

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Universitätsklinikum des Saarlandes,
Homburg / Saar
Direktor: Univ. - Prof. Dr. med. Bernhard Schick

Zervikale Lymphadenopathie: eine Analyse von 251 Patienten

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2015

vorgelegt von: Hristo Hristov Popov

geb. am: 31.03.1983 in Sofia (Bulgarien)



Tag der mündlichen Prüfung:

Dekan: Univ. Prof. Dr. Michael D. Menger

Vorsitzender:

1. Berichterstatter:
2. Berichterstatter:

Summary

Introduction: The objective of this case study is to describe the distribution of the most common causes of unclear neck swellings presented in an ENT-Department and to evaluate the clinical history, diagnostic examinations and laboratory findings.

Patients and Method: In a retrospective study at the Department of Otorhinolaryngology, University Medical Center Homburg/Saar, 251 patients with clinical and ultrasound signs of cervical lymphadenopathy were enrolled. Selection criteria were the absence of manifesting tumors or inflammations in head and neck and the absence of a reduction of adenopathy after antibiotic treatment for 3 weeks.

Results: The most common pathological conditions were non-specific reactive hyperplasia (n = 89; 35.5 %), metastases (n = 86; 34.3%), lymphoma (n = 41; 16.3%), granulomatous lesions (n = 15; 6%), abscess formations (n = 5; 2%), and lymph node with normal architecture (n = 7; 2.8 %). Neck masses mimicking lymphadenopathy (n = 6; 2.4%), necrotic lymphadenitis, and Castleman's disease (each n = 1) were rare. The following anamnestic factors identified by multivariate logistic regression were significantly associated to malignant lymphadenopathy: increasing age, generalized lymphadenopathy, and history of malignant disorder. Correlating findings via B-mode ultrasound were an increasing diameter, bulky lesion, absence of hilus, blurred outer contour, a rounded form, and decreasing Solbiati index values. The lymph node localization level II contained predominantly benign lymphatic lesions ($p < 0.001$), while the malignancy rate in level IV and V was enhanced ($p < 0.001$). Laboratory parameters significantly associated to malignancies were CRP ($p = 0.01$), LDH ($p < 0.001$), and thrombocytopenia ($p = 0.029$). A very simple, inexpensive, sensitive and quick clinical score to identify patients with malign lesions has been developed. A sensitivity of 97% and specificity of 75% have been achieved retrospectively. An additional prospective validation is necessary.

Conclusion: Unexplained cervical lymphadenopathy can be caused by a wide spectrum of clinical conditions. The assessment of neck swellings requires a systematic approach, careful attention to anamnesis and precise characteristics on ENT-examination including sonography. Patients with persisting cervical adenopathy after and over 3 weeks of antibiotic treatment should be considered for early biopsy, especially if some of the risk factors pointed out in this study are present.

Zusammenfassung

Einleitung: Ziel dieser Studie war es, die Ursachen für zunächst unklare zervikale Lymphadenopathien zu beschreiben und Korrelationen der Diagnosen mit den anamnestischen und klinischen Befunden sowie den Laborwerten zu analysieren.

Patientenkollektiv und Methoden: Retrospektiv wurden 251 Patienten mit klinischen Symptomen und sonographischen Anzeichen einer zervikalen Lymphadenopathie evaluiert. Die Einschlusskriterien waren keine primären Hinweise auf eine Tumorerkrankung oder Entzündungen im Kopf-Hals-Bereich sowie eine ausbleibende Rückbildung der Lymphadenopathie nach antibiotischer Behandlung über 3 Wochen.

Ergebnisse: Die Ursachen waren reaktive Hyperplasie ($n = 89$; 35,5 %), Metastasen ($n = 86$; 34,3 %), Lymphom ($n = 41$; 16,3 %), granulomatöse Läsionen ($n = 15$; 6 %), Abszessbildungen ($n = 5$; 2 %) sowie nekrotische Lymphadenitis und Castleman-Syndrom (jeweils in einem Fall). Normale Lymphknoten ($n = 7$; 2,8 %) und kein untersuchbares Lymphknotengewebe ($n = 6$; 2,4 %) waren selten. Die folgenden anamnestischen Faktoren waren mit einer Lymphadenopathie maligner Ursache assoziiert: zunehmendes Alter, generalisierte Lymphadenopathie und maligne Erkrankung in der Vorgeschichte. Im Ultraschall-B-Modus waren als Befunde bei malignen Diagnosen ein zunehmender Durchmesser, ein fehlender Hilus, eine schlechte Begrenzung, eine rundliche Form und abnehmende Solbiati-Werte dokumentiert worden. In der Lymphknotenregion Level II lagen vermehrt gutartige ($p < 0,001$) Befunde vor, während die Inzidenz der malignen Befunde in Level IV und V erhöht war ($p < 0,001$). Die folgenden Laborparameter waren signifikant mit der Malignität assoziiert: CRP ($p = 0,01$), LDH ($p < 0,001$) und Thrombozytopenie ($p = 0,029$). Außerdem konnte eine sehr einfache, kostengünstige, sensitive und schnell anzuwendende klinische Regel zur Identifizierung suspekter Lymphadenopathien entwickelt werden. Retrospektiv wurde eine Sensitivität von 97 % und eine Spezifität von 75 % erreicht. Eine weitere prospektive Validierung ist notwendig.

Schlussfolgerung: Die Beurteilung der Halslymphknoten erfordert eine sorgfältige Erhebung im Rahmen der Anamnese und der HNO-Untersuchungen, insbesondere der Ultraschalldiagnostik. Die in dieser Studie detektierten Risikofaktoren sollten den HNO-Arzt in besonderer Weise dazu veranlassen, eine maligne Erkrankung differentialdiagnostisch zu betrachten.

Inhalt

ABKÜRZUNGEN	9
1. EINFÜHRUNG.....	11
1.1. Einführung in die Thematik	11
1.2 Lymphknoten	11
1.2.1. Anatomie	11
1.2.2 Physiologie	12
1.3 Lymphadenopathie	13
1.3.1 Definition.....	13
1.3.2 Epidemiologie.....	13
1.3.3 Diagnostik der zervikalen Lymphadenopathie	14
1.3.3.1 Algorithmen für diagnostischen Ansatz.....	14
2. FRAGESTELLUNGEN UND ZIELE	16
3. PATIENTEN UND METHODEN.....	17
3.1 Patienten	17
3.2 Methoden.....	17
3.2.1 Diagnostische Verfahren:	17
3.2.1.1 Anamnese.....	18
3.2.1.2 Klinische Untersuchung.....	18
3.2.1.2.1 Inspektion	18
3.2.1.2.2 Palpation.....	19
3.2.1.2.3 Die klinische HNO-Untersuchung	19
3.2.1.3 Imaging	20
3.2.1.3.1 Ultraschall	20

3.2.1.3.2 Computertomografie	22
3.2.1.3.3 Magnetresonanztomografie	23
3.2.1.4 Definitionen zur Auswertung der Laboruntersuchungen	24
3.2.1.5 Diagnostische Verfahren unter Vollnarkose	25
3.2.1.5.1 Panendoskopie	25
3.2.1.5.2 Lymphknotenexstirpation	26
3.2.1.5.3 Neck Dissection	27
3.2.1.6 Histopathologische Beurteilung	28
3.2.2 Statistische Methoden	29
4. ERGEBNISSE	31
4.1 Patientenkollektiv	31
4.2 Diagnostizierte Ursachen für unerklärliche zervikale Lymphadenopathie	32
4.3 Häufigste Ursachen für zervikale Lymphadenopathie in den verschiedenen Altersgruppen	33
4.4 Epidemiologie der histopathologischen Befunde	35
4.4.1 Nicht-spezifische reaktive Hyperplasie	35
4.4.2 Metastasen	36
4.4.3 Lymphom	37
4.4.4 Granulomatöse Lymphadenitis	38
4.4.5 Abszess	39
4.4.6 Andere histopathologische Befunde der zervikalen Lymphknoten	40
4.5 Auswertungen der anamnestischen Daten	41
4.6 Auswertungen der Daten aus den klinischen Untersuchungen	46
4.7 Auswertungen der Daten aus den Ultraschalluntersuchungen	47
4.8 Auswertungen der Laboruntersuchungen	53
4.9 Vorhersageregeln zum Erkennen einer zervikalen Lymphadenopathie mit maligner Ursache	56
4.10 Auswertung der Wartezeiten	57

5. DISKUSSION	59
5.1 Diagnostische Ausbeute	59
5.2 Gründe für unerklärliche zervikale Lymphadenopathie in den Altersgruppen	59
5.2.1 Gruppe: Kinder und Jugendliche	59
5.2.2 Gruppe: junge Erwachsenen	60
5.2.3 Gruppe: mittleres Erwachsenenalter	61
5.2.4 Gruppe: Senioren	61
5.3 Allgemeiner Überblick über das gesamte Spektrum der pathologischen Befunde	61
5.4 Unspezifische reaktive Hyperplasie	63
5.5 Lymphknotenmetastasen und CUP-Syndrom	63
5.6 Lymphom	66
5.7 Granulomatöse Lymphadenitis	67
5.8 Abszess	68
5.9 Morbus Castleman	68
5.10 Nekrotisierende Lymphadenitis	68
5.11 Anamnestische Prädiktoren für Malignität	69
5.12 Daten aus der klinischen Untersuchung	71
5.13 Daten aus der Ultraschalluntersuchung	72
5.14 Daten aus den Laboruntersuchungen	76
5.15 Vorhersageregeln zum Erkennen einer zervikalen Lymphadenopathie maligner Ursache 77	
5.16 Wartezeiten	79
6. SCHLUSSFOLGERUNG	80



7. LITERATUR.....	81
8. ANHANG.....	95
9. CURRICULUM VITAE	96
10. DANKEGUNG.....	98

Abkürzungen

Abb	Abbildung
AUC	area under the curve
B	Regressionskoeffizient B
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CUP	cancer unknown primary
CRP	C-reaktives Protein
df	Freiheitsgrade
DIC	disseminated intravasal coagulopathy
DLBC	diffuses Large B-Zell-Lymphom
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDV	enddiastolic velocity
FDG-PET	Fluor-Desoxyglucose-Positron-Emission-Tomografie
FNAC	Fine Needle Aspiration Cytology
FPR	falsch-positive Rate
GL	generalisierte Lymphadenopathie
Hb	Hämoglobin
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HPV	humanes Papillomavirus
i.v.	intravenös
LA	Lymphadenopathie
LDH	Lactat-Dehydrogenase
MOTT	mycobacteria other than tuberculosis
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NPV	negative predictive value
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction
PI	pulsatitlity index
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PSV	peak systolic velocity
RI	resistance index
ROC	Receiver Operating Curve



SBI	Solbiati Index
SCC	Squamous Cell Carcinoma
SD	standard deviation
Sig	Signifikanz
SLE	systemischer Lupus erythematoses
SND	Selektive Neck Dissection
Tab	Tabelle
TBC	Tuberkulose
THR	Thrombozyten
TIRM	Turbo-Inversion Recovery-Magnitude
TNM	TNM-Klassifikation, Tumor-Nodes-Metastasis-Klassifikation
US	Ultraschall
Wald	Wald Chi-Quadrat Test
WBC	white blood count
WL	Gewichtsverlust

1. Einführung

1.1. Einführung in die Thematik

Die zervikale Lymphadenopathie ist eine häufige, problematisch zu diagnostizierende Erkrankung im Bereich der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Das Vorhandensein vergrößerter Lymphknoten lässt die Befürchtung aufkommen, dass möglicherweise eine maligne Ursache vorliegt. Aus diesem Grund benötigen sowohl die Patienten als auch die HNO-Ärzte eine sichere Diagnose. Verschiedene bösartige sowie gutartige Ursachen können unerklärliche, also idiopathische, Lymphadenopathien hervorrufen. Sie manifestieren sich in diversen Formen in verschiedenen Altersgruppen [1]. Aus diesem Grund ist es für eine korrekte Diagnose ohne zeitliche Verzögerungen wichtig, einem standardisierten Vorgehen zu folgen, das auf epidemiologischen Daten basiert.

Bedauerlicherweise gibt es nur wenige Studien, die sich mit dem Problem der idiopathischen zervikalen Lymphadenopathie beschäftigen. Das Ziel dieser Arbeit war es daher, eine aktuelle Häufigkeitsverteilung der wichtigsten Gründe für idiopathische Lymphadenopathie in einem Industrieland zu ermitteln, die statistischen Daten aus anderen Ländern und Regionen zu vergleichen und respektive neue Trends zu erkennen.

1.2 Lymphknoten

1.2.1. Anatomie

Der Lymphknoten ist ein kleines, ovaleres oder nierenförmiges Organ des Immunsystems mit einer Größe von wenigen Millimetern bis hin zu einem Zentimeter. Durch Abfangen von pathogenen Bakterien, Tumorzellen oder Fremdkörpern funktioniert er wie ein biologischer Filter. Im menschlichen Körper gibt es über 600 Lymphknoten [27] mit einer besonders hohen Dichte im Kopf- und Halsbereich, in denen mehr als 300 vorliegen können. Sie bestehen aus der äußeren Rinde, dem Cortex, und dem inneren Mark, der Medulla, und sind rundum durch eine fibröse Kapsel umgeben. Eine Ausnahme bildet die Austrittspforte, das konkave Hilum, bei dem die Medulla im direkten Kontakt mit der Oberfläche steht und durch die eingehenden Blutgefäße sowie die efferenten Lymphgefäße gespeist wird [40]. Die eingehenden

Lymphgefäße dringen auf der konvexen Gegenseite in die Kapsel ein. Bindegewebssepten, die Trabeculae, der fibrösen Kapsel unterteilen den Knoten unvollständig in kleine Kompartimente. Die Lymphe aus den afferenten Gefäßen fließt in den subkapsulären Sinus hinein, durch den parallel zu den Trabeculae verlaufenden Intermediärsinus und schließlich in den medullären Sinus. Der Sinus-Raum ist von Pseudopodien der Makrophagen durchzogen, die als Fremdkörperfänger fungieren. Die äußere Rinde besteht aus retikulärem Bindegewebe, welches ein Maschenwerk formiert. Dieses enthält vor allem B-Lymphozyten, die als Follikel gruppiert sind. Bei der Präsenz eines Antigens entwickelt sich in den Follikeln ein Keimzentrum. Im tieferen Cortex sind im Allgemeinen die T-Zellen anzutreffen. Diese Zone ist als der subkortikale Bereich bekannt, in dem die T-Zellen mit den dendritischen Zellen interagieren und das lymphoretikuläre Gewebe besonders dicht ist [43]. Das Parenchym in der Medulla bildet die Medullastränge, die auch B-Lymphozyten und plasmatische Zellen enthalten. Zwischen diesen Strängen befinden sich gefäßähnliche Räume, die unter anderem Makrophagen und retikulären Zellen beinhalten. Die sogenannte Übergangszone, in der die Vermehrung der T-Lymphozyten stattfindet, liegt zwischen Rinde und Mark. (Abb. 1)

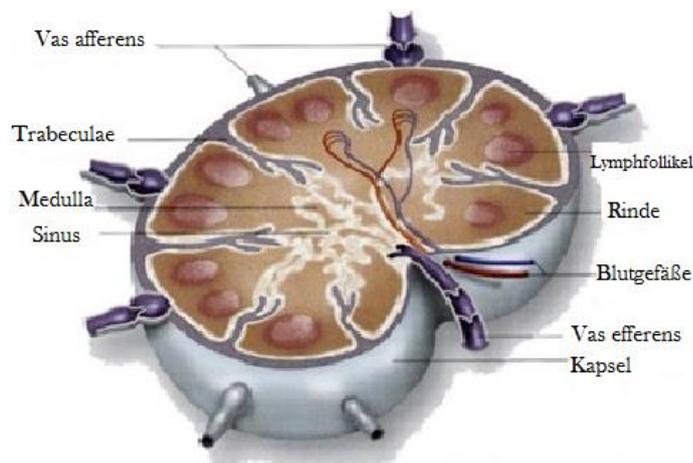


Abbildung 1. Schematische Zeichnung eines Lymphknotens [71] (modifiziert nach B. Müller)

1.2.2 Physiologie

Die peripheren dendritischen Zellen erfassen und verarbeiten Antigene. Sie exprimieren co-stimulierende Moleküle für die Lymphozyten und produzieren Zytokine, um Immunantworten zu initiieren [11]. Wurde ein Antigen in einen Lymphknoten transportiert, wird es an einem B-

Zell-Immunglobulin gebunden. Als nächstes wird ein die Synthese eines Immunglobulins mit höherer Affinität zu diesem Antigen. Die B-Zellen migrieren in die medulläre Region und differenzieren zu Plasmazellen, die das entsprechende Immunglobulin (Antikörper) sezernieren.

Zudem beruht die Entwicklung einer Immunantwort auf dem Kontakt der Antigen-spezifischen T-Zellen mit dendritischen Zellen, die mit relevanten Antigenen beladen sind [41]. Naive T-Zellen interagieren mit Antigen-präsentierenden Zellen in der Rinde eines Lymphknotens, um eine primäre Immunantwort auszulösen [8]. Erkennen die T-Zellen das Antigen, vermehren sie sich und produzieren weitere T-Zellen, die spezifisch für das eindringende Antigen sind. Die produzierten T-Zellen sowie die sezernierten Antikörper werden durch den Lymphfluss aus dem Knoten herausgespült und über die Lymphzirkulation gelangen sie in die Blutbahn. Der gesamte Prozess führt zu einer Vergrößerung des Lymphknotens. In diesem Fall kommt es klinisch gesehen zu einer Schwellung des Lymphknotens.

1.3 Lymphadenopathie

1.3.1 Definition

Lymphadenopathie ist die Bezeichnung für eine pathologische Schwellung der Lymphknoten unterschiedlicher Genese [83]. Mögliche Ursachen sind Infektionen, immunologische Erkrankungen, primäre oder sekundäre Neoplastiden sowie Stoffwechselstörungen. Die korrekte Diagnose stellt oftmals eine große Herausforderung für den HNO-Arzt dar. Im Allgemeinen bezeichnet man die Lymphknoten mit einer Größe von mehr als einem Zentimeter als vergrößert [76, 27].

1.3.2 Epidemiologie

Laut einer umfassenden niederländischen Studie (1988) beträgt die Inzidenz der zervikalen Lymphadenopathie mit unbekannter Ursache 0,6 Prozent pro Jahr [28]. Andere Studien haben gezeigt, dass weniger als 56 Prozent der aus anderen Gründen untersuchten Patienten vergrößerte zervikale Lymphknoten aufwiesen [58]. In der allgemeinen Bevölkerung ist lediglich bei 3,2 Prozent eine Biopsie erforderlich und in 1,1 Prozent war dieser Zustand durch eine Malignität hervorgerufen worden [28].

1.3.3 Diagnostik der zervikalen Lymphadenopathie

Soll eine persistierende zervikale Lymphadenopathie abgeklärt werden, kann eine umfassende klinische Untersuchung, einschließlich endoskopischer Untersuchungen der oberen Luft- und Verdauungswege, empfohlen werden. Ein systematisches Vorgehen ist erforderlich. Wichtig ist, dass bei der Untersuchung von Patienten mit lokalisierter Adenopathie des Halses andere Regionen mit berücksichtigt werden müssen, da sich eine Vielzahl von Erkrankungen als generalisierte Lymphadenopathie manifestieren kann. Bei Kindern und Jugendlichen ist die LA ein häufiges Problem und stellt meist eine unspezifische reaktive Hyperplasie dar [45]. Demgegenüber ist es bei Erwachsenen oft ein Zeichen für Malignität [54]. Daher sollten bei erwachsenen Personen, bei denen die Symptome für mehr als einen Monat persistieren, grundsätzlich invasive diagnostische Eingriffe, wie eine Lymphknotenexstirpation, in Betracht gezogen werden. Zwar kann eine Überschätzung des Zustandes des Patienten unnötige operative Maßnahmen mit sich ziehen. Doch das Übersehen einer zugrunde liegenden malignen Erkrankung kann weitere Behandlungsfehler verursachen. [7].

1.3.3.1 Algorithmen für diagnostischen Ansatz

Ein Algorithmus zur Abklärung einer zervikalen Lymphadenopathie präsentierten Greenfield und Jordan (1978) in ihrer klassischen Studie zur klinischen Untersuchung in der Grundversorgung [31]. Sind die Lymphknoten ausschließlich im Halsbereich vergrößert, sollten die entsprechenden Gebiete, aus denen die Lymphe drainiert wird, auf Infektionen, Hautveränderungen oder Tumore untersucht werden. Eine generalisierte Lymphadenopathie sollte ausgeschlossen werden. Nach Ausschluss lokaler Läsionen sowie systemischer Infektionen, wie Mononukleose, Zytomegalie oder Toxoplasmose, sollten andere systemische Erkrankungen durch eine Biopsie abgeklärt werden.

Der aktuellste diagnostische Algorithmus [10] betont die Bedeutung der zytologischen Diagnostik mittels einer Ultraschall-gesteuerten Punktion mit Aspiration (US-FNAC) nach erfolgter klinisch-endoskopischer HNO-Untersuchung sowie der Untersuchung der Haut und der Schilddrüse.

Einige HNO-Chirurgen [10] warnten vor einer unangemessenen, frühzeitig durchgeführten offenen Biopsie [59] bei Patienten in einem Alter von mehr als 40 Jahren [10], vor allem mit Vorgeschichte von Alkohol- und/oder Nikotinabusus, die einen okkulten Primärtumor im Kopf-

und Halsbereich haben könnten. Mehrere Studien haben bereits über einen Anstieg der Inzidenz von Fernmetastasen bei Patienten, bei denen eine zervikale Lymphadenektomie vor der Tumorthherapie [61] erfolgt ist, berichtet. Vor einer hohen Inzidenz von Wundsepsis sowie dem Durchwachsen des Tumors durch die Haut wird ebenso gewarnt.

Heutzutage empfehlen viele HNO – Chirurgen vor allem beim Verdacht auf CUP-Syndrom die Durchführung einer Fluor-Desoxyglucose-Positron-Emission-Tomografie (FDG-PET) vor der Panendoskopie. Dieser diagnostische Algorithmus dient der Vermeidung von falsch-positiven Ergebnissen bezüglich okkulten Tumore aufgrund vorheriger Biopsien [10; 38]. So kann die Trefferquote eines okkulten Primarius erhöht werden, indem die Stelle der Probeentnahme anhand des Ergebnisses der FDG-PET bestimmt wird [9; 106]. Der Wert eines negativen PET-Scans wurde ebenso erkannt. Die meisten Patienten ohne jede Feststellung eines Primärtumors entwickeln praktisch nie einen klinisch manifesten Primärtumor, vor allem nach negativer Panendoskopie [64]. Daher gehört die FDG-PET (oder auch CT) in den diagnostischen Algorithmus zur Erkennung eines unbekanntes Primarius im den Kopf- Halsbereich.

Im Falle eines negativen pathologischen Befundes der ersten FNAC wurde eine zweite im Balm'schen Algorithmus empfohlen, ein schnelles, minimal invasives und genaues Verfahren [19]. Die Genauigkeit der Diagnosestellung beim metastasierten Karzinom in die Halslymphknoten liegt bei mehr als 90 Prozent [82; 74], während die Genauigkeit bei der Erstdiagnose eines Lymphoms lediglich etwa 70 Prozent beträgt. Darüber hinaus wurde durch die Einbeziehung der Anwendung der Immunhistologie sowie der Durchflusszytometrie die Erkennungsquote von pathologischen Zuständen des hämatopoetischen Systems verbessert [74]. Allerdings bleibt die offene Lymphknoten-Biopsie weiterhin Goldstandard [67] der diagnostischen Technik. Bei der FNAC ist die Diagnose schwieriger, da sie eine kleinere Stichprobe liefert und somit keinerlei Informationen über die Lymphknotenarchitektur vorliegen [67].

2. Fragestellungen und Ziele

Im Zeitraum zwischen 2007 und 2009 wurden 251 Patienten einer Lymphknotenexstirpation im Halsbereich an der HNO-Klinik der Universität des Saarlandes unterzogen. Ihre Akten wurden bezüglich der folgenden Fragen ausgewertet:

1. Was sind die häufigsten Ursachen für vergrößerte Lymphknoten im HNO-Alltag?
2. Wie ist die Verteilung zwischen den Altersgruppen?
3. Welche zusätzlichen Faktoren sprechen am ehesten für eine Malignität?
4. Welche klinischen Befunde begleiten eine bösartige Ursache der Schwellung?
5. Existieren Laborparameter, die auf eine bösartige Erkrankung hinweisen?
6. Inwieweit ist das Erkennen eines Patienten mit maligner Erkrankung durch eine mathematische Vorhersageregeln möglich?
7. Welcher Zeitraum wurde benötigt von der endgültig gestellten Indikation bis zur Probeentnahme eines Lymphknotens durch den HNO-Arzt und bis zur endgültigen histologischen Diagnose?

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

In dieser Studie wurden Patienten der HNO-Klinik der Universität des Saarlandes von Januar 2007 bis Dezember 2009 mit klinischen oder radiologischen Symptomen einer signifikanten zervikalen Lymphadenopathie evaluiert. Eine diagnostische Lymphknotenexstirpation bzw. selektive Neck Dissection wurde bei onkologischer Vorgeschichte durchgeführt. Vor der Durchführung einer chirurgischen Intervention konnte keine bestimmte Diagnose in den klinisch-endoskopischen Untersuchungen gestellt werden. Die Laboruntersuchungen lieferten ebenso kein richtungsweisendes Ergebnis. Ein Tumor oder eine lokale Entzündung im HNO-Bereich als Ursache wurden nicht diagnostiziert. Fälle, in denen die zervikale Lymphadenektomie im Rahmen anderer Operationen in der Kopf-Hals-Region durchgeführt wurde (z. B. Thyreoidektomie, Laryngektomie oder Neck-Dissection bei bekanntem Primarius), wurden in dieser Studie nicht ausgewertet. Patienten aus jedem Alter und Geschlecht, bei denen die Symptome länger als drei Wochen bestanden, wurden dagegen berücksichtigt. Das Fehlen einer signifikanten Größenregredienz der zervikalen Schwellung unter Therapie mit Antibiotika war bei Nicht-Tumorpatienten das Hauptselektionskriterium zur Aufnahme in dieser Studie. Bei den Tumorpatienten war klinisch kein Rezidiv der onkologischen Erkrankung zu diagnostizieren. Konsiliarische Fälle aus anderen Abteilungen zum Ausschluss Malignität wurden ebenfalls ausgewertet.

Insgesamt erfüllten 257 Fälle die Selektionskriterien. Sechs davon wurden aus der Studie aufgrund unzureichender Datensätze nicht ausgewertet. Die verbleibenden 251 Akten waren vollständig und wurden in die Analyse einbezogen.

3.2 Methoden

3.2.1 Diagnostische Verfahren:

Die klinischen Untersuchungen wurden von Assistenzärzten in fortgeschrittener Weiterbildung unter Supervision von HNO-Oberärzten durchgeführt. Sämtliche Patienten unterzogen sich klinisch-endoskopischen HNO-Untersuchungen, Ultraschalldiagnostik, Blutdiagnostik,

endoskopischen Untersuchungen unter Vollnarkose sowie Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT), falls indiziert. Die diagnostischen Lymphknotenexstirpationen wurden von den HNO-Chirurgen vorgenommen. Die radiologischen Untersuchungen wurden in der Abteilung für Radiologie am Universitätsklinikum des Saarlandes oder in niedergelassenen, radiologischen Praxen durchgeführt. Die histologischen Proben wurden am Institut für Pathologie an der Universität des Saarlandes verarbeitet und für Referenzuntersuchungen in das Institut für Pathologie des Uniklinikums Frankfurt am Main gesandt.

3.2.1.1 Anamnese

Die Anamnese war vor allem auf die Dauer und die Dynamik der Symptome, auf den Hintergrund des Patienten sowie auf die Expositionen konzentriert (Tab. 1).

