden.

Anwendungen Wenn sich Augen und Haut gelblich verfärben, deutet das auf einen erhöhten Anteil von Gallenfarbstoff im Blut hin, die so genannte Gelbsucht. Diese kann, wie bei Johann Rust, durch einen Tumor der Gallenwege ausgelöst werden, die Ursache können aber auch Gallensteine oder eine Gallengangsentzündung sein.

Die verschiedenen Erkrankungen kann der Arzt allerdings allein mit Röntgenaufnahmen nicht unterscheiden. Eine vorsorg-

liche Operation ist wiederum überflüssig, wenn die Gallengänge nur entzündet sind.

Eine Einengung der Gallenwege sollte deshalb zunächst unter dem Mikroskop an Gewebe oder Zellen untersucht werden. Die Entnahme der Zellen mit einem Abstrich ist mit keinerlei Komplikationen verbunden⁴², außerdem liegt die Sensitivität ihrer Untersuchung rund zehn Prozent höher als bei der histologischen Analyse von Gewebe (siehe Tabelle S. 64).

An Zellen kann der Pathologe mit DNS-Bildcytometrie auch besonders gut Krebs entdecken, der sich gelegentlich aus einer chronischen Entzündung der Gallengänge entwickelt (sklerosierende Cholangitis).⁴³

Eine cytologische Untersuchung der Gallengänge ist also unter Umständen genauer als eine histologische. Am sichersten ist aber die Kombination beider Verfahren, ihre Treffsicherheit beträgt 64 Prozent.⁴⁴

TREFFSICHERHEIT GALLENGÄNGE	cytologisch	histologisch
Sensitivität	53 %	43 %
Spezifität	100 %	100 %

Elek et al., 2005

Bauchspeicheldrüse

Fallbeispiel Im April 2005 litt Henning Reuter an einer akuten Entzündung der Bauchspeicheldrüse. Von seinem Hausarzt wurde der Rentner, den schon seit Jahren chronische Bauchschmerzen plagten, ins Krankenhaus überwiesen.

Dort entdeckten die Ärzte weder bei einer Computertomographie noch bei einer Magnetresonanztomographie mit Kontrastmitteldarstellung Hinweise auf einen Tumor. Bei einer Ultraschalluntersuchung fand man schließlich einen Knoten im äußeren Bereich der Bauchspeicheldrüse. Reuter wurde empfohlen, den Knoten bei Gelegenheit überprüfen zu lassen.

Als der 75-Jährige im September erneut unter starken Bauchschmerzen litt, kam er wieder in Behandlung. Diesmal entdeckten die Ärzte im äußeren Bereich der Bauchspeicheldrüse einen Tumor, aus dem

sofort mit einer Feinnadelpunktion Zellen entnommen wurden. Das Ergebnis der cytologischen Untersuchung mit Hilfe der Immunocytochemie: es handelte sich wahrscheinlich um einen gutartigen, so genannten neuroendokrinen Tumor.

Einen Monat später wurde Reuter operiert. Dabei entfernte der Chirurg nur den äußeren Teil der Bauchspeicheldrüse mitsamt dem etwa zwei Zentimeter großen Tumor, der Rest des lebenswichtigen Organs blieb erhalten. Die histologische Untersuchung des Tumors bestätigte anschließend, dass er gutartig gewesen war. Metastasen fanden sich weder in Lymphknoten noch in anderen Organen.

Henning Reuter wurde zwei Wochen später geheilt aus dem Krankenhaus entlassen. Eine Entfernung der Bauchspeicheldrüse war ihm erspart geblieben.

Anwendungen Bei verdächtigen Veränderungen der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) stehen Ärzte oft vor einem Dilemma: Zum

einen kann das Organ, das schwer erreichbar im oberen Teil des Bauches liegt, bösartige Tumoren entwickeln, die rechtzeitig

operiert werden müssen. Wird dazu aber in der so genannten Whippleschen Operation vorsorglich die Bauchspeicheldrüse zum Teil entfernt, führt dies in 28 Prozent der Fälle zu oftmals erheblichen Komplikationen.⁴⁵ Ohnehin ist die Drüse sehr empfindlich und reagiert auf Eingriffe leicht mit einer gefährlichen Entzündung und „Selbstverdauung“ (Pankreatitis).

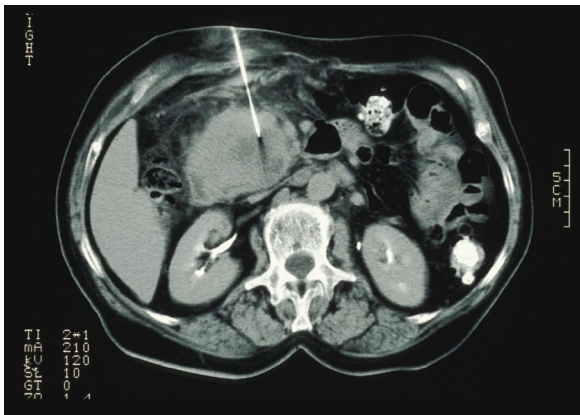
Beschwerden an der Bauchspeicheldrüse können zudem auch durch harmlose Zysten, Entzündungen (z.B. Sarkoidose) oder Narbenbildungen hervorgerufen werden, die keine Operation erfordern. Oder die Ursache ist, wie bei Henning Reuter, ein gutartiger oder wenig bösartiger Tumor. In solchen Fällen genügt es meist, einen Teil der Bauchspeicheldrüse zu entfernen.

Da der Arzt Erkrankungen wie eine Pankreatitis meist weder am Ultraschall noch im Röntgenbild von Krebs unterscheiden kann, sollte vor einer Operation zunächst cytologisch nach einem möglichen Tumor

gesucht werden. Dazu wird die Drüse von außen durch die Haut oder besser unter Ultraschallkontrolle (EUS-FNAB) aus dem Zwölffingerdarm heraus punktiert. Die EUS-FNAB ist besonders präzise⁴⁶, im Gegensatz zur Punktion von außen besteht auch keine Gefahr, dass entnommene Tumorzellen in den Bauchraum gelangen.

Ein Problem der EUS-FNAB ist aber ihre recht niedrige Sensitivität von durchschnittlich 61,6 Prozent (siehe Tabelle S. 66). Selbst Spezialkliniken erreichen bislang nur 82,1 Prozent - rund ein Fünftel der Tumoren wird also nicht erkannt.⁴⁷

Trotzdem ist die Feinnadelpunktion der Bauchspeicheldrüse sinnvoll. Falls sie den Krebsverdacht bestätigt, kann schnell und ohne weitere Untersuchungen operiert werden. Bei bestimmten Typen von Krebs und bei älteren Patienten kann sie außerdem zu der Entscheidung führen, den Tumor statt mit einer Operation mit einer Chemotherapie zu behandeln.



Diese Röntgenaufnahme einer Feinnadelpunktion der Bauchspeicheldrüse entstand im Computertomografen.

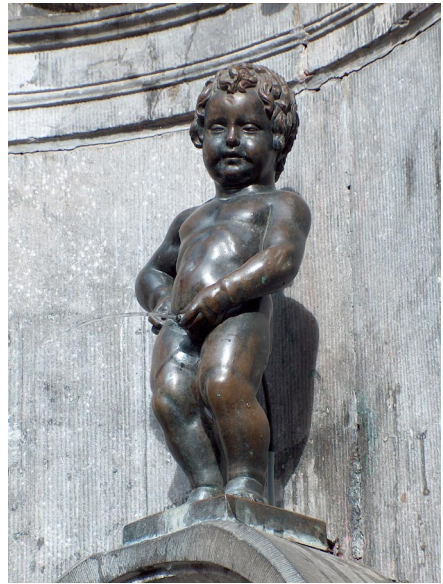
TREFFSICHERHEIT	cytologisch
BAUCHSPEICHELDRÜSE	(EUS-FNAB)
Sensitivität	61,6 %
Spezifität	79,2 %
Komplikationsrate	0 %
Böcking, 2005 (Review, 54 Fälle)	

Harnblase

Fallbeispiel Paul Willke hatte Grund, besonders vorsichtig zu sein: Seit er als Jugendlicher eine Nierenerkrankung durchgemacht hatte, fanden sich in seinem Urin immer wieder kleine Mengen Blut. Dies verstärkte sich noch, nachdem er an einer gutartigen Vergrößerung der Prostata operiert worden war. Willke wusste, dass Blut im Urin ein erstes Anzeichen für einen Krebs der Harnblase sein kann. Er ließ seinen Urin deshalb regelmäßig cytologisch untersuchen – über viele Jahre wurden keine Tumorzellen gefunden.

Im Februar 2006 entdeckte Willke dann wieder über mehrere Tage Blut in seinem Urin. Daraufhin brachte er persönlich eine frische Urinprobe in ein Institut für Cytopathologie. Schon nach vier Stunden erhielt er telefonisch das Ergebnis, es war beruhigend: Der Pathologe hatte erneut keine Tumorzellen gefunden.

Um der eigentlichen Ursache für die Blutung auf die Spur zu kommen, untersuchte ein Urologe Willke einige Tage später mit einer Blasenspiegelung. Sie bestätigte die cytologische Diagnose, die Harnblase war nicht von Krebs befallen. Stattdessen entdeckte der Urologe, dass es aus der alten Wunde der Prostataoperation geblutet hatte.



Beschwerden beim Wasserlassen und Blut im Urin sind mögliche Anzeichen für einen Tumor der Harnblase.

Die cytologische Untersuchung hatte damit wie schon oft zuvor in den vergangenen 20 Jahren bei Paul Willke einen Krebsverdacht schnell ausgeräumt und ihm erneut die Angst vor einer Erkrankung nehmen können.

Anwendungen Wer wie Paul Willke über einen längeren Zeitraum Blut in seinem Urin entdeckt oder beim Wasserlassen Schmerzen empfindet, sollte sich untersuchen lassen – die Ursache könnte Blasenkrebs oder Krebs der Harnleiter und des Nierenbeckens sein. An Blasenkrebs erkranken in Deutschland pro Jahr rund 26 000 Menschen, wobei Männer und Senioren besonders häufig betroffen sind.⁴⁸ Die Heilungschancen haben sich seit den 1970er Jahren deutlich verbessert, sie steigen wie bei den meisten Krebsarten, je früher ein Tumor erkannt und entfernt wird.

Rauchen ist eine der Hauptursachen für Blasenkrebs, auch Patienten, die hohe Dosen des Schmerzmittels Phenacetin eingenommen haben, gehören zur Risikogruppe. Bei Arbeitern in der Produktion von Anilinfarben oder aromatischen Nitro- und Amin-Verbindungen ist das Harnblasenkarzinom sogar als Berufskrankheit anerkannt. Für sie schreibt die zuständige Berufsgenossenschaft regelmäßige cytologische Kontrollen des Urins vor. Diese sind die einzige Möglichkeit, einen Krebsverdacht an der Harnblase ohne einen Eingriff zu überprüfen.

Für die Untersuchung wird frischer Urin⁴⁹ geschleudert (zentrifugiert). Dabei setzen sich Zellen ab, die der Pathologe nach ihrer Färbung am Mikroskop begutachtet.

Auf diese Weise kann er gut drei Viertel aller Harnblasenkarzinome entdecken. Die Treffsicherheit der Urin-Cytologie steigt um weitere zehn Prozent, wenn statt einer Urinprobe drei untersucht werden.⁵⁰

In ähnlicher Weise verbessert sich die Treffsicherheit, wenn verdächtige Zellen der Harnblasenschleimhaut zusätzlich mit DNS-Bildcytometrie auf ihren Gehalt an Erbgut überprüft werden. Vor allem, wenn nur wenige Zellen verfügbar sind, erzielt auch die In situ-Hybridisierung (FISH) gute Ergebnisse⁵¹ (siehe Tabelle unten). Bei einer Kontrolle mit Immuncytochemie werden sogar 94 Prozent der Harnblasenkarzinome entdeckt, allerdings stellt sich dabei ein Fünftel aller positiven Befunde im Nachhinein als falsch heraus.⁵²

Trotz ihrer insgesamt hohen Treffsicherheiten und vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten hat die Urin-Cytologie eine bekannte Schwäche: wenig bösartige Tumoren der Harnblase (Grad 1) entdeckt der Pathologe am Mikroskop nur in 37,2 Prozent der Fälle.⁵³ Da diese Tumoren wie ein Baum in die Harnblase hineinragen, werden sie dagegen gut bei einer Blasenspiegelung (Zystoskopie) entdeckt. Ein Verdacht auf Harnblasenkrebs sollte deshalb immer mit einer Kombination aus Urin-Cytologie und Blasenspiegelung überprüft werden.

