

Peter Rathert

Stephan Roth

Urinzytologie

Praxis und Atlas

Peter Rathert
Stephan Roth

Urinzytologie

Praxis und Atlas

Vierte, aktualisierte und ergänzte Auflage

Unter Mitarbeit von

A.S. Brandt, F. vom Dorp, O.W. Hakenberg, F. Hofstädter,
J.-D. Hoppe, B. Klosterhalfen, R. Knüchel, K. Lindemann-Docter,
J.L. Papillo, S. Peter, I. Rathert, P. Röttger, F. Wawroschek

Mit 293 Abbildungen
und interaktiver CD-ROM (erstellt von A.S. Brandt)

Prof. Dr. med. Peter Rathert

Institut für Urinzytologie
Rheinort 5
40213 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Stephan Roth

Direktor der Klinik für Urologie und Kinderurologie
Lehrstuhl für Urologie der Universität Witten/Herdecke
Helios Kliniken Wuppertal
Heusnerstr. 40
42283 Wuppertal

ISBN 978-3-540-31038-9

Springer Medizin Verlag Heidelberg

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag

springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 1991, 1995, 2007

1. Auflage: H. J. de Voogt, P. Rathert, M. E. Beyer-Boon: Praxis der Urinzytologie
ISBN 3-540-09361-3 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1979

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Dr. med. Lars Rüttinger, Heidelberg

Projektmanagement: Ina Conrad, Dr. med. Lars Rüttinger, Heidelberg

Lektorat: Dr. rer. nat. Gaby Seelmann-Eggebert, Limburgerhof

Zeichnungen: Peter Lübke, Wachenheim

Satz und Digitalisierung der Abbildungen: Fotosatz-Service Köhler GmbH, Würzburg

Druck: Stürtz GmbH, Würzburg

SPIN: 11383352

Gedruckt auf säurefreiem Papier

2111 – 5 4 3 2 1 0

Vorwort zur 4. Auflage

Urinary cytology is regarded as the gold standard urinary marker with high specificity and sensitivity for high-grade-tumors.

M. S. Soloway 2005

Die *histo*-pathologische Nomenklatur der WHO 2004 für Urothelkarzinome unterstreicht die klinische Relevanz der *zyto*-pathologischen Befundung von Urothelzellen.

Wie bereits von Koss 2006 in seinem Zytologielehrbuch, wird auch in dieser Auflage der »Urinzytologie« versucht, zwischen den zahlreichen *Nomenklaturvorschlägen* zur Urinzytologie klinisch akzeptable Formulierungen zu finden. In den einzelnen Kapiteln ergeben sich dadurch unterschiedliche Denkansätze.

Das *Indikationsspektrum* der Urinzytologie hat sich durch epidemiologische und molekularbiologische Studien erweitert; in die *Leitlinien* zum Urothelkarzinom wurde sie inzwischen aufgenommen.

Das *Grundkonzept* dieses Buches hat sich bewährt und wurde beibehalten (s. Vorwort zur 2. und 3. Auflage). Erweitert wurde es durch die Möglichkeit des digitalen Studiums des Atlas teils mithilfe einer CD-ROM, die von Alexander Brandt erstellt wurde.

Wir danken erneut dem Springer-Verlag für die Bereitschaft zur Neuauflage und insbesondere Herrn Dr. Lars Rüttinger, Frau Ina Conrad und Frau Dr. Gaby Seelmann-Eggebert für ihre Geduld und Kompetenz. Die wissenschaftlichen Mitarbeiter sowohl seitens der Pathologen als auch der Urologen haben sich z.T. geändert. Dies erfolgte unter Berücksichtigung neuer Entwicklungen und zur Betonung der Praxistauglichkeit. Unser Dank gilt sowohl den früheren als auch den neuen Mitarbeitern für ihre konstruktiven Beiträge.

Wir hoffen, dass diese Neuauflage weiter positiv zur Betreuung von Patientinnen und Patienten, die unter einem Urotheltumor leiden, beiträgt, das Studium der Urinzytologie erleichtert und die Kommunikation zwischen Pathologen und Urologen vertieft.

Peter Rathert

Stefan Roth

Vorwort zur 2. und 3. Auflage

Die Urinzytologie verdient ohne Zweifel eine sehr viel zentralere Stellung in der urologischen Diagnostik

L. Anderson 1978

Die onkologische Urinzytologie hat sich seit V. D. Lambl (1854) zunächst sehr langsam, seit G. V. Papanicolaou und V.F. Marshall (1945) jedoch stürmisch weiterentwickelt. Der Zytologe L.G. Koss forderte daher 1979, sie zu einem essentiellen diagnostischen Werkzeug des Urologen zu machen.

Die 1. Auflage dieses Buches – in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. H. J. de Voogt und Frau Dr. M. E. Boon – führte somit bereits Pathologen und Urologen zusammen, da nur eine gemeinsame Darstellung von Klinik und Pathologie der Urotheltumoren die Indikationen, Grenzen und insbesondere die Beurteilungskriterien gewährleisten kann.

Zwischenzeitlich hat die Grundlagenforschung neue Einblicke in die Ultrastruktur des Urothels ermöglicht, und es wurden viele neue Präparationstechniken zur Zellgewinnung, Zellanreicherung, Zellfixierung, Färbung und Zellanalyse entwickelt. Insbesondere hat die Urinzytologie durch die Einzelzell-DNS-Messung, die Durchflusszytometrie und die Immunzytologie an wissenschaftlicher Genauigkeit gewonnen. Weiterhin ist die Terminologie verfeinert und standardisiert worden.

Neben der onkologischen Urothelzellanalyse hat inzwischen auch die Erythrozytenmorphologie klinische Bedeutung erlangt.

Diesen Entwicklungen konnte eine einfache Überarbeitung der Ausgabe von 1979 nicht gerecht werden. Die 2. Auflage bedeutete daher eine nahezu vollständige Neugestaltung. Wir freuen uns über die große Akzeptanz dieses neuen Konzeptes, die ermutigenden Rezensionen und die damit erzielte weitere Verbreitung der Urinzytologie bei Pathologen und Urologen. Der 2. Auflage von 1991 kann daher bereits jetzt die 3. überarbeitete Auflage folgen.

Wir danken dem Springer-Verlag für die Bereitschaft zur Neuauflage und insbesondere Frau Dr. C. Bacchus, Frau Dr. U. Heilmann und Frau L. Weber für die kompetente Beratung und für die sorgfältige Gestaltung. Die Zahl der wissenschaftlichen Mitarbeiter sowohl seitens der Pathologen als auch der Urologen konnte stark erweitert werden. Wir danken ihnen allen für ihre spontane Bereitschaft, dieses Buch mitzugestalten. Nur so konnte die Vielzahl der neuen Erkenntnisse erfasst und hier erstmals in einem Gesamtkonzept dargelegt werden. Mit Frau Papillo konnte nun auch die Leiterin eines Zytologielaboratoriums aus den USA zur Mitarbeit gewonnen werden. Herr Dr. Nafe stellt aus dem zunehmenden Bereich der computerassistierten Diagnostik ein erstes Expertensystem vor. Es wurde weiterhin besonderer Wert auf eine praxisgerechte Vermittlung und Reproduzierbarkeit der dargestellten Methoden und eine verständliche Präsentation der wissenschaftlichen Grundlagen gelegt. Wir hoffen, sowohl bei Zytopathologen als auch bei Urologen das Interesse an der Urinzytologie weiter zu wecken, die Einsicht in ihre Bedeutung und Problematik zu verstärken und die Sicherheit bei der Erstellung und Analyse urinzytologischer Präparate zu erhöhen.