Tabelle 1. Anamnestische Schwerpunkte bei den Patienten mit zervikaler Lymphadenopathie

Anamnestische Schwerpunkte	Kriterien
Dauer der Schwellung	Dauer in Monaten evaluiert <i>(nicht für jeden Fall ermittelt)</i>
B-Symptomatik (Ann-Arbor-Klassifikation)	Ungewollter Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß mit Unterwäschewechsel <i>(nicht für jeden Fall ermittelt)</i>
Nervenausfälle	Plexus brachialis, N. accessorius, N. hypoglossus und N. facialis
vergangene oder aktuelle Infektionen	EBV, Syphilis, Tuberkulose, HIV
Risikoanamnese	Allgemeine Expositionen, Rauchen, Alkoholkonsum, Auslandsreisen, UV-Exposition, Haustiere, Bluttransfusionen, Medikamente (Phenytoin), Impfungen, Umwelt am Arbeitsplatz

3.2.1.2 Klinische Untersuchung

3.2.1.2.1 Inspektion

Beim gesunden Menschen sind die zervikalen Lymphknoten nicht sichtbar. Beim Untersuchen des Halses eines Patienten ist nicht nur auf asymmetrische Schwellungen, sondern auch auf Erytheme oder eine falsche Stellung des Halses zu achten. Eine Rötung kann unter Umständen sowohl ein Zeichen für eine akute Entzündung als auch ein Zeichen für eine maligne Infiltration der Haut sein. Fisteln, aus denen ein Sekret heraustritt, können dem Erscheinungsbild einer

medialen oder lateralen angeborenen Halszyste, spezifischen bzw. unspezifischen Lymphknoteninfektionen oder Metastasen entsprechen.

3.2.1.2.2 Palpation

Die Palpation begann am Kinn und führte zum kranialen Teil der M. sternocleidomastoideus und an dessen Vorderkante nach kaudal bis zur der Clavicula sowie anschließend nach dorsal bis zum vorderen Rand des M. trapezius und entlang dessen an der Rückseite bis Regio nuchae. Schließlich erfolgte die Palpation der prä- und retroaurikulären Regionen.

Die Beschreibung des klinischen Befundes umfasste die Eigenschaften der Schwellung, wie Größe, Schmerzhaftigkeit, Verschiebbarkeit sowie Lokalisation.

Die Größe eines Befundes wurde in reproduzierbaren Maßeinheiten (Zentimeter) wiedergegeben. Aufgrund der individuell unterschiedlichen Hautdicke war es für die Kliniker in manchen Fällen schwierig, die Größe der Schwellung genauer zu bestimmen. Palpatorische Untersuchungen von Patienten nach Strahlentherapie oder mit starken Schmerzen wurden nicht ausgewertet. Als Konglomerate wurden die als Paket zusammengewachsenen Lymphknoten bezeichnet, die sich als Einheit verschieben ließen.

3.2.1.2.3 Die klinische HNO-Untersuchung

Die HNO-Untersuchung ist ein wichtiger Bestandteil der klinischen Einschätzung des Zustands eines Patienten. Die klinisch-endoskopische Untersuchung umfasste im Allgemeinen die Beurteilung des Kopfes, der Haut, des Halses, der Ohren, der Nase und des Rachens.

Die Ohruntersuchung wurde zum Ausschluss möglicher Neubildungen bzw. Entzündungen im äußeren Gehörgang oder im Mittelohr durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte durch Greifen und Ziehen der Ohrmuschel nach oben und hinten, um den Gehörgang zu begradigen und die Betrachtung des Trommelfells zu ermöglichen. Die Otoskopie erfolgte bei allen Patienten mit dem HNO-Untersuchungsmikroskop.

Die äußere Nase wurde zunächst auf Schwellungen, Narben, Rötungen (Anzeichen einer Hautkrankheit), Krustenbildung oder anstößigen Geruch untersucht. Bei der vorderen Rhinoskopie wurde eine elektrische Stirnlampe als Lichtquelle verwendet und mit einem

Nasenspekulum die Nasenflügel abgespreizt, was eine Sichtprüfung der Nasenhöhle erlaubte. Mittels Rhinoskopie sollte das Vorhandensein von Polypen, Tumoren, Entzündungen oder Fremdkörpern überprüft werden. Weiterhin wurde ein starres Endoskop (30°) zur Inspektion des Nasopharynx eingesetzt, um Polypen oder Nasen-Rachen-Krebs auszuschließen.

Als Nächstes wurden die Mundhöhle und der Rachen untersucht. Die Zunge, der harte und weiche Gaumen, die Tonsillenloge, die gingivolabialen sowie die gingivobuccalen Furchen und der Mundboden wurden allesamt gründlich inspiziert. Die Mundschleimhaut, das Periodontium und das Gebiss wurden ebenfalls untersucht.

Die indirekte Laryngoskopie ist eine Technik, um die Hypopharynx, den Kehlkopf und die Stimmbänder zu visualisieren. Der Patient hat dabei seinen Mund zu öffnen und die Zunge herauszustrecken, während ein beheizter Kehlkopfspiegel gegen den weichen Gaumen direkt in der Mittellinie eingeführt wird, um das Zäpfchen aus dem Sichtfeld zu verschieben. Auf diese Weise können Tumore, Ulzerationen und Entzündungen in diesem Bereich ausgeschlossen werden. In dem vorliegenden Patientenkollektiv wurde die zuvor genannte Untersuchung mit dem Lupenlaryngoskop durchgeführt.

3.2.1.3 Imaging

3.2.1.3.1 Ultraschall

Die Ultraschalldiagnose ist eine schnelle, weit verbreitete, verfügbare und angemessene Methode, die für Patienten nicht invasiv und frei von Nebenwirkungen ist [108]. Das Verfahren kann ohne großen organisatorischen Aufwand wiederholt werden [196, 104].

Zur Durchführung einer Ultraschalluntersuchung der Halsweichteile liegt der Patient auf dem Rücken, der Kopf und die Schultern sind nach hinten gestreckt. Zur Beurteilung von schwierig zu erreichenden Stellen wurde ein hochauflösender Ultraschallkopf mit einer Breite von ca. einem Zentimeter und einer Länge von fünf Zentimeter (7,5 MHz) verwendet. Die genaue Größe der Raumforderungen wurde grundsätzlich in drei Dimensionen gemessen. Die korrekte anatomische Lage der Befunde im Hals wurde auf anatomische Strukturen, wie z.B. den M. sternocleidomastoideus oder A. carotis, bezogen. Die Ergebnisse der Untersuchung wurden in

standardisierten Patientenakten dokumentiert und durch entsprechendes Bildmaterial ergänzt (Abb.2).



Abbildung 2. Sonografische Darstellung eines vergrößerten zervikalen Lymphknotens

In dieser Studie wurden die vergrößerten Lymphknoten im B-Modus (grau-Skala) nach ihrer Länge in mm, Querdurchmesser in mm sowie Verhältnis von Länge zum Querdurchmesser (Solbiati-Index) ausgewertet. Die Variable „Form“ wurde in die Ausprägungen „rund“, „oval“, „länglich“ und „unregelmäßig“ unterteilt. Die Echostruktur einer Raumforderung wurde mit den Variablen „Echogenität“, „Homogenität“ und „Begrenzung“ zusammengefasst. Die Abweichungen von der normalen Ultraschalllymphknoten-anatomie wurden als „Gruppierungen in Kette“ sowie „Konglomerate“ beschrieben. Das Muster der Vaskularisation im Doppler-Modus war lediglich qualitativ vertreten: avaskulär sowie leicht, mäßig oder stark vaskularisiert. Das Vorhandensein des Lymphknotenhilums wurde ebenfalls berücksichtigt. Die Ultraschalluntersuchungen wurden unter Verwendung einer Siemens Acuson X 300-Einheit aus der HNO-Ambulanz, ausgestattet mit einem 7,5 MHz Ultraschallkopf, mit linearer Form ausgeführt.

Die Beschreibung der Lokalisation der suspekten Raumforderung erfolgte mithilfe der topografischen Klassifikation von Robbins (1991) [85], die die Lymphknotenregionen von Kopf und Hals in sechs Levels unterteilt (Tab. 2).

Tabelle 2. Anatomische Begrenzungen der Lymphknotenregionen im Kopf- und Halsbereich nach Robbins (1991) [85]

Lymphknotenregionen	Beschreibung der Begrenzung
Level I	Zwischen der Unterkante der Mandibula von superior, des M. stylohyoideus von posterior und des Vorderbauchs des M. digastricus.
Level II	Im oberen Drittel der V. jugularis: von der Schädelbasis bis zur unteren Grenze des Os hyoideum; vordere Begrenzung: M. stylohyoideus; hintere Begrenzung: Hinterrand des M. sternocleidomastoideus.
Level III	Zwischen dem Os hyoideum und einer horizontalen Ebene, die durch den unteren Rand der Cartilago cricoidea zieht; vordere Begrenzung: M. sternohyoideus; hintere Begrenzung: Hinterrand des M. sternocleidomastoideus.
Level IV	Zwischen dem unteren Rand der Cartilago cricoidea und der Clavicula; vordere Begrenzung: M. sternohyoideus; hintere Begrenzung: Hinterrand des M. sternocleidomastoideus.
Level V	Vorne: durch den hinteren Rand des M. sternocleidomastoideus; hinten: durch den vorderen Rand des M. trapezius; longitudinal: von der Spitze des M. sternocleidomastoideus und M. trapezius bis zur Clavicula nach unten.
Level VI	Die Lymphknoten der vorderen Kompartimente des Halses; seitlich begrenzt durch A. carotis; Obergrenze: Os hyoideum.

3.2.1.3.2 Computertomografie

Die präzise Position einer Raumforderung im Kopf-Hals-Bereich kann mittels Computertomografie (CT) ermittelt werden [13] (Abb. 3). Die Bildgebung mit radiologischen Methoden erfolgte im vorliegenden Patientenkollektiv grundsätzlich vor der geplanten Panendoskopie bzw. vor dem geplanten chirurgischen Eingriff. Die Mehrheit der Patienten wurde mithilfe der CT untersucht. Die ausgewerteten Befunde stammten sowohl von der Abteilung für Radiologie an der Universitätsklinik des Saarlandes als auch von niedergelassenen Radiologen. Die Schnittbilder wurden in axialer, koronarer sowie sagittaler Ebenen angefertigt. Zur Verbesserung des Kontrasts bei Patienten mit normalen Kreatininwerten applizierte man jodierte Kontrastmittel i.v.. Die CT-Untersuchungen des Halses umfassten Körperregionen von der Schädelbasis bis zum oberen Mediastinum. Zuweilen lagen CT-Untersuchungen vom Abdomen vor. Die Lymphknoten mit einer Größe von mehr als 1,0 Zentimeter wurden als verdächtig eingestuft. Darüber hinaus sind inhomogene, schlecht begrenzte sowie vermehrt kontrastmittelaufnehmende Läsionen als suspekt bezeichnet worden.

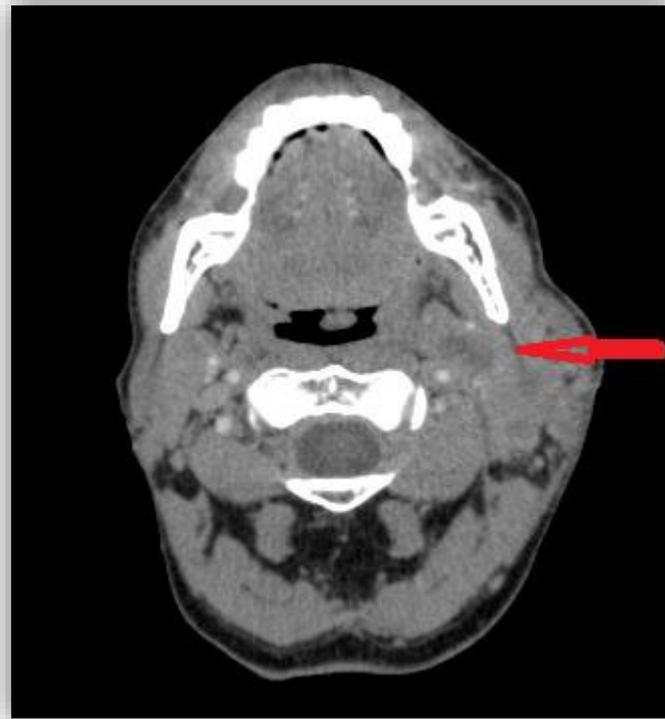


Abbildung 3. CT-Aufnahme eingeschmolzener Lymphknotenmetastasen (randständige, Kontrastmittel affine Raumforderungen mit zentraler Einschmelzung), die sich im Bereich des linken Kieferwinkels nach medial bis in die Carotisbifurkation ausdehnen (Quelle: Digitalarchiv Uniklinikum Homburg/Saar)

In dieser Studie dienten die Befunde der CT-Untersuchungen primär der Zuordnung der Fälle mit lokaler oder generalisierter Lymphadenopathie zu den Körperregionen (infraklavikulär, paratracheal, bronchial, mediastinal, abdominal oder inguinal). Folgende, klare und praktische klinische Definition für generalisierte Lymphadenopathie wurde angewendet: Eine Lymphadenopathie wurde als "generalisiert" bezeichnet, wenn zwei oder mehrere nicht zusammenhängende Körperregionen durch vergrößerte Lymphknoten auffällig waren [27].

3.2.1.3.3 Magnetresonanztomografie

Die MRT-Untersuchungen wurden zur Abklärung zervikaler Raumforderungen bzw. im Rahmen der Tumornachsorge indiziert (Abb. 4). Patienten mit Herzschrittmachern oder anderen ferromagnetischen Implantaten im Körper wurden von der MRT-Untersuchung ausgeschlossen und einem CT-Scan unterzogen.

Die MRT-Bilder wurden nicht nur in der Abteilung für Radiologie an der Universitätsklinik des Saarlandes, sondern auch in den lokalen radiologischen ambulanten Praxen angefertigt. Jede MRT-Studie umfasste T1- und T2-gewichtete Bilder, die in der Regel in drei Dimensionen

erfasst wurde. Zur Kontrastverbesserung in den T1-gewichteten Bildern wurde ein nicht-ionisches gadodiamidbasiertes Kontrastmittel intravenös angewendet.



Abbildung 4. MRT-Aufnahme eines vergrößerten supraclavikulären Lymphknotens links in der TIRM-Sequenz (Quelle: Digitalarchiv Uniklinikum Homburg/Saar)

3.2.1.4 Definitionen zur Auswertung der Laboruntersuchungen

Alle Patienten unterzogen sich routinemäßig diagnostischen Laboruntersuchungen. Analyzierte Parameter waren Blutbild (BB), Hämoglobin (Hb), weiße Blutkörperchen (Leu), C-reaktives Protein (CRP), Kreatinin, Thrombozyten, Leberenzyme (ASAT, ALAT), Lactat-Dehydrogenase (LDH) und Harnsäure, wenn indiziert. Die Laboruntersuchungen erfolgten nach standardisiertem Verfahren am sitzenden Patienten nach ruhiger Phase mittels atraumatischer Venenpunktion. Alle Laborproben wurden sofort aufgearbeitet.

Tab. 3 zeigt die allgemein gültigen Referenzwerte, die in dieser Studie verwendet wurden, um bestimmte pathologische Zustände anhand der Ergebnisse der laborchemischen Untersuchungen definieren zu können. Alle Parameter wurden in die Statistiksoftware zur Überprüfung einer Korrelation mit zugrunde liegender Malignität einprogrammiert.

Tabelle 3. Die gültigen Referenzwerte der ausgewerteten laborchemischen Parameter

Parameter	Referenzwerte	Referenzwerte
	Alter: 3-12 Jahre	Alter: ab 13 Jahren
Leukozyten	$5 \times 10^9 / l - 13 \times 10^9 / l$	$4 \times 10^9 / l - 10,5 \times 10^9 / l$
	Männer:	Frauen:
Hämoglobin	13,5-18,0 g/dl	11,5-16,4 g/dl
Harnsäure	3,5-7,0 mg/dl	2,5-5,7 mg/dl

Parameter	Referenzwerte
Thrombozyten	$150-300 \times 10^9 / l$
CRP-Wert	< 5 mg / l
Kreatinin	0,6 - 1,4 mg / dl
ASAT, ALAT	40 U / l
LDH	240 U / l

3.2.1.5 Diagnostische Verfahren unter Vollnarkose

In allen Fällen, in denen keine systemische Erkrankung als Ursache für die zervikale Schwellung vorlag, wurde eine Screening-Panendoskopie vorgenommen. Die Lymphknotenexstirpation bzw. selektiven Neck Dissection wurde nur nach dem makroskopischen Ausschluss von manifesten Primärtumoren im Kopf-Hals-Bereich durchgeführt. Beim Vorliegen verdächtiger Schleimhautläsionen erfolgte die Entnahme von Stufenbiopsien. Diese Studie evaluierte lediglich die Fälle, in denen die endoskopischen Befunde sowie die histopathologischen Ergebnisse der entnommenen Proben die zervikale Lymphadenopathie nicht erklärten. Das Lymphgewebe zur histopathologischen Begutachtung wurde bei jedem Patienten gewonnen, während die Proben zur bakteriologischen Analyse nur zugesandt wurden, wenn vom Oberarzt indiziert.

3.2.1.5.1 Panendoskopie

Die Panendoskopie wurde mithilfe von flexiblen Endoskopen mit der digital-video-Chip-Technologie durchgeführt, die fiberoptisch mit einer Kaltlichtquelle verbunden waren. Diese Endoskope ermöglichen den Blick in sämtliche Blickrichtungen durch Biegen der Spitze von 100 bis 180 Grad, was mit den üblichen starren Endoskopen nicht möglich ist. Darüber hinaus verfügen die Endoskope über Arbeitskanäle zur Luftinsufflation sowie einen größeren Kanal zum Spülen und Absaugen von Sekreten. Durch einen zusätzlichen Arbeitskanal können die eingeführten Biopsiezängchen, Bürsten und Diathermieschlingen zum Entfernen von Polypen

oder Übertragungssysteme für Laserstrahlen in die Speiseröhre oder in den Magen eingeführt werden. Die erhaltenen Bilder wurden in digitaler Form gespeichert. Die endoskopische Untersuchung erfolgte meist morgens am nüchternen Patienten. In der Routine-Panendoskopie waren Verfahren, wie die Gastroskopie, die Laryngotracheobronchoskopie mit flexiblen Bronchoskopen und die darauffolgende Nasopharyngoskopie, unter allgemeiner Anästhesie enthalten.

Während der Magenspiegelung wurde die Magenschleimhaut nach der Mageninsufflation und Absaugung der Sekrete sorgfältig und systematisch auf verdächtige Läsionen überprüft. Die Speiseröhre und Zwölffingerdarm wurden routinemäßig mituntersucht. Beim Auffinden von suspekten Befunden erfolgte ihre Darstellung in natürlicher Größe auf dem Bildschirm. Anschließend wurde unter Vergrößerung mit der flexiblen Pinzette biopsiert. Die Gewebeproben wurden histologisch untersucht.

Die Untersuchung des Nasopharynx wurde mit einem transoral auf der Höhe des weichen Gaumens eingeführten epipharyngealen Spiegel ausgeführt. Die Strukturen des Vomers, die Choanae, der dorsale Anteil der Nasenmuscheln sowie das Dach und die seitliche Begrenzung des Nasopharynx wurden gründlich inspiziert. Besondere Aufmerksamkeit wurde dem Sinus piriformis in der Hypopharynx und dessen Grund geschenkt.

Je nach der Indikation wurden mehrere Endoskope der Firmen Olympus Optical & Co und Pentax verwendet.

3.2.1.5.2 Lymphknotenexstirpation

Bei allen Patienten mit ungeklärter zervikaler Lymphadenopathie wurde in dieser Studie ein ganzer Lymphknoten entfernt und dieser anschließend histopathologisch analysiert. Im Falle einer systemischen lymphatischen Erkrankung erfolgten die endgültige Diagnose sowie die anschließende histologische Zuordnung, nachdem die gesamte Lymphknotenarchitektur vorlag. Gemäß Janssen (2009) war die Lymphknotenzytologie auch in dieser Studie grundsätzlich kein Ersatz für die Lymphknotenhistologie [36]. Darüber hinaus war zur Durchführung der gesamten immunologischen Diagnostik sowie für die erforderlichen molekularbiologischen Untersuchungen in einigen Fällen frisches, nicht fixiertes Gewebe erforderlich. Die offene Lymphknotenbiopsie war auch in Fällen von Krebs mit unbekanntem

Primarius vorteilhaft, da der Pathologe beim Vorliegen einer repräsentativen Probe bessere Aussichten hatte, den Ursprung der Metastase zu ermitteln.

Während der Lymphknotenentfernung lag der Patient in Rückenlage mit dem Kopf zur Gegenseite des Verfahrens positioniert. Die Region des Hautschnitts wurde mit einem Lokalanästhetikum infiltriert. Ein transversaler Schnitt, möglichst entlang der Hautspannungslinien, wurde über dem ausgewählten Knoten angesetzt. Der Schnitt wurde durch das Platysma vertieft, während der M. sternocleidomastoideus schließlich zur Seite gezogen wurde, um den Zugang zur Raumforderung zu ermöglichen. Weiterhin wurde die Raumforderung unter Schonung der benachbarten anatomischen Strukturen entlang ihrer Begrenzung mobilisiert. Als nächster Schritt wurde das Hilum lokalisiert, abgeklemmt und ligiert. Die Proben wurden möglichst intakt exstirpiert. Die Blutstillung wurde durch Elektrokoagulation oder Ligatur erreicht und die Wunde schichtweise mit feinen resorbierbaren Fäden verschlossen.

3.2.1.5.3 Neck Dissection

Bei der Entfernung mehrerer Lymphknoten wurde der Eingriff als Neck Dissection klassifiziert. Die Neck Dissection ist in folgende Subtypen unterteilt.

Radikale Neck Dissection: In diesem Verfahren werden alle Lymphknotengruppen aus den Level I bis V entfernt. Die V. jugularis interna, der M. sternocleidomastoideus und N. accessorius sind zu resezieren. Dabei werden nicht alle Lymphknoten von der entsprechenden Seite entfernt: Die suboccipitalen, die parotidealen, die bukkalen sowie die paratrachealen Gruppen bleiben erhalten.

Modifizierte radikale Neck Dissection: Bei einer modifizierten radikalen Neck Dissection werden die Lymphknoten der Level I-V ebenfalls ausgeräumt. Der N. accessorius und/oder die V. jugularis interna und/oder der M. sternocleidomastoideus bleiben erhalten.

Selektive Neck Dissection (SND): Die Untersuchungen von Lindenberg und Skolnik (1972) bildeten die Grundlage für die selektive Neck Dissection [57]. Dieses Therapiekonzept basiert auf der bereits erwähnten Klassifikation von Robbins (1991) (Tab. 2), die die Lymphknoten von Kopf- und Halsbereich in fünf Level unterteilt. Üblicherweise angewandt wurden SND (I-III), SND (I-IV), SND (II-IV), SND (II-V) und SND (VI).

3.2.1.6 Histopathologische Beurteilung

Die exstirpierten Lymphknoten blieben vollständig erhalten. Der Operateur fixierte das entnommene Gewebe auf Korkplatten und markierte die Proben mit farbigen Fäden. Im Begleitschein der Pathologie wurde die Anzahl der exstirpierten Raumforderungen pro Level angegeben. Die Proben wurden frisch in die Pathologie versandt. Die Histopathologen erstatteten ihre Berichte mithilfe von Formalin-fixierten, Paraffin-eingebetteten und Hämatoxylin-Eosin gefärbten histologischen Präparaten, die lichtmikroskopisch untersucht worden waren. Weitere mikroskopische Präparate mit Spezialfärbungen für Retikulin, Mykobakterien (Ziehl & Nielsen), Pilze oder Anderes wurden, wenn indiziert, angefertigt. Zur genaueren Bestimmung der Herkunft und der Art der Metastasierung bzw. zur Lymphomsubtypisierung wurden immunhistochemische Methoden mit geeigneten monoklonalen Antikörpern verwendet. Diese erlaubten zudem die entscheidende Differenzierung zwischen reaktiven Veränderungen und malignen klonalen Proliferationen. Therapeutisch wichtig war weiterhin die Differenzierung zwischen den B- und T-Zell-Lymphomen. In Fällen, in denen diese Differenzierung nicht erfolgreich war, wurden zusätzliche molekularbiologischen Untersuchungen notwendig. Die Tests wurden in dem Institut für Pathologie des Uniklinikums des Saarlandes durchgeführt. Für einige Differenzierungen oder bei der Erstdiagnosestellung eines Lymphoms wurden die entsprechenden Proben zur konsiliarischen Begutachtung an das Institut für Pathologie an den Universitätskliniken der Universität Frankfurt am Main zugesandt.

Bei wichtigen klinischen Konsequenzen wurden Gentests für typische genetische Translokationen zur Unterscheidung zwischen den verschiedenen Lymphomsubtypen (Burkitt-Lymphom, folliculäres Lymphom, Mantelzell-Lymphom) durchgeführt.

Die histopathologische Begutachtung eines gesamten Lymphknotens durch den Pathologen gilt als der Goldstandard in der Diagnose der zervikalen Lymphadenopathie gemäß den Empfehlungen von Moore [67].

3.2.2 Statistische Methoden

Die aktuelle Arbeit stellt eine retrospektive Studie dar, die die Aufzeichnungen über die Diagnostik nach Lymphknotenbiopsien aus der Zeit von 2007 bis 2009 an der HNO-Universitätsklinik im Saarland umfasst. Die Auswertung der Patientenakten erfolgte mit standardisierten elektronischen Erfassungsbögen. Alle Daten wurden direkt als Datenbank im verwendeten Microsoft Access 2007 gespeichert. Mit dieser Software erfolgte die Vorbereitung des elektronischen Formulars, dem zuvor genannten Erfassungsbogen (Abb. 5). Nach Bearbeitung der Daten in Microsoft Excel 2007 erfolgte die Erstellung einer Gesamtdatei, die zur Auswertung der Ergebnisse in die Statistical Package for Social Sciences Version 14 importiert wurde.

Zur Ermittlung der Epidemiologie der Lymphknotenschwellungen in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde wurde in der aktuellen Studie eine deskriptive Statistik verwendet. Die Analyse umfasste unabhängige Variablen wie Alter, Geschlecht, Dauer der Schwellung, bilaterales Auftreten, konstitutionelle Symptomatik, klinische Auffälligkeiten, sonomorphologische Eigenschaften sowie pathohistologische Ergebnisse. Die Laborergebnisse wurden als qualitative Variablen ausgewertet. Die Überprüfung auf Korrelationen zwischen den stetigen Variablen und den qualitativen Variablen erfolgte durch die Herstellung von brakedown-Tabellen. Die Signifikanz wurde mittels nicht-parametrischer Tests (Mann-Whitney-U-Test) nach Durchführung von Normalverteilungstests berechnet. Zur Untersuchung signifikanter Zusammenhänge zwischen den qualitativen Variablen wurden entsprechende Kreuztabellen erstellt. Der p-Wert wurde jeweils mit dem Chi-Quadrat-, Fisher- bzw. Kruskal-Wallis-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Die Ergebnisse wurden grafisch als Balkendiagramme sowie als Boxplots dargestellt. Die Schwelle für die Aufnahme von signifikanten Variablen in die multivariate logistische Regression wurde auf einen p-Wert $< 0,05$ gesetzt. Multivariate adjustierte Risk Ratios sind ebenso errechnet worden.

Die Receiver Operating Curve (ROC) - Analysis wurde durchgeführt, um den geeigneten Cut-Off-Point für die quantitativen Variablen anhand der Wertepaare von Spezifität und Sensitivität zu bestimmen. Ein mathematisches Hervorsagereregeln hinsichtlich vorliegender Malignität bei Patienten mit suspekten zervikalen Lymphknoten konnte unter Verwendung der meisten Variablen vorbereitet werden, die ihren Vorhersagewert in der logistischen Regression beibehielten. Diese hatten unterschiedliche Risk-Ratios bzw. einen unterschiedlich großen

prädiktiven Wert bezüglich der Malignität, was jedoch später ignoriert wurde, um eine einfache mathematische Vorhersageregeln erstellen zu können. Den ausgewählten Elementen wurde ein vereinfachter Koeffizient vom Wert 1 oder 2 entsprechend ihrer positiven oder negativen Vorhersage durch Anpassung der ROC-Kurve zugeordnet.

Der endgültige Risikowert wurde aus der Summe der ganzzahligen Koeffizienten berechnet.

