

Zusammenfassung

Der Pleuraerguss ist ein häufiges pneumologisches und interdisziplinäres Problem. In Verbindung mit bildgebenden Basisuntersuchungen bleibt die Ergussprobepunktion zur Transsudat/Exsudat-Diskriminierung der Grundbaustein der Ergussdiagnostik. Die klassischen Light'schen Kriterien, bestehend aus Eiweiß und LDH (beziehungsweise ihr Serumwert-Ratio) erweisen sich hierbei mit einer Genauigkeit von 95% am zuverlässigsten. Die Ergänzung um das Cholesterin zum Tripletttest kann in Einzelfällen zur verbesserten Identifikation der Transsudate genutzt werden. In der Regel lösen nur Exsudate als Hinweis auf direkte pleurale Krankheitsbeteiligung weiteren lokalen Klärungsbedarf aus. Die bakterielle Pleuritis, der maligne Erguss und die tuberkulöse Pleuritis sind die wichtigsten Differenzialdiagnosen. Die Thorakozentese ermöglicht mit einer Vielzahl biochemischer, zytologisch-immunologischer, mikrobiologischer und zunehmend auch innovativer zellbiologischer Marker in ca. 70% (–90%) eine Diagnose oder wesentliche Einengung der Diagnose. Bei der bakteriellen Pleuritis ist die Thorakozentese in Bezug auf lokale Interventionen unmittelbar therapierelevant. Sie liefert ferner eine Plattform für weiterführende bildgebungs- oder endoskopie-gestützte bioptische Untersuchungen, in deren Mittelpunkt die internistische Thorakoskopie (Pleuroskopie) steht. Die gezielte Stanz- oder Nadelbiopsie ist gleichermaßen bei entzündlichen wie malignen Erkrankungen zu 40–70% diagnostisch, thorakoskopisch lässt sich der exsudative Pleuraerguss zu 95% klären. Maligne Ergüsse können so in Kombination mit den weniger invasiven Untersuchungen zu 97% spezifisch diagnostiziert werden, tuberkulöse Ergüsse zu nahezu 100%. Zusätzliche interventionelle Möglichkeiten im Sinne der vollständigen Drainage ±

Abstract

Pleural effusion is a common pneumologic and interdisciplinary problem. Transudate/exudate discrimination of the pleural fluid by thoracentesis remains the diagnostic basic algorithm. Regardless of a number of new markers, classical LIGHT's criteria comprising the pleural fluid protein- and LDH-values (or their serum ratio respectively) reveal the highest potency with an overall accuracy of 95%. Expansion to cholesterol-determination (triplet test) may be helpful to identify transudates in indeterminate cases. The need for further local diagnostic evaluation is then usually restricted to exudates. Bacterial pleurisy, malignant and tuberculous effusion are the principal differential diagnoses. With the use of a variety of conventional biochemical, cytologic, immunologic and microbiologic investigations, thoracentesis will allow- or substantially narrow-diagnosis of exudates in about 70%, with novel cell biological markers in some conditions up to 90%. In bacterial pleurisy thoracentesis provides information directly relevant to management in terms of local interventions. It also constitutes a platform for more invasive imaging- or endoscopy-guided investigations with a focus on medical thoracoscopy (pleuroscopy). Blind needle biopsy is diagnostic in a range of 40–70% both in malignancy and inflammatory disease, thoracoscopy may clarify exudative conditions in about 95%. Thus malignancy may be specifically diagnosed in 97% of cases, tuberculous effusion in virtually 100%. The value of thoracoscopy is augmented by interventional options including complete evacuation of the pleural cavity, eventually followed by talc pleurodesis ("poudrage") in recurrent effusions or adhesiolysis, irrigation and fibrinolysis protocols in certain inflammatory conditions. These combined features as accomplished in local anesthesia on

Serienherausgeber: R. Loddenkemper, W. Frank

Institutsangaben

¹Klinik III, Pneumologie, Johanniterkrankenhaus im Fläming, Treuenbrietzen

Korrespondenzadresse

Wolfgang Frank · Klinik III, Pneumologie · Johanniterkrankenhaus im Fläming · Johanniterstr. 1 · 14929 Treuenbrietzen · E-mail: frank@johanniter-treuenbrietzen.de

Bibliografie

Pneumologie 2004; 58: 777–790 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2004-830084
ISSN 0934-8387

Pleurodese (Talkpoudrage), ggf. auch Lösung von Kammerung und Verklebung ± Fibrinolyse charakterisieren die Thorakoskopie bei Durchführung in Lokalanästhesie auf hohem Sicherheitsniveau auch gegenüber wesentlich aufwendigeren chirurgischen Techniken als Goldstandard im Management der Pleuraergüsse.

a remarkably high safety level characterise medical thoracoscopy as a gold standard tool for the management of pleural disease even in comparison to more elaborate surgical procedures.

Epidemiologie und Einteilung der Pleuraergüsse

Der Erguss ist die häufigste und relativ uniforme Reaktion der Pleura auf unterschiedlichste pathogene Stimuli. Die Pleura ist in ca. 30% aller Erkrankungen, die das respiratorische System betreffen, beteiligt [1], was die besondere pneumologische und interdisziplinäre Herausforderung unterstreicht. Die traditionelle am Eiweißgehalt orientierte Unterscheidung transsudativer von exsudativen Ergüssen erlaubt eine relativ scharfe Abgrenzung indirekter Pleurabeteiligung bei Veränderungen der systemischen Flüssigkeitsbalance von direkter Einbeziehung in Krankheitsprozesse. Dabei ist der Begriff „Pleuritis“ durchaus deckungsgleich mit dem exsudativen Erguss, weil hierzu auch der maligne Erguss („pleuritis carcinomatosa“) gezählt wird.

Epidemiologisch beträgt das Gesamtaufkommen an Pleuraergüssen in den westlichen Industrieländern ca. 300/100 000 [2], wobei eine beträchtliche Dunkelziffer wegen unzulänglicher Erfassung interkurrenter, mäßig ausgedehnter und iatrogenen Ergüsse anzunehmen ist. Bei einem auf Herz-, Leber- und Nieren-erkrankungen zu beziehenden Transsudatanteil von 40–46% [2,3] liegt die rechnerische Wahrscheinlichkeit eines lokal klärungsbedürftigen exsudativen Ergusses in einem gemischt inter-nistischen Krankengut maximal bei 0,6. Innerhalb der exsudativen Ergüsse dominieren mit 40–45% entzündlich-mikrobielle Ätiologien, darunter führend die unspezifisch-bakterielle Pleuritis bzw. der parapneumonische Erguss. Es folgen der maligne Erguss mit 20–30% und mit der überraschend hohen Frequenz von 10–18% der reaktive Erguss bei Thromboembolie [2,3]. Der noch vor wenigen Jahrzehnten als Paradigma der „Pleuritis“ schlechthin aufgefasste tuberkulöse Erguss („pleuritis exsudativa tuberculosa“) spielt heute in den westlichen Industrienationen epidemiologisch mit < 1% der Exsudate nur noch eine untergeordnete Rolle, klinisch-differenzialdiagnostisch bleibt er bedeutsam. Unter „sonstige“ Exsudate werden eine Reihe seltener Ätiologien wie rheumatologische, gastrointestinale Erkrankungen und Asbestpleuritis zusammengefasst, deren Anteil am exsudativen Ergussaufkommen 3–4% kaum übersteigt [2]. Die Kategorie des oft als „difficult to diagnose“ bezeichneten Ergusses setzt sich größtenteils aus ätiologisch schwer einzuordnenden Exsudaten („non-specific pleuritis“) zusammen. Bei definitiv nicht zu klärender Ätiologie spricht man vom idiopathischen Erguss.

Einige physiologische Grundlagen oder wie viel Erguss ist normal?

Die normale Pleura enthält etwa 30–50 ml eines eiweißarmen Transsudats (0,9–1,2 g/dL). Das für die Gleitfunktion wichtige systemisch-kapilläre Ultrafiltrat wird in einem Steady-state-Prozess apikal in die Pleura abgegeben und basal lymphatisch resor-

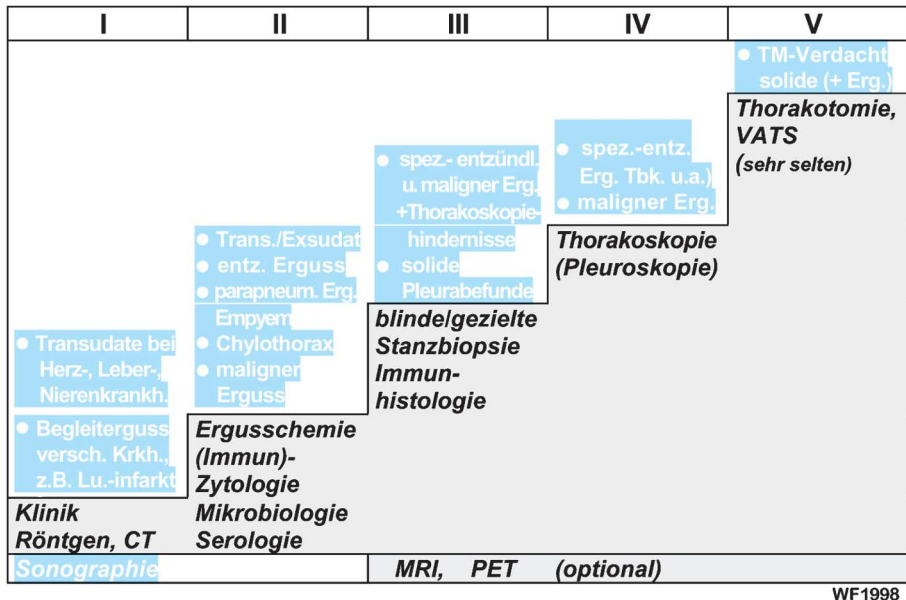
biert. Treibende Kraft für den Flüssigkeitstransfer ist im klassischen Verständnis die Resultante der hydrostatischen und onkotischen Gradienten zwischen der arteriellen und venösen Verlaufsstrecke der parietalen und viszeralen Zirkulation, dem jeweiligen Interstitium sowie dem Pleuraraum selbst. Heute weiß man, dass über diese als Starling-Kräfte bezeichneten Determinanten hinaus ein leistungsfähiges, in den intermesothelialen Mikroporen lokalisiertes unidirektionales Pumpsystem die energetische Voraussetzung für den pleuralen Flüssigkeitstransfer ist [4]. Man hat errechnet, dass die physiologische Basistransportrate von 0,3–0,5 ml/kg KG/Tag um das ca. 20fache (bis zu 700 ml/Tag) kompensatorisch gesteigert werden kann, ohne dass eine Flüssigkeitsretention und mithin ein Pleuraerguss entsteht [4]. Umgekehrt ist aus dem Nachweis eines auch nur kleinen Ergusses bereits auf eine schwere Belastung der physiologischen Regulationsmechanismen zu schließen. Neben den genannten Mechanismen beinhaltet das klassische Konzept der Ergussentstehung beim Exsudat zusätzlich einen Membranfaktor und/oder lymphatische Abflussstörungen als Ursache eines „protein leak“. Der Membranfaktor kann Störungen der Kapillarpermeabilität entzündlicher oder tumoröser Genese ebenso umfassen wie Kapillardestruktion beim hämorrhagischen Erguss („blood leak“). Auch die Obstruktion lymphatischer Abflussbahnen kann tumoröser und entzündlicher Genese sein. Transsudative Ergüsse sind naturgemäß zellarm (< 10³/ml), die unterschiedlich intensive Zellularität des exsudativen Ergusses rekrutiert sich krankheitsspezifisch zu jeweils sehr variablen Anteilen aus der systemischen Zirkulation (Entzündungs-/Blutzellen) und ortständigen Krankheitsprozessen (Mesothelien, Tumorzellen).