In der Praxis führt die enge Zusammenarbeit zwischen Pathologen und Urologen auf dem Gebiet der Urinzytologie zu Fortschritten in der Frühdiagnose und Verlaufskontrolle von Patienten mit Urothelkarzinomen. Neben der Urethrozystoskopie, der Sonographie und Urographie ist die exfoliative onkologische Urinzytologie ein essentieller Bestandteil bei der Betreuung dieser Patienten.

Peter Rathert
Stefan Roth

Vorwort zur 1. Auflage

Die zytologische Diagnose von Carcinomen hat ihre Wurzeln in der klinischen Mikroskopie, wie sie sich in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts entwickelte. Bei der erneuten Betrachtung einiger der frühesten Berichte hierzu, ist man über die Akkuratess der Beschreibungen und die Zuverlässigkeit der Beobachtungen erstaunt. Die Zytologie des Urins bildet keine Ausnahme: 1864 beschrieb Sanders Fragmente von Tumorgewebe im Urin eines Patienten mit Blasenkarzinom (Edinburgh Med J. 111, 273). Diese Beobachtung wurde 1869 von Dickinson bestätigt (Tr. Path. Soc. London, 20, 233). Es erfüllt mich mit besonderem Stolz, dass 1892 ein New Yorker Pathologe, Frank Ferguson, die Untersuchung des Urinsedimentes als beste Methode zur Diagnose eines Blasentumors propagierte, als es noch keine Zystoskopie gab. Papanicolaou erkannte diese Beiträge freimütig an, als er die gesicherte wissenschaftliche Basis für die Fortentwicklung und die Ausbreitung dieser Methode aufbaute. Papanicolaous Arbeiten auf dem Gebiet des Harntraktes stießen nicht auf taube Ohren. Er dokumentierte vielen Urologen in seinem persönlichen Einflussbereich, und hier besonders Dr. Victor Marshall, Professor der Urologie an der Cornell Universität, dass die Urinzytologie ein zuverlässiges Hilfsmittel in der Diagnose von Blasenkarzinomen ist. Einige von uns, die sich bemühten, die Erkenntnisse des Meisters zu verbreiten, hatten ihren Anteil am Erfolg durch die mit uns verbundenen Institute. Wahrscheinlich ist der wichtigste Beitrag der Urinzytologie, die Erkennung des nicht-papillären Carcinoma in situ, die Schlüsseläision in der Bestimmung oder Prognose urothelialer Neoplasmen. Doch die Autoren dieses Buches über die Urinzytologie haben ganz recht, wenn sie annehmen, dass die Mehrzahl der Urologen sich dieser diagnostischen Methode nicht bewusst ist oder ihr skeptisch gegenübersteht. Dafür gibt es viele Gründe. Die wichtigsten davon sind wahrscheinlich die Begrenzungen der Methode selbst. Gut differenzierte papilläre Veränderungen der Blase, wie das Papillom und das papilläre Carcinom Grad I, geben keine diagnostisch verwertbaren Zellen ab. Daher ist die Erwartung des Urologen falsch, dass *jeder* Blasentumor zuverlässig zytologisch diagnostiziert werden könne. Ähnliche Fehler werden von Pathologen und Zytopathologen gemacht, die häufig nicht die Grenzen der Methode erkennen und beim Versuch, zuviel zu diagnostizieren, große Fehler in der Beurteilung machen, die oft zum Misstrauen der klinischen Kollegen führen. Die Urinzytologie ist schwierig, voller Fallgruben und enttäuschender Quellen diagnostischer Fehler. Sie kann nicht nebenbei erlernt werden, sondern erfordert eine vieljährige Erfahrung und enge Zusammenarbeit zwischen Pathologen und Urologen. Dieser Atlas sollte zur Verbreitung dieser wichtigen diagnostischen Methode beitragen, die in bewundernswerter Weise das klinische Urteil und die Biopsie komplementiert, aber nicht ersetzt. Das Ziel dieser Bemühungen ist relativ einfach: dem Patienten mit einem Carcinom der ableitenden Harnwege die größtmögliche Chance einer frühen Diagnose zu geben, die zur Heilung oder zur Beherrschung der Erkrankung und einem so erfüllten Leben wie möglich führt. Zu diesem Ziel kann die Urinzytologie ganz wesentlich beitragen, indem sie die Patienten identifiziert, die ein hohes Risiko für ein invasives Carcinom tragen. Für diese Patienten kann die radikale Therapie des erkrankten Urothels vor der Entwicklung von Metastasen die beste und manchmal einzige Chance der Heilung sein.

Die Doktoren Beyer-Boon, de Voogt und Rathert müssen zu diesem hervorragenden Atlas beglückwünscht werden. Er wird entscheidend zur Aufklärung und Ausbildung sowohl von Urologen und Pathologen beitragen, die am Carcinom der ableitenden Harnwege interessiert sind.

Leopold G. Koss
Professor und Chairman
Department of Pathology, Albert Einstein
College of Medicine at Montefiore Hospital
and Medical Center, Bronx, New York 10467

Inhaltsverzeichnis

1	Geschichte der Urinzytologie . . .	1			
	<i>P. Rathert</i>				
1.1	Einleitung	2			
1.2	Geschichte der onkologischen Urinzytologie	2			
1.3	Bedeutende technische Entwicklungen	4			
1.4	Entwicklung ergänzender urinzytologischer Methoden	6			
1.4.1	Automatische Bildanalyseverfahren . .	6			
1.4.2	Immunzytologie.	7			
2	Indikationen zur Urinzytologie . .	10			
	<i>P. Rathert, S. Roth</i>				
2.1	Einleitung	10			
2.2	Ursachen des weiten Indikations- spektrums der Urinzytologie	10			
2.2.1	Urinzytologie als flächendeckende Urotheldiagnostik	10			
2.2.2	Hohe Treffsicherheit der konventionellen Urinzytologie (High grade)	10			
2.2.3	Therapiekontrolle nach operativer Therapie	11			
2.2.4	Urinzytologie und Hämaturie	12			
2.2.5	Urinzytologie und Medikamenten- abusus	12			
2.2.6	Urinzytologie und Karzinogen- exposition	12			
2.2.7	Sonstige Indikationen zur Urinzytologie	13			
3	Das nichtneoplastische Übergangsepithel der ableitenden Harnwege	15			
	<i>B. Klosterhalfen, P. Röttger, JD. Hoppe, S. Peter</i>				
3.1	Das Urothel	16			
3.2	Hellzellige Varianten des Urothels und gutartige urotheliale Proliferationen	17			
3.2.1	Von Brunn-Zellnester, Cystitis cystica und Cystitis glandularis	17			
3.2.2	Die Plattenepithelmetaplasie	18			
3.2.3	Zylinderepithel- und intestinale Metaplasie	18			
3.2.4	Das nephrogene Adenom	19			
3.2.5	Das invertierte Papillom	19			
3.3	Die einfache Hyperplasie des Urothels	20			
3.4	Die chronisch, mechanische Belastung des Urothels	20			
3.5	Die akute, unspezifische Entzündung	20			
3.6	Die chronische Entzündung	20			
3.7	Die interstitielle chronische Urozystitis (Hunner)	21			
3.8	Die Urocystitis tuberculosa	21			
3.9	Die Bilharzia-Urozystitis	22			
3.10	Die Strahlenzystitis	22			
4	Epidemiologie, Ätiologie und Klassifikation des Harnblasenkarzinoms	23			
	<i>F. vom Dorp</i>				
4.1	Einleitung	24			
4.2	Epidemiologie	24			
4.3	Ätiologie und Risikofaktoren	24			
4.4	Klassifikation	26			
5	Morphologische und molekulare Charakteristika flacher Urothel- veränderungen	31			
	<i>R. Knüchel, F. Hofstädter, K. Lindemann-Docter</i>				
5.1	Einleitung	32			
5.2	Problematik der Nomenklatur	32			
5.3	Klassifikation und Diagnose	33			
5.4	Häufigkeit	35			
5.5	Klinisch-biologische Bedeutung . . .	36			
6	Urinzytologisches Grading von Urotheltumoren	39			
	<i>P. Rathert, S. Roth</i>				
6.1	Allgemeines zur klinischen Zytologie	40			
6.2	Zytologische Besonderheiten des normalen Urothels	40			
6.3	Zytologische Malignitätskriterien . .	41			
6.3.1	Veränderungen des Zytoplasmas	41			