AUSWERTEBOGEN UNKLARE LYMPHADENOPATHIE

Bogen No: Patient No: Untersuchungsdatum:

PERSONALDATEN:
 Name: Geburtsdatum: Alter: Geschlecht:

ANAMNESE: Dauer der Schwellung: Seite: LK andere Regionen:
 allgemeine Abgeschlagenheit: Febrilität: Nachtschweiß: Gewichtsverlust:
 bekante Onkoerkrankungen: Mamma-Ca TNM: G
 Datum der Diagnose: Metastasenfreie Zeit in Monate:

SONOGRAPHIE: RF: Level I: Level II: Level III:
 Level IV: Level V: Level VI:
 Infiltr: Gruppierung:
 Konglomeraten: Hilus?
 schmerzhaft:
 verschieblich:
 Form:
 Echogenität:
 Abgrenzbar:
 Vaskularisation:
 Homogenität: Länge: Breite: Tiefe: Solbiati

PATHOLOGIE: Op-Datum: Histo-Datum: U zu OP: U zu Histo:
 Pathologie-Befund: Dignität: Serologie:
 Bakteriologie:

LABOR: ALAT: Thrombos:
 ASAT: Harnsäure:
 Krea: Leukozyten:
 CRP: LDH:
 Hb:

RELEVANTE INTERNISTISCHE ERKRANKUNGEN: **BEMERKUNGEN:**
 ossär metastasierendes Mamma-Ca. links (Schenkelhals bds., 7. Rippe rechts, Humerusschaft bds.; Humeruskopf bds., BWS, LWS, medialer Femur Bisherige Behandlung BET und Axilla dissection links Juni 2006; Zustand nach adjuvanter Radiochemotherapie

PROCEDERE:

Abbildung 5. Der elektronische Fragebogen (Output von Microsoft Access)

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 251 Fälle unklarer zervikaler Lymphadenopathie, die in einem Zeitraum von drei Jahren auftraten, ausgewertet. Zum Zeitpunkt der Operation betrug das Durchschnittsalter 53,75 Jahre (Median: 57 Jahre; Standardabweichung 19,11 Jahre). Der älteste Patient war 87 Jahre alt und der jüngste drei Jahre alt. Es wurden 141 (56,2 %) männliche Patienten evaluiert.

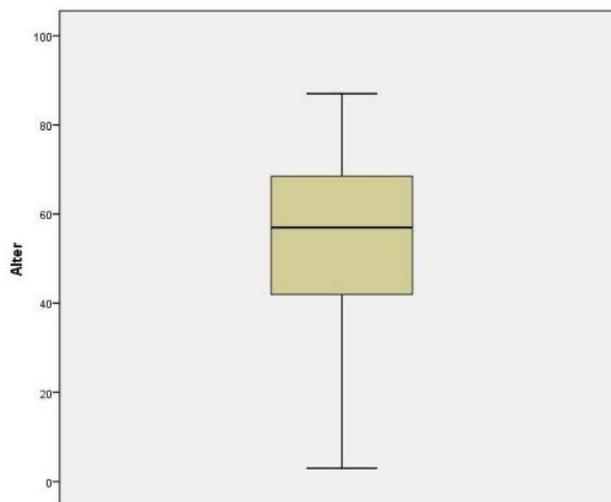


Abbildung 6. Box-Plot Diagramm zur Überprüfung der Symmetrie der Verteilung des Alters

139 Probanden (55,4 %) besaßen eine onkologische Erkrankung in ihrer Vorgeschichte. Darunter kamen am häufigsten behandelte HNO-Tumore (23 % der Fälle) sowie Bronchialkarzinome (19,4 %) vor. Die Verteilung weiterer maligner Erkrankungen ist in Tab. 4 dargestellt:

Tabelle 4. Verteilung der anamnetisch erfassten malignen Vorerkrankungen im Patientenkollektiv

Diagnose	Häufigkeit (n)	(%)
Behandelter HNO-Tumor	32	23
Lungenkrebs	27	19,4
Schilddrüsenkarzinom	16	11,5
Melanom	15	10,8
NHL	13	9,4
Brustkrebs	11	7,9
CUP-Syndrom	7	5
Morbus Hodgkin	3	2,2
Weichteilsarkomen	3	2,2
CLL	2	1,4
Ösophageales Karzinom	2	1,4
Nierenzellkarzinom	2	1,4
Ovarialkarzinom	1	0,7
CML	1	0,7
Thymom	1	0,7
Magenkrebs	1	0,7
Rektumkarzinom	1	0,7
Merkel-Zell-Karzinom	1	0,7
Insgesamt	139	100

4.2 Diagnostizierte Ursachen für unerklärliche zervikale Lymphadenopathie

126 Patienten hatten einen bösartigen histologischen Befund (50,6 %). In 89 Fällen (35,5 %) wurde eine unspezifische, reaktive Hyperplasie des Lymphknotens beschrieben (Abb. 7). Bei 86 Patienten (34,3 %) wurden zudem Metastasen diagnostiziert. In 41 Fällen (16,3 %) ergaben die histopathologischen Begutachtungen ein Lymphom, während in 15 Fällen granulomatöse Veränderungen (6 %) gefunden wurden. In sieben Fällen (2,8 %) sind Lymphknoten mit normaler Architektur exstirpiert worden. In sechs Fällen (2,4 %) imitierten die entfernten Raumforderungen eine Lymphadenopathie. Zwei davon waren Narbennurinome aufgrund operativer Behandlungen von HNO-Tumoren. Der Rest war jeweils ein Atherom, ein Hämangiom, ein Lipom und eine veränderte Halszyste. Bei fünf der Patienten (2 %) wurde eine abszedierende Lymphadenopathie diagnostiziert. Nekrotische Lymphadenitis und M. Castleman wurden in dieser Studie lediglich einmal vorgefunden.

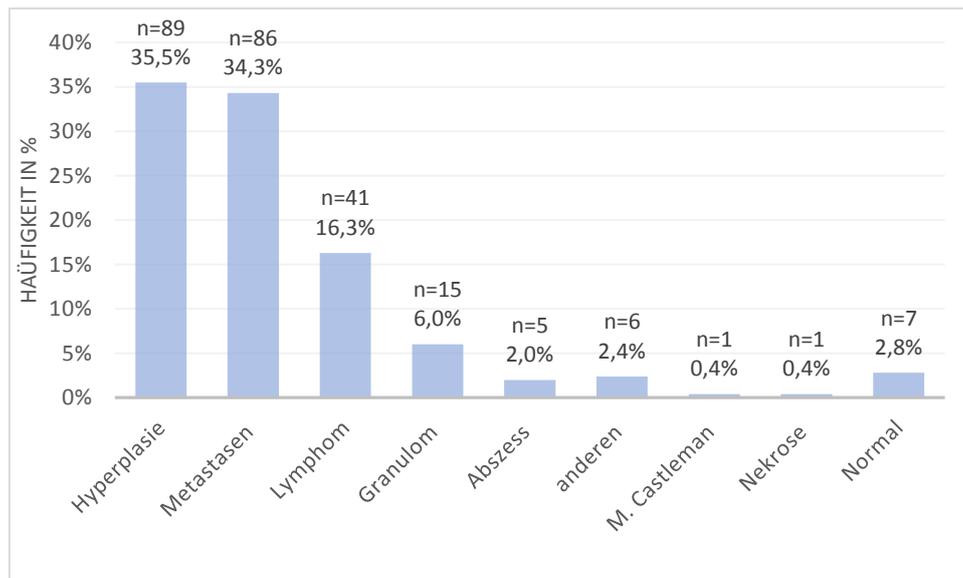


Abbildung 7. Histopathologische Ergebnisse für die häufigsten Ursachen für unerklärliche Lymphadenopathien

4.3 Häufigste Ursachen für zervikale Lymphadenopathie in den verschiedenen Altersgruppen

13 (5,2%) Patienten dieser Studie waren jünger als 21 Jahre. Darunter war ein Patient mit maligner Erkrankung (Lymphom) (Abb. 8). Bei sieben Patienten (53,8 %) wurden reaktive Veränderungen beschrieben. Drei von diesen hatten eine Lymphadenitis granulomatöser Ursache, während bei zwei weiteren Patienten eine abszedierende Lymphadenitis vorlag.

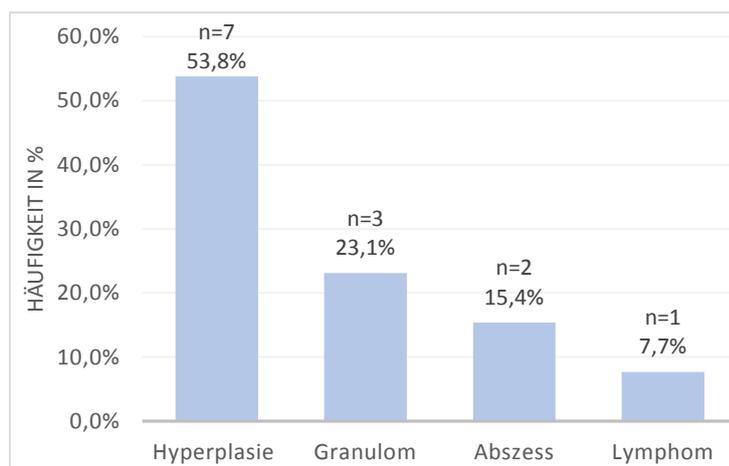


Abbildung 8. Histologisches Muster in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen

Unter den diagnostischen Ergebnissen der aus 61 Mitgliedern bestehenden Gruppe der jungen Erwachsenen (21 bis 45 Jahre) fand sich für 27 Patienten (44,3%) ein pathologischer Bericht

mit entzündlicher Hyperplasie (Abb. 9). Metastasen wurden in 13 Proben (21,3%) diagnostiziert. Bei acht Patienten (13,1%) wurde ein Lymphom festgestellt, während bei sechs anderen eine Epitheloidzellreaktion beschrieben wurde. In den eingesendeten Lymphknoten von zwei Patienten war jeweils ein Abszess vorhanden. Bei zwei weiteren Patienten dieser Gruppe imitierten zervikalen Raumforderungen eine Lymphadenopathie. In einem Fall lag eine nekrotische Lymphadenitis vor und in einem weiteren M. Castleman.

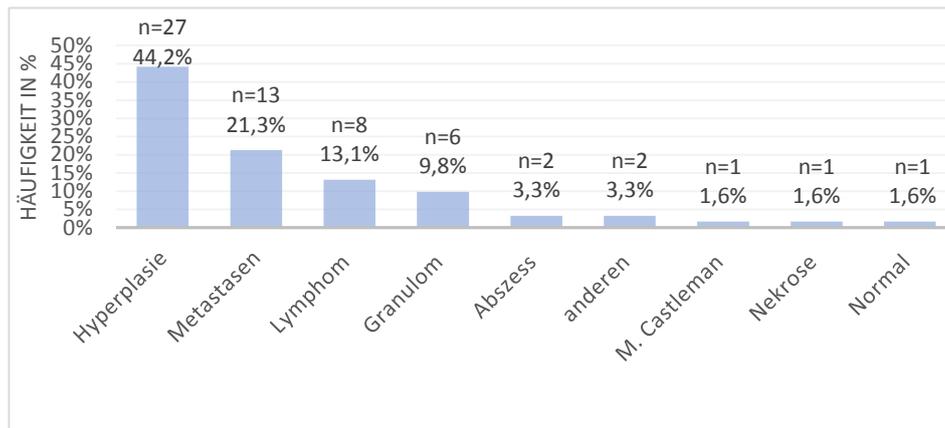


Abbildung 9. Histologisches Muster in der Gruppe der jüngeren Erwachsenen

Die Altersgruppe des mittleren Erwachsenenalters (46 bis 65 Jahre) bestand aus 97 Patienten. Von diesen besaßen 41 reaktiv-hyperplastische Veränderungen (42,3 %) (Abb. 10). In 34 Fällen (35,1 %) wurden metastasentypische Befunde beschrieben. In 13 Proben (13,4 %) wurde das Vorhandensein eines Lymphoms bestätigt. Lymphknoten unauffälliger Architektur wurden in fünf Fällen entfernt. Bei drei Patienten wurde eine granulomatöse Lymphadenitis diagnostiziert.

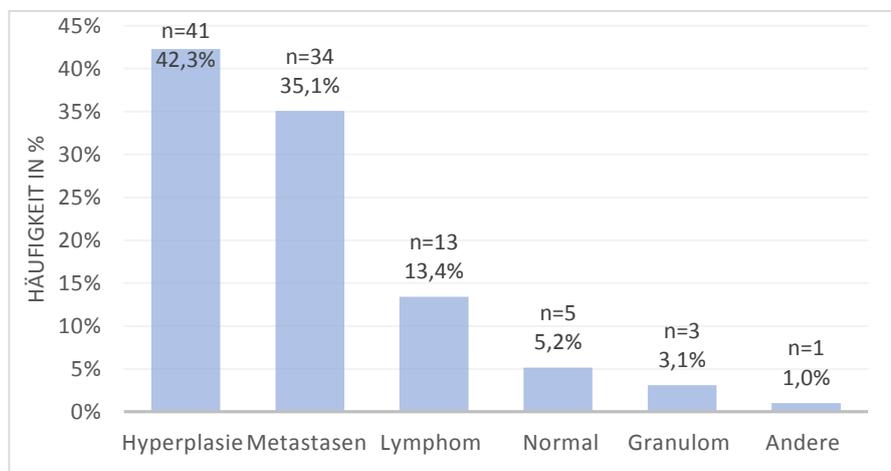


Abbildung 10. Histologisches Muster in der Gruppe der Erwachsenen im mittleren Alter

Der häufigste pathologische Befund in der Gruppe der Senioren (ab 65 Jahre; n = 80) war die Metastasierung in den zervikalen Lymphknoten (Abb. 11). 39 (48,8 %) Proben ergaben diesen Befund. Ein Lymphom wurde in 19 Fällen (23,8 %) diagnostiziert. Insgesamt wurde bei 72,6 Prozent der zervikalen Schwellungen in dieser Gruppe Malignität festgestellt. Für 14 Proben (17,5 %) wurde eine unspezifische reaktive Hyperplasie beschrieben. Die histologische Begutachtung von drei Proben ergab granulomatöse Reaktionen. Ferner wurden in drei weiteren Fällen nicht-lymphatische Raumforderungen registriert. Ein Lymphknoten mit normaler histologischer Architektur wurde bei einem Patienten dieser Gruppe entfernt.

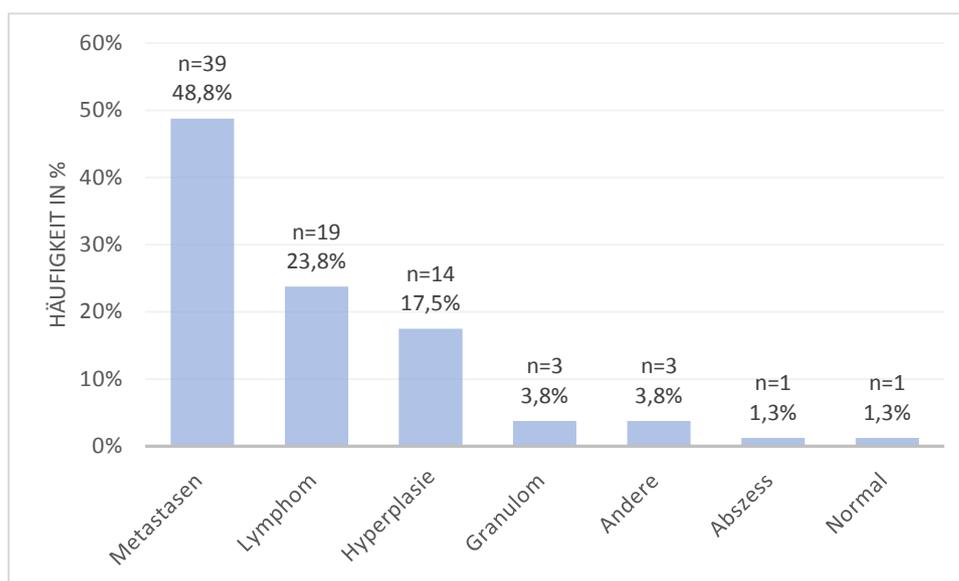


Abbildung 11. Balkendiagramm mit dem histologischen Muster in der Gruppe der Senioren

4.4 Epidemiologie der histopathologischen Befunde

4.4.1 Nicht-spezifische reaktive Hyperplasie

Bei 89 Patienten in dieser Studie wurden Lymphknoten mit reaktiven entzündlichen Veränderungen exstirpiert. 50 (56,2 %) der Betroffenen waren männlich.

Das Alter reichte von vier bis 87 Jahre (Median: 49 Jahre; Standardabweichung: 17,92 Jahre). Das Durchschnittsalter betrug 47 Jahre. Über bereits behandelte maligne Erkrankungen in der Vergangenheit berichteten 43 Patienten (48 %). Eine generalisierte Lymphadenopathie fand sich in elf Fällen (12,4 %). Diese heterogene Gruppe setzte sich aus folgenden Untertypen hyperplastischer Veränderungen in den Lymphknoten zusammen: gutartige folliculäre

Hyperplasie, floride folliculäre Hyperplasie oder reaktive Hyperplasie. In 13 Proben (14,6 %) lag eine Sinushistiozytose vor. Eine massiv ausgeprägte Lymphadenopathie im Sinne einer Rosai–Dorfman-Krankheit war klinisch in keinem Fall in vorhanden. In 70 Prozent der Datensätze lag der CRP-Spiegel im Normbereich.

4.4.2 Metastasen

Eine metastasierende Infiltration der zervikalen Lymphknoten wurde in 86 Fällen (34,3 %) festgestellt. Die Altersspanne reichte von 21 bis 85 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug 60,8 Jahre (Median: 63 Jahre; Standardabweichung: 14,9 Jahre). 80 Prozent der Patienten (73 Fälle) in dieser Gruppe waren älter als 46 Jahre.

In 23 Proben (27,1 %) lag ein Plattenepithelkarzinom vor (Abb. 12). In 21 Fällen (24,7 %) wurde ein Adenokarzinom diagnostiziert. Das Muster eines papillären oder folliculären Schilddrüsenkarzinoms war in 13 Proben (15,3 %) auffällig. Neun mittels Neck Dissection gewonnene histologische Proben (10,6 %) waren mit einem Melanom infiltriert. In sechs Fällen (7,1 %) wurde ein anaplastisches Karzinom festgestellt. Die Lymphknoten von fünf weiteren Patienten (6 %) waren durch Infiltration eines duktales oder lobulären Mammakarzinoms vergrößert. Über das Vorhandensein eines kleinzelligen Karzinoms wurde fünf Mal berichtet (4,7 %). Anteile eines neuroektodermalen Tumors wurden bei zwei Patienten (2,4 %) gefunden. Ein Keimzelltumor und ein Merkelzellkarzinom diagnostizierte man in jeweils einer Probe (1,2 %).

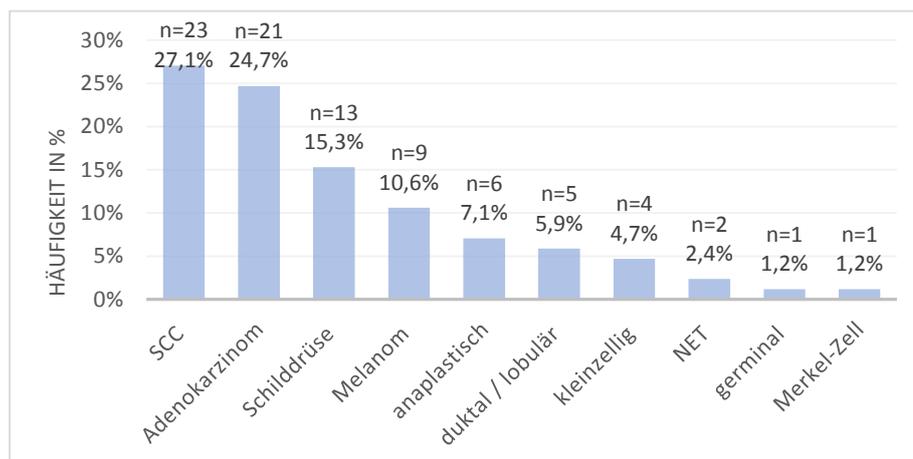


Abbildung 12. Häufigkeit der verschiedenen Arten von Metastasen

72 Patienten (84 %) berichteten über eine maligne Vorerkrankung. Sieben von ihnen (9,7 %) wiesen das CUP-Syndrom auf, während 14 andere Patienten einen bereits operativ behandelten,

bösartigen HNO-Tumor gehabt hatten. Eine neue Diagnose des CUP-Syndroms wurde bei elf Patienten (4,4 %) gestellt. Eine generalisierte Lymphadenopathie bestand bei 17 Patienten (19,8 %).

4.4.3 Lymphom

Für 41 Patienten (16,3 %) wurde die Diagnose eines Lymphoms gestellt. Der jüngste Patient mit diesem Zustand war 18 Jahre alt, der älteste 87 Jahre alt (Median: 65 Jahre; Standardabweichung: 18,5 Jahre). Das Durchschnittsalter betrug 59,68 Jahre mit einem Standardfehler von 2,89. 27 (66 %) Patienten waren männlich, 14 (34 %) weiblich. Für 20 Fälle (52,4 %) wurde eine generalisierte Lymphadenopathie dokumentiert. In 14 Fällen (34%) war das diagnostizierte Lymphom bereits vorbehandelt. In einem Fall fand sich die anamnestische Angabe über die vor fünf Jahren stattgefundene Brustkrebsbehandlung. Anamnestische Angaben bezüglich Tuberkulose wurden in einem Datensatz eines Patienten mit NHL gefunden.

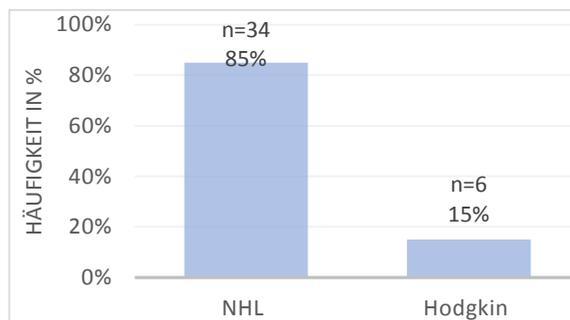


Abbildung 13. Anteilsmäßige Verteilung der häufigsten Arten von Lymphomen

Das am häufigsten gefundene histologische Muster einer malignen lymphatischen Erkrankung war das des Non-Hodgkin-Lymphoms (34 Fällen; 85 %) (Abb. 13). Bei sechs Proben (15 %) wurde das Hodgkin-Lymphom diagnostiziert. Der häufigste Subtyp der NHL war DLBC (26,5 % der NHL-Gruppe) (Abb. 14). In einem von insgesamt neun Fällen war dieser Zustand durch EBV-Aktivierung nach immunsuppressiver Therapie aufgrund einer Organtransplantation induziert. Der pathomorphologische Nachweis eines Mantelzelllymphoms gelang bei sechs Proben (17,64 % der NHL-Gruppe). Ein B-Zell niedermalignes folliculäres Lymphom diagnostizierte man bei fünf Patienten (14,7 % der NHL-Gruppe). In drei Fällen (8,8 % der NHL-Gruppe) wurde B-CLL vermerkt. Der Rest der Proben (n = 9; 26,5 % der NHL-Gruppe)

bestand aus verschiedenen Subtypen des B-Non Hodgkin Lymphoms. In nur zwei Proben (5,9 % der NHL-Gruppe) lag ein T-Zell Lymphom vor.

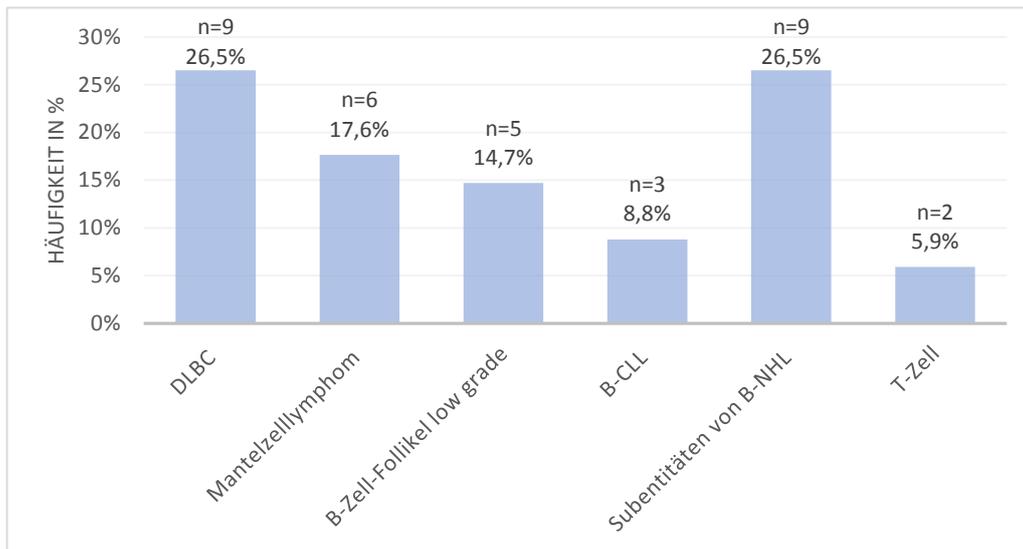


Abbildung 14. Verteilung der häufigsten NHL-Entitäten innerhalb der NHL-Gruppe

4.4.4 Granulomatöse Lymphadenitis

Diese Gruppe umfasst 15 Patienten, deren Alter von drei bis 81 Jahre reichte (Median: 42 Jahre; Standardabweichung: 24,3 Jahre) errechnet. Das Durchschnittsalter betrug 44 Jahre mit einem Standardfehler von 6,27. Vier der Patienten waren männlich (27 %) und elf weiblich (73 %). In vier Fällen präsentierte sich eine Lymphadenopathie auch in anderen Körperregionen.

Mycobacterium tuberculosis wurde bei fünf Patienten (33,3 %; 2 % des Gesamtkollektivs) nachgewiesen (Abb. 15). In drei Gewebeproben konnten die säurefesten Stäbchen mittels PCR nachgewiesen werden. In den übrigen zwei Fällen konnten die Erreger mikroskopisch mit Spezialfärbungen für Mykobakterien (Ziehl & Nielsen) identifiziert werden. Bei drei Patienten erfolgte der Nachweis einer Abszedierung mittels Ultraschall. Weiterhin berichteten zwei Patienten dieser Gruppe von einem Migrationshintergrund. Zwei Patienten mit Lymphknotentuberkulose waren HIV-infiziert. Zwei Patienten berichteten von einer stattgefundenen Behandlung gegen Tuberkulose in der Vergangenheit.

In fünf Proben bot sich das Bild typischer granulomatöser Formationen mit kaseöser Nekrose (Abb. 15). Eine bestimmte Ursache konnte nicht festgestellt werden. Das Vorhandensein von Mykobakterien konnte weder mit Spezialfärbungen noch mit PCR bestätigt werden. Einer von diesen Patienten war HIV-infiziert.

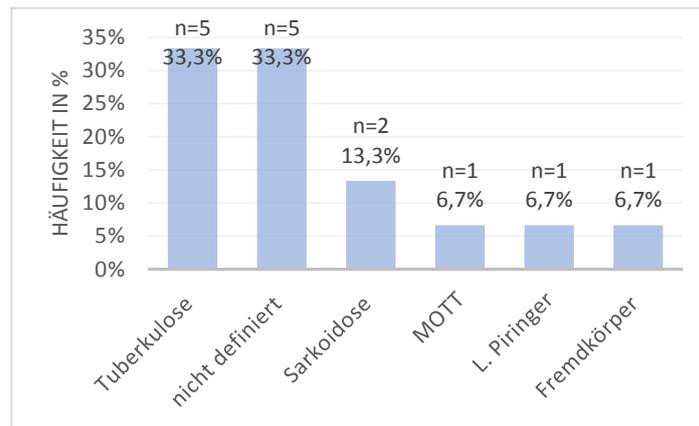


Abbildung 15. Häufigkeit der Ursachen für granulomatöse Lymphadenitis

Eine Sarkoidose als Ursache für zervikale Lymphadenopathie war zweimal in dieser Studie vorhanden (0,8 % des Gesamtkollektivs) (Abb. 15). Erreger aus der MOTT-Gruppe (hier: *Mycobacterium avium*) wurden in einem Fall nachgewiesen. Das typische histologische Muster der Toxoplasmose (Lymphadenitis Piringi) bot sich ebenfalls nur einmal (0,4 % des Gesamtkollektivs). Ein Fremdkörpergranulom mit Formationen aus Cholesterinkristallen wurde in einem Fall festgestellt (0,8 % des Gesamtkollektivs).

