

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Martin Canis

**Stellenwert der serologischen Diagnostik bei Patienten mit  
Lymphknotenvergrößerung im Kopf-/Halsbereich**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Arnulf Ludwig Mühlbauer

aus

Bad Reichenhall

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. John-Martin Hempel
Mitberichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. Mathias Brügel
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	01.12.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>4</b>
<b>1.1. Funktion und Aufbau von Lymphknoten</b>	<b>4</b>
1.1.1. Lymphatisches System und menschliche Immunabwehr	4
1.1.2. Form und histologischer Aufbau von Lymphknoten	9
1.1.3. Lage der Lymphknoten im Kopf- und Halsbereich	11
<b>1.2. Häufigkeit und Ursachen der zervikalen Lymphknotenvergrößerung</b>	<b>18</b>
1.2.1. Zervikale Lymphadenopathie als weitverbreitetes Symptom	18
1.2.2. Mögliche Ursachen einer zervikalen Lymphadenopathie	19
<b>1.3. Diagnostische und therapeutische Herangehensweisen</b>	<b>20</b>
<b>2. ZIELSETZUNG</b>	<b>29</b>
<b>3. PATIENTEN UND METHODIK</b>	<b>30</b>
<b>3.1. Patientenkollektiv</b>	<b>30</b>
<b>3.2. Datenerhebung</b>	<b>31</b>
3.2.1. Epidemiologische Daten	31
3.2.2. Diagnostische Maßnahmen	32
3.2.3. Klinischer Verlauf und durchgeführte Therapien	38
<b>3.3. Zusammenfassung der untersuchten epidemiologischen, klinischen und laborchemischen Parameter</b>	<b>38</b>
<b>3.4. Bildung von Gruppen</b>	<b>41</b>
3.4.1. Maligne Erkrankungen	42
3.4.2. Mykobakterielle Infektionen	42
3.4.3. Toxoplasmose	44
3.4.4. Epstein-Barr-Virus-Infektion	45
3.4.5. Cytomegalievirus-Infektion	46
3.4.6. HIV-Lymphadenopathie	47
3.4.7. Mumps-Infektion	48
3.4.8. Lymphadenopathie mit identifizierbarem Herd	49
3.4.9. Lymphadenopathie ohne identifizierbarem Herd	49
3.4.10. Halsschwellung ohne Beteiligung der Lymphknoten	49
3.4.11. Nicht berücksichtigte Gruppen	50
<b>3.5. Statistische Analyse</b>	<b>52</b>

<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>54</b>
<b>4.1. Demografie des Patientenkollektivs</b>	<b>54</b>
<b>4.2. Deskriptive statistische Untersuchungen</b>	<b>54</b>
4.2.1. Anamnestische Ergebnisse, Lymphknotenstatus und Laborergebnisse	54
4.2.2. Serologische Ergebnisse und diagnostische Gruppen	61
<b>4.3. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Lymphadenopathie und serologischen Ergebnissen</b>	<b>68</b>
4.3.1. Verbindung zwischen auffälliger Serologie und unabhängigen Variablen	68
4.3.2. Beziehung zwischen auffälliger Serologie und Häufigkeit von Lymphknoten-Extirpationen	72
4.3.3. Zusammenhang zwischen diagnostischen Gruppen und epidemiologischen, klinischen und laborchemischen Daten	73
4.3.3.1. Diagnostische Gruppen und epidemiologische Parameter	73
4.3.3.2. Diagnostische Gruppen und laborchemische Parameter	78
4.3.3.3. Diagnostische Gruppen und klinische Parameter	88
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>98</b>
<b>5.1. Diskussion von Ziel und Fragestellung</b>	<b>98</b>
<b>5.2. Diskussion von Material und Methoden</b>	<b>99</b>
<b>5.3. Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>104</b>
<b>5.4. Mögliches Vorgehen bei unklarer Lymphknotenvergrößerung</b>	<b>122</b>
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>135</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>138</b>
<b>8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>153</b>
<b>9. TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>155</b>
<b>10. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>162</b>
<b>11. DANKSAGUNG</b>	<b>165</b>
<b>12. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b>	<b>166</b>



# 1. EINLEITUNG

Der menschliche Körper verfügt über Dutzende – ja Hunderte von Lymphknoten. Dabei gibt es große interindividuelle Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der Lymphknoten beim Menschen. Herpertz nennt eine Zahl von „insgesamt 500 bis 600“ Stück, während Werner von etwa 800 ausgeht. Uneinigkeit besteht auch, wenn es um deren Anzahl in der Kopf-Hals-Region geht: Herpertz geht von 50 – 100, Werner von ungefähr 300 Lymphknoten in diesem Bereich aus. In den klinischen Fokus rücken sie jedoch oftmals dann, wenn es zu tastbaren Vergrößerungen kommt. [Herpertz, 2010, Werner, 2002]

Lymphknotenvergrößerungen kommen insbesondere im Kopf-/Halsbereich häufig vor. Larsson fand heraus, dass bei 27,6% von 3591 Grundschulkindern tastbare Lymphknoten zu finden waren [Larsson et al., 1994]. Manchmal liegen einer Halsschwellung auch andere Ursachen zugrunde. Eine zielgerichtete Herangehensweise ist wichtig, um möglichst effizient dringend behandlungsbedürftige Ursachen zu diagnostizieren. Diagnostisch werden dafür neben zahlreichen anderen Maßnahmen serologische Untersuchungen eingesetzt. Die vorliegende Arbeit widmet sich dem Thema unklare Lymphknotenvergrößerungen, beschäftigt sich mit dem Stellenwert serologischer Tests und stellt mögliche Herangehensweisen bei betroffenen Patienten vor.

## 1.1. Funktion und Aufbau von Lymphknoten

Im Folgenden soll ein knapper Überblick über den Stellenwert von Lymphknoten für das menschliche Immunsystem gegeben werden. Dabei werden die lymphatischen Organe und ihre Bedeutung für die Immunabwehr vorgestellt, außerdem wird auf den histologischen Aufbau von Lymphknoten eingegangen. Abschließend erfolgt eine Vorstellung der typischen Lymphknotenstationen im Kopf- und Halsbereich und es werden Möglichkeiten aufgezeigt, diese anatomisch zu gliedern.

### 1.1.1. Lymphatisches System und menschliche Immunabwehr

Nach Lüllmann-Rauch spielen Lymphknoten eine wichtige Rolle für das menschliche Immunsystem. In der Peripherie beginnen kleine Lymphbahnen, die sich zu großen

## EINLEITUNG

Lymphgefäßen vereinigen und in Lymphknoten drainieren. Lymphgefäße und lymphatische Organe zusammen bilden das lymphatische System. Man unterscheidet primäre von sekundären lymphatischen Organen. Als primäre lymphatische Organe zählen das Knochenmark und der Thymus. Nur hier reifen die Zellen der adaptiven (erworbenen) Immunabwehr – B-Lymphozyten und T-Lymphozyten – und lernen, körperfremd von körpereigen zu unterscheiden. Die Leistungsfähigkeit dieses Systems nimmt mit der Zahl der vorangegangenen Antigenkontakte zu. Daneben gibt es die angeborene (natürliche) Abwehr, die bereits bei Geburt voll funktionsfähig ist. Beide Systeme lassen sich weiter untergliedern in humorale (nicht-zellgebundene gelöste Wirkstoffe) und zellvermittelte Komponenten. [Lüllmann-Rauch, 2015]

Eine grobe Übersicht liefert **Tabelle 1**. Auf eine detaillierte Darstellung der komplexen Funktionsabläufe dieser Komponenten untereinander wird an dieser Stelle verzichtet.

**Tabelle 1:** Vereinfachter Überblick der Komponenten des Immunsystems (nach [Lüllmann-Rauch, 2015])

	Zelluläre Komponenten	Humorale Komponenten
Erworbene Abwehr	<u>T-Lymphozyten</u> (T-Helfer-Zellen: Aktivierung von Makrophagen, Unterstützung von B-Zellen, Zytotoxische Zellen: Abtötung von infizierten, entarteten und fremden Zellen)	<u>B-Lymphozyten</u> (Plasmazellen: Sekretion spezifischer Antikörper)
Angeborene Abwehr	<u>Neutrophile, Makrophagen</u> (Abtötung von Bakterien) <u>Eosinophile</u> (Bekämpfung von Parasiten, bei Allergien beteiligt) <u>Natürliche Killerzellen</u> (Abtötung von Virus-infizierten oder fremden Zellen)	Komplementfaktoren, Opsonine, Zytokine

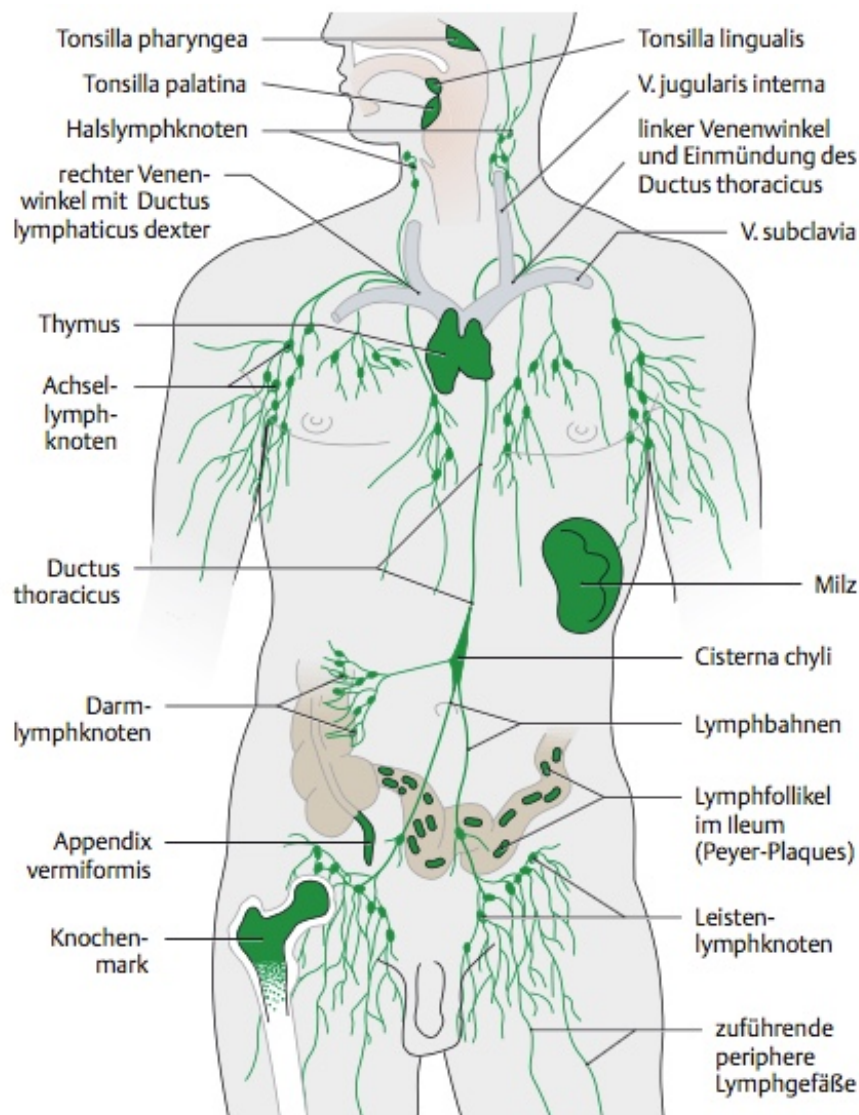
Wie Aust ausführt, findet die Hämatopoese, also die Entwicklung der Vorläufer der Erythrozyten, der Thrombozyten und der Leukozyten im Knochenmark statt. Die Lymphozyten als Teil der für das Immunsystem entscheidenden weißen Zellreihe lassen sich in B- und T-Lymphozyten gliedern. Nur die B-Lymphozyten reifen im

Knochenmark (engl. *bone marrow*) zu immunkompetenten, also einsatzbereiten Zellen aus. Die Vorläufer der T-Lymphozyten durchlaufen im Thymus einen doppelten Selektionierungsprozess. An dessen Ende erkennen die reifen T-Lymphozyten (beziehungsweise deren T-Zell-Rezeptor) körpereigene MHC-Moleküle (diese werden zur Präsentation von Antigenen benötigt) und reagieren gleichzeitig nicht auf andere körpereigene Antigene. Wichtig ist die Unterscheidung zwischen T-Helferzellen und zytotoxischen T-Killerzellen, die jeweils unterschiedliche Funktionen wahrnehmen. Am Ende des Prozesses sind einsatzbereite, aber naive B- und T-Lymphozyten entstanden. Naiv bedeutet, dass bisher noch kein Antigenkontakt stattgefunden hat. [Aust, 2013]

Zu den sekundären lymphatischen Organen werden neben den Lymphknoten auch die Milz, die Tonsillen im Rachenbereich und Ansammlungen lymphatischer Areale in vielen Schleimhautbereichen des Körpers gezählt. [Aust, 2013]

**Abbildung 1** gibt einen Überblick über die primären und sekundären lymphatischen Organe.





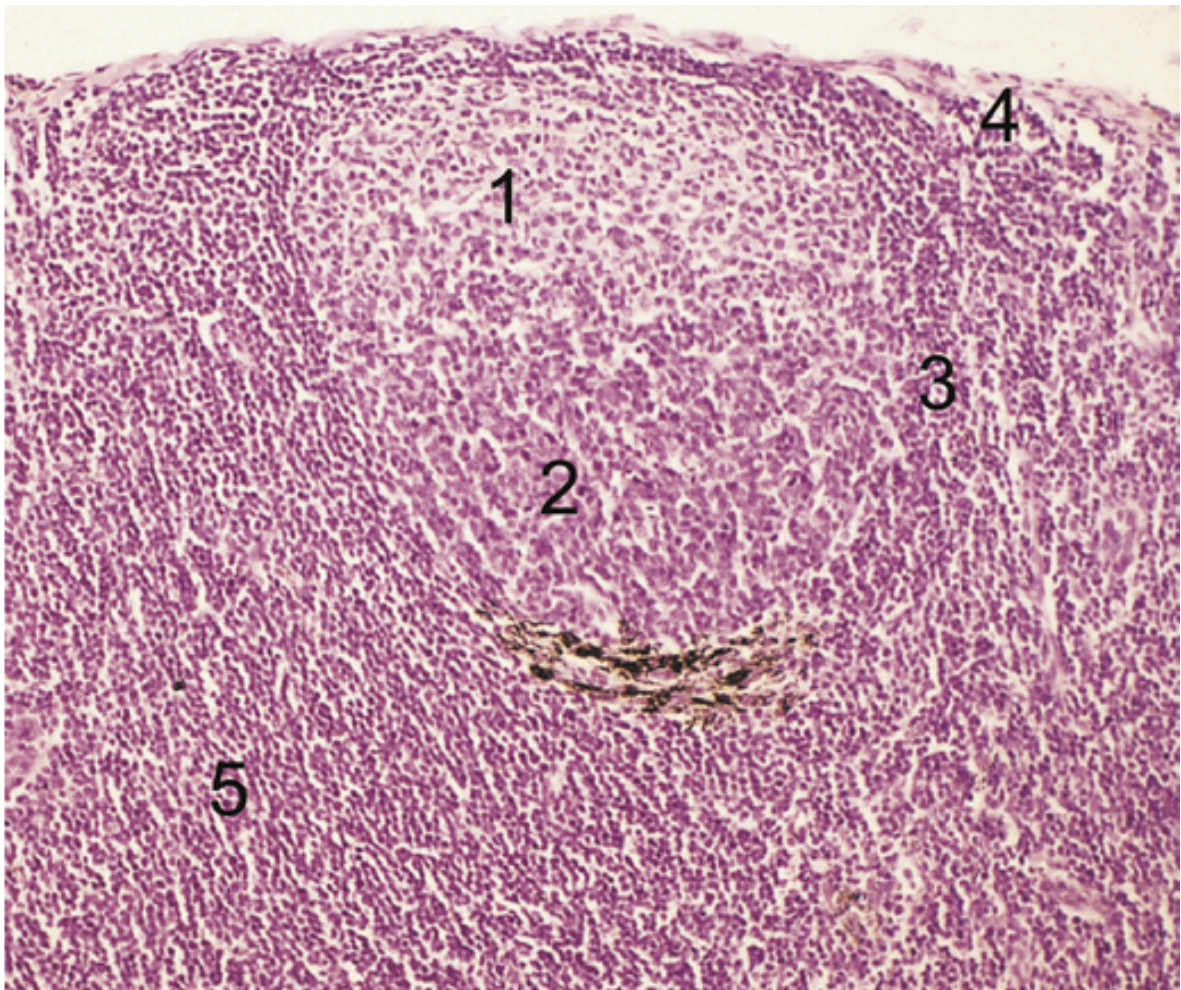
**Abbildung 1:** Lymphatisches System (nach [Schünke et al., 2011])

Die ausgereiften T-Lymphozyten verlassen den Thymus und lagern sich in den sekundären lymphatischen Organen in der sogenannten T-Zone zusammen, die B-Lymphozyten verlassen das Knochenmark und finden sich in den Lymphfollikeln in der B-Zone. In der B-Zone unterscheidet man Primärfollikel (aus bisher nicht aktivierten B-Lymphozyten) von Sekundärfollikeln, deren B-Zellen infolge eines Antigenkontakts aktiviert wurden. Diese Aktivierung erfolgt unter Mitwirkung von T-Helferzellen und follikulären dendritischen Zellen (FDZ). Letztere bilden ein stabilisierendes Gerüst für den Lymphfollikel und präsentieren gleichzeitig das komplette Antigen. Dabei entsteht ein Keimzentrum. [Aust, 2013]

Lüllmann-Rauch beschreibt den Primärfollikel in der üblichen Färbung (Giemsa-Färbung) als durchgängig dunkel gefärbt, er enthält zahlreiche Lymphozyten mit einem chromatindichten Kern. Sekundärfollikel hingegen weisen meist eine zentrale Aufhellung auf (das Keimzentrum), welche von einem Wall aus dunklen,

chromatindichten Lymphozyten umgeben ist. Häufig sind Sekundärfollikel zudem asymmetrisch ausgebildet: Der Mantel aus Lymphozyten ist oft an der, der T-Zone zugewandten Seite verschmälert. Auch das Keimzentrum im Inneren des Primärfollikels ist häufig zweigeteilt. In der Nähe der T-Zone (dort erfolgte die ursprüngliche Aktivierung der B-Lymphozyten) finden sich dunkle Areale. Hier sind die B-Zellen eng zusammengelagert und es finden zahlreiche Mitosen (Zellteilungen) statt. Auf der abgewandten hellen Seite kommt es zur negativen Selektion von fehlproduzierten B-Lymphozyten. [Lüllmann-Rauch, 2015]

**Abbildung 2** zeigt den histologischen Aufbau eines solchen Sekundärfollikels.



**Abbildung 2:** „Sekundärfollikel in der Rindenregion eines Lymphknotens. Keimzentrum mit heller (1) und dunkler Zone (2); 3 Follikelmantel (= Randwall); 4 Randsinus; 5 parakortikale Region mit T-Lymphozyten. Einzelne Makrophagen am Randwall sind mit Pigment beladen (Braunfärbung). Mensch; H. E.-Färbung; Vergr. 150-fach.“ (nach [Welsch et al., 2015], Präparat aus [Welsch et al., 2005])

In der T-Zone der sekundären lymphatischen Organe finden sich zahlreiche T-Lymphozyten sowie interdigitierende dendritische Zellen (IDZ), die wirksamsten bekannten Antigen-präsentierenden Zellen des menschlichen Körpers. Histologisch stellt sich die T-Zone homogen dunkel (zellreich) dar. Die Präsentation von Antigenen

löst über komplexe Vorgänge eine Lymphozytenaktivierung, und damit eine Immunreaktion aus. [Lüllmann-Rauch, 2015]

In den sekundären lymphatischen Organen (abgesehen von der Milz) befinden sich in der T-Zone besondere postkapilläre Venolen – die *hochendothelialen Venolen* (HEV). Diese sind durch ein pflastersteinartiges Relief gekennzeichnet und ermöglichen selektiv den Lymphozyten den Übertritt vom Blut in das jeweilige lymphatische Organ. Lymphozyten sind die einzigen Immunzellen, die wiederholt zwischen Blutkreislauf und Extravasalraum zirkulieren können, insbesondere naive T-Lymphozyten zirkulieren auf der Suche nach dem passenden Antigen viele Male zwischen Blut und Gewebe/Lymphsystem. Dabei verlassen sie den Blutstrom an postkapillären Venolen in das Interstitium bzw. an hochendothelialen Venolen in die sekundären lymphatischen Organe. Vom Interstitium erreichen die Lymphozyten über in der Peripherie beginnende Lymphgefäße die ersten Lymphknoten. Von dort gelangt die zellreicher werdende Lymphe über den Ductus thoracicus oder den Ductus lymphaticus dexter am linken oder rechten Venenwinkel in den Blutkreislauf. [Lüllmann-Rauch, 2015]

### **1.1.2. Form und histologischer Aufbau von Lymphknoten**

Nach Welsch sind Lymphknoten als sekundäre lymphatische Organe in das Lymphsystem eingeschaltet, die nierenförmigen Organe sind normalerweise zwischen 2 und 20 Millimeter groß und erhalten zuführende Lymphflüssigkeit über zahlreiche Vasa afferentia, die an der Konvexseite in die Lymphknoten führen. Auf der Gegenseite – am Hilus – transportiert ein Vas efferens die Lymphe vom Knoten weg. Der Hilus dient auch als Ein- und Austrittspforte für eine versorgende Arterie und eine Vene [Welsch et al., 2015]. Periphere Lymphgefäße münden beim Gesunden zwangsläufig in regionäre Lymphknoten, deren efferente Gefäße drainieren in Sammellymphknoten – Lüllmann-Rauch betont, dass es keine Abkürzungen gibt. [Lüllmann-Rauch, 2015]

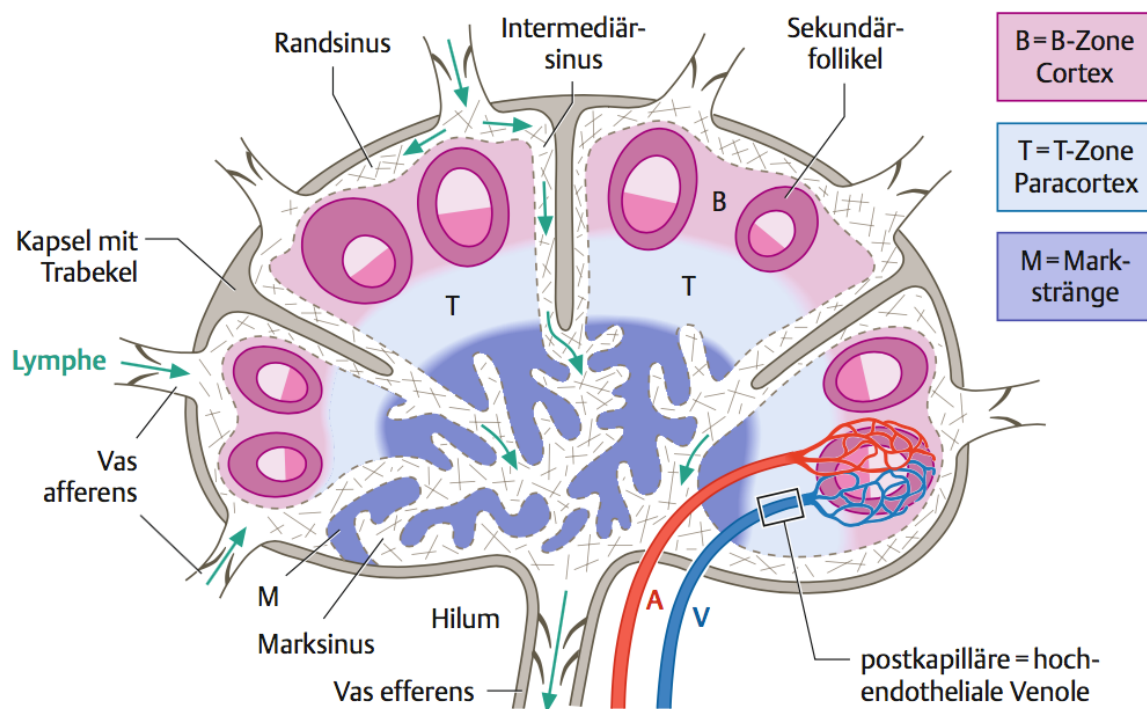
Die Lymphflüssigkeit in der Peripherie ist ähnlich wie die Extrazellulärflüssigkeit zusammengesetzt. Je zentraler das Lymphgefäß, desto zellreicher wird die transportierte Lymphflüssigkeit. Lymphknoten dienen in erster Linie als Filterstationen, die ständig von Antigenen und Immunzellen durchflossen werden. Hier findet oft die erste konzertierte Immunreaktion auf körperfremde Eindringlinge sowie auf von Krankheitserregern befallene oder entartete körpereigene Zellen statt. [Lüllmann-Rauch, 2015]



## EINLEITUNG

Eine besonders hohe Anzahl solcher Filterstationen findet man an den natürlichen Eintrittspforten für Erreger im Bereich der Atemwege und des Gastrointestinaltrakts sowie im Kopf-/Halsbereich [Aust, 2013].

Histologisch lassen sich Lymphknoten in verschiedene Bereiche gliedern. **Abbildung 3** liefert einen guten Überblick über den histologischen Aufbau eines Lymphknotens.