TREFFSICHERHEIT HARNBLASE	cytologisch	cytologisch (mit DNS-Bildcytometrie)	cytologisch (mit FISH)
Sensitivität	76,4 %	87 %	81 %
Spezifität	93,5 %	100 %	96 %

Jochims, 2002; Planz et al., 2001; Halling et al., 2000

Prostata

Fallbeispiel Vor rund 14 Jahren entdeckte ein Urologe nach einer Stanzbiopsie bei Gerhard Ludwig ein Prostatakarzinom. Er empfahl dem damals 68-Jährigen daraufhin eine so genannte Prostatektomie – die vollständige chirurgische Entfernung der Prostata. Da Ludwig früher selbst in einer Klinik gearbeitet hatte, wusste er, dass die Folge dieser Operation Impotenz und Inkontinenz sein kann.

Ludwig ließ deshalb zunächst Zellen aus seiner Prostata in zwei Instituten mit DNS-Bildcytometrie untersuchen. Das Ergebnis war in beiden Fällen ein wenig bösartiger Tumor, mit einer niedrigen Wachstumsgeschwindigkeit. Ludwig hatte ein „klinisch

Anwendungen Prostatakrebs ist bei älteren Männern keine Ausnahme, sondern die Regel: Mehr als 50 Prozent der 70-Jährigen und mehr als 90 Prozent der 80-Jährigen haben ein Prostatakarzinom, allein in Deutschland erkrankten im Jahr 2000 etwa 40 000 Männer neu an diesem Krebs.⁵⁴

Laut Statistik sterben aber nur etwa zehn Prozent der Betroffenen an ihrem Tumor.⁵⁵ Die meisten Prostatakarzinome sind wie im Fall von Gerhard Ludwig wenig bösartig und wachsen sehr langsam. Vor allem bei älteren Männern ist in diesen Fällen oft eine Strahlen- oder Hormontherapie oder gar eine Operation wie die Prostatektomie nicht notwendig. Da die Prostatektomie häufig zu Impotenz und auch Inkontinenz führt, kann die genaue Einordnung eines Prostatakarzinoms den betroffenen Männern viel Lebensqualität erhalten.

insignifikantes Karzinom“ – einen „Haustierkrebs“, der eine Überwachung, aber keine Operation erforderte.

Angesichts der Diagnose verzichtete Ludwig entgegen dem ausdrücklichen Rat seines Urologen auf die Operation. Stattdessen lässt er die Prostata seitdem einmal im Jahr mit einer Feinnadelpunktion und DNS-Bildcytometrie kontrollieren. Bislang wurden stets entweder gar keine Tumorzellen gefunden oder nur solche mit einer fast normalen DNS-Verteilung. Ludwig sagt, er fühle sich „völlig beschwerdefrei“. Bis heute hat er weder seiner Frau, noch seinen Kindern überhaupt von seinem „Haustierkrebs“ erzählt.

Eine gängige Untersuchung auf Prostatakrebs ist heute der PSA-Test, bei dem im Blut des Patienten nach dem so genannten *prostataspezifischen Antigen* (PSA) gesucht wird. Dieser Test ist sinnvoll, liefert aber viele falsch-positive Ergebnisse. Der PSA-Wert kann auch durch Fahrradfahren, Geschlechtsverkehr oder eine Entzündung der Prostata so erhöht werden, dass er fälschlicherweise Krebs anzeigt.⁵⁶

Empfehlenswert ist deshalb eine Kombination des PSA-Tests mit einer Untersuchung von Gewebe oder Zellen aus der Prostata. Wie bei vielen Organen ist die Zellentnahme mit gewöhnlich zwei Feinnadelpunktionen deutlich schonender, sie führt in weniger als einem Prozent der Fälle zu Komplikationen. Bei der Gewebeentnahme, für die in der Regel sechs bis zwölf Stanzbiopsien nötig sind, kommt es

Älteren Männern kann eine vermiedene Operation der Prostata viel Lebensqualität erhalten.



dagegen bei einem Fünftel der Patienten zu Komplikationen (siehe Tabelle unten). Behandlungsbedürftige Schmerzen treten sogar bei mehr als 60 Prozent auf.⁵⁷

Für die Gewebeentnahme aus der Prostata spricht bislang eine leicht höhere Treffsicherheit der histologischen Untersuchung (siehe Tabelle). Da auch Feinnadelpunktionen zunehmend mit Ultraschall kontrolliert werden, wird sich dieser Unterschied aber voraussichtlich weiter verringern. Für eine cytologische Untersuchung spricht die deutlich weniger schmerzvolle und komplikationsärmere Zellentnahme. Sie sollte betroffene Männer motivieren, ver-

dächtige PSA-Werte ohne Zögern überprüfen zu lassen.⁵⁸

Am Mikroskop kann der Pathologe zwar Prostatakarzinome entdecken, aber nicht ausreichend genau ihre Bösartigkeit und damit die notwendige Therapie bestimmen. Die Zellen sollten deshalb zusätzlich wie im Fall von Gerhard Ludwig mit DNS-Bildcytometrie analysiert werden. Anhand möglicher Veränderungen des Erbgutes kann der Pathologe eine Empfehlung darüber abgeben, ob ein Prostatakarzinom operiert, bestrahlt, mit Hormonen behandelt⁵⁹ oder eben nur regelmäßig kontrolliert werden sollte.⁶⁰

TREFFSICHERHEIT PROSTATA	cytologisch (Feinnadelpunktion)	histologisch (Stanzbiopsie)
Sensitivität	86 %	89,3 %
Spezifität	96,6 %	98,7 %
Komplikationsrate	0,9 %	19,8 %

Böcking, 1998b (Review); Miller et al., 2005; Epstein et al., 1996

Lymphknoten

Fallbeispiel Im Mai 2003 war der Knoten am Hals von Torben Aigner schon so groß wie ein Tauben-Ei. Ein Jahr lang hatte der 34-jährige Computerfachmann die Schwellung beobachtet, jetzt ging er zur Untersuchung in eine HNO-Klinik. Aigner befürchtete, die Ursache für den Knoten könnte Krebs sein.

Bei einer Ultraschalluntersuchung entdeckte der Arzt hinter dem Knoten einen Hohlraum, der mit Flüssigkeit gefüllt war. Mit einer Feinnadel entnahm er ein wenig von der Flüssigkeit und ließ die Zellen darin von einem Pathologen untersuchen. Noch am selben Tag konnte dieser

Anwendungen Trotz des letztlich harmlosen Ergebnisses war der Verdacht von Torben Aigner begründet: Schwellungen am Hals oder über den Schlüsselbeinen, in der Achselhöhle, im Brust- und Bauchraum sowie der Leistenbeuge können auf Krebs der Lymphknoten hindeuten. Diese Organe sind in etwa so groß wie Erbsen oder Bohnen, sie enthalten verschiedene Arten von Immunzellen (Lymphozyten) und spielen eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Infekten.

Wenn einige der insgesamt mehreren tausend Lymphknoten anschwellen, liegt dies möglicherweise an einer harmlosen Entzündung (Lymphadenitis). Die Schwellung kann aber auch durch einen im Lymphknoten entstandenen Tumor (malignes Lymphom) verursacht sein, oder durch Krebs in einem anderen Organ, der sich in die Lymphknoten ausgebreitet hat.

Entwarnung geben: Aigner hatte lediglich eine „laterale Halszyste“ – eine harmlose, flüssigkeitsgefüllte Blase, die sich manchmal aus Resten des Kiemengangs beim Embryo entwickelt.

Am folgenden Tag entfernte ein Chirurg die Zyste. Da er bereits wusste, dass es sich nicht um einen Tumor handelte, war dies nur ein kleiner Eingriff, für den Torben Aigner lediglich örtlich betäubt werden musste. Einen Tag nach der Operation bestätigte die histologische Untersuchung der entfernten Zyste die Diagnose, nach fünf Tagen wurde Aigner als geheilt entlassen.



Gerät für die Feinnadelpunktion von Lymphknoten im Bereich der Bronchien.

Vor allem schlanke Menschen können unter ihrer Haut bestimmte Lymphknoten selbst ertasten. Bei tiefer gelegenen Lymphknoten im Brust- und Bauchraum sind Veränderungen dagegen nur auf Röntgen- oder Ultraschallbildern zu erkennen. Bleiben die Lymphknoten über mehrere Wochen vergrößert, ohne dass der Arzt

eine Entzündung feststellen kann, so sollte die Ursache durch eine mikroskopische Untersuchung geklärt werden.

Liegen die verdächtigen Lymphknoten direkt unter der Haut, so werden sie häufig mit einer kleinen Operation entnommen. Die anschließende histologische Untersuchung gilt als besonders treffsicher.⁶¹

Eine cytologische Untersuchung, für die der Arzt mit einer Feinnadel Zellen absaugt, ist für den Patienten allerdings schonender und völlig komplikationslos. 97 Prozent der von Krebs befallenen Lymphknoten werden so erkannt (siehe Tabelle unten), die Sensitivität liegt also höchstens drei Prozent unter der einer histologischen Untersuchung. Patienten sollten mitentscheiden, ob sie das Risiko einer geringfügig niedrigeren Treffsicherheit eingehen wollen, um so zunächst die Umstände und möglichen Komplikationen einer Gewebentnahme zu vermeiden.

Selbst bei tiefer gelegenen Lymphknoten im Brust- oder Bauchraum ist die Treffsicherheit der Cytopathologie sehr hoch (siehe Tabelle). Die Zellen werden in diesem Fall mit einer ultraschallkontrollierten Feinna-

delpunktion (EUS-FNAB) entnommen. Für eine histologische Untersuchung tiefer gelegener Lymphknoten sind dagegen aufwändigere Operationen notwendig – etwa eine Mediastinoskopie zur Entnahme von Lymphknoten des Mittelfells. Dieser Eingriff über einen Schnitt am Hals führt deutlich häufiger zu Komplikationen als eine Feinnadelpunktion (siehe Kapitel Mittelfell).

Da die Treffsicherheit der cytologischen Untersuchung im Brust- oder Bauchraum nahezu optimal ist (siehe Tabelle), sollten vergrößerte Lymphknoten hier vor einer möglichen Operation zunächst immer anhand von Zellen untersucht werden.

Auch wenn Ärzte im Lymphknoten eine Metastase entdecken, hilft ihnen die Cytopathologie weiter. Bislang suchten sie in so einem Fall den Primärtumor oft mit zahlreichen Röntgenaufnahmen und Spiegelungen. Diese langwierigen und teuren Untersuchungen erübrigen sich aber heute oft durch eine cytologische Analyse mit Unterstützung der Immunocytochemie (siehe S. 17): Nach einer Studie findet diese Methode einen bislang unbekanntem Primärtumor in über 80 Prozent der Fälle.⁶²

TREFFSICHERHEIT LYMPHKNOTEN	cytologisch (Feinnadelpunktion)	cytologisch (EUS-FNAB)
Sensitivität	97 %	98,3 %
Spezifität	99,4 %	100 %
Komplikationsrate	0 %	0 %

Prasad et al., 1996 (Feinnadelpunktion unter der Haut gelegener Lymphknoten); Chen et al., 2004 (EUS-FNAB von Lymphknoten im Brustkorb oder Bauchraum)

7. Überwachung

Cytopathologie hilft nicht nur, Krebs frühzeitig zu erkennen, sie ermöglicht auch die Überwachung seiner Behandlung: Zum einen können Ärzte anhand der Zellen überprüfen, ob eine bestimmte Therapie beim

Patienten wirkt. Nachdem ein Krebs erfolgreich behandelt wurde, gewährleisten cytologische Nachuntersuchungen außerdem, dass eine mögliche erneute Erkrankung rechtzeitig erkannt wird.

Kontrolle des Therapieerfolgs

Fallbeispiel Martin Luckow hatte sich bereits Jahre lang mit immer wiederkehrenden Harnwegsentzündungen herumgeschlagen, als im Herbst 2003 in seinem Urin plötzlich Blut entdeckt wurde. In einer Uniklinik entnahm ein Urologe dem pensionierten Lehrer acht Gewebeproben aus der Harnblase. Bei ihrer Untersuchung am Mikroskop entdeckte der Pathologe ein hochgradig bösartiges Karzinom, das sich aber noch in einem frühen Stadium befand.