Elemente und Probleme der Ergussdiagnostik

Die Konfrontation mit einem Pleuraerguss wirft sequenziell 4 wichtige Fragen auf: (1) muss eine Thorakozentese durchgeführt werden? (2) handelt es sich um ein Transsudat oder Exsudat? (3) welche Ätiologie liegt dem Erguss im Falle eines Exsudats zugrunde? und (4) wann sind welche bioptischen Techniken indiziert? Die dazu erforderlichen diagnostischen Schritte konzentrieren sich ausgehend von elementaren klinischen und bildgebenden Techniken (körperliche Untersuchung, Thoraxübersicht und Sonographie) auf die in dem 5-stufigen Schema der Abb. 1 zusammengefassten biochemischen, mikrobiologischen, immunologischen und zyto-/histologischen Verfahren.

Die Leistungsfähigkeit „nur“-ergussgestützter Diagnostik ist mit einer Aufklärungsquote von ca. 70% (bis zu 90%) nicht zu unterschätzen [5], sie sollte jedoch bei negativen oder inkonsistenten Befunden die zu über 90% diagnosesichernden endoskopisch-bioptischen Verfahren nicht verzögern. Der Beitrag der Bildgebung zur Ergussdiagnostik besteht zum einen in deskriptiven

Abb. 1 Stufenschema der pleuralen Diagnostik.



Kategorien (Verteilung, Kammerung, Verklebungen, Pleuraverdickung) mit Unterstützung bioptisch-interventioneller Techniken im Sinne der Steuerung und Zugänglichkeit („imaging-guidance“), zum anderen in ätiologischen Hinweisen [6]. Ein Beispiel ist der Nachweis von Emboli im Spiral-CT bei den oft schwer zu diagnostizierenden thromboembolisch bedingten Ergüssen. Insofern besteht gerade in Anbetracht der beeindruckenden technischen Fortschritte in der thorakalen Bildgebung keineswegs ein konkurrierendes sondern ein komplementär-synergistisches Verhältnis zu den traditionellen bioptischen Verfahren.

Die wichtigsten Diagnosepfade („diagnostic pathways“) sind in Abb. 2 dargestellt. Die in Tab. 1 aufgelisteten differenzialdiagnostischen Probleme und Fallgruben werden im entsprechenden Kontext diskutiert. Soweit dies anhand begrenzten validen Da-

Tab. 1 Fallgruben und kritische Bereiche in der pleuralen Differenzialdiagnostik (vgl. Abb. 2)

- Transsudat versus Exsudat (Pseudoexsudat!)
- inflammatorische Dysplasie versus Malignität
- sanguinolenter Erguss versus Häm(at)othorax
- chylöser versus pseudochylöser Erguss
- Adenokarzinomatose versus Mesotheliom
- Empyem versus parapneumonischer Erguss
- Empyem versus Lungenabszess
- Pleuritis tuberculosa versus unspezifische Pleuritis
- maligner versus paramaligner Erguss
- seltene und schwer zu diagnostizierende Pleuritiden (Asbest u.a., Erguss bei Lungenembolie)

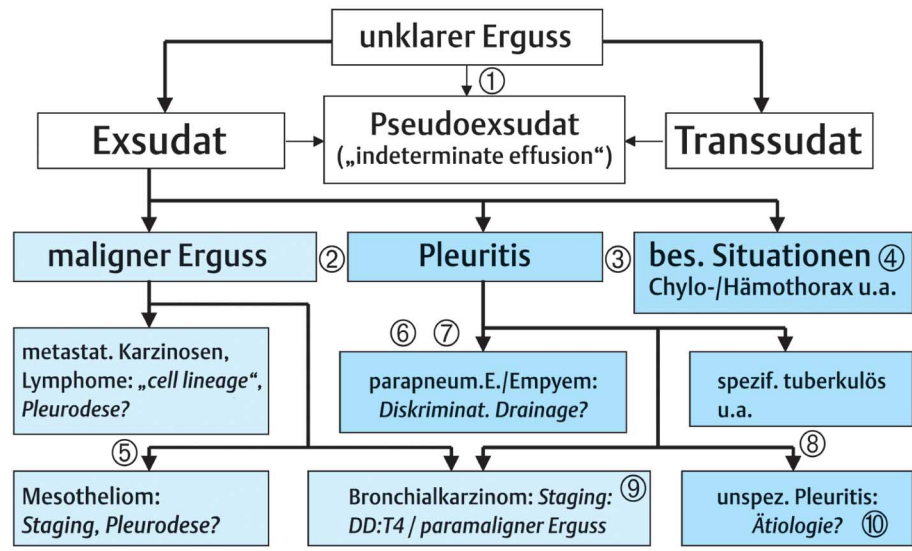


Abb. 2 Diagnosepfade („diagnostic pathways“) beim Pleuraerguss (vgl. Tab. 1).

tenmaterials möglich ist, orientiert sich die Darstellung dabei an den NHLBI-Evidenzkriterien [7].

Thorakozenese-gestützte Diagnostik

Der 1. Schritt: wann und wie sollte eine Pleurapunktion erfolgen?

Die Thorakozenese ist indiziert, sofern eine ausreichende minimale Flüssigkeitsmenge für die sichere Durchführung der Untersuchung vorliegt und nicht gewichtige klinische Umstände für das Vorliegen eines transsudativen Ergusses sprechen. Gegebenenfalls ist bei erfolgloser internistischer Therapie auf die Thorakozenese zurückzukommen. Ein sonographisch oder röntgenologisch darstellbarer Flüssigkeitssaum von ≥ 10 mm in Seitenlage entsprechend einem empirischen Ergussvolumen von ca. 500 ml gilt als Untergrenze für eine sichere Intervention [8]. Die Pleurapunktion wird durch routinemäßige Ultraschallanwendung hinsichtlich Effizienz und Sicherheit zweifellos optimiert, zumal Verklebungen, Verwachsungen und Kammerungen gut erkannt werden können. Die traditionelle bettseitige perkussionsgesteuerte Punktion bleibt jedoch bei ausgedehnten Ergüssen mit mehr als handbreit hoher Dämpfung eine sichere Alternative [9]. Für die Punktion eignen sich zur Verringerung des inneren Verletzungsrisikos relativ kurze aber ausreichend dimensionierte Nadeln (z.B. 4 cm, 19 Gauge = 1,1 mm) um auch visköses Material zu fördern. Artefiziell-hämorrhagisches Punktat ist zu vermeiden. Ursächlich können Fehlpunktion am unteren Rippenrand mit Verletzung des Gefäß-/Nervenbündels oder Lungenverletzung durch zu tiefe Penetration bzw. Adhäsionen sein. Eine Lokalanästhesie oder Sedierung erübrigt sich bei adäquater Punktionstechnik und Patientenführung, da die Punktion nicht das Ausmaß einer Betäubungsstichinzision überschreitet.

Gekammerte Ergüsse erfordern zur ausreichenden Materialgewinnung oft multiple Punktionen, wobei die Ergussqualität in verschiedenen Kompartimenten erheblich variieren kann. Auch die sequenzielle bzw. mehrzeitige Pleurapunktion kann bei erwarteter Veränderung der Ergussqualität (z.B. Übergang vom parapneumonischen Erguss zum Empyem) sinnvoll und notwendig sein. Ansonsten ist sie zu vermeiden, da sie zu unerwünschten Teilverklebungen führt. Ebenso sollte die entnommene Ergussmenge unter dem Akzent der Probepunktion begrenzt bleiben.

Das noch weithin übliche nahezu quantitative „Abpunktieren“ ist weder notwendig noch wünschenswert, da: (1) die Untersuchungsausbeute keineswegs signifikant mit der Zahl der Wiederholungen und der Punktatmenge korreliert, (2) das „Nachlaufen“ dadurch meist nicht verhindert wird, (3) die erzeugten partiellen Adhäsionen etwaige nachfolgende wesentlich effektivere diagnostische und interventionelle Schritte im Sinne der Drainage und Thorakoskopie \pm Pleurodese behindern und (4) das Risiko von Komplikationen beträchtlich zunimmt. Eine auf ≤ 20 ml begrenzte Punktatmenge erfüllt auch für eine umfängliche Ergussdiagnostik alle analytischen Erfordernisse. Sollte aus palliativen Gründen eine Entlastung dennoch indiziert sein, genügt meist eine Begrenzung auf 1 Liter.

Bei doppelseitigen Ergüssen korrelieren die Schlüsselparameter sehr weitgehend ($r \geq 0,78$), so dass eine beidseitige Probepunktion nur in begründeten klinischen Ausnahmefällen angezeigt ist [10]. Die Pleurapunktion ist mit den angegebenen Prämissen, in geübter Hand und ultraschallkontrolliert nahezu komplikationslos. Das Pneumothoraxrisiko bleibt mit $< 5\%$ begrenzt, eine Röntgen- oder Ultraschallkontrolle nach Punktion wird jedoch bei ambulanter Durchführung empfohlen [2, 11].

Der 2. Schritt: Transsudat oder Exsudat?

Makroskopische Beurteilung

Die visuelle Beurteilung führt zur Einordnung des Punktats in die Grundqualitäten (klar/trüb) serös, eitrig (Empyem), chylös, hämorrhagisch und blutig (Hämothorax). Aussehen und Geruch können bereits so diagnostisch oder zumindest diagnoseeinen-gend i.S. des Exsudats sein beim Empyem, komplizierten parapneumonischen Erguss, Chylothorax, Urinothorax und Hämothorax. Sekundär durch Zelldebris getrübt Erguss (parapneumonischer, rheumatischer Erguss) lässt sich von essenzieller biochemischer Trübung (Chylothorax, Pseudochylothorax) mittels Sedimentation und Zentrifugation unterscheiden. Die zuverlässige Unterscheidung zwischen hämorrhagischem Erguss und dem Hämothorax gelingt hingegen oft nur über die Hämoglobin- bzw. Hämatokritbestimmung.

Biochemische Kriterien

Bei der mit Abstand häufigsten Qualität des klar-serösen Ergusses steht die laborgestützte Transsudat/Exsudat-Diskrimination an. Die z.T. noch übliche, klinisch sicher einfache Bestimmung des spez. Gewichtes ($</> 1016$) hat sich als wenig zuverlässig erwiesen und kann nur orientierenden Charakter haben. Das klassische Repertoire (sog. Kriterien nach Light) umfasst den Eiweiß- und LDH-Spiegel, wobei der Bezug auf die individuellen Serumwerte (Plasma/Serum-Quotient) jeweils die diagnostische Genauigkeit verbessert (Evidenzgrad A). Es ergibt sich so global eine Sensitivität von 98% bei einer Spezifität von 77–83% entsprechend einer Genauigkeit von 95% [11–16]. Eine Vielzahl von alternativen und ergänzenden biochemisch-metabolischen, zellulären und inflammativen Markern sind in dieser essenziellen Frage der Ergussdiagnostik vorgeschlagen und geprüft worden einschließlich Albumin, Cholesterin, Malondialdehyd (MDA), Thymidinkinase (TK), lösliche Leukozytenselektine (sLS) und akuten Phasenproteinen wie C-reaktives Protein (CRP), $\alpha 2$ -Makroglobulin (AMG) oder $\alpha 1$ -saures Glykoprotein (AAG).