4.4.5 Abszess

In fünf Fällen dieses Patientenkollektivs wurden Abszessformationen diagnostiziert. Aufgrund der geringen Anzahl der Datensätze und der damit einhergehenden fehlenden Repräsentativität der Gruppe wurde auf die Auswertung der Alters- und Geschlechtsverteilung verzichtet. Der jüngste Patient war drei und der älteste 72 Jahre alt. In einem Fall mit Tuberkulose als Vorerkrankung wurde ein histologisches Muster mit Mikroabszedierung sowie Mikronekrosen, palisadenförmig umgeben von Histozyten, beschrieben. In einer weiteren Patientenakte fanden sich klinische Daten einer 22 Jahre alten Patientin mit Nachweis von *Fusobacterium necrophorum* als Ursache für die abszedierende Lymphadenitis. In den übrigen drei Fällen konnten keine bestimmten pathogenen Erreger isoliert werden.

4.4.6 Andere histopathologische Befunde der zervikalen Lymphknoten

Eine 33-jährige Patientin stellte sich in der HNO-Klinik mit schmerzhafter, retroaurikulärer Schwellung rechts, die bereits mit Antibiotika ambulant therapiert worden war, vor. Die Symptomatik persistierte mehr als drei Wochen. Anamnestisch wurde eine B-Symptomatik verneint. Vergrößerte Lymphknoten in anderen Körperregionen waren nicht präsent. In der Ultraschalluntersuchung der Halsweichteile waren vergrößerte Lymphknoten in den Level II und III auffällig. Sonomorphologisch zeigten sie eine ovale Form, Hypoechogenität und eine Homogenität ohne Hinweis auf gesteigerte Perfusion (Doppler-Modus). In einigen von ihnen war das Hilum nicht erkennbar, die Begrenzung war ebenso nicht eindeutig. Weiterhin konnten auch Konglomerate identifiziert werden. Der Längsdurchmesser der größten Raumforderung war 22 x 10 x 5 mm. Laborchemisch bot sich ein unauffälliger Befund (CRP: 1,7 mg/dl, Leukozyten: $7,7 \times 10^9$). Die Serumaktivität der Leberenzyme war nicht erhöht (ASAT: 23 U/l; ALAT: 27 U/l). Der Blutgerinnungsstatus war unauffällig. Der Hb-Wert lag bei 14,1 mg/dl. Die serologischen Untersuchungen lieferten keine richtungsweisenden Befunde. Nach fünf Tagen kam es trotz intravenöser antibiotischer Behandlung zu einer ausbleibenden Regredienz der Größe der Lymphadenopathie. Eine Lymphknotenexstirpation wurde vorgenommen. Die histopathologische Begutachtung des entnommenen Gewebes lieferte den Befund einer nekrotisierenden Lymphadenitis. Eine spezielle weitere Ursache konnte nicht ermittelt werden. Die mikrobiologischen und serologischen Analysen der Proben waren ebenso unauffällig.

Weiterhin wurde eine 28-jährige Patientin in der HNO-Klinik mit einer sehr großen und schmerzhaften zervikalen Schwellung auf der rechten Seite vorgestellt. Die Raumforderung sei ihr vor mehr als drei Wochen aufgefallen. Weiterhin habe die Größe in den vergangenen zwei Wochen rasch zugenommen. Es bestand Fieber über 39 °C. Eine B-Symptomatik war anamnestisch zu eruieren. Eine generalisierte Lymphadenopathie war präsent. Die Ultraschalluntersuchung zeigte vergrößerte ovalär-geformte Lymphknoten mit echoarmer und homogener Struktur in Level III und IV beiderseits. Sie waren schlecht begrenzt, eine Hilusstruktur war hier nicht nachweisbar. Die größte Raumforderung hatte die Maße von 41,5 x 34,1 x 20,0 mm. Der CRP-Wert lag bei 139 mg/dl. Die Leukozytenzahl war mit $15,5 \times 10^9$ erhöht. Die Leberwerte lagen im Normbereich. Die mikrobiologischen sowie die serologischen Analysen der Blutproben waren negativ. Am nächsten Tag wurde die Lymphknotenexstirpation vorgenommen. Die histopathologische Begutachtung lieferte den Befund einer Angiohyperplasie, die die diagnostischen Kriterien für die Castleman-Krankheit erfüllte.

4.5 Auswertungen der anamnestischen Daten

Es bestand eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem zunehmenden Alter und der zunehmenden Häufigkeit von Malignität. Das Durchschnittsalter war in der malignen Gruppe deutlich höher als in der benignen (Tab. 5).

Tabelle 5. Breakdown-Tabelle mit der Dignität im Alter (Jahre)

Dignität	Mittelwert	n	SD
benign	46,70	125	19,622
malign	60,75	126	15,792

Die signifikante statistische Korrelation zwischen den beiden Variablen wurde durch nicht-parametrische Tests für kontinuierliche Variablen (Asymt. 2-tailed $p < 0,000$) bestätigt. Darüber hinaus bestätigte die multivariate logistische Analyse der anamnestischen Faktoren das Alter als hoch signifikante unabhängige Kovariable (Abb. 16). Für jede 10-Jahres-Zunahme im Alter stieg die Zunahme der Malignität-Odds mit 1,037 (95 % CI 1,019-1,055).

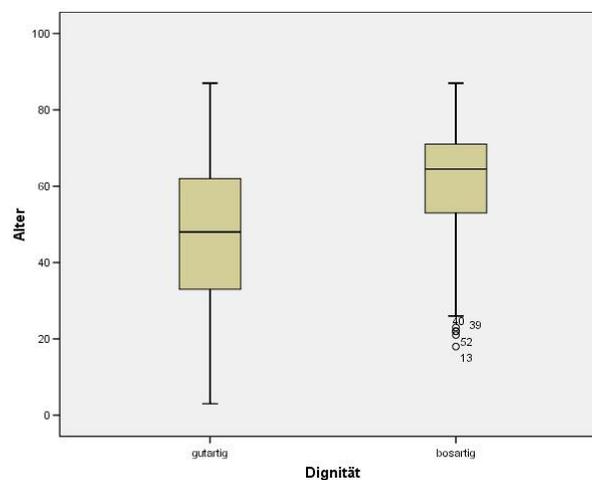


Abbildung 16. Box-Plot mit der grafischen Verteilung des Alters in der malignen und gutartigen Gruppe

Eine weitere interessante statistische Beziehung bot sich zwischen dem Geschlecht und der Dignität (Abb. 17). Genau 78 (55,3 %) von 126 malignen Befunden fanden sich bei den männlichen Patienten. Im gutartigen Pool dominierte hingegen die weibliche Gruppe mit 56,4

Prozent. Der Fishers Exakt-Test lieferte einen p-Wert von 0,044. Dies führte zu der zwischenzeitlich angenommen signifikanten Korrelation zwischen den beiden Variablen.

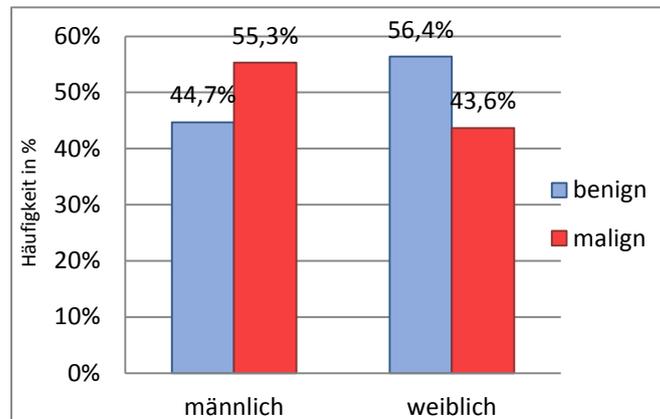


Abbildung 17. Verteilung der Dignität in der Geschlechtsgruppen

Eine anamnestisch erfasste onkologische Vorerkrankung war ebenfalls ein signifikanter Prädiktor für einen malignen Befund in dieser Studie (Abb. 18). Die Daten für bereits behandelte maligne Erkrankungen fanden sich in insgesamt 87 Datensätzen (62,1 %) innerhalb der malignen Gruppe. In der Gruppe ohne maligne Vorerkrankung waren 72 Fälle (64,9 %) mit einem gutartigen histologischen Befund. Die statistische Signifikanz bestätigte sich im Pearsons-Chi-Quadrat-Test mit $p < 0,001$. Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen der Zeit der Erstdiagnose der malignen Erkrankung bis hin zum Auftreten der zervikalen Raumforderungen betrug 38 Monate mit einem Standardfehler 4,7 (Median: 19 Monate; Standardabweichung: 48,14 Monate).

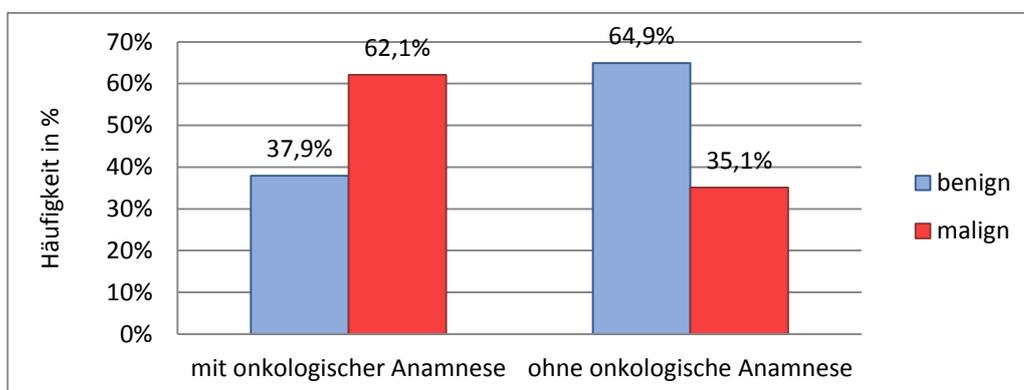


Abbildung 18. Zusammenhang zwischen der Dignität und der positiven onkologischen Anamnese

Vergrößerte Lymphknoten in anderen Körperregionen waren ein alarmierender Befund, bei dem sich eine zugrundeliegende Malignität vermuten ließ (Abb. 19). Dies war bei ca. einem Drittel der Patienten vom malignen Pool (37 von 122 Einträgen) der Fall. Dieser Anteil war ungefähr halb so groß in der Gruppe mit gutartigen Befunden (16 Fälle aus 123 Berichten). Der Exakt-Test nach Fischer berechnete die einseitige Signifikanz von $p = 0,001$.

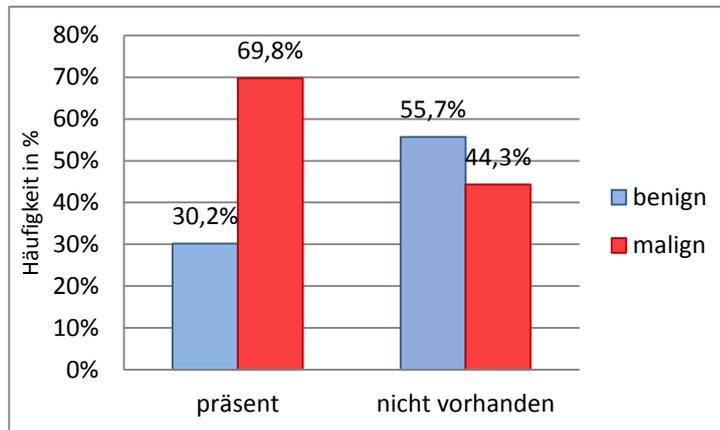


Abbildung 19. Zusammenhang zwischen der Dignität und der generalisierten Lymphadenopathie

Bei der Durchführung einer multivariaten logistischen Regression in dieser Kohorte zeigten sich die folgenden anamnestischen Faktoren als hoch signifikante Prädiktoren für Lymphadenopathie mit maligner Ätiologie: zunehmendes Alter, generalisierte Lymphadenopathie sowie eine in der Anamnese erfassten malignen Vorerkrankung. Die bestehende Tendenz, dass das männliche Geschlecht als ein Risikofaktor für maligne zervikale Schwellungen gelten würde, hat sich jedoch in diesem Regressionsmodell nicht bestätigt. Die entsprechenden Odds-Ratios sowie die 95%-Konfidenzintervalle sind der Tab. 6 zu entnehmen.

Tabelle 6. SPSS-Ausgabe mit den Ergebnissen aus der logistischen Regression mit den anamnestischen Faktoren

Dignität		B	Std. Fehler	Wald	df	Sig.	OR	95%-Konfidenzintervall	
								Untere Grenze	Obere Grenze
malign	Variable								
	Alter	0,036	0,009	17,17	1	0,000	1,037	1,019	1,055
	Geschlecht	0,221	0,297	0,557	1	0,455	0,801	0,448	1,433
	[onkologische Anamnese = 1]	1,167	0,321	13,24	1	0,000	3,213	1,714	6,023
	[generalisierte Lymphadenopathie = 1]	1,475	0,392	14,14	1	0,000	4,371	2,027	9,429

Die Referenzkategorie ist: gutartig.

In 161 (65 %) Fällen lagen die verdächtigen Lymphknoten einseitig vor. In 88 von diesen (54 % der einseitigen Gruppe) war eine maligne Erkrankung ursächlich für die Vergrößerung. Einseitige zervikale Raumforderungen zeigten sich demzufolge in 70 Prozent der Fälle des gesamten malignen Pools (126-Fälle). Zu 55 Prozent (42 Fälle) traten diese auf der linken Seite auf. Eine bilaterale zervikale Lymphadenopathie fand sich in 89 Patienten (35 %). Bei 38 von ihnen wurde eine maligne Erkrankung diagnostiziert. Dies entsprach insgesamt 30 Prozent aller Fälle mit Malignität. Detaillierte Informationen über die Variable „Seite“ sowie über die Seitenverteilung der Raumforderungen finden sich in der Tab. 7.

Tabelle 7. Kreuztabelle zu dem Zusammenhang zwischen der Dignität und der Seite der zervikalen Lymphadenopathie

			Dignität		Gesamt
			gutartige	maligne	
Seite	rechts	abs. Zahlen	39	46	85
		% Seite	45,9%	54,1%	100,0%
	links	abs. Zahlen	35	42	77
		% Seite	44,7%	55,3%	100,0%
	beidseitig	abs. Zahlen	51	38	89
		% Seite	57,3%	42,7%	100,0%
Gesamt		abs. Zahlen	124	126	251
		% Seite	49,6%	50,4%	100,0%

Die Dauer der Symptome konnte in lediglich 123 Fällen ermittelt werden (Abb. 20). Die mittlere Dauer betrug 3,43 Monate mit einem Standardfehler von 0,49 (Median: 2 Monate; Standardabweichung: 5,49 Monate). Die Maximaldauer der Halsschwellung betrug in einem Fall drei Jahre. Signifikante statistische Korrelationen zwischen der Dauer und einer zugrunde liegenden Malignität für die zervikale Lymphadenopathie wurde nicht gefunden.

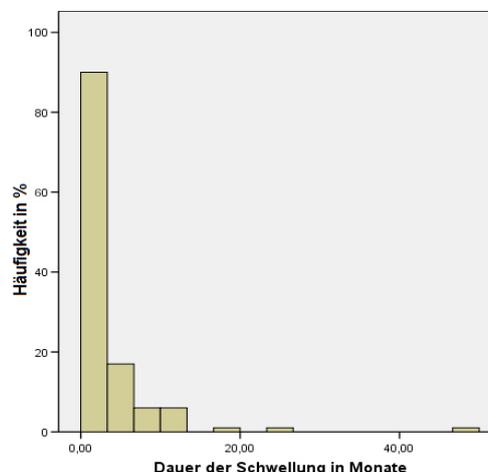


Abbildung 20. Histogramm mit der Verteilung der Dauer der Symptome zum Zeitpunkt der Anamnese

Insgesamt litten 32 Patienten (13 % der Gesamtmenge) an schmerzhaften zervikalen Schwellungen. Nach Durchführung der offenen Lymphknotenbiopsie erhielten 22 Patienten (69 %) einen pathologischen Bericht mit einem gutartigen histologischen Befund. Dennoch lieferte der Kruskal–Wallis-Test einen p- Wert zu der Signifikanzschwelle ($p = 0,051$). Möglicherweise liegt hier ein statistischer Fehler zweiter Art vor. In Statistiken mit größeren Studienzahlen, die das Problem mit den nodalen Schmerzen näher untersuchen, kann so eine Problematik vermutlich durch eine Erhöhung der Patientenzahlen überbrückt werden.

Eine statistische Beziehung zwischen allgemeinen konstitutionellen Symptomen (B-Symptomatik) und zugrunde liegender Malignität wurde ebenso überprüft. Informationen hinsichtlich der allgemeinen Konstitution waren in 220 Patientenakten erhältlich. Genau 20 Patienten (9 % bezogen auf 220 Dateien) klagten über Nachtschweiß mit gleichzeitigem Unterwäschewechsel. Bei 11 von ihnen (55 %) war eine maligne Erkrankung mit Manifestation in den zervikalen Lymphknoten ursächlich. Fieber war bei 19 Patienten (8,6 %) präsent. Bei 12 von ihnen wurde eine gutartige Ursache diagnostiziert. 27 Patienten berichteten über Müdigkeit, die bei 16 von ihnen durch Malignität hervorgerufen wurde. Daten über einen simultanen Gewichtsverlust waren in 245 Einträgen verfügbar. 26 Patienten verloren in kurzer Zeit schnell und unbeabsichtigt an Gewicht. Eine bemerkenswerte Gewichtsreduktion zeigte sich bei einer HIV-positiven Patientin mit granulomatöser Reaktion mit kaseöser Nekrose, die innerhalb von drei Wochen 20 Kilogramm verlor. Es konnte keine signifikante statistische Korrelation zwischen der Präsenz der konstitutionellen Symptome und einer zugrunde liegenden Malignität gefunden werden. Die Tab. 8 enthält detaillierte Informationen über die B-Symptomatik bezogen auf die entsprechenden histologischen Diagnosen.

Tabelle 8. Kreuztabelle zu den konstitutionellen Symptomen unter den pathologischen Befunden

		Granulom	Abszess	reaktiv	Lymphom	Metastasen	Castleman	andere	Gesamt
Gewichtsverlust	(n)	4	0	8	5	8	1	0	26
	% von 245	1,6%	0%	3,3%	2,0%	3,3%	0,4%	0%	10,6%
Fieber	(n)	4	2	5	7	0	1	0	19
	% von 220	1,8%	0,9%	2,3%	3,2%	0%	0,5%	0%	8,6%
müde	(n)	2	2	6	8	8	1	0	27
	% von 220	0,9%	0,9%	2,7%	3,6%	3,6%	0,5%	0%	12,3%
Nachtschweiß	(n)	2	1	5	9	2	1	0	20
	% von 220	0,9%	0,5%	2,3%	4,1%	0,9%	0,5%	0%	9,1%

4.6 Auswertungen der Daten aus den klinischen Untersuchungen

Ein Drittel der Patienten in dieser Statistik (77 Einträge) wurden zur Abklärung einzelner zervikaler Raumforderungen in die HNO-Klinik überwiesen. Bei diesen Patienten waren die übrigen Lymphknotenstationen im Ultraschall unauffällig. In 38 Fällen (49,4 %) ergab sich ein maligner pathologischer Befund. In den übrigen zwei Dritteln wurde mehr als eine lymphatische Läsion am Hals gefunden. Die Hälfte zeigten eine Lymphadenopathie maligner Ätiologie. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen der malignen Ätiologie und der Anzahl der vergrößerten Lymphknoten.

Eine andere Fragestellung dieser Studie war die statistische Überprüfung der Annahme, dass die zugrundeliegende Malignität mit eingeschränkter Verschiebbarkeit der Raumforderung einhergeht. Diese statistische Signifikanz konnte anhand von 103 Aufzeichnungen ermittelt werden. 28 von 44 mobilen zervikalen Raumforderungen (63,6 %) ergaben histologisch eine benigne Genese, während sich für 41 von 59 fixierten Halsschwellungen (69,5 %) eine maligne Ursache herausstellte (Abb. 21). Die signifikante statistische Beziehung bestätigte sich im Chi-Quadrat-Test mit $p = 0,001$.

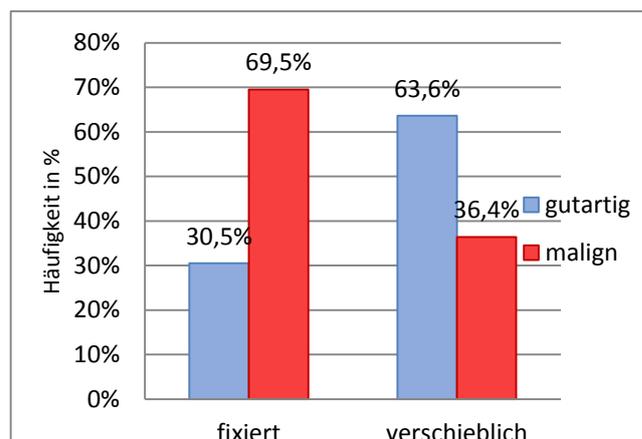


Abbildung 21. Zusammenhang zwischen der Dignität und der Verschiebbarkeit einer Raumforderung

Die statistische Analyse der Beziehung der Lokalisation einer suspekten Raumforderung zu ihrer Dignität war ebenso von Interesse. Die ausgewerteten Daten über die genaue Lokalisation stammten aus den ärztlichen Einträgen in den Patientenakten sowie aus der Dokumentation der Ultraschalluntersuchung der Halsweichteile. Im Level II zeigten sich mehrere gutartige lymphatische Läsionen ($p < 0,001$), während sich die Malignitätsrate in Level IV und V als erhöht präsentierte ($p < 0,001$). In den meisten Fällen war mehr als ein Level betroffen. Die Tab. 9 gibt Aufschluss über das Auftreten von gutartigen bzw. malignen Läsionen in den entsprechenden Levels.

Tabelle 9. Kreuztabelle zu der Verteilung der benignen bzw. der malignen Läsionen in den Hals-Levels gemäß der Klassifizierung nach Robbins (1991) [84]

	gutartig	malign	Läsionen Gesamt	p-Wert
Level I	18	9	27.	
% Gesamt	66,7%	33,3%	100%	
Level II	81	48	129	0,000
% Gesamt	62,8%	37,2	100%	
Level III	53	48	101	0,286
% Gesamt	52,5%	47,5%	100%	
Level IV	23.	50	73	0,000
% Gesamt	31,5%	68,5%	100%	
Level V	26.	64	90	0,000
% Gesamt	28,9%	71,1%	100%	
Level VI	1	0	1	
% Gesamt	100%		100%	

4.7 Auswertungen der Daten aus den Ultraschalluntersuchungen

Abweichungen der normalen Lymphknotenmorphologie können mit einer geeigneten Ultraschalluntersuchung optimal erfasst werden. Eingeschmolzene Lymphknoten (Konglomerate) wurden bei 44 Patienten visualisiert (17,5 %). In drei Viertel von ihnen wurde eine maligne Erkrankung diagnostiziert ($p < 0,001$). Die Verhältnis Lymphom/Metastase war nahezu 1:1. Gruppierungen in Ketten stellten sich in elf Fällen dar, acht von ihnen lag eine maligne Ätiologie zugrunde.

Der Längsdurchmesser eines suspekten Lymphknotens war vom besonderen Interesse in dieser Studie. Der Mittelwert lag in der malignen Gruppe deutlich höher als in der benignen (Tab. 10).

Tabelle 10. Breakdown-Tabelle mit den Mittelwerten des Längsdurchmessers (mm) in den Dignitätsgruppen

Dignität	Mittelwert	Std. Abweichung	Minimum	Maximum	Median
gutartig	18.926	7,4199	5,9	47,0	18.000
malign	22.866	9,5212	1,2	59,8	20.850
Gesamt	20.896	8,7440	1,2	59,8	19.550

Die signifikante statistische Korrelation zur Dignität konnte mithilfe nicht-parametrischer Signifikanztests ermittelt werden (asympt. Signifikanz $p = 0.000$) (Abb. 22). Die multivariate logistische Regression bestätigte die Länge als hoch signifikante unabhängige Kovariable

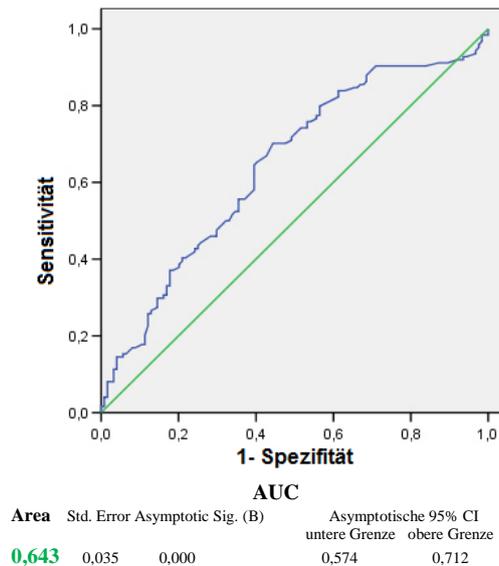


Abbildung 22. ROC-Kurve mit der Sensitivität des Durchmessers im Verhältnis zu seiner FPR für jedes Lymphknotenpaar (nur maligne)

Der obere Cut-Off-Point für maligne Läsionen wurde auf 18,6 Millimeter mit einer Sensitivität von 69 Prozent und Spezifität von 55 Prozent gesetzt, während der untere Cut-Off-Point für gutartige Befunde bei 13,5 Millimeter mit einer Sensitivität von 27 Prozent und Spezifität von 90 Prozent gesetzt wurde. Diese Werte wurden zur Entwicklung des diagnostischen Scores zur Erkennung von Patienten mit zervikaler Lymphadenopathie maligner Ursache durch Anpassen ermittelt.

Das Verhältnis vom Längsdurchmesser zum Querdurchmesser (sog. Solbiati-Index) wurde ebenso als ein hoch signifikanter Prädiktor für Malignität erkannt (Tab. 11). Die Werte aus dem malignen Pool liefen häufiger gegen 1 im Vergleich zu den Werten der Gruppe gutartiger Dignität ($p < 0001$). Der Cut-Off für maligne Läsionen wurde auf 1,15 mit einer Sensitivität von 52 Prozent und Spezifität von 80 Prozent gesetzt, während der Cut-Off für gutartige Befunde bei 1,75 mit einer Sensitivität von 20 Prozent und Spezifität von 91 Prozent gesetzt wurde (Abb. 23).

Tabelle 11. Breakdown-Tabelle mit den Mittelwerten des Solbiati-Index in den Dignitätsgruppen

Dignität	Mittelwert	Std. Abweichung	Minimum	Maximum	Std. Fehler Mittelwert	Median
gutartig	1,5075	0,50104	1,00	4,22	0,04518	1,3636
maligne	1,2925	0,37501	1,00	2,84	0,03381	1,1348

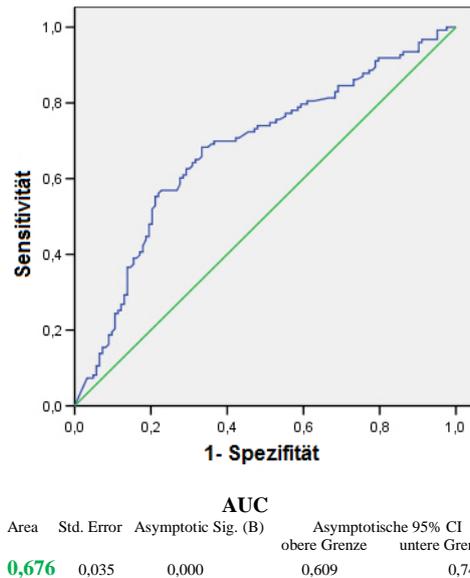


Abbildung 23. ROC-Kurve mit der Sensitivität des Solbiati-Index im Verhältnis zu seiner FPR für jedes Lymphknotenpaar (maligne)

Dem Solbiati-Index entsprechend ergaben sich weitere statistische Signifikanzen zwischen der makroskopischen Form im Ultraschall und der Dignität eines suspekten zervikalen Lymphknotens. Runde Läsionen wurden bei 87 Patienten festgestellt (34,7 % der Gesamtmenge) (Abb. 24). Für 70 Patienten (80,5 %) wurden maligne Befunde registriert. Im Vergleich dazu konnten 119 (47,4 % der Gesamtmenge) gutartigen Diagnosen 85 ovale Knoten (71,4 %) zugeordnet werden. Vergrößerte Lymphknoten mit unregelmäßigen Formen waren in 34 Einträgen (13,5 %) beschrieben. In 21 von ihnen (61,8 %) lag ein maligner pathologischer Befund vor. Lymphatische Läsionen mit länglicher Form fanden sich bei elf Patienten. Zehn von ihnen hatten einen gutartigen Befund. Der Pearson-Chi-Quadrat-Test berechnete einen p-Wert von $<0,001$.

