

**Aus der Klinik für Neurologie
(Prof. Dr. med. M. Bähr)
im Zentrum Neurologische Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen**

**Meningeosis neoplastica: Der Einfluss von Tumorart und Liquorzellzahl auf die
Diagnostik**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität Göttingen

vorgelegt von
Peter R. T. Prömmel
aus
Oldenburg (Oldb)

Göttingen 2015

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichtstatter: Prof. Dr. med. H. Strik

II. Berichtstatter/in:

III. Berichtstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.2	Das Liquorsystem	1
1.2.1	Die Hirnhäute	1
1.2.2	Die Liquorräume	2
1.2.3	Der Liquor cerebrospinalis	4
1.3	Meningeosis neoplastica	6
1.3.1	Definition	6
1.3.2	Epidemiologie	7
1.3.3	Pathogenese	7
1.3.4	Symptomatik	8
1.3.5	Diagnostik	8
1.3.6	Therapie	11
2	Fragestellung	14
3	Patienten, Material und Methoden	15
3.1	Patienten	15
3.2	Material	16
3.2.1	Liquoranalyse	16
3.2.2	Magnetresonanztomographie	18
3.2.3	Anzahl Punktionen	19
3.3	Diagnostische Gruppen	20
3.4	Methoden	20
4	Ergebnisse	21
4.1	Das Patientenkollektiv	21
4.2	Sensitivität von Magnetresonanztomographie und Liquorzytologie	22
4.2.1	Differenzierung nach Art der Neoplasien	22

4.2.2	Differenzierung nach der Zellzahl im Liquor	24
4.2.3	Differenzierung nach der Zellzahl im Liquor und der Art	24
4.3	Untersuchung von Gesamtprotein, Laktat, oligoklonalen Banden und Ferritin	27
4.3.1	Gesamtprotein	27
4.3.2	Laktat	27
4.3.3	Oligoklonale Banden	27
4.3.4	Ferritin	28
4.4	Anzahl der erforderlichen Punktionen	28
4.5	Analyse der Sensitivität in Abhängigkeit von der Anzahl der beurteilenden Zytologen	30
5	Diskussion	32
5.1	Literaturübersicht	32
5.2	Sensitivität von MRT und Zytologie in Abhängigkeit von der Art der Meningeosis	34
5.2.1	Solide Tumoren	36
5.2.2	Hämatologische Tumoren	37
5.3	Sensitivität von MRT und Zytologie in Abhängigkeit von der Liquorzellzahl	40
5.3.1	Normale Liquorzellzahl	40
5.3.2	Erhöhte Liquorzellzahl	41
5.4	Analyse der Liquorproteine	43
5.5	Anzahl der erforderlichen Punktionen	46
5.6	Evaluation des Vier-Augen-Prinzips	48
6	Zusammenfassung	50
	Abkürzungsverzeichnis	51
	Literaturverzeichnis	52

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die Meningeosis neoplastica beschreibt die Aussaat von Tumorzellen in den Liquorraum. Auch heute noch wird diese Form der Metastasierung häufig nicht oder zu spät diagnostiziert und führt unbehandelt in den meisten Fällen innerhalb weniger Wochen zum Tode. Bei rechtzeitiger Einleitung einer Therapie kann hingegen eine gute Symptomregredienz und Verlängerung der Überlebenszeit bei adäquater Lebensqualität um mehrere Monate erreicht werden (Schlegel und Westphal). Der frühzeitigen Diagnose fällt somit eine herausragende Rolle zu, sie stellt aber bei Abwesenheit eines hochsensitiven Goldstandards eine Herausforderung an die behandelnden Ärzte. Sie stützt sich heute hauptsächlich auf die zytologische Untersuchung des Liquors und die Darstellung durch Magnetresonanztomographie (MRT) des Nervensystems. Beide diagnostischen Verfahren sind hinsichtlich ihrer Sensitivität in bisherigen Studien nicht umfassend verglichen worden. Insbesondere eine differenzierte Betrachtung der Sensitivitäten im Hinblick auf entscheidende Charakteristika der Grunderkrankung rückte erst in jüngster Vergangenheit in den Fokus der wissenschaftlichen Analyse.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss des histologischen Ursprungs einer Meningeosis sowie der Zellzahl im Liquor auf die Sensitivität von Zytologie und Magnetresonanztomographie.

1.2 Das Liquorsystem

1.2.1 Die Hirnhäute

Drei unterschiedliche Hirnhäute werden differenziert. Von außen nach innen sind dies die Dura mater, also die harte Hirnhaut oder auch Pachymeninx, die Spinnenaderhaut, die Arachnoidea mater und die weiche Hirnhaut, Pia mater – wobei die beiden letzteren auch zur Leptomeninge zusammengefasst werden.

Die Dura mater ist eine dicke, derbe Bindegewebsschicht, welche eng dem Neurokranium von innen anliegt und mit ihren Duplikaturen die großen Bindegewebssepten im Schädel, die Falx cerebri sowie das Tentorium cerebelli,

bildet. Im Bereich des Foramen magnum spaltet sie sich in ein inneres und ein äußeres Blatt, wobei das äußere Blatt das Periost des Spinalkanals formt und das innere den Thekalsack; zwischen beiden liegt dann der gefäßreiche und mit Fettgewebe gefüllte spinale Periduralraum. Ab der äußeren Schädelbasis nach kaudal werden die Hirnhäute als Rückenmarkshäute bezeichnet, diese sind im Aufbau jedoch identisch (Schiebler et al. 1995).

Nur durch den dünnen kapillären Spalt des Subduralraums getrennt, liegt unter der harten Hirnhaut die Arachnoidea mater, welche über unzählige Arachnoidaltrabekel mit der Pia mater in Verbindung steht. Diese wiederum liegt direkt der Oberfläche von Hirn oder Rückenmark auf und folgt sämtlichen Furchen und Windungen. Somit variiert der Abstand zwischen Arachnoidea und Pia mater zum Teil erheblich. Kranial im Bereich der Hirnnerven sowie spinal an den Nervenwurzeln umhüllen die drei Hirnhäute die austretenden Nervenfasern und begleiten diese ein Stück nach distal, bevor Schwann'sche Zellen die Isolationsfunktion übernehmen (Frick et al. 1992).

1.2.2 Liquorräume

Der Liquorraum des Zentralnervensystems (ZNS) setzt sich aus dem äußeren und inneren Liquorraum zusammen, beide ergeben gemeinsam ein Volumen von ca. 140 ml.

Der innere Liquorraum

Der innere Liquorraum wird von den vier Hirnventrikeln gebildet. Diese gehen embryonal aus dem Zentralkanal des Neuralrohrs hervor und sind Residuen der Gehirnbläschen (Schiebler et al. 1995; Sadler 2003). Durch die embryonale Rotation und Faltung der Hirnanlage erhalten sie ihre komplexe Form und Lokalisation innerhalb der Hirnabschnitte. Den ersten und zweiten Ventrikel bilden die paarigen Seitenventrikel, die mit dem Cornu frontale, der Pars centralis, dem Cornu occipitale und dem Cornu temporale jeweils einen Abschnitt in jedem der vier Hirnlappen des Endhirns einer Hemisphäre aufweisen. Über die Foramina interventriculares (Monroi) im kaudalen Bereich zwischen Cornu frontale und Pars centralis stehen beide Seitenventrikel mit dem unpaarigen dritten Ventrikel in Verbindung, welcher im Mittelhirn lokalisiert ist. Der dritte Ventrikel drainiert über den Aquädukt in den

ebenfalls unpaarigen vierten Ventrikel im Bereich des Rautenhirns. Nach kaudal verjüngt sich der vierte Ventrikel und geht in den Zentralkanal des Rückenmarks über, welcher normalerweise bereits beim Neugeborenen obliteriert ist. Ausgekleidet wird der innere Liquorraum von einschichtigem epitheliales Ependym. In allen vier Ventrikeln finden sich die Plexus choroidei, stark vaskularisierte Organe, welche histologisch aus aufgefalteten ependymalen Zellverbänden bestehen und für die Liquorproduktion mitverantwortlich sind (Schiebler et al. 1995; Sadler 2003; Zettl et al. 2005).

Der äußere Liquorraum

Vom vierten Ventrikel bestehen drei Verbindungen zum äußeren Liquorraum, sogenannte Aperturen: Die paarige Apertura lateralis (Foraminae luschkae) im kranialen Anteil sowie die kaudal und dorsal gelegene Apertura mediana (Foramen magendii).

Der äußere Liquorraum wird durch den Subarachnoidalraum gebildet, also jenen Spaltraum zwischen Arachnoidea und Pia mater, welcher über das gesamte ZNS hinweg besteht und je nach Lokalisation unterschiedliche Weiten aufweist: Im Bereich der Hirnwindungen liegen die Arachnoidea mater und die Pia mater sehr eng beieinander und bilden nur einen schmalen Raum, während der Abstand über den Hirnfurchen, den basalen Zisternen oder kaudal des Conus medullaris im thorakolumbalen Übergang des Wirbelkanals deutlich erweitert ist und daraus ein Abstand von einigen Millimetern bis Zentimetern resultiert (Frick et al. 1992). Einen Überblick bietet die Abbildung 1.2.1.

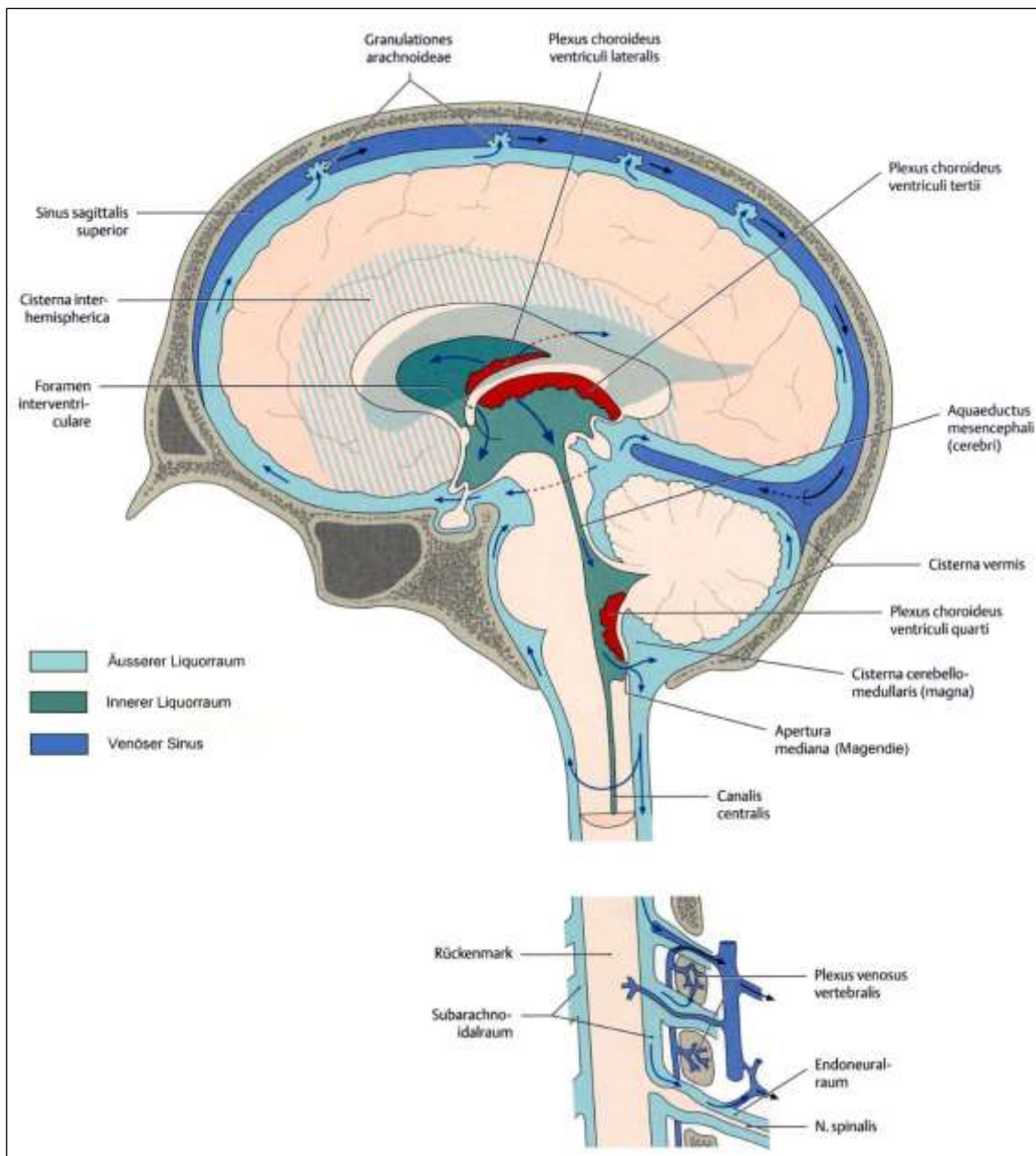


Abb. 1.2.1: Schematische sagittale Darstellung des Liquorsystems kranial und spinal. Modifizierte Abbildung aus PROMETHEUS Lernatlas (Schünke et al. 2006)

1.2.3 Der Liquor cerebrospinalis

Bildung, Zusammensetzung, Zirkulation und Resorption

Der Liquor cerebrospinalis, auch Nervenwasser genannt, ist eine wasserklare, zell- und proteinarme Flüssigkeit, welche den inneren und äußeren Liquorraum ausfüllt. Ein Großteil wird von den Plexus choroidei der vier Ventrikel gebildet, aber auch das normale Ventrikependym ist in geringerem Maße an der Produktion beteiligt. Über

Na⁺/K⁺-ATPase an der Apikalmembran der Ependymzellen von Ventrikelwand und Plexusoberfläche wird unter Energieverbrauch ein osmotischer Gradient in Richtung des Ventrikellumens aufrechterhalten, dem entlang Wasser, aus dem Blut folgt. Aufgrund der hohen Dichtigkeit der Diffusionsbarrieren zwischen Blut und Liquor liegt die Proteinkonzentration mit circa 35 mg/dl um das Zweihundertfache niedriger als im Blut. Die physiologische Zellzahl beträgt bis zu vier Zellen/μl, ein Wert, der ebenfalls die Normwerte für Blut deutlich unterschreitet (Lüllmann-Rauch 2003). Liegt die Zellzahl im Liquor über vier Zellen/μl, spricht man auch von einer Pleozytose. Bei ungestörter Liquorzirkulation besteht ein in der Summe gerichteter, jedoch durch puls- und atemsynchrone intrakranielle Volumenverschiebung pulsatilem Fluss, welcher von den Seitenventrikeln über die Foraminae monroi in den dritten Ventrikel und von dort über den Aquädukt in den vierten Ventrikel führt. Über die Aperturen verlässt der Liquor den inneren Liquorraum und verteilt sich nach kranial und kaudal im äußeren Liquorraum. Die Resorption findet physiologischerweise im äußeren Liquorraum statt und erfolgt hauptsächlich über die Granulationes arachnoideae. Hierbei handelt es sich um leptomeningeale Ausstülpungen, insbesondere im Bereich der venösen sinusidalen Blutleiter, wo sich Arachnoidalzotten in die Dura mater hineinstülpen und bis unter das Endothel der Blutgefäße vorstoßen, sodass sich die Diffusionsstrecke zwischen Blut- und Liquorraum stark verkürzt (Frick et al. 1992). Dem osmotischen Gradienten zwischen Liquor und Blut folgend, wird Liquor in die Blutbahn passiv resorbiert. Als weiterer Ort der Liquorresorption werden die Endoneuralräume der meningealen Nervenscheiden an den Austritten von Hirn- und Spinalnerven angesehen (Lüllmann-Rauch 2003). Die Menge der Liquorproduktion unterliegt zirkadianen Schwankungen. Es wird angenommen, dass innerhalb von 24 Stunden durchschnittlich ungefähr 450 ml produziert werden. Bei einem Fassungsvermögen des Liquorraumes von rund 140 ml bedeutet dies den dreimaligen Austausch des Nervenwasservolumens innerhalb eines Tages.

Funktion:

Der Liquor umgibt das gesamte Zentralnervensystem und durchströmt es in den genannten Ventrikelräumen. Hirn und Rückenmark werden durch ihn vor mechanischen Einwirkungen geschützt, er fungiert als Puffer. Insbesondere basale Hirnabschnitte sind durch die Lagerung auf einem Flüssigkeitskissen nicht den üblichen schwerkraftbedingten Druckbelastungen ausgesetzt (Winn 2011). Inwieweit

die zell- und proteinarme cerebrospinale Flüssigkeit eine Aufgabe in der Energieversorgung des Hirns oder an Signalkaskaden übernimmt, ist ungeklärt. Eine wesentliche Rolle kommt dem Liquor beim Transport und der Drainage immunologischer Zellen durch das von der Blut-Hirn-Schranke vom extraduralen Immunsystem weitgehend isolierten Zentralnervensystem zu und er fungiert somit gewissermaßen als Lymphe des ZNS (Laman und Weller 2013; Carare et al. 2014).

1.3 Meningeosis neoplastica

1.3.1 Definition

Überwinden Tumoren ihr lokales Stadium und streuen in den Körper, können sie auch in den Liquorraum eindringen, sich im Nervenwasser verteilen und auf den Leptomeningen ansiedeln. Man spricht hier von einer Meningeosis neoplastica. Beobachtete Wachstumsmuster sind flächig oder knotenförmig an einer einzelnen oder mehreren Lokalisationen (Olson et al. 1974). Gehen Meningeosen von Karzinomen oder Sarkomen aus, wird dies als Meningeosis carcinomatosa bezeichnet. Analog dazu spricht man von Meningeosis leucaemica bei Leukämien und Meningeosis lymphomatosa bei meningealer Zellaussaat von Lymphomen (Schlegel und Westphal 1998). Die ebenfalls beobachtete Liquordissemination bei primären zerebralen Tumoren nimmt eine Sonderstellung ein, da hier nicht zunächst die Blut-Liquor-Schranke überwunden werden muss. Durch fortgeschrittene Therapien in den letzten Jahrzehnten wird heute bei vielen neoplastischen Erkrankungen eine bessere lokale und systemische Kontrolle erzielt, was eine deutliche Erweiterung des Langzeitüberlebens der Patienten ermöglicht, aber auch die Inzidenz von früher selten auftretenden Spätkomplikationen fördert (Nugent et al. 1979; Kaplan et al. 1990; Chamberlain 2008). Dies ist auch dadurch begründet, dass hochspezifische Therapiemoleküle wie z. B. der Antikörper Trastuzumab die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können und somit zuvor bereits in das ZNS migrierte Tumorzellen von der Wirkung der Therapie nicht erreicht werden. Aus diesem Grund wird bei hämatologischen Neoplasien häufig eine prophylaktische Bestrahlung des ZNS durchgeführt, die die Zahl zerebraler oder spinaler Rezidive bemerkenswert reduzieren konnte (Wolk et al. 1974).