Die Ärzte entschieden, das Karzinom mit einer so genannten BCG-Behandlung zu bekämpfen - einer künstlichen Tuberkuloseerkrankung, die das Immunsystem der Harnblase bei der Krebsabwehr stärkt. Über einen Freund hatte Luckow zwischenzeitlich von den Möglichkeiten

der Cytopathologie erfahren. Der 72-Jährige entschied sich daraufhin, seinen Urin während der Behandlung regelmäßig am Mikroskop und mit Hilfe von DNS-Bildcytometrie untersuchen zu lassen.

Die Analyse der im Urin enthaltenen Zellen zeigte bald, dass der Tumor in Luckows Harnblase zurückging und schließlich ganz verschwand. Zur Sicherheit wurden Luckow auch weitere Gewebeproben entnommen, ihre Untersuchung bestätigte jedesmal die „unblutigen“ Ergebnisse der Cytopathologie.

Rund zwei Jahre nach den ersten Behandlungen ist Luckow ohne Beschwerden. Rückblickend bedauert er nur, dass er die Cytopathologie nicht bereits früher genutzt hat.

Anwendungen Nicht jeder bösartige Tumor wird mit einer Operation entfernt. In bestimmten Fällen ist es sinnvoller, Krebszellen mit einer Chemotherapie oder Bestrahlung zu bekämpfen oder, wie bei Martin Luckow, mit immunologischen Verfahren die Krebsabwehr des Körpers zu stärken.

Allerdings reagieren nicht alle Tumorzellen gleich auf diese Behandlungen. So zerstört eine Bestrahlung in einem Prostatakarzinom zunächst die sich schnell teilenden, besonders bösartigen Zellen. Die weniger bösartigen Zellen bleiben dagegen länger am Leben – der Tumor verringert also seinen Malignitätsgrad (siehe S. 34).

*Ein Arbeitsplatz für
DNS-Bildcytometrie.
Hier kann während
einer Krebstherapie
überprüft werden, ob
der Tumor auf die Be-
handlung reagiert.*



Wie gut ein Tumor auf eine Behandlung reagiert, kann der Arzt mit Hilfe der Cytopathologie klären: Dazu entnimmt er aus der behandelten Körperregion per Abstrich, Punktion oder aus einer Körperflüssigkeit Zellen.

Findet der Pathologe bei der Untersuchung am Mikroskop viele Tumorzellen, die geschädigt oder gar abgestorben sind, so hat die Therapie gut funktioniert. Sind nur weniger bösartige Tumorzellen übrig geblieben, so hat die Behandlung zumindest eine Verbesserung gebracht. Diese Überprüfung des Therapieerfolgs anhand entnommener Zellen bezeichnet man als *Regressionsgrading*.

Nachsorge

Fallbeispiel Beim Blick in den Spiegel hatte Hannes Verhoeven im November 1997 an seinem rechten Auge einen klei-

Besonders sinnvoll ist Regressionsgrading bei Prostatakarzinomen (siehe S. 68).¹ Gut erprobt ist seine Anwendung auch bei Harnblasen-Karzinomen, wie im Fall von Martin Luckow. Grundsätzlich ist Regressionsgrading für alle Krebsarten möglich, allerdings mangelt es häufig noch an Studien zur Zuverlässigkeit.

Eine zusätzliche Möglichkeit zur Therapiekontrolle bietet die Cytopathologie am Gebärmutterhals. Nach einer Operation kann der Pathologe hier mit Hilfe der Polymerase-Ketten-Reaktion (siehe S. 17) regelmäßig nach HPV-Viren suchen, die auf eine erneute Erkrankung hindeuten würden² (siehe S. 43).

nen weißen Knoten entdeckt. Von der verdächtigen Stelle wurden dem 76-Jährigen daraufhin mit einem Abstrich Zellen ent-

nommen. Bei ihrer Untersuchung fand der Pathologe Anzeichen für Krebs.

Kurz darauf wurde Verhoeven operiert. Die Ärzte entfernten ein In situ-Karzinom der Lidhaut – einen Tumor in einem sehr frühen, noch ungefährlichen Stadium. Der Pathologe konnte allerdings am Mikroskop nicht feststellen, ob der Tumor vollständig entfernt worden war. Zur Sicherheit wurde bei Verhoeven deshalb nun einmal im Monat mit einer kleinen Bürste ein Abstrich von der operierten Stelle genommen.

Nachdem die Abstriche sieben Mal einen negativen Befund, also keine erneuten

Anzeichen für Krebs ergaben, entdeckte der Pathologe im Oktober 1998 in einem Abstrich wieder verdächtige Zellen. Die Messung ihres DNS-Gehaltes mit der Bildcytometrie bestätigte, dass es sich um bösartige Zellen handelte. Ein Jahr nach der Operation war der Tumor zurückgekehrt.

Verhoeven wurde erneut operiert, auch diesmal war das Karzinom noch im frühesten Stadium. Nach der Operation überprüften die Ärzte das Auge weiter mit regelmäßigen Bürstenabstrichen, der Krebs tauchte in den folgenden Jahren aber nicht mehr auf.

Anwendungen Gelegentlich verschwindet ein Tumor unter Behandlung zwar, taucht aber Monate oder auch Jahre später an der selben Stelle wieder auf. Je früher ein solches so genanntes *Rezidiv* erkannt wird, umso wahrscheinlicher ist eine Heilung. Dasselbe gilt für Tochtergeschwülste (Metastasen), die sich von einem bereits behandelten Krebs in andere Organe oder

Lymphknoten ausgebreitet haben. Deshalb sollten die Ärzte möglichst schon von dem wiederkehrenden Krebs wissen, bevor er mit bloßem Auge sichtbar wird oder sich durch Beschwerden bemerkbar macht.

Mit der Entnahme von Zellen und ihrer cytologischen Untersuchung ist eine solche frühzeitige Suche nach erneut ausge-

Mit regelmäßigen Terminen zur cytologischen Nachsorgeuntersuchung behält der Arzt einen Krebs auch nach der erfolgreichen Behandlung im Auge.



brochenen Tumoren, die Nachsorge, möglich.³ In bestimmten Körperregionen gibt es zu ihr keine Alternative. So wäre es im Fall von Hannes Verhoeven nicht möglich gewesen, von der empfindlichen Lidhaut wiederholt Gewebe zu entnehmen. Ohne Cytopathologie hätte man das Rezidiv also wahrscheinlich erst in einem nicht mehr heilbaren Stadium erkannt.

Vor allem am Auge, der Mundschleimhaut und der Gebärmutterhalsschleimhaut ist die cytologische Nachsorge gut anwendbar und effektiv. Möglich ist auch eine Untersuchung vergrößerter Lymphknoten und verdächtiger Veränderungen an inneren Organen. Finden sich dabei erste Anzeichen für ein Wiederaufflammen des Krebses, so kann der Arzt sofort mit der erneuten Behandlung beginnen. Gewebeentnahmen durch „blutige“ Messerbiopsien lassen sich so vermeiden.

Häufig bestätigt sich bei der Nachsorge ein Krebsverdacht nicht. So treten nach der Operation eines Prostatakarzinoms neben Rezidiven auch kleine Knoten auf, bei denen es sich lediglich um nachwachsende Reste des nicht vollständig entfernten Organs handelt. Hier hilft eine Feinnadelpunktion unter Ultraschallkontrolle zu entscheiden, ob eine Operation oder Bestrahlung notwendig ist.

Sinnvoll ist eine cytologische Nachsorge auch, wenn Patienten nach einer Krebsoperation über Kopfschmerzen klagen. Eine Untersuchung der Zellen in der Rückenmarksflüssigkeit (*Liquor*) kann dann klären, ob sich der Krebs möglicherweise mit Metastasen ins Gehirn ausgebreitet hat. Auch eine mögliche Gehirnentzündung oder Hirnhautentzündung kann der Pathologe auf diese Weise erkennen.

8. Cytopathologie nutzen

Ansprechpartner

Es gibt verschiedene Gründe, sich näher über eine Untersuchung mit Cytopathologie zu informieren: Bei manchen Interessierten wurde bereits eine Krebserkrankung festgestellt, andere haben selbst eine verdächtige Veränderung entdeckt, gehören zu einer Risikogruppe oder wollen sich vorsorglich untersuchen lassen.

In jedem Fall sollte zunächst geklärt werden, ob Cytopathologie in der betroffenen Körperregion grundsätzlich anwendbar und sinnvoll ist. Hierzu geben die Kapitel 5 bis 7 dieses Buches Auskunft. Anschließend sollte der Patient die gewünschte Untersuchung zunächst mit seinem Hausarzt oder dem zurzeit behandelnden Arzt besprechen. Ist eine spezielle Körperregion wie das Auge, die Lunge oder die Genitalien betroffen, können auch direkt die

entsprechenden Spezialisten – also Augenarzt, Lungenfacharzt, HNO-Arzt, Urologe oder Gynäkologe – konsultiert werden.

Hält der Arzt eine cytologische Diagnostik grundsätzlich für sinnvoll, so wird er mit dem Patienten zunächst die geeignete Zellentnahme besprechen. In manchen Fällen, zum Beispiel bei Schleimhautabstrichen oder Punktionen oberflächlicher Knoten, ist sie sofort möglich. Für aufwändigere Verfahren, wie etwa eine Endoskopie, muss ein eigener Termin vereinbart werden, und der Patient wird möglicherweise an einen Facharzt überwiesen.

Rät der Arzt von einer Untersuchung mit Cytopathologie ab, so wird er dem Patienten dafür meist plausible Gründe nennen. Viele davon sind auch in diesem Buch



Die Möglichkeit einer cytologischen Untersuchung sollten Patienten zunächst mit ihrem Hausarzt oder dem behandelnden Arzt besprechen.

beschrieben (zum Beispiel auf S. 24). Es gibt jedoch auch eine Reihe von Vorbehalten, die sich entkräften lassen – sie werden im folgenden Kasten besprochen.

Will der Arzt sich zunächst weiter über die noch wenig verbreiteten cytologischen Untersuchungsmethoden informieren, so kann er auf die in Kapitel 9 und 10 genann-

ten Informationsquellen zurückgreifen oder sich direkt mit einem Cytopathologen in Verbindung setzen.

Lehnt der Arzt eine cytologische Untersuchung aus Gründen ab, die nicht nachvollziehbar sind, sollten Patienten sich nicht scheuen, die Meinung eines zweiten Mediziners einzuholen.

Häufige Argumente gegen Cytopathologie

Die Untersuchung von Zellen ist grundsätzlich der von Gewebe unterlegen.

Dieses Argument ist falsch und trifft vor allem dann nicht zu, wenn über die mikroskopische Begutachtung hinaus weitere Verfahren wie DNS-Bildcytomtrie, In situ-Hybridisierung oder Immuncytochemie angewandt werden. Die ersten beiden sind cytologisch sogar besser anwendbar, weil die untersuchten Zellen hier im Gegensatz zur Histologie nicht angeschnitten sind. Schlechtere Ergebnisse im Vergleich zu Histologie können auch daran liegen, dass die Zellen nicht fachgerecht entnommen und aufbereitet wurden.

Eine Diagnose an Zellen kann nie so genau sein wie an Gewebe.

Dies stimmt, spricht aber nicht gegen die Cytopathologie. Tatsächlich lassen sich die meisten Tumoren erst nach ihrer chirurgischen Entfernung endgültig typisieren. Zuvor hat die cytologische Diagnose aber oft bereits zum Entschluss zu einer

Operation beigetragen. Dabei muss sie den Tumor meist nicht bis in alle Feinheiten klassifizieren. Wichtig ist vielmehr, ob eine Operation oder Bestrahlung grundsätzlich notwendig ist, oder nicht. Ob diese Entscheidung aufgrund der cytologischen Untersuchung gefällt werden kann, müssen behandelnder Arzt und Pathologe gemeinsam entscheiden.

Wenige Zellen reichen für eine sichere Diagnose nicht aus.

Dies ist falsch. Die Zellentnahme per Abstrich erfolgt in der Regel sogar großflächiger und damit repräsentativer als die Gewebeentnahme durch eine Biopsie. Zellen lassen sich ohne Probleme an mehreren Stellen zugleich entnehmen, was bei Biopsien aufwändig und für den Patienten belastend ist. Nur selten ist die Zahl der entnommenen Zellen problematisch, in solchen Fällen ermöglichen cytologische Hilfsmethoden wie die Immuncytochemie häufig trotzdem eine Diagnose.

Fortsetzung S. 78



Bei der „Mikromanipulation“ werden einzelne Zellen für eine Analyse mit der Polymerase-Ketten-Reaktion mit einer Nadel (l.) gelöst und in eine Kanüle (r.) gesaugt.² Durch die Analyse der gewonnenen DNS wird die Diagnose sicherer.