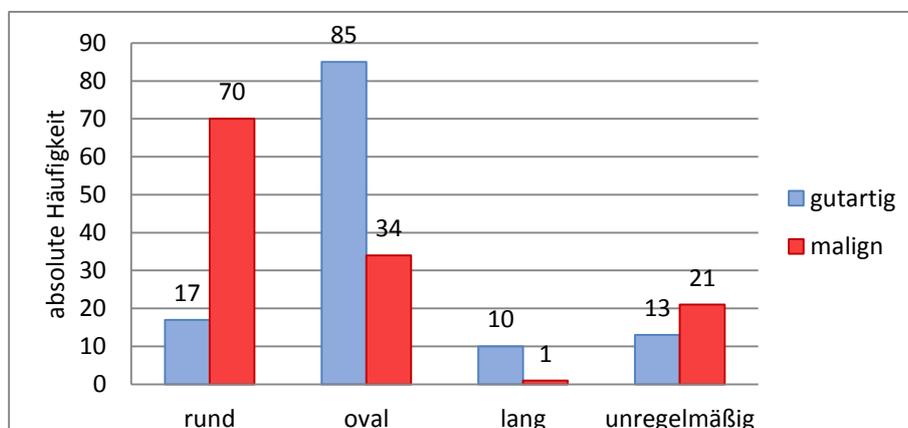


Abbildung 24. Zusammenhang zwischen der Dignität und der Form einer Raumforderung

Der Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines Hilus und der Dignität einer lymphatischen Läsion wurde untersucht. In 157 Fällen (62,5%) konnte kein Hilus dargestellt werden. 109 Patienten aus dieser Gruppe (70,4%) erhielten einen Bericht mit malignem pathologischen Befund (Abb. 25). Eine Hilusstruktur war in 94 Patienten (37,5%) sichtbar. Für 77 von ihnen (81,9%) konnte eine gutartige Diagnose gestellt werden. Die signifikante statistische Korrelation konnte bestätigt werden (p -Wert $< 0,001$). Erwähnenswert ist zudem, dass in 14 von 15 Fällen beim Vorliegen einer granulomatösen Reaktion kein Hilus identifiziert werden konnte.

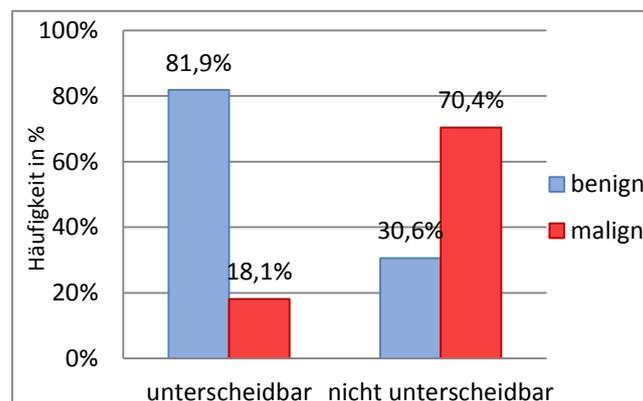


Abbildung 25. Zusammenhang zwischen der Dignität und der Hilusabgrenzbarkeit

Die Art der inneren Struktur einer verdächtigen Läsion ist ebenso statistisch mit der Dignität assoziiert. Vergrößerte Lymphknoten mit homogener sonomorphologischer Echostruktur zeigten sich bei 140 Patienten (55,8%). Für 90 von ihnen (64,3%) wurden gutartige Veränderungen diagnostiziert (Abb. 26). Die Gruppe der sonografisch inhomogenen zervikalen Lymphknoten bestand aus 111 Datensätzen (44,2%). Bei mehr als zwei Drittel von ihnen (76 Fälle oder 68,5%) wurde eine maligne Erkrankung festgestellt. Ein p -Wert $< 0,001$ validiert den statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Variablen.

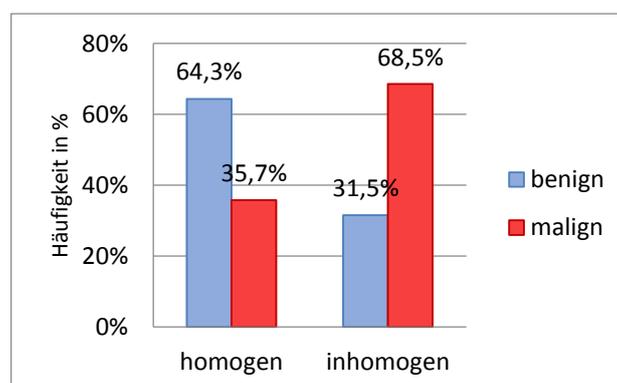


Abbildung 26. Zusammenhang zwischen der Dignität und der Homogenität

Die Korrelation zwischen Anomalitäten der Begrenzung des entdeckten Lymphknoten und zugrunde liegender Malignität war eine weitere gefragte Thematik. In 166 Fällen (66,1 %) zeigten sich Lymphknoten mit sonomorphologisch gut erkennbarer Begrenzung. Gutartige Befunde lagen für 100 (60,2 %) von ihnen vor (Abb. 27). In 85 Fällen (33,9 % der Gesamtmenge) waren Lymphläsionen mit schlechter Begrenzung beschrieben. In 60 Fällen (70,6 %) wurde für die zervikale Lymphadenopathie eine maligne Ursache gefunden. Die Prüfung der statistischen Signifikanz lieferte einen p-Wert von $< 0,001$.

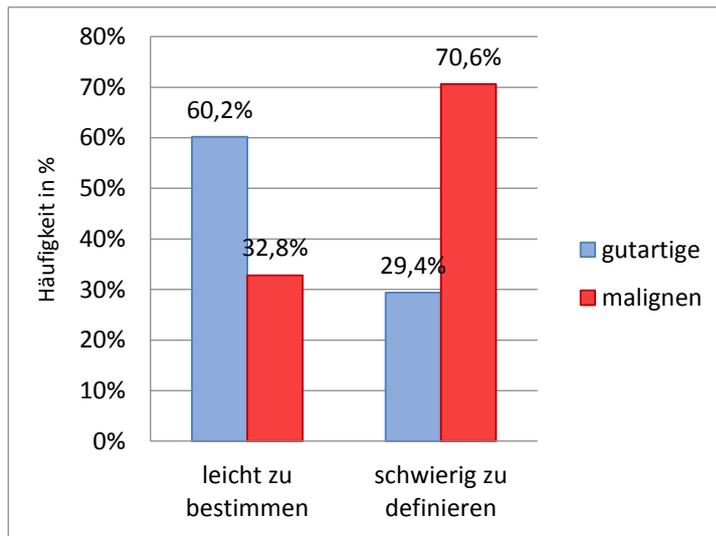


Abbildung 27. Zusammenhang zwischen der Dignität und der Begrenzung

Die Echogenität eines suspekten Lymphknotens konnte keinen weiteren Hinweis auf eine zugrunde liegende Malignität liefern. Ein echogenes Muster wurde in 15 Ultraschalluntersuchungen (6%) festgestellt. Für zwölf der betroffenen Patienten lag ein maligner Befund vor. Im hypoechogenen Pool (94%) waren 50 Prozent der Befunde gutartig.

Eine Infiltration benachbarter anatomischer Strukturen, wie der M. sternocleidomastoideus oder A. carotis, wurde in 19 Fällen (7,6%) sonografisch beschrieben. 16 dieser Fälle hatten einen malignen Hintergrund.

Die Perfusion vergrößerter Lymphknoten wurde in dieser Statistik als qualitative Variable verwendet. Die Auswertung der statistischen Korrelationen basierte auf 149 Patientenakten. Insgesamt lagen 45 Fälle vor, in denen die suspekten zervikalen Raumforderungen nicht perfundiert im Doppler-Mode erschienen. Gutartige Veränderungen wurden in 36 dieser Fälle (80%) diagnostiziert (Abb. 28). 40% der Patienten (14 von 35 Datensätze) mit Lymphknoten mit leichten Perfusion erhielten einen malignen Befund, während es in der Gruppe mit mäßiger

Perfusion 86 Prozent waren (37 von 43 Datensätze). Eine starke Perfusion war in 26 Fällen zu beobachten, von denen 23 (88,5%) Malignität aufweisen.

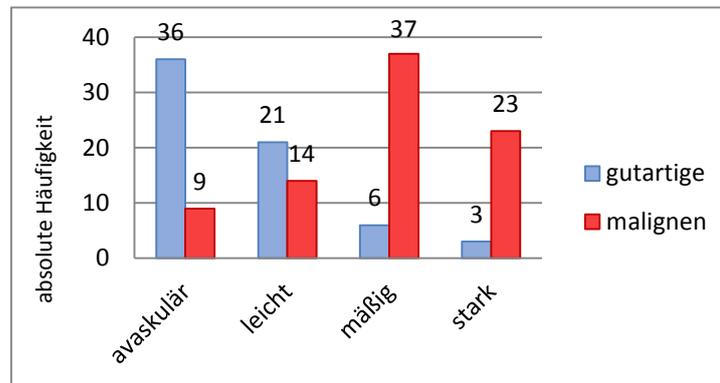


Abbildung 28. Zusammenhang zwischen der Dignität und der Perfusion der Lymphknoten im Doppler-Mode

Die Tab. 12 zeigt detaillierte Informationen über die Verteilung des Perfusionsmusters unter den histopathologischen Diagnosen.

Tabelle 12. Kreuztabelle mit den verschiedenen Typen des Vaskularisationsmusters unter den pathologischen Befunden.

Befunde		Vaskularisation				Gesamt
		avaskulär	leicht	mäßig	stark	
granulomatös	(n)	2	2	2	0	6
	% innerhalb Befunde	33,3%	33,3%	33,3%	0%	100,0%
Abscess	(n)	0	4	1	0	5
	% innerhalb Befunde	0%	80,0%	20,0%	0%	100,0%
reaktive Hyperplasie	(n)	28	14	2	2	46
	% innerhalb Befunde	60,9%	30,4%	4,3%	4,3%	100,0%
Lymphom	(n)	3	6	15	6	30
	% innerhalb Befunde	10,0%	20,0%	50,0%	20,0%	100,0%
Metastasierung	(n)	7	8	22	17	54
	% innerhalb Befunde	13,0%	14,8%	40,7%	31,5%	100,0%
nekrotisch	(n)	1	0	0	0	1
	% innerhalb Befunde	100,0%	0%	0%	0%	100,0%
Normale Lymphknoten	(n)	1	1	1	0	3
	% innerhalb Befunde	33,3%	33,3%	33,3%	0%	100,0%
andere	(n)	3	0	0	1	4
	% innerhalb Befunde	75,0%	0%	0%	25,0%	100,0%
Gesamt Absolute Zahlen (n)		45	35	43	26	149
% innerhalb Befunde		30,2%	23,5%	28,9%	17,4%	100,0%

In der multivariaten logistischen Regression wurden folgende Variablen aus der Ultraschalluntersuchung als hochsignifikante Prädiktoren für Lymphadenopathie mit maligner Genese bestätigt: der Durchmesser, der Solbiati-Index, die Form, das Fehlen vom Hilus und die unklare Begrenzung. Allerdings wurde die Bedeutung der Inhomogenität der inneren Struktur eines verdächtigen Lymphknotens durch dieses Regressionsmodell nicht bestätigt. Die berechneten Odds-Ratio sowie die 95%-Konfidenzintervalle können aus Tab. 13 entnommen werden.

Tabelle 13. SPSS-Ausgabe mit den Ergebnissen aus der logistischen Regression mit den Parameter aus der Ultraschalluntersuchung

Dignität		B	Std. Fehler	Wald	df	Sig.	OR	95%-Konfidenzintervall	
								Untere Grenze	Obere Grenze
malign	Variable								
	Durchmesser	0,055	0,021	6,885	1	0,00	1,056	1,014	1,101
	Solbiati	0,884	0,411	4,618	1	0,03	0,413	0,185	0,925
	Ovaläre Form	0,491	0,162	9,146	1	0,00	0,612	0,445	0,841
	Homogenität	0,339	0,349	0,942	1	0,33	1,403	0,708	2,779
	Fehlender Hilus	1,961	0,359	29,847	1	0,00	7,106	3,516	14,360
	Außenkontur	0,887	0,358	6,136	1	0,01	2,427	1,203	4,895
Die Referenzkategorie ist: gutartig.									

4.8 Auswertungen der Laboruntersuchungen

Die Daten der Labortests für jeden einzelnen Patienten wurden in qualitative Variablen umgewandelt. Keine der verfügbaren Laborbefunde zeigte signifikante statistische Zusammenhänge zwischen benigner und maligner Ätiologie mit Ausnahme von CRP, LDH und Thrombozyten.

Nicht im Normbereich liegende Thrombozytenzahlen zeigten sich bei insgesamt 39 Patienten. Bei 27 von ihnen lag (69 %) eine Thrombozytopenie vor. Über maligne Befunde wurde in 20 Fällen dieser Gruppe berichtet (74,1 %, p -Wert = 0,029) (Abb. 29). Das Verhältnis Lymphom zu Metastase verhielt sich 1,5: 1. Im Thrombozytosen-Pool hatten fünf der zwölf Patienten einen malignen Befund.

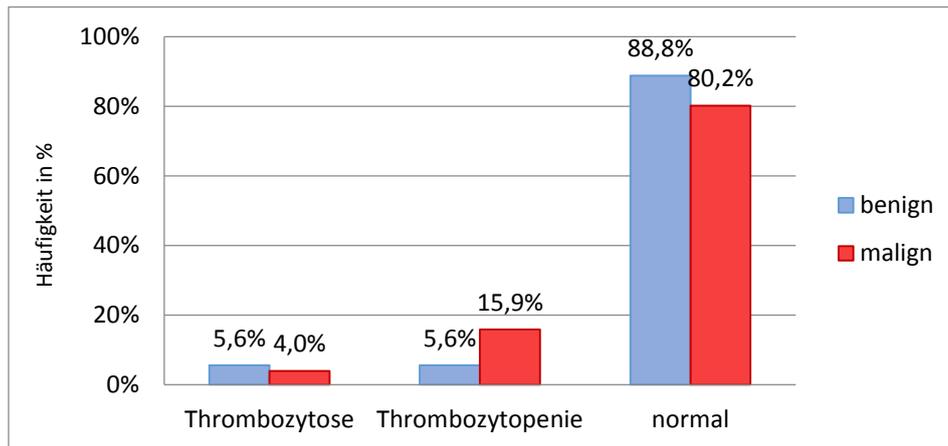


Abbildung 29. Zusammenhang zwischen der Dignität und der Thrombozytenzahlen

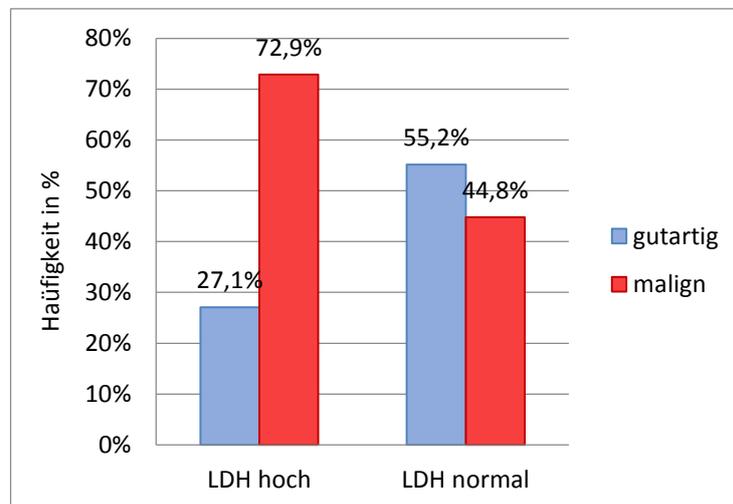
In 53 von 72 Fällen (58,3%, 29% der Gesamtmenge), in denen eine verringerte Hämoglobinkonzentration gemessen wurde, fand sich eine zervikale Lymphadenopathie maligner Ätiologie. Weiterhin lag eine Leukozytose bei 35 Patienten vor (13,9%). Maligne Befunde zeigten sich bei 22 von diesen (62,9%). Eine benigne Diagnose wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten mit Leukopenie (30 von 55 Datensätze) ermittelt. In zwei von ihnen wurde dieser Zustand durch AIDS hervorgerufen. Der Kreatinin-Wert war bei 22,2 Prozent der Patienten des malignen Pools sowie bei weiteren 16 Prozent der Patienten aus der Gruppe mit gutartigen Veränderungen der Lymphknoten erhöht. Ein erhöhter Harnsäurespiegel im Serum wurde für 37 Fälle berichtet. In 20 von ihnen (54%) wurden die zervikalen Schwellungen durch maligne Erkrankungen verursacht. Bei 17 Patienten (6,8%) waren die Transaminasen erhöht, bei zehn von ihnen lag eine maligne histologische Diagnose nach der Lymphknotenextripation vor.

Ein erhöhter CRP-Spiegel fand sich indes in 105 Fällen. Das Ausmaß der Erhöhung wurde in drei verschiedene Untergruppen je nach Ausprägung unterteilt: leicht (5-20 mg/dl), mittel (20-50 mg/dl) und stark (> 50 mg/dl). Der Zusammenhang mit einer zugrunde liegenden Malignität wurde für allen drei Gruppen (p-Wert = 0,01) bestätigt. Weitere Daten zu dieser Korrelation finden sich in der Tab. 14.

Tabelle 14. Kreuztabelle mit der Verteilung der Expression von CRP in den Dignitätsgruppen

			Dignität		
			gutartig	maligne	
CRP	5-20 mg/dl	(n)	26	32	58
		% vom Gesamtpool	10,4%	12,7%	23,1%
	20-50 mg/dl	(n)	3	12	15
		% vom Gesamtpool	1,2%	4,8%	6,0%
	> 50 mg/dl	(n)	12	20	32
		% vom Gesamtpool	4,8%	8,0%	12,7%
	normale <5 mg/dl	(n)	84	62	146
		% vom Gesamtpool	33,5%	24,7%	58,2%
Gesamt		(n)	125	126	251
		% vom Gesamtpool	49,8%	50,2%	100,0%

Erhöhte LDH-Spiegel fanden sich bei 48 Patienten (19,1 % des Gesamtkollektivs). In beinahe drei Viertel von ihnen (73 %; 35 Fälle) wurde eine maligne Diagnose gestellt (Abb. 30). Das Verhältnis Lymphom zu Metastase war 1,5: 1. Eine asymptotische Signifikanz $p < 0,001$ konnte für diese Korrelation ermittelt werden.


Abbildung 30. Zusammenhang zwischen der Dignität und dem LDH-Spiegel

4.9 Vorhersageregeln zum Erkennen einer zervikalen Lymphadenopathie mit maligner Ursache

Eine einfache klinische Score wurde in dieser Studie entwickelt, um die Malignität in einer idiopathischen zervikalen Lymphknotenschwellung zu identifizieren. Elf Variablen wurden durch die logistische Regression als hoch-signifikant erkannt. Diese wurden verwendet, um die Vorhersageregeln zu erstellen, mit Ausnahme der Variable „Begrenzung“. Einige Variablen waren auch in nicht-parametrischen Tests signifikant und wurden zur Erstellung dieses Scores ebenso verwendet.

Der Koeffizient 1 wurde folgenden Variablen je nach ihrem Vorhersagewert gegeben: +1 wurde allen Patienten aus dem mittleren Erwachsenenalter (45 bis 65 Jahre) zugeteilt, allen Patienten mit generalisierter Lymphadenopathie und allen Patienten mit anamnestisch erfasster onkologischer Vorerkrankung. In Fällen, in denen über CUP-Syndrom, Lungenkrebs, Brustkrebs oder Schilddrüsenkrebs berichtet worden war, wurde ein zusätzlicher Koeffizient +1 erteilt. Zeigten sich die vergrößerten Lymphknoten im unteren Bereich des Halses, wurde ein weiterer Koeffizient +1 zugewiesen, mit + 0,5 pro Level. Die folgenden Merkmale verdächtiger Lymphknoten wurden ebenfalls mit einem Koeffizient +1 eingeschlossen: keine Verschiebbarkeit, Durchmesser > 18,6 mm, Solbiati-Index < 1,15 keine Hilusabgrenzbarkeit, runde oder unregelmäßige Form, Präsenz von Konglomeraten. Ein Koeffizient von + 2 wurde an sämtliche Senioren (65 Jahre aufwärts) sowie in allen Fällen, in denen eine moderate oder starke Perfusion im Doppler-Modus gefunden wurde, verteilt. Kinder im Vorschulalter sowie Jugendliche, die jünger als 15 Jahre waren, bekamen ein Koeffizient von -1. Dies galt auch für alle Patienten mit Läsionen im oberen Bereich des Halses (Level II). Ein Koeffizient von -1 wurde weiterhin an alle Lymphknoten mit einer langen und/oder ovalen Form, mit einem Durchmesser von weniger als 13,5 Millimeter und Solbiati-Index von mehr als 1,75 erteilt. Der Risiko-Score bestand aus der Summe der Koeffizienten.

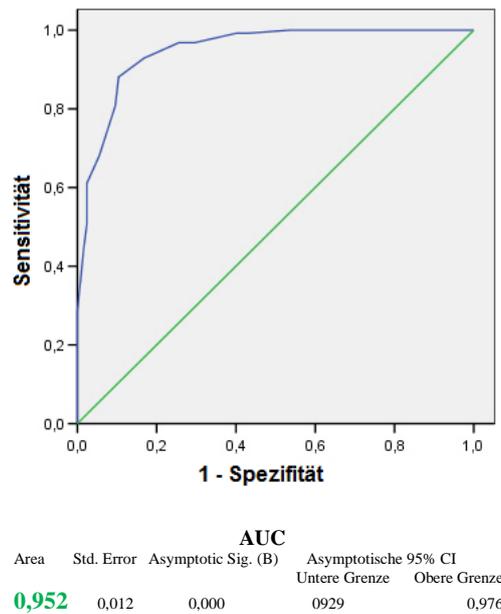


Abbildung 31. ROC-Kurve mit der Sensitivität der Vorhersageregeln im Verhältnis zu ihrer FPR für jedes Lymphknotenpaar (maligne)

Der Cut-Off wurde auf vier gesetzt. Auf diese Weise wurde eine Sensitivität von 97 Prozent rückwirkend erreicht. Die Spezifität lag bei 75 Prozent. Der positive prädiktive Wert betrug 80 Prozent, während sich der negative prädiktive Wert auf 96 Prozent belief. Die falsch-negative Rate betrug vier Prozent, während für die falsch-positive Rate 20 Prozent berechnet wurde. In 60 Prozent der Fälle, die falsch positiv waren, zeigte sich ein klinisch relevanter pathologischer Befund.

4.10 Auswertung der Wartezeiten

Präzise Daten über die Einweisungszeiten konnten nicht eruiert werden. Die meisten Patienten kamen direkt mit ihrem Überweisungsschein während der offenen Sprechstunde in die HNO-Ambulanz, während den überwiesenen Patienten aus anderen Fachabteilungen der Universitätsklinik ein Untersuchungstermin innerhalb von zwei bis drei Tagen angeboten wurde.

Insgesamt 86 Patienten (34,3 %) hatten den Befund einer Metastase. Die durchschnittliche Zeit vom ersten Klinikbesuch bis zum Datum der Operation betrug sieben Tage (Standardabweichung: 8,08 Tage) (einschließlich Wochenenden und öffentlicher Feiertage). 80 Prozent der Patienten erhielten innerhalb von zwölf Tagen eine Lymphknotenexstirpation am Hals. Die OP-Termine in der Gruppe der Patienten mit Metastasen wurden zwischen einem und 50 Tagen vergeben. Bei einigen Patienten war eine Verzögerung des chirurgischen Eingriffs aus sozialen Gründen zu erkennen. Der Zeitmedian zwischen dem ersten Klinikbesuch und der Diagnosestellung der malignen Erkrankung war 17 Tage bei einer Zeitspanne zwischen drei und 59 Tagen. Das 0,25-Quantil wurde auf Tag elf und das 0,75-Quantil auf Tag 22 berechnet.

Vor allem in der Lymphom-Gruppe kam es aufgrund der umfangreichen immunhistologischen Diagnostik zu längeren Wartezeiten. Die durchschnittliche Zeit von der ersten klinisch-endoskopischen HNO-Untersuchung bis zu der Lymphknotenexstirpation betrug sieben Tage (Standardabweichung: 8,15 Tage). Das Minimum war nur ein Tag, das Maximum lag bei 40 Tagen. Bis zur endgültigen histologischen Diagnose dauerte es in 50 Prozent der Fälle 21,5 Tage. In der NHL-Gruppe umfasste dieses Zeitintervall 22,5 Tage, während es in der Hodgkin-Gruppe 17 Tage dauerte. 25 Prozent der Patienten in der NHL-Gruppe erhielten ihren Bericht innerhalb von 16 Tagen und 97 Prozent innerhalb von 42 Tagen, in der Hodgkin Gruppe bzw. 9,5 und 40 Tage.

5. Diskussion

5.1 Diagnostische Ausbeute

Die diagnostische Ausbeute an klinisch relevanten Diagnosen nach Lymphknotenextripation variiert stark in den verschiedenen Studien. Bei der Lymphadenektomie kann sie durch die Extirpation des größten und des abnormsten Lymphknotens maximiert werden. Die vorliegende Arbeit zeigte eine verhältnismäßig hohe Ausbeute an spezifischen Befunden (62,5 %). Die Rate der spezifischen histologischen Diagnosen in Studien aus den Vereinigten Staaten ist niedriger. In ihrer klassischen Studie über Lymphknotenbiopsie fanden Lee et al. (1980) [54] eine klinisch relevante Diagnose in 40 Prozent der Fälle. Laut Doberneck (1983) [21] variiert der Anteil an klinisch relevanten Diagnosen zwischen 53 und 76 Prozent. Samir et al. (1989) berichteten sogar von Biopsie-Ausbeuten bis zu 77 Prozent [86].

5.2 Gründe für unerklärliche zervikale Lymphadenopathie in den Altersgruppen

Basis für das verwendete Modell der Altersstruktur in dieser Studie waren die klassischen Stufen der Sozialentwicklung, durch die eine gesunde Entwicklung des Menschen vom Säuglingsalter bis zum späten Erwachsenenalter beeinflusst wird [24]. Die Kategorien Säuglinge, Kleinkinder, Vorschulkinder und Jugendliche wurden aufgrund ihrer geringen Repräsentativität in einer gemeinsamen Gruppe ausgewertet. Eine Auswertung der Verteilung der histopathologischen Befunde für jeweils zehn Jahre wurde hier im Vergleich zu anderen Studien nicht angewandt, um die Dynamik der Veränderungen in dem diagnostischen Kontinuum deutlicher zu unterscheiden.

5.2.1 Gruppe: Kinder und Jugendliche

Unspezifische reaktive Hyperplasie wurde bei mehr als einem Drittel der Patienten (53,8 %), die jünger als 21 Jahre waren, festgestellt. CAVE: In dieser Studie sind wenige Patienten enthalten (5,2%), die zu dieser Altersgruppe gehören. Die zervikale Lymphadenopathie bei Kindern ist an sich eine Entität und kein Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit. Trotzdem

korrelieren die hier vorliegenden Daten mit anderen Studien, mit Schwerpunkt auf die Lymphadenopathie bei Kindern, die über eine auftretende reaktive Hyperplasie in etwa 50 Prozent der Fälle berichten [67; 109]. Der häufigste Grund für eine Lymphknotenschwellung bei Kindern und Jugendlichen sind Infektionserreger. Der erhöhte Umfang des Lymphgewebes bei Kindern sowie die rasche Entwicklung einer lymphogenen Reaktion auf neue Antigene sind die Gründe für die Entwicklung einer Hyperplasie des Lymphgewebes [67]. Weiterhin kann sich eine tastbare zervikale Lymphadenopathie in 28 bis 55 Prozent der sonst normalen Kindern [42] bilden. Ihre Präsenz in gesunden Kindern ist nicht als pathologisch zu werten. Jedoch kann als Ursache auch eine Malignität vorliegen.

In dieser Gruppe der Kinder und Jugendlichen fand sich nur eine Patientenakte, die einen bösartigen Befund enthielt. Bei einem 18-Jährigen wurde die Erstdiagnose eines Hodgkin-Lymphoms gestellt. Moore et al. (2003) [67] bemerkten, dass Hodgkin-Lymphome und andere maligne Erkrankungen vorwiegend bei älteren Kindern auftreten. In der Studie von Karaman (2010) [42] war Morbus Hodgkin die häufigste Erkrankung in der Gruppe der malignen Erkrankungen (59,3%) mit einer höheren Prävalenz bei Patienten älter als zehn Jahre (63%). Der Gesamtanteil von malignen Erkrankungen innerhalb der Symptomatik der kindlichen zervikalen Lymphadenopathie liegt in der Regel bei ca. 24 Prozent [78; 109], während Karaman (2010) [42] eine 38-prozentige Malignitätsrate in seiner jüngsten Studie errechnete.