1.3.2 Epidemiologie

Bei 5 % bis 8 % der Patienten mit soliden Tumoren wird im Laufe der Erkrankung eine Meningeose diagnostiziert. Bei bis zur Hälfte der Fälle (11 % bis 60 %) liegt diesen Meningeosen ein Mammakarzinom zugrunde, das bei bis zu 8 % der Patienten die Hirnhäute befällt. Maligne Melanome mit 20 % und kleinzellige Lungenkarzinome mit 11 % weisen die höchste Rate an meningealer Aussaat auf, sind zusammen aber nur für 9 % bis 25 % der karzinomatösen Meningeosen verantwortlich (Wasserstrom et al. 1982; Chamberlain 2008; Strik and Proemmel 2010).

Bei den hämatologischen Tumoren verursachen B-Zell-Lymphome mit 5 % bis 15 % und akute lymphatische Leukämien mit 1 % bis 10 % die meisten Fälle von malignem Liquorbefall (Wolk et al. 1974; Stewart et al. 1981; Raz et al. 1984). In vielen Fällen lässt sich ein tumoröser Befall der Meningen bereits bei Diagnosestellung der Grunderkrankung finden (Herman et al. 1979; Chamberlain 2006).

Liquorigene Metastasen primärer Hirntumoren finden sich insgesamt selten, allerdings neigen Ependymome und Medulloblastome gehäuft zu einer Streuung in den Liquorraum (Vanuytsel and Brada 1991).

1.3.3 Pathogenese

Die Ausbildung einer Meningeosis neoplastica erfordert den Zugang von Tumorzellen in den Liquorraum. Hier sind verschiedene Wege beschrieben worden: KOKKORIS entdeckte, dass ein Großteil der Meningeosen von Brust- und Lungenkarzinomen durch lokale Ausbreitung von Metastasen in hirn- bzw. rückenmarkshautnahe Bereiche wie zum Beispiel Wirbelkörpermetastasen zu erklären sind. Auch Primärtumorherde, welche eine räumliche Nähe zum ZNS aufweisen, zeigen eine höhere Meningeosisrate als entferntere (Kokkoris 1983). Ein weiterer Weg ist die Absiedlung von Tumorzellen aus zerebralen Metastasen in die Virchow-Robin-Räume, liquorgefüllte perivaskuläre Spalträume des Gehirns. Bei ca. einem Drittel der Patienten mit gesicherter Meningeose finden sich neben einer Meningeose solide Hirnmetastasen, so auch in der Abbildung 1.3.2 dargestellt (Olson et al. 1974). Bei ZNS-fernen Tumorlokalisationen spielt vor allem die metastatische Ausbreitung über Blutgefäße eine wichtige Rolle (Groves 2003).

1.3.4 Symptomatik

Die klinischen Symptome der Meningeosis neoplastica sind ausgesprochen vielfältig und häufig unspezifisch, da der meningeale Befall entlang des gesamten ZNS manifest werden kann. So reicht das Spektrum von radikulären Affektionen bis hin zu zentralen fokalen neurologischen Symptomen. Häufig wird eine Liquorzirkulationsstörung gefunden, die, bedingt durch Obstruktion der Foramina im Bereich der Ventrikel, durch Verlegungen des Liquorabflusses im Bereich des Spinalkanals oder durch gestörte Resorption infolge einer Infiltration im Bereich der Subarachnoidalzotten zu Cephalgien, Vigilanzminderung oder kognitiver Verlangsamung aufgrund einer intrakraniellen Drucksteigerung führen kann. Mithin kann sich ein Bild der klassischen hydrocephalen Trias mit Symptomen der Demenz, Gangstörungen und Urininkontinenz ausbilden. Cephalgien können ebenso Ausdruck parenchymaler Affektionen durch eine Meningeosis sein; ähnlich häufig finden sich organische Psychosyndrome. Doppelbilder, Visusminderung, Fazialisparesen oder Dysästhesien treten bei 20 % bis 25 % der Patienten auf und sind Zeichen eines Befalls der assoziierten Hirnnerven. Eine Nervenwurzelbeteiligung entlang der Neuroachse führt in den meisten Fällen zu radikulären Schmerzmustern sowie zu Sensibilitätsstörungen in den abhängigen Dermatomen, einerseits durch direkte Funktionsstörung der betroffenen Nerven, andererseits durch tumorbedingte Kompression. Seltener kommt es zu motorischen Ausfällen oder zur Störung vegetativer Funktionen wie Harn- und Stuhlkontinenz, wie dies bei einem Cauda-Syndrom der Fall ist. Häufig finden sich Mischbilder der geschilderten Symptome, insbesondere dann, wenn der Befall ausgedehnt oder multilokulär ist. Ätiologisch unklare neurologische Symptome bei bekanntem Tumorleiden sind ein Alarmsignal und müssen bis zum Beweis des Gegenteils als Hinweis auf eine Aussaat in die Leptomeningen oder das ZNS gelten (Schlegel und Westphal 1998).

1.3.5 Diagnostik

Die Diagnosesicherung stützt sich auf Schnittbilddiagnostik und Liquoranalysen. Die mit Kontrastmittel (KM) verstärkte MRT hat sich bei den radiologischen Verfahren als das sensitivste im Vergleich zu Computertomographie (CT) und Myelographie herausgestellt (Yousem et al. 1990; Chamberlain et al. 1990; Chang et al. 1990).

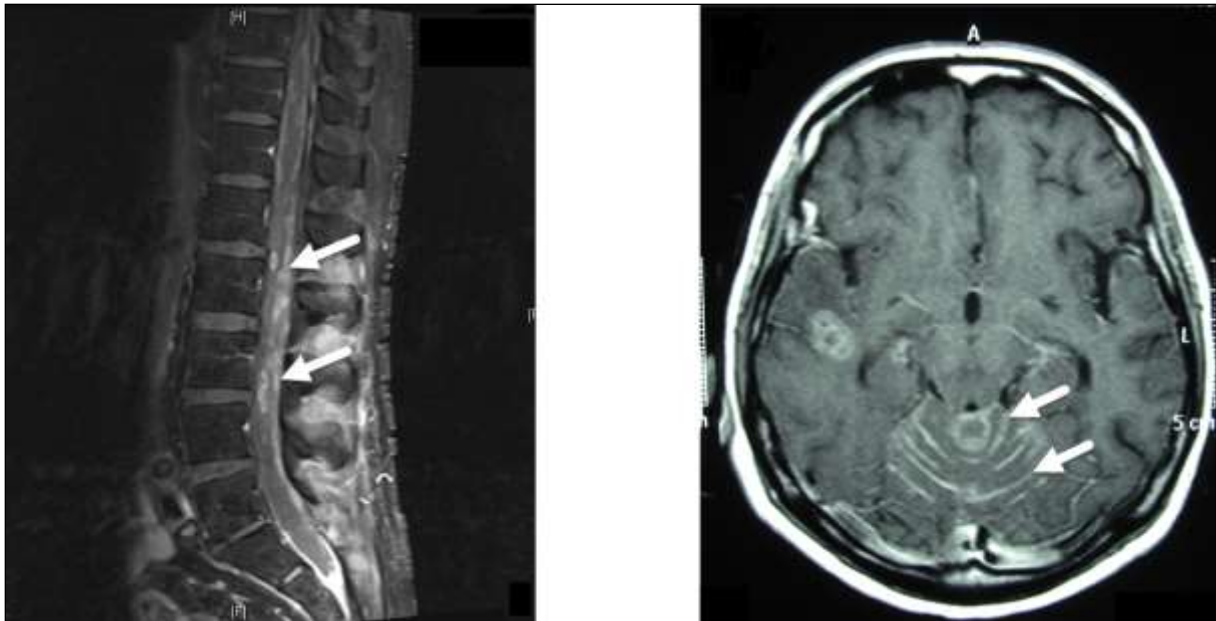


Abb. 1.3.2: Meningeosis neoplastica im MRT. Links: gemischt flächig-knotige Kontrastmittelanreicherung im Bereich der Rückenmarkshäute (Pfeile) der unteren Wirbelsäule. Sagittale T1-Sequenz mit Kontrastmittel. Rechts: Leptomeningeale Kontrastmittelanreicherung im Bereich der Kleinhirnfoliae (Pfeile), zudem intraparenchymale Metastase rechts temporal. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. M. Knauth, Abteilung Neuroradiologie, Universitätsmedizin Göttingen(UMG))

Zusammen mit der MRT gilt die Liquoranalyse als wichtigste Diagnostik der Meningeosis neoplastica. Liquor wird in der überwiegenden Zahl der Fälle durch eine Lumbalpunktion (LP) gewonnen. Diese findet möglichst nach einer MRT-Bildgebung statt, um einerseits präpunktionell raumfordernde Prozesse im ZNS mit der Gefahr der Mittel- und Stammhirneinklemmung durch den Liquorablass auszuschließen. Andererseits wird nach der Punktion regelmäßig eine durch den Liquorablass bedingte Kontrastmittelanreicherung der Meningen beobachtet, welche zu falsch-positiven Befunden führen kann (Hannerz et al. 1999). Der Liquor lässt sich hinsichtlich einer großen Anzahl von Parametern untersuchen, um den Verdacht auf eine leptomeningeale Tumorausssaat zu bestätigen (Strik and Proemmel 2010).

Die Zytologie nimmt eine herausragende Stellung ein, da der Nachweis maligner Zellen die höchste Spezifität in der Diagnostik der Meningeosis neoplastica bietet und somit falsch-positive Ergebnisse minimiert (Glass et al. 1979; An-Foraker 1985). Eine Verfeinerung der Zytologie lässt sich auf molekularer Ebene erreichen. Bei Meningeosis lymphomatosa trägt zum Beispiel die Polymerasekettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) zur Diagnosesicherung bei, ist aber bei zu

geringer Spezifität und Sensitivität als Monodiagnostik ungeeignet (Rhodes et al. 1996). Viele weitere Marker wurden und werden untersucht, haben aber aufgrund ihrer niedrigen Sensitivität bislang keinen Eingang in die Standarddiagnostik der Meningeosen gefunden (Chamberlain et al. 2009).

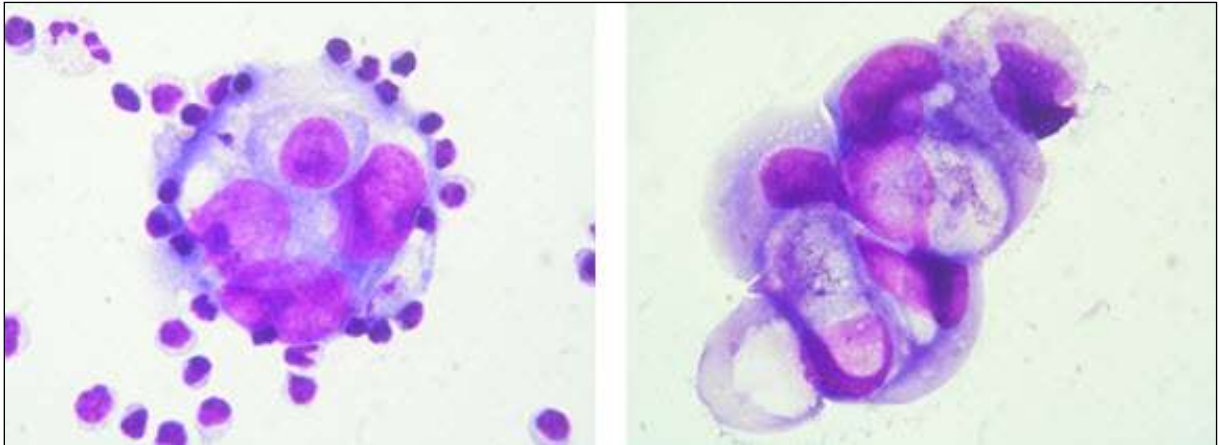


Abb. 1.3.3: Meningeosis neoplastica bei Mammakarzinom mit etlichen sehr großen, basophilen Zellen mit leicht irregulär geformten Zellkernen und dunklen Nukleoli (Mit freundlicher Genehmigung von I. Nagel, Neurochemisches Labor, UMG)

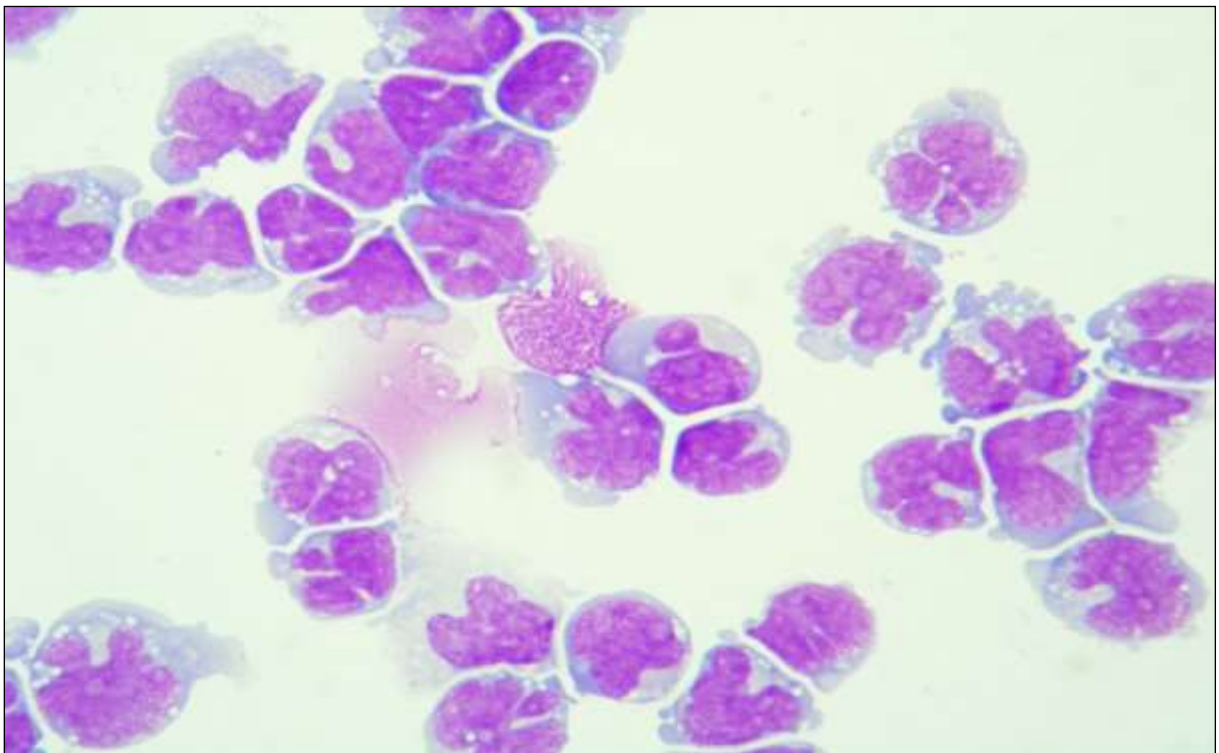


Abb. 1.3.4: Liquorbefall bei Rezidiv einer akuten lymphatischen Leukämie mit zahlreichen großen, blass-basophilen Zellen mit zerklüfteten Zellkernen, Nukleolen, Vakuolen in Zytoplasma und Kernen sowie Zytoplasmaausziehungen (Mit freundlicher Genehmigung von I. Nagel, Neurochemisches Labor, UMG)

Untersuchungen verschiedener Liquorproteine können weitere diagnostische Hinweise liefern. In einer Reihe von Serien wurde bei vielen Patienten eine Erhöhung des Gesamtproteins gemessen (Twiynstra et al. 1987; Kaplan et al. 1990; Fischer et al. 2006). Die Bestimmung von Liquor-Ferritin weist eine hohe Sensitivität für pathologische ZNS-Prozesse auf, die Spezifität für eine Meningeosis ist jedoch gering (Kolodziej et al. 2014). Erhöhte Konzentrationen von Immunglobulinen (Ig) sind ebenfalls hinweisend auf eine lokale Ig-Synthese oder eine Störung der Blut-Liquor-Schranke, was sich bei gleichzeitiger Bestimmung der korrespondierenden Serumkonzentrationen genauer differenzieren lässt. Eine intrathekale Synthese von IgG und IgM ließ sich in einer Serie von 47 Fällen bei fast allen Patienten mit Meningeose finden (Weller et al. 1992b). Auch der Nachweis oligoklonaler Banden, also der spezifischen Synthese weniger identischer Immunglobuline im ZNS, kann die Verdachtsdiagnose einer Meningeose untermauern.

1.3.6 Therapie

Unbehandelt führt eine Meningeosis im Schnitt nach vier bis acht Wochen zum Tod. Je früher mit einer Therapie begonnen wird, desto besser sind die Aussichten auf eine Verlängerung der Überlebenszeit (DeAngelis 1998; Herrlinger et al. 2004). Bei behandelten Patienten beträgt das mediane Überleben vier bis sechs Monate (Bokstein et al. 1998). Lebenslimitierend sind entweder neurologische Dysfunktionen vitaler Zentren des ZNS als direkte oder indirekte Folge einer leptomeningealen Aussaat oder Auswirkungen der nicht mehr kontrollierbaren systemischen Grunderkrankung, deren Ausdruck eine Meningeose oft ist (Wasserstrom et al. 1982).

Therapeutisch steht eine Reihe von Konzepten zur Verfügung. Zu bedenken ist stets, dass eine Meningeosis neoplastica eine disseminierte Erkrankung darstellt, sich also aufgrund fehlender Barrieren auf den gesamten Liquorraum ausdehnt, auch wenn die Manifestationen lokal beschränkt sein können.

Eine fokale, also eine auf ein definiertes Volumen gerichtete Bestrahlung, kommt bei symptomatischen, umschriebenen Manifestationen einer Meningeose in Betracht. Dies sind z. B. tumorbedingte Liquorzirkulationsstörungen, Paresen oder radikuläre Schmerzsyndrome bei Ummauerung der betroffenen Hirn- oder Spinalnerven. Da

parenchymale Metastasen nicht selten neben einer Meningeose vorliegen, kann auch eine Ganzhirnbestrahlung in Erwägung gezogen werden (DeAngelis 1998). Hierdurch wird ein Großteil des Liquorraums erreicht. Im Gegensatz zum Schädel ist die Wirbelsäule nicht in ihrer gesamten Ausdehnung zu bestrahlen, da dabei ein erheblicher Teil des blutbildenden Knochenmarks im Bestrahlungsfeld liegt und somit schwere hämatologische Nebenwirkungen zu erwarten sind. Spinal spielt somit nur die fokale Bestrahlung solider und symptomatischer Metastasen eine Rolle (Strik and Proemmel 2010).