**Abbildung 3:** „Lymphknoten (Schema). Die Lymphfollikel sind relativ viel zu groß dargestellt.“ aus [Lüllmann-Rauch, 2015]

Nach Lüllmann-Rauch besteht die äußere Begrenzung aus einer derben Kapsel aus kollagenem Bindegewebe, einzelne Bindegewebsstränge ragen radiär in den Lymphknoten hinein; diese Stränge werden als *Trabekel* bezeichnet. Auf der dem Hilus abgewandten Seite durchbrechen zahlreiche zuführende Lymphgefäße (Vasa afferentes) die Kapsel und entleeren ihre Lymphe in den unter der Kapsel liegenden *Randsinus*. Ihren Weg durch den Knoten setzt die Lymphe in den radiär verlaufenden *Intermediärsinus* fort, die auf das Zentrum des Lymphknotens ausgerichtet sind. Schließlich entleert sich die Lymphflüssigkeit in die zentral gelegenen *Marksinus*. Diese ähneln einem Labyrinth und vereinigen sich in der Nähe des Hilus, wo sie die Lymphe schlussendlich in das abfließende Hilusgefäß entlassen. Die Lymphsinus werden von *Sinusendothelzellen* ausgekleidet, die regelhaft auch das Lumen durchziehen. Gestützt werden sie von retikulären Fasern. Dadurch entsteht ein verworrenes „Röhrensystem“. Dieses bietet eine große Oberfläche, an welcher Immunzellen (insbesondere

Makrophagen und Lymphozyten) und zahlreiche Signalstoffe (wie zum Beispiel Antigene und körpereigene Chemokine) die Sinus in das Parenchym verlassen können. [Lüllmann-Rauch, 2015]

Das Parenchym eines Lymphknotens lässt sich nach Lüllmann-Rauch von außen nach innen in Rinde (Cortex), Paracortex und die Markstränge gliedern. Die Rinde entspricht dabei der B-Zone. Hier finden sich Primär- und Sekundärfollikel. Die T-Zone lässt sich dem paracorticalen Bereich zuordnen. Hier sammeln sich vornehmlich T-Lymphozyten, die gerade nicht durch den Körper zirkulieren. In der T-Zone befinden sich außerdem die hochendothelialen Venolen (HEV), an denen Lymphozyten aus dem Blutkreislauf in die Lymphknoten gelangen können. Aufbau und Funktion von B- und T-Zone wurde bereits in Abschnitt 1.1.1 erläutert. In den Marksträngen, die besonders ausgeprägten Sinuskontakt haben, findet man viele Makrophagen und Plasmazellen. [Lüllmann-Rauch, 2015, Welsch et al., 2015]

### **1.1.3. Lage der Lymphknoten im Kopf- und Halsbereich**

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf diejenigen der mehreren hundert menschlichen Lymphknoten, welche sich im Kopf- und Halsbereich befinden. Je nach Quelle sind dies zwischen knapp 14% (bei Herpertz) und über 37% aller Lymphknoten (bei Werner). [Herpertz, 2010, Werner, 2002]

Die zervikofazialen Lymphknoten lassen sich anatomisch in verschiedene Gruppen einteilen. Einen guten Einstieg liefert die Arbeit von Lengelé, die die Hunderte von Lymphknoten in diesem Bereich zu anatomischen Stationen zusammenfasst - nach Lengelé existieren im Kopf- und Halsbereich zwei grundsätzliche Lymphknotengebiete: Zum einen der sogenannte *perizervikale Ring* (engl. *pericervical circle*). Dieser erstreckt sich von den Lymphknotenstationen am Hinterkopf über den Bereich um die Ohren herum bis zu den Knoten im Bereich des Mundbodens. Zum anderen existieren mehrere absteigende Lymphknotenstränge (engl. *descending chains*), die beide Seiten des Halses flankieren. Die Lymphe aus einem bestimmten Gebiet drainiert zwar zu einem großen Teil auf definierten Wegen von oberflächlichen zu tiefen Lymphknoten, aber es gibt zahlreiche Querverbindungen, die einen alternativen Abfluss ermöglichen. Trotzdem ermöglicht die anatomische Kenntnis von Lymphknotenstationen eine Zuordnung zu ihren jeweiligen Quellgebieten, was für die Ursachensuche von Lymphknotenvergrößerungen hilfreich ist. [Lengelé et al., 2007]

Von dorsal nach ventral besteht der *perizervikale Ring* nach Lengelé aus den folgenden fünf Stationen: Am kaudalen Hinterhaupt, genau genommen am lateralen Ansatz des Trapeziusmuskels findet man die okzipitale Gruppe (Nll. occipitales). Sie nimmt die Lymphe der Kopfhaut auf. Die Nll. mastoidei sind retroaurikulär am Ansatz des M. sternocleidomastoideus im Bereich des Warzenfortsatzes lokalisiert. Die Gruppe nimmt Lymphe aus der Schläfenregion, dem hinteren Ohr und Gehörgang auf. Die Parotis-Gruppe (Nll. parotidei) lässt sich in vier Untergruppen gliedern. Die oberflächlichste (subkutan) erhält Lymphflüssigkeit von Teilen der Gesichtshaut, der Augenlider und der Bindehaut. Die tieferen Lymphknoten liegen innerhalb der Ohrspeicheldrüse (oberflächliche bzw. tiefe intraparotideale Knoten). Gemeinsam nehmen sie Lymphe aus der vorderen Ohrmuschel, dem Gehörgang, dem Trommelfell und dem Stirn- und Schläfenbereich auf. Noch tiefer befinden sich die subparotideale Knoten zwischen Parotis und dem Pharynx. Sie befinden sich in unmittelbarer Nachbarschaft von A. carotis interna und V. jugularis interna und nehmen Lymphflüssigkeit aus dem Bereich der Nase auf. Ventral der Nll. parotidei befindet sich im submandibulären Dreieck die gleichnamige Lymphknotenstation: die Nll. submandibulares. Diese werden lateral vom medialen Unterkieferknochen und medial vom lateralen M. digastricus begrenzt. Sie nehmen die Lymphe von großen Teilen des Gesichts auf. Schließlich befinden sich medioventral der submandibulären die submentalen Lymphknoten. Ihre hintere Begrenzung bildet das Zungenbein. Zuführende Lymphgefäße kommen aus dem vorderen Drittel der Zunge und der Mundhöhle [Lengele et al., 2007].

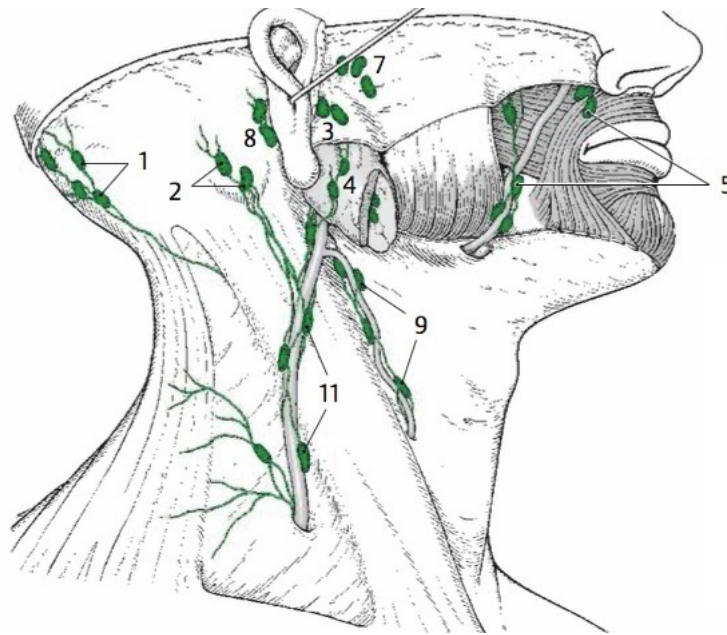
Daneben lassen sich inkonstante Lymphknoten im seitlichen Gesichtsbereich (Nll. faciales) und im Bereich des Zungengrundes (Nll. linguales) finden. Schlussendlich fließt die Lymphe des perizervikalen Ringes über die tiefen Halslymphknoten ab. [Fritsch H. et al., 2013]

Lengelé beschreibt die absteigenden Lymphknotenstränge des Halses als zweites großes Lymphknotengebiet [Lengele et al., 2007]. Grundsätzlich unterscheidet man nach Allen und Fritsch die vorderen (Nll. cervicales anteriores) von den seitlichen (Nll. cervicales laterales) Halslymphknoten. In beiden Gruppen gibt es kleinere oberflächliche Lymphknotenstationen und tiefe Anteile. Die oberflächlichen Lymphknoten der vorderen Gruppe (Nll. superficiales) verlaufen entlang der V. jugularis anterior und drainieren die Haut im vorderen Halsbereich, die tiefer gelegenen vorderen Lymphknoten (Nll. profundi) drainieren die vorderen Halsweichteile und -organe und lassen sich weiter untergliedern (z.B. in „Nll. thyroidei“ für den Lymphabfluss der

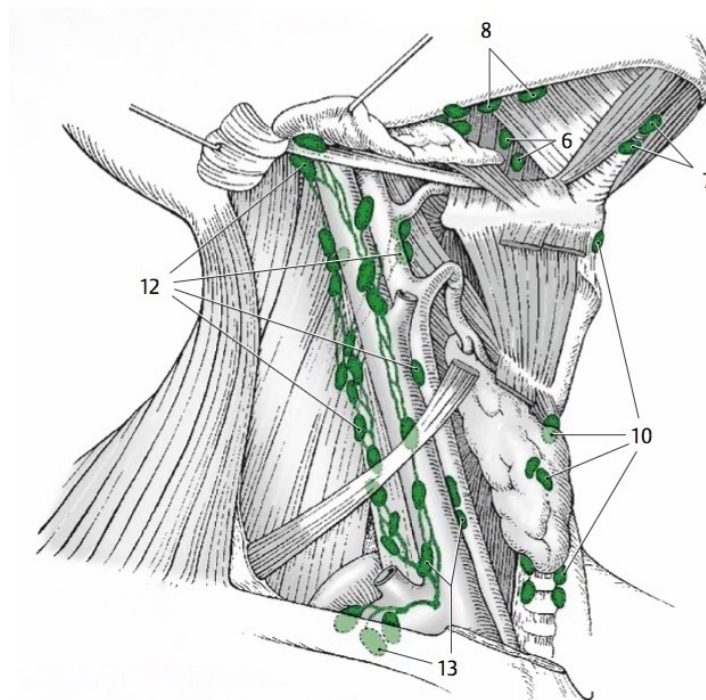
Schilddrüse [Allen, 2009]). Die oberflächlichen seitlichen Halslymphknoten verlaufen entlang der V. jugularis externa und nehmen Lymphe aus der unteren Ohrmuschel und dem seitlichen Halsbereich auf. Funktionell lassen sich die tiefen seitlichen Halslymphknoten in eine obere (Nll. cervicales laterales profundi superiores) und eine untere Gruppe (Nll. cervicales laterales profundi inferiores) einteilen. Die obere Gruppe erhält Lymphe aus allen Lymphknotenstationen des Kopfes (erster Sammellymphknoten für Lymphe des Kopfes), bevor diese in die untere Gruppe weiter drainiert wird. Die untere Gruppe ist außerdem erster Sammellymphknoten für die meisten Lymphknotenstationen des Halses. [Allen, 2009, Fritsch H. et al., 2013]

Die in den Nll. cervicales laterales profundi inferiores konfluierende Lymphe aus dem gesamten Kopf- und Halsbereich mündet schlussendlich in den jeweiligen Truncus jugularis, bevor sie im rechten bzw. linken Venenwinkel in den Blutkreislauf abgegeben wird [Lengele et al., 2007].

**Abbildung 4** und **Abbildung 5** verschaffen einen Überblick über die Abflusswege der Lymphe und die wichtigsten Lymphknoten im Kopf- und Halsbereich.



**Abbildung 4:** Oberflächliche Lymphknoten im Kopf-/Halsbereich. 1) Nll. occipitales, 2 und 8) Nll. mastoidei, 3) Nll. parotidei superficiales, 4) Nll. parotidei profundi, 5) Nll. faciales, 7) Nll. präaurikulares (subkutan, nach [Lengele et al., 2007]), 9) Nll. cervicales superficiales anteriores, 11) Nll. cervicales superficiales laterales. Nach [Fritsch H. et al., 2013].



**Abbildung 5:** Tiefe Lymphknoten im Kopf-/Halsbereich. 6) Nll. linguales, 7) Nll. submentales, 8) Nll. submandibulares, 10) Nll. cervicales profundi anteriores, 12) Nll. cervicales profundi laterales superiores, 13) Nll. cervicales profundi laterales inferiores. Nach [Fritsch H. et al., 2013]

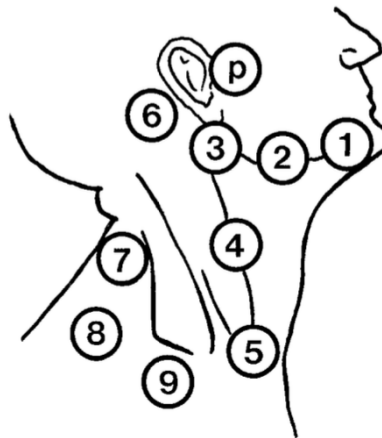
Obige Gliederung der Lymphknoten im Kopf- und Halsbereich in Stationen erfolgte anhand anatomischer Gesichtspunkte [Fritsch H. et al., 2013]. Der Grundstein für diese Einteilung wurde in den ersten vierzig Jahren des 20. Jahrhunderts gelegt [Werner,



2001]. Maßgeblichen Anteil an der Etablierung der noch heute angewandten (anatomischen) Nomenklatur (siehe **Abbildung 4** und **Abbildung 5**) hatte der französische Anatom Henri Rouvière, dessen Abhandlungen zum lymphatischen System 1932 auf Französisch und 1938 auf Englisch erschienen [Rouvière, 1932, Rouvière et al., 1938].

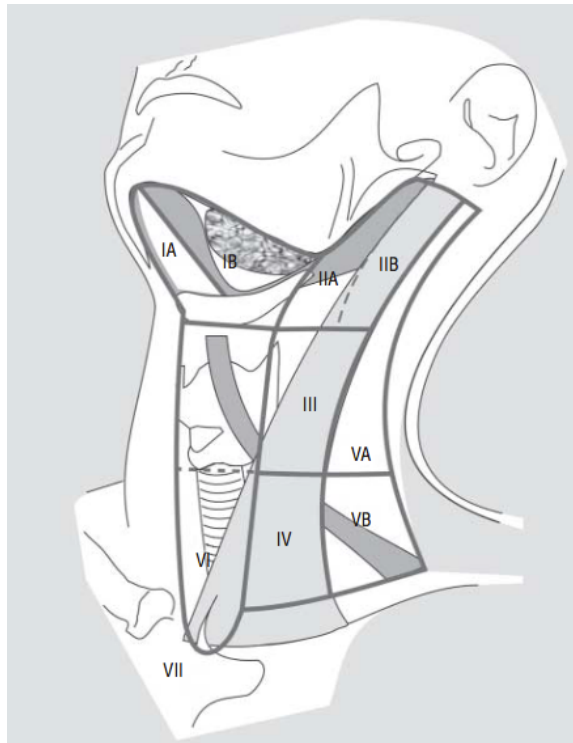
Erst Jahrzehnte später wurde in der klinischen Praxis der Fokus vermehrt auf die bevorzugten Metastasierungswege der verschiedenen Kopf-/Halstumore gelegt – Lindberg veröffentlichte in diesem Zusammenhang 1972 eine Einteilung in Abhängigkeit zur Lokalisation der Primärtumoren. Er teilte – wie in **Abbildung 6** dargestellt – die Lymphknotenstationen in neun Gruppen und eine zusätzliche parotideale Gruppe ein. [Lindberg, 1972]

Lindberg war der erste, der eine an pathophysiologischen Mechanismen orientierte Gliederung der bisherigen anatomisch begründeten Einteilung vorzog [Werner, 2001].



**Abbildung 6:** Die neun Halslymphknotengruppen nach [Lindberg, 1972] mit Erweiterung um eine parotideale Gruppe (p). Aus [Werner, 2001]

1981 wurde Lindbergs Einteilung von Shah vereinfacht und es entstand eine Gliederung in fünf Lymphknotenlevel, die im Grundgerüst bis heute Bestand hat [Shah et al., 1981, Werner, 2001]. Diese Level-Einteilung wurde mehrfach modifiziert und zum Beispiel um eine sechste Gruppe ventral ergänzt – verschiedene amerikanische Verbände (unter Federführung der *American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery*) veröffentlichten 1991 eine Konsens-Richtlinie zur Beschreibung und Begrenzung der Lymphknotenlevel im Kopf-/Halsbereich [Robbins et al., 1991]. Diese liegt seit 2008 in ihrer aktuellsten Form vor und hat weltweite Bedeutung für die genaue Lokalisation von Lymphknotenvergrößerungen, die chirurgische Entfernung oder Bestrahlung von Halslymphknoten im Rahmen einer Tumorerkrankung [Robbins et al., 2008]. **Abbildung 7** und **Tabelle 2** liefern einen Überblick über die Robbins-Klassifikation.



**Abbildung 7:** Klassifikation nach Robbins (nach [Robbins et al., 2008])

## EINLEITUNG

**Tabelle 2:** Aufzählung der Lymphknotenstationen nach Robbins (modifiziert nach [Robbins et al., 2002, Robbins et al., 2008])

Gruppe		Bezeichnung	Wichtige Landmarken/Begrenzungen
I	Ia	submentale LK	lateral/posterior: vorderer Bauch des M. digastricus
	Ib	submandibuläre LK	medial/anterior: vorderer Bauch des M. digastricus posterior: M. stylohyoideus
II		kraniojuguläre LK	anterior: M. stylohyoideus kranial: Schädelbasis dorsal: lateraler Rand des M. sternocleidomastoideus kaudal: unterer Rand des Zungenbeins
III		mediojuguläre LK	kranial: unterer Rand des Zungenbeins kaudal: unterer Rand des Ringknorpels
IV		kaudojuguläre LK	kranial: unterer Rand des Ringknorpels kaudal: Clavicula
V	Va	obere LK im lateralen Halsdreieck	Begrenzung des lateralen Halsdreiecks: - nach ventral: dorsaler Rand des M. sternocleidomastoideus - nach kaudal: Clavicula - nach dorsal: ventraler Rand des M. trapezius Grenze zwischen oberer und unterer Gruppe: unterer Rand des Schildknorpels
	Vb	untere LK im lateralen Halsdreieck	
VI		LK des vorderen Kompartiments	Begrenzung des vorderen Kompartiments: - nach dorsal: A. carotis communis - nach kaudal: Sternum - nach kranial: Zungenbein

Insbesondere die Strahlentherapie verfeinerte die bestehende Einteilung nach Robbins weiter und in einer 2013 veröffentlichten Konsens-Richtlinie zahlreicher europäischer und internationaler Organisationen wurden die sechs bestehenden Level um vier weitere ergänzt, um auch die prävertebralen Lymphknoten (Gruppe VII), die parotidealen Lymphknoten (Gruppe VIII), die fazialen Lymphknoten (Gruppe IX) und die okzipitalen Lymphknoten (Gruppe X) abbilden zu können [Gregoire et al., 2014].

Es lässt sich festhalten, dass es in den letzten Jahrzehnten zwar keine grundlegende Neuordnung der klinischen Einteilung der Lymphknoten im Kopf- und Halsbereich gab. Trotzdem wird weltweit versucht, die Klassifikation im Detail zu verbessern und neuen medizinischen Kenntnissen anzupassen. [Robbins et al., 2002]

### **1.2. Häufigkeit und Ursachen der zervikalen Lymphknotenvergrößerung**

Wie bereits in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben, gibt es innerhalb des menschlichen Körpers mehrere hundert Lymphknoten. Der Begriff *Lymphadenopathie* wird nach Ferrer dann benutzt, wenn eine Veränderung von Lymphknoten in Bezug auf „Größe, Konsistenz oder Anzahl“ vorliegt, es gibt jedoch keine standardisierte Verwendung des Begriffs [Ferrer, 1998]. Klinisch interessieren vor allem die Fragen:

- Hat die Veränderung Krankheitswert?
- Gibt es eine Therapiemöglichkeit und wie dringlich ist ein Eingreifen?
- Welcher Weg leitet möglichst zielführend zu einer Diagnose?

Auf den folgenden Seiten wird beleuchtet, wie häufig Veränderungen der Lymphknoten insgesamt vorkommen und wie häufig die Kopf- und Halsregion betroffen ist. Im Anschluss erfolgt ein grober Überblick über die möglichen Ursachen von Vergrößerungen der Lymphknoten.

Das Kapitel 1.3. beschäftigt sich schließlich mit der Differentialdiagnostik im klinischen Kontext und stellt strukturierte Herangehensweisen zur effizienten Diagnosestellung von Lymphknotenvergrößerungen vor.

#### **1.2.1. Zervikale Lymphadenopathie als weitverbreitetes Symptom**

Lymphknoten im Kopf- und Halsbereich sind nicht selten auch bei Gesunden zu tasten. Linet stellte 1977 bei 56% von 571 erwachsenen Patienten (18 bis 83 Jahre), die aus verschiedenen Gründen klinisch vorstellig wurden, tastbare Halslymphknoten fest [Linet et al., 1977]. Auch bei etwa der Hälfte aller gesunden Kinder und Jugendlichen (zwischen 45% und 57%) sind Lymphknoten zu tasten [King et al., 2014]. Lymphknoten gelten als vergrößert, wenn sie einen Durchmesser von einem Zentimeter überschreiten, bei Kindern werden vor allem im Kieferwinkel oftmals auch Durchmesser von 1,5 bis 2 Zentimeter noch als normal angesehen [Claviez et al., 2012, Gosche et al., 2006]. Ab 2 cm Durchmesser ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer schwerwiegenden Erkrankung (schwere Infektion, Sarkoidose, Malignom) deutlich erhöht [Slap et al., 1984].

Nach Fijten et al. beträgt die Inzidenz für das Auftreten einer unklaren Lymphknotenvergrößerung in der Allgemeinbevölkerung etwa 0,6%; von diesen Patienten wurden ungefähr 10% einem Spezialisten vorgestellt und bei 3% wurde eine Biopsie (eine Gewebeentnahme und –untersuchung) durchgeführt, nur 1,1% waren von

einer malignen Erkrankung betroffen. Allerdings erhöht sich das Risiko für das Auftreten einer malignen Veränderung mit dem Alter – während es bei unter 40-jährigen bei 0,4% liegt, beträgt es bei über 40-jährigen 4%. [Fijten et al., 1988]

Betrachtet man also nur eine Teilgruppe, zum Beispiel nur die einem Spezialisten vorgestellten – oder gar nur die biopsierten Patienten ist das Malignitätsrisiko höher.

Eine Veränderung von Lymphknoten kann lokal auftreten oder Lymphknotenstationen an zwei oder mehr Stellen des Körpers betreffen – man unterscheidet somit zwischen lokalisierter und generalisierter Lymphadenopathie. Lymphknotenveränderungen bei Patienten im allgemeinmedizinischen Bereich sind nach Allhiser und Williamson zu ungefähr 25% generalisiert und zu 75% lokalisiert. Bei den lokalisierten Veränderungen sticht eine Region besonders hervor: 55% aller Fälle beziehungsweise 73% der lokalisierten Veränderungen sind auf den Kopf- und Halsbereich begrenzt. [Allhiser et al., 1981, Williamson, 1985]

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die zervikale Lymphadenopathie ein häufiges Symptom ist, das nicht nur die Allgemeinmedizin sondern auch spezialisierte Fachdisziplinen wie die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde beschäftigt.

### 1.2.2. Mögliche Ursachen einer zervikalen Lymphadenopathie

Es gibt eine Vielzahl an möglichen Gründen für eine Lymphadenopathie. Das Akronym „MIAMI“ fasst grob alle Ursachen einer Lymphknotenvergrößerung zusammen. Dabei steht M für *Malignancies* (dt. Malignome), I für *Infections* (dt. Infektionen), A für *Autoimmune disorders* (dt. Autoimmunerkrankungen), M für *Miscellaneous/unusual conditions* (dt. Sonstiges/seltene Ursachen) und I für *Iatrogenic causes* (dt. Iatrogene Ursachen). [Bazemore et al., 2002, Habermann et al., 2000]

**Tabelle 3** zeigt eine Auflistung der möglichen Ursachen in der MIAMI-Reihenfolge, diese sind unabhängig von ihrer Häufigkeit und ihrer bevorzugten Lokalisation (auch außerhalb des Kopf- und Halsbereiches) alphabetisch sortiert.

**Tabelle 3:** MIAMI-Akronym zur Differentialdiagnostik einer Lymphadenopathie (nach [Bazemore et al., 2002, Gaddey et al., 2016, Habermann et al., 2000])

MIAMI-Eselsbrücke: Mögliche Ursachen einer Lymphadenopathie
<b><u>Malignancies - Malignome</u></b> Bösartige Hautveränderungen, Kaposi-Sarkom, Leukämien, Lymphome, Metastasen
<b><u>Infections - Infektionen</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bakteriell: Bakterielle Hautinfektionen (meist Staphylokokken oder Streptokokken), Bartonellose, Brucellose, Lymphogranuloma venereum, Syphilis, Tuberkulose, Tularämie, Typhus, Ulcus molle</li> <li>• Granulomatös: Berylliose, Histoplasmose, Kokzidioidomykose, Kryptokokkose, Silikose</li> <li>• Viral: Adenovirus, Cytomegalievirus, Hepatitis, Herpes zoster, HI-Virus, Infektiöse Mononukleose, Röteln</li> <li>• Andere: Borreliose, Toxoplasmose, Fleckfieber (Zecken oder Milben als Wirte), Infektionen durch Helminthen, Pilze</li> </ul>
<b><u>Autoimmune disorders - Autoimmunerkrankungen</u></b> Dermatomyositis, Morbus Still, Rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes
<b><u>Miscellaneous/unusual conditions – Sonstiges/Seltene Ursachen</u></b> Angiofollikuläre Lymphknoten-Hyperplasie (Morbus Castleman), Histiozytose, Kawasaki-Syndrom, Kimura-Erkrankung, Nekrotisierende Lymphadenitis (Kikuchi-Erkrankung), Sarkoidose
<b><u>Iatrogenic causes – Iatrogene Ursachen</u></b> Medikamente, Serumkrankheit

Es ist klar, dass manche Ursachen deutlich häufiger als andere Grund einer Lymphknotenvergrößerung im Kopf- und Halsbereich sind. Manche Ursachen sind schwerwiegend, manche selbstlimitierend. Deshalb ist es sinnvoller, einer strukturierten Vorgehensweise zu folgen, als mit unkoordinierter Diagnostik Zufallstreffer landen zu wollen.

## 1.3. Diagnostische und therapeutische Herangehensweisen

Hinter einer Lymphknotenschwellung können schwerwiegende Erkrankungen stehen, bei denen ein zügiges Eingreifen erforderlich ist, viele Fälle haben jedoch keine ernste Ursache und sind oft selbstlimitierend. Ziel bei Patienten mit Lymphknotenvergrößerungen ist eine möglichst zielgerichtete Diagnosestellung nach dem Motto: Häufiges ist häufig – Seltenes ist selten. Dabei muss auf sog. *red flags* – also Hinweise auf schwerwiegende Erkrankungen geachtet werden.

Es gibt verschiedene Konzepte im Umgang mit Lymphknotenschwellungen. Exemplarisch werden im Folgenden die „S1-Leitlinie Lymphknotenvergrößerung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ (GPOH) [Claviez et al., 2020, Claviez et al., 2012], Publikationen zum Thema Lymphknotenvergrößerungen im *American Family Physician Journal* [Bazemore et al., 2002, Ferrer, 1998, Gaddey et al., 2016] und eine Richtlinie (clinical practice guideline) der *American Academy of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery* von Pynnonen [Pynnonen et al., 2017] vorgestellt. Ganz dem unterschiedlichem Patientenkontext entsprechend, unterscheiden sich die Herangehensweisen voneinander. Claviez fokussiert sich auf Patienten unter 18 Jahre, Bazemore, Ferrer und Gaddey beziehen sich auf allgemeinmedizinische Patienten und Pynnonen betrachtet die Thematik aus Sicht einer spezialisierten HNO-Ärztin. Trotz der unterschiedlichen Zielgruppen gibt es Gemeinsamkeiten: Alle betonen die Bedeutung von Anamnese und Klinik; wie bei Gaddey zu lesen ist, lassen sich allein damit die meisten Fälle von Lymphknotenschwellungen erklären [Gaddey et al., 2016]. Im Folgenden werden die Ansätze von Claviez und Gaddey vorgestellt. Auf die von Pynnonen veröffentlichte evidenzbasierte Richtlinie der *American Academy of Otorlaryngology – Head and Neck Surgery* mit 10 grundlegenden Aussagen (key action statements) zur Herangehensweise bei Erwachsenen mit unklarer Halsschwellung wird im Verlauf der Arbeit noch näher eingegangen.