Granulomatöse Reaktionen wurden bei drei Patienten aus dieser Altersgruppe vorgefunden. Bei zwei von ihnen konnte keine spezifische Ursache identifiziert werden, während in einem anderen Fall atypische Mykobakterien isoliert worden sind (*Mycobacterium avium*). In den westeuropäischen Ländern, Australien und Nordamerika, in denen *M. tuberculosis* weniger verbreitet ist, sind granulomatöse Befunde vorrangig mit MOTT [101; 81] assoziiert. Im Vergleich dazu wurde in Studien zur kindlichen Lymphadenopathie in Entwicklungsländern *M. tuberculosis* als sichere Ursache für die zervikale Lymphadenopathie in 36 Prozent der Fälle diagnostiziert [67].

Eine abszedierende Lymphadenitis wurde bei zwei Patienten in der Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen festgestellt. Ein spezifischer Keim konnte nicht isoliert und bestimmt werden.

5.2.2 Gruppe: junge Erwachsenen

In der Altersgruppe der jungen Erwachsenen (21-45 Jahre) hat die Häufigkeitsverteilung ein anderes Muster. Auf der zweiten Position rangieren die Metastasen mit einem Anteil von 21 Prozent. Ein Lymphom wurde im Vergleich zu der Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen

häufiger diagnostiziert (Position 3), während die granulomatösen Befunde hier mit mehr als zehn Prozent vertreten sind. Überraschend ist, dass in der Gruppe der jungen Erwachsenen die Rate der Metastasierung von bisher nicht diagnostizierten Primären oder bereits Rezidiven onkologischer Erkrankungen einen relevanten Platz auf Position zwei einnimmt. Dies sollte in der Patientengrundversorgung berücksichtigt werden, damit eine zügige Abklärung auch bei jungen Erwachsenen rechtzeitig eingeleitet wird.

5.2.3 Gruppe: mittleres Erwachsenenalter

Der Unterschied zwischen der Inzidenzrate der unspezifischen Veränderungen und den metastatischen Absiedlungen in der Gruppe mittleres Erwachsenenalter (46-65 Jahre) war noch niedriger (5 %) im Vergleich zu der Gruppe der jungen Erwachsenen. Insgesamt blieb die Rate der reaktiven Veränderungen auf der gleichen Ebene, während die Inzidenz von Metastasen weiter zugenommen hat. Die Inzidenz der malignen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems blieb ebenfalls konstant. Ein Abgleich mit dem Stand des aktuellen Wissens konnte nicht erfolgen, da keine geeignete verlässliche Quellen in der Literatur zu finden sind.

5.2.4 Gruppe: Senioren

Ein wichtiger Positionswechsel fällt in der Gruppe der Senioren (66-95 Jahre) im Vergleich zu den anderen Gruppen auf. In dem Verteilungsmuster der pathologischen Befunde nehmen positive Befunde für Metastasen die Hälfte ein. An zweiter Stelle liegt der Anteil der malignen Erkrankungen des lymphatischen Kreises, der ebenfalls mit einer Inzidenz auf über 20 Prozent im Vergleich zur Gruppe des mittleren Erwachsenenalters gestiegen ist. Insgesamt wurden bei 73 Prozent der Patienten in dieser Gruppe maligne Erkrankungen gemeldet. Der Anteil der unspezifischen Hyperplasie ist mit 17,5 Prozent im Vergleich zu 42,3 Prozent in der Gruppe des mittleren Erwachsenenalters deutlich niedriger.

5.3 Allgemeiner Überblick über das gesamte Spektrum der pathologischen Befunde

Insgesamt betrachtet ergibt das Muster der pathohistologischen Befunde bei unklarer zervikaler Lymphadenopathie in der HNO-Klinik des Uniklinikums Saarland, dass die Inzidenz reaktiver Veränderungen und Metastasierung beinahe gleich ist (beide ca. 35%). Eine

Lymphomerkkrankung war die dritthäufigste Ursache für Lymphknotenschwellungen. Granulomatöse Läsionen, wie bei Tuberkulose (2%) oder Sarkoidose (0,8%), waren dagegen ein seltener Befund in der Vielfalt der möglichen Diagnosen.

Bislang liegen nur wenige Studien vor, in denen versucht wurde, das gesamte Kontinuum der pathologischen Befunde bzw. die ätiologischen Faktoren für eine unklare zervikale Lymphadenopathie zu erfassen. In einer ähnlichen Studie aus England [66] war die unspezifische reaktive Hyperplasie ebenfalls mit 33 Prozent führend, während Metastasen nur in 19 Prozent der zervikalen Proben zu finden waren. Etwas öfter als Metastasen wurden Lymphknotentuberkulosen (24%) diagnostiziert. Eine weitere umfassende britische Studie zu den Ursachen zervikaler Lymphadenopathie [19] ergab eine niedrige Tuberkuloseinzidenz mit 4,5 Prozent, wie in der vorliegenden Studie. Metastasen wurden in 17,3 Prozent der Proben festgestellt. Reaktive Veränderungen zeigten sich auch hier bei 30 Prozent der Patienten. In einer Publikation aus den Vereinigten Staaten berichteten Schafernak et al. (2003) [88] über eine nachgewiesene Metastasierung in 63 Prozent der ausgewerteten Fälle. Reaktive Veränderungen zeigten sich in 20 Prozent der Datensätze, während Lymphomerkkrankungen bei zehn Prozent der Patienten vorlagen. In der klassischen Lymphknotenstudie von Lee (1980) [54] rangieren die Lymphomerkkrankungen auf dem dritten Platz nach den Ursachen reaktive Hyperplasie und Metastasierung (18%). Ein anderes Bild ergaben Studien aus den Entwicklungsländern [1; 5; 16; 79; 86]. Sie beobachteten eine Inzidenz der Metastasierung in den Halslymphknoten in 6,4 - 26,5 Prozent der Fälle. Unspezifische reaktive Veränderungen zeigten sich in 14 - 30 Prozent der Fälle und Lymphknotentuberkulose war in 20 - 52 Prozent der Patientenakten zu finden. Die hohe Inzidenz der Tuberkulose begründet sich vermutlich in dem niedrigen sozioökonomischen Status und dem damit verbundenen schlechten Lebensstandard in den Ländern der Dritten Welt. In den westlichen Industrieländern sind Infektionen wie Tuberkulose selten geworden. Maligne Erkrankungen, einschließlich Metastasen und Lymphome, sind hier die vorherrschenden Ursachen für eine idiopathische Lymphknotenvergrößerung.

Ein weiterer interessanter Aspekt, der ebenfalls in die Planung dieser Studie aufgenommen wurde, war der Vergleich der aktuellen Ergebnisse mit Erkenntnissen aus ähnlichen Studien, die in Deutschland in der Vergangenheit durchgeführt wurden. Auf der Suche nach geeigneten Publikationen wurden zwei alte Studien aus den Städten Mainz und Heidelberg [55; 60] aufgefunden. Sie weisen interessante Ergebnisse auf, die den Inzidenzen in einigen histologischen Kategorien der aktuellen Statistik ähnlich sind. Bei 30 - 40,1 Prozent der Patienten wurde eine nicht-spezifische reaktive Hyperplasie beobachtet. Pathologische Befunde

des blutbildenden Systems wurden in ca. 14 Prozent der Fälle gefunden. Abszessbildungen und Sarkoidose wurden in etwa einem Prozent der Datensätze diagnostiziert. Im Gegensatz zu den aktuellen Daten lag vor 50 Jahren die Inzidenz der Tumormetastasen in diesem geografischen Gebiet zwischen 20,5 und 22,3 Prozent (derzeit: 34,3%). Über Lymphknotentuberkulose wurde in 14,7 - 27,5 Prozent der Datensätze berichtet. Die Häufigkeit für Metastasierung und Lymphknotentuberkulose entspricht dem Ergebnismuster der Studien aus den Entwicklungsländern. Allerdings könnte die heutige höhere Lebenserwartung sowie die verstärkte Schadstoffexposition in den Industrieländern im Vergleich zu den 1960er Jahren zu der erhöhten Rate von Malignität in der aktuellen Statistik beitragen. Eine weitere entscheidende Frage ist, wie zuverlässig die Diagnosen in den 1960er Jahren bezüglich der Ursachen für vergrößerte zervikale Lymphknoten waren. Zu dieser Zeit waren keine modernen diagnostischen Techniken, wie z.B. immunhistologische Methoden und Durchflusszytometrie, vorhanden.

5.4 Unspezifische reaktive Hyperplasie

Eine nicht-spezifische reaktive Hyperplasie lag in 35 Prozent der Fälle vor. 13 Patienten (5,6% der Gesamtzahl) erhielten einen pathologischen Bericht mit der Diagnose einer Sinushistiozytose. Eine massiv ausgeprägte Lymphadenopathie im Sinne einer Rosai-Dorfman-Krankheit lag in keinem Fall vor. Eine wachsende Zahl von Patienten suchen im Internet nach ausführlichen Informationen über ihre Erkrankung, deren Folgen und die Prognose. Die Sinushistiozytose ist eine Folge der benignen unspezifischen Reaktion im Randsinus eines Lymphknotens, die in vielen Formen der chronischen Lymphadenitis entwickelt werden kann und durch eine erhöhte Anzahl von Histozyten im Sinus begleitet wird. Es ist ein häufiger Befund bei Lymphknoten, die in den drainierenden Wegen aus Bereichen mit malignen Läsionen liegen [17]. Das Verhältnis mit zu ohne onkologische Anamnese in dieser Gruppe wurde auf 3,3: 1 berechnet.

5.5 Lymphknotenmetastasen und CUP-Syndrom

Die Befunde mit Metastasendiagnose sind häufiger bei Patienten, die älter als 46 Jahre sind. Von ihnen waren 84 Prozent betroffen. Eine weitere große diagnostische Herausforderung für HNO-Chirurgen, im Zusammenhang mit der Metastasierung, ist das CUP-Syndrom. Für zwei Prozent der Patienten dieser Studie war als Vorerkrankung ein bereits diagnostiziertes CUP-

Syndrom bekannt, während eine neue Diagnose in elf Fällen (4,4%) gestellt wurde. Im Allgemeinen kann die Art der detektierten Metastasen häufig zusätzliche Informationen über den Primarius liefern.

SCC rangierte auf dem ersten Platz unter den verschiedenen Unterkategorien der Metastasen (27,1%). Die Patienten aus der Adenokarzinom-Gruppe machten zwei Prozent aus. In der Studie von Bhatt (2000) [16] betrug der Anteil der SCC-Metastasen 50 Prozent, während ein Adenokarzinom in nur 14,7 Prozent der Fälle festgestellt wurde.

SCC-Metastasen finden sich oftmals bei Patienten mit klassischen Risikofaktoren, wie Alkohol- und Nikotinabusus, in der Vorgeschichte. Allgemein bekannt ist die Assoziation von vielen HNO-Plattenepithelkarzinomen mit HPV. Daher sollte im Falle eines HPV-Nachweises bei Verdacht auf CUP-Syndrom die Suche nach dem Primarius im Bereich des Oropharynx intensiviert werden. Da SCC der häufigste Subtyp von zervikalen Metastasen ist, wird in solchen Fällen eine sorgfältige Untersuchung der Schleimhaut des Zungengrundes und der Tonsillen durchgeführt. Das sind die Prädilektionsstellen für die Lokalisation eines okkulten oberflächlich wachsenden SCC [63], während in Asien der Fokus auf den Nasopharynx gerichtet werden sollte [10]. Eine zusätzliche Tonsillektomie wird im Falle eines negativen panendoskopischen Befundes empfohlen [51]. Etwa 25 Prozent der primären Tumoren werden an diesem Ort [75; 37] gefunden. Für diese Patienten sind Stufenbiopsien von der Basis der Zunge, des Nasopharynx und Sinus piriformis zu entnehmen [64; 93]. Die zunehmende Häufigkeit vom kutanen SCC macht das Auftreten von lokoregionalen Lymphknotenmetastasen in der Ohrspeicheldrüse sowie in den oberen Levels des Halses sehr wahrscheinlich. Eine gründliche klinische Prüfung der sonnenexponierten Körperpartien wie der Ohr- und Kopfhaut ist wichtig. Werden suspekte Lymphknoten in Level V gefunden, ist die Untersuchung der Haut des Halses und des Oberkörpers ebenso indiziert.

In einigen Studien wird das Auftreten von zervikalen Metastasen in Form von zystischen Massen berichtet. Dies kann sich auf Metastasen vom Plattenepithelkarzinom, Schilddrüsenkarzinom und Melanom [103] beziehen. Im Allgemeinen wird postuliert, dass sogenannte branchiogene Karzinome zystische Veränderungen im Hals repräsentieren [10]. Darüber hinaus bilden bestimmte SCCs der Tonsillen eher zystische Metastasen [49; 30]. Kürzlich wurde eine Untergruppe zystischer SCC beschrieben, die trotz klassischer Risikofaktoren oft nicht auftritt und im Zusammenhang mit HPV-assoziierten SCC steht.

Eine Infiltration der Halslymphknoten mit Metastasen eines Adenokarzinoms kann in jedem Level auftreten. Die Metastasierung von Karzinomen der Speicheldrüsen, darunter auch die kleinen submukösen Speicheldrüsen, kann in den Levels I-III nachgewiesen werden.

Metastasierungen in Level IV und V können mit primären Karzinomen unterhalb des Schlüsselbeins (Lungenkrebs, Brustkrebs, Prostatakrebs und Karzinome des Magen-Darm-Trakts) assoziiert sein. Patienten mit CUP-Syndrom und Adenokarzinom sind selten (2% insgesamt in dieser Studie) [89]. Bei solchen Patienten ist eine CT-Untersuchung der Lunge und des Bauchs, Mammografie, Ultraschall der Schilddrüse und Speicheldrüsen, urologische Untersuchungen einschließlich Bestimmung der PSA-Serum-Werte bei Männern und CEA indiziert [10]. Eine PET-CT-Untersuchung hat eine Erkennungsrate von 57 Prozent in solchen Fällen [73]. Darüber hinaus können die Histopathologen weitere immunhistochemische Analysen des Gewebes durchführen und einen Beitrag zur Differenzierung unterschiedlicher Adenokarzinome leisten [35; 20].

An dritter Position der vorliegenden Statistik waren die Metastasen mit Primärtumor in der Schilddrüse zu finden. Follikuläre und papilläre Karzinome wurden gemeinsam in einer Gruppe ausgewertet. Sie wurden in 5,17 Prozent der Fälle diagnostiziert. Eine weitere Studie aus einem Entwicklungsland berichtete über eine ähnliche Inzidenz mit 8,8 Prozent [16]. Gut differenzierte Schilddrüsenkarzinome haben ein sehr charakteristisches Aussehen. Die Histopathologen können Antikörper gegen Thyreoglobulin (z.B. TTF-1) einsetzen und somit weitere Hinweise zur Differentialdiagnose geben. Beim Vorliegen von Lymphknotenmetastasen eines Schilddrüsenkarzinoms ist die Durchführung einer selektiven Neck Dissection ohne Resektion der V. jugularis mit Erhalt von N. accessorius und M. sternocleidomastoideus indiziert, nachfolgend Ablation der funktionellen Schilddrüsenreste mit radioaktivem Jod [10].

Das Melanom rangierte an vierter Position unter den verschiedenen Arten von Metastasen. Bei Patienten ohne Fernmetastasen stellt die modifizierte radikale Neck Dissection bislang die Behandlung der Wahl dar [10]. CUP-Syndrom mit Melanom ist ein extrem seltenes Ereignis. Nur bei einem von 16 Patienten mit CUP-Syndrom in dieser Kohorte wurde diese Kombination diagnostiziert. Eine zusätzliche Bildgebung in solchen Fällen scheint nur einen begrenzten Wert für die Erkennung des Primärtumors zu haben [89].

Eine Manifestation vom anaplastischen Karzinom als Lymphknotenmetastasen kann entweder von SCC oder vom Adenokarzinom im Kopf-Hals-Bereich hervorgerufen werden. Falls kein Primarius gefunden wird, ist ein solcher Zustand ein Teil des klassischen CUP-Syndroms mit einer sehr schlechten Prognose. Doch auch in diesen Fällen könnte eine selektive Neck Dissection kombiniert mit Strahlentherapie zu einer guten Palliation und sogar zu verlängerter Überlebenszeit führen.

5.6 Lymphom

Die Diagnose eines Lymphoms wurde in 16,3 Prozent aller Fälle dieser Studie gestellt. Über eine ähnliche Inzidenz (16%) wird in einer Studie über Lymphknoten aus den Industrieländern [66] berichtet. Schafernak et al. (2003) [88] berichteten von einer niedrigen Lymphominzidenz, von weniger als zehn Prozent. Studien aus Entwicklungsländern zeigen höhere Inzidenzen pathologischer Zustände des blutbildenden Systems mit 26 bis 44 Prozent [1; 5; 79]. Das Hodgkin-Lymphom macht etwa 15 Prozent aller Lymphome [87] aus. In der vorliegenden Studie wurde HL in 17 Prozent und NHL in 83 Prozent der Fälle gefunden. Savage et al. (2008) berichteten in ihrer Studie [87], dass das folliculäre Lymphom zu den häufigsten NHL Unterentitäten mit einem Anteil von 26 Prozent zählt. DLBC rangierte auf Platz zwei mit einer Inzidenz von 24 Prozent. In der vorliegenden Studie wurde DLBC bei 26,5 Prozent der Patienten diagnostiziert, während das folliculäre Lymphom in 14,7 Prozent der Fälle präsent war.

Die Behandlung von EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen gewinnt zunehmend an Bedeutung, insbesondere im Rahmen von Transplantationen, wenn EBV-freie Organrezipienten eine posttransplante EBV-Infektion zeigen. In dieser Kohorte war lediglich ein Patient mit einem derartigen DLBC vertreten. Der pathogene Mechanismus erklärt sich durch die iatrogene Immunsuppression, die die virusspezifische zytotoxische T-Zell-Antwort in vivo hemmt [47; 52]. Khanna et al. (1999) entwickelten ein Protokoll zum Aktivieren der autologen EBV-spezifischen T-Zell-Linien der gleichen Patienten, die eine deutliche EBV-Spezifität und keine Alloreaktivität gegen die Alloantigene des Spenders aufwiesen. Eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie führt ebenso zur Regression der Lymphadenopathie.

In der vorliegenden Statistik gehörten vier von sechs Patienten mit der Diagnosestellung eines Hodgkin-Lymphoms zu der Gruppe der jungen Erwachsenen. Laut Dowd et al. (1994) [22] ist HL eine der häufigsten Krebsarten, die bei jungen Erwachsenen vorkommen. Zu den Symptomen gehören die Präsenz schmerzloser gummiartiger Lymphknoten, die B-Symptomatik und der seltene alkoholinduzierte Lymphknotenschmerz. Die Art der Lymphknotenvergrößerung beim NHL ist ähnlich wie bei Morbus Hodgkin. Allerdings scheint die Lymphadenopathie in NHL-Patienten häufig generalisiert aufzutreten [87; 22]. Sobald ein Lymphom diagnostiziert wird, sollte das weitere Staging der Krankheit durch die Veranlassung

von Leber- und Nierenfunktionstests, CT von Thorax, Abdomen und Becken, peripherem Blutausstrich und einer Knochenmarkpunktion eingeleitet werden.

5.7 Granulomatöse Lymphadenitis

Die granulomatösen Lymphläsionen kommen in den Industrieländern eher selten vor. In der vorliegenden Studie lag die Inzidenz der Tuberkulose bei zwei Prozent. Zwei der betroffenen fünf Patienten stammten aus Entwicklungsländern. Knöbber et al. (1985) [48] fanden in ihrer Studie eine erhöhte Prävalenz der tuberkulösen Lymphadenitis bei Patienten ausländischer Herkunft. Der Versand vom Biopsiematerial zur bakteriologischen Analyse erscheint überflüssig, es sei denn, der Patient weist einen entsprechenden Migrationshintergrund auf. Denn weitere wichtige Informationen, die das Gewebe liefern könnte, würden möglicherweise verloren gehen. Außerdem gelingt die histologische Identifizierung mit der Ziehl-Neelsen-Färbung in lediglich 25 Prozent der Fälle [48].

Die zunehmende Häufigkeit von AIDS wird heutzutage in Verbindung mit einer steigenden Inzidenz der tuberkulösen Lymphadenitis gebracht. Die vorliegende Statistik spiegelt jedoch nicht den aktuellen Anstieg der HIV-ähnlichen tuberkulösen Lymphadenopathie wider und zwar aus folgenden Gründen. Erstens werden in dieser Studie nur Ergebnisse aus durch HNO-Ärzte indizierten Lymphknotenexstirpationen ausgewertet, die die Häufigkeit der zervikalen Lymphadenopathie in der Allgemeinbevölkerung wiedergibt. Zweitens ist eine Lymphadenopathie eine häufige Begleiterkrankung einer HIV-Infektion und wird nur bei Verdacht auf sekundäre Pathologie abgeklärt. Drittens ist die AIDS-Inzidenz in Südwestdeutschland nicht so hoch wie in anderen Regionen der Welt.

Die histologische Differenzierung zwischen Tuberkulose und Läsionen einer Tuberkulose ist äußerst schwierig, insbesondere beim Vorliegen von chronisch-produktiven Entzündungen. Die für eine Tuberkulose typischen Veränderungen mit kaseöser Nekrose sind im Fall einer Sarkoidose nicht zu beobachten. Zusätzlich zu der histologischen Beurteilung sind für eine sichere Diagnose und zur Vervollständigung der klinischen Symptomatik ein Thorax-CT, die Erfassung typischer Hautveränderungen und von Manifestation in den inneren Organen sowie Blut- und Serumuntersuchungen erforderlich.

5.8 Abszess

Die Inzidenz der abszedierenden zervikalen Lymphadenitis ist in der Region der vorliegenden Studie gering. Einige Autoren empfehlen unter anderem eine sorgfältige Einschätzung ähnlicher Befunde. Bhatt et al. (2006) [16] warnen, dass dieses Erscheinungsbild, ob azellulär oder begleitet durch neutrophile Granulozyten (suppurativer Abszess), fehldiagnostiziert werden kann. Bei diesen Patienten sei auch die Diagnose einer Tuberkulose trotz des Fehlens eines epitheloiden Granuloms möglich.

5.9 Morbus Castleman

Nur ein Fall mit Castleman-Syndrom wurde in dieser Studie gefunden. Das Syndrom wurde nach seinem Erstbeschreiber benannt und ist auch als angiofollikuläre Lymphknotenhyperplasie bekannt [18; 44]. Nachdem anfänglich nur die mediastinale Manifestation beschrieben wurde, folgten später die übrigen Manifestationsregionen [44; 84]. Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt, vermutet werden verschiedene Erreger, immunologische Reaktionen auf Viren oder Medikamente [94]. Eine FNAC wird zur Diagnosestellung nicht empfohlen. Geeigneter ist die Lymphadenektomie, die nicht nur in diagnostischer sondern auch in kurativer Hinsicht durchgeführt werden kann [84]. Eine Therapie mit Kortikosteroiden wird ebenso durch Hartmeier et al. (1997) empfohlen. [34]. Allerdings ist eine Operation für eine vollständige Abheilung indiziert [23].

5.10 Nekrotisierende Lymphadenitis

Die nekrotisierende Lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto-Krankheit) betrifft in erster Linie die zervikalen Lymphknoten und hat einen selbstlimitierenden klinischen Verlauf [80]. Eine geringe Rückfallrate von 3,3 Prozent wird beobachtet [70]. Die Krankheit wurde zuerst bei Patienten asiatischer Herkunft beschrieben, ist jedoch nicht auf diese Herkunft begrenzt [14]. Die Krankheit wird vorwiegend bei Frauen diagnostiziert und hat eine unbekannte Ätiologie. Als Ursache wird in den meisten Fällen eine Infektion angenommen. Nachweise zahlreicher Erreger wurden erbracht: EBV, humanes Herpesvirus 6 und 8, Parvovirus B-19, humanes T-Zell-lymphotropes Virus, HIV, Toxoplasma gondii und Yersinia enterocolitica [80]. Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen liegen oft im Normbereich. Pandey et al. (2002) beschrieben als typisches, pathohistologisches Muster fleckige Nekrosen ohne polymorphkernige Leukozyteninfiltration [80]. Darüber hinaus zeigen die Nekrosen

prominente karyorrhaktische Reste, Immunoblasten, Histiocyten sowie plasmazytoide T-Zellen / Monozyten. Die pathologischen Merkmale können ein Lymphom imitieren. In einigen Fällen kann die nekrotisierende Lymphadenitis aufgrund des variablen Grades der mikroskopischen Nekrose sowie des Auftretens von atypischen Histiocyten, die mit den kleinen und großen Follikelzellen verwechselt werden können, als NHL fehldiagnostiziert werden. Das Fehlen von Granulozyten und Plasmazellen kann jedoch in der Regel die Differenzierung von Kikuchi-Krankheit von lymphatischen Läsionen ermöglichen. Die morphologische Differenzierung von SLE kann in einigen Fällen ebenso problematisch sein. Eine spontane vollständige Rückbildung der Symptome setzt in der Regel innerhalb von vier Monaten ein [14].

5.11 Anamnestiche Prädiktoren für Malignität

Mehrere Studien haben bereits das zunehmende Alter als Prädiktor für die Malignität bei zervikaler Lymphadenopathie bestätigt. Im Vergleich zu der benignen Gruppe war das Alter in der malignen Gruppen signifikant höher. In dieser Statistik wurde Folgendes errechnet: Für jedes Jahr, um das sich das Alter erhöht, ergibt sich eine Zunahme der Malignitätsrate um 3,7 Prozent (OR = 1,037, 95% CI: 1,019-1,055). Eine britische, sehr umfassende multidisziplinäre Studie über die zervikale Lymphadenopathie lieferte ähnliche Ergebnisse und berichtete über die Zunahme der Malignität-Odds von 1,05 für alle zehn Jahre (OR = 1,050, 95% CI: 1,04 - 1,07) [19]. Aus diesen Ergebnissen wird deutlich, dass das Alter zur Dignitätsermittlung allein nicht ausreichend ist. Vielmehr sollten so viele Prädiktoren wie möglich statistisch bestimmt und diese als Gesamtkonzept interpretiert werden.

Die vorliegende logistische Regression konnte das Geschlecht als Risikofaktor für die maligne zervikale Lymphadenopathie nicht bestätigen. Die gleiche Aussage traf das Regressionsmodell von Vassilakopoulos et al. (2000) [105]. Die klassische Studie über Lymphknotenbiopsien von Lee et al. (1980) [54] zeigte ebenso keinen Einfluss des Geschlechts auf die Assoziation mit einer benignen oder malignen Diagnose. Dies wurde auch von Antony et al. (1983) [6] in ihrer klinisch-pathologischen Analyse aus Großbritannien bestätigt. Im Allgemeinen neigen Frauen eher dazu, Hausarztbesuche und ihre diagnostischen Dienstleistungen in Anspruch zu nehmen [15]. Dies kann eine schützende Rolle in der weiblichen Gruppe spielen und könnte zum Teil den bereits ermittelten Zusammenhang zwischen Geschlecht und Malignität bei idiopathischer zervikaler Lymphadenopathie in einigen Studien [19] erklären.

Die anamnestiche Erfassung einer onkologischen Vorerkrankung konnte als ein signifikanter Prädiktor für die Malignität in dieser Statistik identifiziert werden. Dieser Zusammenhang

wurde ebenso durch Schafernak et al. (2003) [88] beschrieben. Sie stellten zudem fest, dass im Falle negativer Befunde nach Durchführung einer Lymphknotenzytologie bei onkologischen Patienten eine große Wahrscheinlichkeit besteht, in darauffolgenden Lymphknotenextripationen metastatische Absiedlungen in den vergrößerten Lymphknoten nachzuweisen. Es wird weiterhin betont, dass diese Informationen von entscheidender Bedeutung sind und somit die Indikationsstellung für eine Lymphknotenextripation zur weiteren Abklärung gegeben ist.