Gegenüber der Bestrahlung erreicht eine Chemotherapie das gesamte ZNS. Der systemischen Applikation steht die intrathekale Gabe gegenüber, bei der das zytoreduktive Medikament direkt in den Liquorraum eingebracht wird. Das systemische Konzept bietet Vorteile, falls gleichzeitig auch die nichtzentralnervöse Grunderkrankung mit in das Therapiekonzept einbezogen werden soll. Gängig sind hier Methotrexat (MTX), Arabinosylcytosin (Ara-C) und Thiotepa, welche bei erhöhter systemischer Dosierung liquorgängig werden und therapeutische Spiegel im Subarachnoidalraum erreichen. Nachteilig ist, dass aufgrund der systemischen Clearance meist keine konstanten Liquorspiegel gehalten werden können (Chamberlain 2006). Ein Vorteil gegenüber intrathekaler Chemotherapie konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Bokstein et al. 1998).

Intrathekale Chemotherapie, appliziert über Lumbalpunktionen oder ein ventrikulär einliegendes Rickham- oder Ommaya-Reservoir, wird in Konzentrationen verabreicht, die im Liquor einen therapeutischen Spiegel gewährleisten, ohne systemische Nebenwirkungen zu verursachen. Da Meningeosen häufig die einzige Metastasierung eines ansonsten gut kontrollierten Tumors sind, findet dieses Konzept breiten Einsatz. Als Zytostatika werden auch hier meist Ara-C und MTX sowie Thiotepa verwendet. Vor einigen Jahren wurde liposomal verkapseltes Ara-C zur Behandlung der Meningeosis lymphomatosa zugelassen, das über mindestens zwei Wochen zytotoxische Wirkspiegel im Liquor aufrechterhält. Zudem wurde in den vergangenen Jahren wiederholt mit einigem Erfolg Trastuzumab bei Meningeosen von HER2-positiven Mammakarzinomen intrathekal verabreicht. In einigen Studien konnte für die intrathekale Therapie ein deutlicher Vorteil gegenüber der systemischen nachgewiesen werden (Chamberlain 2008).

Neurochirurgische Therapieoptionen bestehen nicht und beschränken sich auf die Implantation von ventrikulären Reservoirs oder in seltensten Fällen auf meningeale Biopsien zur Diagnosesicherung.

2 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob durch die differenzierte Betrachtung der Grunderkrankung und Berücksichtigung der Zellzahl im Liquor bei Meningeosis neoplastica Unterschiede hinsichtlich der Sensitivität von MRT und Liquorzytologie nachweisbar sind und ob die Nutzung möglicher Differenzen in der klinischen Praxis sinnvoll ist. Bereits frühere Studien haben sich mit der optimalen Diagnostik auseinandergesetzt und übereinstimmend gelten heute Liquorzytologie und MRT als Untersuchungsmethoden der Wahl. Studien, die den direkten Vergleich beider Verfahren zum Gegenstand haben, lagen bis zum Abschluss der Datensammlung 2009 nicht vor. Zunächst werden Meningeosen solider und hämatologischer Tumoren im Hinblick auf ihre Diagnostizierbarkeit durch MRT und Liquorzytologie getrennt voneinander betrachtet. Die gleiche Gegenüberstellung wird für Meningeosen mit normalen und erhöhten Zellzahlen im Liquor vorgenommen. Diese Unterteilung soll Erkenntnisse darüber liefern, ob eine unterschiedliche Gewichtung der diagnostischen Verfahren im Rahmen der Diagnosefindung sinnvoll ist, wenn Herkunft des Tumors und Zellzahl bekannt sind. Gesondert werden in allen vier Gruppen die Liquorparameter Gesamteiweiß, Lactat, oligoklonale Banden und Ferritin auf spezifische Veränderungen hinsichtlich der definierenden Gruppeneigenschaften untersucht.

Als weiterer Aspekt wird die Zahl der notwendigen Liquorpunktionen im Rahmen der zytologischen Diagnostik analysiert. Es gilt zu klären, ob eine Mindestanzahl an Punktionen zu empfehlen ist, um eine verlässliche diagnostische Sicherheit des zytologischen Befundes zu gewährleisten.

Im letzten Abschnitt erfolgt eine Evaluation der Änderung der mikroskopischen Befundung von Liquorzellpräparaten im Neurochemischen Labor der UMG, die seit dem Jahr 2002 durch zwei anstatt einem erfahrenen Zytologen vorgenommen wurde. Hierzu wird eine Teilung des Fallkollektivs dieser Arbeit in Erstdiagnosen einer Meningeosis neoplastica vor dem Jahr 2002 und danach vorgenommen und auf Veränderungen der diagnostischen Sensitivität der Zytologie untersucht.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Patienten

In der vorgelegten Studie wird die diagnostische Sicherheit verschiedener Methoden der Liquoruntersuchung sowie der bildgebenden MRT-Diagnostik untersucht. Hierzu werden Fälle von Meningeosis neoplastica analysiert, bei denen eine vollständige Dokumentation der Liquordiagnostik und der MRT-Befunde vorlag.

Grundvoraussetzung für die Analyse ist die Sicherheit der endgültigen Diagnose. Wie bereits eingangs thematisiert, ist die Diagnose einer Meningeosis neoplastica durch die Abwesenheit eines hochsensitiven Untersuchungsverfahrens, das gemeinhin als Goldstandard anerkannt ist, erheblich erschwert. Der retrospektive Aspekt der Studie ermöglicht es jedoch, diejenigen Fälle zu selektieren, die aufgrund ihres weiteren klinischen Verlaufes und nach Ausschluss anderer Ursachen definitiv als an einer Meningeosis erkrankt gelten. Gleichermäßen bieten der Nachweis von Tumorzellen im Liquor sowie die pathologische Gadolinium (Gd)-Anreicherung entlang der Leptomeningen in der MRT gemeinsam mit der typischen Klinik eine befriedigende diagnostische Sicherheit.

Zum Vergleich beider diagnostischer Verfahren bezüglich ihrer Sensitivität ist es notwendig, dass immer beide Methoden bei jedem der untersuchten Fälle zum Einsatz gekommen sind. Patienten mit einer Meningeosis, die entweder nur liquorzytologisch oder nur magnetresonanztomographisch untersucht worden sind, wurden daher nicht in die Studie eingeschlossen. Exkludiert wurden auch Fälle, bei denen der Verdacht auf Meningeosis neoplastica gestellt wurde, die Diagnose aber nicht mit ausreichender Sicherheit bestätigt werden konnte.

Ein Teil der Patienten wurde aus bereits bestehenden Datenbanken über Meningeosis neoplastica in der Abteilung Neurologie der UMG gewonnen. Weitere Fälle wurden in den Liquordatenbanken des Neurochemischen Labors der UMG recherchiert. Eine dritte Quelle stellte die systematische Suche in den von der Abteilung Medizinische Informatik zur Verfügung gestellten Listen des ICD-10-Diagnoseklassifikationssystems mit den Ziffern C70.0 (Bösartige Neubildung der Meningen, Hirnhäute), C70.9 (Bösartige Neubildung der Meningen, nicht näher bezeichnet) und C79.3 (Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der

Hirnhäute) dar. Weiterhin wurde das Dokumentationssystem der Abteilung Neuroradiologie nach der Diagnose Meningeosis neoplastica durchsucht.

3.2 Material

3.2.1 Liquoranalyse

Anhand der identifizierten Fälle wurden den Liquordatenbanken des Neurochemischen Labors der UMG die Ergebnisse der Proteinanalytik und der Liquorzytologie entnommen. Ausgewertet wurden die Zellzahl, das Gesamtprotein, die Liquormoleküle Laktat und Ferritin sowie die oligoklonalen Banden des Immunglobulins G.

Liquoraufbereitung:

Im Optimalfall werden fünf bis zehn Milliliter Liquor über eine LP oder die Punktion eines einliegenden Ventrikelreservoirs entnommen. Im Neurochemischen Labor der UMG werden die Zellen zunächst gezählt und anschließend per Zentrifugation vom nichtkorpuskularen Liquor getrennt. Liquor ist zellarm. Im lumbal gewonnenen Liquor gelten null bis vier Zellen/ μl als normal. Höhere Werte sind als pathologisch zu werten. Die Bestimmung der Zellzahl erfolgt manuell in der Fuchs-Rosenthal-Zählkammer.

Liquorzytologie

Die Zellen werden anschließend in einem Medium aus Kälberserum und Puffer stabilisiert, um nach erneuter Zentrifugation und Trocknung als Zytospinpräparate nach Pappenheim, einer Kombination der May-Grünwald- mit der Giemsa-Färbung, aufbereitet zu werden (Kolmel 1998). Dieser Ablauf gewährleistet einen hohen Erhaltungsgrad der Zellen (Strik and Proemmel 2010). Die so vorbereiteten Präparate werden von zwei Zytologen gemeinsam am Stereomikroskop oder getrennt voneinander komplett durchgemustert, wobei jede Zelle einzeln beurteilt wird. Anhand von zytologischen Kriterien wie Zellgröße, Form, Färbeverhalten, Kernformation, Größenverhältnis von Kern und Zytoplasma sowie Mitoseaktivität wird eine Einstufung als unauffällig oder maligne vorgenommen, siehe Abb. 3.1.2 (Pfeiffer et al. 2002). Zunächst unklare Fälle werden vor der Einteilung ausführlich diskutiert

und schließlich als „keine Tumorzellen“, „Verdacht auf Tumorzellen“ oder „Nachweis von Tumorzellen“ klassifiziert. Von großer Bedeutung im Rahmen der Datensammlung war der schriftliche liquorzytologische Befund, in dem eine Beurteilung der Morphologie und Malignität der Zellen im Liquor dokumentiert ist. Ein Teil der älteren Zytospinpräparate wurde bei nicht eindeutiger schriftlicher Dokumentation zum Ausschluss falsch-positiver Befunde unter dem Mikroskop reevaluiert. Nur eindeutige Ergebnisse sind in diese Arbeit eingeflossen. Dies spielt insbesondere bei der Untersuchung der Punktionshäufigkeit eine Rolle.

Gesamtprotein

Die Messung des Gesamtproteins durch Nephelometrie findet im Rahmen des Basisprogramms der Liquoranalytik statt. In die von Zellen getrennte Probe wird ein Lichtstrahl eingeleitet. In Abhängigkeit von der Proteinkonzentration wird ein bestimmter Anteil des Lichts gestreut (Tyndall-Effekt). Diese Streulichtintensität wird senkrecht zur Lichtquelle gemessen und ist proportional zur Gesamtproteinkonzentration (Bruhn et al. 2008). Die Obergrenze für normale Proteinkonzentrationen im lumbalen Liquor liegt bei 500 mg/l (Zetzl et al. 2005).

Laktat und Ferritin

Als von Schwankungen seiner Serumkonzentration unabhängiger Marker wird Liquorlaktat durch ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbant Assay) bestimmt. Bei diesem Verfahren wird durch Laktat im Reaktionsmedium Wasserstoffperoxid freigesetzt, welches wiederum mit weiteren Stoffen zu rot gefärbtem Chinonimin reagiert. Der fotometrisch gemessene Grad der Färbung ist proportional zur Laktatkonzentration und gibt somit deren Wert an (Bruhn et al. 2008). Als Obergrenze der normalen Liquorkonzentration wurden 2,3 mmol/l gewählt. Ein ähnliches Verfahren kommt bei der Bestimmung von Ferritin zur Anwendung, hier liegt der Grenzwert zu pathologischen Werten bei 18 µmol/l (Zetzl et al. 2005).

Oligoklonales IgG

Die Messung des oligoklonalen IgG erfolgt über die isoelektrische Fokussierung mit Immunoblot. Bei diesem Verfahren wird die Eigenschaft von Proteinen genutzt, in Abhängigkeit des umgebenen pH-Wertes eine bestimmte elektrische Ladung zu besitzen, welche durch die funktionellen Gruppen auf ihrer Oberfläche bestimmt wird. Sind gleich viele Gruppen positiv wie negativ geladen, ist die Gesamtladung des

Proteins null. Läuft nun ein Protein entlang eines elektrischen Feldes durch ein Gel, welches einen pH-Gradienten aufweist, so verändert dieses Protein je nach Umgebungs-pH seine elektrische Ladung. Bei Erreichen eines pH-Wertes, bei dem die elektrische Gesamtladung null ist, also der isoelektrische Punkt vorliegt, kommt die Bewegung des Proteins zum Erliegen, da die Potenzialdifferenz des anliegenden elektrischen Feldes nicht mehr mit der Gesamtladung des Proteins interagieren kann. Auf diese Weise sammeln sich die Proteine mit dem identischen isoelektrischen Punkt auf der gleichen Höhe des Gels. Jede der somit entstandenen Banden repräsentiert also eine Fraktion identischer Proteine. Diese Fraktionen werden in einem nächsten Schritt auf eine immobilisierende Membran übertragen. In Kenntnis des zu identifizierenden Proteins, in diesem Fall IgG, werden nun in weiteren Schritten über Antigen-Antikörper-Reaktionen Identifikationsmoleküle an die Proteine angehängt, anhand derer anschließend eine Visualisierung der Banden möglich wird (Wildemann et al. 2006).

3.2.2 Magnetresonanztomographie

Der oben beschriebenen Analyse der Liquorparameter soll in dieser Arbeit die MRT gegenübergestellt werden. In wenigen Sätzen soll hier dieses physikalisch komplexe Messverfahren orientierend erläutert werden. Bei der MRT, die treffender auch als Kernspintomographie bezeichnet wird, werden zunächst durch ein starkes äußeres Magnetfeld, dem Hauptmagnetfeld, die magnetischen Pulse der Wasserstoffatome, sogenannte Spins, innerhalb des zu untersuchenden Volumens gleichsinnig ausgerichtet. Durch kurzzeitiges Anlegen eines Hochfrequenzimpulses lassen sich die Rotationsachsen der einzelnen Wasserstoff-Magnetfelder aus der Richtung des Hauptmagnetfeldes auslenken. Nach Beendigung des kurzzeitigen Hochfrequenzfeldes kippen die Spins wieder zurück in ihre Ausrichtung entlang des Hauptmagnetfeldes. Hierdurch entsteht um sie herum ein schwaches magnetisches Feld, welches mittels Empfängerspulen gemessen werden kann. Je nach physikalischer und chemischer Umgebung – und damit je nach Gewebetyp – brauchen die Spins zum Zurückkippen unterschiedliche Relaxationszeiten, die messbar sind und so nach aufwendiger Computerverarbeitung eine differenzierte Gewebedarstellung erlauben. Zusätzlich lassen sich durch die Art, Dauer und Abfolge der Hochfrequenzimpulse spezifische Gewebeeigenschaften und Kontraste

herausarbeiten. Die Flussdichte des magnetischen Feldes, angegeben in Tesla, ist ein wichtiges Kriterium für das Auflösungsvermögen der MRT. Die eingeschlossenen Patienten wurden bis Februar 2006 in MRT-Scannern mit 1,5 Tesla und danach mit solchen mit drei Tesla untersucht.

Die Auswertung der radiologischen Daten stützt sich auf zwei Methoden: Einerseits wurden aus den ausgewerteten Krankenakten die schriftlichen radiologischen Befunde dokumentiert und auf die gewählten Meningeosis-Kriterien hin analysiert. Andererseits wurden sämtliche Bilddatensätze, die entweder als konventionelle Röntgenfilme oder in digitaler Form im Picture Archiving and Communication System (PACS) der UMG vorlagen, in Kooperation mit ärztlichen Mitarbeitern der Abteilung Neuroradiologie erneut befundet und hinsichtlich des Vorliegens einer Meningeose in positiv oder negativ eingeteilt. Unklare Befunde wie „Hinweis auf Meningeosis“ oder Ähnliches wurden vermieden. Das Ergebnis der jeweiligen Liquorzytologie war den Neuroradiologen dabei nicht bekannt. Sämtliche neurologische Schnittbildgebungen der einzelnen Patienten im Zeitraum der Diagnosestellung wurden ausgewertet. Zur Befundung kamen ausschließlich MRT-Filme in den Wichtungen T1 ohne und mit Gadolinium-Kontrastmittelverstärkung sowie FLAIR-Sequenzen. Diese Sequenzen sind allgemein anerkannt als diejenigen mit der höchsten Sensitivität für Meningeosen (Berns et al. 1988; Fukui et al. 1996). So findet man in kontrastmittelgestützten T1-Wichtungen pathologisches Gadolinium-Anreicherung entlang der Meningen, welches entweder linear oder nodulär als Ausdruck soliden oder disseminierten meningealen Befalls zur Darstellung kommt (s. Abb. 1.3.1). Dieses Phänomen lässt sich insbesondere auch entlang der Hirn- und Spinalnerven beobachten. Ein weiteres charakteristisches, jedoch nicht hochspezifisches Kriterium ist eine Hyperintensität der Sulci befallener Hirnareale in FLAIR-Wichtung als Ausdruck einer erhöhten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke für Wasser (Osborn 2007; Sartor et al. 2008).

3.2.3 Anzahl der Liquorpunktionen

Hinsichtlich der Frage, welche Anzahl von Liquorpunktionen eine ausreichende diagnostische Sicherheit bietet, wurden, sofern vorhanden, immer mindestens die Befunde der ersten drei Punktionen dokumentiert. Als positiv wurden ausschließlich Liquorproben gewertet, in denen Tumorzellen definitiv nachweisbar waren.

3.3 Diagnostische Gruppen

Wie eingangs geschildert, wird in dieser Arbeit untersucht, wie sich bestimmte Charakteristika der Grunderkrankungen auf die Sensitivität von MRT und Zytologie auswirken. Die Aufteilung in vier diagnostische Gruppen erfolgte anhand der Grunderkrankung in solide und hämatologische Tumoren sowie mittels der Zellzahl in normale und erhöhte Werte.

Der ersten Unterteilung liegt die Annahme zugrunde, dass solide und hämatologische Tumoren ein unterschiedliches Verhalten in Bezug auf Zelladhäsivität besitzen, also solide Tumoren dazu neigen, sich im Falle einer Metastasierung punktuell in Geweben anzusiedeln und dort ein lokales Wachstum zu unterhalten, wohingegen hämatologische Tumoren nach Erreichen eines fluiden Milieus wie des Liquorraums eher ein disseminiertes Ausbreitungsmuster zeigen. Die Unterscheidung nach normaler oder erhöhter Zellzahl erfolgte unter der Annahme, dass die diagnostischen Sensitivitäten in Abhängigkeit von diesem „Zell-Last-Parameters“ differieren.