Einer negativen cytologischen Diagnose kann man keinen Glauben schenken.

Dies trifft nur dann zu, wenn die Zellprobe unzureichend war. In diesem Fall muss entweder die Zellentnahme wiederholt oder stattdessen Gewebe gewonnen werden. Wenn man die technisch unzureichenden Proben nicht einbezieht, dann ist der negative Prädiktionswert cytologischer Diagnostik sehr hoch. Negative cytologische Diagnosen sollten aber durch andere Untersuchungsmethoden bestätigt werden.

Die Zellentnahme von Schleimhäuten lässt tiefere Schichten unberücksichtigt.

Dieses Argument trifft nur auf die Schleimhäute von Magen und Darm zu,

für die Cytopathologie ohnehin nicht genutzt wird. Bei den Schleimhäuten der Augen, des Mundes, der Bronchien, der Speiseröhre und der Genitalien wandern alle Zellen der tiefsten Schicht (Parabasalzellen) innerhalb einer Woche an die Oberfläche. Daher sind hier auch oberflächliche Zellen repräsentativ.

Bei einer Punktion können Krebszellen über den Stichkanal verbreitet werden.

Sofern diese Gefahr überhaupt besteht, ist sie sehr gering. Über die Entstehung von Metastasen durch Punktionen gibt es keine verlässlichen Studien, nur vereinzelt sind solche Fälle berichtet worden. Bei Lungenkrebs beträgt die Rate zum Beispiel 0,08 Prozent.¹ Da aber meist auf eine Diagnose die Therapie des Krebses

folgt, wird eine Metastase entweder entfernt oder mitbehandelt. Ausnahmen sind manche Organe der Körperhöhlen: Bei Rippenfelltumoren wird der Stichkanal vorsichtshalber bestrahlt, Tumoren der Niere und Eierstöcke werden nicht punktiert, weil hier tatsächlich eine Verschleppung in die Bauchhöhle möglich wäre. Im übrigen besteht die Gefahr theoretisch auch bei Biopsien, aber hier ist ebenfalls kein erhöhtes Risiko bekannt

Wenn die Cytopathologie wirklich so gut ist, müsste sie viel bekannter sein.

Die mangelnde Verbreitung der Cytopathologie hängt vor allem damit zusammen, dass sie in Deutschland bis vor kurzem schlechter entlohnt wurde und zugleich wesentlich zeitaufwändiger ist, als die Untersuchung von Gewebe (siehe S. 81). Hinzu kommt eine schlechte Ausbildungssituation für cytologisches Personal (siehe S. 23) und eine mangelnde Bekanntheit der Cytopathologie auch unter Ärzten. In vielen anderen Ländern und in der internationalen Wissenschaft ist Cytopathologie aber seit langem eine etablierte Methode

Kosten

Kosten für den Patienten

Für Patienten entstehen durch cytologische Untersuchungen in der Regel keine zusätzlichen Kosten. Grundsätzlich haben sowohl Kassen- als auch Privatpatienten Anspruch auf alle in den Gebührenordnungen

für Ärzte aufgeführten cytologischen Methoden. Dazu gehört derzeit jede mikroskopische Untersuchung von Zellen, hinzu kommen, wenn nötig, weitere Analysen mit Hilfe von DNS-Bildcytometrie,



Zahlstelle an der Uniklinik Düsseldorf: Für die Nutzung von Cytopathologie müssen Patienten in der Regel keine zusätzlichen Gebühren entrichten.

Immuncytochemie, In situ-Hybridisierung oder Polymerase-Ketten-Reaktion.

Die wichtigste Voraussetzung für eine Übernahme der Kosten durch die Krankenkasse ist, dass der behandelnde Arzt die Untersuchung für notwendig hält und einem Pathologen den entsprechenden Auftrag erteilt. Wünscht der Patient cytologische Untersuchungen, die kein behandelnder Arzt empfohlen hat, so muss er

diese selbst bezahlen. Bei Kassenpatienten zählen diese Untersuchungen zu den so genannten IGEL-Leistungen (Individuelle Gesundheitsleistungen), bei Privatpatienten wird nach der Gebührenordnung für Ärzte abgerechnet.

Aktuelle Kostentabellen zu cytologischen Leistungen und Vergleiche mit histologischen Untersuchungen finden sich unter www.sanfte-krebsdiagnostik.de.

Kosten für das Gesundheitssystem

Was die Kosten der Cytopathologie für die Allgemeinheit betrifft, so gibt es eine gute und eine schlechte Nachricht. Die gute: In einem Gesundheitssystem mit zunehmend knappen Mitteln hilft Cytopathologie Kosten zu sparen. Denn eine Zellentnahme erfordert meist nicht mehr als ein Plastikbürstchen, während bei einer Gewebeentnahme Kosten für Betäubungsmittel, Nahtmaterial und Nachkontrollen anfallen.

Wie in diesem Buch an verschiedenen Stellen beschrieben wird, können die Ärzte nach einer cytologischen Untersuchung außerdem in vielen Fällen auf aufwändige Eingriffe und Operationen verzichten. Da medizinische Leistungen von den Krankenkassen zunehmend allein nach der letztlichen Diagnose entlohnt werden, ist diese Vermeidung unnötiger Behandlungsschritte auch für Kliniken von Vorteil.

Die schlechte Nachricht lautet, dass Mediziner bislang wenig Anreize haben, Cytopathologie anzuwenden. Untersuchungen mit Biopsien oder vorsorgliche Operati-

onen sind seit langer Zeit gebräuchlich, damit vertrauter und für viele Ärzte auch gewinnbringender als eine Zellentnahme, für die sie mit gerade einmal 3,66 Euro entlohnt werden.³ Dass die vergleichsweise „unspektakuläre“ Überprüfung von Zellen zum Teil bessere Ergebnisse als ein operativer Eingriff bringt, ist zudem sowohl in der Öffentlichkeit als auch unter Mediziner nur ungenügend bekannt.

Aber auch die Pathologen selbst hatten bislang wenig Grund, sich für eine stärkere Nutzung cytologischer Methoden einzusetzen. Bis zum Jahr 2005 wurde eine Untersuchung von Zellen gemäß der Gebührenordnung für Kassenärzte deutlich schlechter bezahlt, als die Untersuchung von Gewebe. Es überrascht daher nicht, dass sich bisher nur wenige Pathologen in Deutschland auf Cytopathologie spezialisiert haben.

Seit 2005 zahlen die Krankenkassen zwar für cytologische Leistungen genauso viel wie für Histologie, allerdings liegt die

Wenn durch cytologische Diagnosen unnötige Operationen vermieden werden können, nützt dies nicht nur den Patienten, sondern spart auch erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem.



Vergütung für die Analyse von Zellen wie Gewebe nun gerade einmal bei 5,05 Euro. Diese Summe ist nicht nur angesichts der zum Teil aufwändigen Untersuchungsverfahren sehr gering, sie lohnt sich für die Cytopathologie auch besonders wenig. Denn die Kontrolle einer Zellprobe im Mikroskop ist in der Regel deutlich zeitaufwändiger als die von Gewebe, da bei Zellen mehrere Ausstriche untersucht werden müssen. Außerdem ist für die Beurteilung zusätzliches Fachwissen erforderlich.

Ein Pathologe arbeitet also länger an einer cytologischen Diagnose, ohne dafür mehr Geld zu erhalten. Da es für solche Untersuchungen feste Budgets der Krankenkassen gibt, wird auch eine höhere Zahl

untersuchter Präparate nicht entsprechend entlohnt. Dass eine bessere Bezahlung zur verstärkten Anwendung von Cytopathologie führen kann, zeigte sich im Bereich der Mundschleimhaut. Seit Zahnärzte laut Gebührenordnung 15 Euro für einen Abstrich erhalten, steigt in Deutschland die Zahl untersuchter Zellproben aus dem Mund.⁴ Damit verbreitet sich eine Methode, die Krebs mit wenig Aufwand und schonender als eine Gewebeentnahme entdecken kann und somit Patienten und Gesundheitssystem zugute kommt.

Wie die folgende Tabelle zeigt, honorieren andere Länder cytologische Untersuchungen bereits heute deutlich besser.

VERGÜTUNG CYTOLOGISCHER DIAGNOSTIK	Deutschland	Österreich	Schweiz
Muttermund-Abstrich	6,60 €	10,90 €	13,25 €
Feinnadelpunktion	5,05 €	37,57 €	93,10 €
Urin	3,55 €	37,57 €	73,75 €

EBM, 2005; LKH Graz, 2006; Tarmed, 2006; Kassenärztliche Vereinigung, 2005

9. Adressen

Patienten und Mediziner, die Cytopathologie nutzen oder sich weiter über ihre Methoden informieren wollen, haben zwei Möglichkeiten: Sie können sich direkt an einen Pathologen wenden, der cytologische Untersuchungen durchführt, oder

einen Verband kontaktieren, der mit Cytopathologie und Krebsdiagnostik befasst ist. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit nennt die folgende Auswahl die Adressen möglicher Ansprechpartner.

Institute und Abteilungen für Cytopathologie

An etwa einem halben Dutzend deutscher Universitätskliniken gibt es eigene Abteilungen oder Institute, die auf Cytopathologie spezialisiert sind. Auch weitere Krankenhäuser und viele niedergelassene Pathologen können cytologische Diagno-

sen stellen. Ihre Adressen erhalten Patienten über die Fachgesellschaften oder unter www.sanfte-krebsdiagnostik.de. Meist kennt außerdem auch der Hausarzt oder der behandelnde Arzt qualifizierte Pathologen.

Lehr- und Forschungsgebiet Pathologie (Zytologie)
Institut für Pathologie am
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen
Tel.: 0241 - 80 89 28 0
www.pathologie.ukaachen.de

Breisacher Straße 115a
79106 Freiburg
Tel.: 0761 - 270 80 57
www.zytologie.org

Institut für Cytopathologie
am Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Tel.: 0211 - 811 8346
[www.med.uni-duesseldorf.de/
cytopathologie/](http://www.med.uni-duesseldorf.de/cytopathologie/)

Funktionsbereich Zytopathologie
Zentrum für Pathologie am
Universitätsklinikum Gießen-Marburg
Langhansstraße 10
35385 Gießen
Tel.: 0641 - 99 41 121
www.uniklinikum-giessen.de/patho/

Sektion Zytopathologie
Pathologisches Institut
am Universtitätsklinikum Freiburg

Funktionsbereich Zytopathologie
am Universitätsklinikum Göttingen
Robert-Koch-Straße 40
37099 Göttingen
Tel: 0551 - 39 86 38
www.zytopath.med.uni-goettingen.de

Forschungsschwerpunkt Zytologie
Institut für Allgemeine Pathologie und
Pathologische Anatomie der Technischen
Universität München
Ismaninger Straße 22
81675 München
Tel. 089 - 41 40 41 61
www.path.med.tu-muenchen.de/

Abteilung für angewandte Zytologie
Pathologisches Institut der Universität
Würzburg
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931 - 20 14 7777
www.uni-wuerzburg.de/pathologie/

Berufsverbände & Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Pathologie
(DGP)
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Tel: 0511 - 532 532 1
[www99.mh-hannover.de/institute/
pathologie/dgp/](http://www99.mh-hannover.de/institute/pathologie/dgp/)

Die von Rudolf Virchow gegründete Gesellschaft kümmert sich um die Förderung von Wissenschaft und Forschung in der Pathologie.

Deutsche Gesellschaft für Zytologie
(DGZ)
Breisacherstraße 115a
79106 Freiburg
Tel.: 0761 - 270 80 57
www.zytologie.org

Interdisziplinäre Organisation zur Zelldiagnostik, in der vor allem Gynäkologen, aber auch Pathologen, Laborärzte, Urologen, Internisten und Biologen zusammengeschlossen sind.

Berufsverband deutscher Pathologen
Postfach 10 03 38
45803 Gelsenkirchen
Tel: 02 09 1 - 55 63 0
www.bv-pathologie.de

Die berufspolitische Interessenvertretung der deutschen Pathologen.

Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger
Ärzte in Deutschland (AZÄD)
Berner Straße 117
60437 Frankfurt am Main
Tel.: 069 - 46 99 40 65
www.azaed.de/

Berufspolitische Interessenvertretung für cytologisch arbeitende Ärzte aller Fachrichtungen.