6.3.2	Veränderungen des Zellkerns	42	8.1.2	Abbildungsvergrößerung des Atlasteiles	70
6.3.3	Verteilung der Zellen	43	8.1.3	Auswahl der Färbungen	70
6.4	Urinzytologisches Grading	43	8.1.4	Zusammenstellung der Bildbeispiele	70
6.4.1	Praxis des urinzytologischen Gradings	43	8.2	Verschiedene Färbungen im Vergleich	71
6.4.2	Zum Standardisierungsproblem der Malignitätsbeurteilung	44	8.2.1	Färbeunterschiede bei Lufttrocknung und ohne Lufttrocknung	71
7	Urinzytologische Arbeitstechniken	47	8.3	Das normale Urothel	76
	<i>S. Roth, I. Rathert</i>		8.4	Wichtige zytologische Differential- diagnosen und Fehlermöglich- keiten	80
7.1	Allgemeines zum zytologischen Arbeitsablauf	48	8.5	Urotheltumoren	89
7.1.1	Materialgewinnung	48	8.5.1	Hochdifferenzierte Urotheltumoren (GI/Low grade)	89
7.1.2	Materialverarbeitung	48	8.5.2	Mittelgradig differenzierte Urothel- tumoren (GII/High grade)	95
7.1.3	Zellanreicherung	49	8.5.3	Entdifferenzierte Urotheltumoren (GIII/High grade/Ca in situ)	100
7.1.4	Nativmikroskopie und Färbe- methoden	49	8.6	Spülzytologie des oberen Harntraktes	105
7.2	Arbeitsmaterialien	49	8.7	Urinzytologische Therapiekontrolle urothelialer Tumoren	108
7.3	Materialgewinnung	52	8.7.1	Urinzytologie nach TUR-B und Laservaporisation	108
7.3.1	Zeitpunkt und Technik der Uringewinnung	52	8.7.2	Urethralavage nach Zystektomie . . .	112
7.3.2	Spezielle Techniken	52	8.7.3	Urinzytologie bei intravesikaler Chemo-/Immuntherapie	115
7.4	Materialfixierung und Konservierung	53	8.7.4	Urinzytologie nach Radiatio und systemischer Chemotherapie . .	120
7.4.1	Konservierung und Fixierung des Urins	53	8.7.5	Urinzytologie bei Ileum-Conduit und Darmersatzblase	122
7.4.2	Zellfixierung auf Objektträgern	54	8.8	Seltene urinzytologische Befunde . .	125
7.5	Zellanreicherungsmethoden	56	8.8.1	Vesikoenterale Fisteln	125
7.5.1	Direktzentrifugation	56	8.8.2	Parasiten	126
7.5.2	Zytozentrifugation	56	8.8.3	Virusinfektionen des Harntraktes . . .	127
7.5.3	Membranfiltertechniken	57	8.8.4	Nierenzystenpunktion	130
7.5.4	Kapillarfilter-Saug-Technik	58	8.8.5	Antivirale Therapie bei HIV-Infektion	131
7.6	Phasenkontrastmikroskopie	60	8.8.6	Extravesikale Infiltrationen	132
7.7	Verschiedene Färbeverfahren	61	8.8.7	Neuroendokrines Karzinom	132
7.7.1	Schnellfärbungen	61	8.8.8	Plattenepithelkarzinom	133
7.7.2	Differenzierte Färbungen	63	9	Urinmarker und zellbasierte Nachweisverfahren beim Urothelkarzinom	135
7.7.3	Objektträgeredeckung nach Färbung	65		<i>O. W. Hakenberg</i>	
7.8	Repetitorium urinzytologischer Arbeitsabläufe	66	9.1	Einleitung	136
7.9	Referenzliste einiger Bezugsadressen	66	9.2	Wozu Urinmarker?	136
8	Urinzytologischer Atlas	69	9.3	Urinmarkersysteme	137
	<i>S. Roth, P. Rathert, I. Rathert, A.S. Brandt, F. Wawroschek</i>		9.3.1	Lösliche Urinmarker	138
8.1	Allgemeine Vorbemerkungen	70			
8.1.1	Welche mikroskopische Vergrößerung sollte gewählt werden?	70			

9.3.2	Zellbasierte Verfahren	143	10.3	Glomerulär-dysmorphie Erythrozyten	168
9.3.3	Zytometrische Verfahren	144	10.3.1	Morphologie	168
9.4	Bewertung von Urinmarker- verfahren	146	10.3.2	Sensitivität und Spezifität	174
9.5	Wertigkeit der verschiedenen Markersysteme	148	10.3.3	Quantitative Grenzwerte	174
9.6	Fazit	151	10.3.4	Ursachen der Erythrozyten- dysmorphie	176
10	Hämaturiediagnostik und Erythrozytenmorphologie . .	157	10.4	Mikroskopische Darstellung glomerulärer Erythrozyten	177
	<i>S. Roth, F. Wawroschek</i>		10.4.1	Untersuchungszeitpunkt	177
10.1	Einleitung	158	10.4.2	Phasenkontrast- und Interferenz- mikroskopie	177
10.2	Mikro- und Makrohämaturie	158	10.4.3	Schnellfärbeverfahren	177
10.2.1	Definitionen.	158	10.4.4	Alkoholische Färbungen (Papanicolaou)	177
10.2.2	Allgemeine Diagnostik bei einer Hämaturie	159	10.4.5	Automatisierte Erythrozyten- messung (Autoanalyser-Technik) . . .	178
10.2.3	Nachweisverfahren der Mikrohämaturie	161	10.4.6	Zusammenfassung	179
10.2.4	Klinisch bedeutsame Fragen zur Mikrohämaturie	164	10.5	Glomeruläre Erythrozyturie: Praktische Konsequenzen	180
10.2.5	Empfehlungen der Amerikanischen Urologischen Fachgesellschaft zur Abklärung der asymptomatischen Mikrohämaturie	167	10.6	Schlussfolgerung	181
			Sachverzeichnis		185

Autorenverzeichnis

Dr. med. Alexander S. Brandt

Klinik für Urologie und Kinderurologie
Lehrstuhl für Urologie der Universität Witten/Herdecke
Helios Kliniken Wuppertal
Heusnerstr. 40
42283 Wuppertal

Dr. med. Frank vom Dorp

Klinik und Poliklinik für Urologie,
Kinderurologie und Urologische Onkologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg

Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Rostock
Ernst-Heydemann-Str. 6
18057 Rostock

Prof. Dr. med. Ferdinand Hofstädter

Direktor des Instituts für Pathologie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jörg-Dietrich Hoppe