3.4 Methoden

Sämtliche Daten wurden retrospektiv ausgewertet. Die Ergebnisse wurden mithilfe des Instituts für Chirurgische Forschung der Universität Marburg statistisch untersucht. Die berechneten Sensitivitäten stellen den Quotienten aus positiven Untersuchungsbefunden und der Gesamtfallzahl des jeweiligen Kollektivs dar. Eine Berechnung von Sensitivität und Spezifität über eine Kontingenztafel war aufgrund des retrospektiven Charakters der Arbeit bzw. der fehlenden Kontrollgruppe nicht durchführbar. Die Statistik wurde mittels Gauß-Test auf Signifikanz geprüft. P-Werte wurden angegeben, sofern eine statistische Signifikanz vorliegt. Alle weiteren Ergebnisse wurden durch eine deskriptive Analyse gewonnen.

4 Ergebnisse

4.1 Das Patientenkollektiv

Das ermittelte Patientenkollektiv umfasst 111 Patienten mit der Erstdiagnose im Intervall zwischen 1994 und 2009. In Kapitel 3.3 wurden bereits die Kriterien zur Unterteilung in Untersuchungsgruppen dargelegt. Die unten stehende Tabelle verdeutlicht die Gruppenzusammensetzung, differenziert nach soliden und hämatologischen Tumoren sowie nach normaler und erhöhter Liquorzellzahl; sie liefert des Weiteren einen Überblick über die zugrunde liegenden malignen Neoplasien.

Gruppe	Anzahl	Erkrankung	Zellzahl	
			nZZ	erh. ZZ
Solide	73	Mammakarzinom	9	23
		Bronchialkarzinom	6	6
		Malignes Melanom	1	6
		Cancer of Unknown Primary	1	4
		Adenokarzinom	0	3
		Magenkarzinom	0	3
		Prostatakarzinom	1	2
		Urothelzellkarzinom	2	0
		Astrozytom	2	0
		Rektumkarzinom	1	0
		Primitiv neuroektodermaler Tumor	1	0
		Oligodendrogliom	0	1
		Glioblastoma WHO°IV	1	0
		Hämatologisch	37	Non-Hodgkin-Lymphom B-Zell-Reihe
Akute Lymphatische Leukämie	3			2
Akute Myeloische Leukämie	1			1
Chronisch Lymphatische Leukämie	0			1
		Anzahl	37	73

Tab. 4.1.1: Zusammensetzung der diagnostischen Gruppen (Abkürzungen: ZZ = Zellzahl; nZZ= normale Zellzahl; erh. ZZ = erhöhte Zellzahl)

Es werden im Folgenden die Sensitivitäten der untersuchten Verfahren der Liquorzytologie und der MRT betrachtet. Zunächst erfolgt die Darstellung der Sensitivitäten für das gesamte Patientenkollektiv, anschließend werden die differenzierten Ergebnisse für die vier Hauptgruppen einzeln präsentiert. Im Abschnitt zur Analyse der Zellzahlgruppen findet zudem eine Untergruppenauswertung nach der Art der Neoplasie sowie der Zellzahl statt. Im Anschluss daran wird auf die Veränderung der untersuchten Liquorparameter in Gänze und in Untergruppen eingegangen. Ein weiterer Abschnitt analysiert die notwendige Anzahl an Liquorpunktionen, um eine hinreichende diagnostische Sicherheit zur Detektion maligner Zellen zu erreichen. Abschließend wird die Änderung der zytologischen Sensitivität nach Umstellung des Zwei-Augen- auf ein Vier-Augen-Prinzip bei der neurozytologischen Befunderhebung malignitätsverdächtiger Liquorproben im Neurochemischen Labor der UMG im Jahr 2002 untersucht.

4.2 Sensitivität von Magnetresonanztomographie und Liquorzytologie

Für das 111 Patienten umfassende Gesamtpatientenkollektiv der vorliegenden Studie konnte in 79 Fällen eine Meningeosis durch die MRT nachgewiesen werden; dies entspricht einer Sensitivität von 0,71. Die Liquorzytologie identifizierte bei 97 Patienten maligne Zellen und erreichte damit eine Sensitivität von 0,87. Statistisch liegt ein signifikanter Unterschied vor ($p < 0,05$).

	Gesamt	Positiv	Sensitivität
MRT	111	79	0,71
Zytologie	111	97	0,87

Tab. 4.2.1: Sensitivität von MRT und Zytologie für das gesamte Patientenkollektiv

4.2.1 Differenzierung nach Art der Neoplasien

Die Gruppe der soliden Tumoren

In der Gruppe der soliden Tumoren, die 74 Patienten umfasst, waren 58 MRT-Untersuchungen positiv, 16 blieben ohne Nachweis einer pathologischen KM-Anreicherung. Dies entspricht für die MRT einer Sensitivität von 0,78. Bei 59 Patienten gelang der Nachweis von neoplastisch veränderten Zellen im Liquor, bei 15 Patienten blieben die Zellen unverändert. Somit ergibt sich eine Sensitivität für die Liquorzytologie von 0,80.

	Gesamt	Positiv	Sensitivität
MRT	74	58	0,78
Zytologie	74	59	0,80

Tab. 4.2.2: Sensitivität von MRT und Zytologie bei Meningeosen solider Tumoren

Die Gruppe der hämatologischen Tumoren

In dieser Gruppe, die 37 Patienten umfasst, zeigte sich bei der Beurteilung der MRT-Bilder in 18 Fällen eine pathologische KM-Anreicherung, 19 Fälle präsentierten keine für Meningeose spezifischen Veränderungen in der Radiologie. Somit ergibt sich eine Sensitivität von 0,49.

Die liquorzytologische Untersuchung der Proben nach morphologischen Malignitätszeichen war in 36 Fällen positiv und in einem Fall negativ. Dies entspricht einer Sensitivität von 0,97 mit statistischer Signifikanz ($p < 0,001$).

	Gesamt	Positiv	Sensitivität
MRT	37	18	0,49
Zytologie	37	36	0,97

Tab. 4.2.3: Sensitivität von MRT und Zytologie bei Meningeosen hämatologischer Tumoren

4.2.2 Differenzierung nach der Zellzahl im Liquor

Als normal gelten bis zu vier Zellen/ μl im lumbalen Liquor. Fünf Zellen oder mehr pro μl werden als erhöht gewertet. Nach diesem Kriterium wurde das Patientenkollektiv unterteilt in 34 Patienten mit normaler und 74 Fälle mit erhöhter Liquorzellzahl.

Die Gruppe mit normalen Zellzahlen im Liquor

Hier ergab sich bei 22 positiven Ergebnissen eine Sensitivität von 0,59 für die Diagnostik mit MRT. Die Liquorzytologie war in 28 Fällen positiv und lieferte somit eine Sensitivität von 0,76.

	Gesamt	Positiv	Sensitivität
MRT	37	22	0,59
Zytologie	37	28	0,76

Tab. 4.2.4: Sensitivität von MRT und Zytologie bei Meningeosen mit normalen Zellzahlen im Liquor

Die Gruppe mit erhöhten Zellzahlen im Liquor

War bei einer Meningeosis die Zellzahl im Liquor pathologisch erhöht, lieferte die MRT eine Sensitivität von 0,72, die der Liquorzytologie betrug 0,91.

	Gesamt	Positiv	Sensitivität
MRT	74	53	0,72
Zytologie	74	67	0,91

Tab. 4.2.5: Sensitivität von MRT und Zytologie bei Meningeosen mit erhöhten Zellzahlen im Liquor

4.2.3 Differenzierung nach der Zellzahl im Liquor und der Art

Für Meningeosen solider Tumoren mit normaler Liquorzellzahl lieferte das radiologische Verfahren eine Sensitivität von 0,72 und die Zytologie von 0,68. Die

Analyse der Gruppe mit Liquorbefall durch hämatologische Neoplasien bei normaler Zellzahl ergab für die MRT eine Sensitivität von 0,50 bzw. für die Zytologie von 0,92.

	Gesamt	Positiv	Sensitivität
häm MRT	12	6	0,50
häm Zyto	12	11	0,92
solid MRT	25	18	0,72
solid Zyto	25	17	0,68

Tab. 4.2.6: Sensitivität von MRT und Zytologie bei Meningeosen mit normaler Zellzahl im Liquor und in Abhängigkeit zur Tumorherkunft

Die Differenzierung nach Meningeosen solider Tumoren bei erhöhter Liquorzellzahl ergab für das radiologische Verfahren eine Sensitivität von 0,83 und 0,85 für die Zytologie. Eine Liquoraussaat hämatologischer Neubildungen mit erhöhter Zellzahl ließ sich mit einer Sensitivität von 0,50 magnetresonanztomographisch erfassen, liquorzytologisch lag sie bei 1,0, ein statistisch signifikanter Sensitivitätsunterschied ($p < 0,001$).

	Gesamt	Positiv	Sensitivität
häm MRT	26	13	0,50
häm Zyto	26	26	1,00
solid MRT	48	40	0,83
solid Zyto	48	41	0,85

Tab 4.2.7: Sensitivität von MRT und Zytologie bei Meningeosen mit erhöhter Zellzahl im Liquor und in Abhängigkeit zur Tumorherkunft

Auffällig ist die sehr hohe Sensitivität der Zytologie bei hämatologischen Tumoren. Methodisch ist sie mit durch die Tatsache begründet, dass im Rahmen der Recherchen trotz aller Bemühungen nur ein einziger Patient identifiziert werden konnte, bei dem im Rahmen einer hämatologischen Grunderkrankung und einem positiven Meningeosenachweis im MRT kein Tumorzellnachweis in der Zytologie

erbracht werden konnte. Zur Datensammlung wurden alle zur Verfügung stehenden Datenbanken genutzt. Ein Großteil der eingeschlossenen Fälle rekrutierte sich aus den Liquordatenbanken, die naturgemäß keine Fälle mit negativer Zytologie und positiver Radiologie enthalten. Ein entsprechendes Verzeichnis von Patienten mit zytologisch negativer Meningeosis lymphomatosa oder leucaemica, worüber sich am ehesten derartige Fälle hätten finden lassen – sofern diese in nennenswerter Anzahl existieren –, wird in der UMG nicht geführt. Aus diesem Grund wurden zusätzlich genutzte Register der Abteilung für Neuroradiologie sowie die ICD-codierten Datenbanken der Patientenadministration abgefragt, um weitere Fälle identifizieren zu können. Dennoch lässt sich der erhebliche Unterschied nicht mehrheitlich durch diesen methodischen Umstand erklären und es muss von einer tatsächlichen und ausgeprägten Überlegenheit der Zytologie gegenüber der MRT bei Meningeosen hämatologischer Tumoren ausgegangen werden.

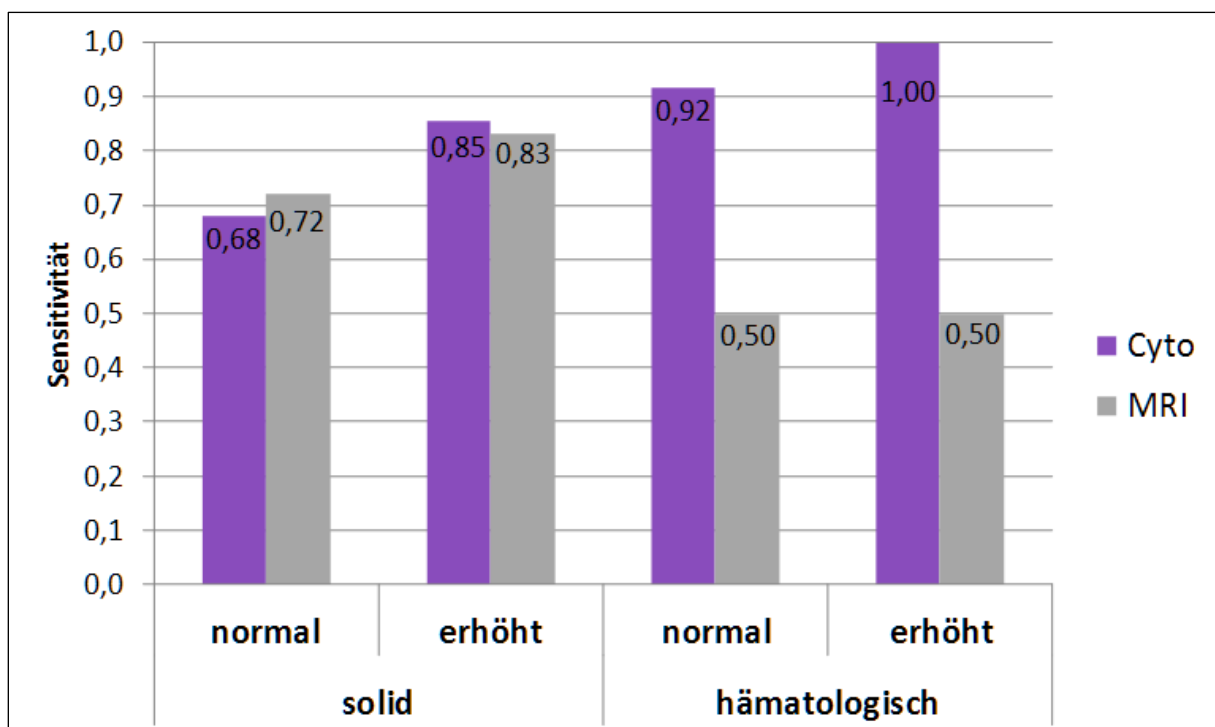


Abb. 4.2.1: Sensitivität von MRT und Zytologie für solide (links) und hämatologische (rechts) Meningeosen in Abhängigkeit von der Zellzahl im Liquor

4.3 Untersuchung von Gesamtprotein, Laktat, oligoklonalen IgG-Banden und Ferritin im Liquor

4.3.1 Gesamtprotein

Bei 110 Patienten ließen sich Werte für Liquorgesamtprotein ermitteln, in einem Fall waren lediglich Befunde von MRT und Zytologie dokumentiert. In 83 Fällen (75,4 %) lag das Gesamteiweiß oberhalb der Grenze von 500 mg/dl. Aufgeschlüsselt nach den Untergruppen ergaben sich folgende Ergebnisse: Bei soliden Tumoren waren erhöhte Werte in 74,3 % und bei hämatologischen in 69,4 % der Fälle messbar. In der Gruppe der normalen Zellzahlen zeigten 54,0 % der Proben erhöhte Proteinwerte, Patienten mit erhöhten Zellzahlen hatten in 84,9 % erhöhtes Gesamteiweiß.

4.3.2 Laktat

Liquorwerte für Laktat ließen sich in 99 Fällen ermitteln. Liquor-Laktat wurde ab einer Grenze von 2,4 mmol/l als erhöht gewertet (Zetl et al. 2005). Über das gesamte Kollektiv ermittelt lagen 54,5 % der Laktatkonzentrationen oberhalb der Norm. Differenziert nach Untergruppen ergaben sich bei soliden Tumoren für 54,4 % und bei hämatologischen Neoplasien für 48,3 % erhöhte Laktatwerte sowie für 19,3 % normale und für 72,0 % erhöhte Zellzahlen.

4.3.3 Oligoklonales IgG

Eine Untersuchung auf oligoklonale IgG-Banden erfolgte in 76 Fällen. Pathologisch gewertet wurde eine isolierte intrathekale IgG-Synthese als Hinweis auf eine zentralnervöse Pathologie, identische IgG-Banden in Serum und Liquor gelten als Ausdruck einer systemischen Pathologie. Isolierte intrathekale oligoklonale Banden ließen sich in 18,4 % der Fälle des Gesamtkollektivs nachweisen. Solide Tumoren wiesen oligoklonale Banden in 17,6 %, hämatologische in 19,2 %, Proben mit normalen Zellzahlen in 15,3 % und solche mit erhöhten Zellzahlen in 18,0 % der Fälle auf.

4.3.4 Ferritin

Als vierter Liquorparameter wurde Ferritin auf erhöhte Liquorkonzentration überprüft, wobei die physiologische Obergrenze bei 18 µg/l liegt (Wildemann et al. 2006). In 63 Fällen konnten Werte ermittelt werden, welche in 44,4 % pathologisch erhöht waren. In den Subgruppen waren erhöhte Werte bei soliden Tumoren in 52,5 %, bei hämatologischen in 45,1 %, bei Fällen mit normalen Zellzahlen in 19,3 % und bei erhöhten Zellzahlen in 52,2 % messbar. In 17 Fällen wurde Ferritin als möglicher Verlaufsparemeter während der intrathekalen Zytostatikatherapie untersucht. Die Ergebnisse hierzu flossen in eine andere Arbeit ein und werden nur überblicksartig in der Diskussion erwähnt.

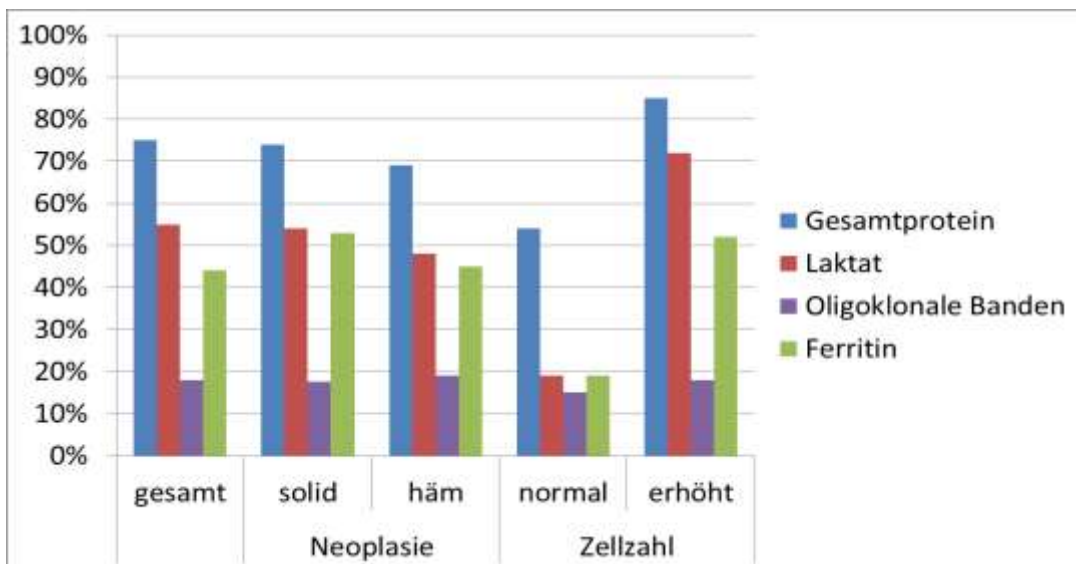


Abb. 4.3.2: Häufigkeit pathologischer Liquorparameter für das Gesamtkollektiv und aufgeschlüsselt nach den vier Untergruppen (Abkürzungen: solid = Meningeose solider Neoplasien; häm = Meningeose hämatologischer Neoplasien)

4.4 Anzahl der erforderlichen Liquorpunktionen

Sämtliche Patienten erhielten mindestens eine Punktion des Liquorraumes zur zytologischen Diagnostik. In 81 Fällen wurde nur einmal punktiert. Weitere 21 Patienten wurden genau zweimal punktiert, neun Patienten erhielten drei oder mehr Liquoruntersuchungen.