Berufsverband zytodiagnostisch tätiger
Akademiker in Deutschland e.V.
(BEZAD)
Fritz Reuter Straße 13
17033 Neubrandenburg
0395 - 582 64 19

*Berufspolitische Vertretung, in der cyto-
logisch tätige Biologen organisiert sind.*

Internationale Akademie für Pathologie
(IAP)
Deutsche Sektion
Auguststraße 19-29
53229 Bonn
0228 - 28 24 04
www.iap-bonn.de

*Die Akademie organisiert die Fort- und
Weiterbildung von Pathologen.*

Deutsche Krebsgesellschaft
Steinlestraße 6
60596 Frankfurt am Main
Tel.: 069 - 63 00 96 0
www.deutsche-krebsgesellschaft.de

*In der interdisziplinären Gesellschaft
sind verschiedene Fach- und Berufs-
gruppen zusammengeschlossen, die sich
mit der Krebsbekämpfung beschäftigen.*

Deutsche Krebshilfe
Buschstraße 32
53113 Bonn
Tel: 0228 - 729 900
www.krebshilfe.de

*Die Krebshilfe fördert die Erforschung
der Krankheit und unterstützt Betroffene
und deren Angehörige. Auf der Inter-
netseite finden sich auch Kontakte zu
Selbsthilfegruppen.*

10. Quellen

Fußnoten

Vorwort und Kapitel 1

1. Auswertung der Befunddatenbank des Instituts für Cytopathologie der Universität Düsseldorf in den Jahren 2003 (72,1%) und 2004 (72,6 %).
2. Zu den Gründen für die mangelnde Verbreitung siehe S. 23.
3. Mehr Informationen zum Beruf des Pathologen unter www.bv-pathologie.de.
4. Auch die Schreibweisen Zytologie und Zytopathologie sind gebräuchlich.
5. Müller, 1838.
6. Papanicolaou, 1928.
7. Böcking et al., 1984; Böcking, 1995; Böcking und Nguyen, 2004.
8. Böcking et al., 1985, 1986; Auffermann und Böcking, 1985; Remmerbach et al., 2003, 2004; Maraki et al., 2005a/b.
9. Siehe mehrere Konsensus-Reports der European Society for Analytical Cellular Pathology (ESACP); Böcking et al., 1995.
10. Schmiemann et al., 2005.
11. Die abgebildete Workstation ist eine gemeinsame Entwicklung des Lehrstuhls für Bildverarbeitung an der Rheinisch-Westfälisch Technischen Hochschule Aachen und des Instituts für Cytopathologie an der Universität Düsseldorf.
12. Carpi et al., 1994; Regezi und Sciubba, 1993.
13. Schönnenbeck, 2003.
14. Schönnenbeck, 2003.

Kapitel 2

1. Die Abkürzung steht für *Feinnadelaspirationsbiopsie*. Die Entnahme ist aber auf Grund der äußerst dünnen Nadel nicht mit einer Gewebe-Biopsie vergleichbar.
2. Davey et al., 2006.
3. Carpi et al., 1996; Regezi und Sciubba, 1993; Schmidt und Tötsch, 2006.

Kapitel 3

1. Böcking et al., 1985, 1986, 1998; Böcking und Nguyen 2004; Auffermann und Böcking, 1985; Remmerbach et al., 2003; Maraki et al., 2005b.
2. Remmerbach et al., 2001, 2003; Maraki et al., 2005a.
3. Böcking et al., 1984; Haroske et al., 2001.
4. Tribukait, 1993; Böcking, 1996; Holmberg et al., 2002.

Kapitel 4

1. Für Ansprechpartner bei der Suche nach qualifizierten Pathologen siehe Kapitel 9.

Kapitel 5

1. Rathert und Roth, 1995.
2. Remmerbach et al., 2004.
3. Die Namen der Patienten wurden in sämtlichen Fallbeispielen geändert.
4. Soost und Baur, 1990.
5. Da Zellen mit krankhaft erhöhtem DNS-Gehalt vorlagen; vgl. Grote et al., 2004.
6. Siebert et al., 2006.
7. Der negative Prädiktionswert liegt bei 99,7 Prozent; siehe Petry et al., 2003.
8. Beckmann, 2004.
9. Koch, 2004.
10. Nanda et al., 2000.
11. Cuzik et al., 2003.
12. Davey et al., 2006; Hussein et al., 2005.
13. Dreyer et al., 1997.
14. Mountain, 1997.
15. Henschke et al., 2001.
16. Brenner, 2004.
17. Henschke et al., 2001.
18. Schmiemann et al., 2005.
19. Xing et al., 2005.
20. Schmiemann et al., 2005.

Kapitel 6

1. Auf Grund der besonders scharfen Küche tritt Speiseröhrenkrebs in der chinesischen Provinz Henan sehr häufig auf. Bei Reihenuntersuchungen erreichte die cytologische Diagnostik hier eine Sensitivität von 44 % und eine Spezifität von 99 %. Wang et al., 1997; Roth et al., 1997.
2. Verdächtige Stellen an der Schleimhaut des Kehlkopfes kann ein Bürstenabstrich mit einer Sensitivität von 93,3 % und einer Spezifität von 100 % überprüfen. Malamou-Mitsi et al., 2000.
3. Für die Erkennung des so genannten gastrointestinalen Stromatumoren lässt sich in Kombination mit Immuncytochemie eine Sensitivität und Spezifität von 100 % erreichen. Ando et al., 2002.
4. Trotz geringer Vorerfahrungen liegt die Sensitivität bei der Nebennieren-Punktion bei 100 %, die Spezifität bei 98,1 %. Fassina et al., 2000.

5. Vemuganti et al., 2004; Nadjari et al., 1999; Kallen et al., 2003.
6. Kallen et al., 2003; Donner, 2006; Vemuganti et al., 2004.
7. Donner, 2006.
8. Pro Jahr gibt es 5 100 neue Fälle laut Schön et al., 1995.
9. Shafer et al., 1983.
10. Remmerbach, 2006.
11. Remmerbach et al., 2003; Maraki et al., 2005b.
12. Eveson et al., 2005.
13. Wan et al., 2004.
14. Stennert und Jungehülsing, 2001.
15. Stennert und Jungehülsing, 2001; Atula et al., 1996; Postema et al., 2004.
16. Reiners et al., 2004.
17. Pfannenstiel, 1993.
18. Schmid und Tötsch, 2006.
19. Carpi et al., 1996.
20. Carpi et al., 1996.
21. Solomon et al., 1982; Röher et al., 1987.
22. Dietlein et al., 1999.
23. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2006.
24. Schönnenbeck, 2003.
25. Kato et al., 1983.
26. Die Sensitivität der Computertomografie liegt im Mittelfeld bei 70,6 %, die Spezifität bei 86,3 %. Jolli et al, 1991; Chen et al., 2004.
27. Auskunft Prof. Romuald Joachim Adamek, Chefarzt für Innere Medizin am St. Vinzenz-Krankenhaus in Düsseldorf und DRG-Katalog, 2005.
28. Annema et al., 2004.
29. Kramer et al., 2004.
30. Gefolgt von Infektionen (22 %) und Herzschwächen (12 %). Bedrossian, 1994.
31. Motherby et al., 1999a; Spriggs und Boddington, 1989.
32. DNS-Bildcytometrie erreicht 77,8 %, Immuncytochemie 76,1 %. Motherby et al., 1999a.
33. Pomjanski et al., 2001.
34. Motherby et al., 1999b.
35. Pomjanski et al., 2005.
36. Pomjanski et al., 2001.
37. Pomjanski et al., 2006.
38. 31,4 Prozent; Tan et al., 2005.
39. McGill, 1990.
40. Feinnadelpunktion: 90,4 %, Stanzbiopsie 79,5 %; Schönnenbeck, 2003.
41. Onofre, 2006; 55 Fälle.
42. Die Komplikationsrate der Zellentnahme liegt bei 0 %, zur Komplikationsrate der

- Gewebeentnahme war kein Wert verfügbar. Rösch et al., 2004.
43. Osterheld et al., 2005.
 44. Elek et al., 2005.
 45. Hoshal et al., 2004.
 46. Gegenüber einer Feinnadelpunktion ohne Ultraschallkontrolle verbessert sich die Geamttreffsicherheit um 27 %. Ardengh et al., 2004.
 47. Ryozaawa et al., 2005.
 48. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2006; Zahlen für 2002.
 49. Morgenurin ist ungeeignet, da in diesem die meisten Zellen schon aufgelöst sind.
 50. Jochims, 2002.
 51. Dalquen et al., 2002.
 52. Planz et al., 2001.
 53. Jochims, 2002.
 54. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2006
 55. National Cancer Institute, 2006.
 56. Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe, 2004.
 57. Bis zu 63,6 % laut Rodriguez und Terris, 1998.
 58. Siehe dazu die GEK-Broschüre: „Prostatakrebs, Diagnose und Prognose“, von A. Böcking und W. Samsel, 2005.
 59. Unter Hormonbehandlung kann eine besondere Form des Prostatakarzinoms unter Umständen noch bösartiger („hormontaub“) werden (Tribukait, 1993). Diese Gefahr kann die DNS-Bildcytometrie rechtzeitig erkennen.
 60. Böcking, 2006; Tribukait, 2006.
 61. Konkrete Zahlen zur Treffsicherheit der Histologie waren nicht verfügbar.
 62. Onofre, 2006.

Kapitel 7

1. Böcking et al., 1986.
2. Bollmann et al., 2006.
3. Carlsburg et al., 2001; Schwarz et al., 2004.

Kapitel 8

1. Kato et al., 1983.
2. Das abgebildete Gerät ist eine gemeinsame Entwicklung des Lehrstuhls für Bildverarbeitung an der Rheinisch-Westfälisch Technischen Hochschule Aachen und des Instituts für Cytopathologie an der Universität Düsseldorf.
3. Ebenso wie die folgende Zahl EBM, 2005.
4. Remmerbach et al. 2004; Maraki et al., 2005a.

Literatur

Annema JT, Hoekstra OS, Smit EF, Veselic M, Versteegh MIM, Rabe KF: Towards a minimally invasive staging strategy in NSCLC: analysis of PET positive mediastinal lesions by EUS-FNA. *Lung Cancer* 44, 53-60 (2004)

Ando N, Goto H, Yasumasa N, Hirooka Y, Ohmiya N, Nagasaka T, Hayakawa T: The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastroint Endoscopy* 55, 37-43 (2002)

Ardengh JC, de Paulo GA, Ferrari AP: EUS-guided FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery. *Gastrointest Endosc* 60 (3), 378-384 (2004)

Atula T, Grénman, R, Laippala P, Klemi PJ: Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of parotid gland lesions: Evaluation of 438 biopsies. *Diagn Cytopathol* 15 (3), 185-190 (1996)

Auffermann W, Böcking A: Early detection of precancerous lesions in dysplasias of the lung by rapid DNA-image-cytometry. *Analyt Quant Cytol Histol* 3, 218-226 (1985)

Beckmann MW: Interdisziplinäre S 2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. Hrsg: Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO) Deutsche Krebsgesellschaft, Zuckschwerdt Verlag, München (2004)

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

Böcking A: DNA-measurements. When and why? In: Wied GL, Keebler CM, Rosenthal DL, Schenck U, Somrak TM, Vooijs GP (Hrsg.). Compendium on quality assurance, proficiency testing and workload limitations in clinical cytology. *Tutorials of Cytology*, Chicago, Illinois, USA, 170-188 (1995)

Böcking A: Standardization of diagnostic and prognostic interpretation of DNA histograms obtained by image cytometry. 4th International Conference on Analytical and Quantitative Cytology and Histology, Chicago, Illinois, USA. *Analyt Quant Cytol Histol* 18, 51-52 (1996)

Böcking A: Abklärung plattenepithelialer Dysplasien mittels DNA-Bildzytometrie. *Dtsch Arztebl* 95 (12), A 658-663 (1998a)

Böcking A: Zytopathologie der Prostata. *Pathologe* 19, 53-58 (1998b)

Böcking A: Treffsicherheit der endosonographischen Feinnadelaspirationsbiopsie - Daten der wissenschaftlichen Literatur bis 2004. Vortrag: Endosonographie Update. St. Vinzenz-Krankenhaus Düsseldorf (2005)

Böcking A: DNA-Bildzytometrie-Methode zur Früherkennung und Malignitäts-Grading bösariger Tumoren. In: Samsel W, Böcking A: Prognostische und therapeutische Bedeutung der DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom GEK-Edition: Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 41, Asgard-Verlag, 46-97 (2006)

Böcking A, Adler CP, Common HH, Hilgarth M, Granzen B, Auffermann W: Algorithm for a DNA-cytophotometric diagnosis and grading of malignancy. *Analyt Quant Cytol Histol* 6 (1), 1-8 (1984)