Abschließend soll die Arbeit von Kühnl Erwähnung finden, die sich auf erwachsene Patienten mit unklarer Halsschwellung fokussierte, welche sich in speziellen Halsschwellungs-Sprechstunden in England vorstellten [Kühnl et al., 2018].

Zu Beginn soll nach Claviez geprüft werden, ob die Lymphknotenveränderung überhaupt Krankheitswert hat [Claviez et al., 2012]. **Tabelle 4** listet auf, welche Veränderungen als „alterstypisch“ gelten.

**Tabelle 4:** Kennzeichen für alterstypische Lymphknoten aus [Claviez et al., 2012]

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Größe: &lt; 1cm (Kieferwinkel: &lt; 1,5 – 2cm, gelegentlich auch größer)</li><li>• meist weiche, elastisch, verschiebbliche Lymphknoten</li><li>• meist keine Schmerzen</li><li>• keine Entzündungsreaktion</li><li>• typische Lokalisation (zervikal und/oder inguinal)</li><li>• Kleinkind und frühes Schulalter</li></ul> |
|--|

Bei nicht eindeutig alterstypischen und pathologischen Lymphknoten sind anamnestische und klinische Hinweise hilfreich [Claviez et al., 2012].

Eine strukturierte Anamnese beginnt mit dem *Patientenalter* und der *Dauer der Symptomatik* [Gaddey et al., 2016]. Bei Kindern sind Lymphknotenvergrößerungen häufiger und haben oft keinen Krankheitswert – wenn doch, dann sind Infektionen in den allermeisten Fällen die Ursache [Claviez et al., 2012, King et al., 2014]. Je älter der Patient, desto höher ist das Risiko für eine maligne Erkrankung [Fijten et al., 1988].

**Tabelle 5** stellt eine Auflistung der Risikofaktoren für eine maligne Ursache einer Lymphknotenvergrößerung dar. Je nach Erhebung unterscheiden sich die malignitätssuspekten Zeiträume: Nach Pangalis ist das Risiko für eine bösartige Erkrankung sehr gering, wenn eine Lymphadenopathie kürzer als zwei Wochen oder länger als zwölf Monate ohne Größenänderung besteht [Pangalis et al., 1993].

Wichtig ist danach die Frage nach *Begleitsymptomen*. Gibt es Hinweise auf ein infektiöses Geschehen im Drainagegebiet der vergrößerten Knoten? Dazu zählen Schmerzen, lokales Erythem und lokale Eintrittspforten, zum Beispiel Entzündungen im Zahnbereich [Claviez et al., 2012]. Fieber, Schüttelfrost und Schwäche legt den Verdacht auf einen systemischen Infekt nahe. Gelenkschmerzen und Muskelschwäche können auf eine Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis hindeuten, eine vorhandene B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, ungeplanter Gewichtsverlust von über 10% innerhalb von 6 Monaten) auf eine maligne oder schwere infektiöse Erkrankung [Gaddey et al., 2016].

Des Weiteren empfiehlt Gaddey, die Exposition gegenüber bestimmten Risikofaktoren abzufragen: Die Erhebung einer Reiseanamnese, der Kontakt zu Tieren oder der Verzehr von rohem Fleisch sind Faktoren, die einen Hinweis auf die Ursache einer Lymphknotenvergrößerung geben können. Das gilt auch für eine positive Familienanamnese für maligne Erkrankungen, eine Sexualanamnese (möglicherweise erhöhtes Risiko für sexuell übertragbare Erkrankungen (STDs)), eine Berufsanamnese sowie die Frage nach Alkohol- und Tabakkonsum sowie nach UV-Exposition. Der Impfstatus sowie kürzlich erfolgte Immunisierungen sollten ebenfalls abgefragt werden. [Gaddey et al., 2016]

Eine Reihe von Medikamenten kann ursächlich für eine Lymphknotenvergrößerung sein. Dazu gehören unter anderem Allopurinol, Atenolol, Captopril, Carbamazepin, Chinidin, Hydralazin, Phenytoin sowie bestimmte Antiinfektiva (Penicilline, Cotrimoxazol und Pyrimethamin) [Bazemore et al., 2002].



## EINLEITUNG

**Tabelle 5:** Risikofaktoren für eine maligne Ursache einer Lymphadenopathie nach [Chau et al., 2003, King et al., 2014, Salzman et al., 2009]

Alter über 40 Jahre
Weißer Hautfarbe
Männlich
Generalisierte Lymphadenopathie (zwei oder mehr Regionen betroffen)
Supraclaviculäre Lymphadenopathie
Dauer der Lymphknotenvergrößerung länger als 4 bis 6 Wochen
Keine Verkleinerung des Lymphknotens auf Normalniveau nach 8 bis 12 Wochen
Systemische Symptome: B-Symptomatik, Hepatosplenomegalie

Im Anschluss muss auf lokale Infektzeichen geachtet werden und es soll ein Lymphknotenstatus erhoben werden: Dabei sollen nach Ferrer die Faktoren Lokalisation, Größe, Schmerzhaftigkeit, und Konsistenz untersucht werden [Ferrer, 1998].

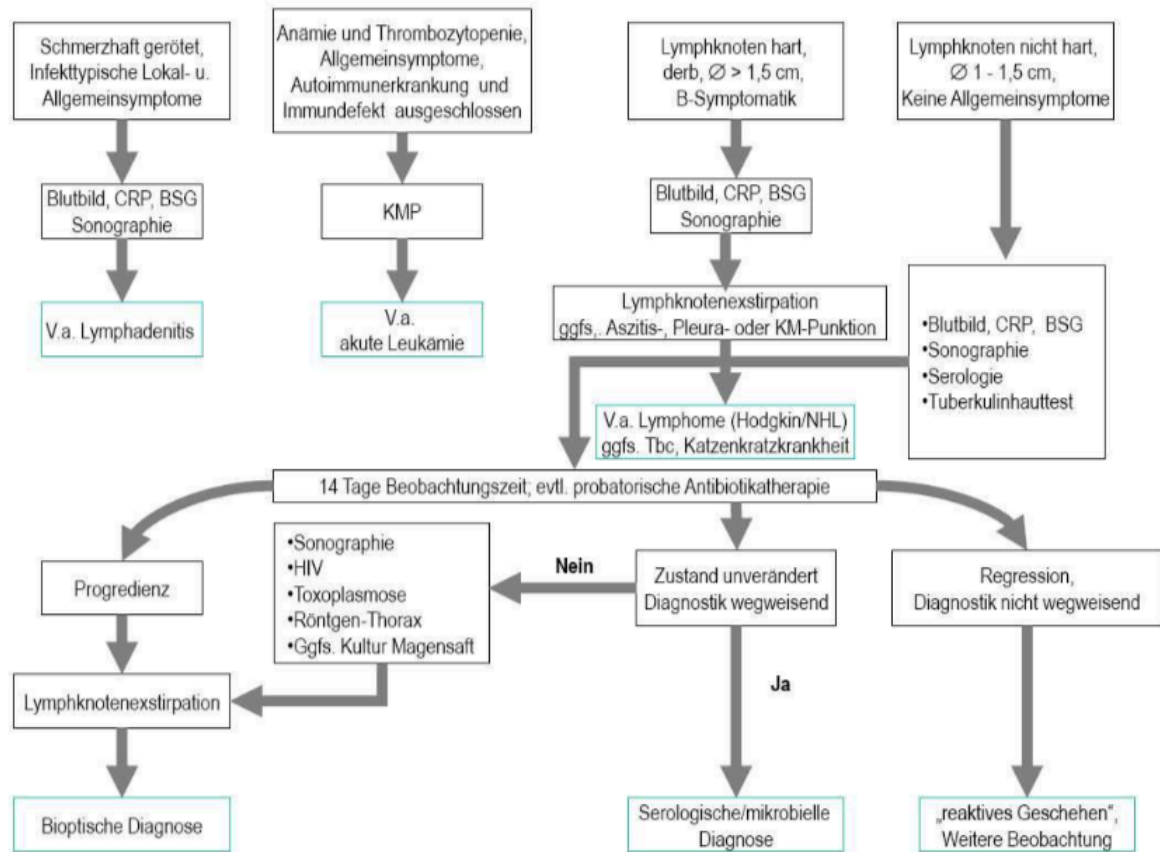
- Lokalisation: Es ist besonders wichtig, bei vermeintlich lokalisierten Schwellungen trotzdem einen kompletten Status zu erheben, um keine generalisierte Lymphknotenschwellung zu übersehen. Neben den Stationen im Kopf- und Halsbereich sind auf vergrößerte Lymphknoten supraclaviculär, axillär und inguinal zu achten. Supraclaviculäre Knoten sind zwar insgesamt selten, aber häufig malignomassoziiert [Fijten et al., 1988].
- Größe: Obwohl die Größe eines Lymphknotens keinen direkten Rückschluss auf die zugrundeliegende Ursache zulässt [Gaddey et al., 2016], konnte Pangalis 1993 an 213 Patienten zeigen, dass 0% der Patienten mit einem Lymphknoten von höchstens 1cm<sup>2</sup> (1cm mal 1cm), 8% der Patienten mit einem Lymphknoten zwischen 1cm<sup>2</sup> und 2,25cm<sup>2</sup> (zwischen 1cm mal 1cm und 1,5cm mal 1,5cm) und 38% der Patienten mit einem Lymphknoten von über 2,25cm<sup>2</sup> (größer als 1,5cm mal 1,5cm) an einer malignen Erkrankung litten [Pangalis et al., 1993]. Durchgeführt wurden die Untersuchungen an spezialisierten Zentren. Nach Slap et al. erhöhte sich ab 2cm Durchmesser die Wahrscheinlichkeit, dass eine maligne Erkrankung ursächlich ist [Slap et al., 1984].
- Schmerzhaftigkeit: Ein schmerzhafter Lymphknoten wird meist durch einen Kapseldehnungsschmerz bei schneller Größenausdehnung des Knotens verursacht. Dies ist meist bei entzündlichen Erkrankungen der Fall, schließt jedoch eine maligne Ursache nicht aus [Ferrer, 1998].

- Konsistenz: Benigne Lymphknoten sind meist weich und gut verschieblich, während derbe, nicht verschiebbliche Lymphknoten auf ein malignes Geschehen hindeuten. Eingewachsene Lymphknotenkonglomerate können sowohl Zeichen einer schweren Infektion (z.B. Tuberkulose), als auch bösartiger Natur sein [Ferrer, 1998].

Zur genaueren Untersuchung empfiehlt sowohl die „S1-Leitlinie Lymphknotenvergrößerung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ als auch eine Arbeit von Kühnl den frühzeitigen Einsatz der Sonografie [Claviez et al., 2012, Kühnl et al., 2018]. In Kühnls Studie wurden 1000 Patienten eingeschlossen, die sich zwischen 2001 und 2009 in einer Lymphadenopathie-Ambulanz des Royal Marsden Hospital, London vorstellten: In 14% der Fälle lag eine maligne Ursache vor. Die Indikation zur Biopsie wurde in den allermeisten Fällen durch die Klinik und den Ultraschall-Befund gestellt [Kühnl et al., 2018]. Alternativ kommen andere bildgebende Verfahren wie MRT und CT zum Einsatz. In der Bildgebung spricht eine ovale Form (S/L-Achse  $<0,5$ ) und eine hiläre Vaskularisation eher für eine benigne, eine runde Form (S/L-Achse  $>0,5$ ) und eine periphere oder gemischte Vaskularisation eher für ein malignes Geschehen [Claviez et al., 2012]. Zur zytologischen Untersuchung steht die Feinnadelaspiration (FNA) zur Verfügung. Diese war der Sonografie in der Arbeit von Kühnl bzgl. der Detektion von Malignomen jedoch unterlegen (Sensitivität 50% (FNA) bzw. 93% (US); Spezifität 87% (FNA) und 96% (US)) [Kühnl et al., 2018]. Zur histologischen Befundsicherung stehen abschließend die Feinnadelbiopsie (FNB; hier wird ein Stanzzyylinder, also nur ein Teil des jeweiligen Lymphknotens gewonnen) und die Extirpation des betreffenden Lymphknotens zur Verfügung.

Bevor die Entscheidung zur invasiven Diagnostik (FNA, FNB und Extirpation) fällt, spricht sich die pädiatrische S1-Leitlinie bei pathologischen Lymphknoten für eine weitergehende Diagnostik aus: Es soll ein Differenzialblutbild durchgeführt werden, bestimmte Laborparameter sollen bestimmt werden (CRP, LDH, Harnsäure und Kreatinin), eine Sonografie erfolgen und bei entsprechender Klinik serologische Untersuchungen zum Ausschluss von infektiöser Mononukleose, Toxoplasmose, HIV, Tuberkulose sowie von Infektionen durch CMV und Bartonella henselae durchgeführt werden. [Claviez et al., 2012]

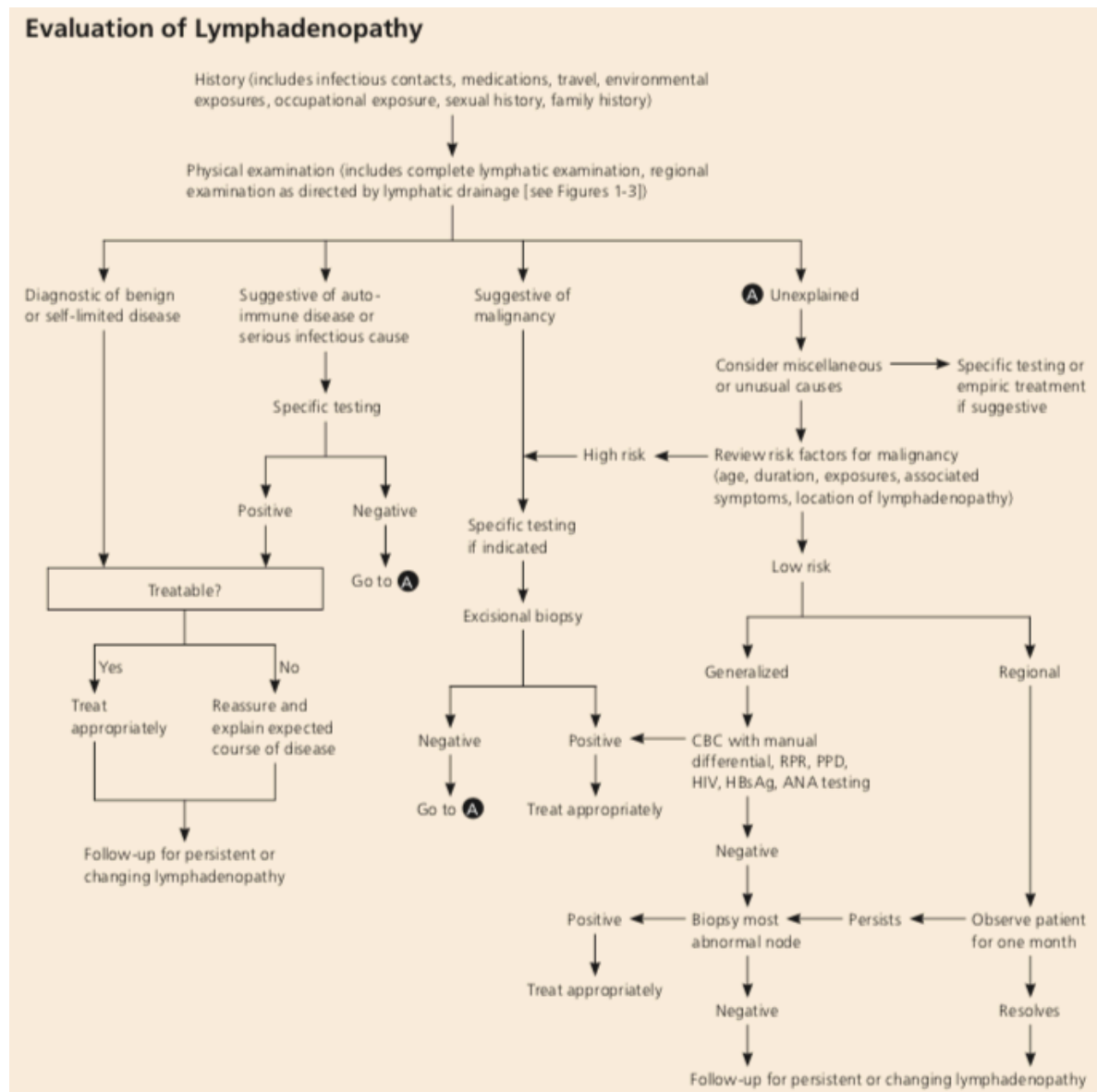
Einen Überblick liefert **Abbildung 8** aus der Leitlinie.



Modifiziert nach D. Ladwig, in: Michalk D, Schönau E. Differentialdiagnose Pädiatrie, 3. Aufl. 2011

**Abbildung 8:** Algorithmus zur differenzialdiagnostischen Abklärung von Lymphknotenschwellungen aus [Claviez et al., 2012], modifiziert nach Ladwig in: Michalk D, Schönau E. Differentialdiagnose Pädiatrie, 2011.

Während das obige Schema aus der S1-Leitlinie den Hauptfokus auf die Klinik und erste Laborergebnisse bei dem pädiatrischen Patientengut legt, legt Gaddey neben der Klinik mehr Wert auf eine ausführliche Anamnese der (allgemeinmedizinischen) Zielgruppe (siehe **Abbildung 9**). Ziel beider Schemata ist der möglichst sichere Ausschluss einer malignen Ursache der Veränderung. Bei lokalisierten Veränderungen, die sehr wahrscheinlich nicht malignen Ursprungs sind, empfehlen beide Autoren eine Beobachtungszeit: Claviez für eine Dauer von 14 Tagen, Gaddey für einen Zeitraum von einem Monat, unter Umständen verbunden mit einer probatorischen Antibiotikagabe [Claviez et al., 2012, Gaddey et al., 2016]. Bei Beschwerdepersistenz oder Zunahme empfiehlt Gaddey die Lymphknotenentnahme zur Diagnosesicherung, Claviez fordert bei Persistenz unter anderem eine nochmalige Sonografie und ein erweitertes serologisches Screening (u.a. Toxoplasma). Bei weiter unklarer Ursache wird wie bei Beschwerdezunahme eine Lymphknotenextirpation empfohlen. [Claviez et al., 2012]



**Abbildung 9:** Algorithmus zur differenzialdiagnostischen Abklärung von Lymphknotenschwellungen aus [Gaddey et al., 2016], modifiziert nach [Bazemore et al., 2002]. (ANA = Antinukleärer Antikörper; CBC = Vollständiges Blutbild (inkl. Differenzialblutbild); HBsAg = Hepatitis B surface antigen; HIV = Human immunodeficiency virus; PPD = Mendel-Mantoux-Test auf TBC; RPR = Rapid plasma reagin – Screening-Test auf Syphilis.

Das Patientengut, das den beiden obigen Konzepten jeweils zugrunde liegt unterscheidet sich voneinander: Die S1-Leitlinie ist prinzipiell für pädiatrische Patienten gedacht, die Veröffentlichung von Gaddey für allgemeinmedizinische Patienten.

Eine 2017 von der *American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* unter Pynnonen veröffentlichte Richtlinie zum Management von unklaren Halsschwellungen bei Erwachsenen weist darauf hin, dass die meisten kindlichen Halsschwellungen infektiöser Natur seien, persistierende Halsschwellungen bei Erwachsenen hingegen deutlich häufiger (bösartige) Neubildungen [Pynnonen et al., 2017]. Neben Schilddrüsen- oder Speicheldrüsen-Karzinomen, malignen Hauttumoren

und Lymphomen kommen insbesondere Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich vor. Waren diese in der Vergangenheit sehr häufig alkohol- und tabakassoziiert, nahm in den letzten Jahren der Anteil an HPV-assoziierten Mund-/Rachenkarzinomen deutlich zu. [Pynnonen et al., 2017]

Chaturvedi prognostizierte anhand von bis 2004 gesammelten Daten, dass die Zahl der HPV-assoziierten Mund-/Rachenkarzinome bis 2020 die Zahl der HPV-assoziierten Zervixkarzinome überschreiten würde [Chaturvedi et al., 2011]. Bei zahlreichen der betroffenen, meist jüngeren Patienten wird als erstes Symptom eine zystische Lymphknotenmetastasierung beschrieben, die leicht als laterale Halszyste missinterpretiert werden könne; dies führt oftmals zu schwerwiegenden diagnostischen und therapeutischen Verzögerungen [Pynnonen et al., 2017]. Die von Pynnonen formulierten 10 Handlungsempfehlungen (*key action statements*) sollen ebendiese vermeiden. Die gekürzten Aussagen sind in **Tabelle 6** aufgelistet.

**Tabelle 6:** Handlungsempfehlungen (key action statements) der Clinical Practice Guideline zu Halsschwellungen bei Erwachsenen nach [Pynnonen et al., 2017].

Nr.	Aussage	Ausführung	Empfehlungsgrad
1	Vermeidung von Antibiotika	Antibiotika nur bei anamnestischem/klinischem Verdacht auf Infektion	Empfehlung
2a	verdächtige Anamnese	fehlender Hinweis auf infektiöse Genese und Dauer $\geq 2$ Wochen	Empfehlung
2b	verdächtige körperliche Untersuchung	Vorliegen von $\geq 1$ der folgenden Faktoren: LK nicht verschieblich; LK hart; LK $> 1,5\text{cm}$ ; Hautulzeration	Empfehlung
2c	zusätzliche verdächtige Symptome oder klinische Auffälligkeiten	Alter $> 40$ Jahre; Alkohol-/Tabakkonsum; Pharyngitis; ipsilaterale Otalgie; Dysphagie; Hörminderung; Stimmveränderung; orale Ulzeration; Gewichtsverlust; Malignom in Vorgeschichte; Tonsillenasymmetrie; Hautläsionen; Verhärtung der Schwellung; ipsilaterale nasale Obstruktion/Epistaxis	Empfehlung
3	Wiedervorstellung von Patienten ohne Risikofaktoren	Wiedervorstellung und Diagnostik bei Patienten ohne Risikofaktoren bei weiterer Vergrößerung, fehlender Rückbildung oder nur intermittierender Rückbildung der Schwellung	Empfehlung
		Patienten mit Risikofaktoren	
4	ausführliches Patientengespräch	Ausführliche Information und evtl. Überweisung zum Spezialisten	Empfehlung
5	vertiefte körperliche Untersuchung	ausführliche HNO-Untersuchung (inkl. Larynx, Zungenbasis und Pharynx)	Empfehlung
6	Bildgebung	Hals-CT (oder MRT) mit Kontrastmittel	starke Empfehlung

## EINLEITUNG

7	Feinnadelaspiration (FNA)	bei unklarer Diagnose: FNA statt offener Lymphknoten-Biopsie (Stellenwert von Biopsien per Stanzzyylinder noch unklar)	starke Empfehlung
8	Vorgehen bei zystischen Veränderungen	keine frühzeitige Entwarnung bei zystischen Schwellungen; definitive Diagnose anstreben	Empfehlung
9	zusätzliche Untersuchungen	mögliche (labortechnische) Zusatzdiagnostik bei Patienten mit Risikofaktoren oder fehlender Diagnose nach Bildgebung und FNA	Empfehlung
10	HNO-Untersuchung in Vollnarkose und Biopsie/Exzision	Bei Patienten mit Risikofaktoren und fehlender Diagnose nach Bildgebung, FNA und weiteren Tests: Panendoskopie des oberen aerodigestiven Trakts in Narkose und evtl. folgende Lymphknoten-Entfernung (mit Biopsie)	Empfehlung

In einer 2018 veröffentlichten Arbeit beleuchtet Kühnl das Vorgehen bei Patienten mit malignitätsverdächtigen Lymphknotenvergrößerungen im Halsbereich, die sich an einer speziellen Lymphknotensprechstunde am Royal Marsden Hospital in London vorstellten [Kühnl et al., 2018]. Diese Sprechstunden wurden in den 2000er-Jahren in England eingeführt, um den Zeitraum bis zur Diagnosestellung und zum Therapiebeginn möglichst zu verkürzen [Baker M R, 2003]. Für die genaue Ausgestaltung sind die einzelnen Kliniken zuständig, der Fokus liegt auf interdisziplinärer Zusammenarbeit (zwischen Hämatologen, HNO-Ärzten, Pathologen und Radiologen). Auch aus Kühnls Arbeit geht hervor, dass Anamnese und Klinik die mit Abstand wichtigsten Kriterien zur Diagnosefindung darstellen. [Kühnl et al., 2018] Trotz der unterschiedlichen Ausgangssituation – Kinder und Jugendliche, allgemeinmedizinische Patienten oder Menschen mit unklaren, zumindest malignitätsverdächtigen Gewebevergrößerungen im Halsbereich, die sich an spezialisierten Zentren vorstellen – ähneln sich die grundlegenden Algorithmen.

## 2. ZIELSETZUNG

Wie in der Einleitung bereits ausführlich beleuchtet, kommen unklare Vergrößerungen von Lymphknoten im Kopf- und Halsbereich häufig vor. Nicht selten führt eine solche Veränderung zur Verunsicherung der Patienten und zur Vorstellung in spezialisierten Zentren – wie zum Beispiel der HNO-Klinik der LMU München. Hier gilt es zum einen, die dringend therapiebedürftigen (insb. malignen) Fälle schnellstmöglich zu erkennen, als auch mögliche benigne Ursachen auszumachen, um die Patienten beruhigen und auf invasive Maßnahmen verzichten zu können.

In der Vergangenheit wurden in solchen Fällen oftmals zahlreiche serologische Parameter bestimmt. Ob eine breitgestreute serologische Diagnostik in allen Fällen sinnvoll ist, wird innerklinisch kritisch hinterfragt.

Vor diesem Problemhintergrund hat die vorliegende Arbeit das folgende Ziel: Es soll geklärt werden, welchen Stellenwert die serologische Diagnostik bei unklaren Lymphknotenvergrößerungen im Kopf-Hals-Bereich hat.

Hierzu sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie häufig hat die breit angelegte serologische Diagnostik positive Ergebnisse geliefert?
- Konnte mit der ausgedehnten serologischen Untersuchung ein invasives Vorgehen verhindert werden?
- Kann auf eine serologische Schrotschussdiagnostik verzichtet werden, wenn hinweisende anamnestiche, klinische und labortechnische Parameter beachtet werden?

### 3. PATIENTEN UND METHODIK

#### 3.1. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv für die vorliegende retrospektive Untersuchung wurde aus dem Patientenbestand der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München rekrutiert, relevant waren sowohl stationäre Aufenthalte als auch Besuche in der Poliklinik an den Standorten Großhadern und Innenstadt. Der berücksichtigte Untersuchungszeitraum erstreckte sich vom 1. Januar 2003 bis zum 10. Dezember 2014. Erheblich war dabei der Zeitpunkt der Erstvorstellung in der HNO-Klinik der LMU. Die Auswahl der Patienten mit unklarer Lymphknotenvergrößerung des Kopf-/Halsbereichs erfolgte anhand der ICD-10-GM-Codierung (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – German Modification) der HNO-Klinik. Gesucht wurden die Begriffe *Lymphadenopathie* bzw. *Lymphadenitis*. Diejenigen ICD-Hauptdiagnosen, auf die wenigstens ein Datensatz zutraf, sind in **Tabelle 7** ersichtlich.