Mit der ersten Punktion konnte in 87 Fällen der Nachweis maligner Zellen erbracht werden. Das entspricht 78,4 % des Gesamtkollektivs und 89,6 % aller Patienten mit positiver Liquorzellzytologie. Elf Patienten mit initial negativer Zytologie erhielten anschließend keine weitere Punktion, da ein eindeutiger radiologischer Meningeosisnachweis erbracht wurde.

Durch eine zweite Punktion gelang in sieben Fällen die mikroskopische Identifizierung neoplastischer Zellen. Dadurch konnte die Gesamtsensitivität um 6,3 % auf 84,6 % erhöht werden; die Erfassung aller zytologisch gesicherten Diagnosen stieg damit auf 96,9 %.

Durch drei oder mehr Punktionen konnten drei weitere Patienten mit malignen Zellen im Liquor nachgewiesen werden. Hierdurch stieg die Sensitivität auf die endgültig ermittelte von 87 %.

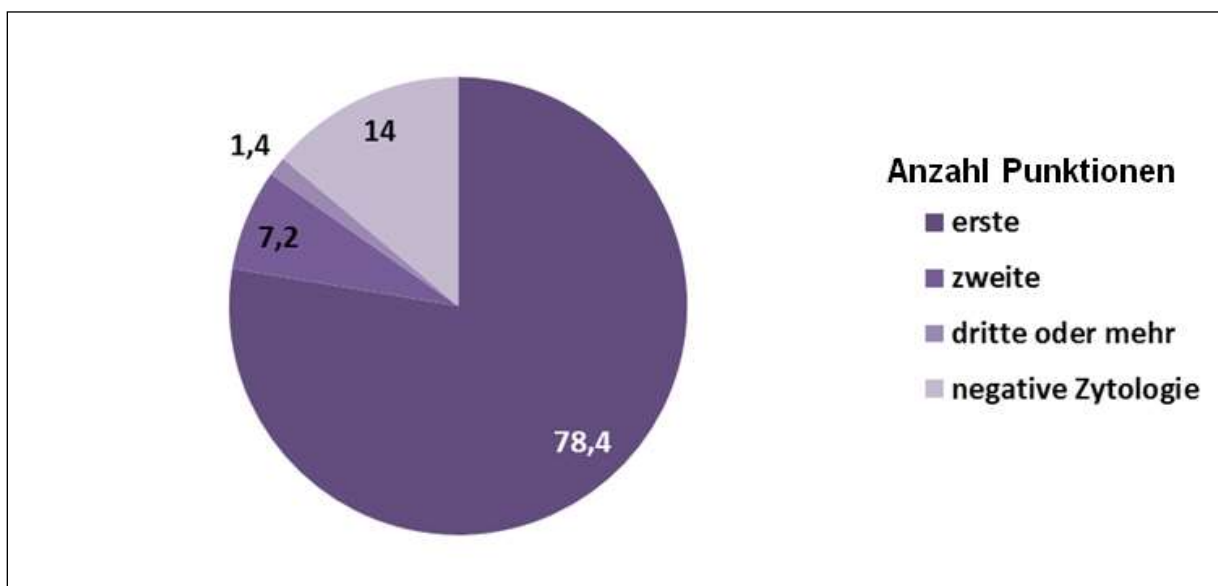


Abb. 4.4.1: Prozentuale Anteile der Anzahl der für einen positiven Tumorzellnachweis im Liquor benötigten Punktionen bezogen auf das Gesamtkollektiv

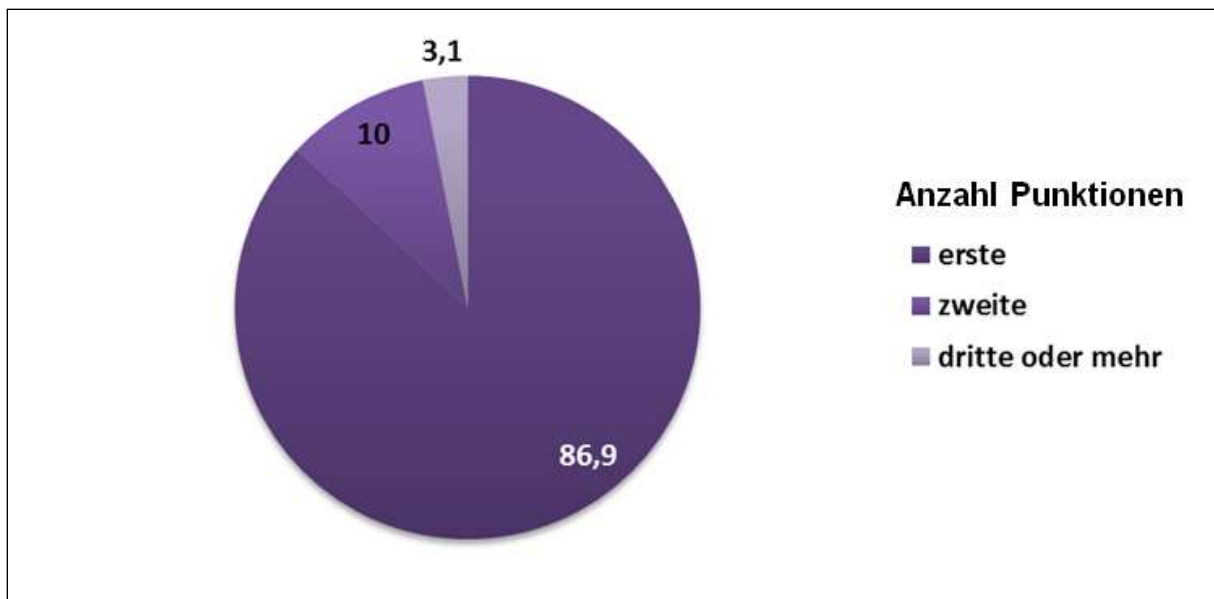


Abb. 4.4.2: Prozentuale Anteile der Anzahl der für einen positiven Tumorzellnachweis im Liquor benötigten Punktionen bezogen auf die Gruppe mit positiver Liquorzytologie

4.5 Analyse der Sensitivität in Abhängigkeit von der Anzahl der beurteilenden Zytologen

Seit dem Jahr 2002 bis zum Abschluss der Datensammlung dieser Arbeit im Jahr 2009 wurden in der UMG standardmäßig alle auf Meningeosis neoplastica verdächtigen Liquorzellpräparate von zwei erfahrenen Zytologen in Kooperation und Diskussion begutachtet. In den Jahren zuvor erfolgte die mikroskopische Analyse durch nur einen Untersucher. Bezogen auf das vorliegende Patientenkollektiv sind 28 Fälle nach dem Zwei-Augen-Prinzip und 83 Fälle nach dem Vier-Augen-Prinzip beurteilt und befundet worden.

Die Liquorzytologie vor 2002 konnte zwölf von 22 Fällen identifizieren und erreichte somit eine Gesamtsensitivität von 0,55. Aufgeschlüsselt nach den diagnostischen Gruppen ergeben sich Sensitivitäten von 0,4 für solide Tumoren ($n = 15$), 0,86 für hämatologische Tumoren ($n = 7$), 0,43 für Proben mit normaler Zellzahl ($n = 7$) und 0,67 für Proben mit erhöhter Zellzahl ($n = 15$).

Ab 2002 gelang in 84 von 89 Fällen der zytologische Nachweis maligner Zellen im Liquor, was einer Sensitivität von 0,94 entspricht. Erfolgt hier eine Differenzierung nach den bekannten Kriterien, so erhält man Sensitivitäten von 0,9 für solide

Tumoren (n = 58), 1,0 für hämatologische Tumoren (n = 31), 0,87 für Proben mit normaler Zellzahl (n = 30) und 0,97 für Proben mit erhöhter Zellzahl (n = 59). An dieser Stelle sei erneut auf die vermutlich artifiziell erhöhten Werte der Zytologie bei hämatologischen Meningeosen hingewiesen.

	Zwei-Augen-Prinzip			Vier-Augen-Prinzip		
		Positiv	Sensitivität		Positiv	Sensitivität
Gesamt	22	12	0,55	89	84	0,94
solid	15	6	0,40	58	53	0,91
häm	7	6	0,86	31	31	1,00
nZZ	7	3	0,43	30	26	0,87
erhZZ	15	10	0,67	59	57	0,97

Tab. 4.5.1: Änderung der zytologischen Sensitivität im Vergleich von einem (Zwei-Augen-Prinzip vor 2002) zu zwei beurteilenden Zytologen (Vier-Augen-Prinzip nach 2002). Angabe der Sensitivitäten für das jeweilige Gesamtkollektiv und die vier Untergruppen (Abkürzungen: solid = Meningeose solider Neoplasien; häm = Meningeose hämatologischer Neoplasien; nZZ = normale Zellzahl; erhZZ = erhöhte Zellzahl)

5 Diskussion

5.1 Übersicht über die Literatur

Die vorliegende Studie untersucht in retrospektiver Analyse, ob durch den Fortschritt der radiologischen Schnittbilduntersuchungen in den letzten Jahrzehnten, insbesondere durch den breiten klinischen Einsatz der MRT, die Sensitivität der Liquorzytologie in der Diagnostik der Meningeosis neoplastica übertroffen wird. Vergleichende Studien zu MRT und Zytologie finden sich bereits. In diesen wurden jedoch bislang nicht die Auswirkungen der Tumorherkunft und die Ausprägung der Tumorlast im Sinne der Zellzahl auf die Sensitivität der diagnostischen Verfahren detailliert betrachtet. Es konnte gezeigt werden, dass in den gewählten Untersuchungsgruppen zum Teil erhebliche Unterschiede bei den Sensitivitäten bestehen. Zudem wurden einige zusätzliche Liquorparameter daraufhin betrachtet, ob sie im Vergleich der Untergruppen Unterschiede aufweisen, um sie als unterstützende Diagnostik einsetzen zu können. Im Weiteren erfolgte eine Analyse, welche Anzahl von Liquorpunktionen in Hinsicht auf eine befriedigende diagnostische Sicherheit bei initial negativer Zytologie anzustreben ist. Zuletzt wurde untersucht, ob Veränderungen der Sensitivität zu beobachten sind, wenn zwei erfahrene Zytologen anstelle von nur einem sämtliche liquorzytologischen Präparate beurteilen, so wie dies von 2002 bis 2009 in der UMG der Fall war.

Zahlreiche Studien zur Diagnostik der Meningeosis neoplastica sind seit ihrer Erstbeschreibung 1870 durch EBERTH publiziert worden (Eberth 1869). GLASS verglich 1979 in einer ersten größeren Post-mortem-Studie Befunde von Autopsie und ante mortem gewonnenem Liquor und ermittelten für die Liquorzytologie eine Sensitivität von 0,58 (Glass et al. 1979). Mit zunehmendem Aufkommen moderner Schnittbildgebung folgte eine Reihe von Publikationen, die den diagnostischen Wert der radiologischen Verfahren mit demjenigen der Zytologie verglichen. In den Achtzigerjahren stand dabei die CT in Studien von WASSERSTROM, ENZMAN, ASCHERL und JAECKLE im Vordergrund, die mit 4 % bis 56 % unter Einschluss unspezifischer radiologischer Zeichen wie einer Erweiterung des Liquorraumes sämtlich eine unzureichende Sensitivität für die CT nachwiesen und diese somit lediglich als ergänzende Untersuchung in der klinischen Diagnostik empfehlen

konnten (Enzmann et al. 1978; Ascherl et al. 1981; Wasserstrom et al. 1982; Jaeckle et al. 1985). Mit dem zunehmenden Einsatz der MRT Ende der Achtzigerjahre wurde die apparative Diagnostik erweitert. Erste Studien durch KROL und DAVIS zeigten eine klare Unterlegenheit nativer MRT-Sequenzen gegenüber der kontrastmittelverstärkten CT (Davis et al. 1987; Krol et al. 1988). Durch ergänzende MR-Sequenzen mit Gadolinium als Kontrastmittel konnten CHAMBERLAIN und SZE erstmals höhere Sensitivitäten der MRT gegenüber der CT mit 71,4 % versus 35,7 % beziehungsweise 73,3 % versus 60 % bei zytologisch belegten Fällen von Meningeosis nachweisen (Sze et al. 1988; Chamberlain et al. 1990). Die MRT wurde mit zunehmenden Feldstärken zum dominierenden radiologischen Verfahren in der Diagnostik leptomeningealer Tumorausssaat. Vermehrt konnten nun auch zytologisch negative Meningeosen mit radiologischer Diagnostik identifiziert werden. FREILICH et al. untersuchten 1995 137 Patienten mit Verdacht auf Meningeosis bei bekanntem solidem Tumorleiden, in 77 Fällen konnte die definitive Diagnose gestellt werden. Bei 31 % dieser Fälle wurde die Diagnose allein aufgrund indikativer Klinik und positiver radiologischer Befunde gestellt, die Liquorzytologie war negativ oder nicht durchgeführt worden. Somit konnte erstmals in einem größeren Kollektiv die Verbreiterung des diagnostischen Spektrums durch die MRT nachgewiesen werden (Freilich et al. 1995). In den folgenden Jahren untersuchten weitere Studien den geforderten Vergleich der Sensitivitäten von MRT und Zytologie. Eine Parität der Sensitivitäten von Zytologie und MRT mit 75 % bzw. 76 % konnte in der Arbeit von STRAATHOF et al. gezeigt werden, die ein Kollektiv aus 61 Patienten mit vermuteter Meningeose von soliden und hämatologischen Tumoren untersuchte, bei dem beide diagnostischen Modalitäten zur Diagnosefindung angewandt worden waren (Straathof et al. 1999). In einer Arbeit von CLARKE et al. von 2010, die nach Abschluss der Datensammlung der vorliegenden Arbeit publiziert wurde und einige ähnliche Ergebnisse lieferte, wurden retrospektiv 187 Meningeosis-Patienten solider und hämatologischer Tumoren unter anderem auf Sensitivität von Zytologie und MRT untersucht. 102 erhielten Liquorzellanalysen, 177 durchliefen eine MRT-Diagnostik. Von diesen 177 Patienten lieferte die MRT eine Sensitivität von 0,81 und die Zytologie von 0,86 (Clarke et al. 2010). In einer prospektiven Multicenterstudie zu primären Lymphomen des zentralen Nervensystems (PCNSL) von FISCHER mit 282 Patienten konnte bei 49 Patienten durch MRT, Zytologie und PCR eine leptomeningeale Beteiligung identifiziert werden. In dieser Gruppe erreichte die

Liquorzytologie eine relative Sensitivität von 0,67 und die MRT von 0,16 (Fischer et al. 2008). Eine kleinere retrospektive Serie von PAULS et al. analysierte 2012 die Sensitivitäten für MRT und Zytologie bei 44 Patienten mit Meningeose. Zytologie (0,93) und MRT (0,45) zeigten dabei deutliche Unterschiede (Pauls et al. 2012).

5.2 Sensitivität von MRT und Zytologie in Abhängigkeit von der Art der Meningeosis

Die vorliegende Studie ist die in der bislang publizierten Literatur größte vergleichende Untersuchung der Sensitivitäten von MRT und Zytologie, deren Patientenkollektiv ausschließlich Fälle mit nachgewiesener Meningeose und Anwendung beider diagnostischer Verfahren umfasst. Die erhobenen Daten konnten bereits in einer internationalen Fachzeitschrift publiziert werden (Proemmel et al. 2013).

Über das gesamte Kollektiv zeigte diese Studie eine Überlegenheit der Liquorzytologie mit 0,87 gegenüber der MRT mit 0,71. Die Ergebnisse der Zytologie stehen im Einklang mit der Studie von WASSERSTROM et al., die 1982 in einem Kollektiv von 90 Patienten mit dringendem Verdacht auf Meningeose in 91 % der Fälle einen sicheren Nachweis maligner Zellen erbringen konnten. In jener Studie fand allerdings kein Vergleich mit einem radiologischen Verfahren statt und nur in Einzelfällen erfolgte ein autoptischer Nachweis einer Meningeosis (Wasserstrom et al. 1982). TWIJNSTRA et al. berichteten von einer zytologischen Sensitivität von knapp 88 % für 41 Patienten mit soliden und hämatologischen Malignomen in einer vergleichenden Studie von neurologischer Klinik, Zytologie, Neurochemie, Myelographie und CT. Eine Differenzierung nach der malignen Grunderkrankung fand nicht statt (Twijnstra et al. 1987). Es ist zu berücksichtigen, dass WASSERSTROM et al. wie auch TWIJNSTRA et al. die ermittelten zytologischen Sensitivitäten nicht denen eines radiologischen Verfahrens gegenübergestellt hatten. Es lässt sich jedoch auch anhand der hier gewonnenen Erkenntnisse unterstellen, dass durch die Hinzunahme eines bildgebenden Verfahrens zytologisch negative Fälle hätten identifiziert werden können und die Sensitivität des mikroskopischen Verfahrens niedriger ausgefallen wäre. Diese methodische Schwäche findet sich bei STRAATHOF et al. nicht, die mit 0,75 bzw. 0,76 eine Parität der Sensitivitäten von

Zytologie und MRT fanden (Straathof et al. 1999). Bei ähnlichen Werten für die MRT weicht der Wert für die Zytologie jedoch deutlich von dem Ergebnis der vorgelegten Studie mit 0,87 ab. Dies lässt sich womöglich mit dem mit 22 % niedrigeren Anteil an hämatologischen Neoplasien erklären, welche übereinstimmend eine hohe zytologische Diagnostizierbarkeit besitzen. Die in der Studie nicht näher beschriebene Anzahl der Liquorpunktionen und eine abweichende Aufbereitung der Zellpräparate könnte ebenfalls einen negativen Einfluss auf die zytologische Sensitivität ausgeübt haben. Eine Studie von PORTO et al. aus dem Jahr 2009 untersuchte 18 pädiatrische Patienten mit radiologischen Zeichen für leptomeningeale Aussaat unterschiedlicher Tumoren solider und hämatologischer Herkunft in der MRT. Von 18 entnommenen Liquorproben waren elf positiv und sieben ohne Anhalt für Malignität. Daraus wurde für die Zytologie eine falsch-negative Rate von 39 % errechnet, die somit deutlich unter den hier vorgestellten Ergebnissen liegt (Porto et al. 2010). Methodisch ist kritisch anzumerken, dass in der PORTO-Studie radiologisch hinweisende Zeichen wie Hydrocephalus oder subependymale Kontrastmittelanreicherung als Meningeosenachweis gewertet wurden und negative Zytologien in diesen Fällen als falsch-negativ bezeichnet wurden. So sind subependymale Metastasen zwar häufig konkomitant mit einer tatsächlichen Meningeosis, sind aber als parenchymale Affektion bei bekanntem Tumorleiden zunächst der Klasse der Hirnmetastasen zuzuordnen. Ähnliches gilt für den Hydrocephalus, der bei Einschluss von vier Fällen mit Medulloblastom, einem Tumor der hinteren Schädelgrube und somit einer tumorbedingten mechanischen Verlegung der Liquorabflusswege, in diesem Zusammenhang nicht als radiologisches Zeichen einer Meningeose gewertet werden sollte. Darüber hinaus ist der Einschluss von Medulloblastom-Fällen, die in bis zu 93 % liquorigen streuen, zu diskutieren (Allen and Epstein 1982). Weiter kritisch zu bemerken ist, dass in der PORTO-Studie pro Patient jeweils nur eine Liquorpunktion erfolgte.