Institut für Pathologie
Krankenhaus Düren gGmbH
Roonstr. 30
52351 Düren

Prof. Dr. med. Bernd Klosterhalfen

Institut für Pathologie
Krankenhaus Düren gGmbH
Roonstr. 30
52351 Düren

Prof. Dr. med. Ruth Knüchel

Direktorin des Instituts für Pathologie
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Dr. med. Katharina Lindemann-Docter

Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen

Jacalyn Papillo, CT (ASCP)

Department of Cytopathology
Medical Center, University of Vermont
Burlington, VT 05401, USA

Prof. Dr. med. Stephan Peter

Direktor der Urologischen Klinik
Klinikum Darmstadt
Grafenstr. 9
64283 Darmstadt

Dr. med. Ines Rathert

Institut für Urinzytologie
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Krankenhaus Düren gGmbH
Roonstr. 30
52351 Düren

Prof. Dr. med. Peter Rathert

Institut für Urinzytologie
Rheinort 5
40213 Düsseldorf

Prof. Dr. med. P. Röttger

Institut für Pathologie
Krankenhaus Düren gGmbH
Roonstr. 30
52351 Düren

Prof. Dr. med. Stephan Roth

Direktor der Klinik für Urologie und Kinderurologie
Lehrstuhl für Urologie der Universität Witten/Herdecke
Helios Kliniken Wuppertal
Heusnerstr. 40
42283 Wuppertal

Priv.-Doz. Dr. med. Friedhelm Wawroschek

Direktor der Klinik für Urologie und Kinderurologie
Klinikum Oldenburg
Dr.-Eden-Str. 10
26133 Oldenburg

1 Geschichte der Urinzytologie

P. Rathert

- 1.1 Einleitung – 2
- 1.2 Geschichte der onkologischen Urinzytologie – 2
- 1.3 Bedeutende technische Entwicklungen – 4
- 1.4 Entwicklung ergänzender urinzytologischer Methoden – 6
 - 1.4.1 Automatische Bildanalyseverfahren – 6
 - 1.4.2 Immunzytologie – 7



■ **Abb. 1.1.** Blatt einer mittelalterlichen Handschrift von 1580 zur Uroskopie: »Vollget hernach vom Harn wie man in urtheilen und Erkennen soll«



■ **Abb. 1.2.** Seite aus der Handschrift mit Angaben zur Beurteilung des Harns in der Matula (J.A. Benjamin Collection. Medical Library, University of California, Los Angeles)

1.1 Einleitung

Die Matula – das Glas zur Harnbeschau – war im Mittelalter das Erkennungszeichen der Ärzte (■ Abb. 1.1) und ist im Emblem der Deutschen Gesellschaft für Urologie, des Berufsverbandes der Deutschen Urologen und der Amerikanischen Gesellschaft für Urologie enthalten. Dies ist auch heute noch ein Hinweis auf die zentrale Bedeutung der Urindiagnostik als ärztliche und insbesondere urologische Untersuchungsmethode. Im Mittelalter wurde in erster Linie die Farbe und der Geruch des Urins beurteilt (■ Abb. 1.2). Da dem Arzt jedoch nicht genügend andere Methoden zur Verfügung standen, entwickelte sich aus der Uroskopie bald eine Uromantie (■ Abb. 1.3). Thomas Brian war einer der ersten, die mit kritischen Publikationen die Harnbeschau in Frage stellten (■ Abb. 1.4). Erst die wissenschaftliche chemische und mikroskopische Urinuntersuchung im 19. Jahrhundert führte zur erneuten ernsthaften Auseinanderset-

zung mit der Urinanalyse als relevanter diagnostischer Methode.

1.2 Geschichte der onkologischen Urinzytologie

Die allgemeine Akzeptanz und Entwicklung der Urinzytologie hat ähnlich derjenigen vieler anderer subjektiver Untersuchungsmethoden in der Medizin in sehr langfristigen Zeitspannen stattgefunden (Rathert 1987). Bis zur Etablierung der onkologischen Urinzytologie bedurfte es nahezu eines Jahrhunderts.

1843 berichtete Dr. Julius Vogel aus Göttingen erstmals über ein Verfahren, das ein Jahrhundert später unter dem Begriff der *exfoliativen Zytologie* populär wurde (Grunze u. Spriggs 1983). Die Diagnosestellung erfolgte hierbei aufgrund des zytologischen Befundes, da keine histologische Gewebeuntersuchung möglich war. Bei

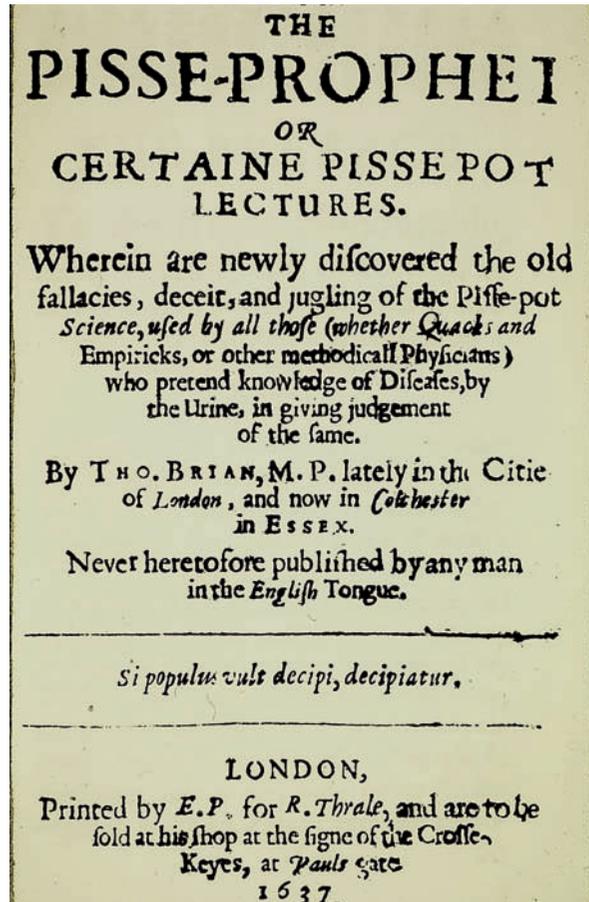


▣ **Abb. 1.3.** Harnschau und Arztembleme des 8. Jahrhunderts: »Uroskopie« (Museo Nat. Art Sanitaria, Roma)

einem Patienten mit einem palpablen Tumor im Kieferwinkelbereich bildete sich ein sekretproduzierender retroaurikulärer Fistelgang aus. Die zytologische Untersuchung des exfoliierten zellhaltigen Sekrets ergab dann den Verdacht auf ein malignes Geschehen, das sich im weiteren Krankheitsverlauf bestätigte.

Es war V.D. Lambl (▣ Abb. 1.5), der im Jahre 1856 erstmalig die Urindiagnostik als *onkologische Urinzytologie* anwandte. Seine Priorität belegt zu haben, ist das Verdienst von Grunze u. Spriggs (1983). Bisher wurde Sanders (1864) zuerkannt, als erster mikroskopisch Blasenkarzinomzellen im Urin nachgewiesen zu haben, in den USA wird fälschlicherweise auch Ferguson (1892) als Inaugurator der Urinzytologie genannt.

Vilém Dusan Lambl, 1824 in Letina (bei Pilsen) geboren, wurde bekannt durch die von ihm entdeckten und dann nach ihm benannten Infektionserreger *Giardia lamblia* (früher *Lamblia intestinalis*). Seine historische Arbeit über die zytologische Diagnose des Blasenkarzinoms (▣ Abb. 1.6 a, b), steht isoliert in seinem Gesamtwerk und wurde nicht vertieft. Die geringe Resonanz ist möglicherweise auf die damals weitgehend fehlenden therapeutischen Konsequenzen beim Blasenkarzinom zurückzuführen (Rathert 1987).