**Tabelle 7:** Relevante ICD-Hauptdiagnosen und Anzahl der betreffenden Datensätze (n=3303)

ICD-Code	Beschreibung	Anzahl
A18.2	Tuberkulose peripherer Lymphknoten	55
A28.1	Katzenkratzkrankheit	3
A52.7	Sonstige floride Spätsyphilis	4
B23.8	Sonstige näher bezeichnete Krankheitszustände infolge HIV-Krankheit (generalisierte Lymphadenopathie)	14
B37.88	Kandidose an sonstigen Lokalisationen	44
B58.8	Toxoplasmosen mit Beteiligung sonstiger Organe	3
R59.0	Lymphknotenvergrößerung, umschrieben	1661
R59.1	Lymphknotenvergrößerung, generalisiert	392
I88.1	Chronische Lymphadenitis, ausgenommen mesenterial	40
I88.8	Sonstige unspezifische Lymphadenitis	220
I88.9	Unspezifische Lymphadenitis, nicht näher bezeichnet	571
L04.0	Akute Lymphadenitis an Gesicht, Kopf und Hals	263
L04.9	Akute Lymphadenitis, nicht näher bezeichnet	33



Insgesamt ergab die Recherche n=3303 Datensätze. Da sich einige Patienten im Untersuchungszeitraum mehreren voneinander getrennten Aufenthalten unterzogen, wurden die betreffenden Datensätze zusammengefasst. In der Summe resultierte aus dieser Bereinigung eine Patientenzahl von n=2645. Eingeschlossen wurden nur Patienten, die nach dem 31. Dezember 1972 geboren wurden, da der Fokus der Arbeit auf jüngerem Patientengut lag. Daraus folgte eine Reduktion der Studienteilnehmer auf n=1045. Aus diesem Kollektiv wurden nur diejenigen Patienten näher beleuchtet, bei denen zumindest einmal sowohl eine Anforderung an die Klinik für Laboratoriumsmedizin der LMU (zur Erhebung von Laborwerten), als auch an das Max von Pettenkofer-Institut (im Zuge serologischer Untersuchungen) gestellt wurde. Aus der Zahl der verbliebenen Patienten (n=294) wurden nun ausschließlich die Patienten eingeschlossen, welche sich mit einer zum Vorstellungszeitpunkt unklaren Vergrößerung von Lymphknoten im Kopf-/Halsbereich in der Klinik einfanden. Ausschlusskriterien waren alle Fälle, bei denen bei Erstvorstellung klinisch ein Grund für die Lymphknotenvergrößerung ersichtlich war, zum Beispiel klinisch eindeutige Fälle von infektiöser Mononukleose oder vorangegangener Entzündung der Speicheldrüsen.

Das relevante Kollektiv umfasste schließlich n=175 Personen. Darunter befanden sich 87 (49,3%) Männer und 88 (50,3%) Frauen.

### **3.2. Datenerhebung**

Am vorliegenden Patientenkollektiv wurden zahlreiche Daten erhoben, um die Fragestellung dieser Arbeit bestmöglich zu beantworten. Als Quelle der Datenerhebung dienten die stationären bzw. ambulanten Patientenakten. Diese lagen entweder in digitaler Form beziehungsweise in Papierform vor oder waren auf Mikrofilm gespeichert.

#### **3.2.1. Epidemiologische Daten**

Von den Patienten wurden zunächst epidemiologische Daten – nämlich Geburtsdatum und Geschlecht – erhoben. Außerdem wurde der Zeitpunkt des ersten Vorstellungstermins in der HNO-Klinik notiert. Um mögliche saisonale Häufungen zu erkennen wurde auf den Monat des Symptomauftritts und der Erstvorstellung

geachtet. Wichtig war auch die Frage, wie lange die Symptome bei Vorstellung bereits bestanden.

### **3.2.2. Diagnostische Maßnahmen**

Bei allen Probanden wurde auf bei Vorstellung bereits erfolgte Therapien geachtet, insbesondere darauf, ob bereits ein Therapieversuch mit Antibiotika erfolgte. Es wurde im Folgenden im Detail auf die vergrößerten Lymphknoten eingegangen. Zum einen wurde anhand einer modifizierten Version der Robbins-Klassifikation die Lokalisation der auffälligen Areale vorgenommen [Gregoire et al., 2014, Lengele et al., 2007]. Unter Berücksichtigung der AWMF-Leitlinie „Lymphknotenvergrößerung“ der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie wurden weitere Parameter bestimmt [Claviez et al., 2012].

Dazu gehörte die Angabe der Größe des prominentesten Lymphknotens mithilfe des maximalen Längsdurchmessers in Zentimetern. Um die Lymphknotenstruktur genauer beleuchten zu können, wurde das SL-Achsen-Verhältnis (short axis-to-long axis ratio; S/L-Ratio) berechnet und zwei Patientengruppen (oval oder rundlich imponierende Lymphknoten) gebildet. Werte von unter 0,5 sprechen für ein gutartiges Geschehen, bei rundlicheren Lymphknoten ( $S/L\text{-Ratio} > 0,5$ ) steigt das Risiko für eine schwerwiegende, potenziell maligne Erkrankung. [Claviez et al., 2012] Es wurde festgehalten, mithilfe welcher Untersuchungen diese Erkenntnisse zustande kamen: Sonografie, Computertomografie, Magnetresonanztomografie, einer Kombination aus diesen oder rein durch eine klinische Untersuchung. Außerdem machten die Befragten Angaben zur Schmerzhaftigkeit ihrer Schwellungen.

Ein wichtiger Aspekt im Rahmen der Vorstellung der Patienten war die labortechnische Blutuntersuchung. Neben der Laktat-Dehydrogenase, die als Zellzerfallsparameter gilt und beispielsweise im Rahmen eines malignen Geschehens erhöht sein kann [Jurisic et al., 2015] wurde auf das C-reaktive Protein als Entzündungsmarker geachtet. In diesem Rahmen erfolgte auch die Erhebung der Leukozytenzahl.

Zur genaueren Einordnung einer möglichen Pathologie wurde - wenn erhoben - auf ein Differentialblutbild zurückgegriffen. Eine Verschiebung des Leukozytenanteils hin zu Lymphozyten spräche dabei eher für ein virales Geschehen, ein granulozytäres Bild für eine bakterielle Beteiligung. Bei dem Auftreten von unreifen Blutzellen, insbesondere Blasten, läge der Verdacht auf eine hämatologische Neoplasie nahe [Piper, 2013]. Das Auftreten von sog. „Kernschatten“ (im Blutaussstrich zerplatzte Leukozyten) deutete auf

eine erhöhte Vulnerabilität der Lymphozyten hin. Dazu kann es im Rahmen von hämatologischen Erkrankungen, einer Sepsis oder einer Virusinfektion mit Lymphozytose kommen [Diem et al., 2005]. „Lymphatische Reizformen“ (atypische Lymphozyten, vermutlich reaktiv verändert) waren ein Hinweis auf eine akute virale Infektion [Baurmann et al., 2011].

Ein wichtiger Baustein, mit dem sich vorliegende Arbeit befasste, ist die Erhebung serologischer Parameter sowie weiterer spezifischer Tests. Es wurde untersucht, welche Werte bei dem vorliegenden Patientengut bei Aufnahme regelhaft und welche unregelmäßig erfasst wurden. Im Folgenden wurde darauf eingegangen, in wie vielen Fällen sich ein auffälliges Ergebnis zeigte. Des Weiteren stellte sich die Frage, ob die serologischen Ergebnisse eine Konsequenz für das weitere Vorgehen hatten.

Serologische Untersuchungen beschäftigen sich ganz allgemein mit dem Nachweis immunologischer Reaktionen, also mit der Interaktion zwischen Antigenen und den dazugehörigen Antikörpern [Merriam-Webster, 2019]. Im engeren Wortsinn dient als zu untersuchende Substanz das Blutserum der Patienten, immunologische Tests sind prinzipiell aber an einer Vielzahl von Körperflüssigkeiten durchführbar. Während sowohl Antigen- als auch Antikörpernachweise immunologische Tests darstellen, beschränken manche Autoren den Begriff Serologie auf den Nachweis von Antikörpern mittels spezifischer Antigene [Suerbaum et al., 2012].

In der vorliegenden Arbeit wurden hauptsächlich Nachweise von Immunglobulinen (Antikörpern) beleuchtet. Mittels verschiedener Methoden wurde auf das Vorhandensein von Immunglobulinen der Subklassen IgG, IgM und IgA getestet. Ausnahmen sind Nachweise von DNA-, oder RNA-Fragmenten konkreter Erreger mittels PCR (Polymerase chain reaction), der Nachweis von erregerspezifischen Antigenen (in der vorliegenden Arbeit: HBs-Antigen im Rahmen der Hepatitis-B-Diagnostik) und der Nachweis einer stattgehabten T-Lymphozytenaktivierung (in der vorliegenden Arbeit: Interferon-Gamma-Release-Assay zum Nachweis eines M. tuberculosis-Kontakts).

Es gibt zahlreiche labortechnische Verfahren (engl. *assay*), um Antigene und Antikörper in Körperflüssigkeiten nachzuweisen. Basis der Nachweise ist die Antigen-Antikörper-Bindung nach dem *Schlüssel-Schloss-Prinzip*. Exemplarisch soll anhand eines der am weitest verbreiteten Testverfahren, des ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), das Grundprinzip erläutert werden, welches Suerbaum entlehnt ist [Suerbaum et al., 2012]: Bei diesen Verfahren findet der Nachweis der gesuchten Substanz an einer Festphase statt. Zum Nachweis von Antikörpern werden auf der

Festphase verankerte Antigene genutzt und umgekehrt. In einem mehrschrittigen Prozess findet zuerst die Bindung von passenden Antikörpern an die auf der Festphase fixierten Antigene statt. Danach werden in einem Waschschrift ungebundene Antikörper entfernt. Im Folgenden erfolgt die Zugabe eines *Konjugates*. Darunter versteht man einen Antikörper, der mit einem Enzym gekoppelt (konjugiert) ist. Dieser Antikörper bindet spezifisch beispielsweise an Fc-Fragmente von humanem IgM. Nach einem weiteren Waschschrift, bei dem nur spezifisch gebundenes Konjugat auf der Festphase verbleibt, wird der letzte Schritt durchgeführt: Es wird ein Substrat für das gekoppelte Enzym hinzugefügt. In der Folge wird das Substrat enzymatisch verändert, so dass ein Farbumschlag stattfindet. Dieser kann fotometrisch gemessen werden. Suerbaum weist darauf hin, dass ein ELISA in erster Linie einen qualitativen Nachweis darstellt. Es ist jedoch durch „Mitführen von Kalibratoren und Eichkurven“ möglich, quantitative Aussagen zu treffen. [Suerbaum et al., 2012]

Es existieren zahlreiche Abwandlungen dieses Prinzips, zum Beispiel besteht das *Konjugat* beim Immunfluoreszenztest (IFT) aus an Antikörper gebundenen fluoreszierenden Stoffen und bei dem Chemilumineszenz-Immunassay (CLIA) erfolgt die Sichtbarmachung eines Antigen-Antikörper-Komplexes durch eine im Rahmen einer chemischen Reaktion auftretenden Lichtemission. [Euroimmun, 2019]

Zu den erfassten Parametern gehörte die Bestimmung von *anti-Toxoplasma gondii-IgG* (TPIgG), *anti-Toxoplasma gondii-IgM* (TPIgM) und *anti-Toxoplasma gondii-IgA* (TPIgA), jeweils mittels ELISA. Bei manchen Patienten wurde eine *Toxoplasma gondii-PCR* durchgeführt.

Daneben wurde auf Untersuchungen zum Nachweis einer Lyme-Borreliose geachtet: Erfasst wurden Ergebnisse der ELISA-Suchtests auf IgG- und IgM-Antikörper sowie falls durchgeführt des Immunoblot-Bestätigungstests auf IgG und IgM gegen den Erreger *Borrelia burgdorferi*. Weitere Tests erfolgten auf VlsE-IgG (Variable protein Like Sequence Expressed-IgG) und auf IgM gegen *Borrelia burgdorferi* mittels eines Chemiluminiszenz-Assays.

Eine weitere für die vorliegende Arbeit relevante Erregergruppe waren die Bartonellen, insbesondere *Bartonella henselae* als Auslöser der Katzenkratzkrankheit. Getestet wurde auf IgG-Antikörpertiter gegen *Bartonella henselae* und *Bartonella quintana*. Außerdem wurde überprüft, ob der Erreger mithilfe einer PCR nachgewiesen werden konnte. Vor Mai 2008 wurden an der LMU die beiden Stämme *B. henselae Houston* und *B. henselae Marseille* getrennt aufgeführt. Im Rahmen dieser Studie wurden die Werte zusammengefasst und nur der jeweils höhere Wert berücksichtigt.

Es wurde im Folgenden untersucht, bei wie vielen Patienten eine ELISA-Untersuchung auf IgG- und IgM-Antikörper gegen Brucellen – Auslöser der Brucellose - durchgeführt wurde.

Das Vorhandensein von IgG- sowie IgM-Antikörpern gegen das Cytomegalievirus (CMV) wurde mittels ELISA untersucht, in manchen Fällen wurde eine PCR-Testung auf CMV-Bestandteile durchgeführt.

Zur Abklärung einer zurückliegenden oder frischen Infektion mit Epstein-Barr-Virus (EBV; führt zur infektiösen Mononukleose) wurden verschiedene serologische Tests berücksichtigt: Darunter waren die Immunoblot-Untersuchungen auf IgG gegen das *EBV-spezifische nukleäre Antigen* (Anti EBNA-IgG) sowie gegen das *Early Antigen* (Anti-EA-IgG). Außerdem wurde mittels ELISA untersucht, ob IgG oder IgM gegen das spezifische *virus capsid antigen* des EB-Virus vorlagen (Anti-VCA-IgG bzw. Anti-VCA-IgM).

Daneben wurde bei einem Teil der vorliegenden Patienten eine Hepatitis-Serologie durchgeführt. Dazu zählte ein Kombinationstest auf IgG/IgM gegen Hepatitis A-Viren (Anti-HAV IgG/IgM), zur genaueren Abklärung des Hepatitis B-Status der Patienten wurden Tests bezüglich des HBs-Ag (Hepatitis B-Surface Antigen), des Anti-HBs (Antikörper gegen das Hepatitis B-Surface Antigen) und des Anti-HBc (Antikörper gegen das Hepatitis B-core protein) durchgeführt. Das HBs-Ag wird als Hepatitis B-Screeningtest verwendet, ein positiver Test weist auf eine aktive Virusreplikation hin, ein positives Anti-HBs spricht für eine Immunität nach Erkrankung oder Impfung und ein positives Anti-HBc weist auf eine abgelaufene Hepatitis B-Erkrankung hin, ein chronischer Verlauf wäre ebenso denkbar. Dies sind allerdings Vereinfachungen, für ein komplettes Bild ist die Kombination der verschiedenen Marker heranzuziehen. [Wölk, 2012] Schlussendlich wurde als Screening auf Hepatitis C eine Anti-HCV-Testung vorgenommen. Akute Hepatitiden (insbesondere Hepatitis B) sind in der Lage, ein Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild zu verursachen. Zu den Beschwerden gehören neben Fieber, Schwäche und einer atypischen Lymphozytose auch eine Lymphadenopathie. [Ferrer, 1998]

In einigen Fällen wurde untersucht, ob eine mykobakterielle Infektion ursächlich für die vorliegende Symptomatik sein konnte. Dazu kam ein sog. Interferon-Gamma-Release-Assay (*IFN- $\gamma$* ) zum Einsatz; Markenbezeichnung des Herstellers: *QuantiFERON-TB Gold in Tube Test* (QFT). Dabei wird mithilfe erregerspezifischer Antigene die Ausschüttung von Interferon  $\gamma$  durch T-Lymphozyten, die bereits vorher Kontakt zu *M. tuberculosis* hatten, gemessen. Dieser ist hochspezifisch und ist nach vorangegangener

BCG-Impfung ebenso negativ wie bei einer Infektion mit anderen Mykobakterien [Bange et al., 2012, Cellestis, 2013]. Ebenso erfolgte unter Umständen eine PCR-Untersuchung auf *M. tuberculosis*-Genprodukte. Daneben wurden in einigen Fällen eine mikroskopische Untersuchung sowie ein kultureller Anzuchtversuch durchgeführt. Als Ursprungsgewebe diente das jeweils entfernte Lymphknotengewebe.

Bei einzelnen Patienten wurde eine weitergehende serologische Diagnostik durchgeführt: Sporadisch erfolgte ein HIV-Suchtest mittels ELISA, eine Bestimmung der Mumps-IgG und IgM sowie ein Lues-Suchtest (TPPA). Eine Testung auf *Treponema pallidum*, den Erreger der Syphilis (Lues), wurde in Einzelfällen aufgrund der möglichen Kreuzreaktivität mit Tests auf *Borrelia burgdorferi* durchgeführt. Bei beiden Erregern handelt es sich um strukturähnliche Spirochäten. [Naesens et al., 2011, Patriquin et al., 2016]

Auf weitere serologische Untersuchungen soll in der vorliegenden Arbeit nicht eingegangen werden.

**Tabelle 8:** Überblick über die wichtigsten erhobenen serologischen Parameter, Normwerte nach Labor der LMU

Abkürzung	Untersuchung	Normwerte/Codierung
TPiGg	Toxoplasmose IgG (ELISA) (in IU/ml)	< 3 IU/ml negativ 3 – 3,9 IU/ml grenzwertig > 3,9 IU/ml positiv
TPiGm	Toxoplasmose IgM (ELISA) (in IU/ml)	negativ
TPiGa	Toxoplasmose-IgA-Index (ELISA)	0 – 2 negativ > 2 – 10 erhöht > 10 stark erhöht
TPPCR	Toxoplasmose-DNA-PCR	negativ
LyIgG	Lyme IgG (ELISA) (in U/ml) (Suchtest)	negativ
LyIgM	Lyme IgM (ELISA) (in U/ml) (Suchtest)	negativ
LyBIgG	Lyme Recomb-Blot IgG (Immunoblot; Bestätigungstest)	negativ
LyBIgM	Lyme Recomb-Blot IgM (Immunoblot; Bestätigungstest)	negativ
LyCVIsE	Lyme VIsE-IgG (CLIA) ("Variable protein Like Sequence Expressed", in U/ml)	negativ
LyCIgM	LY IgM (CLIA) (in U/ml)	negativ

## PATIENTEN UND METHODIK

Abkürzung	Untersuchung	Normwerte/Codierung
BHIgG	Bartonella henselae IgG (Immunofluoreszenztest=IFT)	< 1:50 negativ 1:50 grenzwertig ≥ 1:64 positiv
BQIgG	Bartonella quintana IgG (Immunofluoreszenztest=IFT)	< 1:50 negativ 1:50 grenzwertig ≥ 1:64 positiv
BPCR	Bartonellen-DNA-PCR	negativ
BRiGg	Brucella-IgG (ELISA)	negativ
BRiGM	Brucella-IgG (ELISA)	negativ
CMVIgG	CMV-IgG (ELISA) (in U/ml)	< 0,7 U/ml negativ 0,7 – 1,2 U/ml schwach positiv > 1,2 U/ml positiv
CMVIgM	CMV-IgM (ELISA) (in U/ml)	< 100 U/ml negativ 100 – 150 U/ml schwach positiv >150 U/ml positiv
CMVPCR	CMV-DNA-PCR	negativ
AEBNAIgG	EBV Anti-EBNA-IgG (Immunoblot)	negativ
EBVVCAIgG	EBV VCA-IgG (ELISA)	negativ
EBVVCAIgM	EBV VCA-IgM (ELISA)	negativ
EBVEAIgG	EBV EA-IgG (Immunoblot)	negativ
AHAV	Anti-Hepatitis A-Virus IgM/IgG	negativ
HBsAG	Hepatitis B-Surface Antigen	negativ (positiv: akute Virusreplikation im Gang)
AHBs	Antikörper gegen Hepatitis B- Surface-Antigen	negativ (positiv: Immunität nach Impfung oder Erkrankung)
AHBc	Anti-Hepatitis B-Core-Antigen- IgG	negativ (positiv: akute oder frühere Erkrankung)
AHCV	Anti-Hepatitis C-Virus	negativ (Screeningtest auf akute oder frühere Hepatitis-C- Infektion)
QFT	M. tuberculosis IFN-γ-Release- Assay (ELISA) (QuantiFERON- TB Gold in Tube Test)	negativ
TBPCR	Tuberkulose-PCR	negativ
Mumps-IgG	Mumps-IgG (ELISA)	negativ
Mumps-IgM	Mumps-IgM (ELISA)	negativ

Ein wichtiger Baustein im Rahmen der Diagnostik bei unklarer Lymphknotenvergrößerung war neben der differenzierten Betrachtung der betroffenen Lymphknotenareale und einer detaillierten serologischen Testung auch eine eventuell durchgeführte zusätzliche Diagnostik. Dazu zählten sonografische Untersuchungen des

Abdomens, Röntgenaufnahmen des Thoraxbereiches, computertomografische Untersuchungen von Hals, Thorax und Abdomen sowie eine Immunphänotypisierung zur Erfassung spezifischer CD-Antigene auf der Zelloberfläche von Leukozyten bei Verdacht auf hämatologische Erkrankungen.

### **3.2.3. Klinischer Verlauf und durchgeführte Therapien**

Neben der Frage nach dem bisherigen Verlauf der Beschwerden vor der Vorstellung in der HNO-Klinik der LMU und der primär durchgeführten Diagnostik wurde auf den weiteren Verlauf geachtet. Dies schloss sowohl Veränderungen der vergrößerten Lymphknoten, als auch Veränderungen der serologischen Parameter ein, falls eine Kontrollserologie im Verlauf erfolgte.

Falls im Verlauf eine histologische Untersuchung der vergrößerten Lymphknoten durchgeführt wurde, erfolgte die Aufzeichnung der Methodik der Gewinnung. Die histologischen Ergebnisse wurden schließlich in Gruppen zusammengefasst: „unspezifische Lymphadenopathie“, „Malignom“ und „Vorhandensein von Epitholoidzellgranulomen“.

### **3.3. Zusammenfassung der untersuchten epidemiologischen, klinischen und laborchemischen Parameter**

In Abschnitt 3.2 wurde ausführlich auf die Erhebung von Daten eingegangen. Zum einen wurde beleuchtet, welche serologischen Testungen durchgeführt wurden. Außerdem wurden Ergebnisse der histologischen Lymphknotenuntersuchung berücksichtigt. Diese beiden Parameter waren für die Bildung von diagnostischen Gruppen ausschlaggebend (siehe Abschnitt 3.4).

Diejenigen Parameter, welche nicht zur Bildung von diagnostischen Gruppen herangezogen wurden, sollen im Folgenden aufgelistet werden. Sie wurden jeweils in mindestens zwei Gruppen von Merkmalsausprägungen aufgeteilt und waren für die statistischen Berechnungen von möglichen Zusammenhängen entscheidend.

Epidemiologische Variablen, die in die Berechnungen einfließen, waren das Alter bei Symptomaufreten und die Dauer der Symptome bei Erstvorstellung. Die Grenze der beiden Altersgruppen wurde bei 20 Jahren gezogen. Sie teilt das vorliegende Patientenkollektiv, welches maximal 40 Jahre alt ist, in ähnlich große Gruppen ein. Die



Symptomdauer orientiert sich an der Literatur, wonach bei Lymphknotenvergrößerungen, die kürzer als 2 Wochen oder länger als 12 Monate bestehen, ein malignes Geschehen unwahrscheinlich sei [Bazemore et al., 2002, Gaddey et al., 2016, Pangalis et al., 1993].

**Tabelle 9:** Untersuchte epidemiologische Variablen fasst die epidemiologischen Variablen zusammen.

**Tabelle 9:** Untersuchte epidemiologische Variablen

Variable	Merkmalsausprägungen	
Alter bei Erstvorstellung	0 – 20 Jahre	21 – 40 Jahre
Symptomdauer bei Erstvorstellung	< 2 Wochen oder > 12 Monate	2 Wochen – 12 Monate

Es wurden einige laborchemische Parameter erhoben, die in **Tabelle 10** ersichtlich sind. Die Normwerte wurden dem Buch *Labor und Diagnose* entnommen [Thomas, 2012]. Das Differenzialblutbild wurde als auffällig gewertet, sobald es zu Normwertabweichungen kam. Die Normwerte des Differenzialblutbilds wurden Thomas entnommen und sind in **Tabelle 11** dargestellt. Es wurden normwertige Befunde von denen unterschieden, bei welchen mindestens eine Leukozytenfraktion außerhalb des Referenzbereichs lag bzw. im peripheren Blutaussstrich normalerweise nicht vorhandene Zellen auffielen.

**Tabelle 10:** Untersuchte laborchemische Variablen, Normwerte nach Labor der LMU

Variable	Merkmalsausprägungen	
LDH	unauffällig (< 250 U/l)	auffällig
CRP	unauffällig (< 0,5 mg/dl)	auffällig
Leukozytenzahl	unauffällig (Männer: 3,7 - 9,9 G/l Frauen: 3,9 - 10,4 G/l)	auffällig
Differenzialblutbild	unauffällig	auffällig

**Tabelle 11:** Normwerte Differenzialblutbild aus [Schwarz et al., 2018], nach [Thomas, 2012]

Parameter	Norm (relativ in %)	
	Blutbild Erwachsene	Blutbild Kinder
Stabkernige	3 – 5	0 – 10
Segmentkernige	40 – 75	40 – 75
Eosinophile	0 – 7	0 – 5
Basophile	0 – 2	0 – 1
Monozyten	4 – 12	4 – 8
Lymphozyten	17 – 47	13 – 45

Klinische Untersuchungsergebnisse, die Eingang in die vorliegende Arbeit fanden, bezogen sich auf den Lymphknotenstatus. Es wurde der Frage nachgegangen, wie ausgedehnt der Lymphknotenbefund war: Handelte es sich um eine betroffene Lymphknotenstation, waren angrenzende Bereiche betroffen oder lag ein ausgedehnter, womöglich generalisierter Befund vor? In dieser Arbeit wurden Patienten mit begrenztem Befund (nur eine betroffene Lymphknotenstation) allen anderen Patienten (mehr als eine betroffene Lymphknotenstation) gegenübergestellt. Außerdem wurde die Schmerzhaftigkeit der betroffenen Lymphknotenareale betrachtet. Für die Einteilung der Lymphknotenstationen sei auf **Tabelle 2** verwiesen. Schließlich war für die folgenden Untersuchungen die Frage nach der maximalen Ausdehnung des größten betroffenen Lymphknotens sowie dessen Form von Bedeutung. Bei der Größe wurde unterschieden, ob der Lymphknoten unter 2 Zentimeter oder größer gleich 2 Zentimeter Längsdurchmesser aufwies [Bazemore et al., 2002]. Bezüglich der Lymphknotenform wurde ovalär ( $S/L\text{-Achse} \leq 0,5$ ) und rundlich ( $S/L\text{-Achse} > 0,5$ ) unterschieden [Claviez et al., 2012].