Als valider, klinisch praktikabler Parameter ist lediglich das Cholesterin fester Bestandteil der Routinediagnostik geworden, welches verglichen mit den Proteinwerten einen Zuwachs der Spezifität auf 91%, aber Einbußen bei der Sensitivität mit 81% erbringt, entsprechend einer globalen Genauigkeit von 83% [13, 14]. Der Vorzug der höheren Spezifität des Cholesterins dürfte in dessen niedermolekularen und damit kolloidosmotisch neutralen Eigenschaften begründet sein, welche im Gegensatz zum Eiweiß eine relative Unempfindlichkeit gegenüber sekundären Flüssigkeitsverschiebungen zwischen Intravasal- und Pleuraraum (z.B. unter Diuretikagabe) bedingen. Anderweitige grundlegend innovative und überlegene Marker für den pleuralen Basialgorithmus sind auch langfristig nicht absehbar. Als Goldstandard empfehlen sich somit nach wie vor die Light'schen Kriterien, wobei in kritischen Einzelfallentscheidungen der Spe-

zifitadvorteil des Cholesterins im Triplet-Test für die verbesserte Identifizierung von Transsudaten genutzt werden kann. Die in zahlreichen Einzelstudien und Metaanalysen validierten Grenzwerte für die einzelnen Parameter sind der Tab. 2 zu entnehmen (Evidenzgrad A) [12 – 16].

Probleme der Basis-Ergussdiagnostik sind mögliche pranalytische Fehler (Protein, LDH, artifizielle hämorrhagische Beimengungen), insbesondere aber das sog. „Pseudoexsudat“ welches chronifizierte und/oder durch diuretische Therapie modifizierte transsudative Ergüsse beschreibt. Dieser Sachverhalt hat erhebliche praktische Bedeutung, da in Anbetracht der Häufigkeit der Herzinsuffizienz die kardiosaluretische Vorbehandlung eher die Regel als die Ausnahme ist. Da grenzwertige Ergussparameter wahrscheinlich auch auf dem Wege überlagernder internistischer Ursachen (Eiweißmangel, Herzinsuffizienz) bei primär exsudativen Ergussmechanismen entstehen können, beschreibt die englische Bezeichnung „indeterminate effusion“ die Situation zutreffender. Die Festlegung der Ergussqualitat kann dann schwierig bis unmöglich sein. Hilfreich in der Identifizierung des Pseudoexsudats ist neben der besonderen Gewichtung des Cholesterins einem Vorschlag R. Light's folgend die Bestimmung des Pleura/Serum Albumingradienten, wobei ein Wert von > 1,2 g/dL für das Vorliegen eines primären Transsudats spricht [6, 10]. Auf die Möglichkeit echter Exsudate („true exudates“) bei kardialen Erkrankungen wurde erst kürzlich hingewiesen [17]. Diese Beobachtungen scheinen sich jedoch auf Patienten mit Zustand nach koronarem Bypass zu beschränken, wobei von den Autoren ursächlich pleurale Lymphabflussstorungen angenommen werden.

Der 3. Schritt: Exsudatdiagnostik – Entzündung oder Tumor? Entzundungskriterien

Für die Differenzialdiagnostik des Exsudats steht ein umfangreiches Programm biochemischer und zytologischer Parameter sowie die mikrobiologische Untersuchung zur Verfügung. Ein erster Schritt besteht in der Erfassung erweiterter aber einfacher biochemischer Parameter wie des Glukosespiegels und des pH. Beide Parameter sind zwar unspezifisch, reflektieren aber den kritisch verminderten Substrataustausch mit der systemischen Zirkulation bei erhöhtem Stoffwechsel und sind so ein Maß für die Schwere bzw. Ausdehnung des pleuralen Prozesses. Gleichsinnig niedrige pH- und Glukosewerte sprechen für hohe metabolische Aktivität und pleurale Substratverarmung. Nach Tab. 3 können so pH-Werte < 7,3 und Glukosewerte < 60 mg/dL die Di-

Tab. 3 Differenzialdiagnose der pleuralen Azidose (pH < 7,3) und Glukoseerniedrigung (< 60 mg/dL)*

Diagnose	pH-Bereich (Inzidenz %)	Glukosekonz. (mg/dL)
Empyem	5,5 – 7,29 (ca. 100)	< 40
rheumatischer Erguss	< 7,0 (80)	0 – 30
maligner Erguss	6,95 – 7,29 (33)	30 – 59
Tuberkulose	7,00 – 7,29 (20)	30 – 59
Lupuspleuritis	7,00 – 7,29 (20)	30 – 59
Ösophagusruptur	< 6 (ca. 100)	< 60

* nach [5]

agnose auf schwere Entzündungszustände (Empyem, Tuberkulose, rheumatischen Erkrankungen) aber auch ausgedehnte Pleurakarzinosen einengen [5].

Beim parapneumonischen Erguss sind sie Teil eines klinisch bewährten diagnostischen und therapeutischen Entscheidungsalgorithmus der nach R. Light zur Unterteilung der bakteriellen Pleuritis in einen unkomplizierten und komplizierten parapneumonischen Erguss führt [18]. Der prädiktive Wert der biochemischen Ergussparameter, insbesondere der pH-Bestimmung mit dem Grenzwert 7,0 (7,2) für diese Differenzierung, ist durch zahlreiche Studien und auch metaanalytisch mit Evidenzgrad B belegt [18 – 22]. Die klinische Relevanz ergibt sich aus der absoluten Indikationsstellung zum aktiven Vorgehen in Form der Drainage- bzw. lokalen Therapie beim Empyem und bei empyemaloger biochemischer Parameterkonstellation entsprechend Tab. 4. Die Indikation zum alternativen chirurgischen Vorgehen mittels VATS oder formeller Thorakotomie bleibt allerdings wegen der geringen Zahl kontrollierter randomisierter Studien mit Evidenzgrad C unscharf definiert [23]. Für ein aktives Vorgehen spricht auch eine intensive neutrophile Granulozytose und ein positiver mikrobieller Befund, der allerdings in verschiedenen Serien beim Empyem mit breiter Streuung im Mittel nur zu 53% (24 – 94%) gelingt [24]. Im eigenen Patientengut (n = 93) lag die Rate bei 74% [25]. Ursächlich hierfür sind wechselnd intensive antibakterielle Vorbehandlung, unterschiedliche Patienten- und Risikoselektion sowie unterschiedliche Materialabnahme- und

Tab. 4 Diagnostik der bakteriellen Pleuritis*

Empyem/komplizierter parapneumonischer Erguss	intermediäre Ergusskriterien	unkomplizierter parapneumonischer Erguss
– manifestes Empyem – Bakterienkultur + – jede Ergussmenge – mono-/multilokular – – LIGHT-Kriterien: Glukose < 40 mg/dl LDH > 1000 IU/dl pH < 7,00 Leukozyten > 15/nl – bronchopl. Fistel	serielle Pleurozentese + klin. Verlauf	– klar-seröser Erguss – Bakterienkultur – – Erguss < ca. 1000 ml – monolokular – LIGHT-Kriterien: Glukose > 60 mg/dl LDH < 1000 IU/dl pH > 7,30 Leukozyten < 10/nl
Drainagetherapie ←		→ Rückbildung

* nach [18 – 22]

Tab. 2 Wichtigste Parameter mit empfohlenen Grenzwerten für die Transsudat/Exsudat-Unterscheidung*

Parameter	Grenzwerte absolut (Transsudat < Exsudat >)	Grenzwerte PF/S** -Ratio (Transsudat < Exsudat >)
Protein	3 g × dL ⁻¹	0,5
LDH	200 IU × dL ⁻¹	0,6
Cholesterin (fakultativ)	60 mg × dL ⁻¹	0,3

* nach [12 – 16]

** Pleuraflussigkeit/Serum

Kultivierungstechniken (insbesondere anaerobe Keime betreffend). Eine relative Indikation zur Drainagetherapie besteht in den intermediären Situationen der Tab. 3. Serielle Pleurapunktionen erleichtern im Zweifelsfall die Festlegung eines Interventionszeitpunkts. Kritische Punkte für die präanalytische Handhabung der Ergussproben und Ergebnis-Reproduzierbarkeit bei bakterieller Pleuritis sind die Vermeidung von Kontamination und der unverzügliche Labortransfer bzw. die Verarbeitung. Bei mikrobiologischen Proben gewährleisten nur kurze Transferzeiten (< 4 Std.) und strikt anaerober Transport in der Originalspritze unter Kühlung adäquate Ergebnisse bei anaeroben Keimen.

Neben der Neutrophilie sind die Lymphozytose und die Eosinophilie des Ergusses häufige klärungsbedürftige Muster. Inflammatorische Zellprofile können unspezifisch mit einer Vielzahl von Ätiologien inklusive Malignität assoziiert sein entsprechend der Übersicht Tab. 5 Sie unterliegen zudem nach Zellzahl und Zusammensetzung einer hohen zeitlichen Variabilität und zusätzlich iatrogenen Beeinflussung, wobei akute Erkrankungen eher mit einer neutrophilen, protrahierte und chronische Prozesse mit einer lymphozytären Reaktion assoziiert sind. Das „Timing“ und die Frequenz der Ergussentnahmen sind daher bei der klinischen Interpretation unbedingt zu berücksichtigen. Dies gilt insbesondere für die Bewertung der pleuralen Eosinophilie, die oft umfangreiche Recherchen nach seltenen Ursachen auslöst, nach S. Sahn jedoch viel häufiger einen iatrogenen Bezug hat [5]. Als ursächlich wird der akute technisch bedingte Blut- oder Luftkontakt der Pleura angesehen [5, 26], wengleich kürzlich eine enge Beziehung zwischen Ergusseosinophilie und wiederholten Punktionen nicht bestätigt werden konnte [27].

Die Diagnose der Tuberkulose aus dem Pleuraerguss stützt sich maßgeblich auf mikrobiologische und semispezifische inflam-

matorische Marker. Eine intensive Lymphozytose (> 80%), hohe LDH- und Eiweißwerte aber niedrige Glukosewerte können hierzu nur erste Hinweise liefern. Auch der mikroskopische bzw. kulturelle TB-Nachweis ist unergiebig und gelingt selbst in umfangreichem Ergussmaterial und nach Zentrifugierung mit breiter Streuung im Mittel nur in 25 % (8–40%) [28]. Wahrscheinlich erfordern positive Kultursergebnisse eine Mindestkeimdichte von 50–1000 Mykobakterien/ml in der Probe [29]. Möglicherweise ist die Ausbeute durch verbesserte Abnahme- und Kultivierungstechnik mittels „bedside“-Beschickung von Flüssigkulturen (BACTEC, MB/Bact, MGIT) bis zu 50% steigerbar [30]. Bei fehlender Lungenbeteiligung verlässt auch die Sputumuntersuchung mit nur 4–7% Sensitivität. Wesentliche innovative Anstöße haben hingegen der Einschluss von semispezifischen Entzündungsmarkern (Interleukinen) und die Einführung der DNA-Amplifikationstechniken (NAAT, PCR) gebracht. Adenosindeaminase (ADA, bzw. subspezifiziert ADA2), ein Makrophagen- und T-Zell-assoziiertes Entzündungsenzym und IFN γ , ein wahrscheinlich bei Tuberkulose klonal von granulobildenden CD4W29+ T-Lymphozyten exprimiertes Zytokin sind gut evaluierte inflammatorische Parameter. Bei einem Cut-off von 47 U/ml im Enzym-Assay für ADA und 140 pg/ml im IFN γ -ELISA-Assay wurden in prospektiven Studien Sensitivitäten von 94–100% und Spezifitäten von 85–90% ermittelt (Evidenzgrad B, Tab. 6) [31–36]. Umfängliche und vor allem hinsichtlich Prävalenz und Prätestwahrscheinlichkeiten genügend breit gestreute klinische Daten und Erfahrungen liegen bislang noch nicht vor, so dass eine abschließende Wertung noch nicht möglich ist.