Die bislang ausführlichste vergleichende Studie ist diejenige von CLARKE et al., die für die MRT mit 0,81 eine deutlich höhere Sensitivität ermittelten, als dies in der vorliegenden Studie der Fall ist. Hingegen zeigt sich die Zytologie fast identisch sensitiv. Anzumerken ist, dass nicht alle Patienten beiden diagnostischen Prozeduren unterzogen wurden und der direkte Vergleich somit erschwert ist. Besondere Beachtung finden sollten daher die Resultate einer Subgruppe von 93

Patienten, bei denen beide Verfahren zum Einsatz kamen und folgende Sensitivitäten geliefert wurden: 0,63 für die MRT und 0,85 für die Zytologie. Die Diskrepanz der MR-Sensitivitäten innerhalb der CLARKE-Studie zeigt, dass erst durch den komplementären Einsatz beider Verfahren diagnostisch blinde Bereiche des einen Verfahrens durch das andere zumindest teilweise kompensiert werden können. Betrachtet man die Größenordnung der Sensitivitäten in der Subgruppe der CLARKE-Publikation mit kombinierter Zyto- und MR-Diagnostik, werden die in der vorliegenden Studie gefundenen Ergebnisse bestätigt (Clarke et al. 2010).

Für die gesamte vorgelegte Arbeit ist zu beachten, dass beim gewählten Studiendesign im engeren Sinne nur von relativen Sensitivitäten gesprochen werden kann, da über die Recherche in verschiedenen Datenbanken alle Patienten eingeschlossen wurden, bei denen die Diagnose einer Meningeose letztendlich durch eines der untersuchten Verfahren in Kombination mit einem korrespondierenden Beschwerdebild gestellt wurde. Meningeale Absiedlungen, die durch keine der beiden Untersuchungen detektiert werden konnten oder durch imperative Klinik anzunehmen waren, sind somit nicht zur Dokumentation gelangt und standen nicht zur Ermittlung absoluter Sensitivitäten zur Verfügung. Dies liegt in der weiterhin bestehenden Abwesenheit eines diagnostischen Goldstandards begründet. Als in der Klinik nicht nutzbare Nachweismethode stellt einzig die Autopsie ein hochsensitives und spezifisches Verfahren zur Diagnosestellung einer Meningeose dar. Des Weiteren ist die Aussagekraft einer retrospektiven Analyse Limitationen unterlegen, die sich insbesondere im Fehlen eines für alle untersuchten Fälle geltenden diagnostischen Algorithmus äußern.

5.2.1 Solide Tumoren

Für die Gruppe der soliden Tumoren wurden für MRT und Zytologie mit 0,78 und 0,80 vergleichbare Sensitivitäten ermittelt. Diese Parität findet sich ebenfalls in der Untersuchung von CLARKE et al., wobei mit 0,81 und 0,86 das Sensitivitätsniveau insgesamt höher ausfällt. Bemerkenswert sind die Ergebnisse einer Untergruppe der CLARKE-Studie, in der 60 Fälle solider Tumoren beide Diagnostiken erhielten und somit ähnliche Studiencharakteristika wie in den vorliegenden Daten existent sind. Hier fiel die Sensitivität der MRT mit 0,71 gegenüber der Zytologie mit 0,83 merklich geringer aus (Clarke et al. 2010). 2011 zeigten PAULS et al. in einem Kollektiv

überwiegend hämatologischer Tumoren mit 0,84 eine ebenfalls gleichwertige Sensitivität auf hohem Niveau von Zytologie und MRT. Jedoch fiel mit 13 Fällen die Untergruppe für solide Tumoren sehr klein aus (Pauls et al. 2012). Es gibt weitere Studien, in denen die Sensitivität der MRT untersucht wurde. Diese kleineren Serien analysierten jedoch meist zytologisch bereits nachgewiesene Meningeosen oder widmeten sich lediglich einer spezifischen Grunderkrankung wie dem Magenkarzinom (Lee et al. 2004). Für einen Vergleich sind diese Publikationen nicht zielführend und dienen eher dem Nachweis der Einsatzmöglichkeiten der MRT.

5.2.2 Hämatologische Tumoren

Im Gegensatz zu den soliden Tumoren konnte in der hier vorgelegten Studie bei den hämatologischen Neoplasien eine deutliche Überlegenheit der Zytologie gegenüber der MRT festgestellt werden (s. Tab. 4.2.3). Zwar lieferte eine Studie von PAULS 2012 eine identische Sensitivität (Pauls et al. 2012), dennoch muss die Aussagekraft des Wertes von 0,97 in dieser Arbeit immer unter Berücksichtigung der im Ergebnisteil erläuterten methodischen Einschränkungen bei der Datensammlung für Fälle mit Meningeosen hämatologischer Neoplasien bewertet werden. Unabhängig davon ist dennoch von einer insgesamt sehr hohen Sensitivität der Zytologie für diese Fälle auszugehen. Dies lässt sich durch bereits publizierte Studien untermauern, die zu ähnlichen Ergebnissen kamen. YOUSEM et al. evaluierten die Ergebnisse der MRT-Untersuchungen von 40 Patienten mit zytologisch gesicherter Meningeose. Für die Gruppe der lymphohämatopoetischen Neoplasien erreichte die MRT eine Sensitivität von lediglich 0,06 (Yousem et al. 1990). Kritisch anzumerken ist, dass diese auffällig geringe Sensitivität auch dadurch bedingt ist, dass ein Teil der MR-Scans ohne Kontrastmittelgabe in die Auswertung eingeschlossen wurde, bedingt durch die 1990 noch fehlende Evidenz der unterschiedlichen Sensitivitäten einzelner MR-Sequenzen, welche heute standardmäßig für das untersuchte Krankheitsbild zum Einsatz kommen (Schuknecht et al. 1992). Weiterhin geht aus der Studienbeschreibung nicht hervor, bei welcher Magnetfeldstärke die Messungen durchgeführt wurden, es muss unter Beachtung des Publikationsjahres von damals verfügbaren geringen Feldstärken ausgegangen werden. Des Weiteren enthält auch dieses Kollektiv keine Fälle mit zytologisch negativen Befunden. Auch bei eingeschränkter Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Arbeit lässt sich eine deutliche

Unterlegenheit der MRT gegenüber der Zytologie für Meningeosen hämatologischer Neoplasien vermuten. Ähnliche Ergebnisse lieferte 2008 die Untersuchung von FISCHER et al, die aus einem Kollektiv von 282 Patienten mit PCNSL 49 Fälle mit leptomeningealer Aussaat isolieren konnten, von denen wiederum lediglich acht (16 %) durch positive Befunde in der MRT diagnostiziert wurden (Fischer et al. 2008). CLARKE et al. berichten mit 0,88 versus 0,48 ebenfalls von einer beinahe doppelt so hohen Sensitivität für die Zytologie gegenüber der MRT in einer Kohorte von 33 Patienten (Clarke et al. 2010). Wie oben bereits erwähnt, konnten PAULS et al. in einer Subgruppe aus 31 Fällen mit hämatologischer Meningeose ähnliche Werte zeigen. Die MRT erreicht mit 0,30 lediglich ein knappes Drittel der Sensitivität der Zytologie mit 0,97 (Pauls et al. 2012).

Einen möglichen Erklärungsansatz für die beachtliche Differenz der Sensitivitäten sowohl in der vorgelegten Studie als auch in den bislang publizierten Untersuchungen bietet die Betrachtung der Herkunft solider und hämatologischer Tumoren. In der Einleitung und dem Methodenteil wurde bereits auf die radiologischen Charakteristika einer Meningeose eingegangen. Das wichtigste und verlässlichste, wenn auch nicht spezifische radiologische Merkmal ist dabei eine Anreicherung von Kontrastmittel in der Leptomeninx. Diese entsteht durch eine vermehrte Permeabilität von Blutgefäßen, wie sie im Rahmen der Tumorneoangiogenese beobachtet wird. Dabei kommt es durch komplexe Mechanismen zunächst zu einer Schädigung bestehender gesunder Blutgefäße durch Tumorzellen und anschließend, ausgehend von diesen Läsionen, zur Ausbildung eigener Tumorgefäße, die oft aufgrund rasanten Wachstums ausgesprochen fragil und durchlässig sind (Riede et al. 2004). In diesen Gefäßen erfolgt die Extravasation intravenös applizierten Kontrastmittels und die Anreicherung im Gewebe, die in der MRT als charakteristisches Enhancement nachweisbar ist. Grundvoraussetzung ist aber die Bildung mehrschichtiger Zellverbände, für die eine Nährstoffversorgung per diffusionem nicht mehr ausreichend ist und die bei Unterversorgung eine Tumorneoangiogenese in Gang setzen (Folkman 1971).

Hämatologische Tumoren sind in einem fluiden Milieu beheimatet und nutzen die Blut- und Lymphgefäße zur Ausbreitung (Fukui et al. 1996). Zellverbände werden zunächst nicht gebildet, da dies zu Thrombosierungen und Obstruktionen der für die

Aussaat dienenden Gefäße führte und somit der Ausbreitung zuwiderlief. Entsprechend ist es vorstellbar, dass hämatologische Neoplasien im Liquor aufgrund ihrer biologischen Merkmale im Gegensatz zu Zellen eines soliden Tumors deutlich weniger zur Anhaftung an die Meningen und zur Bildung von Zellverbänden mit Anschluss an die systemische Blutversorgung tendieren. Daraus resultiert dann die beobachtete und auch in der Literatur berichtete geringere radiologische Nachweisbarkeit. Entsprechend wäre erklärlich, dass bei geringerer Tendenz zur Ausbildung adhärenter Formen bei Meningeosen durch hämatologische Neoplasien die Zytologie überlegen ist, da diese vorwiegend nichtadhärente Zellen erfasst. Frei im Liquor flottierende Zellen sind im Gegensatz zu adhärenenten Zellen über eine Liquorentnahme zu gewinnen. Diese These wird mit den gewonnenen Ergebnissen einer Sensitivität der Zytologie von 0,79 für solide und 0,97 für hämatologische Tumoren untermauert, eine tatsächliche Beschreibung des Wachstumsverhaltens neoplastischer Zellen im Liquormilieu müsste allerdings in weiteren Studien in vitro erbracht werden.

Die gewonnenen Daten implizieren Konsequenzen für den klinischen Alltag. Bei neu aufgetretenen neurologischen, oft polysymptomatischen Beschwerden und bekanntem Tumorleiden ist an eine Meningeosis neoplastica zu denken. Handelt es sich um eine hämatologische Grunderkrankung, darf eine unauffällige MRT-Untersuchung keinesfalls als Ausschlussdiagnostik einer Meningeose dienen, stattdessen muss die Suche durch eine Liquorzytologie ergänzt werden, da nach den vorgelegten Ergebnissen die Sensitivität somit um 51 % gesteigert werden kann, die MRT hingegen nur einen Sensitivitätszuwachs von 3 % leistet. Somit wäre zunächst eine rein zytologische Diagnostik ausreichend. Auf die MRT sollte dennoch nicht verzichtet werden, da einerseits andere Symptomursachen wie Diskushernien, Spinalkanalstenosen, Normaldruckhydrozephalus oder demyelinisierende Erkrankungen ausgeschlossen werden können und somit eine differenzialdiagnostische Einengung möglich wird. Andererseits ist vor einer LP bei Tumorpatienten mit neurologischer Symptomatik eine kraniale Bildgebung zwingend erforderlich, um supra-, vor allem aber infratentorielle Raumforderungen mit der Gefahr einer punktionsbedingten Abwärtsherniation und Einklemmung auszuschließen. Bei soliden Tumoren ergänzen sich MRT und Zytologie und erweitern so die Gesamtsensitivität um den jeweils diagnostisch blinden Bereich des

anderen Verfahrens: In dieser Studie stieg die Sensitivität bei soliden Tumoren durch den Einsatz der MRT um 21 % bzw. um 22 % durch den Einsatz der Zytologie.

5.3 Sensitivität von MRT und Zytologie in Abhängigkeit von der Liquorzellzahl

Die Analyse der Liquores hat ergeben, dass rund ein Drittel sämtlicher untersuchter Fälle von Meningeosis neoplastica bis zu 4 Zellen/ μ l enthielten und somit in Bezug auf die Zellzahl als unauffällig einzustufen waren. Von den Fällen mit positiver Zytologie wiesen knapp 30 % eine normale Zellzahl auf, bei positiver Radiologie lag bei gut 30 % ebenfalls keine Pleozytose vor. Ebenso fanden sich sowohl bei den Meningeosen solider als auch hämatologischer Herkunft jeweils in rund einem Drittel der Fälle nicht erhöhte Zellzahlen. Bereits WASSERSTROM et al. konnten in der initialen Liquorpunktion lediglich bei 56 % der Patienten eine erhöhte Zellzahl feststellen, bei späteren Punktionen stieg diese Zahl auf 72 % (Wasserstrom et al. 1982). Diese Zahlen stehen im Einklang mit den 1990 von KAPLAN et al. erhobenen Daten, die in ihrer gesamten Serie von 63 Patienten 36 % und bei denjenigen mit positiver Zytologie 29 % der Fälle mit normalen Zellzahlen angaben (Kaplan et al. 1990). Auch FISCHER et al. analysierten 2006 den diagnostischen Wert der Pleozytose bei Fällen mit PCNSL und fanden bei 21 Patienten mit positiver Zytologie in 14 % eine normale Zellzahl (Fischer et al. 2006). CLARKE et al. dokumentierten bei 102 analysierten Liquorproben in 64 % eine Pleozytose, ohne eine weitere Differenzierung nach Grundmalignom oder den diagnostischen Modalitäten vorzunehmen (Clarke et al. 2010).

5.3.1 Normale Zellzahlen

Über das gesamte Kollektiv war bei normaler Liquorzellzahl die Zytologie mit einer Sensitivität von 0,76 derjenigen der MRT mit 0,59 klar überlegen. Wie zu erwarten war, zeigten sich bei soliden Tumoren mit normaler Zellzahl nur geringe Unterschiede zwischen MRT und Zytologie. Deutlicher fällt der Unterschied bei der Betrachtung der Untergruppe der Patienten mit normaler Zellzahl bei hämatologischen Neoplasien auf. Hier konnte durch die MRT jeder zweite Fall

identifiziert werden, wohingegen mithilfe der Zytologie über 90 % der erkrankten Patienten erkannt wurden.

5.3.2 Erhöhte Zellzahlen

In der Gruppe der Fälle mit erhöhten Liquorzellzahlen konnte für die MRT eine Sensitivität von 0,72 und für die Zytologie eine von 0,91 ermittelt werden. Die Differenz der Sensitivität zwischen beiden Verfahren ist somit analog zu derjenigen der Gruppe mit normalen Zellzahlen, jedoch bei insgesamt höherem Sensitivitätsniveau. Erfolgte auch in dieser Gruppe eine weitere Aufschlüsselung zusätzlich nach Art der Meningeose, wurden fast gleichwertig hohe Sensitivitäten für Meningeosen soliden Ursprungs zwischen Zytologie (0,85) und MRT (0,83) gefunden. Bei den hämatologischen Neoplasien mit Pleozytose erwies sich die Sensitivität der Zytologie mit 1,0 gegenüber derjenigen der MRT mit 0,5 als doppelt so hoch. Hier sei nochmals auf die methodisch bedingten Artefakte und Limitationen hinsichtlich der Sensitivität der Zytologie bei hämatologischen Tumoren hingewiesen.

Wie aus Abbildung 4.2.1 ersichtlich wird, spielen die Sensitivitätsdifferenzen von Zytologie und MRT in den Gruppen mit normaler und erhöhter Zellzahl bei den soliden Tumoren keine herausragende Rolle, beide Verfahren liefern eine annähernd gleichwertige Sensitivität. Ohne Auflösung nach Tumorherkunft zeigen beide Verfahren bei Patienten mit Pleozytose insgesamt eine höhere diagnostische Sicherheit als bei Patienten mit normaler Zellzahl. Betrachtet man jedoch die korrespondierenden Werte in der Gruppe der hämatologischen Tumoren, so fällt der erhebliche Unterschied der Fähigkeit beider Verfahren auf, eine Meningeosis neoplastica zu detektieren. Dies wurde bereits bei der Untersuchung der Sensitivitäten, aufgeschlüsselt nach Ursprung der Meningeose, deutlich. Auffällig und klinisch beachtenswert ist, dass in Abhängigkeit von der Zellzahl die Fähigkeit der eingesetzten Untersuchungsmethoden variiert, eine Meningeosis zu konstatieren. Liegt eine Pleozytose vor, steigt die Sensitivität der MRT um 13 und diejenige der Zytologie um 15 Prozentpunkte.

Es erscheint naheliegend, dass die Zytologie als mikroskopisches Verfahren eine höhere Auflösung bietet und somit eher imstande ist, eine geringere Läsionslast des untersuchten Mediums zu detektieren. Die MRT kann zwar ein größeres

Untersuchungsvolumen darstellen, hat aber bei der Auflösung kleiner und kleinster Strukturen Limitationen, die womöglich durch den Einsatz höherer Feldstärken zukünftiger Generationen von Scannern reduziert werden können, wie es bereits bei der Verdopplung der magnetischen Flussdichte von 1,5 auf 3 Tesla beobachtet wurde (Runge et al. 2006). Auch bei den Fällen mit normaler Zellzahl spielt die bereits erwähnte postulierte geringere Neigung der hämatologischen Neoplasiezellen zur Bildung adhärenter Zellverbände eine Rolle.