Die untersuchten klinischen Variablen sind in **Tabelle 12** aufgelistet.

**Tabelle 12:** Untersuchte klinische Variablen

Variable	Merkmalsausprägungen	
Ausdehnung der betroffenen Lymphknoten	nur 1 Station betroffen	ausgedehnter Befund (mehr als 1 betroffene Station)
Schmerzhaftigkeit	schmerzhaft	schmerzlos
Lymphknoten-Durchmesser	< 2cm	≥ 2cm
Lymphknoten-Form	S/L-Achse ≤ 0,5	S/L-Achse > 0,5

### 3.4. Bildung von Gruppen

Zusammengefasst wurden die Patienten dieser Studie zu ihrer Krankenvorgeschichte befragt und eine klinische und laborchemische sowie serologische Diagnostik durchgeführt. Diese wurde bei Bedarf durch weitere diagnostische Maßnahmen ergänzt. Im Anschluss wurde auf mögliche Veränderungen geachtet.

Die Patienten wurden im Folgenden in elf diagnostische Gruppen eingegliedert. Die Aufteilung erfolgte entweder mithilfe auffälliger serologischer Ergebnisse oder aufgrund histologischer Erkenntnisse. Jeder Teilnehmer der vorliegenden Arbeit (n = 175) wurde der auf ihn am Ehesten zutreffenden Gruppe zugeordnet. Die Zugehörigkeit eines Patienten zu mehr als einer diagnostischen Gruppe wurde ausgeschlossen.

Einen Überblick über die Diagnosegruppen liefert **Tabelle 13**. In den sich anschließenden Unterpunkten wurde darauf eingegangen, welche erhobenen Daten ausschlaggebend für die Gruppenzugehörigkeit waren. Im abschließenden Unterpunkt wird darauf hingewiesen, welche diagnostischen Gruppen trotz erhobener serologischer Werte nicht in die vorliegende Arbeit eingingen.

**Tabelle 13:** Gliederung der Patienten in diagnostische Gruppen

Diagnostische Gruppen	
Malignom	Mykobakterielle Infektion
Akute Toxoplasmose	Akute oder chronisch aktive EBV-Infektion
Akute CMV-Infektion	HIV-Lymphadenopathie
Akute Mumps-Infektion	Unspezifische Lymphadenopathie mit identifizierbarem Herd
Unspezifische Lymphadenopathie ohne identifizierbarem Herd	Halsschwellung ohne Lymphknotenbeteiligung

### 3.4.1. Maligne Erkrankungen

In die Gruppe der *malignen Erkrankungen* wurden diejenigen Patienten eingeteilt, bei denen sich als Ursache der vorliegenden Lymphknotenschwellung eine maligne Neoplasie herausstellte. Hierunter fielen zum einen solide Tumoren, welche erst im Rahmen einer lymphogenen Metastasierung diagnostiziert wurden - erst die Schwellung der Lymphknoten führte zu einer weitergehenden Diagnostik. Zum anderen enthält die Gruppe auch Personen, bei denen eine bösartige hämatologische Erkrankung neu festgestellt wurde. Diese ließen sich grob in akute Leukämien, Hodgkin-Lymphome sowie Non-Hodgkin-Lymphome unterteilen. Die Zuordnung zu dieser Gruppe erfolgte bei einem eindeutigen histologischen Ergebnis, einem auffälligen Ergebnis der Immunphänotypisierung oder einem hochgradig suspekten bildgebenden Befund, wie zum Beispiel einer beinahe vollständigen Einengung des Tracheallumens in Kombination mit deutlich vergrößerten, verbackenen Lymphknotenpaketen. Es wurde beleuchtet, inwieweit bereits die Klinik und einzelne Laborergebnisse auf ein malignes Geschehen hindeuteten.

### 3.4.2. Mykobakterielle Infektionen

Bei zahlreichen Patienten wurde untersucht, ob die Ursache der jeweiligen Vergrößerung der Halslymphknoten in einer Infektion mit Mykobakterien lag. Nach Bange ist eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis*, dem Erreger der Tuberkulose, klinisch am Bedeutendsten. Daneben gibt es weitere Mykobakterien, zum Beispiel

*Mycobacterium avium*, die zu Infektionen beim Menschen führen können. Diese Erreger werden unter dem Sammelbegriff „MOTT“ (engl.: mycobacteria other than tuberculosis) zusammengefasst und zeigen sich klinisch sehr variabel. Eine Unterscheidung von *Mycobacterium tuberculosis* und „MOTT“-Erregern gelingt mit einer molekularen Untersuchung. Die Zuteilung von Patienten zur Gruppe „Mykobakterielle Infektion“ erfolgte entweder durch einen positiven IFN- $\gamma$ -Release-Assay oder infolge einer Gewebeentnahme. Dabei wurde anhand des entnommenen Lymphknotengewebes oft eine PCR-Untersuchung auf Mykobakterien durchgeführt und es erfolgte eine Mikroskopie am gefärbten Präparat. Besonders wichtig war allerdings die kulturelle Anzucht des Bakteriums. Hier liegen jedoch frühestens nach zehn bis vierzehn Tagen erste Ergebnisse vor, erst nach insgesamt vier bis sechs Wochen kann mit Resultaten der Resistenztestung gerechnet werden. [Bange et al., 2012, Samra et al., 2000]

Bei dem in dieser Diagnosegruppe vorliegenden Patientengut wurde auf eventuelle Ähnlichkeiten der klinischen Präsentation geachtet.

Die Tuberkulose ist nach Bange eine „chronische, in Zyklen (Stadien) ablaufende Allgemeininfektion“ [Bange et al., 2012]. Eine erstmalige Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* wird Primärtuberkulose genannt, diese zeigt sich häufig symptomlos [Piper, 2013]. Treten Symptome auf, ist meistens die Lunge betroffen (Hämoptysen, Dyspnoe), außerdem wird häufig eine B-Symptomatik (Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß) beobachtet, eine intra- und extrapulmonale Lymphadenopathie (insb. zervikal) ist möglich. Bei immunkompetenten Personen kommt es im Verlauf zur Ausbildung von Primärkomplexen (lokaler Entzündungsherd und zugehöriger Lymphknoten), die Infektion wird durch das Immunsystem kontrolliert. Bei etwa 10 Prozent der Infizierten kommt es zu einer endogenen Reaktivierung der Tuberkulose (Postprimär-Tuberkulose), es können neben der Lunge viele weitere Organsysteme betroffen sein. Nach Bange gilt die Tuberkulose 2012 weiterhin als die bakterielle Infektionskrankheit mit den meisten Todesfällen weltweit [Bange et al., 2012]. Sie ist trotz verbesserter Hygiene, einer verfügbaren Impfung und vorhandener antibiotischer Therapie besonders in Entwicklungsländern und in Osteuropa verbreitet. Wegen der hohen Kontagiosität und des potenziell lebensbedrohlichen Verlaufs ist sowohl eine gesicherte Infektion, als auch der hochgradige Verdacht auf eine Infektion eine Indikation zur Therapie. Ein hochgradiger Verdacht kann sich aus der Kombination aus Anamnese, Klinik, auffälliger Bildgebung (Kavernenbildung im Thorax-Röntgen/CT) oder indirektem Erregernachweis (siehe oben) ergeben. *M. tuberculosis* ist ein

säurefestes Stäbchen mit einem sehr langsamen Wachstum. Als Standardtherapie hat sich eine antibiotische Vierfachkombination aus Isoniazid, Rifampicin, Pyroxinamid und Ethambutol für 2 Monate bewährt, gefolgt von weiteren 4 Monaten Isoniazid und Rifampicin. [Bange et al., 2012]

Die Ausbildung von Resistenzen gegen diese Präparate macht immer häufiger einen Wechsel auf Ausweichsubstanzen nötig [Gandhi et al., 2010].

### **3.4.3. Toxoplasmose**

Patienten, bei denen die serologische Diagnostik ergab, dass die Vergrößerung der Halslymphknoten mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine kürzlich erfolgte Infektion mit *Toxoplasma gondii* zurück zu führen war, wurden dieser Diagnosegruppe zugeordnet. Dafür wurden Testungen auf IgG-Antikörper, IgM-Antikörper und IgA-Antikörper betrachtet. Das Vorhandensein von IgM-Antikörpern galt dabei als Hinweis auf eine kürzlich erfolgte Infektion [Schlüter, 2019]. Es wurde im Folgenden untersucht, ob anhand der Klinik, der Risikofaktoren und der Laboruntersuchungen bereits auf eine Toxoplasmose geschlossen werden konnte.

Wie bei Schlüter zu lesen ist, handelt es sich bei *Toxoplasma gondii*, dem Erreger der Toxoplasmose, um obligat intrazelluläre Gewebeparasiten, die den Menschen (und weitere Säugetiere, wie Rinder und Schweine) als Zwischenwirt nutzen (asexuelle Vermehrung). Als Endwirt gilt die Katze, nur hier ist dem Erreger eine sexuelle Vermehrung möglich. Eine Infektion des Menschen ist zum Beispiel über Kontakt zu Katzenkot oder den Verzehr von rohem Fleisch möglich. Schlüter führt weiter aus, dass eine Infektion mit *T. gondii* zwar häufig ist, eine Erkrankung an Toxoplasmose jedoch selten. Während die meisten Infizierten asymptomatisch bleiben oder geringe Allgemeinsymptome, wie zum Beispiel Lymphknotenvergrößerungen, Kopf- und Gliederschmerzen oder Müdigkeit zeigen, sind Infektionen bei Immunsupprimierten Patienten und Schwangeren ohne bisherigen Antigenkontakt problematisch. Bei Immunsupprimierten kann sich eine zerebrale und okuläre Schädigung entwickeln, die konnatale Toxoplasmose ist durch die klassische Symptomtrias Hydrozephalus, intrazerebrale Verkalkungen und Chorioretinitis charakterisiert. [Schlüter, 2019]

Bei Immunkompetenten ist laut Piper meist keine Therapie indiziert, bei Risikopatienten erfolgt typischerweise die mehrwöchige bis lebenslange Gabe von Pyrimethamin, Sulfodiazin und Folinsäure (letzteres zur Abschwächung von Blutbildungsstörungen) [Piper, 2013].

#### **3.4.4. Epstein-Barr-Virus-Infektion**

Patienten, die sich mit dem Hauptsymptom „Lymphknotenvergrößerung“ vorstellten und bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine akute Epstein-Barr-Virus-Infektion (EBV) vorlag, wurden dieser Gruppe zugeordnet.

Nach Schnitzler gehört EBV (entspricht dem humanen Herpesvirus 4; HHV4) zur Gruppe der Herpesviren und ist Auslöser der infektiösen Mononukleose (Pfeiffersches Drüsenfieber, engl. kissing disease). Außerdem gibt es EBV-assoziierte Malignome (zum Beispiel transplantationsassoziierte B-Zell-Lymphome, das endemische oder sporadische Burkitt-Lymphom, Nasopharynxkarzinome und bei HIV-Patienten die orale Haarleukoplakie) [Schnitzler et al., 2019a]. Die Durchseuchung erreicht im Erwachsenenalter laut Schnitzler 80 – 90%. Die hochkontagiösen Erreger werden häufig über den Speichel übertragen (daher der Begriff „kissing disease“). Nach einer Inkubationszeit von 2 bis 8 Wochen zeigt sich typischerweise das klinische Bild der infektiösen Mononukleose aus zervikaler Lymphadenopathie (gehäuft nuchal und occipital) und einer fieberhaften Tonsillitis (mit weiß-gräulichen Belägen). [Schnitzler et al., 2019a]

Nach Karrer tritt in 50 – 60% der Fälle eine begleitende Splenomegalie auf, die in seltenen Fällen (0,1 – 0,5%) bis zur Milzruptur führen kann [Karrer et al., 2014]. Eine bei einer bakteriellen Tonsillitis durchgeführte Antibiotikagabe von Aminopenicillinen ist bei einer EBV-Mononukleose aufgrund der Gefahr von Arzneimittel-exanthemen kontraindiziert. Es existiert keine kausale Therapie, daher wird rein symptomatisch vorgegangen [Piper, 2013].

Zu beachten ist dabei, dass nur Fälle in dieser Arbeit berücksichtigt wurden, bei denen zum Zeitpunkt der Aufnahme eine ungeklärte Lymphknotenvergrößerung bzw. eine neu aufgetretene Verdickung der Halsweichteile im Vordergrund stand. Bei manchen Patienten wurde zu Beginn ein EBV-Schnelltest durchgeführt, häufiger diagnostisch wegweisend war allerdings die differenzierte Betrachtung folgender serologischer Parameter: Anti-EBNA-Immunglobulin G (EBNA = EBV-spezifisches nukleäres Antigen), IgG und IgM gegen das VCA (virales Capsid-Antigen) sowie IgG gegen das Early Antigen. Die sich bei der Betrachtung dieser Werte ergebenden Konstellationen ließen in den meisten Fällen eine Aussage bezüglich der Frage nach einer akuten Infektion zu. Ein positiver Anti-EBNA-IgG-Titer ist nach Karrer hinweisend für eine abgelaufene Infektion (vor typischerweise mindestens 3 bis 5 Monaten) und schließt eine erstmalige EBV-Infektion praktisch aus, eine Reaktivierung ist jedoch möglich

[Karrer et al., 2014]. Positive VCA-IgG und -IgM-Titer deuten auf eine akute Infektion hin, sollte nur der IgM-Titer positiv sein, empfiehlt Karrer eine IgG-Kontrolle nach 2 Wochen. Fällt diese negativ aus, handelte es sich initial möglicherweise um eine unspezifische Reaktion. Anti-EA-IgG-Nachweise können auf eine Reaktivierung oder chronisch aktive EBV-Infektion hindeuten. Das komplexe Zusammenspiel ist vereinfachend in unten stehender Tabelle ersichtlich, untypische Ergebnisse lassen Raum für Interpretation [De Paschale et al., 2012, Schottdorf, 2008].

**Tabelle 14:** Typische Parameterkonstellationen bei EBV-Infektion, Tabelle nach [Schottdorf, 2008]

Anti-VCA-IgG	Anti-VCA-IgM	Anti-EBNA1 IgG	Anti-EA IgG	Beurteilung
-	-	-		Kein Anhalt für EBV-Infektion.
-	+	-		Mögliche Akutinfektion, Verlaufskontrolle zum Ausschluss unspezifischer Reaktionen.
+	+	-		Akute Infektion.
+	-	+		Abgelaufene Infektion.
+	+/-	-	+	Chronisch aktive Infektion.
+	+/-	+	+	Reaktivierte Infektion.
„+“ = nachweisbar, „-“ = nicht nachweisbar, keine Angabe: Bestimmung spielt für die Fragestellung keine Rolle, grau hinterlegt: Parameter ist für die Fragestellung richtungsweisend.				

### 3.4.5. Cytomegalievirus-Infektion

Eine frische oder reaktivierte Infektion mit dem humanen Cytomegalievirus (CMV), einem Virus der Herpesgruppe (HHV 5) verläuft nach Herold bei immunkompetenten Kindern und Erwachsenen in über 90% der Fälle asymptomatisch, in unter 10% tritt ein Mononukleose-ähnliches Bild auf [Herold, 2012]. Dabei stehen laut Piper Fieber, Abgeschlagenheit und Gliederschmerzen im Vordergrund, eine Vergrößerung der Halslymphknoten ist möglich, jedoch nach Piper schwächer ausgeprägt und nach Sodeik seltener als bei einer EBV-Infektion [Piper, 2013, Sodeik et al., 2012]. Bei immunsupprimierten Patienten (insbesondere nach Organtransplantationen oder bei HIV/AIDS) sind schwere Verläufe häufig, zu nennen sind interstitielle Pneumonien, CMV-Ösophagitis, CMV-Colitis und CMV-Retinitis. Unbehandelt kann letztere zur Erblindung führen. Eine konnatale CMV-Infektion bei seronegativer Mutter kann zu



schweren gesundheitlichen Einschränkungen des ungeborenen Kindes führen (z.B. Hörschädigungen, Lernstörungen, Mikrozephalie) und gilt nach Schnitzler als häufigste Ursache intrauteriner Fruchtschädigungen. [Schnitzler et al., 2019a]

Die CMV-Durchseuchung liegt nach Sodeik in Industrienationen zwischen 40 und 60%. Nach Erstinfektion persistiert das Virus lebenslang latent im Körper, Reinfektionen und Reaktivierungen sind möglich. Eine antivirale Therapie mit Ganciclovir oder Foscarnet ist indiziert bei symptomatischen Infizierten mit Immunsuppression und symptomatischen CMV-Infektionen bei Neugeborenen. [Sodeik et al., 2012]

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden serologisch auf IgG- und IgM-Antikörper gegen das Cytomegalievirus geachtet. Ein positiver IgM-Titer war ein Hinweis auf ein mögliches frisches Infektgeschehen. Dieser muss jedoch im Kontext mit dem IgG-Titer gesehen werden, um eine Reaktion auf ein anderes virales Antigen auszuschließen; ein IgG-Titeranstieg kann auf eine Reaktivierung hindeuten. Ein Antigennachweis (pp65-Antigen) und eine PCR-Untersuchung dienen dem direkten Erregernachweis, im Blutausschrieb können evtl. „Eulenaugenzellen“ (Viruseinschlüsse in infizierten Riesenzellen) nachgewiesen werden. [Herold, 2012]

Die Patienten, bei denen eine akute CMV-Infektion ein möglicher Grund der Lymphadenopathie war, wurden nach klinischen und laborchemischen Auffälligkeiten untersucht.

### **3.4.6. HIV-Lymphadenopathie**

Patienten, die sich mit einer unklaren Vergrößerung von Lymphknoten im Kopf-/Halsbereich in der HNO-Klinik vorstellten und eine zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannte Infektion mit dem Human immunodeficiency virus (HIV) aufwiesen, wurden dieser Gruppe zugeordnet.

Eine HIV-Infektion führt unbehandelt durch einen Befall von T-Helferzellen zu einer zunehmenden Schwächung des Immunsystems und endet durch direkten Erregereinfluss, durch opportunistische Infektionen oder Malignome nach Jahren tödlich. Klinisch unterscheidet man 3 Phasen: In der Phase der akuten HIV-Infektion zeigt sich laut Robert-Koch-Institut (RKI) ein „mononukleose-ähnliches“ Bild mit „Fieber, akuter Lymphknotenschwellung“ und „diskretem Exanthem des Stammes“; aufgrund der unspezifischen, oft schwachen Symptomatik ergibt zu diesem Zeitpunkt nur selten der Verdacht auf eine HIV-Infektion. Die zweite Phase (Latenzphase/chronische HIV-Infektion) umfasst meist mehrere Jahre und ist langsam

progredient. Symptome in dieser Phase reichen von unspezifischen Verschlechterungen des Allgemeinzustands über Panzytopenien bis zu opportunistischen Infektionen wie äußeren Candidosen und Dysplasien wie der oralen Haarleukoplakie (EBV-assoziiert). Mit dem Auftreten von durch die US-amerikanische Gesundheitsbehörde Centers for disease control and prevention (CDC) festgelegten sog. *AIDS-definierenden Erkrankungen* befindet sich der Erkrankte in der dritten Phase. [RKI, 2018]

Prognostisch wichtiger ist die ebenfalls von der CDC definierte Einteilung in 3 Stadien, die sich an der Zahl von CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen pro  $\mu$ l orientiert [Herold, 2012]. Durch den differenzierten Einsatz einer antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) gelingt es in der westlichen Welt in den meisten Fällen, die Viruslast stark zu reduzieren und den Erkrankten eine deutlich höhere Lebenserwartung zu ermöglichen [Piper, 2013].

Zur Diagnostik einer HIV-Infektion wird zuerst ein Suchtest (mittels ELISA) durchgeführt. Dieser zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität bei einer etwas niedrigeren Spezifität aus. Dies bedeutet, der Test fällt bei möglichst allen Infizierten positiv aus, dabei nimmt man in Kauf, dass auch falsch-positive Ergebnisse auftreten. Erst wenn ein Bestätigungstest (mittels Western-Blot-Verfahren) falsch-positive Fälle aussortiert, kann die Diagnose gestellt werden [Schulz, 2012]. In diese Gruppe wurden ausschließlich Patienten aufgenommen, bei denen sowohl der HIV-Suchtest mittels ELISA, als auch der Bestätigungstest mittels Western Blot-Verfahren positiv war. Es wurde auf klinische und labortechnische Gemeinsamkeiten der betroffenen Patienten geachtet.

### **3.4.7. Mumps-Infektion**

Dieser Diagnosegruppe wurden Patienten zugeteilt, bei denen eine akute Infektion mit dem hochkontagiösen Mumps-Virus wahrscheinlich war. Mumps wird laut Herold auch als Parotitis epidemica bezeichnet und betrifft hauptsächlich Kinder zwischen 4 und 15 Jahren. Etwa 35% der Infizierten bleiben asymptomatisch. [Herold, 2012] Nach einer Inkubationszeit von 14 bis 25 Tagen entwickeln die betroffenen Patienten als Leitsymptom typischerweise eine zu Beginn einseitige, wenige Tage danach beidseitige schmerzhafteste Parotitis. Begleitend sind eine Pankreatitis, eine Meningitis und bei Jugendlichen eine Orchitis möglich. Seltene Spätkomplikationen sind eine verminderte Zeugungsfähigkeit (nach beidseitiger Orchitis) und eine Hörminderung. Die Diagnose wird serologisch anhand auffälliger IgG- und IgM-Titer gegen das Mumps-Virus gestellt. Es gibt keine kausale Therapie, jedoch existiert eine Impfung, die nach STIKO-

Empfehlungen als Lebendimpfung gemeinsam mit der Masern- und Röteln-Impfung verabreicht wird. [Piper, 2013]

Bei den betroffenen Patienten dieser Untersuchung wurden mögliche Gemeinsamkeiten der klinischen Präsentation, der laborchemischen Daten und des Lymphknotenstatus untersucht.

### **3.4.8. Lymphadenopathie mit identifizierbarem Herd**

Dieser Gruppe wurden Patienten zugeordnet, bei denen die Ursache der (lokalen) Lymphknotenvergrößerung eine lokalisierte Entzündung war. Zugleich ließen die serologischen Ergebnisse eine Erkrankung mit den dabei betrachteten Erregern unwahrscheinlich erscheinen. In Abschnitt 4.2.2 wird auf die Genese der jeweiligen Lymphadenopathie eingegangen, insbesondere **Tabelle 28** liefert einen Überblick.

### **3.4.9. Lymphadenopathie ohne identifizierbarem Herd**

Patienten mit einer Lymphadenopathie, die sich weder auf ein Malignom, noch auf eine der serologisch getesteten Erkrankungen oder einen akuten lokalisierten Prozess zurückführen ließ, wurden dieser diagnostischen Gruppe zugeteilt. Von besonderem Interesse war im Folgenden, ob anhand der klinischen Präsentation und weiterer diagnostischer Erkenntnisse ein schwerwiegender Verlauf mit gutem Gewissen für unwahrscheinlich erachtet werden konnte. Als potenziell schwerwiegend wurden insbesondere Malignome und mykobakterielle Infektionen angesehen.

### **3.4.10. Halsschwellung ohne Beteiligung der Lymphknoten**

Dieser Gruppe wurden Patienten zugeordnet, deren Hals- oder Kopfschwellung sich nicht auf einen oder mehrere vergrößerte Lymphknoten zurückführen ließ. Vielmehr stellten sich andere raumfordernde Prozesse als ursächlich heraus. Wichtig war in diesem Fall, mit welchen diagnostischen Mitteln die Ursache der Schwellung erkannt werden konnte.

### **3.4.11. Nicht berücksichtigte Gruppen**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden, wie in Kapitel 3.2.2. ausführlich dargestellt wurde, weitere serologische Parameter betrachtet.

Unter anderem wurden Personen auf das Vorhandensein von IgG und IgM gegen Brucellen getestet. Mielke beschreibt, dass diese Bakterien beim Menschen zum Beispiel das Maltafieber (durch *Brucella melitensis*) oder Morbus Bang (durch *Brucella abortus*) auslösen können. Bei diesen Erkrankungen handelt es sich um Zoonosen, es erfolgt demnach eine Erregerübertragung vom Tier zum Menschen. Bei beiden Erkrankungen sind undulierendes Fieber, Nachtschweiß sowie zahlreiche Organmanifestationen typisch, wobei bis zu 90% der Infektionen subklinisch verlaufen. Lymphknotenschwellungen können auftreten, sind aber nicht regelhaft vorhanden [Buzgan et al., 2010, Fanni et al., 2013]. In Deutschland gilt die Brucellose inzwischen als äußerst seltene Erkrankung, wichtigster Übertragungsweg ist der Verzehr importierter unpasteurisierter Tierprodukte, die Viehbestände in Deutschland sind frei von Brucellen. Im Jahr 2018 wurden laut *infektionsepidemiologischem Jahrbuch* des RKI deutschlandweit 37 Fälle gemeldet [Robert-Koch-Institut, 2019]. Therapeutisch kommen nach Mielke antibiotische Kombinationstherapien zum Einsatz (z.B. Doxycyclin und Rifampicin). [Mielke, 2012] In der vorliegenden Untersuchung konnte keine diagnostische Gruppe „Brucellen-Infektion“ gebildet werden, weil kein Patient positiv auf IgG oder IgM getestet wurde.

Bei einer Reihe von Patienten wurde serologisch untersucht, ob eine Infektion mit Spirochäten aus dem *Borrelia burgdorferi*-Komplex stattgefunden hat. Diese Erreger sind Auslöser der Lyme-Borreliose und werden häufig durch Zecken, die als Vektor fungieren, auf den Menschen übertragen [Hunfeld et al., 2012]. Wildtiere dienen als Borrelien-Wirt, je nach Alter der Zecke sind in Endemiegebieten ungefähr 30% von ihnen Borrelien-Träger [Piper, 2013]. Die Infektionsrate liegt bei etwa 10%, die Erkrankungsrate nur bei 1% [Herold, 2012]. Die Borreliose lässt sich – wie bei Piper zu lesen ist – in 3 Stadien gliedern. In Stadium I (lokale Frühmanifestation) zeigt sich nach einer Inkubationszeit von 3 – 32 Tagen eine kreisförmige, scharf begrenzte Hautrötung mit zentraler Abblassung (Erythema migrans), häufig tritt eine lokale Lymphadenopathie (Lymphadenosis cutis benigna) auf. In Stadium II (frühe disseminierte Infektion) sind verschiedene Organmanifestationen möglich, Bedeutung haben eine ZNS-Beteiligung (akute Neuroborreliose beispielsweise mit radikulären Schmerzen, einseitigen Paresen und Hirnnervenausfällen sowie Meningitiden) und die

Lyme-Karditis (Myokarditiden und Herzrhythmusstörungen). Im chronisch disseminierten Stadium III (nach Monaten bis Jahren) sind Arthritiden (insbesondere im Kniegelenk), eine Acrodermatitis chronica atrophicans (dermatologisch-neurologisches Symptombild der Extremitäten-Streckseiten) und eine chronische Neuroborreliose möglich. Behandelt wird beispielsweise mit Doxycyclin (Stadium I) oder Ceftriaxon (ab Stadium II). Die Diagnostik beruht nach Hunfeld auf serologischen Prinzipien: Als Suchtest dient eine ELISA-Untersuchung auf IgG und IgM gegen *B. burgdorferi*. Auffällige Ergebnisse bedürfen eines Bestätigungstestes, der meist mittels Western Blot durchgeführt wird. Anzuchtversuche und PCR-Nachweise sind speziellen Fragestellungen vorbehalten. [Hunfeld et al., 2012] In der vorliegenden Arbeit wurden bis Januar 2009 IgM und IgG-Nachweise mittels CLIA (Chemilumineszens-Assay) durchgeführt. Bei dem IgG-Test wurden Antikörper gegen das VlsE (variable protein-like expressed sequence)-Antigen gesucht. Dieses Antigen führt bereits im frühen Infektionsverlauf zu einer Immunreaktion [Liang et al., 1999]. Hunfeld weist darauf hin, dass eine positive Serologie keine Aussage zur aktuellen Krankheitsaktivität zulässt, sondern nur einen stattgehabten Antigenkontakt nachweist. Außerdem kann IgM mitunter lange nach der Infektion detektiert werden. Entscheidend bei der Borreliose-Diagnostik ist die klinische Präsentation des Patienten – unterstützt durch serologische Untersuchungen [Hunfeld et al., 2012].