Molekulare Gensondentechniken (PCR, NAAT) finden zunehmend Eingang in die Tuberkulosedagnostik, so auch beim Erguss. Seit ihrer Einführung in die klinische Diagnostik 1989 ist eine kontinuierliche technische Entwicklung hin zu kommerziellen und standardisierten Kits zu verzeichnen. Das Sampling wurde inzwischen auf fixierte und paraffineingebettete wie auch native Biopate ausgedehnt. Nach jüngsten Ergebnissen bleiben auch unter Verwendung aktueller kommerzieller Assays Einschränkungen und hohe Variabilität im Bereich Sensitivität bestehen bei allerdings optimaler Spezifität, die in der Literatur nur ausnahmsweise < 100% liegt. Ungeachtet der theoretischen

Tab. 5 Differenzialdiagnose inflammatorischer pleuraler Zellprofile*

Diagnose	Kommentar
Lymphozytose (> 80%)	
Tuberkulose	häufigste Ursache
Lymphom	insbes. M. Hodgkin (100% Lympho)
Chylothorax	charakteristisch milchiges Aussehen
rheumatischer Erguss	oft assoziiert mit „trapped lung“
Sarkoidose	sehr selten (> 90% Lympho)
solide Malignome	in ca. 50%, aber < 50% Lympho
Yellow nail-Syndrom	anekdotische Fälle
Eosinophilie (> 10%)	
Pneumo-/Hämorthorax	häufigste Ursache, bis zu 50% Eos!
nach Thorakozentese	verzögert auftretend
Lungenarterienembolie	oft hämorrhagischer Erguss
benigne Asbestpleuritis	bis zu 50% Eos
parasitär u. mykotische Infektionen	insbes. Histo-, Coccidioidomykose
allergische u. immunolog. Erkr.	insbes. Wegener-Granulomatose
Karzinom	selten selbst bei hämorrh. Erguss
Lymphom	M. Hodgkin

* nach Sahn [5]

Tab. 6 Immunologische Parameter in der Diagnostik inflammatorischer Pleuraerkrankungen*

Ätiologie Entität	Parameter	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Tuberkulose	ADA (ADA ₂)	97 (91–100)	91 (81–94)
	Interferon γ	97 (94–100)	98 (91–100)
Empyem	IL-8/IL-1 β	100	96
rheumatoide Arthritis	RF > 1:320 (PS/S > 1)	80	< 90
	ANA > 1:320 (PF/S > 1)	80	100
system. Lupus	C3/4	70	< 90
	LE-Zellen	28	100
pauciimmune Vaskulitiden	c/p-ANCA	50–98	95

* Mittel und Range nach [31–36, 46–48, 64]

Prämisse eines singulären Mikroorganismus als Grunderfordernis eines positiven NAAT offenbaren viele Studien gleichermaßen im Erguss und im Gewebsblock Sensitivitätsschwächen, die offenbar mit der Bazillendichte des Sample-Volumens negativ korrelieren, so dass die keineswegs seltenen paucibazillären Pleuritiden dem Nachweis entgehen können. Nach aktuellsten Daten (Tab. 7) werden mit kommerziellen Amplicons (LCxMTB, AMPLICOR MTB) Sensitivitäten bis zu 81 % erzielt bei 100 % Spezifität [37–45], was gegenüber konventionellen nicht-endoskopischen Techniken einen substanziellen diagnostischen Gewinn darstellt. In der Kombination der NAAT mit ADA konnte kürzlich eine gesteigerte Sensitivität von 87,5 % erzielt werden [46].

Die Rolle und die Vorzüge der NAATs in der Ergussdiagnostik lassen sich damit bei epidemiologisch sehr heterogener Datenlage auf dem Evidenzlevel B wie folgt bewerten: (1) signifikanter Sensitivitätszuwachs in Relation zu konventionellen ungezielten Untersuchungstechniken, (2) rasche kulturunabhängige diagnostische Information, (3) exzellente Spezifität, die nur durch die Möglichkeit einer klinisch inaktiven MTB-Infektion geschmälert wird und (4) epidemiologisch-pathogenetische Informationen im Sinne des „fingerprintings“. Einschränkend werden konventionelle bioptisch-mikrobielle Untersuchungen hierdurch keineswegs obsolet, zumal die TB-Kultur die Referenzuntersuchung für die standardisierte Resistenztestung bleibt.

Bestimmte seltene Ergussformen sind durch Probepunktion zweifelsfrei zu diagnostizieren. Hierzu zählen der Chylothorax, der Pseudochylothorax („Cholesterin-Pleuritis“) und der Hämorthorax. Sie stellen sämtlich keine eigenständigen Krankheitsentitäten dar sondern Komplikationen, Folgezustände oder Epiphänomene hämatologisch-onkologischer, traumatischer oder anekdotischer Systemerkrankungen wie z.B. des Yellow Nail-Syndroms, der Lymphangioliomyomatose, der Amyloidose (Chylo-

thorax) oder von Autoimmun- bzw. rheumatologischen Erkrankungen (Pseudochylothorax). Tab. 8 fasst die definierenden Parameter dieser Entitäten zusammen. Der Nachweis der Pleurabeteiligung bei rheumatischen Erkrankungen, Kollagenosen und Vaskulitiden kann schwierig sein, da die Sensitivität der meisten spezifischen Faktoren einschließlich Komplementfaktoren (u.a. durch unklare Schwellen-Titer) begrenzt ist. Durch die oft hohe Spezifität entsprechend Tab. 6 kann in Einzelfällen wie z.B. bei pauciimmunem, ANCA-positiven Vaskulitiden oder systemischem Lupus erythematodes die Diagnose jedoch zuverlässig gestellt werden [47–49]. Der komplizierende exsudative Pleuraerguss bei Pankreatitis lässt sich durch die Amylasebestimmung klinisch eindeutig zuordnen. Differenzialdiagnostisch gilt es ein metastatisches Adenokarzinom der Parotis und die Ösophagusruptur auszuschließen, wozu sich neben der Klinik die Bestimmung der entsprechenden Isoenzyme eignet. Die gewiss seltene, in die Kategorie „difficult to diagnose“ fallende benigne Asbestpleuritis imponiert als unspezifische Pleuritis und kann trotz einer auffallenden Eosinophilie nur aus dem speziellen klinisch-anamnestischen Kontext und dem Verlauf diagnostiziert werden.

Tumorkriterien

Der Nachweis neoplastischer Zellen im Pleuraerguss stellt ein klassisches Problemfeld der Pleuradiagnostik dar, zudem auch eine herausfordernde und verantwortungsvolle Aufgabe. Vorrangig geht es um die Vermeidung der Fehlinterpretation inflammatorisch aktivierter und transformierter Mesothelien als maligne Zellen [50,51]. Diese Gefahr unterstreicht im Zweifelsfall das zwingende Gebot der immunzytologischen, besser noch bioptisch-histologischen Absicherung. Die Sensitivität der konventionellen Ergusszytologie für solide Tumoren inklusive dem Mesotheliom bemisst sich nach verschiedenen Quellen in der Größenordnung von 40–70%, vereinzelt – zumal beim adenoiden Bronchialkarzinom – findet man Angaben bis zu 87% (Evidenzgrad C, D) [50–54]. Es ist zu vermuten, dass unterschiedliche Patientenselektion für die hohe Variabilität ursächlich ist. Mit Hilfe der Immunzytologie wird eine Sensitivitätsspanne von 70–91 % bei einer Spezifität von 100% postuliert [51,55,56]. Die spezielle Tumordifferenzierung („cell lineage“) stellt das nächststrangige Problemfeld der Zytodiagnostik dar. Eine umfangreiche empirische Palette kommerziell verfügbarer Marker – zumeist mono-

Tab. 7 Wert der Nukleinsäureamplifikations-Techniken (NAAT) in der Diagnostik der tuberkulösen Pleuritis

Erstautor [Referenz 37–45]	Fall-# TB/ non-TB	Amplicor Kit	Sensitivität (%)			Spezifität (%)
			global	Kultur- positiv	Kultur- negativ	
im Erguss						
deWitt	53/31	336 r.squ.	81	–	–	78
Lassence	14/10	IS 6110	60	100	50	100
		65 XD	20	66	8	100
Querol	21/86	IS 6110	81	100	60	98
im Gewebe						
Salian	25/35	IS 6110	73	–	–	100
Marchetti	26/11	IS 6110	80–87	100	73–82	100
Gamboa	67/97	AMTDT	83	–	–	100
Palacios	18/168	LCxMTB	90,4	–	–	98,5
Ruiz-Manzano	57/17	AMTDT/ LCxMTB	80,7	–	–	100
Hasaneen	26/45	IS 986	90	–	–	100

Tab. 8 Seltene Ergussformen: definierende Parameter

Chylothorax – milchig-trüber Erguss zentrifugationsrefraktär – Triglyzeride > 110 mg/dl diagnostisch 50–100 mg/dl → Lipidelektrophorese (Chylomikronen) rasche Entstehung, monolokulär, meist Tumor
Pseudochylothorax – milchig-trüber Erguss, zentrifugationsrefraktär – Cholesterin > 200 mg/ml, Cholesterinkristalle – chronischer Erguss, multilokulär, meist entzündlich
Häm(at)othorax – blutiges Aussehen – Hkt 5–50 % Blutwerte = hämorrhagischer Erguss – Hkt > 50 % Blutwerte = Häm(at)othorax – bis zu 60 % Häm(at)opneumothorax – meist traumatisch, Tumor, hämorrh. Diathese, Cumarine!

klonale Antikörper (Mab) – und Analyse von Zytokeratinmustern ist heute diagnostischer Standard in der Dignitäts- und Artdiagnose malignomverdächtiger Zellen. Die wesentlichen Schwerpunkte dabei sind die zweifelsfreie Differenzierung von (1) reaktiv-transformierten benignen Mesothelzellen, (2) metastatischen Adenokarzinomzellen und (3) autochthonen malignen Zellen (Mesotheliom). Der aktuelle Entwicklungsstand umfasst ein Arsenal innovativer Marker zur Dignitätsdiskriminierung und zur Charakterisierung des Mesothelioms wie in Tab. 9 zusammengefasst einschließlich N-Cadherin, HBME1, Calretinin, AgNOR (Versilberung nukleolusorganisierender Regionen) und NAAT zum Nachweis aberranter Expression von Mucingenen (MUC) bei gleichwohl anhaltender Suche nach neuen, besseren Markern [51, 57, 58]. Die Einschätzung einzelner Marker ist unter Zytologen oft umstritten, Konsens besteht jedoch dahingehend, dass die Diagnostik einer Konfirmations- bzw. Ausschlusssequenz etwa wie in Tab. 10 angegeben folgen sollte [51]. Ungeachtet dessen bleibt festzuhalten, dass in der reinen Zytodiagnostik auch unter Verwendung multipler Marker die Genauigkeit weder der Mesotheliom/Adenokarzinom- noch die der Dignitätsdiskriminierung die Marge von 90% wesentlich überschreitet [51, 59]. Dieser Sachverhalt bildet sich auch im Datenpool des Deutschen Mesotheliomregisters ab, in welchem (mit Stand 2000) die Kategorie A („sicheres Mesotheliom“) nur in 66% der Einträge vergeben war [60].