▣ **Abb. 1.4.** »Der Wahrsager aus dem Urin«. Titelseite einer mittelalterlichen Handschrift zur Uroskopie und Uromantie von 1637 (Thomas Brian)

Interessant ist die Publikation nicht nur, weil sie Lambls Priorität auf dem Gebiet der onkologischen Urinzytologie begründet, sondern darüber hinaus auch den Terminus der *Diagnostik am Krankenbett* verwendet (▣ Abb. 1.6 a), ein Begriff, der erst später wieder als »*bedside diagnosis*« aktualisiert wurde. Weiterhin weist Lambl auf verschiedene Methoden der Uringewinnung, u. a. auch auf die Blasenlavage, und auf die Möglichkeit der Urinkonservierung durch Ansäuerung und Kühlung des Materials. Nicht zuletzt muss die Arbeit von Lambl als zukunftsweisend gewertet werden, da er dem Mikroskop zur Diagnosefindung eine wichtige Rolle zuerkennt:

»Das Mikroskop baut zwar eine Wissenschaft auf, die für den Kliniker nicht in allen ihren Details notwendig ist; wenn aber irgendwo seine Zuhilfenahme dringend geboten wird, so ist es bei der Harnuntersuchung der Fall, wo erst eine sichere Diagnose die einzuschlagende Therapie bestimmt« (Lambl 1856).



■ **Abb. 1.5.** Vilém Dusan Lambl (1882–1985). Erstbeschreiber von Tumorzellen im Urin

Der entscheidende *Durchbruch* der onkologischen Urinzytologie erfolgte dann mit der grundlegenden Arbeit von *Papanicolaou u. Marshall* aus dem Jahre 1945. Sie führte zu einer schrittweisen Aufnahme der Urinzytologie in die urologische Routinediagnostik. Dieser Vorgang, der in den angelsächsischen Ländern seit langem abgeschlossen ist, beinhaltet, dass die Urinzytologie jetzt auch in Deutschland Bestandteil des Weiterbildungskataloges für das Fachgebiet Urologie ist und in die Leitlinien für das Urothelkarzinom aufgenommen wurde.

1.3 Bedeutende technische Entwicklungen

Die klinische Zytologie und die Urinzytologie wurden Mitte des 19. Jahrhunderts in die Medizin eingeführt. Vorausgegangen waren über 200 Jahre technischer Erfindungsgeist, um die instrumentelle Voraussetzung in Form des Mikroskops zu schaffen.

Obgleich Francesco Fontana 1646 vorgab, 1618 das *erste Mikroskop* konstruiert zu haben (Singer 1914), wird heute allgemein die Priorität dem Linsenschleifer Hans

Janssen und seinem Sohn Zacharias aus Middelburg zuerkannt (Turner 1980, Grunze u. Spriggs 1983). Ihr in Anlehnung an das Teleskop Galileis konstruiertes Mikroskop hatte eine bikonkave Okular und eine bikonvexe Objektivlinse und ergab eine 60-fache Vergrößerung. Den Begriff *microscopium* hat nach Dittrich (1971) Demesianos, ein Mitglied der Accademia dei Lincei (Roma), geprägt.

Weitere Voraussetzung für eine effektive visuelle Zellanalyse ist neben der optischen Vergrößerung eine ausreichende Kontrastierung des Objektes. Deshalb begann man schon sehr früh, verschiedenste *Farbstoffe* einzusetzen. Bereits Anthony van Leeuwenhoek (1632–1723), einer der großen Gelehrten der frühen Mikroskopie und mit seinem Schüler Johan Ham Erstbeschreiber von Spermatozoen (1677), versuchte, mit Safran Färbungen zu erzielen (Grunze u. Spriggs 1983).

Die Entdeckung der polychromatischen Färbereigenschaften von *Methylenblau* durch Romanowsky (1891) hatte dann weitreichende Folgen. Anfang des 20. Jahrhunderts war es Quensel (1918), der erstmals die Methylenblaufärbung zur Sofortzytologie von Urinsedimenten nutzte und damit 7 von 12 Papillomen und 8 von 13 Blasenkarzinomen urinzytologisch diagnostizierte (■ Abb. 1.7).

Einige Jahre zuvor hatte *Giemsa* seine nach ihm benannte und noch heute weitverbreitete Färbung luftgetrockneter Präparate vorgestellt (Giemsa 1910). Das für die automatischen Bildanalyseverfahren auch gegenwärtig noch weitverbreitete und wegen der homogenen – und damit apparativ messbaren – Anfärbung der Nukleinsäuren geeignete Färbeverfahren nach *Feulgen* wurde von diesem im Jahre 1924 vorgestellt. Der entscheidende Impuls zur Etablierung der Urinzytologie als Routinediagnostikum kam 1942 von *Papanicolaou* (■ Abb. 1.8), als er seine noch heute als urinzytologische Standardfärbung akzeptierte Alkoholfärbung vorstellte.

Trotz der sich entwickelnden Färbeverfahren war in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts eine gewisse methodische Erstarrung der Lichtmikroskopie eingetreten (Breinl 1979). Die Entdeckung der *Phasenkontrastmikroskopie* durch den holländischen Physiker Frits Zernike (1934), für die er im Jahre 1953 den Nobelpreis erhielt, eröffnete schlagartig neue Möglichkeiten. In seiner Rede anlässlich der Verleihung des Nobelpreises beschreibt Zernike seine unerwartete Entdeckung:

»Etwa 1930 hatte unser Laboratorium ein großes Konkavgitter erhalten, um es in eine Runge-Paschen-Anordnung einzubauen. Das gestreifte Aussehen der Oberfläche wurde bald gefunden. Aber da sich das Gitter 6 m vom Auge entfernt befand, stellte ich ein kleines,