Bei zahlreichen Patienten wurde serologisch untersucht, ob in der Vergangenheit ein Kontakt mit Bartonellen stattgefunden hat. Getestet wurde auf das Vorhandensein von IgG gegen die beiden Stämme *Bartonella henselae* und *Bartonella quintana*. Kempf fasst zusammen, dass *Bartonella henselae* Auslöser der Katzenkratzkrankheit ist. Tatsächlich wird die Erkrankung oftmals über infizierte Katzen auf den Menschen übertragen. Über eine Eintrittspforte gelangen die Erreger in den Körper und können neben lokalen Symptomen (Papelnbildung) zu Fieber und Gelenkschmerzen führen. Bei Erkrankten zeigt sich oftmals eine ausgeprägte regionale Lymphadenopathie. [Kempf et al., 2012] Nach Hof heilt die Erkrankung meist innerhalb von 2 bis 4 Monaten spontan ab, nur in seltenen Fällen wird die Gabe von Antibiotika (z.B. Azithromycin) notwendig [Hof et al., 2019]. Vor Mai 2008 wurden die beiden Stämme *B. henselae* *Houston* und *B. henselae* *Marseille* separat getestet, seither erfolgte nur mehr die Unterscheidung *Bartonella henselae* und *Bartonella quintana* in der serologischen Testung. Die erhobenen Daten waren für die Erstellung einer eigenen diagnostischen Gruppe nicht ausreichend. Unter Abschnitt 4.2.2 wird auf diese Problematik eingegangen.

Eine bei zahlreichen Patienten durchgeführte Hepatitis-Serologie wird in den Ergebnissen beleuchtet. Die Ergebnisse führten nicht zur Einrichtung einer gesonderten Diagnosegruppe.

### 3.5. Statistische Analyse

Zur Erstellung der vorliegenden Arbeit wurden das Textverarbeitungsprogramm *Microsoft Word* und das Tabellenkalkulationsprogramm *Microsoft Excel* in der Version 16 verwendet (Microsoft Deutschland GmbH, München). Zur Verwaltung der Literatur kam das Programm *EndNote* in der Version X9 zum Einsatz (Clarivate Analytics, Philadelphia, USA). Für die Erstellung von Grafiken wurde *Adobe Illustrator* in der Version CC2021 verwendet (Adobe Inc., San José, USA). Die statistischen Auswertungen des Datensatzes wurden mithilfe des Programms *IBM SPSS Statistics* (IBM Deutschland GmbH, Ehningen) in der Version 25 durchgeführt. Die Auswertung der vorliegenden Erfassung erfolgte mit Hilfe statistischer Beratung durch Herrn Michael Schmidt vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der LMU München.

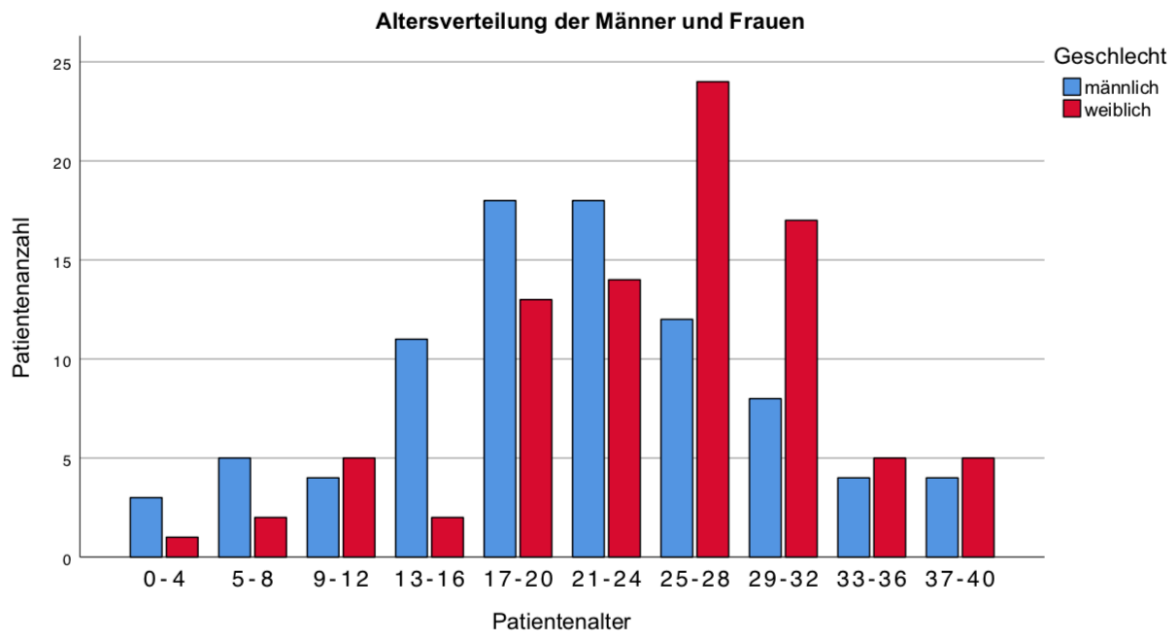
Der Ergebnisteil der vorliegenden Untersuchung wurde in drei Unterkapitel gegliedert: In einen demografischen Bereich, einen deskriptiven Bereich und einen Bereich, in dem statistische Zusammenhänge beleuchtet werden. Für die ersten beiden Teilbereiche kamen einfache mathematische Operationen zum Einsatz. Es erfolgte unter anderem die Angabe von Mittelwerten und Standardabweichungen. Im dritten Abschnitt des Ergebnisteils stand im Fokus, mögliche Zusammenhänge zwischen voneinander unabhängigen Parametern nachweisen zu können. Dafür wurde mit Kontingenztafeln gearbeitet. Anhand dieser erfolgte die Durchführung von Unabhängigkeitstests, genutzt wurden der Chi-Quadrat-Test und wenn nötig der exakte Test nach Fisher. Nullhypothese war dabei jeweils, dass es keinen Zusammenhang zwischen einer bestimmten Ausprägung der Variable A (z.B. männlich oder weiblich) und Variable B (z.B. Positivität für einen serologischen Parameter ja oder nein) gab – dass also beide Parameter unabhängig voneinander waren. Initial wird beim Chi-Quadrat-Test für jede Zelle einer Vierfeldertafel die erwartete Häufigkeit berechnet. Liegt diese für mindestens eine Zelle unter 5, sind die Ergebnisse nicht zuverlässig und es erfolgte die Durchführung des Tests nach Fisher. Beim Chi-Quadrat-Test erfolgt nun die Ermittlung der Prüfgröße durch Aufsummieren der für jede Zelle einzeln berechneten Teststatistik. Der Test nach Fisher kam bei minimal erwarteten Häufigkeiten kleiner 5 zum Einsatz.

Hier werden Einzelwahrscheinlichkeiten (minimale erwartete Häufigkeit  $a$ ;  $a-1$ ;  $a-2$ ; ... bis  $a=0$ ) berechnet und addiert. Endstrecke beider Tests ist die Ermittlung eines p-Werts. Lag dieser unterhalb des Signifikanzniveaus (in der vorliegenden Arbeit 5%) konnte die Nullhypothese abgelehnt werden, ansonsten musste sie beibehalten werden. [Weiß, 2019]

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1. Demografie des Patientenkollektivs

Von den 175 Patienten waren 49,7% (87/175) Männer und 50,3% (88/175) Frauen. Der Altersdurchschnitt lag bei 23,0 Jahren. Der Mittelwert bei den männlichen Teilnehmern war 21,3 Jahre, der bei den weiblichen 24,6.



**Abbildung 10:** Altersverteilung der Patientinnen und Patienten (Patientenalter in Jahren)

Die Altersverteilung der Studienteilnehmer ist nach Geschlecht getrennt in **Abbildung 10** ersichtlich. Das Maximum bei den männlichen Patienten lag zwischen dem 17. und 24. Lebensjahr, während bei den Patientinnen das Häufigkeitsmaximum vom 25. bis zum 32. Lebensjahr zu verzeichnen war. In der Altersgruppe von 0 bis 20 Jahren sah die Verteilung folgendermaßen aus: 41/64 männlich (64,1%), 23/64 weiblich (35,9%). In der Altersgruppe von 21 bis 40 Jahren waren 46/111 männlich (41,4%), 65/111 hingegen weiblich (58,6%).

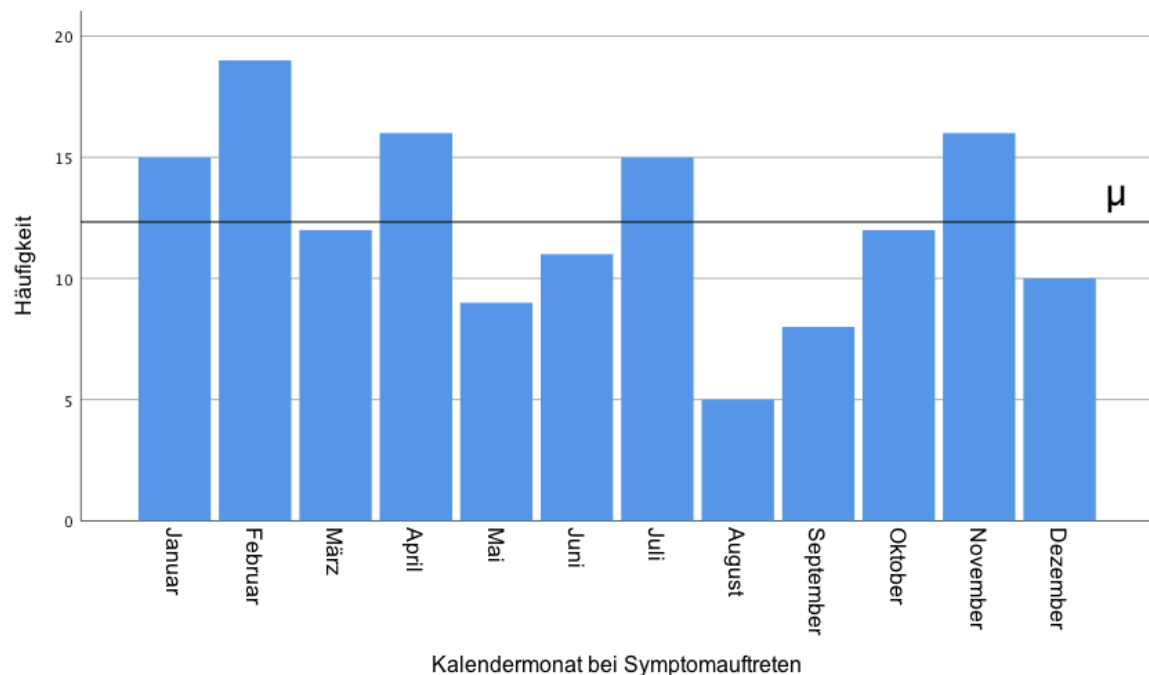
### 4.2. Deskriptive statistische Untersuchungen

#### 4.2.1. Anamnestische Ergebnisse, Lymphknotenstatus und Laborergebnisse



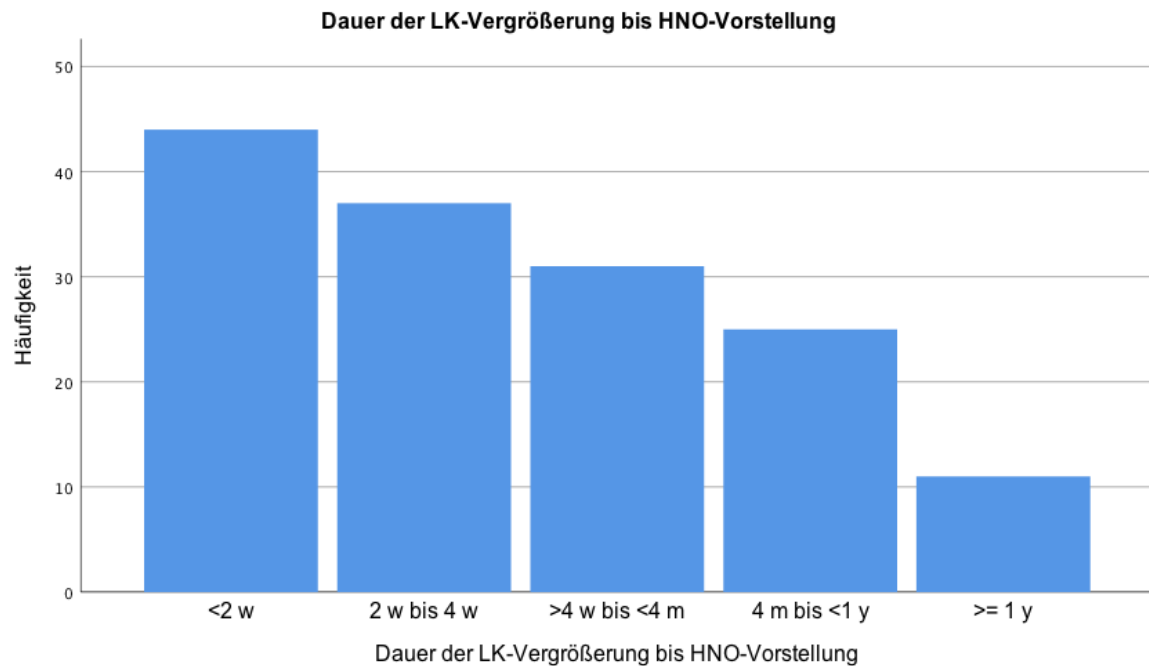
## ERGEBNISSE

Die Symptomatik der unklaren Lymphknotenvergrößerung trat im Jahresverlauf überdurchschnittlich (Mittelwert  $\mu=12,3$ ) häufig in den Monaten Januar, Februar, April, Juli und November erstmalig auf. Diese Ergebnisse sind **Abbildung 11** entnehmen. Bei 27 von 175 Patienten fehlten die entsprechenden Daten.



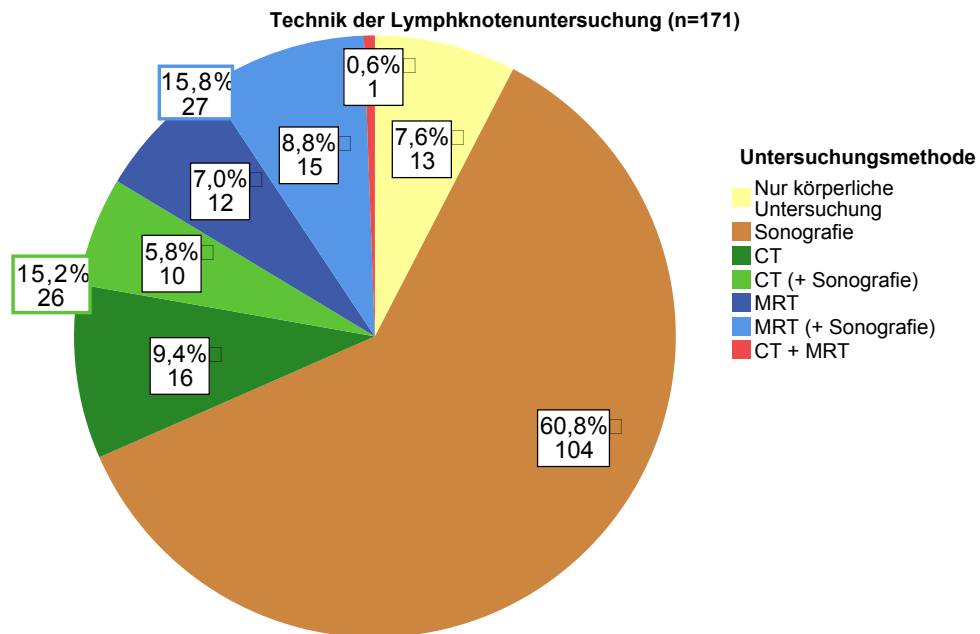
**Abbildung 11:** Kalendermonat bei erstmaligem Auftreten der Lymphknotenschwellung. Die schwarze Querlinie markiert den Mittelwert über alle Monate ( $\mu=12,3$ )

Informationen zur Dauer der bestehenden Lymphknotenvergrößerung bis zur erstmaligen Vorstellung in der HNO-Klinik der LMU lagen bei 148/175 Patienten vor. Der Zeitraum schwankte zwischen einem Tag und fünf Jahren. Die durchschnittliche Dauer (Mittelwert) lag bei 14,1 Wochen (Frauen: 15,9 Wochen; Männer: 12,3 Wochen). Der Median der Symptombdauer betrug 4,0 Wochen (Frauen: 4,5 Wochen; Männer: 4,0 Wochen). Der Anteil an Patienten, bei denen die Schwellung bei Vorstellung in der HNO-Klinik höchstens vier Wochen bestand, lag bei 54,7%. Einen Überblick über die Verteilung der Symptombdauer zeigt **Abbildung 12**. Bei 71/175 Patienten (40,6%) erfolgte eine gesicherte antibiotische Vorbehandlung, bei den restlichen 104/175 Patienten (59,4%) lag keine Information über eine Vorbehandlung vor.



**Abbildung 12:** Dauer der Symptomatik bis zur erstmaligen Vorstellung in der HNO-Klinik der LMU. w = Woche, m = Monat, y = Jahr.

Bei allen Patienten wurde ein Lymphknotenstatus erhoben. In 171/175 Fällen wurde dokumentiert, mit welchen Methoden die Untersuchung durchgeführt wurde. Zusätzlich zur körperlichen Untersuchung wurden in zahlreichen Fällen unterstützende Maßnahmen eingesetzt: Dazu gehörten die Sonografie, die Computertomografie sowie die Magnetresonanztomografie. Die weitaus meisten Patienten – 60,8% bzw. 104/171 – wurden nur sonografisch untersucht. Das folgende Kreisdiagramm (**Abbildung 13**) gibt einen Überblick darüber, wie oft die einzelnen Untersuchungen zur Erhebung des Lymphknotenstatus eingesetzt wurden. Eine weitergehende Untersuchung des Lymphknotenstatus erfolgte beinahe gleich häufig mittels Computertomografie (26/171) und Magnetresonanztomografie (27/171).



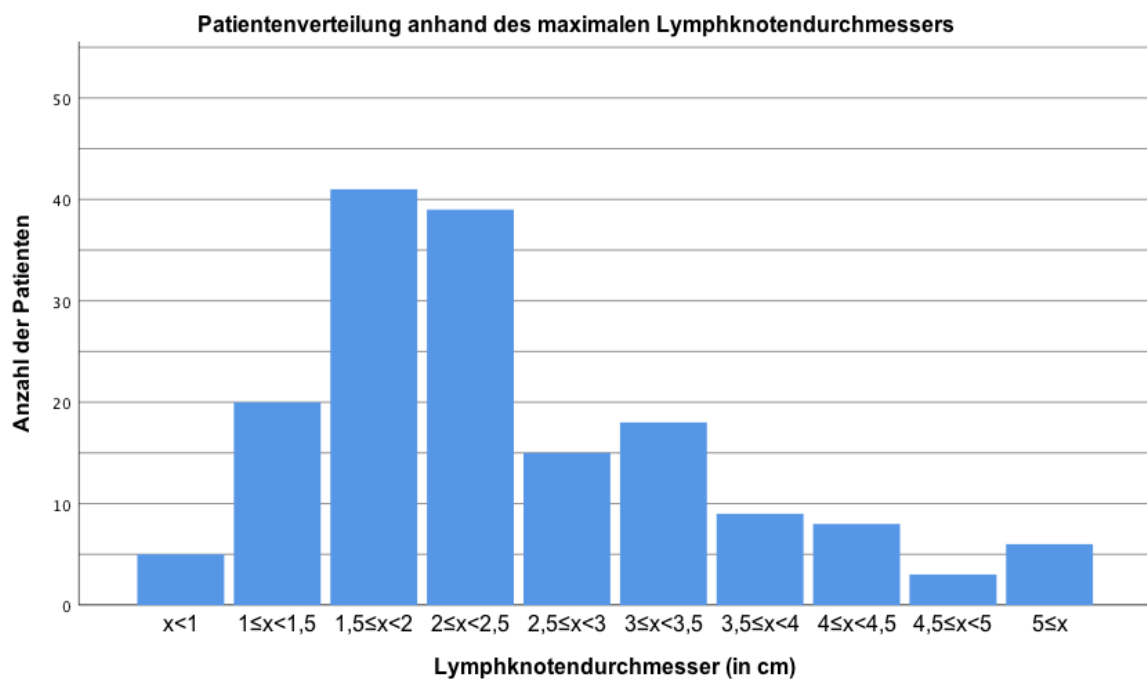
**Abbildung 13:** Verteilung der Untersuchungsmethoden zur Erhebung des Lymphknotenstatus; Angabe der Verteilung in Prozent und in absoluten Zahlen; die farbig umrahmten Werte sind als Summe der angrenzenden Sektoren zu verstehen.

Informationen über die Ausdehnung des größten betroffenen Lymphknotens lagen bei 164/175 Patienten vor. Der Mittelwert lag bei 2,43cm, der Median bei 2,10cm (Standardabweichung: 1,37cm). Die Verteilung der Patienten anhand des Durchmessers des jeweils größten betroffenen Lymphknotens ist in **Tabelle 15** ersichtlich. Zur Veranschaulichung dient **Abbildung 14**.

## ERGEBNISSE

**Tabelle 15:** Größter Lymphknotendurchmesser bei initialer Untersuchung (in cm). Eingruppierung in 10 Gruppen von 0,5cm.

Größter Lymphknotendurchmesser					
	Durchmesser (in cm)	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	$x < 1,0$	5	2,9	3,0	3,0
	$1,0 \leq x < 1,5$	20	11,4	12,2	15,2
	$1,5 \leq x < 2,0$	41	23,4	25,0	40,2
	$2,0 \leq x < 2,5$	39	22,3	23,8	64,0
	$2,5 \leq x < 3,0$	15	8,6	9,1	73,2
	$3,0 \leq x < 3,5$	18	10,3	11,0	84,1
	$3,5 \leq x < 4,0$	9	5,1	5,5	89,6
	$4,0 \leq x < 4,5$	8	4,6	4,9	94,5
	$4,5 \leq x < 5,0$	3	1,7	1,8	96,3
	$x \geq 5,0$	6	3,4	3,7	100,0
	Gesamt	164	93,7	100,0	
Fehlend	System	11	6,3		
Gesamt		175	100,0		



**Abbildung 14:** Verteilung der Patienten anhand des maximalen Lymphknotendurchmessers in 10 Gruppen (Angaben in cm).

Neben der Ausdehnung des größten Lymphknotens wurde der Frage nachgegangen, wie die prominentesten Lymphknoten geformt waren: ovalär oder rundlich. Dazu wurde die S/L-Ratio berechnet. Dies war bei 133/175 Patienten möglich. Bei weiteren 15/175 Patienten konnten Informationen über die Form direkt aus den Patientenakten

entnommen werden. Bei den sich ergebenden 148/175 Patienten lag in 83 Fällen (56,1%) eine eher rundliche Lymphknotenstruktur (bzw. eine S/L-Ratio  $> 0,5$ ) vor. Bei 65 Teilnehmern (43,9%) war der prominenteste Lymphknoten ovalär geformt (bzw. zeigte eine S/L-Ratio  $\leq 0,5$ ).

Die Frage nach einer Schmerzhaftigkeit der oder des betreffenden Lymphknotens beantworteten 126/175 Patienten. Dabei erklärten 81 Studienteilnehmer (64,3%), dass die bestehenden Vergrößerungen im Kopf-/Halsbereich schmerzhaft seien, bei 45 Personen (35,7%) war die Schwellung schmerzlos.

Eine detaillierte Erhebung des Lymphknotenstatus bei Erstvorstellung war bei 168/175 Patienten möglich. Dabei ergab sich, dass bei 100 Studienteilnehmern (59,5%) eine einseitige Lymphknotenschwellung vorlag, über eine beidseitige Vergrößerung klagten 68 Personen (40,5%). Patienten mit einem auffälligen Ia-Level (entsprechend einer submental Vergrößerung) ohne Seitenangabe wurden als „einseitig“ betroffen gewertet.

Daneben wurde darauf geachtet, wie ausgedehnt die Lymphadenopathie bei den einzelnen Patienten war. Dafür wurden die betroffenen Lymphknotenstationen anhand der Klassifikation nach Robbins und Gregoire notiert [Gregoire et al., 2014, Robbins et al., 2008]. Zur Vereinfachung erfolgte die Einteilung in zwei Gruppen: Bei 68 von 168 Patienten (40,5%) war die Vergrößerung auf eine isolierte Lymphknotenstation begrenzt. Bei den restlichen 100 Patienten (59,5%) waren mindestens 2 Lymphknotenstationen vergrößert. Diese zweite Gruppe ließ sich weiter unterteilen: Bei 21 Studienteilnehmern (12,5%) waren 2 benachbarte Stationen vergrößert, während 79 Personen (47,0%) einen ausgedehnteren Befund zeigten (mindestens 3 betroffene Lymphknotenstationen oder 2 nicht benachbarte betroffene Lymphknotenstationen).

Bei 73/175 Patienten erfolgte eine Lymphknotenextirpation. Die Ergebnisse der folgenden histologischen Untersuchung lagen bei 71 Patienten vor. Die Resultate sind in **Tabelle 16** ersichtlich. Eine maligne Veränderung konnte in 16,9% der Fälle (12/71) diagnostiziert werden.

Kein chirurgischer Eingriff ist ohne jegliches Risiko durchführbar. In 8/73 Fällen (11,0%) kam es im Rahmen der chirurgischen Exzision zu Komplikationen: Dabei handelte es sich in 6 Fällen um Wundinfektionen, von diesen mussten sich drei Patienten einer Revisionsoperation unterziehen. In 2 Fällen musste ein Zweiteingriff durchgeführt werden, weil sich im Bereich des OP-Gebiets erneut eine Pathologie entwickelte. Keiner der Patienten klagte über postoperative neurologische Ausfälle.