Der Wert der Bestimmung löslicher Tumormarker im Pleuraerguss wie TPA (Tissue Polypeptide Antigen), CEA, CA 15-3 SCC (Squamous Cell Carcinoma antigen) CYFRA 21, und NSE (Neurone Specific Enolase) hat sich stark relativiert. Sensitivitäten bis maximal 74% und Spezifitäten variierend von 60% bis höchstens 90% rechtfertigen den breiten Einsatz in der Primärdiagnostik nicht mehr, wohl aber individuell im Therapieverlauf [61, 62]. CEA kann hilfreich sein in der Differenzialdiagnose des Adenokarzinoms, insofern Werte > 50 ng/ml das Mesotheliom sicher ausschließen [62, 63].

Von den unspezifisch chemischen Parametern wurde bislang dem pH-Wert und der Glukosebestimmung die größte Bedeutung beigemessen. Danach sind pH-Werte < 7,3 und Glukosewerte < 60 mg/ml mit größerer Tumorlast, kürzerem Überleben und einem schlechteren Pleurodeserfolg korreliert [56]. Eine kürzlich publizierte sorgfältige Metaanalyse lässt allerdings erhebliche Zweifel an der generellen Gültigkeit dieser prädiktiven Aussage aufkommen [64], so dass hierzu unbedingt auch klinisch-onkologische Parameter herangezogen werden sollten.

Tab. 9 Innovative zytochemische Marker für das diffus maligne Mesotheliom

Spezieller Marker	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
HBME1*	< 90	< 90
Calretinin*	100	91
AgNORS**	95	100
N-Cadherin***	100	95
MUC****	86	92

* [51], ** [57], *** [59], **** [58]

Innovative zellbiologische Parameter in der Ergussdiagnostik

Die stürmische Entwicklung der Molekular- und Zellbiologie eröffnet auch für den Pleuraerguss sowohl im Bereich inflammatorischer als auch onkologischer Erkrankungen interessante diagnostische Perspektiven. Eine Auflistung klinischer Forschungsschwerpunkte gibt Tab. 11. Bereits verwertbare Daten und Erfahrungsberichte liegen vor allem entzündungs- und infektionsbezogen vor. Bestimmte Interleukinexpressionen (IL8, IL1β, G-CSF, TNFα) und Komplementaktivierungsprodukte charakterisieren hochspezifisch bakterielle Pleuritiden, im gleichen Sinne sind die Neutrophilen-Elastase (PMN-E) und die Defensine (human neutrophil peptides) zu bewerten, deren Ergusskonzentrationen hochsignifikant mit Neutrophilen (PMN)-chemotaktischen Interleukinen korrelierten [65 – 70]. TNFα könnte sich als klinisch bedeutsamer spezifischer Indikator des komplizierten parapneumonischen Ergusses in Abgrenzung gegen den unkomplizierten erweisen, sofern sich die kürzlich in einer Studie berichteten Leistungsdaten (Sensitivität 78%, Spezifität 89%) reproduzieren lassen [70]. Die CX-Chemokin-Familie mit dem Macrophage Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) und Macrophage Inflammatory Protein 1α (MIP-1α) ist chemotaktisch für Monozyten und reguliert verschiedene monozytär-determinierte Entzündungszustände. Ihre Bestimmung könnte gleichsinnig mit IFNγ bedeutsam für die TB-Diagnostik werden [71]. Hämostaseprodukte (D-Dimere, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor PAI) sind interessant zur Abschätzung und Kontrolle des koagulatorischen Potenzials der Pleura, wobei der prokoagulatorische Abfall der D-Dimere mit zeitgleichem Anstieg von PAI und proinflammatorischer Zytokine (TNFα) zellbiologisch produktive Pleurodesevorgänge signalisiert. Dies konnte bei Pleurodesestudien, kürzlich aber auch im Zusammenhang wiederholter Pleurapunktionen als Grundlage dadurch verursachter incompletter Spontanpleurodesen bei malignen Ergüssen gezeigt werden [72, 73]. Inverse Veränderungen deuten im Gegensatz dazu auf restitutiv-fibrinolytische Prozesse hin. Bei malignen Ergüssen gilt das Hauptinteresse dem VEGF (vascular epithelial growth factor) als Indikator tumorbezogener Neovaskularisation und Gewebsinvasivität. Erhöhte Werte wurden in bis zu 65% in malignen Ergüssen nachgewiesen, allerdings scheinen diese an hohe Tumorlast

Tab. 10 Immunzytochemische Marker in der Differenzial-Diagnose Adenokarzinom versus Mesotheliom*

Marker/Monoklonaler Antikörper (Mab)	Adenokarzinom	Diffuses malignes Mesotheliom
CK (Cytokeratin)	+	+
EMA (Epithelial Membrane Antigen)	+	+
CEA (Carcino Embryonic Antigen)	+/-	-
MOC 31	+/-	-
LeuM1	+/-	-
B72.3	+	-
BerEP4	+	-
CA 19-9	+	-
Calretinin	-	+
E-Cadherin	-	+/-
HBME1	+	+
AgNOR	-	+

* nach [51]

gebunden und damit recht unsensitiv [74, 75]. Unklar ist sowohl die Normwertabgrenzung als auch der „overlap“ durch Koexpression in entzündlich-exsudativen Ergüssen. Der Nachweis der Telomerase-Aktivität über ein PCR-Amplifikations-Protokoll eignet sich möglicherweise ebenfalls als sensitives Malignitätskriterium [76].

Die pleurale Flowzytometrie zur Deskription von T-Lymphozyten-Subpopulationen gehört zum wohletablierten Instrumentarium experimenteller inflammatorischer (insbesondere Tuberkulose), aber auch onkologischer Forschungsprotokolle und hat zellbiologisch-pathogenetisch wertvolle Einblicke erbracht. Die klinische Relevanz der Charakterisierung und Quantifizierung von Subpopulationen ist indes für inflammatorische Erkrankungen und in der Abgrenzung von Malignität bislang nicht evident. Ein interessanter preliminärer Befund ist die Assoziation eines signifikant besseren Überlebens beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom mit niedrigen pleuralen CD4+-counts als Surrogatindikator für weitgehend freie pleuropulmonale Lymphabflussbahnen [77].

Der 4. Schritt: wann biopsische Diagnostik? – Stanzbiopsie („closed needle biopsy“) versus Thorakoskopie (Pleuroskopie)

Technische Aspekte

Die biopsische Diagnostik zielt auf die Gewinnung repräsentativen Materials für die (immun)histologische und/oder mikrobielle Diagnostik von Erkrankungen, die mit hinlänglich spezifischen geweblichen Läsionen assoziiert sind. Die Pleurastanzbiopsie sollte aus Sicherheits- und Effektivitätsgründen möglichst bildgesteuert („imaging-guided“) angewandt werden, unabhängig ob sie gezielt zur Klärung umschriebener Läsionen oder „blind“ beim Vorliegen eines Ergusses durchgeführt wird. Verschiedene Grundtypen von Nadeln der Abb. 3 (Abrams, Ramel, Radja, Cope, Travenol bzw. Tru-Cut) stehen hierfür zur Verfügung. Im Falle der unseres Erachtens aus Gründen des einfacheren Designs, der Handlichkeit und der Ergebnisqualität zu bevorzugenden Tru-Cut Hohl-Schneidnadeln werden diese auch mit einem Spannmehanismus automatisiert angeboten. Sie erlauben allerdings keine Flüssigkeitsaspiration. Einzelheiten des Designs und der Anwendung sind der Abbildung, Übersichten und den Ori-

nalarbeiten zu entnehmen [78–82]. Die Stanzbiopsie wird unter Lokalanästhesie in der Zielregion oder „blind“ üblicherweise im ventro- bis dorsolateralen unteren Brustwandabschnitt durchgeführt. Es gelten ähnliche aber striktere Sicherheitskautele wie für die Thorakozentese. Die Eindringtiefe und der Eingangsort sind die wichtigsten Variablen des Komplikationsprofils (Hämoptoe, Hämothorax, Synkope, Hämatom, Pneumothorax, Leber- oder Milzverletzung). Wenn die Pleurablätter verwachsen und verdickt sind, können auch angrenzende Lungenveränderungen exploriert werden. Die Stanzbiopsie ist mit Komplikationen in 15% (letal 0,09%) definitiv komplikationsträchtiger als die Thorakozentese und keineswegs sicherer als die Thorakoskopie [81]! Mindestens 3 Biopsien sollten gewonnen werden, als optimal gilt die Zahl von 6 Biopsien um mindestens 2 repräsentative Proben sicherzustellen [83].

Die Thorakoskopie ist das zweitwichtigste und nach der Bronchoskopie auch zweitälteste endoskopische Verfahren der Pneumologie (Jacobaeus 1910) [84]. Die bereits ursprünglich in Lokalanästhesie durchgeführte Untersuchung hat mit der Einführung der Videotechnik seit den 80iger-Jahren die eigenständige Entwicklung und den Aufschwung der videoassistierten bzw. minimal-invasiven Thoraxchirurgie unter dem geflügelten Akronym VATS („Video-Assisted-Thoracic-Surgery“) eingeleitet, so dass zur Abgrenzung zu dieser wesentlich aufwendigeren Techniken heute der Vorsatz „internistische“ Thorakoskopie üblich und notwendig geworden ist. Durch die in den vergangenen Jahren vollzogene Aufgabenteilung innerhalb der klassischen Indikationen zur Thorakoskopie hat sich objektiv ein Trend zum Pleuraerguss als Hauptindikation der internistischen Thorakoskopie ergeben, der aktuell mit ca. 90% das Untersuchungsaufkommen beherrscht. Unter diesem Gesichtspunkt sollte zur klareren begrifflichen Abgrenzung zukünftig der bereits historisch geprägte Terminus „Pleuroskopie“ wieder aufgegriffen werden. Die Grundvorzüge der Untersuchung bleiben hiervon unberührt, nämlich die Fähigkeit unter optischer Kontrolle mit geringem Zeit- und logistischem Aufwand in Einlochtechnik und in Lokalanästhesie auf einem bemerkenswert hohen Sicherheitsniveau Gewebeproben mit unübertroffen hoher diagnostischer Ausbeute zu gewinnen. Eine umfassende „State of the art“-Darstellung der Entwicklung und Zukunftsperspektiven der internistischen Thorakoskopie ist jüngst in dieser Zeitschrift erschienen [85].