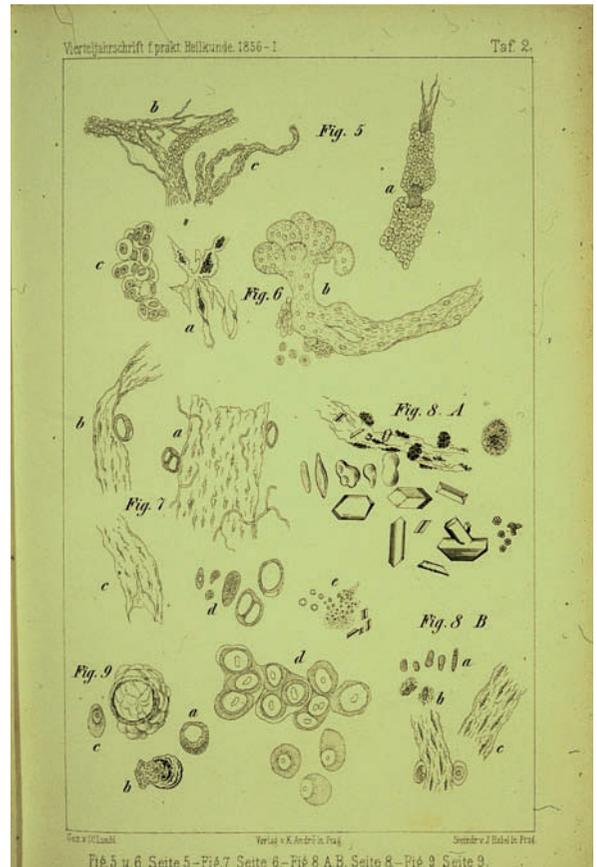
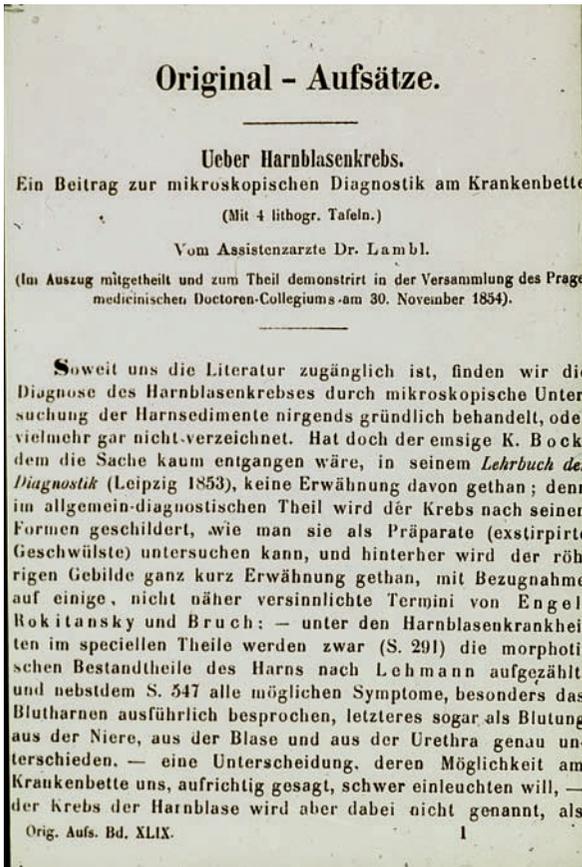
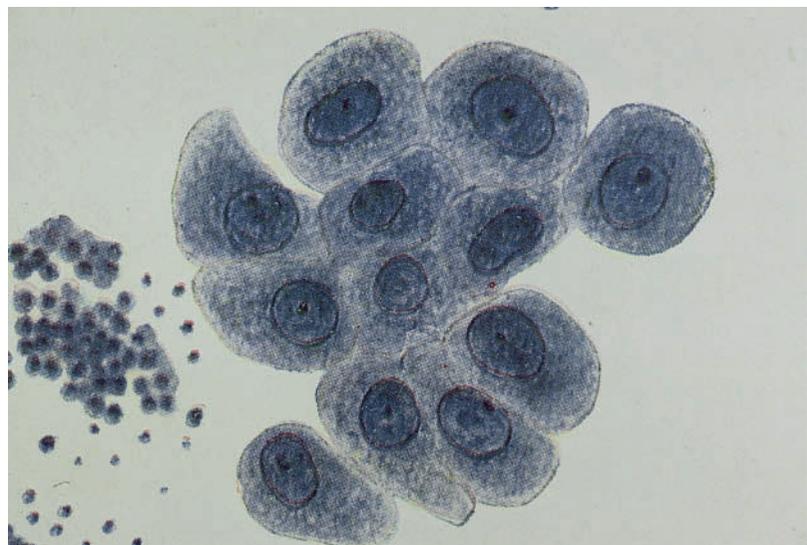


Abb. 1.6a. Titelseite der historischen Publikation von V.D. Lambl aus dem Jahre 1856, in der er nicht nur erstmals Tumorzellen im Urin beschrieb, sondern auch den später als »bedside diagnosis« aktualisierten Begriff der »Diagnostik am Krankenbette« benutzte.
b Lithographische Tafel nach Originalzeichnungen von Lambl aus dem Jahre 1856. Sie demonstrieren nicht nur das zeichnerische Talent, sondern auch die Sorgfalt der Beobachtung und Dokumentation

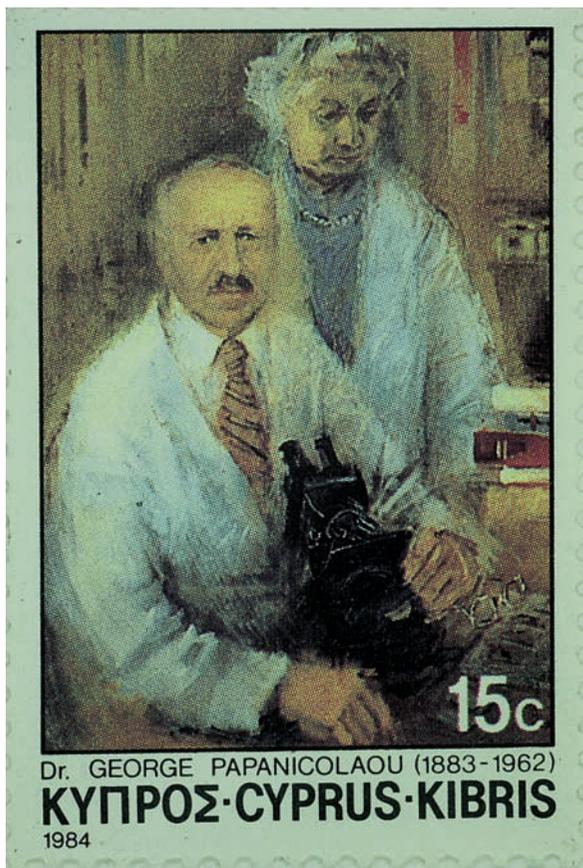
Abb. 1.7. Quensel publizierte im Jahre 1918 erstmals Abbildungen von Blasetumoren, die er mit Methylblau gefärbt hatte und selber zeichnerisch dokumentierte



auf das Gitter gerichtetes Fernrohr auf. Da trat das Unerwartete ein. Die Streifen waren ganz klar zu sehen, verschwanden aber, sobald das Fernrohr genau auf die Gitteroberfläche fokussiert wurde!« (Zernike 1953).

Der Phasenkontrasteffekt (► Kap. 7) war entdeckt. Obwohl das Verfahren für die onkologische Urinzytologie heutzutage eine untergeordnete Rolle einnimmt, ist es bei der *Erythrozytenmorphologie* (► Kap. 10) von unveränderter Aktualität.

Da die Exfoliation von Urothelien in den Urin meistens gering ist und somit infolge des Verdünnungseffektes eine geringe Zellausbeute resultiert, war man lange Zeit auf der Suche nach einer praktikablen und effektiven Methode der *Zellanreicherung*. Gegen Ende des 19. Jahrhunderts wurden die Sedimentiergläser durch Zentrifugen ersetzt, die zunächst manuell und später dann elektrisch betrieben wurden (■ Abb. 1.9 a, b). Einen wichtigen Impuls, die Zentrifugation und damit die Zellkonzentration und diagnostische Sicherheit noch effektiver zu erreichen, gaben Solomon et al. (1958), als sie



■ **Abb. 1.8.** Briefmarke (Zypern) zu Ehren von Dr. G. Papanicolaou und seiner Ehefrau, den Inauguratoren der auch heute noch als urinzytologische Standardfärbung anerkannten alkoholischen Papanicolaou-Färbung

die *Membranfiltertechnik* vorstellten. Durch Unterdruckfiltration erzielte man eine Abscheidung der Urothelien auf einen Filter, der anschließend auf den Objektträger abgeklatscht und weiter verarbeitet werden konnte. Nachfolgend wurde eine Vielzahl praktikabler Alternativen entwickelt. Automation im Sinne der Zytozentrifugen und die Dünnschichttechnik (Thinlayer) sind bei großen Fallzahlen oder speziellen Fragestellungen Routine geworden (► Kap. 7).