Böcking A, Auffermann W, Vogel H, Schlöndorff G, Goebels R: Diagnosis and grading of malignancy in squamous epithelial lesions of the larynx with DNA cytophotometry. *Cancer* 56 (7), 1601-1604 (1985)

Böcking A, Hilgarth M, Auffermann W, Hack-Werdier C, Fischer-Becker D, von Kalckreuth G: DNA-cytometric diagnosis of prospective malignancy in borderline lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol* 30 (6), 608-615 (1986)

Böcking A, Giroud F, Reith A: Consensus report of the ESACP task force on standardization of diagnostic DNA image cytometry. *Anal Cell Pathol* 8, 67-74 (1995)

Böcking A, Nguyen QVH: Diagnostic and prognostic use of DNA-image-cytometry in cervical squamous intraepithelial lesions and invasive carcinoma. *Cancer Cytopathol* 102 (1), 41-54 (2004)

Böcking A, Samsel W: Prostatakrebs – Diagnose und Prognose. Hrg. Gmünder Ersatz-Kasse GEK, Schwäbisch Gmünd (2005)

Bollmann M, Varnai AD, Griefingholt H, Bankfalvi A, Callenberg H, Speich N, Schmitt C, Bollmann R: Predicting treatment outcome in cervical diseases using liquid-based cytology, dynamic HPV genotyping and DNA cytometry. *Antic Res* 26, 1439-1446 (2006)

Brenner DJ: Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology* 233 (3), 937-938 (2004)

Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe: Prostata: Reine Männersache. Informationen zur Vorsorge und Diagnostik von Prostatakrebs, Braunschweig (2004)

Carpi A, Ferrari E, Toni MG, Sagripanti A, Nicolini A, Coscio GD: Needle aspiration techniques in preoperative selection of patients with thyroid nodules: A long term study. *J Clin Oncol* 14 (5), 1704-1712 (1996)

Cartsburg O, Kersten A, Sundmacher R, Nadjari B, Pomjanski N, Böcking A: Behandlung von plattenepithelialen Carcinomata in situ der Bindehaut (CIN) mit Mitomycin C Augentropfen unter zytologischer und DNA-bildzytometrischer Kontrolle. *Klin. Monatsblätter für Augenheilkunde* 218, 429-434 (2001)

Chen VK, Mohamad A, Eloubeidi A: Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration is superior to lymph node echofeatures: A prospective evaluation of mediastinal and peri-intestinal lymphadenopathy. *Am J Gastroenterol* 99, 628-633 (2004)

Cuzik J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, McGoogan E, Menon U, Terry G, Edwards R, Brooks C, Desai M, Gie C, Ho L, Jacobs I, Pickles C, Sasieni P: Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *The Lancet* 362, 1871-1876 (2003)

Dalquen P, Kleiber B, Grilli B, Herzog M, Bubendorf L, Oberholzer M: DNA image cytometry and fluorescence in situ hybridization for noninvasive detection of urothelial tumors in voided urine. *Cancer Cytopathol* 96 (6), 374-379 (2002)

Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, Saville AM: Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 367, 122-132 (2006)

Dietlein M, Dressler J, Joseph K, Leisner B, Moser E, Reiners C, Rendl J, Schich H, Schober U: Guidelines in thyroid diagnosis. *Nuklearmedizin* 38 (6A), 215-218 (1999)

Donner P: Therapie-Monitoring des Hornhaut- und Bindehautkarzinoms mittels Exfoliativ-Zytologie und DNA-Bildzytometrie. *Med Diss, Med Fak Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* (2006)

Dreyer L, Winther JF, Pukkala E, Andersen A: Avoidable cancers in the nordic countries. Tobacco smoking. *APMIS Suppl* 76, 9-47 (1997)

DRG-Katalog: Gebührenkatalog der Diagnosis Related Groups Deutschland
<[www://g-drug.de](http://www.g-drug.de)> (10.5.2006)

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, Punktwert der Kassenärztlichen Vereinigung

Nordrhein: 2,15 Cent (Mittelwert im vierten Quartal 2005)
<<http://www.ebm2000plus.de/>> (18.05.06)

Elek G, Gyökeres T, Schäfer E, Bural M, Pintér F, Pap A: Early diagnosis of pancreatobiliary duct malignancies by brush cytology and biopsy. *Path Oncol Res* 11 (3), 145-155 (2005)

Epstein JI, Walsh PC, Sanfilippo F: Clinical and cost impact of second-opinion pathology. Review of prostate biopsies prior to radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 20 (7), 851-857 (1996)

Eveson JW, Kusafuka K, Stenman G, Nagao: Pleomorphic adenoma. In: *Pathology & Genetics, Head and Neck Tumours* Ed.: Barnes LL, Eveson JW, Reichert P, Sidransky D. IARC Press, Lyon 254-257 (2005)

Fassina AS, Borsato S, Fedeli U: Fine needle aspiration cytology (FNAC) of adrenal masses. *Cytopathol* 11, 302-311 (2000)

Flehinger BJ, Melamed MR, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WB, Martini H: Early lung cancer detection: Results on the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Memorial Sloan-Kettering study. *Am Rev Respir Dis* 130, 555-560 (1984)

Frost JK, Ball WC, Levin ML, Tockmann MS, Baker RR, Carter D, Eggleston JC, Erozan YS, Gupta PK, Khouri NF, Marsh BR, Stitik FP: Early lung cancer detection: Results on the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the John Hopkins study. *Am Rev Respir Dis* 130, 549-554 (1984)

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut: *Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends*. Saarbrücken, 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe (2006)

Grote HJ, Nguyen VQH, Leick AG, Böcking A: Identification of progressive cervical epithelial cell abnormalities using DNA-image cytometry. *Cancer Cytopathol* 102 (6), 373-379 (2004)

Giuffrida D, Gharib H: Controversies in the management of cold, hot, and occult thyroid nodules. *Am J Med* 99, 642-650 (1995)

Halling KC, King W, Sokolova IA, Meyer RG, Burkhardt HM, Halling AC, Cheville JC, Sebo TJ, Ramakumar S, Stewart CS, Pankratz S, O’Kane DJ, Seelig SA, Lieber M, Jenkins RB: A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the

detection of urothelial carcinoma. *J Urol* 164, 1768-1775 (2000)

Haroske G, Baak JPA, Danielsen H, Giroud F, Gschwendtner A, Oberholzer M, Reith A, Spieler P, Böcking A: Fourth updated ESACP consensus report on diagnostic DNA image cytometry. *Anal Cell Pathol* 23, 89-95 (2001)

Henschke, C I, Naidich, D P, Yankelevitz, D F, McGuinness, G, McCauley, D I, Smith, J P, Libby D, Pasmantier, M, Vazquez, M, Koizumi J, Flieder, D, Altorki, N, Miettinen O S: Early Lung Cancer Action Project. Initial Findings of Repeat Screening. *Cancer* 92, 153-159 (2001)

Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerez P, Häggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlen BJ: A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 347 (11), 781-789 (2002)

Hoshal VL, Benedict MB, David LR, Kulick J: Personal experience with the Whipple operation: outcomes and lessons learned. *Am Surg* 70 (2), 121-126 (2004)

Hussein T, Desai M, Tomlinson A, Kitchener HC: The comparative diagnostic accuracy of conventional and liquid-based cytology in a colposcopic setting. *BJOG* 112, 1542-1546 (2005)

Jochims E: Treffsicherheit der konventionellen Urinzytologie bei Karzinomen der ableitenden Harnwege. *Med Diss, RWTH Aachen* (2002)

Jolly PC, Hutchinson CH, Detterbeck F, Guyton SW, Hofer B, Anderson RP: Routine computed tomographic scans, selective mediastinoscopy, and other factors in evaluation of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102, 266-271 (1991)

Junker K: Histopathologic evaluation of mediastinal lymph nodes in lung cancer. *Lung Cancer* 45 Suppl 2, 579-583 (2004)

Kallen C, Reinhard T, Schilgen G, Carlsburg O, Böcking A, Auw-Hädrich C, Sundmacher R: Atopische Keratokonjunktivitis - Wahrscheinlich ein Risikofaktor für die Entstehung von Bindehautkarzinomen. *Ophthalmol* 100, 808-814 (2003)

Kassenärztliche Vereinigung: Dienstaufgabe der Kassenärztlichen Bundesvereinigung Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Deutscher Ärzte-Verlag (2005)

Kato H, Konaka C, Ono J, Takahashi M, Hayata Y: Cytology of the lung. *Techniques and*

interpretation. Igaku-Shoin, Tokyo – New York (1983)

Koch K: Untersuchungen zur Früherkennung. Stiftung Warentest, Berlin (2005)

Kramer H, van Putten JWG, Post WJ, van Dullemen HM, Bongaerts AHH, Pruim J, Suurmeijer AJH, Kinkenber T, Groen H, Groen HJM: Oesophageal endoscopic ultrasound with fine needle aspiration improves and simplifies the staging of lung cancer. *Thorax* 59, 596-601 (2004)

LKH: Tarif des Universitäts-Klinikums Graz für 2002, <<http://www.lkh-graz.at/>> (18.05.06)

Luke WP, Pearson FG, Todd TRJ, Patterson GA, Cooper JD: Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91, 53-56 (1986)

Malamou-Mitsi VD, Assimakopoulos DA, Goussia A, Pappa L, Skevas AT, Agnantis NJ: Contribution of exfoliative cytology to the diagnosis of laryngeal lesions. *Acta Cytol* 44 (6), 993-999 (2000)

Maraki D, Megahed M, Böcking A, Becker J: Aktuelle Verfahren zur Früherkennung von Mundkrebs und Diagnostik von blasenbildenden Mundschleimhautrekrankungen. *Hessisches Zahnärzte Magazin* 2, 44-54 (2005a)

Maraki D, Hengge U, Becker J, Böcking A: Very early cytologic and DNA-cytometric diagnosis of an in situ carcinoma of an immunosuppressed liver recipient. A case report. *J Oral Pathol Med* 34, 1-3 (2005b)

Mc Gill DB, Rakota J, Zinsmeister AR, Oh BJ: A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterol* 99 (5), 1396-1400 (1990)

Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WB, Martini N: Screening for early lung cancer: Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 86, 44-53 (1984)

Michalik D: Treffsicherheit der Feinnadelaspirationsbiopsie der Leber. *Med Diss, Med Fak Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* (2006)

Miller J, Perumalla C, Heap G: Complications of transrectal versus transperineal prostate biopsy. *ANZ J Surg* 75, 48-50 (2005)

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

Motherby M, Kube M, Friedrichs N, Nadjari B, Knops K, Donner A, Baschiera B, Dalquen P, Böcking A: Immunocytochemistry and DNA-image cytometry in diagnostic effusion cytology. I. Prevalence of markers in tumour cell positive and negative smears. *Anal Cell Pathol* 19, 7-20 (1999b)

Motherby M, Friedrich N, Kube M, Nadjari B, Knops K, Donner A, Baschiera B, Dalquen P, Böcking A: Immunocytochemistry and DNA image cytometry in diagnostic effusion cytology. I. Diagnostic accuracy in equivocal smears. *Anal Cell Pathol* 19, 59-66 (1999a)

Mountain CF: Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 111, 1710-1717 (1997)

Müller J: Über den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste. G Reimer, Berlin (1838)

Nadjari B, Kersten A, Roß B, Motherby H, Krallmann R, Sundmacher R, Böcking A: Cytologic and DNA cytometric diagnosis and therapy monitoring of squamous cell carcinoma in situ and malignant melanoma of the cornea and conjunctiva. *Anal Quant Cytol Histol* 21, 387-396 (1999)

Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB: Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systematic review. *Ann Intern Med* 132, 810-819 (2000)

National Cancer Institute: SEER Cancer Statistics Review 1975-2003
<http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/> (23.6.2006)

Onofre ASC: Immunzytochemische Identifizierung von Primärtumoren aus Lymphknotenmetastasen. Unveröffentlichte Ergebnisse des Instituts für Cytopathologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (2006)

Osterheld MC, Blant SA, Caron L, Braunschweig R, Dorta G, Bouzourne H, Mihaescu A: Digital image DNA cytometry: A useful tool for the evaluation of malignancy in biliary strictures. *Cell Oncol* 27, 255-260 (2005)

Papanicolaou GN: New cancer diagnosis. In: Proc. 3rd Race Betterment Conference. Battle Creek: Race Betterment Fdn., 528 (1928)

Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B, Schopp B, Garbrecht-Buettner S, Davies P, Boehmer G, van den Akker E, Iftner T: Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients, *Brit J Cancer* 88, 1570-1577 (2003)

Pfannenstiel P: Jodmangelstruma Diagnose – Therapie – Prävention. *Dtsch Ärztebl* 90 (15), C 715-720 (1993)