Die globale Treffgenauigkeit der Thorakoskopie für den unklaren exsudativen Pleuraerguss wurde in einer repräsentativen, gut validierten Studie, bei 1–2 Jahren Kontroll-Intervallen mit 96%, der negativ prädiktive Wert mit 93% ermittelt, entsprechend einer Sensitivität von 91% bei 100% Spezifität [86]. Die Durchführbarkeit setzt allerdings technisch- und sicherheitsbedingt Ablösbarkeit bzw. Non-Adhärenz der Lunge voraus. Die in die Thorakoskopie fest integrierte Pleuradrainage erschließt zugleich auch das effektivste Management der Pleurergüsse mit vollständiger Ergussbeseitigung und Lungenexpansion sowie der Möglichkeit von Anschlussinterventionen im Sinne pleuraler Spülung oder Fibrinolyse, meist aber der Pleurodese. Einzelheiten zum technischen Ablauf sind einschlägigen Übersichtsdarstellungen und Lehrwerken zu entnehmen [87–92]. Die internistische Thorakoskopie ist heute an den meisten Fachabteilungen der Bundesrepublik etabliert [93]. Das zur Thorakoskopie führende Flusschema entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft

Tab. 11 Innovative zellbiologische Marker beim Pleuraerguss

Inflammatorische Marker

- sICAM
- Cadherine, Leukozytenelastase (PMN-E)
- Komplementfaktoren (SC5b-9)
- Selektine (sL-S)
- Interleukine und Chemokine: IL8, IL1-β, IL6, TNFα
- C-X-C-Familie: MCP-1, MIP1
- Lymphozyten-Subpopulationen (NK, T-Zellen)

Hämostaseprodukte

- D-Dimere
- Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI)

Onkologische Marker

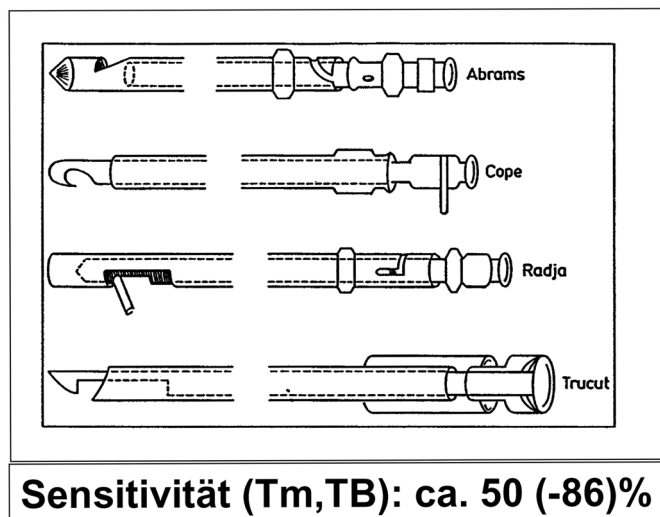
- VEGF, Telomeraseaktivität
- dFGF
- Hyaluron
- zellzyklusassoziierte Proteine

für Pneumologie (DGP) ist in Abb. 4 dargestellt [89,90]. Im Allgemeinen ist die bioptische Pleuradiagnostik aufbauend auf den Basisalgorithmus der Klärung der Exsudate vorbehalten. Komplexe anderweitig nicht zu klärende Situationen und grenzwertige Ergussdaten können jedoch gelegentlich eine thorakoskopische Exploration erfordern. Unter strikter Beachtung von Kontraindikationen und Kautelen (hämorrhagische Diathese, Linksherzinsuffizienz, nicht ergussbezogene respiratorische Insuffizienz) sind schwerwiegende Komplikation mit weniger als 3% (letale Komplikationen 0,01%) sehr selten [89,91]. Eine maligne Interventionskanalkontamination ist realistisch, betrifft aber nur das Mesotheliom und ist durch Präventivbestrahlung vermeidbar [94].

Was leisten die bioptischen Verfahren?

Entzündliche Erkrankungen

Die Domäne der Pleurastanzbiopsie bei entzündlichen Pleuraerkrankungen ist die Pleuritis tuberculosa. Mit der Vorgabe mindestens zweier repräsentativer Biopate ist die Untersuchung in der Kombination Mikrobiologie und Histologie zu etwa 60% diagnostisch [79–82]. In einer der größten Serien (n = 100) setzte sich die Sensitivität von 63% aus 51% positiven Biopsien und 28% positiven Kulturen zusammen [95]. Die in kollektiven Übersichten auffallende Streuung der Ergebnisse von 28–88% (im Mittel 69%) reflektiert in erster Linie eklatante regionale Prävalenzunterschiede (Evidenzgrad C) [2]. Ob die Kombination mit NAAT-Techniken zu substanziiell höherer Ausbeute führt, bleibt abzuwarten. In Anbetracht der beschriebenen Grenzen der NAAT ist hier Skepsis geboten. In der Kombination mit der ADA-Bestimmung wurde kürzlich über 93% Sensitivität bei 100% Spezifität berichtet, Daten, die sich der Effizienz der Thorakoskopie annähern [96]. Einschränkend (vgl. 4.3.1) ist allerdings auch hier eine Hochprävalenzsituation (Südafrika) zu berücksichtigen, darüber hinaus blieben die für die Resistenztestung wichtigen kulturellen Ergebnisse mit 48% positiven Befunden weit hinter den thorakoskopischen Vergleichsdaten (76%) zurück.



Sensitivität (Tm, TB): ca. 50 (-86)%

Abb. 3 Blinde oder bildgebungsgesteuerte Nadelbiopsie. Verschiedene Nadeltypen.

Die Thorakoskopie ist für die Diagnose der Pleuritis tuberculosa extrem sensitiv und führt bereits in 94% zu einer histologischen Diagnose [89]. Auch die kulturelle Ausbeute thorakoskopischer Biopsien ist der kombinierten Erguss- und Stanzbiopataufarbeitung signifikant überlegen. In der Serie von Loddenkemper u. Mitarb. (n = 100) konnte der kulturelle Nachweis entsprechend Tab. 12 mit 78% versus 39% für Erguss und Stanzbiopsie kombiniert exakt verdoppelt werden [95]. Die Kombination von Thorakoskopie, Nadelbiopsie und Ergussdiagnostik führt zu einer Aufklärungsquote von 99% (Evidenzgrad B). Der makroskopisch-endoskopische Befund trägt dabei mit dem charakteristischen Befund oft exzessiver fibrinöser Segel und Septenbildung signifikant zur diagnostischen Effizienz bei, zumal die kulturelle Ausbeute aus diesem Material mit 87% bemerkenswert hoch ist [89,95,97]. Die Möglichkeit der Eröffnung von Kammern und Entfernung dieses Materials dürfte den Therapieerfolg nachhaltig verbessern, auch wenn hierzu keine gesicherten Daten vorliegen. Auch die in 25% alternativ zu beobachtende frühe, fibrinarme sagoartig-granulomatöse Form der TB-Pleuritis kann spezifisch erkannt und optimal bioptiert werden [87,95].

Maligne Erkrankungen

Bei malignen Ergüssen erreicht die „blinde“ Brustwand-Stanzbiopsie eine maximale diagnostische Ausbeute von 70%. Dieser maximale Wert ergibt sich aus thorakoskopisch gefundenen endopleuralen Verteilungsmustern maligner Läsionen auf die parietalen Pleuraanteile [98,99]. Bei bildgebend auflösbaren Einzelläsionen, so beim Mesotheliom sind offenbar Sensitivitäten bis 86% möglich [100]. Der Wert der Stanzbiopsie bei neoplastischen Prozessen kann im Sinne einer Verbesserung der Ergusszytologie definiert werden, ein Effekt der in der Serie von Loddenkemper u. Mitarb. (n = 206) immerhin einen diagnostischen Gewinn von 12% (62 → 74%) erbrachte, in der bedeutend größeren der Mayo-Klinik (n = 414) allerdings nur von 7% (Evidenzgrad C) [53,101].

Die Thorakoskopie ist beim malignen Erguss technisch fast immer durchführbar und zu 95% diagnostisch [88,89,102]. Wenn man entsprechend Tab. 13 und Tab. 14 die Ergebnisse mit denen der weniger invasiven Techniken zusammenführt, lässt sich auch hier – und zwar gleichermaßen für metastatische Karzinomen, Lymphome und für das Mesotheliom – eine Sensitivität von 97% erzielen (Evidenzgrad A) [89,92]. Die Option zur ausgiebigen Gewebentnahme auch für Zusatzuntersuchungen (Immun-

Tab. 12 Sensitivität verschiedener nicht-chirurgischer Methoden beim tuberkulösen Erguss*

Methode	Histologie +	Kultur +	Histologie u./o. Kultur +
Erguss (E)	–	28	28
Nadelbiopsie (N)	38	25	51
E + N	38	39	61
Thorakoskopie (T)	94	76	99
T + N	95	76	99
T + E	94	78	100

* prospektiver simultaner Vergleich, Loddenkemper u. Mitarb. 1983 [95]

Tab. 13 Sensitivität verschiedener nicht-chirurgischer Methoden beim malignen Erguss (n = 206)*

Methode	Sensitivität (%)
Ergusszytologie (Z)	62
Nadelbiopsie (N)	44
Z + N	74
Thorakoskopie	95
T + N	96
T + N + Z	97

* prospektiver simultaner Vergleich, Loddenkemper u. Mitarb. 1983 [53]

Tab. 14 Sensitivität der Thorakoskopie bei verschiedenen malignen Ätiologien*

Methode	Bronchialkarzinom (n = 67)	Extrathorakale Primärtumoren (n = 154)	Diffus malignes Pleuramesoth. (n = 66)	Insgesamt (n = 287)
Ergusszytologie	67	62	58	62
Thorakoskopie	96	95,5	92	95

* prospektiver simultaner Vergleich, Loddenkemper u. Mitarb. 1983 [56]

histochemie, Hormonrezeptoren) und deskriptive, sicherlich expertiseseitige Zusatzbefunde wie hyaline Plaques oder bestimmte gewebliche Proliferationsmerkmale tragen zur optimalen Spezifität bei [102]. Weitere Vorteile bietet die Thorakoskopie im Sinne der Erstellung eines sorgfältigen Stagings beim Mesotheliom und beim Bronchialkarzinom mit unklarem Begleiterguss im Hinblick auf Resektabilität [89, 92, 102, 103]. Wesentliche Schwerpunkte sind beim niedrig-stadiierten Mesotheliom die Frage der Einbeziehung der viszeralen Pleura, beim Bronchialkarzinom die Erkennung des paramalignen Ergusses, mithin der Ausschluss direkter Pleurabeteiligung (T4). Sofern eine chirurgische Option verneint werden muss, kann die Untersuchung in eine palliative Intervention, optimalerweise im Sinne der Pleurodese mittels Talkum-Poudrage überführt werden [89, 104 – 106].

Die Thorakoskopie wird aus diesen Gründen, in Abwägung des geringen Risikoprofils und sofern die technisch-logistischen Voraussetzungen gegeben sind, vom erfahrenen Untersucher gegenüber der vorausgehenden oder alternativen Stanzbiopsie bevorzugt (vgl. Abb. 4). Die für diesen Entscheid maßgeblichen Abwägungskriterien der Tab. 15 weisen der Nadelbiopsie u. a. auch eine Alternativ- oder Reservefunktion bei Nichtdurchführbarkeit der Thorakoskopie zu. Eine wichtige Innovation und Bystander-

Tab. 15 Nadelbiopsie versus Thorakoskopie. Präferenzkriterien

Wann Nadelbiopsie?	Wann Thorakoskopie?
<ul style="list-style-type: none"> - kein Erguss - Pleuraadhäsion - lokalisierbare Läsion - solitäre Makroläsion - BW-penetrierende Läsion - technisch-logistische Thorakoskopiehindernisse (Alternativuntersuchung) 	<ul style="list-style-type: none"> - Erguss - Pleura nicht verklebt - diffuse Läsionen - dissemin. Mikroläsionen - pleural-superfizielle Läsion - Standardtechnik + lokal-therapeutische Optionen (Pleurodese u. a.) (Regeluntersuchung)

funktion kann die Integration der klinischen On-site-Zytologie haben, die eine optimale qualitative und quantitative Steuerung und Evaluierung der Bioptik auf dem Wege der zeitanalog gewonnenen und interpretierten Imprint-Präparate ermöglicht. Die hierzu benötigte und meist nur langfristig zu generierende Expertise kann gegebenenfalls durch telepathologische Internetkommunikation in einem entsprechend strukturierten Netzwerk bereitgestellt bzw. abgesichert werden [107].