1.4 Entwicklung ergänzender urinzytologischer Methoden

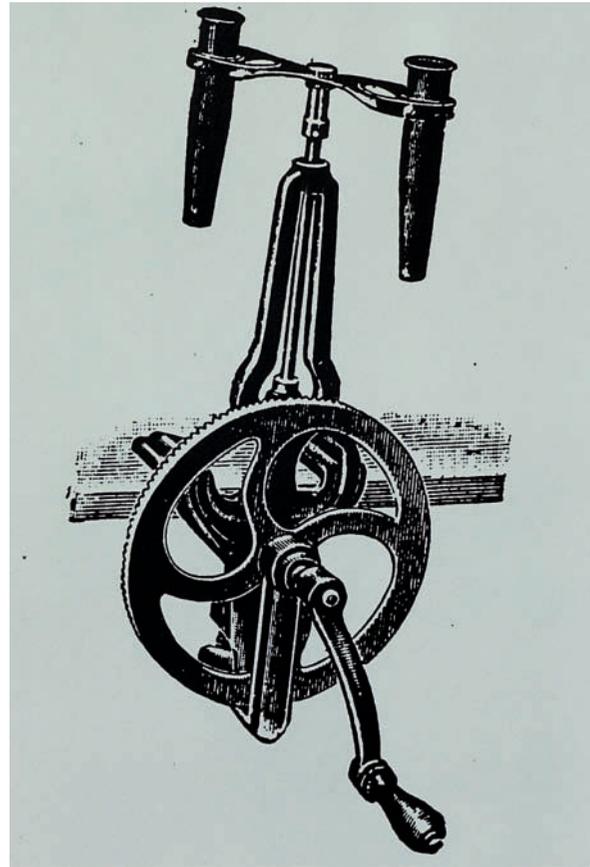
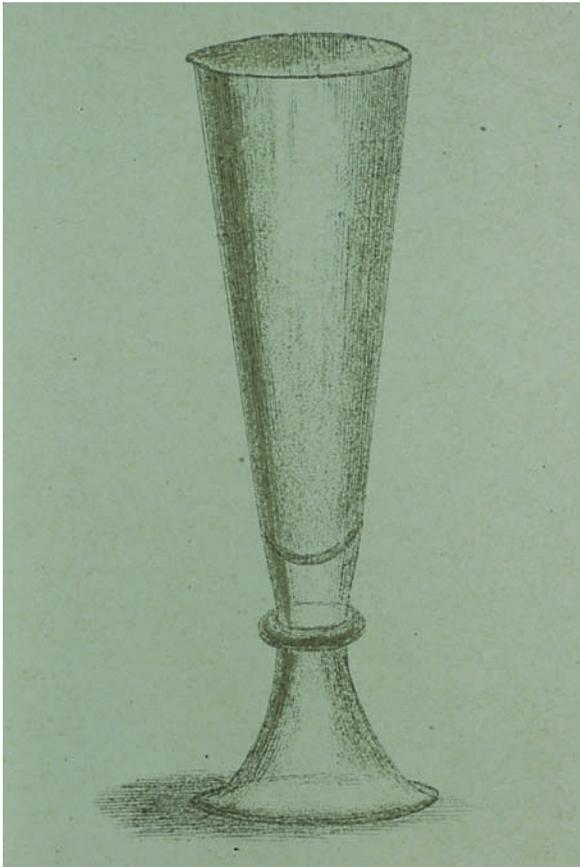
1.4.1 Automatische Bildanalyseverfahren

Während der Untersucher bei der konventionellen Zytologie wie bei den meisten medizinischen Untersuchungsmethoden deskriptiv mit subjektiv beeinflussten Schätzwerten arbeitet, deren Grundlage sein Erfahrungswissen ist, versuchen die Bildanalyseverfahren eine automatisierte Erfassung messtechnisch quantifizierbarer Eigenschaften der Zellen. Ziel dieser Quantifizierung ist eine Objektivierung und Reproduzierbarkeit.

Im Gegensatz zu den insbesondere in der Histologie angewandten halbautomatischen Systemen, bei denen mit Hilfe eines Messblattes und eines Elektrostiftes eine planimetrische Flächenanalyse stattfindet, konzentrieren sich die urinzytologischen Bemühungen auf *vollautomatische Systeme* (Nafe u. Frohneberg 1989). Das Prinzip besteht in einer automatischen Zytometrie des DNS-Gehaltes der Zellen im Sinne einer Densitometrie. Grundlage dieser Bemühungen ist die Erkenntnis, dass mit der malignen Transformation der Zellen eine charakteristische Veränderung des DNS-Verteilungsmusters stattfindet.

Die aktuellen Forschungsschwerpunkte konzentrieren sich auf zwei unterschiedliche Systeme. Während ein Teil der Systeme (Durchflusszytometrie, mikroskopphotometrische Messsysteme) eine gesamte Zellpopulation untersuchen und am Ende eine statistisch ermittelte zentrale Tendenz als Endresultat ausgibt, arbeiten andere Verfahren interaktiv. Hierbei werden die qualitativen Erfahrungen des Zytologen mit automatischen Messverfahren kombiniert. Der Untersucher sortiert nach eigenen Kriterien verdächtige Zellen aus, die dann zusätzlich objektiv-quantifizierbar vermessen werden (TV-Bildzytometrie, Quantitative Fluoreszenz-Bildanalyse).

Die *ersten Impulse* zur apparativen Zelldiagnostik gingen in Deutschland von dem Freiburger Pathologen W. Sandritter aus (Sandritter et al. 1960). Die Grundlagen der *Zytophotometrie* wurden jedoch bereits in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts gelegt. Hierzu zählt Sand-



■ **Abb. 1.9a, b.** Anfänge der Zellanreicherung. **a** Sedimentierglas. (Aus Daiber 1906). **b** Manuell angetriebene Zentrifuge. (Aus Laache 1914)

ritter die biophysikalischen Untersuchungen Köhlers (1904), der mit ultraviolettem Licht mikrophotographische Messungen vornahm, und die biochemischen Färberesultate Feulgens (Feulgen u. Rossenbeck 1924). Die Synthese dieser Einzelerkenntnisse in Form von Messungen zuvor angefärbter Nukleinsäuren führte zu der neuen Methode der quantitativen Zellmessung im Jahre 1936 durch *Caspersson*.

Die Entwicklung des insbesondere bei wissenschaftlichen Fragestellungen der Urinzytologie etablierten Verfahrens der Durchflusszytometrie (Flow-Zytometrie) geht auf *Lagercrantz* zurück, der 1948 erstmals einen Photodetektor zur Zellzählung im flüssigen Medium benutzte. Da bei dem automatisierten Messverfahren große Zellpopulationen gemessen werden müssen, konnte die Realisierung praktikabler Messanordnungen jedoch erst erfolgen, als *Kamentsky* 1965 ein ultraschnelles Gerät entwickelte, das in einigen Minuten DNS-Messungen von etwa 30 000 Zellen ausführte. Die ersten Durchflussverfahren wurden dann 1969 in den USA von *Van Dilla et al.* und 1971 in Deutschland von *Göhde u. Dittrich* durchgeführt und von *Böcking* weiter entwickelt. (Tribukait u. Gustafson

1980). Der technische und personelle Aufwand ist sehr groß. In der Urinzytologie haben sich diese Verfahren daher nicht im großen Stile bisher durchsetzen können.

1.4.2 Immunzytologie

Seit der Entdeckung der Radioaktivität durch Henri Becquerel im Jahre 1896 und den Arbeiten des ungarischen Chemikers George C. de Hevesy über Radioindikatoren hat das Konzept, speziell markierte Moleküle zur Diagnose und Behandlung von Krankheiten zu entwickeln, viele Wissenschaftler und Ärzte beschäftigt (La France et al. 1985).