Planz B, Synek C, Deix T, Böcking A, Marberger M: Diagnosis of bladder cancer with urinary cytology, immunocytology and DNA-image-cytometry. *Anal Cell Pathol* 22 (3), 103-109 (2001)

Pomjanski N, Motherby H, Buckstegge B, Knops K, Rohn BL, Böcking A: Early diagnosis of mesothelioma in serous effusions using AgNOR-analysis. *Analyt Quant Cytol Histol* 23 (2), 151-159 (2001)

Pomjanski N, Grote HJ, Doganay P, Schmiemann V, Buckstegge B, Böcking A: Immunocytochemical identification of carcinomas of unknown primary in serous effusions. *Diagn Cytopathol* 33 (5), 309-315 (2005)

Pomjanski N, Grote HJ, Onofre F, Buckstegge B, Knops K, Böcking A: Zytologische Diagnose des malignen Mesothelioms an Körperhöhlenergüssen mit adjuvanten Methoden. Unveröffentlichte Ergebnisse des Instituts für Cytopathologie der Universität Düsseldorf (2006)

Postema RJ, van Velthuisen ML, van den Brekel MWM, Balm AJM, Deterse JL: Accuracy of fine needle aspiration cytology of salivary gland lesions in the Netherlands Cancer Institute. *Head & Neck* 26, 418-424 (2004)

Prasad RRA, Narasimhan R, Sankaran V, Veliath J: Fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of superficial lymphadenopathy: An analysis of 2,418 cases. *Diagn Cytopathol* 15 (5), 382-386 (1996)

Rathert P, Roth S: *Urinzytologie. Praxis und Atlas*, Springer Verlag, 3. Auflage, Heidelberg (1995)

Regezi JA, Sciubba J: *Oral Pathology – Clinical Pathologic Correlations. Other white lesions. Idiopathic Leukoplakia*. Saunders Company, Philadelphia, 104-112 (1993)

Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Dragger PM: Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid* 14 (11), 926-932 (2004)

Remmerbach TW, Weidenbach H, Pomjanski N, Knops K, Mathes S, Hemprich A, Böcking A: Cytologic and DNA cytometric early diagnosis of oral cancer. *Anal Cell Pathol* 22, 211-221 (2001)

Remmerbach T, Weidenbach H, Müller C, Hemprich A, Pomjanski N, Buckstegge B, Böcking A: Diagnostic value of nucleolar organizer regions (AgNORs) in brush biopsies of suspicious lesions of the oral cavity. *Anal Cell Pathol* 25, 139-146 (2003)

Remmerbach T, Mathes SN, Weidenbach H, Hemprich A, Böcking A: Nicht invasive Bürstenbiopsie als innovative Methode in der Früherkennung des Mundhöhlenkarzinoms. *Mund Kiefer Gesichts Chir* 4, 229-236 (2004)

Remmerbach T: Charakterisierung und Evaluation der Bürstenbiopsie einschließlich adjuvanter Biomarker zur Sekundärprävention von Lippen- und Oropharynxkarzinomen. Habilitationsschrift, Universität Leipzig (2006)

Rodriguez LV, Terris MK: Risks and complications of transrectal guided prostate needle biopsy. A prospective study and review of the literature. *J. Urol* 160, 2115-2120 (1998)

Röher HD, Goretzki PE, Wahl RA: Chirurgische Therapie des Schilddrüsenkarzinoms. Schilddrüsenmalignome: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Schattauer, New York (1987)

Rösch T, Hofrichter K, Frimberger E, Meining A, Born P, Weigert N, Allescher HD, Classen M, Barbur M, Schenck U, Werner M: ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? A prospective comparative study. *Gastrointest Endoscopy* 60 (3), 390-396 (2004)

Roth MJ, Liu SF, Dawsey SM, Zhou B, Copeland C, Wang GQ, Solomon D, Baker SG, Giffen CA, Taylor PR: Cytologic detection of esophageal squamous cell carcinoma and precursor lesions using balloon and sponge samplers in asymptomatic adults in Linxian, China. *Cancer* 80 (11), 2047-2059 (1997)

Ryozawa S, Kitoh H, Gondo T, Urayama N, Yamashita H, Ozawa H, Yanai H, Okita K: Usefulness of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 40, 907-911 (2005)

Samsel W, Böcking A: Prognostische und therapeutische Bedeutung der DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom. GEK-Edition, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 41, Asgard-Verlag, St. Augustin (2006)

Schmidt W, Tötsch M: Dünnschichtzytologie der Schilddrüse. Handout Internationale Akademie für Pathologie (IAP), Symposium 17. Februar 2006, Bonn

Schmiemann V, Böcking A, Kazimirek M, Onofre ASC, Gabbert HE, Kappes R, Gerharz CD, Grote HJ: Methylation assay for the diagnosis of lung cancer on bronchial aspirates. A cohort study. *Clin Cancer Res* 11 (21), 7728-7734 (2005)

Schön D, Betz J, Hoffmeister H: Bevölkerungsbezogene Krebsregister in der Bundesrepublik Deutschland, Robert Koch-Institut, Berlin (1995)

Schönnenbeck I: Stellenwert der Feinnadelaspirationsbiopsie im Vergleich zur Stanzbiopsie bei der Abklärung thorakaler und abdomineller Raumforderungen. *Med Diss, Med Fak Heinrich-Heine-Universität* (2003)

Schreiber G, McCrory DC: Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Summary of published evidence. *Chest* 123 (1), 115-128 (2003)

Schwarz F, Maraki D, Bieling K, Becker J, Böcking A: Diagnostische Bedeutung der Exfoliativzytologie und DNA-Bildzytometrie im Rahmen der laserchirurgischen Abtragung oraler Leukoplakien. *Laser Zahnheilkunde* 4, 227-233 (2004)

Shafer, WG, Hine, MK, Levy, BM (Hrsg.): A Textbook of Oral Pathology, 14th ed., W B Saunders Company, Philadelphia (1983)

Siebert U, Sroczyński G, Hillemanns P, Engel J, Stabenow R, Stegmaier C, Voigt K, Gibis B, Hölzel D, Goldie SJ: The German cervical cancer screening model: development and validation of a decision-analytic model for cervical cancer screening in Germany. *Europ J of Public Health* 16 (2), 185-192 (2006)

Siewert B, Kruskal JB, Kelly D, Sosna J, Kane RA: Utility and safety of ultrasound-guided fine-needle aspiration of salivary gland masses including a cytologist's review. *J Ultrasound Med* 23 (6), 777-783 (2004)

Solomon DH, Keeler EB: Cost-effective analysis of the evaluation of thyroid nodule. *Ann Intern Med* 96, 227 (1982)

Soost HJ, Baur S: Gynäkologische Zytodiagnostik, Lehrbuch und Atlas, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1990)

Spriggs AI, Boddington MM: Atlas of serous fluid cytopathology. A guide to the cells of pleural, pericardial, peritoneal and hydrocele fluids. In: *Current Histopathology Series*,

Vol 14. (1989)

Stennert E, Jungehülsing M: Chirurgie der Glandula parotis einschließlich rekonstruktiver Fazialis-Chirurgie: Standard und Qualitätssicherung. *Laryngo-Rhino-Orol* 80 Suppl 1, 156-197 (2001)

Stewart CJ, MacKenzie K, Mc Garry GW, Mowat A: Fine-needle aspiration cytology of salivary gland: a review of 341 cases. *Diagn Cytopathol* 22 (3), 139-146 (2000)

Sun XR, Wang J, Garner D, Palcic B: Detection of cervical cancer and high grade neoplastic lesions by a combination of liquid-based sampling preparation and DNA measurements using automated image cytometry. *Cell Oncol* 27, 33-41 (2005)

Tan KT, Rajan DK, Kachura JR, Haveens E, Simons ME, Ho CS: Pain after percutaneous liver biopsy for diffuse hepatic disease: a randomized trial comparing subcostal and intercostals approaches. *J Vasc Interv Radiol* 16 (9), 1215-1219 (2005)

Tarmed: Tarifsysteem für die Schweiz, <<http://www.tarmed.ch/>> (18.05.06)

Tribukait B: Nuclear deoxyribonucleic acid determination in patients with prostate carcinomas: Clinical research and application. *Eur Urol* 23 (suppl 2), 64-76 (1993)

Tribukait B: Klinische Bedeutung der DNA-Durchflusszytometrie beim Prostatakarzinom. In: Samsel W, Böcking A: Prognostische und therapeutische Bedeutung der DNA-Zytometrie beim Prostatakarzinom. GEK-Edition: Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 41, Asgard-Verlag, St. Augustin, 115-133 (2006)

Vemuganti GK, Naik MN, Honavar SG, Sekhar GC: Rapid intraoperative diagnosis of tumors of the eye and orbit by squash and imprint cytology. *Ophthalmol* 111 (5), 1009-1015 (2004)

Wan YL, Chan SC, Chen YL, Cheung YC, Lui KW, Wong HE, Hsueh C, See LC: Ultrasonography-guided core-needle biopsy of parotid masses. *AM J Neuroradiol* 25 (9), 1608-16012 (2004)

Wang HH, Sovie S, Zeroogian JM, Spechler SJ, Goval RK, Antonioli DA: Value of cytology in detecting intestinal metaplasia and associated dysplasia at the gastroesophageal junction. *Hum Pathol* 28 (4), 465-471 (1997)

Xing S, Khanavkar B, Nakhosteen JA, Atay Z, Jöckel KH, Marek W: Predictive value of image cytometry for diagnosis of lung cancer in heavy smokers. *Eur Respir J* 25, 956-963 (2005)

Fachausdrücke

Abstrich Entnahme von oberflächlichen, losen Zellen einer Schleimhaut mit Hilfe einer kleinen Bürste, eines Spatels oder eines Watteträgers. Siehe S. 27

Adenom Ein gutartiger Tumor des Drüsengewebes, zum Beispiel an der Schilddrüse. Siehe S. 52

AgNOR Mit Silbernitrat angefärbte Strukturen in den Kernkörperchen (Nukleolen) der Zellkerne, die an der Synthese von Eiweißen beteiligt sind. Bei der AgNOR-Analyse werden Zahl oder Fläche der AgNORs überprüft, da sie ein Hinweis auf Krebs sein können. Siehe S. 16

Aneuploidie Fehlerhafter Chromosomensatz. Bei einer *numerischen Aneuploidie* liegen zu viele oder zu wenige Chromosomen vor, bei einer *strukturellen Aneuploidie* sind die Chromosomen krankhaft verändert. Durch Aneuploidie kann eine gesunde Zelle zu einer Krebszelle werden. Siehe S. 14

Antigen Eiweißmolekül, gegen das Immunzellen (Lymphozyten) spezifische Antikörper herstellen können, um es unschädlich zu machen. Siehe S. 17

Antikörper Von Immunzellen (Lymphozyten) gebildetes Eiweißmolekül, welches sich spezifisch mit einem anderen, als Antigen wirkenden Eiweißmolekül verbindet, um es unschädlich zu machen. Siehe S. 17

Ausstrich Übertragung von Zellen eines Abstriches an einem Watteträger, Bürstchen oder Spatel auf einen Glasobjektträger zur mikroskopischen Untersuchung. Siehe S. 28

Biopsie In der Regel Entnahme von Gewebe aus dem Körper. Man unterscheidet Knipsbiopsien mit einer Zange, Messerbiopsien mit einem Skalpell und Stanzbiopsien mit einer Hohlnadel. Auch Zellentnahmen werden zum Teil als Biopsie bezeichnet. Siehe S. 12

Borderline-Tumor Geschwulst, deren biologisches Verhalten (gutartig oder bösartig) an Zell- oder Gewebeproben nicht sicher geklärt werden kann. Siehe S. 32

Bösartig Eigenschaft eines Tumors, schnell zu wachsen, Metastasen zu bilden und dadurch lebensbedrohlich zu sein. Siehe S. 13

Cytologie Lehre von den Zellen (von griechisch cyto = Zelle). Auch Kurzform für Cytopathologie. Siehe S. 12

Cytopathologie Lehre von der Erkennung von Krankheiten an Zellen. Siehe S. 12

Cytoplasma Zellflüssigkeit, die den Zellkern umgibt. Siehe S. 14

Chromosomen Fadenförmige Gebilde im Zellkern, in denen die DNS spiralförmig aufgewickelt ist. Jede menschliche Körperzelle enthält zweimal 23 Chromosomen. Siehe S. 14