## ERGEBNISSE

**Tabelle 16:** Ergebnisse der histologischen Aufarbeitung der Lymphknotenexzidate. Bei den unter „kein LK-Gewebe erfasst“ untersuchten Gewebeproben wurden ausgeprägte Abszedierungen des betreffenden Gewebes festgestellt.

Ergebnisse der Lymphknoten-Histologie		
	n	%
Unspezifische Lymphadenitis	42	59,2
Malignom	12	16,9
Epitheloidzellgranulome	14	19,7
kein LK-Gewebe erfasst	3	4,2
Gesamtzahl	71	100,0

Bei einer Vielzahl von Patienten wurden Laborparameter bestimmt: Bei 66/175 Patienten wurde die Höhe der LDH (Laktat-Dehydrogenase) eruiert, der Mittelwert lag bei 214,5 U/l (Normwert <250 U/l; Standardabweichung 103,4). Das C-reaktive Protein wurde bei 119 Studienteilnehmern bestimmt und lag im Mittel bei 2,90 (Normwert <0,5 mg/dl; Standardabweichung 4,99), die Leukozytenzahl wurde bei 158 Personen bestimmt (Mittelwert 8,93 G/l; Standardabweichung 5,26; Normwerte geschlechts- und altersabhängig (männliche Erwachsene: 3,7 – 9,9 G/l; weibliche Erwachsene: 3,9 – 10,4 G/l)). Bei 142 Patienten wurde ein Differenzialblutbild angefertigt. **Tabelle 17** und **Tabelle 18** geben einen Überblick darüber, wie häufig eine Normwertabweichung bei den untersuchten Laborparametern auffiel.

**Tabelle 17:** Auffälligkeiten von Laborparametern - LDH und CRP. Normwerte der LDH (Laktat-Dehydrogenase): < 250 U/l; Normwerte CRP (C-reaktives Protein): < 0,50 mg/dl.

	LDH		CRP	
	n	%	n	%
erhöht	11	16,7	61	51,3
normwertig	55	83,3	58	48,7
Gesamtzahl	66	100	119	100

**Tabelle 18:** Auffälligkeiten von Laborparametern - Leukozytenzahl und Differenzialblutbild. Normwerte Leukozytenzahl: 3,7 – 9,9 G/l (Männer) bzw. 3,9 – 10,4 G/l (Frauen); Normwerte des Differenzialblutbildes aus [Schwarz et al., 2018] (nach [Thomas, 2012]).

	Leukozytenzahl			Differenzialblutbild	
	n	%		n	%
erhöht	41	25,9	auffällig	47	33,1
normwertig	111	70,3	normwertig	95	66,9
erniedrigt	6	3,8			
Gesamtzahl	158	100		142	100

#### 4.2.2. Serologische Ergebnisse und diagnostische Gruppen

Für einen ersten Überblick wurde der Frage nachgegangen, bei wie vielen Patienten überhaupt eine auffällige Serologie vorlag. Dafür wurde das Patientenkollektiv in 2 Gruppen eingeteilt: Der ersten Gruppe wurde zugeteilt, wer zum Untersuchungszeitpunkt mindestens einen auffälligen serologischen Parameter aufwies, welcher ein Hinweis auf einen kürzlich vorangegangenen Antigenkontakt sein konnte. Der Rest der Patienten wurde in die zweite Gruppe eingeteilt.

Serologische Parameter, die zu einer Zuteilung in die erste Gruppe führten, waren positive IgM-Testungen (Toxoplasmose-IgM, CMV-IgM, EBV-VCA-IgM, Mumps IgM), außerdem ein erhöhter Toxoplasmose-IgA-Index, ein positiver EBV-EA-IgG-Test, positive HIV-Such-/Bestätigungstests und ein positiver Interferon Gamma-Immuassay (M. tuberculosis). Der Rest der Patienten wurde Gruppe 2 zugeteilt.

Nach den in Kapitel 3.4 erläuterten Maßgaben konnte das Patientengut in diagnostische Gruppen eingeteilt werden. Einen Überblick über diese liefert **Tabelle 13**. Der Anteil an Patienten mit einer *unspezifischen Lymphadenopathie* nach durchgeführter Diagnostik lag bei 67,4% (118/175). In 31 von 175 Fällen (17,7% aller Patienten bzw. 26,3% der Patienten mit unspezifischer Lymphadenopathie) konnte im Rahmen des Aufenthalts diagnostisch ein wahrscheinlicher Fokus ausgemacht werden, dies gelang bei 49,7% (73,7% der Fälle mit unspezifischer Lymphadenopathie) der Patienten (87/175) nicht. In der Häufigkeit folgten die Diagnosen Malignom und mykobakterielle Infektion. Diejenigen Diagnosen, bei denen die Serologie eine große Rolle in der Diagnostik spielte, schlossen sich daran an (EBV-Infektion, Toxoplasmose, CMV-Infektion, HIV, Mumps).

## ERGEBNISSE

**Tabelle 19:** Verteilung der Patienten bzgl. Ursache der Lymphknotenvergrößerung; Alter ( $\bar{x}$  = Mittelwert) in Jahren

Gruppen	Häufigkeit	Prozent	Alter ( $\bar{x}$ )
Unspezifische Lymphadenopathie ohne identifizierbaren Herd	87	49,7	22,7
Unspezifische Lymphadenopathie mit identifizierbarem Herd	31	17,7	22,4
Malignom	15	8,6	22,3
Mykobakterielle Infektion	15	8,6	26,0
Akute oder chronisch aktive EBV-Infektion	11	6,3	20,0
Akute Toxoplasmose	9	5,1	23,1
Akute CMV-Infektion	2	1,1	29,5
HIV-Lymphadenopathie	2	1,1	27,5
Akute Mumps-Infektion	2	1,1	24,0
Halsschwellung ohne Lymphknotenbeteiligung	1	,6	37,0
Gesamtzahl	175	100,0	23,0

In der Gruppe der Malignome (15/175) traten 5 Non-Hodgkin-Lymphome und 6 Hodgkin-Lymphome auf, in zwei Fällen wurde ein unspezifisches Lymphom festgestellt (Verlegung vor endgültiger Diagnosestellung). 1 Patient litt an einer akuten lymphatischen Leukämie. In nur einem Fall war die Ursache der akuten Lymphknotenvergrößerung ein Nasopharynxkarzinom (vom undifferenzierten Typ).

Von den 15 Patienten in der Gruppe der mykobakteriellen Infektionen konnte in 11 Fällen *M. tuberculosis* nachgewiesen werden, davon in 8 Fällen über eine kulturelle Anzucht, in den restlichen drei bereits durch einen PCR-Nachweis. Es ist anzumerken, dass in 9/15 Fällen eine PCR auf Mykobakterien durchgeführt wurde, diese fiel bei einem Drittel (3/9) negativ aus. In diesen Fällen ergab sich erst durch den kulturellen Nachweis eine eindeutige Diagnose. Bei 2 Patienten konnte *Mycobacterium avium* nachgewiesen werden, in weiteren 2 Fällen konnte bei klinisch hochgradigem Verdacht und auffälliger serologischer Testung (Interferon-gamma-Test bzw. Mendel-Mantoux-Test) kein Erregernachweis durchgeführt werden, da zuvor eine Verlegung erfolgte. Insgesamt wurde im Gesamtkollektiv nur viermal ein Interferon-gamma-Test durchgeführt, jeweils mit positivem Ergebnis.

Bei 11/175 Patienten mit unklaren Schwellungen im Kopf-Hals-Bereich ergab sich in Zusammenschau der serologischen Ergebnisse der Verdacht auf eine akute, eine chronisch aktive oder eine reaktivierte EBV-Infektion. Die möglichen serologischen Kombinationen und ihre Bedeutung wurden bereits in Abschnitt 3.4.4 – Epstein-Barr-



## ERGEBNISSE

Virus-Infektionen abgehandelt. In 3/11 Fällen fielen im Differenzialblutbild lymphatische Reizformen auf (zu 8%, 14% und 18%), in 2 Fällen zusätzlich Kernschatten (22% und 25%). Von den 11 Patienten konnte bei 9 EBV-VCA-IgG, bei 4 (+ 2 grenzwertige Ergebnisse) EBV-VCA IgM, bei 7 (+ 2 grenzwertige Ergebnisse) EBV-EA-IgG und bei 6 anti-EBNA-IgG nachgewiesen werden. In einem Fall kam serologisch ausschließlich ein EBV-Schnelltest zum Einsatz. Bei 111/175 Patienten wurde zumindest ein Teil der beschriebenen EBV-Serologie durchgeführt. Dabei lag die Durchseuchungsrate (EBV-VCA-IgG) bei 87,4% (97/111). Genaue Ergebnisse sind in **Tabelle 20** aufgelistet.

**Tabelle 20:** Ergebnisse der EBV-Serologie des Patientenkollektivs (VCA = virus capsid antigen, EBNA = Epstein-Barr nuclear antigen, EA = early antigen) – Ein IgG-Nachweis spricht für einen stattgehabten Antigenkontakt, ein IgM-Nachweis kann auf eine akute Infektion hindeuten, EBNA-IgG kann als Langzeitparameter herangezogen werden.[De Paschale et al., 2012, Schottdorf, 2008]

	VCA-IgG		VCA-IgM		EBNA-IgG		EA-IgG	
	n	%	n	%	n	%	n	%
negativ	13	11,7	83	84,7	20	18	93	83,8
grenzwertig	1	0,6	5	5,1	1	0,9	5	4,5
positiv	97	87,4	10	10,2	90	81,1	13	11,7
Gesamtzahl	111	100	98	100	111	100	111	100

Bei 9 von 175 (5,1%) Patienten ergab sich aufgrund der serologischen Ergebnisse der Verdacht auf eine akute Infektion mit *Toxoplasma gondii*. Dies ergab sich aus auffälligen IgG, IgM- oder IgA-Werten (ELISA) sowie IgG und IgM-Nachweisen mittels IFT. Bei 8/9 Patienten war IgG, bei 7/8 Patienten IgM nachweisbar. Bei 6/9 Personen zeigte sich ein erhöhter IgA-Index, in einem Fall war dieser grenzwertig. Die Immunfluoreszenztestung erbrachte bei 9/9 Patienten einen nachweisbaren IgG- und bei 8/9 Patienten einen nachweisbaren IgM-Kontakt. Die serologischen Ergebnisse in Bezug auf *Toxoplasma*-Kontakt des gesamten Patientenkollektivs sind in **Tabelle 21** und **Tabelle 22** ersichtlich. Insgesamt waren 24,3% aller getesteten Personen IgG-positiv bzgl. *T. gondii*, hatten also schon einmal Kontakt zu diesem Erreger.

## ERGEBNISSE

**Tabelle 21:** Ergebnisse der Toxoplasma-Serologie (ELISA)

	Toxoplasma-IgG (ELISA)		Toxoplasma-IgM (ELISA)		Toxoplasma-IgA (ELISA)	
	n	%	n	%	n	%
nicht nachweisbar	84	75,7	103	93,6	81	92,0
nachweisbar	27	24,3	7	6,4	7	8,0
Gesamtzahl	111	100	110	100	88	100

**Tabelle 22:** Ergebnisse der Toxoplasma-Serologie (IFT); die Untersuchung wurde nur bei klinischem und serologischen (ELISA) Verdacht auf eine akute Toxoplasmose durchgeführt.

	Toxoplasma-IgG (IFT)		Toxoplasma-IgM (IFT)	
	n	%	n	%
negativ	0	-	5	41,7
positiv	12	100	7	58,3
Gesamtzahl	12	100	12	100

Bei zwei (von 67 gegen beide Antikörper getesteten) Patienten ergab sich aufgrund einer positiven Kombination aus IgG und IgM gegen Antigene des Cytomegalievirus (Humanes Herpesvirus 5) der Verdacht auf eine akute CMV-Infektion. Bei einem der beiden Patienten wurde im Verlauf der Verdacht auf eine Autoimmunerkrankung (systemischer Lupus erythematodes) geäußert, zur weiteren Diagnostik und Therapie erfolgte eine Verlegung. Aufgrund des initialen, serologischen CMV-Verdachts verblieb der Patient in der CMV-Gruppe. Bei 68 von 175 Patienten wurde eine serologische CMV-Testung durchgeführt. 35,3% hatten bereits Kontakt mit Antigenen des HHV-5. Weitere Ergebnisse sind in **Tabelle 23** dargestellt.

**Tabelle 23:** Ergebnisse der CMV-Serologie.

	CMV-IgG (ELISA)		CMV-IgM (ELISA)		CMV-PCR	
	n	%	n	%	n	%
negativ	44	64,7	63	94,0	13	92,9
positiv	24	35,3	4	6,0	1	7,1
Gesamtzahl	68	100	67	100	14	100

## ERGEBNISSE

Bei zwei der vier CMV-IgM-positiven Patienten ging das Labor von einer *unspezifischen Reaktion* bzw. einem *Durchseuchungstiter* aus, so dass diese nicht in die Gruppe aufgenommen wurden.

Bei zwei (von 72 getesteten) Patienten ergab ein HIV-Suchtest (ELISA) ein positives Ergebnis (2,8% von 72 bzw. 1,1% aller Patienten). In beiden Fällen erfolgte ein Bestätigungstest, der jeweils positiv ausfiel (Western Blot bzw. Line Immunoassay HIV-1/2).

Zwei Patienten wurden positiv auf das Vorliegen von IgG und IgM gegen Antigene des Mumpsvirus getestet. Die serologische Untersuchung wurde bei insgesamt neun Patienten durchgeführt, wie in folgender Tabelle ersichtlich ist.

**Tabelle 24:** Ergebnisse der Mumps-Serologie (CLIA).

	Mumps-IgG (CLIA)		Mumps-IgM (CLIA)	
	n	%	n	%
negativ	2	22,2	6	66,7
grenzwertig	1	11,1	1	11,1
positiv	6	66,7	2	22,2
Gesamtzahl	9	100	9	100

In einem Fall stellte sich die tumoröse Vergrößerung nach einer Ultraschall-Untersuchung als Struma multinodosa heraus, der Patient wurde an die Endokrinologie verwiesen.

Bei zahlreichen Patienten wurde eine serologische Untersuchung bzgl. eines vorangegangenen Kontaktes mit *Bartonella henselae* sowie *Bartonella quintana* durchgeführt. Dabei wurde jeweils auf das Vorhandensein von IgG geachtet. Rückschlüsse auf eine akute Infektion ließen sich anhand der Höhe des Titers und von Verlaufskontrollen ziehen. Vor Mai 2008 wurden die beiden *B. henselae*-Stämme Houston und Marseille separat getestet, nach Mai 2008 wurde ein kombinierter Test eingeführt. Die Ergebnisse der Ersttestung sind **Tabelle 25** aufgelistet.

## ERGEBNISSE

**Tabelle 25:** Ergebnisse der Bartonellen-Serologie; B. henselae IgG (IFT) < 1:64 – negativ, ≥ 1:64 – positiv; B. henselae (Houston) und (Marseille) (IFT) und B. quintana < 1:50 - negativ, 1:50 – grenzwertig, > 1:50 – positiv

	Bartonella henselae IgG (IFT)		Bartonella h. (Houston) IgG (IFT)		Bartonella h. (Marseille) IgG (IFT)		Bartonella quintana	
	n	%	n	%	n	%	n	%
negativ	38	48,7	12	70,6	7	41,2	67	70,5
grenzwertig	0	-	4	23,5	7	41,2	2	2,1
positiv	40	51,3	1	5,9	3	17,6	26	27,4
Gesamtzahl	78	100	17	100	17	100	95	100

In 12 Fällen erfolgte eine Verlaufskontrolle wenige Wochen nach der Ersttestung. Dabei zeigte sich in sämtlichen Fällen *keine relevante Titeränderung*. Diese Ergebnisse ließen keine Bildung einer Gruppe *Bartonellose* zu.

Bei 14/175 Patienten wurde ein IgG- und IgM-Nachweis gegen Brucellen-Antigene durchgeführt. Beide Tests lieferten bei jeweils sämtlichen Patienten negative Ergebnisse.

Bei 83 Patienten wurde mindestens eine serologische Testung zum Nachweis auf einen vorangegangenen Kontakt mit *Borrelia burgdorferi*, dem Erreger der Lyme-Borreliose durchgeführt. Neben dem IgG-Suchtest (ELISA) ist in 80 Fällen ein IgM-Suchtest (ELISA) durchgeführt worden. Ein Bestätigungstest mithilfe der Immunoblot-Technik erfolgte bei 14 Patienten. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 26** einzusehen. Der IgM-Bestätigungstest lieferte in zwei Fällen ein positives Ergebnis. In einem der Fälle lag eine positive EBV-Serologie vor. Das untersuchende Labor wies auf einen möglichen IgM-Nachweis bei einer akuten EBV-Infektion hin. Im zweiten Fall zeigte eine IgM-Kontrolle keine Veränderung, es wurde jedoch ein Lymphom diagnostiziert, so dass der betreffende Patient der Malignomgruppe zugeordnet wurde.

## ERGEBNISSE

**Tabelle 26:** Ergebnisse der Borrelien-Serologie; Borrelien-IgG (ELISA); Die Einteilung in „negativ“, „grenzwertiger Befund“ und „positiv“ erfolgte durch das untersuchende Labor.

	Borrelien-IgG (ELISA)		Borrelien-IgM (ELISA)		Borrelien-IgG (Blot)		Borrelien-IgM (Blot)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
negativ	79	95,2	74	92,5	9	64,3	9	64,3
grenzwertig	2	2,4	6	7,5	3	21,4	3	21,4
positiv	2	2,4	0	-	2	14,3	2	14,3
Gesamtzahl	83	100	80	100	14	100	14	100

Bei einer Reihe von Patienten wurden serologische Parameter zur Abklärung eines Kontaktes mit Antigenen von Hepatitis-Viren untersucht. Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden in **Tabelle 27** zusammengefasst.

**Tabelle 27:** Ergebnisse der Hepatitis-Serologie; A-HAV: Anti-Hep. A-Antikörper (IgM/IgG); HBs: HBs-Antigen; A-HBs-IgG: Anti-HBs-Antikörper (IgG); A-HBc-IgG: Anti-HBc-Antikörper (IgG); A-HCV: Anti-HCV-Antikörper (IgG).

	A-HAV		HBs		A-HBs-IgG		A-HBc-IgG		A-HCV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
negativ	11	45,8	25	96,2	13	56,5	21	84,0	28	100
positiv	13	54,2	1	3,8	10	43,5	4	16,0	0	-
gesamt	24	100	26	100	23	100	25	100	28	100

Bei den Ergebnissen ist hervorzuheben, dass 54,2% der getesteten Patienten (13/24) bereits Kontakt zu Hepatitis-A-Antigenen (durch Infektion oder Immunisierung) hatten und 16,0% (4/25) sich in der Vergangenheit mit dem Hepatitis-B-Virus angesteckt hatten. Keiner der Untersuchten (0/28) hatte bisher Kontakt zum Hepatitis-C-Virus. Bei einem Patienten wurde HBs-Antigen nachgewiesen, bei diesem war bereits im Vorfeld eine chronische Hepatitis-B-Erkrankung bekannt, so dass eine neu aufgetretene Lymphadenopathie sehr wahrscheinlich nicht allein darauf zurückzuführen war.

Bei insgesamt 118 Patienten lag eine unspezifische Lymphadenopathie vor, die nicht durch eine auffällige Serologie begründet werden konnte. Auch wenn zum Zeitpunkt der Vorstellung die Ursache für die Lymphknotenvergrößerung in allen Fällen nicht bekannt war, konnte in 31 Fällen im Verlauf des Aufenthalts ein Fokus eruiert werden, dies gelang in 87 Fällen nicht. Bei der genaueren Betrachtung der Gruppe *unspezifische Lymphadenopathie mit Fokus* ergibt sich ein vielgestaltiges Bild. **Tabelle 28** listet die diagnostizierten Entzündungsherde nach Häufigkeit auf.

## ERGEBNISSE

**Tabelle 28:** Aufgliederung der Diagnosegruppe Unspezifische Lymphadenopathie mit Fokus nach Entzündungsherd (n=31)

Fokus	Anzahl	%	Fokus	Anzahl	%
entzündete laterale Halszyste	8	25,8	Kieferhöhlenzyste	1	3,23
Tonsillitis/Infekt nach OP	5	16,1	Mastoiditis	1	3,23
Parapharyngealabszess	4	12,9	Paukenerguss	1	3,23
Parotitis	3	9,68	Schleimhautpolyp (S. maxillaris)	1	3,23
Lymphangiom	2	6,45	V.a. Virusmeningitis	1	3,23
zahnärztlicher Fokus	2	6,45	Wundhöhlenhämatom	1	3,23
Gingivostomatitis herpetica	1	3,23			

### **4.3. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Lymphadenopathie und serologischen Ergebnissen**

Im Folgenden wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen serologischen Ergebnissen bzw. einzelnen diagnostischen Gruppen auf der einen Seite und unabhängig von der Serologie erhobenen Parametern oder durchgeführten Interventionen auf der anderen Seite gab.

#### **4.3.1. Verbindung zwischen auffälliger Serologie und unabhängigen Variablen**

In einem ersten Schritt wurde der Frage nachgegangen, ob bei Patienten mit einem auffälligen serologischen Befund häufiger Veränderungen bei davon unabhängig erhobenen Variablen auftraten.

Von 175 Patienten war bei 21,1% (n= 37) mindestens ein serologischer Parameter auffällig für einen kurz zurückliegenden Antigenkontakt, bei 78,9% (n=138) war dies nicht der Fall. Mithilfe von Kontingenztafeln wurde die Frage „auffällige Serologie“ den unabhängigen Variablen gegenübergestellt, um mögliche Zusammenhänge aufdecken zu können.

## ERGEBNISSE

**Tabelle 29:** Kreuztabelle Serologie/Alter bei Erstvorstellung

	Alter bis 20 Jahre		Alter ab 21 Jahre			
	n	%	n	%	n	%
Serologie unauffällig	50	36,2	88	63,8	138	100
Serologie auffällig	14	37,8	23	62,2	37	100
	64	36,6	111	63,4	175	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,857; minimale erwartete Häufigkeit : 13,53						

**Tabelle 30:** Kreuztabelle Serologie/Symptomdauer

	Symptomdauer < 2 Wochen oder > 12 Monate		Symptomdauer zwischen 2 Wochen und 12 Monaten			
	n	%	n	%	n	%
Serologie unauffällig	38	32,5	79	67,5	117	100
Serologie auffällig	10	32,3	21	67,7	31	100
	48	32,4	100	67,6	148	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,981; minimale erwartete Häufigkeit: 10,05						

**Tabelle 31:** Kreuztabelle Serologie/LDH-Wert (Normwert: < 250 U/l)

	LDH unauffällig		LDH auffällig			
	n	%	n	%	n	%
Serologie unauffällig	43	86,0	7	14,0	50	100
Serologie auffällig	12	75,0	4	25,0	16	100
	55	83,3	11	16,7	66	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,304; minimale erwartete Häufigkeit: 2,67; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,440						

## ERGEBNISSE

**Tabelle 32:** Kreuztabelle Serologie/CRP-Wert (Normwert: < 0,50mg/dl)

	CRP unauffällig		CRP auffällig			
	n	%	n	%	n	%
Serologie unauffällig	45	47,4	50	52,6	95	100
Serologie auffällig	13	54,2	11	45,8	24	100
	58	48,7	61	51,3	119	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,552; minimale erwartete Häufigkeit: 11,70						

**Tabelle 33:** Kreuztabelle Serologie/Leukozytenzahl (Norm: Männer: 3,7 - 9,9 G/l; Frauen: 3,9 - 10,4 G/l)

	Leukozyten unauffällig		Leukozyten auffällig			
	n	%	n	%	n	%
Serologie unauffällig	86	68,8	39	31,2	125	100
Serologie auffällig	25	75,8	8	24,2	33	100
	111	70,3	47	29,7	158	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,437; minimale erwartete Häufigkeit: 9,82						

**Tabelle 34:** Kreuztabelle Serologie/Differenzialblutbild (Normwerte nach [Thomas, 2012])

	Diff.-Bb. unauffällig		Diff.-Bb. auffällig			
	n	%	n	%	n	%
Serologie unauffällig	71	66,4	36	33,6	107	100
Serologie auffällig	24	68,6	11	31,4	35	100
	95	66,9	47	33,1	142	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,809; minimale erwartete Häufigkeit: 11,58						



## ERGEBNISSE

**Tabelle 35:** Kreuztabelle Serologie/Lymphknotengröße (Durchmesser des prominentesten Lymphknotens in cm)

	LK < 2cm		LK ≥ 2cm			
	n	%	n	%	n	%
Serologie unauffällig	51	39,2	79	60,8	130	100
Serologie auffällig	15	44,1	19	55,9	34	100
	66	40,2	98	59,8	164	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,605; minimale erwartete Häufigkeit: 13,68						

**Tabelle 36:** Kreuztabelle Serologie/Schmerzhaftigkeit der betroffenen Lymphknoten

	LK schmerzhaft		LK schmerzlos			
	n	%	n	%	n	%
Serologie unauffällig	66	64,7	36	35,3	102	100
Serologie auffällig	15	62,5	9	37,5	24	100
	81	64,3	45	35,7	126	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,839; minimale erwartete Häufigkeit: 8,57						

**Tabelle 37:** Kreuztabelle Serologie/Lymphknoten-Form (ovalär: S/L-Ratio ≤ 0,5; rundlich: S/L-Ratio > 0,5)

	LK ovalär		LK rundlich			
	n	%	n	%	n	%
Serologie unauffällig	52	45,2	63	54,8	115	100
Serologie auffällig	13	39,4	20	60,6	33	100
	65	43,9	83	56,1	148	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,552; minimale erwartete Häufigkeit: 14,49						

## ERGEBNISSE

**Tabelle 38:** Kreuztabelle Serologie/Zahl der vergrößerten Lymphknotenstationen

	1 betr. LK-Station		> 1 betr. LK-Station			
	n	%	n	%	n	%
Serologie unauffällig	55	41,4	78	58,6	133	100
Serologie auffällig	13	37,1	22	62,9	35	100
	68	40,5	100	59,5	168	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,652; minimale erwartete Häufigkeit: 14,17						

Als Resultat dieser ersten Untersuchung lässt sich festhalten, dass es zwischen den Gruppen „auffällige Serologie“ und „unauffällige Serologie“ Unterschiede in der Verteilung auf die getesteten unabhängigen Variablen gibt. Diese Unterschiede sind bei einem Signifikanzniveau von 0,05 jedoch nicht signifikant. Daher ist die Nullhypothese („Es gibt keinen Zusammenhang zwischen auffälliger Serologie und der Zugehörigkeit zu einer bestimmten Merkmalsausprägung einer Variable.“) nicht abzulehnen.