Auch in der Urinzytologie ist es ein erstrebtes Forschungsziel, an Urotheltumoren solche Antigenstrukturen zu entdecken, die die Tumorzellen spezifisch und selektiv von nichtneoplastischen Urothelien unterscheiden. Im Jahre 1949 wandte *Pressman* als erster die Isotopenmarkierung mit Antikörpern an und demonstrierte später deren Lokalisation in Säugetiertumoren. Die Suche nach tumorspezifischen Antigenstrukturen wurde in

den nachfolgenden Jahrzehnten mit heterologen Antisera zu realisieren versucht. Wegen der unzureichenden Spezifität dieser polyvalenten Antisera und den damit verbundenen Kreuzreaktionen blieb die Suche jedoch weitgehend erfolglos.

Als geradezu revolutionär wurde dann die Veröffentlichung von Köhler u. Milstein aus dem Jahre 1975 aufgenommen, in der sie ein Verfahren vorstellten, Antikörper von prädefinierter Spezifität in unbegrenzter Anzahl herzustellen. Diese *monoklonalen Antikörper* führten auch in der Urinzytologie zu einem Innovationsschub und der Entwicklung vieler gegen Urothel-tumoren gerichteter Antikörper. Da es allerdings noch nicht gelungen ist, einen tumorspezifischen Antikörper zu entdecken, sodass man heutzutage von tumorassoziierten Antigenen spricht, bedarf es noch weiterer historischer Entwicklungen, um das von Paul Ehrlich proklamierte »magische Geschoss« zu finden. Die fluoreszenz-technische Markierung spezieller Chromosomen (FISH) ist ein weiterer Schritt in der morphologischen Darstellung verdächtiger Strukturen. Auch hier muss sich der klinische Nutzen im Verhältnis zu den Kosten noch verifizieren (► Kap. 9).

Literatur

- Breinl H (1979) Die Phasenkontrastmikroskopie als morphologische Untersuchungsmethode in Biologie und Medizin. In: Witte S, Ruch F (Hrsg) *Moderne Untersuchungsmethoden in der Zytologie*, 2. Aufl. Witzstrock, Baden-Baden Köln New York, S 3–19
- Caspersson O (1936) Quantitative cytochemical studies on normal malignant, premalignant and atypical cell populations from the human uterine cervix. *Scand Arch Physiol* 73: 8
- Daiber A (1906) *Mikroskopie der Harnsedimente*, 2. Aufl. Bergmann, Stuttgart
- Dittrich M (1971) Hauptetappen der mikroskopischen Forschung. *Jenaer Rundschau* 4: 211
- Ferguson F (1892) The diagnosis of tumors of the bladder by microscopical examinations. *Proc New York Pathological Soc*, p 71
- Feulgen F, Rossenbeck H (1924) Der mikroskopisch-chemische Nachweis einer Nukleinsäure vom Typus der Thymusnukleinsäure und darauf beruhende elektive Färbung von Zellkernen in mikroskopischen Präparaten. *Hoppe-Seylers Z Physiol Chem* 135: 203
- Giemsa G (1910) Über eine neue Schnellfärbung mit meiner Azur-Eosin-Lösung. *Münchener Med Wochenschr* 47: 2476
- Göhde W, Dittrich W (1971) Impulsfluorometrie – ein neuartiges Durchflußverfahren zur ultraschnellen Mengenbestimmung von Zellinhaltsstoffen. *Acta Histochem [Suppl]* 10: 42
- Grunze H, Spriggs AI (1983) *History of clinical cytology: A selection of documents*, 2. Aufl. G-I-T Verlag, Darmstadt
- Kamentsky LA (1965) Spectrophotometer: New instruments for ultrarapid cell analysis. *Science* 150: 630
- Köhler A (1904) Mikrophotographische Untersuchungen mit ultravioletttem Licht. *Z Wiss Mikr* 21: 129, 273
- Köhler G, Milstein C (1975) Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 265: 495
- Laache S (1914) *Klinisk Urin-Analyse*. Steen'ske Bogtrykkeri OG Forlag
- La France ND, Donner MW, Larson S, Scheffel U (1985) Diagnostische Anwendung monoklonaler Antikörper. *Dtsch Med Wochenschr* 110: 651
- Lagercrantz C (1948) Photo electric counting of individual microscopic plant and animal cells. *Nature* 161: 25
- Lambl VD (1856) Über Harnblasenkrebs. Ein Beitrag zur mikroskopischen Diagnostik am Krankenbette. *Prager Vierteljahresschr Heilk* 49: 1–32
- Nafe R, Frohneberg D (1989) Automatische histologisch-zytologische Bildanalyseverfahren an den Organen des Urogenitaltraktes. *Urologe [A]* 28: 163
- Papanicolaou GN (1942) A new procedure for staining vaginal smears. *Science* 95: 438
- Papanicolaou GN, Marshall V (1945) Urine sediment smears as diagnostic procedure in cancer of the urinary tract. *Science* 101: 500
- Pressman D (1949) The zone of activity of antibodies as determined by the use of radioactive tracers. *Ann NY Acad Sci* 11: 203
- Quensel U (1918) Untersuchungen über die Morphologie des organisierten Harnsediments bei Krankheiten der Nieren und der Harnwege und über die Entstehung von Harnzylindern. Sonderabdruck aus *Nord Med Ark* 50: 319. Nordstedt & Söner, Stockholm
- Rathert P (1987) *Onkologische Urinzytologie 1854:VD Lambl (1824–1895) Mitteilungen der Dtsch Ges Urol* 3: 41
- Romanowsky D (1891) Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria. *Med Wochenschr (St. Petersburg)* 16: 297
- Sanders WR (1864) Cancer of the bladder. *Edinburgh Med J* 10: 273
- Sandritter W, Cramer H, Mondorf W (1960) Zur Krebsdiagnostik an vaginalen Zellausstrichen mittels cytophotometrischer Messungen. *Archiv für Gynäkologie* 192: 93
- Singer C (1914) Notes on the early history of microscopy. *Proc Roy Soc Med* 7/2: 247
- Solomon C, Amelar RD, Hyman RM, Chaiban R, Europa DL (1958) Exfoliated Cytology of the urinary tract: a new approach with reference to the isolation of cancer cells and the preparation of slides for study. *J Urol* 80: 374
- Tribukait B, Gustafson H (1980) Impulszytometrische DNS-Untersuchungen bei Blasenkarzinomen. *Onkologie* 6: 278
- Turner GL'E (1980) *Essays on the history of the microscope*. Senecio, Oxford
- Van Dilla MA, Trujillo TT, Mullaney PF, Coulter JR (1969) Cell microfluorometry: A method for rapid fluorescence measurements. *Science* 163: 1213
- Zernike F (1934) Beugungstheorie des Schneidenverfahrens und seiner verbesserten Form, der Phasenkontrastmethode. *Physika [I]* 18: 689
- Zernike F (1953) Wie ich den Phasenkontrast entdeckte. *Nobelvortrag 1953. Phys Blätter [II]* 159

2 Indikationen zur Urinzytologie

P. Rathert, S. Roth

2.1 Einleitung – 10

2.2 Ursachen des weiten Indikationsspektrums der Urinzytologie – 10

2.2.1 Urinzytologie als flächendeckende Urotheldiagnostik – 10

2.2.2 Hohe Treffsicherheit der konventionellen Urinzytologie (High grade) – 10

2.2.3 Therapiekontrolle nach operativer Therapie – 11

2.2.4 Urinzytologie und Hämaturie – 12

2.2.5 Urinzytologie und Medikamentenabusus – 12

2.2.6 Urinzytologie und Karzinogenexposition – 12

2.2.7 Sonstige Indikationen zur Urinzytologie – 13