In der vorliegenden Statistik war die häufigste, bereits therapierte onkologische Erkrankung ein Tumor im Kopf-Hals-Bereich. Die Inzidenz der Metastasierung variiert von etwa einem Prozent bei kleinen Karzinomen der Glottis bis zu über 75 Prozent in Hypopharynxkarzinomen [57; 7]. An zweithäufigsten sind die Metastasen eines Bronchialkarzinoms, die üblicherweise in den Level IV-V auftreten. Auch in anderen Studien waren die Metastasen von Primärtumoren der Lunge nach der Gruppe der Kopf-Hals-Tumore am häufigsten zervikal metastasiert [33; 6; 62]. HNO-Tumore, Lungenkrebs und Melanome zusammen sind in Deutschland für annähernd ein Viertel aller neuen Krebserkrankungen bei Männern und für knapp ein Achtel bei Frauen verantwortlich [39].

Für die generalisierte Lymphadenopathie wurde auch eine hohe Signifikanz bezüglich ihrer Assoziation zu Malignität ermittelt. Chau et al. (2003) [19] haben eine adjustierte Odds Ratio von 6,41 (95% CI: 2,82 - 14,58) errechnet, die sogar ein wenig höher als die Zahlen in dieser Studie ist (OR = 4,37, 95% CI: 2,027-9,429). Das Verhältnis Lymphom zur Metastasen war in diesem Pool 1,17: 1. Dies weist darauf hin, dass bei Patienten mit vergrößerten Lymphknoten in anderen Regionen nicht nur eine Erkrankung des blutbildenden Systems wahrscheinlich ist. Eine diffuse Metastasierung aufgrund anderer onkologischer Erkrankungen scheint ebenso wahrscheinlich zu sein. Verhältnisse mit einem größeren Anteil an Metastasen wurden ebenfalls berichtet [79].

Die vorliegende Studie fand heraus, dass aus den anamnestischen Angaben über die Dauer einer Schwellung keine Schlussfolgerung über die Dignität der zervikalen Schwellung gezogen werden kann. Die maximale Dauer einer Schwellung betrug drei Jahre mit einem Median von acht Wochen. Die gleichen Zahlen wurden auch von Abba (2002) [1] in seiner retrospektiven Studie für Lymphadenopathie bei Erwachsenen berichtet. Einige Statistiken belegen, dass die Dauer bei malignen Erkrankungen erheblich länger sein kann [78; 82]. Im Gegensatz dazu wurde wiederum in anderen Studien eine kürzere Dauer in der malignen Gruppe beobachtet [42]. In der Regel kommt es zu einer raschen Zunahme der Tumorgröße, möglicherweise bei

entzündlichen (EBV, Sarkoidose) oder neoplastischen Erkrankungen sowie bei Tumoren mit einer hohen Proliferationsrate (Lymphom, Lungenkrebs).

Die begleitenden Schmerzen sind in der Regel ein Ergebnis des Entzündungsprozesses oder der Vereiterung. Allerdings kann dies auch eine Folge der Blutung in der nekrotischen Mitte eines malignen Lymphknotens sein [27]. Die vorliegende Statistik bestätigt, dass die Anwesenheit bzw. Abwesenheit von Schmerzen nicht zuverlässig gutartige von malignen Lymphknotenschwellungen unterscheiden kann.

Diverse rheumatische Erkrankungen, eine Tuberkulose, weitere unspezifische Infektionen oder maligne Erkrankungen können durch unspezifische Symptome, wie allgemeine Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Fieber oder Nachtschweiß, begleitet werden. Die vorliegende Analyse fand keinerlei statistische Korrelation zwischen konstitutionellen Symptomen und der Dignität der zervikalen Lymphadenopathie. Sowohl gutartige als auch maligne Befunde lagen für Patienten unabhängig des Spektrums ihrer unspezifischen Beschwerden vor. Dennoch kann eine umfassende Anamnese dem Arzt einen Hinweis auf die zugrundeliegende Erkrankung geben. Fieber trat häufiger bei Patienten mit gutartigen Ursachen auf, während ein großer Gewichtsverlust überwiegend für Patienten aus dem malignen Pool dokumentiert wurde. Das seltene, aber pathognomonische Pel-Ebstein-Fieber kann als charakteristisch für ein Hodgkin-Lymphom betrachtet werden, während die typischen Fieberkurven für bakterielle oder virale Infektionen ebenso Anhaltspunkte für die zugrundeliegende Ätiologie geben können.

5.12 Daten aus der klinischen Untersuchung

Die begrenzte Verschiebbarkeit verdächtiger Halslymphknoten ist in dieser Analyse statistisch signifikant zu der zugrunde liegenden Malignität. Diese Aussage korrespondiert mit den publizierten wissenschaftlichen Ergebnissen in der Literatur [78]. Die Lymphknoten mit harter Konsistenz sind typisch im Falle einer Krebsinfiltration, die Lymphknoten mit gummiartiger Konsistenz sind ein Signal für Lymphome, während die weich-palpablen Lymphknoten am ehesten bei verschiedenen Infektionen zu finden sind.

Die anatomische Lage eines vergrößerten Lymphknotens am Hals kann hilfreich bei der Abklärung seiner Ätiologie sein. Sowohl das uni- als auch das bilaterale Auftreten von lymphatischen Läsionen hat keinen prädiktiven Wert für die Dignität der Lymphadenopathie. In der aktuellen Kohorte wurden mehr gutartige als maligne Läsionen aus Level II ($p < 0,001$)

exstirpiert, während die Malignitätsrate in Level IV und V signifikant höher war ($p < 0,001$). Im Allgemeinen können Metastasen in jedem beliebigen Level vorgefunden werden. Metastasen von einem unbekanntem Primärtumor befinden sich oftmals in Level II (fünf von sieben Fällen mit bekanntem CUP-Syndrom in dieser Kohorte) [10] und treten in zehn Prozent der Fälle bilateral auf [25]. Lymphatische Läsionen in den Levels I-III haben ihren Ursprung häufig in einem primären SCC in der Schleimhaut des oberen Aerodigestivtraktes, während Metastasen in den Lymphknoten in Levels IV und V oft aus dem proximalen Ösophagus, der Lunge, der Schilddrüse oder anderen Körperpartien stammen [50; 65]. Vergrößerte Lymphknoten in Level II und V sind typisch für Nasen-Rachen-Krebs. Lymphknoten im Ohrspeicheldrüsenbereich mit metastatischen Absiedlungen kommen bei Patienten mit Hautkrebs vor und sollten von primären Parotistumoren differenziert werden. Level I scheint häufig Metastasen von primären Karzinomen der Gl. submandibularis zu enthalten.

Level V hat mit 71,1 Prozent die höchste Inzidenz maligner Lymphknoten in dieser Studie. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von McHenry et al. (1999) [62] veröffentlicht. In der Studie von Fitjen (1988) [28] hatten 90 Prozent der Patienten, die älter als 40 Jahre waren, einen malignen Befund in diesem Level. Die Durchführung des Valsalva Manövers mit gleichzeitiger Palpation der Supraklavikulargrube erhöht unter anderem die Chance klinisch relevante Lymphknoten zu entdecken. Im Jahre 1848 beschrieb Rudolf Virchow die Möglichkeit, dass das Magenkarzinom oder Karzinome abdominalen Ursprungs in den linken supraklavikulären Lymphknoten metastasieren [68]. Aus diesem Grund wird der vergrößerte linke supraklavikuläre Lymphknoten auch Virchow'sche Drüse genannt und mit Bauch- und Beckentumoren in Verbindung gebracht. Der Weg der Tumorzellausbreitung beginnt in den Lymphgefäßen des Unterleibs und führt zum Ductus thoracicus im hinteren Mediastinum. Bei der Einmündung des Ductus in die linke Vena subclavia können die metastatischen Zellen in umgebende Lymphknoten eindringen. Metastasen in den rechten supraklavikulären Lymphknoten stammen vorrangig aus Lungentumoren, Mammakarzinomen oder Lymphomen [62]. Deshalb scheint eine Routineabklärung für Bauch- und Beckentumore in solchen Fällen überflüssig zu sein.

5.13 Daten aus der Ultraschalluntersuchung

Die zervikalen Lymphknoten können mit modernen Ultraschallgeräten ab einem Durchmesser von etwa zwei bis drei Millimeter [36] nachgewiesen werden. Die Ultraschalluntersuchung ist

die Methode der Wahl für ihre Beurteilung, kann aber auch verwendet werden, um die Lymphknotenpunktionen zu steuern.

Die Daten aus der Literatur in Bezug auf die normale Größe eines Lymphknotens variieren stark. Zu Beginn der Erforschung der sonografischen Beurteilung der Lymphknotenläsionen wurde die Größe als ein wichtiger Indikator für die zugrundeliegende Malignität betrachtet. In einer retrospektiven Studie mit 215 Erwachsenen mit ungeklärter Lymphadenopathie erhielt kein Patient mit einer Lymphknotengröße kleiner als zehn Millimeter einen malignen Befund, während für acht Prozent von ihnen mit einer Lymphknotengröße von zehn bis 15 Millimeter ein maligner Befund vorhanden waren [82]. Die logistische Regression der vorliegenden Arbeit identifizierte den zunehmenden Durchmesser als Prädiktor für eine zugrundeliegende Malignität. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen dem malignen und gutartigen Pool. Die Malignitätsrate stieg um fünf Prozent mit jedem Millimeter, um den die Größe des Lymphknotendurchmessers stieg (OR = 1,05, 95% CI 1,010-1,096). Diese Schlussfolgerungen könnten nur schwierig in der Praxis angewendet werden, da das präzise Ausmessen je nach klinischer Erfahrung und Individualität variiert. Van den Brekel et al. (1998) schlug einen Cut-Off von neun Millimetern für einen subgastrischen Lymphknoten [104] und von acht Millimetern für zervikale Lymphknoten vor. In der nachfolgenden Studie zeigten sie, dass der minimale axiale Durchmesser von sieben Millimetern einen optimalen Kompromiss zwischen der Sensitivität und Spezifität für die Region der V. jugularis externa und einer von sechs Millimetern für die übrigen zervikalen Bereiche darstellt. Dennoch kann die Lymphknotengröße nicht als absolutes Kriterium für Malignität betrachtet werden, da eine fokale maligne Infiltration in Lymphknoten mit normaler Größe ebenfalls möglich ist.

Um eine Aussage über die Dignität einer Lymphläsion treffen zu können, sollte das Verhältnis zwischen der Länge eines Lymphknotens und des Querschnittsdurchmessers (Solbiati-Index) berücksichtigt werden. Ein Solbiati-Index > 2 ist typisch für gutartige Veränderungen, während ein Lymphknoten mit einem Index gleich 1 einen Hinweis auf eine mögliche maligne Grunderkrankung gibt [99]. Der Cut-Off für maligne Läsionen war in der vorliegenden Statistik 1,15 mit einer Sensitivität von 52 Prozent und eine Spezifität von 80 Prozent, während der Cut-Off-Punkt für gutartige Befunde bei 1,75 mit einer Sensitivität von 20 Prozent und einer Spezifität von 91 Prozent lag. Schulte-Altendorneburg et al. (2003) [90] sahen den Cut-Off für benigne Lymphknoten bei 2,4 und für maligne bei 1,5. Die Anwendung dieser Parameter als einziges Kriterium zur Differenzierung von malignen und benignen Ursachen ist nicht ausreichend. Steinkamp et al. (1995) [99] ermittelten eine hohe Anzahl von falsch-positiven

Befunden bei der Anwendung des Solbiati-Index, insbesondere bei Lymphknoten mit einem Durchmesser von 8,5 bis zehn Millimeter. Daher sollte dieser Parameter nur für Lymphknoten größer als zehn Millimeter verwendet werden.

Die Form einer Lymphläsion wurde statistisch signifikant mit den malignen Ursachen einer zervikalen Lymphadenopathie assoziiert. Die Präsenz einer runden Form ist ein alarmierendes Zeichen für eine zugrunde liegende Malignität ($p < 0,001$). In dieser Kohorte waren 70,7 Prozent der runden Lymphknoten durch eine maligne Erkrankung infiltriert. Die runde Form entsteht wahrscheinlich dadurch, dass die malignen Zellen den Lymphknoten an unterschiedlichen Stellen infiltrieren und durch ihre Proliferation die Form von oval zu rund verändern. Dennoch ist die Form eines Lymphknotens allein kein Kriterium für Malignität.

Auch das Fehlen eines Hilus war in der vorliegenden Studie ein alarmierendes Zeichen für eine maligne Erkrankung. Diese Aussage ist statistisch signifikant (OR = 7,1, 95% CI 3,516 - 14,360) und entspricht Ergebnissen in der Literatur. Ying et al. (1996) [110], die Studien mit großen Fallzahlen veröffentlichten, berichteten über eine unterscheidbare Hilusstruktur in 75 – 100 Prozent aller Lymphknoten mit benigner Diagnose. Die entsprechenden Ergebnisse aus der vorliegenden Kohorte ergeben 82 Prozent. Solbiati et al. [95] fanden in einer Studie heraus, dass lediglich vier Prozent aller mit Metastasen infiltrierten Lymphknoten eine Hilusstruktur aufwiesen. Bei tuberkulösen Lymphknotenläsionen ist oft keine Hilusstruktur zu erkennen [3]. Eine unregelmäßige Begrenzung als Zeichen einer Kapselinfiltration ist spezifisch für Lymphknotenmetastasen und korreliert auch mit der zugrundeliegenden Malignität [84]. Die vorliegende logistische Regression identifiziert diese Variable als wichtigen Prädiktor für eine maligne Erkrankung (OR = 2,42, 95% CI 1,20 - 4,89). Dieses Phänomen wird mit unspezifischen Entzündungsreaktionen in der Lymphknotenumgebung assoziiert. Jedoch scheinen sich maligne, infiltrierte Lymphknoten stark von ihrer Umgebung hervorzuheben, sofern kein infiltratives Tumorwachstum in der Umgebung stattfindet. Die Hervorhebung beruht vermutlich auf der erhöhten Impedanz des Tumor-infiltrierten Lymphknotens im Vergleich zum umgebenden Gewebe.

Die statistische Auswertung der morphologischen Merkmale Homogenität und Echogenität zeigte, dass keinerlei Signifikanz zwischen den Variablen und der Dignität eines suspekten Lymphknotens besteht. Zervikale Lymphknoten mit metastatischen Absiedlungen erscheinen hypoechogen im umgebenden Muskelgewebe [4; 110]. Eine Ausnahme scheint eine Gruppe von Schilddrüsenkarzinomen zu sein, die mitunter ein echogenes Bild bieten. Schilddrüsenkarzinome produzieren in den Metastasen Thyreoglobulin, dessen Akkumulation die Läsion echogen erscheinen lässt. Deshalb sollte nach Erfassung solcher Befunde im Kopf-

und Halsbereich eine Diagnostik der Schilddrüse durchgeführt werden, um mögliche Primärtumore der Drüse auszuschließen.

Die Signifikanz der Inhomogenität der inneren Struktur konnte durch die multivariate logistische Regression nicht bestätigt werden. Weiterhin hängt die Homogenität eines Lymphknotens von verschiedenen Faktoren ab. Erstens unterliegt die Bewertung dieses Merkmals der subjektiven Einschätzung des Arztes. Zweitens trägt die Qualität des Ultraschallgeräts entscheidend zur genauen Differenzierung bei. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Studien [2].

Der Nachweis von Konglomeraten ist ein sehr ernst zu nehmender Hinweis auf eine zugrunde liegende maligne Erkrankung ($p < 0,001$). Konglomerate sind sowohl in Fällen von Lymphomen als auch bei Metastasen zu sehen. Vermutlich entstehen sie durch eine Verschmelzung aufgrund perinodaler Entzündungsreaktion. Darüber hinaus können Konglomerate in Patienten nach einer Strahlentherapie [110; 4] gefunden werden.

In der vorliegenden Statistik war die qualitativ ausgewertete Perfusion (von leicht bis stark) im Doppler-Modus mit einer steigenden Malignitätsrate signifikant assoziiert ($p < 0,001$). Auch in anderen Studien wird die Perfusion als kontinuierliche Variable unter Verwendung anderer Variablen, wie dem spezifischen Widerstand (RI), dem Pulsatilitätsindex (PI), der enddiastolischen Geschwindigkeit (EDV) und der systolischen Spitzengeschwindigkeit (PSV), beschrieben. Im Vergleich zu benignen Lymphknoten zeigten die malignen Läsionen höhere Werte von RI und PI [91]. Diese Tatsache wurde durch den erhöhten peripheren Widerstand der Gefäße sowie durch deren Kompression durch die zunehmende Anzahl von Tumorzellen verursacht. Steinkamp et al. (1994) [97] verwendeten einen PI-Cut-Off von 1,6 und RI-Cut-Off von 0,8 und berichteten, dass die Differenzierung zwischen reaktiver Hyperplasie und Metastasierung mit einer Genauigkeit von 96 Prozent zu bestimmen war. Über die Variablen EDV und PSV existiert lediglich eine geringe Anzahl von Studien, in denen, je nach Autor, unterschiedliche Cut-Offs gesetzt wurden.

Die Assoziationen zwischen den histologischen Diagnosen und den Unterschieden im Perfusionsmuster wurden nicht näher untersucht. Im Allgemeinen erscheinen reaktive Lymphknoten mit einer erhöhten zentralen Perfusion des Hilus, während die mit Metastasen infiltrierten Lymphknoten eine erhöhte periphere Vaskularisation aufweisen [97]. In malignen Lymphläsionen beruhen die Veränderungen im Durchblutungsmuster auf der Verzerrung oder Beschädigung der vorhandenen Gefäßstrukturen durch die infiltrierenden Tumorzellen sowie durch das Wachstum von aberranten Versorgungsgefäßen in der Peripherie des Tumors [72; 102]. In der vorliegenden Statistik wurden Flusssignale auch als punktförmige Muster in der

Peripherie einiger gutartiger reaktiver Knoten erkannt und als leicht perfundiert kategorisiert (40%). Der Ursprung dieses Phänomens scheint die Erweiterung der normalen Arteriolen in der Kapsel eines Lymphknotens oder die Verbreitung der distalen Äste der normalen Arteriolen zu sein. Na et al. (1997) [72] warnten davor, dass eine erhöhte Durchblutung im umliegenden Gewebe aufgrund einer akuten Entzündung das abnormale Muster der peripheren Durchblutung in reaktiven gutartigen Raumforderungen imitieren kann.

5.14 Daten aus den Laboruntersuchungen

In dieser retrospektiven Analyse fanden sich Patienten mit pathologischen hämatologischen Laborwerten sowie Leber- und Nierenfunktionswerten, die jedoch nicht richtungsweisend waren. Eine Ausnahme bildeten eine vorliegende Thrombozytopenie sowie erhöhte Werte von LDH und CRP, die statistisch signifikant mit maligner Ursache der zervikalen Lymphadenopathie assoziiert waren. Allerdings könnte dies an einem Bias by selection liegen. Die Mehrheit der Fälle in dieser Studie wurde mit atypischer Lymphadenopathie von einem externen, meist internistischen Arzt in die HNO-Abteilung eingewiesen. Darüber hinaus kommen in die HNO-Kliniken wenige Patienten mit idiopathischer Lymphadenopathie, die vor allem in den internistischen Abteilungen abzuklären ist. In den internistischen Fällen kommen pathologische Ergebnisse häufiger vor. So kann die Differentialdiagnose durch weitere Laboruntersuchungen oder Biopsien aus anderen Körperregionen eingegrenzt werden. Allerdings könnte eine Erhöhung der Patientenzahl einige weitere signifikante Korrelationen aufzeigen. Ähnliche Ergebnisse berichteten Oguz et al. (2006) [78], die in ihrer Studie feststellten, dass erhöhte Werte von LDH, CRP, Harnsäure und BSG mit einer zunehmenden Wahrscheinlichkeit für eine zugrundeliegende Malignität korrelieren.

Die erhöhten CRP-Werte waren in der vorliegenden Arbeit signifikant mit zugrundeliegender Malignität assoziiert ($p = 0,001$). In einigen Studien wurden Daten zur Assoziationen eines erhöhten Serum-CRP-Spiegels mit einigen Krebsarten berichtet, wie das kolorektale Karzinom [30; 39] und das Bronchialkarzinom [12]. Die Immunantwort des Körpers infolge des Tumorwachstums kann der Grund für die Erhöhung der CRP-Werte sein [92]. Die Exprimierung von CRP in den Leberzellen wird durch proinflammatorische Mediatoren, wie Interleukin-1, Interleukin-6 und Tumor-Nekrose-Faktor, reguliert, deren Rolle auch bei verschiedenen Krebsarten [53] beschrieben wird. Weiterhin sind erhöhte CRP-Konzentrationen ein Prädiktor für eine schlechtere Prognose für SCC bei Patienten mit Ösophaguskarzinom [29; 77] sowie Oropharynxkarzinom [46]. Außerdem weist eine weitere Studie aus Japan auf eine

erhöhte Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasierung bei Patienten mit Ösophagus-Plattenepithelkarzinom mit 1846T / T Genotyp für CRP hin [69].

Die vorliegende Statistik bestätigte eine signifikante statistische Korrelation zwischen zugrunderliegenden Malignität und erhöhter LDH-Serum-Konzentration ($p < 0,001$). LDH ist ein Enzym, welches die Umwandlung von Laktat in Pyruvat katalysiert. Praktisch alle Zellen im Körper enthalten dieses Enzym. Schreitet die Nekrose durch eine bösartige Erkrankung fort, wird LDH aus den zerfallenen Zellen freigegeben. Beinahe jede Krebsart und viele andere Krankheiten verursachen daher eine Erhöhung des LDH-Spiegels. Deshalb sollte dieser Parameter nicht zur Diagnose einer onkologischen Erkrankung verwendet werden. Allerdings kann die Kenntnis der LDH-Konzentration für die Follow-up-Behandlung von malignen Erkrankungen, wie das NHL oder einige Arten von Leukämie, nützlich sein. Jedoch können erhöhte LDH-Konzentrationen auch bei verschiedenen gutartigen Erkrankungen, wie Anämien oder Lungenkrankheiten, auftreten.

Bei Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen lag häufig eine maligne Ursache für die ungeklärte zervikale Lymphadenopathie (p -Wert = 0,029) vor. Diese Komplikation kann durch eine gestörte Produktion von Thrombozyten im Knochenmark oder durch einen erhöhten Thrombozytenumsatz verursacht werden. Die Freisetzung von thromboplastischem Material aus Tumorzellen oder Makrophagen kann eine DIC verursachen. Dieser Zustand ist eine häufige hämorrhagische Komplikation und gleichzeitig eine große Bedrohung für Tumorpatienten.

5.15 Vorhersageregeln zum Erkennen einer zervikalen Lymphadenopathie maligner Ursache

Ein sehr einfacher, klinischer Risiko-Score zur Identifizierung von Malignität bei unklarer zervikaler Lymphadenopathie konnte in dieser Studie abgeleitet werden. Der Test ist kostenlos, schnell und einfach in der HNO-Behandlungseinheit durchzuführen. Eine ausgezeichnete Sensitivität wurde retrospektiv erreicht (97%), während die Spezifität fair war (75%). Der Anteil der Fälle, die korrekt als gutartig eingestuft wurden, war ebenfalls sehr hoch (NPV = 96%). Für jeden Test gibt es jedoch einen Kompromiss für die beiden Parameter Sensitivität und Spezifität. Werden höhere Cut-off-Punkte ausgewählt, sinkt die Sensitivität, während die Spezifität steigt. Wurde ein höherer Cut-Off-Wert von 4,5 gewählt, konnte eine höhere Spezifität von 77 Prozent erreicht werden. Die Sensitivität würde aber bis auf 95 Prozent fallen. Somit ist ein optimaler Cut-Off-Wert erforderlich, bei dem die beste Kombination der

Sensitivität und Spezifität erreicht wird. Ein Cut-Off-Wert von fünf würde eine Sensitivität von 88 Prozent und eine Spezifität von 90 Prozent liefern. Eine gewisse Überschätzung ist akzeptabel, wenn das Übersehen einer malignen Erkrankung vermieden werden kann. Aus diesem Grund ist der Cut-Off-Wert für maligne Erkrankungen auf vier gesetzt worden. Außerdem hatte ein großer Anteil der Patienten, die als falsch positiv eingestuft wurde, doch eine klinisch relevante Diagnose (60%).

Die Anwendung dieses Scores hat jedoch ihre Grenzen. Diese Studie beinhaltet eine vergleichsweise kleine Gruppe junger Patienten (3-20 Jahre alt). Folglich kann nicht davon ausgegangen werden, wie diese Vorhersageregeln bei jüngeren Patienten funktionieren. Diese Frage verlangt daher zusätzliche Nachforschungen. Außerdem umfasste die vorliegende Statistik nur Patienten, deren Lymphknotenbiopsie nicht durch Allgemeinmediziner, sondern durch HNO-Chirurgen veranlasst wurde. Weiterhin wurden die in dieser Studie ausgewerteten Patienten ausschließlich durch die vorgegebenen Selektionskriterien der Studie ausgewählt. Somit ist das Ausmaß der Anwendung in der Allgemeinpraxis nicht spezifiziert. Abgesehen davon ist Vorsicht bei der semi-quantitativen Interpretation einer Perfusion eines Lymphknotens geboten. Die Unterscheidung zwischen leichter und mäßiger Perfusion kann nur schwer definiert werden. Unter der Bezeichnung „mäßige Perfusion“ sollten Lymphläsionen mit beträchtlichen hilär ausgehenden, baumartigen Verzweigungen von Gefäßen sowie subkapsuläre periphere Gefäße oder Gefäße mit einer chaotischen nicht unbedingt in der Längsachse sichtbaren Struktur zusammengefasst werden. Eine prospektive Validierung dieser klinischen Vorhersageregeln auf eine andere Gruppe von Patienten ist ebenfalls notwendig, um deren Anwendbarkeit bewerten zu können.

Ähnliche Versuche zur Entwicklung von klinischen Vorhersageregeln für die korrekte Diagnose der idiopathischen zervikalen Lymphadenopathie verfolgten auch Liao et al. (2010) und Vassilakopoulos et al. (2000) [56; 105]. Liao et al. erzielten bemerkenswerte Ergebnisse. Jedoch bieten sie eine komplizierte mathematische Gleichung an, die vier Variablen enthält: das Alter, das Verhältnis von kurzem zu langem Durchmesser, die Echogenität und das vaskuläre Muster. Darüber hinaus verwendeten sie spezifische Koeffizienten mit Kommazahlen, die aus der Grundlage der statistischen Verteilung in ihrem geografischen Raum stammen. Die ROC-Kurve für ihren Score zeigte, dass der beste Cut-Off-Punkt 7 war ($AUC = 0,91$; $p < 0,01$). Somit konnte eine Sensitivität von 91,3 Prozent, eine optimale Spezifität von 88,2 Prozent, ein positiver prädiktiver Wert von 67,7 Prozent und ein NPV von 97,4 Prozent [56] erreicht werden. Allerdings bestand ihre Studie aus 108 Fällen und die Proben zur histologischen Untersuchung wurden nur zu 18 Prozent durch den Goldstandard

(Lymphknotenexstirpation) gewonnen. Für die prospektive Validierung wurde eine Gruppe von 81 Patienten ausgewertet, in der eine Sensitivität von 100 Prozent und Spezifität von 88 Prozent erreicht wurden. Ein weiteres mathematisches Modell wurde von Vassilakopoulos et al. (2000) [105] entwickelt, das jedoch die klassischen Merkmale der B-Modussonografie nicht umsetzte. Dennoch gelang es ihnen durch die Anwendung von nur sechs Variablen – die Lymphknotengröße (bestimmt durch Palpation), die anatomische Lage (supraklavikulär vs. nicht-supraklavikulär), das Alter, die Konsistenz (weich, halb hart oder hart) sowie den generalisierten Pruritus - 96 Prozent der Patienten, bei denen eine Biopsie erforderlich war, richtig zu klassifizieren.

5.16 Wartezeiten

Die offene Sprechstunde der ambulanten HNO-Klinik der Universität des Saarlandes war vorteilhaft für die Patienten, da eine rasche klinische Abklärung organisiert werden kann. In der Studie von Chau et al. (2003) [19] absolvierten 50 Prozent der Patienten ihren ersten Klinikbesuch innerhalb von sechs Tagen nach Überweisung vom Hausarzt, während Summerfield et al. (2000) [100] über eine diesbezügliche, durchschnittliche Verzögerung von 3,9 Wochen berichteten.

In der vorliegenden Studie erhielten 50 Prozent der Patienten mit Metastasen das endgültige histologische Ergebnis innerhalb von 17 Tagen nach ihrem ersten Klinikbesuch und 75 Prozent innerhalb von 22 Tagen. In dieser Zeit wurden sämtliche Untersuchungen für das Staging, einschließlich der Bildgebung und der immunhistologischen Färbungen, durchgeführt, die eine endgültige Identifizierung der verschiedenen Entitäten der Metastasierung ermöglichen.