Dignität Unterscheidung zwischen Gut- und Bösartigkeit von Tumoren. Siehe S. 32

DNS Abkürzung für Desoxyribonukleinsäure, englische Schreibweise: DNA. Die Erbsubstanz, die in den Chromosomen liegt. Siehe S. 14

DNS-Aneuploidie Änderung des DNS-Gehaltes von Zellkernen, der durch die Aneuploidie der Chromosomen hervorgerufen wird. Siehe S. 33

DNS-Bildcytometrie Methode zur Messung der DNS in Zellkernen an mikroskopischen Bildern mit Unterstützung eines Computers. Siehe S. 14

DNS-Sonde Gefärbter Strang DNS, der sich an einen dazu passenden Abschnitt der Erbsubstanz bindet und diesen so markiert. Siehe S. 16

Dysplasie Veränderung der Gestalt von Zellen oder Geweben, die zwar verdächtig auf Krebs sind, diesen aber nicht beweisen. Siehe S. 32

Endoskop Optisches Gerät zur Untersuchung von Hohlräumen im Körper. Bei einer *Endoskopie* führt der Arzt bleistiftdicke, biegsame Glasfaserkabel in den Körper, an deren Ende eine Linse sitzt. So kann er zum Beispiel in die Bronchien blicken (Bronchoskopie) oder den Magen untersuchen (Gastroskopie). Siehe S. 28

Erguss Ungewöhnliche Ansammlung von Flüssigkeit in einer Körperhöhle, die auf Krebs hindeuten kann. Siehe S. 58

EUS-FNAB Abkürzung für Endosonographische Feinnadelaspirationsbiopsie. Die Punktion innerer Organe mit einem Endoskop und der Hilfe von Ultraschall. Siehe S. 28

Falsch-Negativrate Prozentsatz bei der Diagnostik übersehener Kranker. Siehe S. 37

Falsch-Positivrate Prozentsatz von Krankheitsdiagnosen, die sich im nachhinein als falsch herausstellen. Siehe S. 37

Feinnadelpunktion Entnahme von Zellen mit Hilfe einer etwa 0,7 Millimeter dünnen Nadel. Die Feinnadelpunktion wird auch als *Feinnadelaspirationsbiopsie* (FNAB) bezeichnet, ist aber mit weniger Schmerzen und Komplikationen verbunden als Biopsien an Gewebe mit Hohlnadeln. Siehe S. 28

FISH → In situ-Hybridisierung

Flüssigkeitsbasierte Cytologie Neues Verfahren zur Herstellung von mikroskopischen Präparaten gereinigter, einzeln liegender Zellen. Soll eine höhere Treffsicherheit als herkömmliche Ausstriche erzielen. Siehe S. 29

Gesamtreffsicherheit Prozentsatz aller richtigen positiven und negativen Diagnosen. Siehe S. 37

Gewebe Verband zusammenhängender, gleichartiger Zellen, z.B. das schützende Plattenepithel der Haut, das Schleim produzierende Drüsengewebe der Speicheldrüsen oder das Bindegewebe der Sehnen. Siehe S. 12

Grading Benennung der Bösartigkeit von Tumoren anhand eines Malignitätsgrades. Siehe S. 34

Gutartig Eigenschaft eines Tumors, nur langsam zu wachsen, keine Metastasen zu bilden und damit nicht oder nur wenig gefährlich zu sein. Siehe S. 13

Haustierkrebs Umgangssprachliche Bezeichnung für einen nur gering bösartigen Tumor, der für den Patienten auch ohne Behandlung nicht lebensgefährlich wird. Siehe S. 35

Histologie Lehre von den Geweben (von griech. histos = Gewebe). Siehe S. 12

Histogramm Darstellung der Häufigkeit von Messwerten in einer Grafik. Beim *DNS-Histogramm* wird die Menge von DNS in mehreren hundert Zellkernen angegeben. Siehe S. 33

Histopathologie Lehre von der Erkennung von Krankheiten an Gewebe. Siehe S. 12

Immuncytochemie Die Suche nach Tumorzellen oder die Bestimmung des Tumor-Typs über die Färbung bestimmter Antigene in Zellen. Siehe S. 17

Immunhistochemie Bestimmung des Tumor-Typs über die Färbung bestimmter Antigene in Gewebe. Siehe S. 18

In situ-Hybridisierung Farbliche Markierung bestimmter Abschnitte der Erbsubstanz DNS im Mikroskop. Wenn die farbliche Darstellung mit Fluoreszenzlicht erfolgt, spricht man auch von *Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung* (FISH). S. 16

Karzinom Bösartiger Tumor, der von Zellen der Schleimhäute oder der Drüsenzellen ausgeht. Siehe S. 13

Klassifikation Einordnung eines Tumors nach seinem Gewebetyp. Siehe S. 34

Klassifikationsgenauigkeit Prozentsatz von Krebsdiagnosen, deren Einordnung (Klassifikation) sich im Nachhinein als korrekt herausstellt. Siehe S. 37

Komplikationsrate Häufigkeit, mit der es nach einer Behandlung zu unerwünschten Nebenwirkungen wie etwa Blutungen, Infektionen oder behandlungsbedürftigen Schmerzen kommt. Siehe S. 39

Knoten Vermehrung von Gewebe, die sich zum Beispiel als Verhärtung unter der Haut ertasten lässt. Siehe S. 12

Krebs Unkontrolliertes und ungebremstes Wachstum von Zellen, das anderes Gewebe vernichten und Metastasen bilden kann. Siehe S. 13

Leukämie Bösartige Neubildung von Zellen des Blutes. Siehe S. 13

Liquor Flüssigkeit des Gehirns und des Rückenmarks. Siehe S. 26

Lymphom Schwellung eines Lymphknotens, deutet unter Umständen auf Krebs hin. Siehe S. 13

Maligne → bösartig

Malignitätsgrad Am Mikroskop bestimmter Grad der Bösartigkeit eines Tumors. Siehe S. 34

Marker Molekül, das bestimmte Krankheiten anzeigt, etwa ein farblich markierter Antikörper, der sich an ein bestimmtes Antigen bindet und dadurch einen spezifischen Krebstyp anzeigt. Siehe S. 17

Mediastinum → Mittelfell

Metastase In andere Körperregionen verschleppte Zellen eines Primärtumors, die dort

einen neuen, bösartigen Tumor bilden. Siehe S. 13

Mittelfell Raum zwischen den Lungen, in dem das Herz, große Blutgefäße und die Speiseröhre liegen. Siehe S. 56

Multimodale Zellanalyse Abgekürzt MMZA. Automatisiertes Verfahren zur Untersuchung derselben Zelle mit verschiedenen Verfahren, z.B. DNS-Bildcytometrie oder Immunocytochemie. Siehe S. 19

Multiploid In der DNS-Bildcytometrie Bezeichnung für eine stark veränderte DNS-Verteilung. Siehe S. 33

Negativer Prädiktionwert Prozentsatz von zurecht als gesund diagnostizierten Befunden. Siehe S. 37

Panel Auswahl von Antikörpern oder DNS-Sonden mit denen nach einer spezifischen Erkrankung gesucht wird. Siehe S. 17

Pathologe Facharzt für die mikroskopische Untersuchung von Zellen und Geweben, der auch Obduktionen zur Qualitätskontrolle klinischer Diagnosen durchführt. Siehe S. 12

Plattenepithelkarzinom Karzinom, das von den Plattenepithelien, einem Gewebe von Haut und Schleimhäuten stammt.

Peridiploid In der DNS-Bildcytometrie Bezeichnung für eine weitgehend normale Verteilung der DNS, spricht meist für eine gute Prognose. Siehe S. 33

Peritraploid In der DNS-Bildcytometrie Bezeichnung für eine veränderte DNS-Verteilung, die in etwa einem doppelten Chromosomensatz entspricht. Siehe S. 33

Polymerase-Ketten-Reaktion Molekularbiologisches Verfahren, mit dem bestimmte DNS-Abschnitte mithilfe des Enzyms Polymerase für die weitere Untersuchung vermehrt werden. Siehe S. 17

Positiver Prädiktionwert Prozentsatz von Krankheitsdiagnosen, die sich später als korrekt herausstellen. Siehe S. 37

Primärtumor Im Unterschied zu Metastasen der Tumor, von dem eine Krebserkrankung ursprünglich ausging. Siehe S. 13

Probe In der Pathologie eine kleine Menge von Zellen oder Gewebe, die der Pathologe

auf eine Erkrankung hin untersucht. Siehe S. 12

Prostata-spezifisches Antigen Abgekürzt PSA. Eiweiß, welches normalerweise zur Verflüssigung des Spermas beiträgt, in geringen Mengen aber auch ins Blut gerät. Ist es darin verstärkt enthalten, kann dies auf ein Prostatakarzinom hindeuten. Siehe S. 68

Raubtierkrebs Umgangssprachliche Bezeichnung eines bösartigen Tumors, der unbehandelt das Leben des Patienten bedroht. Siehe S. 35

Regressionsgrading Überprüfung des Therapieerfolgs anhand von entnommenen Zellen oder Gewebe. Je mehr geschädigte oder abgestorbene Tumorzellen der Pathologe findet, umso besser hat die Behandlung gewirkt. Siehe S. 73

Review Wissenschaftlicher Übersichtsartikel, welcher aus den Ergebnisse mehrere Studien einen Mittelwert bildet. Siehe S. 39

Rezidiv Wiederkehr eines Tumors nach seiner Behandlung. Siehe S. 74

Ribosomen Aus Ribonukleinsäure bestehende Kügelchen, in denen im Cytoplasma Eiweiße hergestellt werden („Eiweißnämaschinen“). Siehe S. 16

Sarkom Bösartiger, vom Bindegewebe ausgehender Tumor. Siehe S. 13

Schnellschnitt Innerhalb weniger Minuten angefertigtes Präparat mit Gewebe, das während einer Operation untersucht wird, um über das weitere Vorgehen zu entscheiden. Siehe S. 12

Sensitivität Prozentsatz bei der Diagnostik richtig erkannter Kranker unter allen Kranken. Siehe S. 37

Semimaligne Eigenschaft eines Tumors, der weder eindeutig gut- noch bösartig ist. Semimaligne Tumoren zerstören zwar Gewebe, bilden aber keine Metastasen. Siehe S. 32

Spezifität Prozentsatz bei der Diagnostik richtig erkannter Gesunder unter allen Gesunden. Siehe S. 37

Spiegelung Untersuchung von Hohlorganen wie der Lunge mit einem Endoskop. Der Name stammt von kleinen Spiegeln, die früher zur Untersuchung verwendet wurden. Siehe S. 23

Sputum Ausgehusteter Schleim aus den Bronchien. Siehe S. 26

Sputumcytologie Mikroskopische Untersuchung von Sputum zur Früherkennung von Lungenkrebs. Siehe S. 45

Sputumcytometrie Vollautomatische Untersuchung von Sputum zu Früherkennung von Lungenkrebs. Siehe S. 46

Staging Bestimmung der Ausbreitung eines Tumors im Körper. Siehe S. 36

Treffsicherheit Oberbegriff für die Zuverlässigkeit von Diagnosen. Setzt sich aus verschiedenen Kriterien wie Sensitivität, Spezifität oder Klassifikationsgenauigkeit zusammen. Siehe S. 37

Tumor Im weiteren Sinne jede Schwellung eines Organs, im engeren Sinne eine Neubildung von Gewebe, die bösartig und damit Krebs sein kann. Siehe S. 13

Tumorprogression Das Fortschreiten eines Tumors, in dem er sich nicht nur räumlich ausbreitet, sondern sich auch selbst verändert. Siehe S. 35

Typisierung → Klassifikation

Zellen Die kleinsten, für sich lebensfähigen und mikroskopisch sichtbaren Struktureinheiten. Sie bestehen aus Zellkern und Cytoplasma und üben verschiedene Funktionen aus. Siehe S. 12

Zellkern Kugelförmiges Gebilde im Inneren jeder Körperzelle, in welchem die Erbsubstanz DNS fadenförmig liegt. Siehe S. 14

Bildnachweis

S. 14 o.: Christa Scholz / Berliner Medizinhistorisches Museum, S. 22: Patrick Hermans, S. 41: Alina Schade, S. 45 r.: Dora Mitsonia, S. 45 l.: Dr. Alexander Berg, S. 48: Helmut Gevert, S. 55: Nathan Watkins, S. 63: Rasmus Rasmussen, S. 66: Walter Vermeir, S. 69: Wayne Johnson, S. 70: Boston Scientific Corporation, S. 73: Bernhard Timmermann / PMI Universitätsklinikum Düsseldorf, S. 74: Andrei Tchernov, S. 81: Martin Kawalski.