Nimmt man an, die Zellzahl sei ein Marker für die Tumorlast innerhalb des Liquorraums, bedeutet dies für die MRT, dass eine größere Menge Tumorzellen im Gewebe Zellverbände gebildet hat. Diese Verbände führen gemeinsam mit den bereits oben erwähnten Mechanismen zu charakteristischen Veränderungen, welche magnetresonanztomographisch nachweisbar und als Meningeosis zu beurteilen sind. Die Zytologie würde unter dieser Prämisse ebenfalls von einer Zellzahlerhöhung profitieren, da die Wahrscheinlichkeit, maligne Zellen im Präparat anzutreffen, mit der Zellzahl steigt. Ob eine normale Zellzahl als Frühstadium und somit eine Pleozytose als eine fortgeschrittene Meningeosis zu werten ist, kann als naheliegend angesehen werden. Belege für diese These lassen sich in der vorgelegten Studie wie auch in der Literatur bislang nicht finden. Eine erhöhte Zellzahl hat sich durch publizierte Untersuchungen bislang nicht als negativer Prognosefaktor bestätigen lassen und hat somit keinen Einfluss auf die Überlebenszeit bei einer Meningeosis neoplastica (Balm and Hammack 1996; Herrlinger et al. 2004).

Es wird deutlich, dass die Untersuchung der Liquorzellzahl bei bekannter Tumorerkrankung und neurologischer Symptomatik allein unzureichend ist, eine Meningeosis zu diagnostizieren. Entsprechend darf eine normale Zellzahl auch nicht als Ausschluss einer malignen Zellaussaat in den Liquor gewertet werden. Als unterstützender diagnostischer Baustein in der Liquoranalyse sollte die Zellzahl dennoch routinemäßig mitbestimmt werden, um differenzialdiagnostische Erwägungen wie zum Beispiel Meningitiden oder neuroinflammatorische Erkrankungen in Betracht zu ziehen oder auszuschließen. Weiterhin eignet sich der Wert im späteren Behandlungsverlauf als dynamischer Kontrollparameter für den Erfolg einer Therapie.

5.4 Analyse der Liquorproteine

Von 111 Patienten wiesen 99, also 89 %, eine pathologische Veränderung von mindestens einem der untersuchten Parameter (Gesamtprotein, Laktat, oligoklonale Banden, Ferritin) auf und bildeten damit die klare Mehrheit des Kollektivs. Umgekehrt zeigten somit allerdings zwölf Patienten, also rund 11 %, keine Normwertabweichungen in der neurochemischen Analytik. Bei diesen zwölf Patienten konnten in acht Fällen neoplastische Zellen nachgewiesen werden. Die verbliebenen vier Patienten wurden durch eindeutige Befunde in der MRT im Zusammenhang mit einer korrespondierenden Klinik diagnostiziert. WASSERSTROM et al. berichteten von einer abweichenden Rate von 3 %, bei der bei der Erstpunktion sämtliche Parameter normwertig waren (Wasserstrom et al. 1982).

Gesamtprotein

Am häufigsten ließ sich eine Erhöhung des Gesamteiweißes beobachten. Am deutlichsten zeigte sich dies mit 84 % in der Gruppe der Meningeosen mit erhöhter Zellzahl, wohingegen das Liquorprotein in der Gruppe mit normaler Zellzahl in nur 54 % der Fälle oberhalb des Grenzwertes liegt. Für die Gruppen der soliden und hämatologischen Tumoren fanden sich annähernd gleiche Häufigkeiten für erhöhte Gesamteiweißkonzentrationen von etwa 70 %. Diese Ergebnisse lassen sich mit einer Reihe von Studien in Einklang bringen (Wasserstrom et al. 1982; Murray et al. 1983; Kaplan et al. 1990). Jedoch dienen erhöhte Proteinwerte nur als unspezifischer Marker und können ihren Ursprung ebenso in einer Reihe anderer Erkrankungen des ZNS wie z. B. Meningitiden, Hirninfarkte, Multiple Sklerose, Diabetes mellitus oder auch Spinalkanalstenosen haben (Mumenthaler und Mattle 2008). Liquorzirkulationsstörungen, wie sie häufig bei Meningeosis neoplastica beobachtet werden, führen in der Regel zu einem Anstieg des Liquorproteingehalts (Reiber 2003). Nimmt man die Zellzahl als Marker für die leptomeningeale Tumorlast und setzt diese in ein Verhältnis zur Liquorzirkulationsstörung, lässt sich hypothetisch erklären, weshalb in der Gruppe mit normaler Zellzahl nur etwa gut die Hälfte der Fälle ein erhöhtes Gesamtprotein aufweisen. Im Gegensatz dazu waren in der Gruppe mit erhöhter Zellzahl in 84 % der Fälle Proteinerhöhungen messbar.

Laktat

Erhöhte Werte für Laktat fanden sich nur in etwa der Hälfte aller Fälle. Die Analyse in den Hauptgruppen zeigt zwischen soliden und hämatologischen Tumoren nur einen geringen Unterschied hinsichtlich der Verteilung der Laktatwerterhöhung. Wesentlich deutlicher ist die Differenz im Vergleich der verschiedenen Zellzahlen. Nur ein Fünftel der Patienten mit normalen Zellzahlen weist pathologische Laktatwerte im Liquor auf. Im Gegensatz dazu stehen die erhöhten Zellzahlen, bei denen sich in etwa Dreiviertel der Fälle Laktaterhöhungen zeigen. Auch Laktat kann also nur als unspezifischer Liquorparameter gewertet werden. Erhöhte Konzentrationen weisen zwar auf einen pathologischen Prozess im Liquorraum hin, eine eindeutige Zuordnung zu einem spezifischen Krankheitsbild ermöglichen sie jedoch nicht (Zettl et al. 2005).

Oligoklonale Banden

Oligoklonale Banden waren in 42 % der Fälle in dieser Studie nachweisbar. Abgesehen von den Werten in der Gruppe mit normalen Zellzahlen, die eine Häufigkeit oligoklonale Banden in 30 % aufwiesen, zeigten die anderen Untergruppen keine nennenswerten Abweichungen von diesem Wert. Bereits andere Autoren konnten bei meningealem Befall oligoklonales IgG nachweisen. Die Herkunft bleibt dabei unklar. WELLER et al. diskutierten, ob es sich um spezifische Antikörper gegen Tumorantigene handelt oder ob die Banden Ausdruck einer unspezifischen Immunreaktion sind (Weller et al. 1992a). WALLEN et al. hielten es für denkbar, dass in Fällen von Meningeosen mit lymphomatöser Herkunft die Tumorzellen selbst für die Bildung verantwortlich sind, konnten aber keinen Beweis für diese These erbringen (Wallen et al. 1983). Für solide Tumoren kann dieser Erklärungsansatz nicht greifen, da von Karzinomzellen im Gegensatz zu den dem lymphatischen System entstammenden hämatologischen Neoplasien keine Antikörperbildung zu erwarten ist. So konnte auch hier gezeigt werden, dass bei soliden Tumoren seltener oligoklonale Banden nachweisbar waren. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass etliche neurologische Erkrankungen eine polyspezifische, oligoklonale Immunantwort stimulieren und dass die dabei gebildeten Banden im Liquor über viele Jahre bis lebenslang persistieren können. Im Einklang mit der Literatur kann diese Studie oligoklonalen Banden keine sensitive oder spezifische Bedeutung beimessen.

Ferritin

Ferritin als Parameter bei Meningeosis neoplastica werden in der Literatur unterschiedliche Sensitivitäten zugeordnet. KERN ermittelte 2004 eine 90%ige Sensitivität, die von ZANDMANN-GODDARD et al. und HARRIGFELD mit 69 % bzw. 59 % nicht bestätigt werden konnte (Zandman-Goddard et al. 1986; Kern et al. 2004; Harrigfeld 2007). In dieser Studie wurden in 45 % der Fälle erhöhte Ferritinwerte ermittelt. Dieser Wert konnte mit einer geringen Schwankungsbreite in allen vier Hauptgruppen dokumentiert werden, mit Ausnahme der normalen Zellzahlen, in denen sich nur in 30 % der Fälle eine Erhöhung fand. In der rein deskriptiven Analyse von 17 Patienten, die intrathekale Chemotherapie mit MTX oder liposomalem Cytarabin erhalten hatten und deren Liquores über den Therapiezeitraum ausgewertet wurden, ließ sich kein belastbarer Hinweis auf den Einsatz von Ferritin als Verlaufsparemeter finden. Es konnten deutliche Schwankungen der Ferritinkonzentration im Verlauf der Therapie gemessen werden. Hierbei ist einerseits zu bedenken, dass eine Zerstörung von Tumorzellen nach Applikation eines intrathekalen Chemotherapeutikums größere Mengen an Ferritin in den Liquor freisetzt. Andererseits kann eine Beseitigung von Tumorzellen aus dem Liquor eine Normalisierung der Ferritinkonzentration zur Folge haben (Zappone et al. 1986). Die aus den oben genannten 17 Fällen gewonnenen Verlaufswerte für Ferritin über den Zeitraum der intrathekalen Therapie zur Ermittlung des Stellenwertes von Ferritin als Therapieverlaufsparemeter konnten keinen Nutzen für das Therapiemonitoring belegen. Die Ergebnisse wurden separat publiziert (Kolodziej et al. 2014).

Bei der Betrachtung der diagnostischen Untergruppen fällt einerseits die geringe Rate an Normwertüberschreitungen von Gesamteiweiß und Laktat bei den normalen Zellzahlen auf und andererseits die hohen Werte der gleichen Parameter bei den erhöhten Zellzahlen. Beide Gruppen heben sich damit von den anderen Gruppen und dem Gesamtkollektiv ab. Nimmt man die Liquorkonzentrationen von Gesamtprotein und Laktat als Funktionen der Zellzahl an, gelangt man zu einer möglichen Erklärung dieser Beobachtung. Eine größere Zahl an Zellen im Liquor setzt durch höheren Stoffwechsel und Zellzerfall proportional größere Mengen an Protein frei. Erhöhte Laktatkonzentrationen bilden einen gesteigerten anaeroben

Stoffwechsel ab, der bei Konkurrenz einer pathologischen Anzahl von Zellen um ein gleichbleibendes Nährstoffangebot entsteht. Ebenso kann es durch nährstoffmangelbedingte Zelluntergänge, wie sie bei hohen Zellzahlen im Liquor anzunehmen sind, zu einem erhöhten Anfall intrazellulärer Proteine kommen. Jedoch findet sich auch die Konstellation einer Pleozytose und erhöhter Konzentration von Gesamteiweiß und Laktat bei einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen und ist unspezifisch für die Meningeosis neoplastica. Ein erhöhter Laktatspiegel im Liquor wurde als negativer Prognosefaktor für eine Meningeosis identifiziert (Herrlinger et al. 2004).

Es wird deutlich, dass die Meningeosedagnostik nur auf dem Boden einer Analyse von Liquorproteinen unbrauchbar ist, da allein in diesem untersuchten Patientenkollektiv 11 % einen normwertigen neurochemischen Liquorbefund aufwiesen. TWIJNSTRA et al. konnten 1987 bei vier von 41 Patienten einen autoptischen Meningeosenachweis erbringen, bei ihnen hatten die intra vitam gewonnenen Liquorproben keinerlei Tumorzellen gezeigt, jedoch waren erhöhte neurochemische Marker auffällig geworden (Twijnstra et al. 1987). Die Untersuchung auf pathologische Veränderungen verschiedener Liquorproteine bleibt somit eine unterstützende Maßnahme bei der Diagnosestellung. Daraus folgt, dass pathologische Ergebnisse der Liquorproteinanalytik bei entsprechender klinischer Konstellation und bekanntem Tumorleiden eine Meningeose selbst dann vermuten lassen müssen, wenn zunächst kein zytologischer oder radiologischer Nachweis gelingt. Allerdings schließt eine unauffällige Analytik der Liquorproteine eine Meningeose keineswegs aus.

5.5 Anzahl erforderlicher Punktionen

In dieser Serie konnten mit 87 annähernd 90 % der zytologisch positiven Patienten bereits mit der ersten Liquorpunktion identifiziert werden. Die zweite Punktion erhöhte die Quote auf fast 97 %. Durch die Gewinnung einer dritten oder weiterer Liquorproben ließen sich die verbleibenden 3 % der zytologisch positiven Fälle erfassen. Ein deutlich überwiegender Teil der durch Zytologie diagnostizierten Patienten konnte somit durch eine erste und einzige Punktion erkannt werden; eine

zweite Liquorgewinnung erhöhte die Sensitivität annähernd auf das endgültig erreichte Niveau. Die Wahrscheinlichkeit, mit einer dritten oder weiteren Liquorpunktionen zuvor unklare oder unpathologische Befunde als maligne zu identifizieren, erscheint gering. In Anbetracht der allgemeinen Risiken sowie der Belastungen für den Patienten spielt eine sorgfältige Abwägung zwischen klinischer Symptomatik und Wahrscheinlichkeit auf einen positiven Befund bei der Indikationsstellung für eine dritte oder weitere Punktionen eine wichtige Rolle. Hier kommt die oben diskutierte unterstützende Diagnostik durch weitere unspezifische neurochemische Marker zum Tragen, die bei pathologischen Werten auf das Vorliegen einer in den ersten beiden Punktionen zytologisch okkulten Meningeose hinweisend sein könnten.

Bezüglich der Anzahl durchzuführender Liquorpunktionen unterscheiden sich die gewonnenen Daten zum Teil erheblich von anderen Serien. Für die Erstpunktionen werden Sensitivitäten von 0,45 bis 0,94 angegeben, die zweiten erreichen 0,69 bis 1,0 und mit drei oder mehr Untersuchungen wird eine diagnostische Breite von 0,74 bis 1,0 angegeben. GLANTZ et al. errechneten in einer Literaturübersicht aus neun retrospektiven Studien mit insgesamt 532 Patienten eine Sensitivität von 0,71 für die erste, 0,86 für die zweite und 0,90 für die dritte Punktion (Glantz et al. 1998). Allgemein werden in der Mehrzahl der überwiegend älteren Publikationen drei Lumbalpunktionen empfohlen, um eine ausreichende Validität der Ergebnisse zu gewährleisten. In jüngeren Studien lässt sich ein Trend zu höheren Sensitivitäten bei der ersten und zweiten Punktion erkennen. Der diagnostische Wert von mehr als zwei LPs wird zunehmend als gering eingeschätzt, was durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigt werden kann. Die hohe Sensitivität im Göttinger Kollektiv für die ersten beiden Punktionen lässt sich – ähnlich wie bei dem oben diskutierten Sensitivitätsvergleich zwischen Zytologie und MRT – durch leitliniengerechte, hochstandardisierte und zügige Prozedurenverfahren für die Aufbereitung der gewonnenen Liquorzellpräparate im Neurochemischen Labor der UMG erklären, welche eine hohe Konzentration und einen guten Erhaltungsgrad der Zellen gewährleisten und somit optimale Bedingungen für die Zytologie bieten. Trotz dieser hervorragenden Bedingungen wurden in knapp 11 % der Fälle zwei oder mehr Punktionen benötigt, um den sicheren Nachweis maligner Zellen zu erbringen. In einigen Fällen lag ein unbefriedigender Erhaltungsgrad dem nicht konklusiven

Ergebnis zugrunde, in anderen Fällen fanden sich keine Tumorzellen bei der initialen Punktion. Hier sind verschiedene Ursachen denkbar. Möglicherweise werden manche Punktionen in einem zu frühen Stadium des meningealen Befalls durchgeführt, in dem die Aussaat der Zellen in den Liquor nur ein sehr geringes Ausmaß erreicht hat. Eventuell erfolgt auch die Freisetzung oder Abschilferung tumoröser Zellen inkonstant, wodurch diese nicht zu jedem Zeitpunkt im Liquor nachweisbar wären. Eine weitere Rolle scheint die Lokalisation der Beschwerden und diejenige der Liquorpunktion zu spielen. CHAMBERLAIN et al. verglichen 2001 die Sensitivität der Liquorzytologie in Abhängigkeit vom Ort der Liquorgewinnung. In Fällen mit primär kranialer Affektion einer Meningeose fanden sich im lumbal gewonnenen Liquor seltener maligne Zellen als im ventrikulären; bei vorwiegend spinalen Meningeosen waren die Verhältnisse entsprechend umgekehrt (Chamberlain et al. 2001). Als Ursachen kommen Liquorabflussstörungen, Flussschwankungen und unterschiedliche Druckverhältnisse im Liquorkompartiment in Betracht. Zu bedenken ist, dass die Gewinnung ventrikulären oder zisternalen Liquors insbesondere im Rahmen der Diagnosestellung einer Meningeose selten möglich ist. Die suboccipitale Punktion wird aufgrund des hohen Risikos schwerer iatrogenen Schäden heute praktisch nicht mehr durchgeführt. In seltenen Fällen verfügen Patienten über ein ventrikuläres Shuntsystem oder ein Ventrikelreservoir aufgrund einer intrathekalen Vorbehandlung, über welche sich ventrikulärer Liquor gewinnen ließe. Abwägungen über die Häufigkeit der Liquorpunktion eines Patienten sollten jedoch auch individuelle Aspekte berücksichtigen. So kann die pathologische Auslenkung von Standardliquorparametern, wie oben beschrieben, auf das Vorliegen einer Meningeose hinweisen. Somit sollte in Einzelfällen die repetitive Liquorpunktion erwogen werden, wenn der Verdacht hinreichend begründet ist.

5.6 Evaluation des Vier-Augen-Prinzips

Als Nebenaspekt der vorliegenden Arbeit wurde eine Evaluation der Änderungen in der Organisation der zytologischen Diagnostik im Neurochemischen Labor der UMG vorgenommen. Bereits bei der Betrachtung der Steigerung der Gesamtsensitivität um mehr als das Doppelte fällt eine erhebliche Verbesserung in der Diagnosestellung maligner Zellaussaat in den Liquorraum auf (s. Abb. 4.5.1). Im Bereich der Untergruppen lässt sich erkennen, dass bemerkenswerte Zuwächse in sämtlichen

Gruppen erkennbar sind. Auffällig ist lediglich die vergleichsweise moderate Sensitivitätssteigerung in der Gruppe der hämatologischen Tumoren. Diese konnten bereits vor 2002 mit einer Sensitivität von 0,86 auf hohem Niveau relativ sicher zytologisch diagnostiziert werden. In der Vergangenheit hat sich keine Studie, unabhängig von der Art der zu untersuchenden Zellen, schwerpunktmäßig mit der Frage beschäftigt, ob durch Erhöhung der Anzahl beurteilender Zytologen eine Verbesserung der diagnostischen Sensitivität erreicht werden kann. Auch in dieser Arbeit wird dieser Komplex nur am Rande untersucht. Daher gilt es, einige kritische Anmerkungen zu machen. Beide untersuchten Gruppen sind nicht gleich groß. Die Gruppe vor 2002 umfasst lediglich 22 Patienten und erreicht damit nur ein Viertel der Größe der Vier-Augen-Gruppe (89 Fälle). Allerdings ist die prozentuale Verteilung der Untergruppen im Vergleich zum Gesamtkollektiv annähernd die gleiche wie in der größeren Gruppe ab 2002 (s. Tab. 4.5.1).