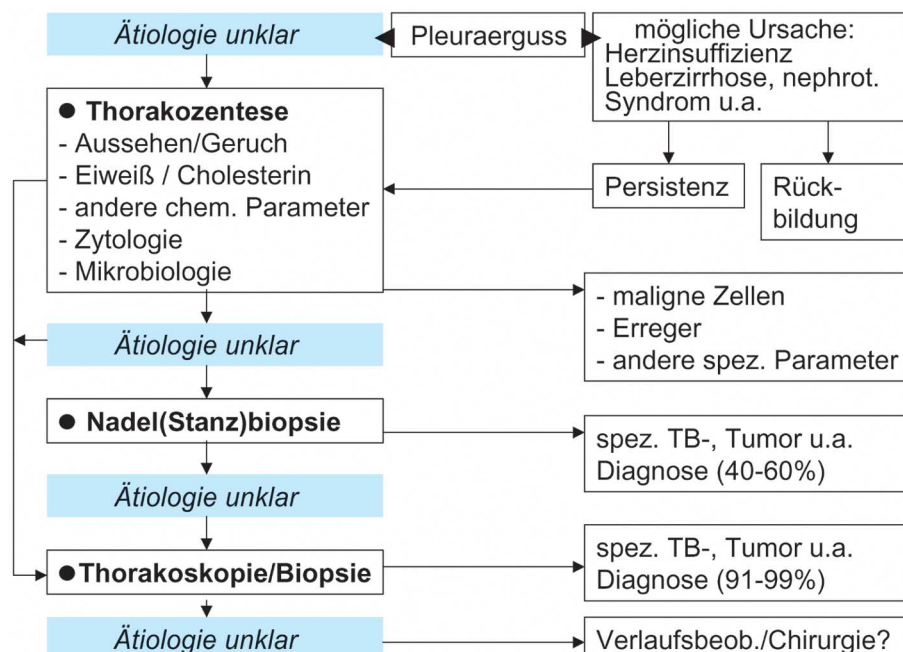


Abb. 4 Flussdiagramm für die invasive Diagnostik des Pleuraergusses (modif. nach [89, 90]).

- ¹ Antony VB. Pleural disease. *Semin Respir Crit Care Med* 1995; 4: 259–260
- ² Light RW. Thoracentesis (diagnostic and therapeutic) and pleural biopsy. In: Light RW. *Pleural Diseases, Fourth Edition*. Baltimore: Williams and Wilkins, 2001
- ³ Marel M. Epidemiology of pleural effusion. In: Loddenkemper R, Antony VB (Hrsg.). *Pleural Diseases*. *Eur Respir Mon*, 2002; 7 (22): 146–158
- ⁴ Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. In: Loddenkemper R, Antony VB (Hrsg.). *Pleural Diseases*. *Eur Respir Mon*, 2002; 7 (22): 28–49
- ⁵ Sahn SA. The diagnostic value of pleural fluid analysis. *Seminars Respir Crit Care Med* 1995; 16/4: 269–278
- ⁶ Bittner RC. Bildgebende Diagnostik bei Pleuraerkrankungen. *Pneumologie* 2004; 58: 238–254
- ⁷ NHLBI-levels of evidence and grades of recommendation. Oxford Centre for Evidence Based Medicine. http://www.cbm.net/levels_of_evidence.asp, 2001
- ⁸ Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 476–481
- ⁹ Colt HG, Mathur PN. Thoracentesis. In: Colt HG, Mathur PN (eds.). *Manual of pleural procedures*. Lippincott: Williams & Wilkins, 1999: 93–103
- ¹⁰ Kalomenidis I, Rodriguez M, Barnette R et al. Patient with bilateral pleural effusion. Are the findings the same in each fluid? *Chest* 2003; 124: 167–76
- ¹¹ Collins TR, Sahn SA. Thoracentesis: Complications, patients experience and diagnostic value. *Chest* 1987; 91: 817–822
- ¹² Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard FFJ. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest* 1995; 107: 1604–1609
- ¹³ Romero S, Candela A, Martin C et al. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. *Chest* 1993; 104: 399–404
- ¹⁴ Romero-Candeira S, Hernandez L, Romero-Brufao S et al. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest* 2002; 122: 1524–1529
- ¹⁵ Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. *Chest* 1997; 111: 970–980
- ¹⁶ Heffner JE, Highland K, Brown LK. A meta-analysis derivation of continuous likelihood ratios for diagnosing pleural fluid exudates. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1591–1599
- ¹⁷ Eid AA, Keddissi JI, Samaha M et al. Exudative effusions in congestive heart failure. *Chest* 2002; 122: 1518–1523
- ¹⁸ Light RW, Girard M, Jenkinson G et al. Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1980; 69: 507–512
- ¹⁹ Potts DE, Levin DC, Sahn SA. Pleural fluid pH in parapneumonic effusion. *Chest* 1976; 70: 328–331
- ²⁰ Poe RH, Marin MG, Israel RH et al. Utility of pleural fluid analysis in predicting tube thoracostomy/decortication in parapneumonic effusions. *Chest* 1991; 100: 963–967
- ²¹ Heffner JE, Brown LK, Barbieri C et al. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1700–1708
- ²² Davies CWH, Gleeson FV, Davies RJO. BTS guidelines for the management of pleural infection. *Thorax* 2003; 58: Suppl II: 18–28
- ²³ Colice GL, Curtis A, Deslaurier J et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusion. An ACCP evidence-based guideline. *Chest* 2000; 118: 1158–1171
- ²⁴ Alfagame I, Munoz F, Pena N et al. Empyema of the thorax in adults: etiology, microbiologic findings and management. *Chest* 1993; 103: 839–843
- ²⁵ Herziger D, Gogolin J, Frank W. Ergebnisse der internistischen Empyemtherapie. *Pneumologie* 2003; 57: S23–S23
- ²⁶ Adelman M, Albeda SM, Gottlieb J et al. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am J Med* 1984; 77: 915–920
- ²⁷ Martinez-Garcia MA, Cases Viedma E, Perpina Tordera M et al. Repeated thoracentesis: an important risk factor for eosinophilic pleural effusion? *Respiration* 2003; 70: 82–86
- ²⁸ Ferrer J. Tuberculous pleural effusion and tuberculous empyema. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 6/22: 637–646
- ²⁹ Epstein DM, Kline LR, Albeda SM et al. Tuberculous pleural effusions. *Chest* 1987; 91: 106–109
- ³⁰ Maartens G, Bateman ED. Tuberculous pleural effusion: increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. *Thorax* 1991; 46: 96–99
- ³¹ Valdes L, Alvarez D, SanJose E et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax* 1995; 50: 600–603
- ³² Ungerer JPP, Oosthuizen HM, Retief JH. Significance of adenosine deaminase activity and its isoenzymes in tuberculous effusions. *Chest* 1994; 106: 33–37
- ³³ Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M et al. Diagnostic value of pleural adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV infection and a Bayesian analysis. *Chest* 1999; 116: 97–103
- ³⁴ Söderblom T, Nyberg P, Teppo AM et al. Pleural fluid interferon- γ and tumour necrosis factor- α in tuberculous and rheumatoid pleurisy. *Eur Respir J* 1996; 9: 1652–1658
- ³⁵ Ogawa K, Koga H, Hirakata Y et al. Differential diagnosis of tuberculous pleurisy by measurement of cytokine concentrations in pleural fluid. *Tuber Lung Dis* 1997; 78: 29–34
- ³⁶ Wongtim S, Silachamroon U, Ruxrungtham K et al. Interferon gamma for diagnosing tuberculous pleural effusions. *Thorax* 1999; 54: 921–924
- ³⁷ Lasseance A, Lecossier D, Pierre C et al. Detection of mycobacterial DNA in pleural fluid from patients with tuberculous pleurisy by means of the PCR: comparison of protocols. *Thorax* 1992; 47: 265–269
- ³⁸ DeWit D, Maertens G, Steyn L. A comparative study of the PCR and conventional procedures for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Tuber Lung Dis* 1992; 73: 262–267
- ³⁹ Querol JM, Minguez J, Garcia-Sanchez E et al. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by PCR. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1977–1981
- ⁴⁰ Salian NV, Rish JA, Eisenach KD et al. PCR reaction to detect mycobacterium tuberculosis in histologic specimen. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1150–1155
- ⁴¹ Marchetti G, Gori A, Catozzi I. Evaluation of PCR in detection of MTB from formalin fixed paraffin-embedded tissue: comparison of four amplification assays. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1512–1517
- ⁴² Gamboa F, Fernandez G, Padilla E et al. Comparative evaluation of initial and new versions of the Gen-Probe Amplified Mycobacterium Tuberculosis in respiratory and non-respiratory specimen. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 684–689
- ⁴³ Palacios JJ, Ferro J, Ruiz-Palma N et al. Comparison of the ligase chain reaction with solid and liquid culture media for routine detection of MTB in non-respiratory specimen. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 767–772
- ⁴⁴ Ruiz-Manzano J, Manterola JM, Gamboa F et al. Detection of MTB in paraffin-embedded pleural biopsy specimen by commercial ribosomal RNA and DNA amplification kits. *Chest* 2000; 118: 648–655
- ⁴⁵ Hasaneen NA, Zaki ME, Shalaby HM et al. Polymerase chain reaction of pleural biopsy is a rapid and sensitive method for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 2003; 124: 2105–2111
- ⁴⁶ Lima DM, Colares KB, daFonseca BAL. Combined use of the polymerase chain reaction and detection of adenosine deaminase activity on pleural fluid improves the rate of diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2003; 124: 909–914
- ⁴⁷ Light RW. Pleural disease due to collagen vascular diseases. In: Light RW. *Pleural Diseases, Fourth Edition* Williams & Wilkinson, 2001: 208–224
- ⁴⁸ Khare V, Baethge B, Lang S et al. Antinuclear antibodies in pleural fluid. *Chest* 1994; 106: 866–871
- ⁴⁹ Pettersen T, Klockars M, Hellström PE. Chemical and immunological features of pleural effusions: comparison between rheumatoid arthritis and other diseases. *Thorax* 1982; 37: 354–361
- ⁵⁰ Starr RL, Sherman ME. The value of multiple preparations in the diagnosis of malignant pleural effusions. *Acta Cytol* 1991; 35: 533–537
- ⁵¹ Fetsch PA, Abati A. Immunocytochemistry in effusion cytology: a contemporary review. *Cancer Cytopathol* 2001; 93: 293–308
- ⁵² Hsu C. Cytologic detection of malignancy in pleural effusion: A review of 5255 samples from 3811 patients. *Diagnost Cytopathol* 1987; 38: 8–12