Die Wartezeiten in dem Lymphom-Pool variierten enorm. In der Studie von Chau et al. (2003) [19] erhielten 50 Prozent der Patienten mit M. Hodgkin ihren histologischen Bericht innerhalb von 21 Tagen, während dies an der HNO-Klinik der Universität des Saarlandes innerhalb von 17 Tagen erreicht werden konnte. Die vollständige Kategorisierung aller Subentitäten von NHL wurde in 50 Prozent der Fälle innerhalb von 22,5 Tage abgeschlossen, während der Median in der Studie von Chau et al. vom ersten Klinikbesuch bis zur histologischen Diagnose der DLBC-Fälle (die vorherrschende Form der NHL in der Studie) 24 Tage betrug. In dieser Zeit wurden alle Lymphomproben am Institut für Pathologie an der Universität des Saarlandes sowie am Zentrum für Pathologie an der Universität Frankfurt am Main für eine zweite Bewertung bearbeitet. Verzögerungen traten nur bei fehlenden serologischen Tests auf.

6. Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann die idiopathische zervikale Lymphadenopathie durch ein breites Spektrum klinischer Bedingungen verursacht werden. Dieses Case-Review ergab, dass die Inzidenz der gutartigen, entzündlichen Veränderungen und die der Metastasierung in diesem Industrieland nahezu gleich sind. Im Vergleich zu früheren Statistiken blieb die Rate der reaktiven-entzündlichen Befunde auf dem gleichen Niveau, während die Metastasierungsrate zunahm. Ein weiterer, heutzutage relativ häufiger Grund für die Präsenz einer unklaren zervikalen Lymphadenopathie ist ein Lymphom, während granulomatöse Erkrankungen selten geworden sind. Diese Tatsachen sollten von HNO-Chirurgen, Pathologen und Hausärzten berücksichtigt werden. Die Beurteilung der Halslymphknoten erfordert einen systematischen Ansatz, eine sorgfältige Anamnese sowie eine große Präzision bei der HNO-Untersuchung. Statistisch gesehen ist bei Patienten, die jünger als 30 Jahre alt sind, die zervikale Lymphadenopathie eher auf gutartige Veränderungen zurückzuführen, während bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, die malignen Erkrankungen im Vordergrund stehen. Eine begleitende abdominale und mediastinale Lymphadenopathie und insbesondere eine onkologische Vorerkrankung erhöht das Risiko für eine zugrundeliegende Malignität. Eine supraklavikuläre Lymphknotenvergrößerung sollte aufgrund der hohen Inzidenz der neoplastischen Erkrankungen einer zügigen Biopsie unterzogen werden. Ein Malignitätsverdacht besteht bei Halsschwellungen, die seit mehr als drei Wochen unter Antibiotika-Therapie persistieren – vor allem aber, wenn sie am umgebenden Gewebe fixiert sind. Die Bewertung spezifischer sonomorphologischer Eigenschaften allein ist für die Differenzierung maligner und gutartiger Lymphläsionen nicht hinreichend. Daher wurde eine überaus einfache, kostengünstige, schnelle und empfindliche klinische Vorhersageregeln entwickelt. Jedoch sind diesbezüglich weitere prospektive Validierungen sowie umfangreiche Analysen aus anderen geographischen Regionen erforderlich. Ein weiterer Forschungsbedarf bezüglich der diagnostischen Parameter ist vorhanden. Einige pathologische Laborergebnisse, unter anderem CRP, LDH und Thrombozytopenie, implizieren eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine maligne Erkrankung. Zusammenfassend wird festgestellt, dass weitere Studien über die zervikale Lymphadenopathie zum besseren Verständnis der Dynamik der Ursachen und ihre Prädiktoren in den verschiedenen geografischen Gebieten der Welt vonnöten sind.

7. Literatur

1. Abba A A, Bamboye A E, Afzal M, Rahmatullah R (2002). Lymphadenopathy in adults. A clinicopathological analysis. *Saudi Med J* 23: 282-6.
2. Adibelli Z, Unal G, Gül E, Uslu F, Koçak U, Abali Y (1998). Differentiation of benign and malignant cervical lymph nodes: value of B-mode and color Doppler sonography. *Eur J Radiol* 10: 230-234.
3. Ahuja A, Ying M (2005). Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *AJR* 184: 1691-1699.
4. Ahuja A, Ying M (2003). Sonography of neck lymph nodes. Part II: abnormal lymph nodes. *Clin Radiol* 58: 359-366.
5. Al-Sohaibani M (1996). Cervical lymphadenopathy in the eastern province of Saudi Arabia. *East Afr Med J* 73: 533-537.
6. Antony P, Knowles S (1983). Lymphadenopathy as a primary presenting sign: a clinicopathological study of 228 cases. *Br J Surg* 70: 412-4.
7. Atula T, Varpula M, Kurki T, Klemi P, Grénman R (1997). Assessment of cervical lymph node status in head and neck cancer patients: palpation, computed tomography and low field magnetic resonance imaging compared with ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Eur J Radiol* 25: 152-161.
8. Bajénoff M, Granjeaud S, Guerder S (2003). The strategy of T cell antigen-presenting cell encounter in antigen-draining lymph nodes revealed by imaging of initial T cell activation. *JEM* 198 (5): 715-724.

9. Balm A, Kroon B, Hilgers F, Jonk A, Mooi W (1994). Lymph node metastases in the neck and parotid gland from an unknown primary melanoma. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences* 19: 161–165.
10. Balm A, van Velthuysen M, Hoebers F (2010). Diagnosis and treatment of a neck node swelling suspicious for a malignancy: An algorithmic approach. *International Journal of Surgical Oncology* .
11. Banchereau J, Steinman RM (1998). Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392(6673): 245-52.
12. Baron J (2003). Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Prog Exp Tumor Res* 37: 1-24.
13. Beigel A (1996) Klinik der Erkrankungen von Haut, Subkutis, Bindegewebe, Muskulatur. Diagnostische Verfahren. In: Naumann HH, Helms J, Herberhold C (Hrsg). Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis. Band 3 Hals. Thieme Verlag Stuttgart New York
14. Bennie M J, Bowles K M, Rankin S C (2003). Necrotizing cervical lymphadenopathy caused by Kikuchi–Fujimoto disease. *British Journal of Radiology* 76: 656-658.
15. Bertakis K, Azari R, Helms L, Callahan E, Robbins J (2000). Gender differences in the utilization of health care services. *J Fam Pract* 49: 147-52.
16. Bhatt J, Shah J, Shah F (2000). Clinico-pathological profile of cervical lymphadenopathy. *Journal of Applied Basic Medical Sciences* 2: 35-39.

17. Böcker W, Denk H, Heitz P (2004). Pathologie 4 ed. Urban & Fischer bei Elsevier.
18. Castelman B, Iverson L, Menendez V (1956). Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 9: 822-830.
19. Chau I, Kelleher M, Cunningham D, Norman A, Querci Della Rovere G, Brown G et al. (2003). Rapid access multidisciplinary lymph node diagnostic clinic: analysis of 550 patients. *Br J Cancer* 88: 354-361.
20. Dennis J, Hvidsten T, Wit E, Komorowski J, Bell A (2005). Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res* 11: 3766-3772.
21. Doberneck R (1983). The diagnostic yield of lymph node biopsy. *Arch Surg* 118: 1203-1205.
22. Dowd T, Stewart F (1994). Primary care approach to lymphadenopathy. *Nurse Pract* 19: 43-44.
23. El Messaoudi A, el Edghiri H, Lazrak A, Jazouli N (1993). Castelman disease. Apropos of 2 cervical localizations. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 114: 189-191.
24. Erikson E H (1950). Childhood and society. Norton New York.
25. Erkal H S, Mendenhall W M, Amdur R J, Villaret D B, Stringer S P (2001). SCC metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head-and-neck mucosal site treated with radiation therapy alone or in combination with neck dissection. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 50: 55-63.

26. Erlinger T, Muntner P, Helzlsouer K (2004). WBC count and the risk of cancer mortality in a national sample of U.S. adults: results from the Second National Health and Nutrition Examination Survey mortality study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13: 1052-1056.
27. Ferrer R (1998). Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 58: 1313-20.
28. Fitjen G H, Blijham G H (1988). Unexplained lymphadenopathy in family practice. An evaluation of the probability of malignant causes and the effectiveness of physicians' workup. *J Fam Prac* 27: 373-376.
29. Gockel I, Dirksen K, Messow C, Junginger T (2006). Significance of preoperative C-reactive protein as a parameter of the perioperative course and long-term prognosis in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the oesophagus. *World J Gastroenterol* 12: 3746-50.
30. Goldenburg D, Sciubba J, Koch W (2006). Cystic metastasis from head and neck squamous cell cancer: a distinct disease variant? *Head and Neck* 28: 633-638.
31. Greenfield S, Jordan M (1978). The clinical investigation of lymphadenopathy in the primary care practice. *JAMA* 240: 1388-93.
32. Gunter M, Stolzenberg-Solomon R, Cross A, Leitzmann M, Weinstein S, Wood R et al. (2006). A prospective study of serum C-reactive protein and colorectal cancer risk in men. *Cancer Res* 66: 2483-2487.
33. Gupta N, Rajwanshi A, Srinivasan R, Nijhawan R (2006). Pathology of supraclavicular lymphadenopathy in Chandigarh, north India: an audit of 200 cases diagnosed by needle aspiration. *Cytopathology* 17: 94-6.

34. Hartmeier S, Steurer J, Christen R, Fehr J, Schleiffenbaum B (1997). Castleman's disease - a rare cause of a febrile state with lymphadenopathy. *Dtsch Med Wochenschr* 122: 1141-6.
35. Horlings H, van Laar R, Kerst J, Helgason H (2008). Gene expression profiling to identify the histogenetic origin of metastatic adenocarcinomas of unknown primary. *J Clin Oncol* 26: 4435-4441.
36. Jennsen C (2009). Clinical Value of Lymph Node Sonography. *Praxis (Bern 1994)* 98: 581-8.
37. Jerezek-Fossa B, Jassem J, Orecchia R (2004). Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treatment Reviews* 30: 153-164.
38. Johansen J B S (2008). Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the Dahanca-13 study. *Head and Neck* 30: 471-478.
39. Jung W, Trümper L (2008). Differential diagnosis and diagnostic strategies of lymphadenopathy. *Internist (Berl)* 49: 305-318.
40. Junqueira L, Carneiro J (2005). Basic Histology: Text and Atlas (Junqueira's Basic Histology). 11 ed. McGraw-Hill Professional.
41. Kaldjian E, Gretz J, Anderson A, Shi Y, Shaw S (2001). Spatial and molecular organization of lymph node T cell cortex: a labyrinthine cavity bounded by an epithelium-like monolayer of fibroblastic reticular cells anchored to basement membrane-like extracellular matrix. *Int. Immunol.* 13 (10): 1243-1253.

42. Karaman A, Karaman I, Cavuoglu Y H, Erdogan D (2010). The ongoing problem with peripheral lymphadenopathies: which ones are malignant? *Pediatr Surg Int* 26: 247-250.
43. Katakai T, Takahiro H, Hiroyuki G, Sugai M, Shimizu A (2004). A novel reticular stromal structure in lymph node cortex: an immuno-platform for interactions among dendritic cells, T cells and B cells. *Int. Immunol* 16: 1133-1142.
44. Keller A, Hochholzer L, Castleman B (1972). Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 29: 670-683.
45. Kelly C, Kelly R J (1998). Lymphadenopathy in children. *Pediatr Clin North Am.* 45: 875-888.
46. Khandavilli S, Ceallaigh P, Lloyd C, Whitaker R (2009). Serum C-reactive protein as a prognostic indicator in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 45: 912-4.
47. Khanna R, Bell S, Sherritt M, Galbraith A, Burrows S, Rafter L et al. (1999). Activation and adoptive transfer of Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T cells in solid organ transplant patients with posttransplant lymphoproliferative disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 10391-6.
48. Knöbber D, Luckhaupt H, Rose K (1985). Tuberculosis of the cervical lymph nodes: report of 193 cases. *HNO* 33: 400-403.
49. Knöbber D, Lobeck H, Steinkamp HJ (1995). Does the malignant lateral cervical cyst (branchiogenic carcinoma) exist? *HNO* 43: 104-7.

50. Koivunen P, Laranne J, Virtaniemi J (2002). Cervical metastasis of unknown origin: a series of 72 patients. *Acta Oto-Laryngologica* 122: 569–574.
51. Kothari P, Randhawa P, Farrell R (2008). Role of the tonsilectomy on the search for a squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 46: 283-287.
52. Krenauer A, Moll A, Pönisch W, Schmitz N, Niedobitek G, Niederwieser D et al. (2010). EBV-associated post-transplantation B-cell lymphoproliferative disorder following allogenic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukaemia: tumor regression after reduction of immunosuppression - a case report. *Diagn Pathol* 5.
53. Kruse A, Luebbers H, Grätz K (2010). C-reactive protein levels: a prognostic marker for patients with head and neck cancer? *Head & Neck Oncology* 21.
54. Lee Y, Terry R, Lukes R (1980). Lymph node biopsy for diagnosis: a statistical study. *J Surg Oncol* 14: 53-60.
55. Lennert K (1963). Pathologie der Halslymphknoten. *Hals-, Nasen- u. Ohrenheilkunde* 182: 1-124.
56. Liao LJ, Wang CT, Young JH, Cheng PW (2010). Real-time and computerized sonographic scoring system for predicting malignant cervical lymphadenopathy. *Head and Neck* 32:594-8.
57. Lindenberg R (1972). Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 29: 1446-9.

58. Linet D, Metzler C (1977). Practical ENT. Incidence of palpable cervical nodes in adults. *Postgraduate medicine* , 62: 210-3.
59. Martin H (1961). Untimely lymph node biopsy. *Am J Surg* 102: 17-18.
60. Matzker J (1967). On the occurrence, age and sex distribution as well as histological diagnoses of 1553 cases of cervical lymph node biopsies at the Otorhinolaryngologic Clinic of the Mainz University. *Z Laryngol Rhinol Otol* 46: 362-9.
61. McGuirt WF (1978). Significance of node biopsy before definitive treatment of cervical metastatic carcinoma. *Laryngoscope* 88: 594-597.
62. McHenry C, Cooney M, Slusarczyk S, Khiyami A (1999). Supraclavicular lymphadenopathy: the spectrum of pathology and evaluation by fine-needle aspiration biopsy. *Am Surg* 65: 742-6.
63. Mendenhall W, Mancuso A, Parsons J, Stringer S, Cassisi N (1998). Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Head and Neck* 20: 739-744.
64. Miller F, Karnad A, Eng T, Hussey D, McGuff H, Otto R (2008). Management of the unknown primary carcinoma : long-term follow-up on a negative PET-scan and panendoscopy. *Head and Neck* 30: 28-34.
65. Million R R, Cassisi N J, Mancuso A A (1994). The unknown primary. In: R Million, N J
66. Moor J, Murray P, Inwood J, Goulesbrough D, Bem C (2008). Diagnostic biopsy of lymph nodes of the neck, axilla and groin: rhyme, reason or chance? *Ann R Coll Surg Engl* 90: 221–225.

67. Moore S, Schneider J, Schaaf H (2003). Diagnostic aspects of cervical lymphadenopathy in children. *Pediatr Surg Int* 19: 240-244.
68. Morgenstern L (1979). The Virchow-Troisier node: A historical note. *Am J Surg* 138: 703.
69. Motoyama S, Miura M, Hinai Y, Maruyama K, Usami S, Saito H et al. (2009). CRP genetic polymorphism is associated with lymph node metastasis in thoracic esophageal squamous cell cancer. *Ann Surg Oncol* 16: 2479-8.
70. Murli N, Danda D, Thomas K (1998). Kikuchi's disease: A benign cause of pyrexia of unknown origin with lymphadenopathy. *J Indian Med Asso* 96: 90-91.
71. Müller B, Wagner B: „Helden des Körpers: Der Lymphknoten“, unter: http://www.stern.de/wissenschaft/gesund_leben/koerperhelden/helden-des-koerpers-der-lymphknoten-532495.html (abgerufen am 31.08.2013).
72. Na D, Lim H, Byun H, Kim H, Ko Y, Baek Y (1997). Differential diagnosis of cervical lymphadenopathy: usefulness of color Doppler sonography. *AJR* 168: 1311-1316.
73. Nanni C, Rubello D, Castellucci P (2005). Role of F-FDG PET-CT imaging for the detection of an unknown primary tumour: preliminary results in 21 patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 32: 589–592.
74. Nasuti J, Yu G, Boudousquie A, Gupta P (2000). Diagnostic value of lymph node fine needle aspiration cytology: an institutional experience of 387 cases observed over a 5-year period. *Cytopathology* 11: 18-31.

75. Nieder C, Gregoire V, Ang K (2001). Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma: cut down a tree to get an apple? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 727-733.
76. Nield L, Kamat D (2004). Lymphadenopathy in children: when and how to evaluate. *CLIN PEDIATR* 43: 25-33.
77. Nozoe T, Saeki H, Ohga T, Sugimachi K (2002). Clinicopathological features of early esophageal squamous cell carcinoma with subsequent recurrence. *Dis Esophagus* 15: 145-8.
78. Oguz A, Karadeniz C, Temel E, Citak E, Okur F V (2006). Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol* 23 : 549-61.
79. Olu-Eddo A, Ohanaka C (2006). Peripheral lymphadenopathy in Nigerian adults. *J Pak Med Assoc* , 56: 405-408.
80. Pandey M, Abraham E, Somanathan T, Sebastian P (2002). Necrotising histiocytic lymphadenitis. *J Postgrad Med* 48.
81. Pang S (1992). Mycobacterial lymphadenitis in Western Australia. *Tuber Lung Dis* 37: 363-367.
82. Pangalis G, Vassilakopoulos T, Boussiatis V (1993). Clinical approach to lymphadenopathy. *Seminars in oncology* 20: 570-582.
83. Parisi E, Glick M (2005). Cervical lymphadenopathy in the dental patient: a review of clinical approach. *Quintessence Int* 36: 423-36.

84. Rege S, Rajput A B, Dalvi A N (2001). Castleman's disease: report of 4 cases of cervical Lymphadenopathy and review. *Indian Journal of Otorhinolaryngology and Head & Neck Surgery* 53: 309-310.
85. Robbins K, Medina J, Wolfe G, Levine P, Session R, Pruet C (1991). Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117: 601-605.
86. Samir A, Mohhammad F K, Musleh S T (1989). Diagnostic Value of Cervical Lymph Node Biopsy: A Pathological Study of 596 Cases. *Journal of Surgical Oncology* 42: 239-243.
87. Savage S, Wotherspoon H, Fitzsimons E, MacKenzie K (2008). Cervical lymphadenopathy resulting in a diagnosis of lymphoma. *Scott Med J* 53: 13-16.
88. Schafernak K, Kluskens L, Ariga R, Reddy V, Galtuso P (2003). Fine-needle aspiration of superficial and deeply seated lymph nodes on patients with and without a history of malignancy: review of 439 cases. *Diagn Cytopatho* 29: 315-319.
89. Schmalbach C E, Miller F R (2007). Occult primary head and neck carcinoma. *Current Oncology Reports* 9: 139-146.
90. Schulte-Altendorneburg G, Demharter J, Linné R, Droste D, Bohndorf K, Bücklein W (2003). Does ultrasound contrast agent improve the diagnostic value of colour and power Doppler sonography in superficial lymph node enlargement? *Eur J Radiol* 48: 252-257.
91. Shirakawa T, Miyamoto Y, Yamagishi J, Fukuda K, Tada S (2001). Color/power Doppler sonographic differential diagnosis of superficial lymphadenopathy: metastasis, malignant lymphoma, and benign process. *J Ultrasound Med* 20: 525-532.

92. Siemes C, Visser L, Coebergh J, Splinter T, Witteman J, Uitterlinden A et al. (2006). C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study. *J Clin Oncol* 24: 5216-5222.
93. Silva P, Hulse P, Sykes A (2007). Should FDG-PET scanning be routinely used for patients with an unknown head and neck squamous primary? *J Laryngol Otol* 121: 149-53.
94. Skelton H, Smith K (1998). Extranodal multicentric Castleman's disease with cutaneous involvement. *Mod Pathol* 11: 93-8.
95. Solbiati L, Cioffi V, Ballarati E (1992). Ultrasonography of the neck. *Radiol Clin North Am* 30: 941-954.
96. Som P M (1992) Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 158: 961-969
97. Steinkamp H J, Mäurer J, Comehl M, Felix R, Knöbber D, Hettwer H (1994). Recurrent cervical lymphadenopathy: differential diagnosis with color-duplex sonography. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 251: 404-409.
98. Steinkamp H, Beck A, Werk M, Rademaker J, Felix R (2003). Kapseldurchbrüche zervikaler Lymphknotenmetastasen: Diagnostischer Stellenwert der Sonographie. *Ultraschall in Med* 24: 323-330.
99. Steinkamp H, Cornehl M, Hosten N, Pegios W, Vogl T, Felix R. (1995). Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy. *Brit J Radiol* 68: 266-270.

100. Summerfield G P, Carey P J, Galloway M J, Tinegate H N (2000). An audit of delays in diagnosis and treatment of lymphoma in district hospitals in the northern region of the United Kingdom. *Clin Lab Haematol* 22: 157–160.
101. Talmi Y, Cohen A, Finkelstein Y, Versano I, Zohar Y (1989). Mycobacterium tuberculosis cervical adenitis. *Clin Pediatr* 28: 408-411.
102. Taylor G, Perlman E, Scherer L, Gearhart J, Leventhal B, Wiley J (1991). Vascularity of tumors in children: evaluation with color Doppler imaging. *AJR Am J Roentgenol* 157: 1267-71.
103. Üstün M, Risberg B, Davidson B, Berner A (2002). Cystic change in metastatic lymph nodes :a common diagnostic pitfall in fine-needle aspiration cytology. *Diagnostic cytopathology* 27: 387-392.
104. Van den Brekel M, Castelijns J, Snow G (1998). The size of lymph nodes in the neck on sonograms as a radiologic criterion for metastasis: how reliable is it? *AJNR Am J Neuroradiol* 19: 695-700.
105. Vassilakopoulos T, Pangalis G (2000). Application of a prediction rule to select which patients presenting with lymphadenopathy should undergo a lymph node biopsy. *Medicine (Baltimore)* 79: 338-47.
106. Wartski M, Stanc E, Gontier E (2007). In search of primary unknown tumor presenting with cervical metastases: preformance of hybrid FDG-PET-CT. *Nuclear Medicine Communications* 28: 365-371.
107. Warwick R, Williams P L.(1973). Gray's anatomy. Longman London.
108. Wunderbaldinger P (2006). Problems and prospects of modern lymph node imaging. *Eur J Radiol* 58: 325-337.

109. Yaris N, Cakir M, Sözen E, Cobanoglu U (2006). Analysis of Children with Peripheral Lymphadenopathy. *Clin Pediatr* 45: 544-549.
110. Ying M, Ahuja A, Brook F, Brown B, Metreweli C (1996). Sonographic appearance and distribution of normal cervical lymph nodes in a Chinese population. *J Ultrasound Med* 15: 431-436.
111. Zuur C L, van Velthuisen M L, Schorna J H, Hilgers F J, Balm A J (2002). Diagnosis and treatment of isolated neck metastases of adenocarcinomas. *Eur J Surg Oncol* 28: 147-152.

8. Anhang

Tabelle 15. Die Prädiktoren für die maligne zervikale Lymphadenopathie Cut-off: 4 Punkte

Ungeklärte zervikale Lymphadenopathie				
Predictor	gutartig		maligne	
<i>Anamnese</i>				
Alter	Vorschule	-1	mittlere	+1
	Kinder		Erwachsenenalter	
	Adolescent < 15 Jahre		> 45 Jahre Senioren > 65	+2
Typ	Lokalisierte		> 1-Region	+1
Onkologische Anamnese Lungen-, Brust-, Schilddrüsen-Krebs, CUP	negativ		positiv	+1
				+1
<i>Klinische Prüfung</i>				
Level II	betroffen	-1		
Level IV			betroffen	Für jedes Level+ 0,5
Level V				
Fixity	verschiebbar		fixiert	+1
<i>Ultraschall</i>				
Durchmesser	kurz < 13,5 mm	-1	lang > 18,6 mm	+1
Solbiati - Index	Hohe Werte Cut-off: > 1,75	-1	Werte näher an 1 Cut-off: < 1,15	+1
Hilus	präsent		abwesend	+1
Außenkontur	unterscheidbar		verschwommen	
Form	lang, oval	-1	rund, unregelmäßig	+1
Konglomerate			präsent	+1
Perfusion	avaskulär		mäßig stark	+2
<i>Laboruntersuchungen:</i>				
CRP	< 5 mg/dl		> 5 mg/dl	
LDH	< 240 U/l		> 240 U/l	
Thrombozytopenie			präsent	

9. Curriculum vitae

Geburtsdatum: 31.03.1983
Geburtsort: Sofia, Bulgarien
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstatus: ledig

Ausbildung:

1989-1997: 61. Grundschule „Sv. Kiril und Methodi“; Sofia
1997-2001: Fachoberschule für Veterinärmedizin in Sofia: Reifeprüfung und Qualifikation als veterinärmedizinischer Assistent
2003: The British Council, Sofia: Englischkurs und erfolgreich bestandenes Examen im International English Language Testing System (IELTS)
2004: Fremdsprachenzentrum der Sofioter Universität „Sv. Kliment Ohridski“, Sofia: Deutschkurs
2004-2005: Studienkolleg an der Universität des Saarlandes: fachgebundenes Abitur für medizinische Studiengänge
Seit 2005: Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
2007: erfolgreich bestandener Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2011: erfolgreich bestandener Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung/ Approbation als Arzt

Berufs- und Praxiserfahrung:

2002 selbständige Arbeit in Veterinärpraxis No: 413. Sofia (BG)
2007 & 2008: Moniteur im Präpkurs Anatomie an der UdS
2010: Praktisches Jahr wie folgt:
4 Monate: Innere Medizin, SHG- Kliniken Merzig
4 Monate: Chirurgie, SHG- Kliniken Merzig (Dr. med. Guy Sinner)
4 Monate: Wahltertial HNO, Prof. Dr. med. B. Schick, UdS
2012: Assistenzarzt Innere Medizin SHG-Kliniken Merzig (Prof. Dr. med. P. Schlimmer)
2013: 4 Monaten Klinikum Mutterhaus HNO-Klinik Trier
Seit 2013: Assistenzarzt Kardiologie Helios DKD Wiesbaden (Prof. Dr. Dr. med. J. E. Ehrlich)

Doktorarbeit

Zervikale Lymphadenopathie: Eine Analyse von 251 Patienten

2014: Kurzvortrag an der 85. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Kopf- und Halschirurgie, Dortmund
2014: Publikation in The European Archives of Otorhinolaryngology:
Al Kadah B, Popov HH, Schick B, Knöbber D (2015). Cervical lymphadenopathy: study of 251 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 272(3): 745-52



Sprachen:

Deutsch, Englisch, Bulgarisch

10. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen Personen bedanken, die die Vollendung dieses Projekts unterstützt haben. Zuerst möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. Dr. Dirk Knöbber für seine Ermutigung, die Betreuung und die Unterstützung von der Vorstufe der Arbeit bis zur Fertigstellung danken. Er hat mich auch während meines Praktischen Jahres in der HNO-Klinik sehr unterstützt und ermutigt. Weiterhin möchte ich mich besonders bei Dr. Basel Al-Kadah für die Einführung in den Algorithmus der invasiven Diagnostik zur Abklärung der zervikalen Lymphadenopathie, für die Unterstützung während des Praktischen Jahres sowie für die zusätzliche Betreuung hinsichtlich der Publikation dieser Arbeit bedanken. Diese Dissertation konnte nicht ohne die Hilfe von Frau Michaela Stoyke-Fake angefertigt werden, die einen großen Anteil der geeigneten Fälle selektiert hat. An dieser Stelle auch besten Dank an den Direktor der HNO-Klinik der Universität des Saarlandes Prof. Dr. med. Bernhard Schick für seine Unterstützung bezüglich der Übernahme der Patientendaten und für die Möglichkeiten, die mein akademisches Programm enorm bereichert haben. Ich möchte insbesondere Frau Sonja Wübcker für Ihre professionelle Textkorrektur danken.

Schließlich danke ich allen anderen, die mich auf unterschiedlichster Art und Weise während der Fertigstellung der Arbeit unterstützt haben.