Das Vier-Augen-Prinzip wurde konkret derart umgesetzt, dass jedes Zytospinpräparat mit der Frage nach neoplastischen Veränderungen oder mit suspektem Befund im Screening durch die zytologisch erfahrene MTA und den supervidierenden ärztlichen Zytologen mäanderartig unter dem Mikroskop beurteilt wurde. Dies geschah entweder sequenziell oder gleichzeitig am Diskussionsmikroskop mit zwei Doppelokularen. Das letztere Vorgehen bringt einen Vorteil mit sich: Bei Unsicherheiten haben die beurteilenden Zytologen die Möglichkeit, suspekta Befunde miteinander am Mikroskop zu diskutieren und sich eine übereinstimmende Meinung zu bilden. Bis heute konnte kein automatisiertes Verfahren eine zufriedenstellende Sensitivität bei der Erkennung maligner Zellen sicherstellen (Strik et al. 2005; Heller et al. 2008). Aus diesem Grund erscheinen die hier vorliegenden Ergebnisse als ein vielversprechendes Instrument, die weiterhin schwierige zytologische Diagnosestellung einer Meningeosis entscheidend zu verbessern. Eine experimentelle Prüfung steht jedoch weiterhin aus.

6 Zusammenfassung

Diese Studie zeigt zum Teil erhebliche Unterschiede in der Sensitivität von MRT und Liquorzytologie bei der Diagnostik einer Meningeosis neoplastica. Bei soliden Meningeosen erreichen beide Verfahren eine gleichwertige Sensitivität von ungefähr 0,80. Für hämatologische Meningeosen hingegen ist die Zytologie der MRT mit 0,97 gegenüber 0,49 klar überlegen. Bei normalen Zellzahlen im Liquor zeigt die Zytologie eine um 17 Prozentpunkte höhere Sensitivität als die MRT, für erhöhte Liquorzellzahlen beträgt der Unterschied 19 Prozentpunkte zugunsten der Zytologie. Beide Verfahren sind bei erhöhter Zellzahl um 13 bis 15 Prozentpunkte sensitiver als bei normaler Zellzahl. Im klinischen Umfeld sollten beide Verfahren komplementär zum Einsatz kommen, bei hämatologischen Meningeosen ist isoliert in Hinblick auf die Diagnose die Zytologie ausreichend.

Die neurochemischen Parameter Gesamtprotein, Laktat, oligoklonale Banden und Ferritin sind nicht spezifisch sensitiv in der Diagnostik von Meningeosen. Liegt die Erkrankung vor, sind die Werte jedoch häufig pathologisch verändert; in der vorliegenden Arbeit waren lediglich 11 % der Liquorproben unauffällig. Sie können somit als ergänzende Diagnostik in unklaren Fällen genutzt werden, falls Zytologie und MRT keine konklusiven Ergebnisse liefern.

Durch die erste Liquorpunktion ließen sich bereits 87 % der zytologisch positiven Fälle identifizieren. Die zweite Punktion fügte weitere 10 % hinzu. Drei oder mehr Punktionen erhöhten die Sensitivität kaum und sollten nur bei hoher Wahrscheinlichkeit einer Meningeose und negativer MRT durchgeführt werden.

Nachdem der leitliniengerecht aufbereitete Liquor von zwei anstatt von einem Diagnostiker beurteilt wurde, verdoppelte sich mit der Zahl der auswertenden Zytologen auch annähernd die Sensitivität der Zytologie. Eine durchaus begrüßenswerte Veränderung.

Abkürzungsverzeichnis

AraC	Arabinosylcytosin
CT	Computertomographie
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbant Assay
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
Gd	Gadolinium
HER2+	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, Proliferationsstimulierende Rezeptor auf Zellmembranen.
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
Ig	Immunglobulin
KM	Kontrastmittel
LP	Lumbalpunktion
Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	Natrium-Kalium-ATPase
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
µl	Mikroliter
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
p	p-Wert, Signifikanzwert
PACS	Picture Archiving and Communication System
PCNSL	Primary Central Nervous System Lymphoma,
PCR	Polymerase Chain Reaction
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
ZNS	Zentralnervensystem

Literaturverzeichnis

1. Allen JC, Epstein F (1982): Medulloblastoma and other primary malignant neuroectodermal tumors of the CNS. The effect of patients' age and extent of disease on prognosis. *J.Neurosurg.* 4, 446-451
2. An-Foraker SH (1985): Cytodiagnosis of malignant lesions in cerebrospinal fluid. Review and cytohistologic correlation. *Acta Cytol.* 3, 286-290
3. Ascherl GF Jr., Hilal SK, Brisman R (1981): Computed tomography of disseminated meningeal and ependymal malignant neoplasms. *Neurology* 5, 567-574
4. Balm M, Hammack J (1996): Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors. *Arch.Neurol.* 7, 626-632
5. Berns DH, Blaser S, Ross JS, Masaryk TJ, Modic MT (1988): MR imaging with Gd-DTPA in leptomeningeal spread of lymphoma. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 3, 499-500
6. Bokstein F, Lossos A, Siegal T (1998): Leptomeningeal metastases from solid tumors: a comparison of two prospective series treated with and without intracerebrospinal fluid chemotherapy. *Cancer* 9, 1756-1763
7. Bruhn H, Hölscher H, Schäfer U (2008): *LaborMedizin*. 2. Auflage; Schattauer Verlag, Stuttgart
8. Carare RO, Hawkes CA, Weller RO (2014): Afferent and efferent immunological pathways of the brain. *Anatomy, function and failure. Brain Behav.Immun.* 9-14
9. Chamberlain MC (2006): Neoplastic meningitis. *Neurologist* 4, 179-187
10. Chamberlain MC (2008): Neoplastic meningitis. *Oncologist* 9, 967-977
11. Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA (1990): Leptomeningeal metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* 3 Pt 1, 435-438
12. Chamberlain MC, Kormanik PA, Glantz MJ (2001): A comparison between ventricular and lumbar cerebrospinal fluid cytology in adult patients with leptomeningeal metastases. *Neuro.Oncol.* 1, 42-45
13. Chamberlain MC, Glantz M, Groves MD, Wilson WH (2009): Diagnostic tools for neoplastic meningitis: detecting disease, identifying patient risk, and determining benefit of treatment. *Semin.Oncol.* 4 Suppl 2, 35-S45
14. Chang KH, Han MH, Roh JK, Kim IO, Han MC, Kim CW (1990): Gd-DTPA-enhanced MR imaging of the brain in patients with meningitis: comparison with CT. *AJNR Am.J.Neuroradiol.* 1, 69-76

15. Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, Panageas KS, DeAngelis LM (2010): Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology* 18, 1449-1454
16. Davis PC, Friedman NC, Fry SM, Malko JA, Hoffmann JC Jr., Braun IF (1987): Leptomeningeal metastasis: MR imaging. *Radiology* 2, 449-454
17. DeAngelis LM (1998): Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *J.Neurooncol.* 2-3, 245-252
18. Eberth CJ (1869): Zur Entwicklung des Epithelioms (Cholesteatoms) der Pia und der Lunge. *Archiv f.pathol.Anat.* 1, 51-63
19. Enzmann DR, Krikorian J, Yorke C, Hayward R (1978): Computed tomography in leptomeningeal spread of tumor. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 4, 448-455
20. Fischer L, Jahnke K, Martus P, Weller M, Thiel E, Korfel A (2006): The diagnostic value of cerebrospinal fluid pleocytosis and protein in the detection of lymphomatous meningitis in primary central nervous system lymphomas. *Haematologica* 3, 429-430
21. Fischer L, Martus P, Weller M, Klasen HA, Rohden B, Roth A, Storek B, Hummel M, Nagele T, Thiel E et al. (2008): Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: prospective evaluation of 282 patients. *Neurology* 14, 1102-1108
22. Folkman J (1971): Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N.Engl.J.Med.* 21, 1182-1186
23. Freilich RJ, Krol G, DeAngelis LM (1995): Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann.Neurol.* 1, 51-57
24. Frick H, Leonhardt H, Starck D (1992): *Allgemeine Anatomie – Spezielle Anatomie I. 4., überarbeitete Auflage*; Georg Thieme Verlag, Stuttgart
25. Fukui MB, Meltzer CC, Kanal E, Smirniotopoulos JG (1996): MR imaging of the meninges. Part II. Neoplastic disease. *Radiology* 3, 605-612
26. Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, Cobb J, Mills P, Lekos A, Walters BC, Recht LD (15-2-1998): Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer* 4, 733-739
27. Glass JP, Melamed M, Chernik NL, Posner JB (1979): Malignant-Cells in Cerebrospinal-Fluid (Csf) – Meaning of A Positive Csf Cytology. *Neurology* 10, 1369-1375
28. Groves MD (2003): The pathogenesis of neoplastic meningitis. *Curr.Oncol.Rep.* 1, 15-23
29. Hannerz J, Ericson K, Bro Skejo HP (1999): MR imaging with gadolinium in patients with and without post-lumbar puncture headache. *Acta Radiol.* 2, 135-141

30. Harrigfeld BS (2007): Die Bedeutung von Ferritin im Liquor im Vergleich zu anderen Surrogatmarkern für Krankheiten des zentralen Nervensystems. Med. Diss Göttingen 2007
31. Heller T, Nagel I, Ehrlich B, Bahr M, Strik H (2008): Automated cerebrospinal fluid cytology. *Anal.Quant.Cytol.Histol.* 3, 139-144
32. Herman TS, Hammond N, Jones SE, Butler JJ, Byrne GE Jr, McKelvey EM (1979): Involvement of the central nervous system by non-Hodgkins lymphoma: the Southwest Oncology Group experience. *Cancer* 43, 390-397
33. Herrlinger U, Forschler H, Kuker W, Meyermann R, Bamberg M, Dichgans J, Weller M (2004): Leptomeningeal metastasis: survival and prognostic factors in 155 patients. *J.Neurol.Sci.* 2, 167-178
34. Jaeckle KA, Krol G, Posner JB (1985): Evolution of computed tomographic abnormalities in leptomeningeal metastases. *Ann.Neurol.* 1, 85-89
35. Kaplan JG, DeSouza TG, Farkash A, Shafran B, Pack D, Rehman F, Fuks J, Portenoy R (1990): Leptomeningeal metastases: comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. *J.Neurooncol.* 3, 225-229
36. Kern P, Becker D, Vogel HP (2004): Die klinische Relevanz von Ferritin im Liquor unter besonderer Berücksichtigung der Subarachnoidalblutung und der Meningeosis neoplastica. *Akt Neurol.* 31, 15
37. Kokkoris CP (1983): Leptomeningeal carcinomatosis. How does cancer reach the pia-arachnoid? *Cancer* 1, 154-160
38. Kolmel HW (1998): Cytology of neoplastic meningosis. *J.Neurooncol.* 2-3, 121-125
39. Kolodziej MA, Proemmel P, Quint K, Strik HM (2014): Cerebrospinal fluid ferritin-unspecific and unsuitable for disease monitoring. *Neurol.Neurochir.Pol.* 2, 116-121
40. Krol G, Sze G, Malkin M, Walker R (1988): MR of cranial and spinal meningeal carcinomatosis: comparison with CT and myelography. *AJR Am.J.Roentgenol.* 3, 583-588
41. Laman JD, Weller RO (2013): Drainage of cells and soluble antigen from the CNS to regional lymph nodes. *J.Neuroimmune.Pharmacol.* 4, 840-856
42. Lee JL, Kang YK, Kim TW, Chang HM, Lee GW, Ryu MH, Kim E, Oh SJ, Lee JH, Kim SB et al. (2004): Leptomeningeal carcinomatosis in gastric cancer. *J Neurooncol.* 1-2, 167-174
43. Lüllmann-Rauch R (2003): Histologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
44. Mumenthaler M, Mattle H (2008): Neurologie. 12., vollständig neu bearbeitete Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart

45. Murray JJ, Greco FA, Wolff SN, Hainsworth JD (1983): Neoplastic meningitis. Marked variations of cerebrospinal fluid composition in the absence of extradural block. *Am.J.Med.* 2, 289-294
46. Nugent JL, Bunn PA Jr., Matthews MJ, Ihde DC, Cohen MH, Gazdar A, Minna JD (1979): CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer* 5, 1885-1893
47. Olson ME, Chernik NL, Posner JB (1974): Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer. A clinical and pathologic study. *Arch.Neurol.* 2, 122-137
48. Osborn A (2007): *Diagnostic Imaging Brain*. 4. Auflage; Amirsys, Salt Lake City
49. Pauls S, Fischer AC, Brambs HJ, Fetscher S, Hoche W, Bommer M (2012): Use of magnetic resonance imaging to detect neoplastic meningitis: limited use in leukemia and lymphoma but convincing results in solid tumors. *Eur.J.Radiol.* 5, 974-978
50. Pfeiffer J, Schröder J, Paulus W (2002): *Neuropathologie*. 3. Auflage; Springer-Verlag, Heidelberg
51. Porto L, Kieslich M, Bartels M, Schwabe D, Zanella FE, Du MR (2010): Leptomeningeal metastases in paediatrics: MR image manifestations and correlation with CSF cytology. *Pediatr.Int.* 4, 541-546
52. Proemmel P, Pilgram-Pastor S, Sitter H, Buhk JH, Strik H (2013): Neoplastic meningitis: How MRI and CSF cytology are influenced by CSF cell count and tumor type. *ScientificWorldJournal* 2013:248072-248077
53. Raz I, Siegal T, Siegal T, Polliack A (1984): CNS involvement by non-Hodgkin's lymphoma. Response to a standard therapeutic protocol. *Arch.Neurol.* 11, 1167-1171
54. Reiber H (2003): Proteins in cerebrospinal fluid and blood: barriers, CSF flow rate and source-related dynamics. *Restor.Neurol.Neurosci.* 3-4, 79-96
55. Rhodes CH, Glantz MJ, Glantz L, Lekos A, Sorenson GD, Honsinger C, Levy NB (1996): A comparison of polymerase chain reaction examination of cerebrospinal fluid and conventional cytology in the diagnosis of lymphomatous meningitis. *Cancer* 3, 543-548
56. Riede U, Werner M, Schaefer H (2004): *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 5. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart
57. Runge VM, Case RS, Sonnier HL (2006): Advances in clinical 3-tesla neuroimaging. *Invest Radiol.* 2, 63-67
58. Sadler T (2003): *Medizinische Embryologie*. 10., korrigierte Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart

59. Sartor K, Jansen O, Forsting M (2008): *Neuroradiologie*. 4. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart
60. Schiebler T, Schmidt W, Zilles K (1995): *Anatomie*. 6. Auflage; Springer, Berlin
61. Schlegel U, Westphal M (1998): *Neuroonkologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York
62. Schuknecht B, Huber P, Buller B, Nadjmi M (1992): Spinal leptomeningeal neoplastic disease. Evaluation by MR, myelography and CT myelography. *Eur.Neurol.* 1, 11-16
63. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (2006): *PROMETHEUS Lernatlas der Anatomie. Kopf und Neuroanatomie*; Georg Thieme Verlag, Stuttgart
64. Stewart DJ, Keating MJ, McCredie KB, Smith TL, Youness E, Murphy SG, Bodey GP, Freireich EJ (1981): Natural history of central nervous system acute leukemia in adults. *Cancer* 1, 184-196
65. Straathof CS, de Bruin HG, Dippel DW, Vecht CJ (1999): The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeningeal metastasis. *J.Neurol.* 9, 810-814
66. Strik H, Proemmel P (2010): Diagnosis and individualized therapy of neoplastic meningitis. *Expert.Rev.Anticancer Ther.* 7, 1137-1148
67. Strik H, Luthe H, Nagel I, Ehrlich B, Bahr M (2005): Automated cerebrospinal fluid cytology: limitations and reasonable applications. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology.* 3, 167-173
68. Sze G, Abramson A, Krol G, Liu D, Amster J, Zimmerman RD, Deck MD (1988): Gadolinium-DTPA in the evaluation of intradural extramedullary spinal disease. *AJR Am.J.Roentgenol.* 4, 911-921
69. Twijnstra A, Ongerboer de Visser BW, van Zanten AP (1987): Diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Clin.Neurol.Neurosurg.* 2, 79-85
70. Vanuytsel L, Brada M (1991): The role of prophylactic spinal irradiation in localized intracranial ependymoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 3, 825-830
71. Wallen WC, Biggar RJ, Levine PH, Livanainen MV (1983): Oligoclonal IgG in CSF of patients with African Burkitt's lymphoma. *Arch Neurol.* 1, 11-13
72. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB (1982): Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer* 4, 759-772
73. Weller M, Stevens A, Sommer N, Wietholter H (1992a): [Intrathecal immune response in meningeosis neoplastica: IgG, IgM, oligoclonal bands and cytokines]. *Nervenarzt* 4, 213-217

74. Weller M, Stevens A, Sommer N, Schabet M, Wietholter H (1992b): Humoral CSF parameters in the differential diagnosis of hematologic CNS neoplasia. *Acta Neurol.Scand.* 2, 129-133
75. Wildemann B, Reiber H, Oschmann P (2006): *Neurologische Labordiagnostik*; Georg Thieme Verlag, Stuttgart
76. Winn R (2011): *Youmans Neurological Surgery*. 6. Auflage; Elsevier, Philadelphia
77. Wolk RW, Masse SR, Conklin R, Freireich EJ (1974): The incidence of central nervous system leukemia in adults with acute leukemia. *Cancer* 3, 863-869
78. Yousem DM, Patrone PM, Grossman RI (1990): Leptomeningeal metastases: MR evaluation. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 2, 255-261
79. Zandman-Goddard G, Matzner Y, Konijn AM, Hershko C (1986): Cerebrospinal fluid ferritin in malignant CNS involvement. *Cancer* 6, 1346-1349
80. Zappone E, Bellotti V, Cazzola M, Ceroni M, Meloni F, Pedrazzoli P, Perfetti V (1986): Cerebrospinal fluid ferritin in human disease. *Haematologica* 2, 103-107
81. Zettl U, Mix E, Lemitz R (2005): *Klinische Liquordiagnostik*. 2. Auflage; de Gruyter, Berlin