- ⁵³ Loddenkemper R, Grosser H, Gabler A et al. Prospective evaluation of biopsy methods in the diagnosis of malignant pleural effusions: inpatient comparison between pleural fluid cytology, fine needle biopsy and thoracoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: Suppl. 4: 114A – 114A
- ⁵⁴ Sahn SA. Pleural effusion in lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14: 189 – 200
- ⁵⁵ Guzman J, Bross KJ, Costabel U. Malignant pleural effusions due to small cell carcinoma of the lung: An immunocytochemical cell surface analysis of lymphocytes and tumour cells. *Acta Cytol* 1990; 2: 497 – 501
- ⁵⁶ Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P et al. ATS/ERS statement: Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1987 – 1901
- ⁵⁷ Hufnagl P, Martin H, Guski H. Diagnostic value of different features describing AgNOR patterns. *Anal Cell Pathol* 1996; 10: 225 – 225
- ⁵⁸ Yu CJ, Shew JY, Liaw YS et al. Application of a mucin quantitative competitive reverse transcription polymerase chain in assisting the diagnosis of malignant pleural effusion. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1312 – 1318
- ⁵⁹ Han AC, Filstein MR, Hunt JV et al. N-Cadherin distinguishes pleural mesotheliomas from lung adenocarcinomas. *Cancer Cytopathol* 1999; 87: 83 – 86
- ⁶⁰ Fischer M, Günter S, Müller KM. Deutsches Mesotheliomregister Bochum. Faserjahre, Asbestbelastung der Lungen, Asbestosen. *Pneumologie* 2000; 54: 155 – 159
- ⁶¹ Romero S, Fernandez C, Arriero JM et al. CEA, CA15-3 and CYFRA-21 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Eur Respir J* 1996; 9: 17 – 23
- ⁶² Frank W, Herziger D, Gogolin J. Wert der Tumormarkerbestimmung im Pleuraerguss. *Pneumologie* 1998; Suppl. 15: 53 – 53
- ⁶³ Mezger J, Lamerz R, Bresgen M et al. Carcinoembryonales Antigen im Serum und Pleuraerguss zur Unterscheidung von Bronchialkarzinom und Mesotheliom. *DMW* 1991; 116: 207 – 211
- ⁶⁴ Heffner JE, Heffner JN, Brown LK. Multilevel and continuous pleural fluid pH likelihood ratios for evaluating malignant pleural effusions. *Chest* 2003; 123: 1887 – 1894
- ⁶⁵ Silva-Mejas C, Gambao-Antinolo F, Lopez-Cortes LF et al. Interleukin-1 β in pleural fluids of different etiologies. *Chest* 1995; 108: 942 – 945
- ⁶⁶ Ashitani J, Mukae H, Nakazato M et al. Elevated pleural fluid levels of defensins in patients with empyema. *Chest* 1998; 113: 778 – 794
- ⁶⁷ Vives M, Porcel JM, Gazquez I et al. Pleural SC5b-9: A test for identifying complicated parapneumonic effusion. *Respiration* 2000; 67: 433 – 438
- ⁶⁸ Salamaa ER, Viander M, Saaresranta T et al. Complement components and their activation products in pleural fluid. *Chest* 1998; 114: 723 – 730
- ⁶⁹ Horvath LL, Gallup RA, Worley BD et al. Soluble leucocyte selectin in the analysis of pleural effusions. *Chest* 2001; 120: 362 – 368
- ⁷⁰ Porcel JM, Vives M, Esquerda A. Tumor necrosis factor- α in pleural fluid. A marker of complicated parapneumonic effusions. *Chest* 2004; 125: 160 – 164
- ⁷¹ Mohammed KA, Nasreen N, Ward MJ et al. Helper T-cell type 1 and 2 cytokines regulate CC-chemokine expression in mouse pleural mesothelial cells. *Am Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1653 – 1659
- ⁷² Rodriguez-Panadero F, Segado A, Martin Juan J et al. Failure of talc pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 785 – 790
- ⁷³ Chung CL, Chen YC, Chang SC. Effect of repeated thoracentesis on fluid characteristics, cytokines and fibrinolytic activity in malignant pleural effusion. *Chest* 2003; 123: 1188 – 1195
- ⁷⁴ Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory and malignant pleural effusions. *Thorax* 1999; 54: 707 – 710
- ⁷⁵ Kraft A, Weindel K, Ochs A et al. Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease. *Cancer* 1999; 85: 178 – 187
- ⁷⁶ Xiao CM, Brien TP, Ross JS et al. Telomerase activity in benign and malignant cytologic findings. *Cancer Cytopathol* 1999; 87: 93 – 98
- ⁷⁷ Takahashi K, Saito S, Kamamura Y et al. Prognostic value of CD4+ lymphocytes in pleural cavity of patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 2001; 56: 639 – 642
- ⁷⁸ Colt HG, Mathur PN. Closed-needle pleural biopsy. In: Colt HG, Mathur PN (eds.). *Manual of pleural procedures*. Lippincott: Williams & Wilkins, 1999: 105 – 114
- ⁷⁹ O'Connor S, Yung T. A comparison of Abrams and Raja pleural biopsy needles. *Aust NZJ Med* 1992; 22: 237 – 237
- ⁸⁰ Radja GO, Argaval V, Vizoli LD et al. Comparison of the Raja and the Abrams pleural biopsy needles in patients with pleural effusion. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1291 – 1294
- ⁸¹ Chretien J, Daniel CJ. Needle pleural biopsy. In: Chretien J, Bignon J, Hirsch A (eds.). *The pleura in health and disease*. New York: Marcel Dekker, 1985: 631 – 642
- ⁸² Cope C. New pleural biopsy needle – preliminary study. *J Am Med Ass* 1958; 167: 1107 – 1108
- ⁸³ Kirsch CM, Kroe DM, Azzi RL et al. The optimal number of pleural biopsy specimens for a diagnosis of tuberculous pleurisy. *Chest* 1997; 112: 702 – 706
- ⁸⁴ Jacobaeus HC. Über die Möglichkeit, die Zystoskopie bei Untersuchung seröser Höhlen anzuwenden. *Münch Med Wschr* 1910; 40: 2090 – 2092
- ⁸⁵ Loddenkemper R. Zur Geschichte und Zukunft der Thorakoskopie. *Pneumologie* 2004; 58: 42 – 49
- ⁸⁶ Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 271 – 278
- ⁸⁷ Brandt HJ, Loddenkemper R, Mai J. *Atlas der diagnostischen Thorakoskopie*. Stuttgart: Thieme Verlag, 1984
- ⁸⁸ Boutin C, Viallat JR, Aelony Y. *Practical thoracoscopy*. Berlin: Springer, 1991
- ⁸⁹ Loddenkemper R. Thoracoscopy: state of the art. *Eur Respir J* 1998; 11: 213 – 221
- ⁹⁰ Loddenkemper R, Fabel H, Konietzko N et al. Diagnostisches Vorgehen beim Pleuraerguss. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Lungenkrankheiten. *Pneumologie* 1994; 48: 278 – 280
- ⁹¹ Loddenkemper R, Frank W. Invasive pulmonary diagnostic procedures: pleural diagnostic procedures. In: Crapo D, Glassroth J, Kalinski J et al. (eds.). *Textbook of Pulmonary Diseases 7th edition*. Lippincott: Williams & Wilkins, 2004
- ⁹² Colt HG. Thoracoscopy: Window to the pleural space. *Chest* 1999; 116: 1409 – 1415
- ⁹³ Frank W, Herziger D. Medical Thoracoscopy in Germany: A current national status report (abstract). *Pneumologie* 1999; 53: S10 – S10
- ⁹⁴ Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma: A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995; 108: 754 – 758
- ⁹⁵ Loddenkemper R, Grosser H, Mai J et al. Diagnostik des tuberkulösen Pleuraergusses: prospektiver Vergleich laborchemischer, bakteriologischer, zytologischer und histologischer Untersuchungsergebnisse. *Pneumologie* 1983; 37: 1153 – 1156
- ⁹⁶ Diacon AH, Wal BW van de, Wyser C et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J* 2003; 22: 589 – 591
- ⁹⁷ Frank W. Tuberculous pleural effusions. In: Loddenkemper R, VB Antony VB (Hrsg.). *Pleural Diseases*. *Eur Respir Mon*, 2002; 7 (22): 219 – 233
- ⁹⁸ Canto-Armengod A, Rivas J, Saumench J et al. Points to consider when choosing a biopsy method in cases of pleurisy of unknown origin. *Chest* 1983; 84: 176 – 179
- ⁹⁹ Canto-Armengod A. Thoracoscopy: Diagnostic results in secondary malignant pleural effusions. *Pneumologie* 1989; 43: 58 – 60
- ¹⁰⁰ Adams R, Gray W, Davies RJO et al. Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 2001; 120: 1798 – 1802
- ¹⁰¹ Prakash UBS, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Chest* 1983; 84: 176
- ¹⁰² Boutin C, Frey F, Gouvernet J et al. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma. A prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis, Part 2: Prognosis and Staging. *Cancer* 1993; 72: 389 – 404
- ¹⁰³ International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM system for malignant mesothelioma. *Chest* 1995; 108: 1122 – 1128
- ¹⁰⁴ Rodriguez-Panadero F, Antony VB. Pleurodesis: state of the art. *Eur Respir J* 1997; 10: 1648 – 1654

- ¹⁰⁵ Seijo LM, Sherman DH. Interventional pulmonology. N Engl J Med 2001; 344: 740–749
- ¹⁰⁶ Mathur PN. Medical Thoracoscopy: The Pulmonologists Perspective. Sem Respir Crit Care 1997; 18: 803–816
- ¹⁰⁷ Mairinger Th. Acceptance of telepathology in daily practice. Analyt Cell Pathol 2000; 21: 135–140

Bereits publizierte Beiträge zu dieser Serie:

- ¹ Bildgebende Diagnostik bei Pleuraerkrankungen. Pneumologie 2004; 58: 238–254
- ² Pleura: Pathologie nicht-neoplastischer Erkrankungen. Pneumologie 2004; 58: 516–524
- ³ Pleuramesotheliom – Pathologie und Pathogenese. Pneumologie 2004; 58: 670–679

Mitteilung

Pressekonferenz am 21. 9. 2004 in Berlin

Deutscher Lungentag e.V. und Vorstellung ERS-Weißbuch Lunge und Gesundheit in Europa

Im Haus der Bundespressekonferenz fand mit Unterstützung der Bundesärztekammer und unter Teilnahme seines Präsidenten, Herrn Prof. Hoppe, eine Pressekonferenz anlässlich des Deutschen Lungentages 2004 statt.

K.-Ch. Bergmann erläuterte die Ziele der Aktion Gesunde Lunge, die im 7. Jahr das Augenmerk der Öffentlichkeit auf die COPD richtete. Hervorgehoben wurde die Bedeutung der Früherkennung und frühen Behandlung, dazu ist eine höhere Aufmerksamkeit in der Bevölkerung gegenüber Atemwegserkrankungen insgesamt erforderlich. Als besonders wichtiges Instrument in der Frühdiagnostik wurde die Lungenfunktionsprüfung herausgestellt.

Prof. Hoppe erklärte in seinem Beitrag, dass die epidemiologische Situation eine aktive Beteiligung aller deutschen Ärzte bei der Früherkennung von COPD und Asthma erfordere; er unterstütze voll die Ziele des Lungentags.

R. Loddenkemper erläuterte die europaweite Zunahme von Atemwegs- und Lungenkrankheiten anhand von „Fakten und Zahlen: Lunge und Gesundheit in Europa“, der gerade erschienenen deutschen Ausgabe der ERS und European Lung Foundation. In Europa liegen die Lungenkrankheiten bezüglich Sterblichkeit, Inzidenz, Prävalenz und Kosten an zweiter Stelle (nach Herz-Kreislaufkrankheiten). In einigen Ländern, z.B. Großbritannien, sind sie bereits die führende Todesursache.

Im europaweiten Vergleich liegt Deutschland mit der Versorgung durch Lungenfachärzte ebenso wie mit der universitären Vertretung der Pneumologie im unteren Bereich, mit negativen Auswirkungen auf Krankenversorgung, Lehre und Forschung.

In der Diskussion mit Journalisten der Tages- (u.a. dpa) und Fachpresse wurde deutlich, dass die Ziele und Forderungen des Lungentags in der Öffentlichkeit konstanter, d.h. nicht nur zu den Aktionen im Herbst, dargestellt werden müssen. Der Lungentag wird sich dieser Aufgabe stellen.

Karl-Christian Bergmann, Bad Lippspringe
Robert Loddenkemper, Berlin