### 4.3.2. Beziehung zwischen auffälliger Serologie und Häufigkeit von Lymphknoten-Extirpationen

Im zweiten Schritt wurde untersucht, ob innerhalb des Patientenkollektivs ein Zusammenhang besteht zwischen auffälliger Serologie und der Durchführung einer Lymphknotenextirpation. Die Ergebnisse wurden in folgender Kontingenztafel (**Tabelle 39**) dargestellt.

**Tabelle 39:** Kreuztabelle Serologie/Lymphknoten-Extirpation

	Lymphknotenextirpation erfolgt?					
	ja		nein			
	n	%	n	%	n	%
Serologie unauffällig	57	41,3	81	58,7	138	100
Serologie auffällig	13	35,1	24	64,9	37	100
	70	40,0	105	60,0	175	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,496; minimale erwartete Häufigkeit: 14,80						

Als Ergebnis bleibt festzuhalten, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Auffälligkeit des serologischen Status auf der einen Seite und der

Häufigkeit der Durchführung einer Lymphknoten-Extirpation auf der anderen Seite gibt (Chi-Quadrat-Ergebnis: 0,496; Konfidenzintervall: 0,05).

#### 4.3.3. Zusammenhang zwischen diagnostischen Gruppen und epidemiologischen, klinischen und laborchemischen Daten

In einem dritten Schritt wurden die in Abschnitt 4.2.2 vorgestellten diagnostischen Gruppen, die in **Tabelle 19** ersichtlich sind, jeweils einzeln sämtlichen erhobenen unabhängigen Parametern gegenübergestellt. Dabei wurde untersucht, ob es Zusammenhänge zwischen Gruppenzugehörigkeit und Parametern gibt. Die Gruppe *unspezifische Lymphadenopathie* und deren Teilmengen *unspezifische Lymphadenopathie mit Fokus* und *unspezifische Lymphadenopathie ohne Fokus* wurden jeweils separat untersucht.

##### 4.3.3.1. Diagnostische Gruppen und epidemiologische Parameter

Die beiden untersuchten epidemiologischen Parameter waren das Alter bei Erstvorstellung der Patienten sowie der Zeitraum, in welchem eine Lymphknotenvergrößerung bereits Bestand hatte, als die Erstvorstellung in der Klinik erfolgte. Auf die Gründe der erfolgten Kategorisierung wurde bereits in Abschnitt 3.3 eingegangen.

**Tabelle 40:** Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/Malignom

	Malignom		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Alter < 21 Jahre	7	10,9	57	89,1	64	100
Alter ≥ 21 Jahre	8	7,2	103	92,8	111	100
	15	8,6	160	91,4	175	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,396; minimale erwartete Häufigkeit: 5,49						

**Tabelle 41:** Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/Mykobakterien

	Mykobakterien		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Alter < 21 Jahre	3	4,7	61	95,3	64	100
Alter ≥ 21 Jahre	12	10,8	99	89,2	111	100
	15	8,6	160	91,4	175	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,163; minimale erwartete Häufigkeit: 5,49						

## ERGEBNISSE

**Tabelle 42:** Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/EBV-Infektion

	EBV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Alter < 21 Jahre	7	10,9	57	89,1	64	100
Alter ≥ 21 Jahre	4	3,6	107	96,4	111	100
	11	6,3	164	93,7	175	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,054; minimale erwartete Häufigkeit: 4,02; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,101

**Tabelle 43:** Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/Toxoplasmose-Infektion

	Toxopl.-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Alter < 21 Jahre	3	4,7	61	95,3	64	100
Alter ≥ 21 Jahre	6	5,4	105	94,6	111	100
	9	5,1	166	94,9	175	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,836; minimale erwartete Häufigkeit: 3,29; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000

**Tabelle 44:** Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/CMV-Infektion

	CMV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Alter < 21 Jahre	0	0	64	100	64	100
Alter ≥ 21 Jahre	2	1,8	109	98,2	111	100
	2	1,1	173	98,9	175	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,280; minimale erwartete Häufigkeit: 0,73; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,533

**Tabelle 45:** Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/HIV-Infektion

	HIV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Alter < 21 Jahre	0	0	64	100	64	100
Alter ≥ 21 Jahre	2	1,8	109	98,2	111	100
	2	1,1	173	98,9	175	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,280; minimale erwartete Häufigkeit: 0,73; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,533

**Tabelle 46:** Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/Mumps-Infektion

	Mumps-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Alter < 21 Jahre	0	0	64	100	64	100
Alter ≥ 21 Jahre	2	1,8	109	98,2	111	100
	2	1,1	173	98,9	175	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,280; minimale erwartete Häufigkeit: 0,73; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,533

## ERGEBNISSE

**Tabelle 47:** Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/keine Lymphknoten-Beteiligung

	keine LK-Btlg.		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Alter < 21 Jahre	0	0	64	100	64	100
Alter ≥ 21 Jahre	1	0,9	110	99,1	111	100
	1	0,6	174	99,4	175	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,446; minimale erwartete Häufigkeit: 0,37; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000						

**Tabelle 48:** Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/Unspezifische Lymphadenopathie (gesamt)

	unsp. LAP		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Alter < 21 Jahre	44	68,8	20	31,3	64	100
Alter ≥ 21 Jahre	74	66,7	37	33,3	111	100
	118	67,4	57	32,6	175	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,777; minimale erwartete Häufigkeit: 20,85						

**Tabelle 49:** Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/Unspezifische Lymphadenopathie (mit Fokus)

	unsp. LAP mit Fokus		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Alter < 21 Jahre	12	18,8	52	81,3	64	100
Alter ≥ 21 Jahre	19	17,1	92	82,9	111	100
	31	17,7	144	82,3	175	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,785; minimale erwartete Häufigkeit: 11,34						

**Tabelle 50:** Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/Unspezifische Lymphadenopathie (ohne Fokus)

	unsp. LAP ohne Fokus		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Alter < 21 Jahre	32	50,0	32	50,0	64	100
Alter ≥ 21 Jahre	55	49,5	56	50,5	111	100
	87	49,7	88	50,3	175	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,954; minimale erwartete Häufigkeit: 31,82						

Die Analyse der Kontingenztafeln mittels Chi-Quadrat- bzw. Fisher-Test ergab durchgängig Werte oberhalb des Signifikanzniveaus von 0,05. Damit konnte bei keiner Diagnosegruppe ein signifikanter Altersunterschied zum Rest des Kollektivs festgestellt werden.

## ERGEBNISSE

**Tabelle 51:** Kreuztabelle Symptombdauer/Malignom

	Malignom		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
< 2 Wochen oder > 12 Monate	1	2,1	47	97,9	48	100
2 Wochen – 12 Monate	12	12,0	88	88,0	100	100
	13	8,8	135	91,2	148	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,046; minimale erwartete Häufigkeit: 4,22; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,061

**Tabelle 52:** Kreuztabelle Symptombdauer/Mykobakterien

	Mykobakterien		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
< 2 Wochen oder > 12 Monate	3	6,3	45	93,8	48	100
2 Wochen – 12 Monate	10	10,0	90	90,0	100	100
	13	8,8	135	91,2	148	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,451; minimale erwartete Häufigkeit: 4,22; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,549

**Tabelle 53:** Kreuztabelle Symptombdauer/EBV-Infektion

	EBV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
< 2 Wochen oder > 12 Monate	3	6,3	45	93,8	48	100
2 Wochen – 12 Monate	6	6,0	94	94,0	100	100
	9	6,1	139	93,9	148	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,952; minimale erwartete Häufigkeit: 2,92; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000

**Tabelle 54:** Kreuztabelle Symptombdauer/Toxoplasmose-Infektion

	Toxopl.-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
< 2 Wochen oder > 12 Monate	1	2,1	47	97,9	48	100
2 Wochen – 12 Monate	8	8,0	92	92,0	100	100
	9	6,1	139	93,9	148	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,159; minimale erwartete Häufigkeit: 2,92; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,272

## ERGEBNISSE

**Tabelle 55:** Kreuztabelle Symptombdauer/CMV-Infektion

	CMV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
< 2 Wochen oder > 12 Monate	0	0	48	100	48	100
2 Wochen – 12 Monate	1	1,0	99	99,0	100	100
	1	0,7	147	99,3	148	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,487; minimale erwartete Häufigkeit: 0,32; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000

**Tabelle 56:** Kreuztabelle Symptombdauer/HIV-Infektion

	HIV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
< 2 Wochen oder > 12 Monate	0	0	48	100	48	100
2 Wochen – 12 Monate	2	2,0	98	98,0	100	100
	2	1,4	146	98,6	148	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,324; minimale erwartete Häufigkeit: 0,65; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000

**Tabelle 57:** Kreuztabelle Symptombdauer/Mumps-Infektion

	Mumps-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
< 2 Wochen oder > 12 Monate	2	4,2	46	95,8	48	100
2 Wochen – 12 Monate	0	0	100	100	100	100
	2	1,4	146	98,6	148	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,040; minimale erwartete Häufigkeit: 0,65; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,104

**Tabelle 58:** Kreuztabelle Symptombdauer/keine Lymphknoten-Beteiligung

	keine LK-Btlg.		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
< 2 Wochen oder > 12 Monate	0	-	48	100	48	100
2 Wochen – 12 Monate	0	-	100	100	100	100
	0	-	148	100	148	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): Berechnung nicht möglich

**Tabelle 59:** Kreuztabelle Symptombdauer/Unspezifische Lymphadenopathie (gesamt)

	unsp. LAP		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
< 2 Wochen oder > 12 Monate	38	79,2	10	20,8	48	100
2 Wochen – 12 Monate	61	61,0	39	39,0	100	100
	99	66,9	49	33,1	148	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,028; minimale erwartete Häufigkeit: 15,89

## ERGEBNISSE

**Tabelle 60:** Kreuztabelle Symptombdauer/Unspezifische Lymphadenopathie (mit Fokus)

	unsp. LAP mit Fokus		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
< 2 Wochen oder > 12 Monate	11	22,9	37	77,1	48	100
2 Wochen – 12 Monate	11	11,0	89	89,0	100	100
	22	14,9	126	85,1	148	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,056; minimale erwartete Häufigkeit: 7,14						

**Tabelle 61:** Kreuztabelle Symptombdauer/Unspezifische Lymphadenopathie (ohne Fokus)

	unsp. LAP ohne Fokus		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
< 2 Wochen oder > 12 Monate	27	56,3	21	43,8	48	100
2 Wochen – 12 Monate	50	50,0	50	50,0	100	100
	77	52,0	71	48,0	148	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,476; minimale erwartete Häufigkeit: 23,03						

Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Gruppe unspezifische Lymphadenopathie und einer Symptombdauer außerhalb von 2 Wochen – 12 Monaten (siehe **Tabelle 59**). Auf den statistisch nicht signifikanten Zusammenhang zwischen Symptombdauer und Vorhandensein einer malignen Erkrankung (**Tabelle 51**) wird in der Diskussion näher eingegangen.

### 4.3.3.2. Diagnostische Gruppen und laborchemische Parameter

Im Folgenden wurde betrachtet, ob es Zusammenhänge zwischen der Zugehörigkeit zu einer bestimmten diagnostischen Gruppe und auffälligen Laborparametern gab. Untersucht wurde der LDH-Wert, der CRP-Wert, die Leukozytenzahl sowie das Differenzialblutbild. Zu Beginn erfolgte die Untersuchung auf LDH-Wert-Erhöhen in den einzelnen Gruppen.

**Tabelle 62:** Kreuztabelle LDH/Malignom (Normwert LDH: < 250 U/l)

	Malignom		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LDH-Wert unauffällig	9	16,4	46	83,6	55	100
LDH-Wert auffällig	3	27,3	8	73,7	11	100
	12	18,2	54	81,8	66	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,392; minimale erwartete Häufigkeit: 2,00; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,406						



## ERGEBNISSE

**Tabelle 63:** Kreuztabelle LDH/Mykobakterien (Normwert LDH: <250U/l)

	Mykobakterien		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LDH-Wert unauffällig	7	12,7	48	87,3	55	100
LDH-Wert auffällig	0	0	11	100	11	100
	7	10,6	59	89,4	66	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,211; minimale erwartete Häufigkeit: 1,17; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,591

**Tabelle 64:** Kreuztabelle LDH/EBV-Infektion (Normwert LDH: <250U/l)

	EBV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LDH-Wert unauffällig	1	1,8	54	98,2	55	100
LDH-Wert auffällig	1	9,1	10	90,9	11	100
	2	3,0	64	97,0	66	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,199; minimale erwartete Häufigkeit: 0,33; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,308

**Tabelle 65:** Kreuztabelle LDH/Toxoplasmose-Infektion (Normwert LDH: <250U/l)

	Toxopl.-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LDH-Wert unauffällig	3	5,5	52	94,5	55	100
LDH-Wert auffällig	1	9,1	10	90,9	11	100
	4	6,1	62	93,9	66	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,645; minimale erwartete Häufigkeit: 0,67; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,527

**Tabelle 66:** Kreuztabelle LDH/CMV-Infektion (Normwert LDH: <250U/l)

	CMV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LDH-Wert unauffällig	1	1,8	54	98,2	55	100
LDH-Wert auffällig	0	0	11	100	11	100
	1	1,5	65	98,5	66	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,652; minimale erwartete Häufigkeit: 0,17; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000

**Tabelle 67:** Kreuztabelle LDH/HIV-Infektion (Normwert LDH: <250U/l)

	HIV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LDH-Wert unauffällig	1	1,8	54	98,2	55	100
LDH-Wert auffällig	0	0	11	100	11	100
	1	1,5	65	98,5	66	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,652; minimale erwartete Häufigkeit: 0,17; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000

## ERGEBNISSE

**Tabelle 68:** Kreuztabelle LDH/Mumps-Infektion (Normwert LDH: <250U/l)

	HIV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LDH-Wert unauffällig	0	-	55	100	55	100
LDH-Wert auffällig	0	-	11	100	11	100
	0	-	66	100	66	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): Berechnung nicht möglich						

**Tabelle 69:** Kreuztabelle LDH/keine LK-Beteiligung (Normwert LDH: <250U/l)

	keine LK-Btlg.		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LDH-Wert unauffällig	0	-	55	100	55	100
LDH-Wert auffällig	0	-	11	100	11	100
	0	-	66	100	66	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): Berechnung nicht möglich						

**Tabelle 70:** Kreuztabelle LDH/Unspezifische Lymphadenopathie (gesamt; Normwert LDH: <250U/ml)

	unspez. LAP		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LDH-Wert unauffällig	33	60,0	22	40,0	55	100
LDH-Wert auffällig	6	54,5	5	45,5	11	100
	39	59,1	27	40,9	66	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,737; minimale erwartete Häufigkeit: 4,50; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,749						

**Tabelle 71:** Kreuztabelle LDH/Unspezifische Lymphadenopathie (mit Fokus; Normwert LDH: <250U/l)

	unspez. LAP mit Fokus		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LDH-Wert unauffällig	11	20,0	44	80,0	55	100
LDH-Wert auffällig	2	18,2	9	81,8	11	100
	13	19,7	53	80,3	66	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,890; minimale erwartete Häufigkeit: 2,17; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000						

**Tabelle 72:** Kreuztabelle LDH/Unspezifische Lymphadenopathie (ohne Fokus; Normwert LDH: <250U/l)

	unspez. LAP ohne Fokus		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LDH-Wert unauffällig	22	40,0	33	60,0	55	100
LDH-Wert auffällig	4	36,4	7	63,6	11	100
	26	39,4	40	60,6	66	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,822; minimale erwartete Häufigkeit: 4,33; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000						

Die Analyse der Kontingenztafeln mittels Chi-Quadrat- bzw. Fisher-Test ergab durchgängig Werte oberhalb des Signifikanzniveaus von 0,05. Damit konnte bei keiner

## ERGEBNISSE

Diagnosegruppe eine signifikante LDH-Wert-Abweichung zum Rest des Kollektivs festgestellt werden.

In den folgenden Tabellen wurden CRP-Wert-Erhöhen in den einzelnen diagnostischen Gruppen verglichen.

**Tabelle 73:** Kreuztabelle CRP/Malignom (Normwert CRP: <0,5mg/dl)

	Malignom		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
CRP-Wert unauffällig	4	6,9	54	93,1	58	100
CRP-Wert auffällig	7	11,5	54	88,5	61	100
	11	9,2	108	90,8	119	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,389; minimale erwartete Häufigkeit: 5,36						

**Tabelle 74:** Kreuztabelle CRP/Mykobakterien (Normwert CRP: <0,5mg/dl)

	Mykobakterien		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
CRP-Wert unauffällig	2	3,4	56	96,6	58	100
CRP-Wert auffällig	8	13,1	53	86,9	61	100
	10	8,4	109	91,6	119	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,057; minimale erwartete Häufigkeit: 4,87; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,096						

**Tabelle 75:** Kreuztabelle CRP/EBV-Infektion (Normwert CRP: <0,5mg/dl)

	EBV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
CRP-Wert unauffällig	6	10,3	52	89,7	58	100
CRP-Wert auffällig	1	1,6	60	98,4	61	100
	7	5,9	112	94,1	119	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,044; minimale erwartete Häufigkeit: 3,41; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,057						

**Tabelle 76:** Kreuztabelle CRP/Toxoplasmose-Infektion (Normwert CRP: <0,5mg/dl)

	Toxoplasmose		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
CRP-Wert unauffällig	3	5,2	55	94,8	58	100
CRP-Wert auffällig	0	0	61	100	61	100
	3	2,5	116	97,5	119	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,072; minimale erwartete Häufigkeit: 1,46; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,113						

## ERGEBNISSE

**Tabelle 77:** Kreuztabelle CRP/CMV-Infektion (Normwert CRP: <0,5mg/dl)

	CMV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
CRP-Wert unauffällig	0	0	58	100	58	100
CRP-Wert auffällig	1	1,6	60	98,4	61	100
	1	0,8	118	99,2	119	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,327; minimale erwartete Häufigkeit: 0,49; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000						

**Tabelle 78:** Kreuztabelle CRP/HIV-Infektion (Normwert CRP: <0,5mg/dl)

	HIV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
CRP-Wert unauffällig	2	3,4	56	96,6	58	100
CRP-Wert auffällig	0	0	61	100	61	100
	2	1,7	117	98,3	119	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,144; minimale erwartete Häufigkeit: 0,97; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,235						

**Tabelle 79:** Kreuztabelle CRP/Mumps-Infektion (Normwert CRP: <0,5mg/dl)

	Mumps-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
CRP-Wert unauffällig	1	1,7	57	98,3	58	100
CRP-Wert auffällig	1	1,6	60	98,4	61	100
	2	1,7	117	98,3	119	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,971; minimale erwartete Häufigkeit: 0,97; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000						

**Tabelle 80:** Kreuztabelle CRP/keine Lymphknoten-Beteiligung (Normwert CRP: <0,5mg/dl)

	keine LK-Btlg.		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
CRP-Wert unauffällig	0	-	58	100	58	100
CRP-Wert auffällig	0	-	61	100	61	100
	0	-	119	100	119	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): keine Berechnung möglich						

**Tabelle 81:** Kreuztabelle CRP/Unspezifische Lymphadenopathie (gesamt; Normwert CRP: <0,5mg/dl)

	unspez. LAP		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
CRP-Wert unauffällig	40	69,0	18	31,0	58	100
CRP-Wert auffällig	43	70,5	18	29,5	61	100
	83	69,7	36	30,3	119	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,856; minimale erwartete Häufigkeit: 17,55						

## ERGEBNISSE

**Tabelle 82:** Kreuztabelle CRP/Unspezifische Lymphadenopathie (mit Fokus; Normwert CRP: <0,5mg/dl)

	unspez. LAP mit Fokus		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
CRP-Wert unauffällig	9	15,5	49	84,5	58	100
CRP-Wert auffällig	15	24,6	46	75,4	61	100
	24	20,2	95	79,8	119	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,218; minimale erwartete Häufigkeit: 11,70						

**Tabelle 83:** Kreuztabelle CRP/Unspezifische Lymphadenopathie (ohne Fokus; Normwert CRP: <0,5mg/dl)

	unspez. LAP ohne Fokus		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
CRP-Wert unauffällig	31	53,4	27	56,6	58	100
CRP-Wert auffällig	28	45,9	33	54,1	61	100
	59	49,6	60	50,4	119	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,411; minimale erwartete Häufigkeit: 28,76						

Die statistischen Testungen ergaben durchgängig Werte oberhalb des Signifikanzniveaus von 0,05. Damit konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen CRP-Wert und einer bestimmten diagnostischen Gruppe gezeigt werden. Als beinahe signifikant (Fisher-Test: 0,057) stellte sich der Zusammenhang von normwertigem CRP bei einer EBV-Infektion dar (siehe **Tabelle 75**).

Der folgende Teilbereich beleuchtet die Zusammenhänge zwischen Leukozytenzahl und diagnostischer Gruppe. Als Normwerte galt bei Männern der Bereich zwischen 3,7 und 9,9 G/l, bei Frauen derjenige zwischen 3,9 und 10,4 G/l [Thomas, 2012]. Werte außerhalb dieser Grenzwerte wurden als *auffällig* bezeichnet und kategorisiert.

**Tabelle 84:** Kreuztabelle Leukozytenzahl/Malignom

	Malignom		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Leukozytenzahl normwertig	7	6,3	104	93,7	111	100
Leukozytenzahl auffällig	7	14,9	40	85,1	47	100
	14	8,9	144	91,1	158	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,082; minimale erwartete Häufigkeit: 4,16; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,122						

**Tabelle 85:** Kreuztabelle Leukozytenzahl/Mykobakterien

	Mykobakterien		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Leukozytenzahl normwertig	13	11,7	98	88,3	111	100
Leukozytenzahl auffällig	2	4,3	45	95,7	47	100
	15	9,5	143	90,5	158	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,144; minimale erwartete Häufigkeit: 4,46; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,234						

**Tabelle 86:** Kreuztabelle Leukozytenzahl/EBV-Infektion

	EBV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Leukozytenzahl normwertig	9	8,1	102	91,9	111	100
Leukozytenzahl auffällig	1	2,1	46	97,9	47	100
	10	6,3	148	93,7	158	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,158; minimale erwartete Häufigkeit: 2,97; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,283						

**Tabelle 87:** Kreuztabelle Leukozytenzahl/Toxoplasmose-Infektion

	Toxoplasmose		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Leukozytenzahl normwertig	5	4,5	106	95,5	111	100
Leukozytenzahl auffällig	1	2,1	46	97,9	47	100
	6	3,8	152	96,2	158	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,475; minimale erwartete Häufigkeit: 1,78; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,670						

**Tabelle 88:** Kreuztabelle Leukozytenzahl/CMV-Infektion

	CMV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Leukozytenzahl normwertig	2	1,8	109	98,2	111	100
Leukozytenzahl auffällig	0	0	47	100	47	100
	2	1,3	156	98,7	158	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,354; minimale erwartete Häufigkeit: 0,59; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000						

**Tabelle 89:** Kreuztabelle Leukozytenzahl/HIV-Infektion

	HIV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Leukozytenzahl normwertig	1	0,9	110	99,1	111	100
Leukozytenzahl auffällig	1	2,1	46	97,9	47	100
	2	1,3	156	98,7	158	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,528; minimale erwartete Häufigkeit: 0,59; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,508						

## ERGEBNISSE

**Tabelle 90:** Kreuztabelle Leukozytenzahl/Mumps-Infektion

	Mumps-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Leukozytenzahl normwertig	2	1,8	109	98,2	111	100
Leukozytenzahl auffällig	0	0	47	100	47	100
	2	1,3	156	98,7	158	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,354; minimale erwartete Häufigkeit: 0,59; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000						

**Tabelle 91:** Kreuztabelle Leukozytenzahl/keine Lymphknoten-Beteiligung

	keine LK-Btlg.		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Leukozytenzahl normwertig	1	0,9	110	99,1	111	100
Leukozytenzahl auffällig	0	0	47	100	47	100
	1	0,6	157	99,4	158	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,514; minimale erwartete Häufigkeit: 0,30; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000						

**Tabelle 92:** Kreuztabelle Leukozytenzahl/Unspezifische Lymphadenopathie (gesamt)

	unspez. LAP		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Leukozytenzahl normwertig	71	64,0	40	36,0	111	100
Leukozytenzahl auffällig	35	74,5	12	25,5	47	100
	106	67,1	52	32,9	158	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,199; minimale erwartete Häufigkeit: 15,47;						

**Tabelle 93:** Kreuztabelle Leukozytenzahl/Unspezifische Lymphadenopathie (mit Fokus)

	unspez. LAP mit Fokus		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Leukozytenzahl normwertig	14	12,6	97	87,4	111	100
Leukozytenzahl auffällig	15	31,9	32	68,1	47	100
	29	18,4	129	81,6	158	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,004; minimale erwartete Häufigkeit: 8,63						

**Tabelle 94:** Kreuztabelle Leukozytenzahl/Unspezifische Lymphadenopathie (ohne Fokus)

	unspez. LAP ohne Fokus		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Leukozytenzahl normwertig	57	51,4	54	48,6	111	100
Leukozytenzahl auffällig	20	42,6	27	57,4	47	100
	77	48,7	81	51,3	158	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,312; minimale erwartete Häufigkeit: 22,91						

Wurde bei Patienten mit einer *unspezifischen Lymphadenopathie* ein *Fokus* der Entzündung gefunden, lag bei diesen Personen signifikant häufiger eine auffällige Leukozytenzahl vor, als beim Rest des Kollektivs.

Letzter untersuchter labortechnischer Parameter war das Differenzialblutbild, welches bei einem Teil der Patienten angefertigt wurde. Einzelheiten zur Kategorisierung in *auffällig* und *unauffällig* sind Abschnitt 3.3 zu entnehmen.

## ERGEBNISSE

**Tabelle 95:** Kreuztabelle Differenzialblutbild/Malignom

	Malignom		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Diff.-Blutbild unauffällig	6	6,3	89	93,7	95	100
Diff.-Blutbild auffällig	8	17,0	39	83,0	47	100
	14	9,9	128	90,1	142	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,044; minimale erwartete Häufigkeit: 4,63; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,069

**Tabelle 96:** Kreuztabelle Differenzialblutbild/Mykobakterien

	Mykobakterien		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Diff.-Blutbild unauffällig	10	10,5	85	89,5	95	100
Diff.-Blutbild auffällig	2	4,3	45	95,7	47	100
	12	8,5	130	91,5	142	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,206; minimale erwartete Häufigkeit: 3,97; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,337

**Tabelle 97:** Kreuztabelle Differenzialblutbild/EBV-Infektion

	EBV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Diff.-Blutbild unauffällig	6	6,3	89	93,7	95	100
Diff.-Blutbild auffällig	5	10,6	42	89,4	47	100
	11	7,7	131	92,3	142	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,365; minimale erwartete Häufigkeit: 3,64; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,505

**Tabelle 98:** Kreuztabelle Differenzialblutbild/Toxoplasmose-Infektion

	Toxoplasmose		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Diff.-Blutbild unauffällig	7	7,4	88	92,6	95	100
Diff.-Blutbild auffällig	2	4,3	45	95,7	47	100
	9	6,3	133	93,7	142	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,474; minimale erwartete Häufigkeit: 2,98; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,718

**Tabelle 99:** Kreuztabelle Differenzialblutbild/CMV-Infektion

	CMV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Diff.-Blutbild unauffällig	1	1,1	94	98,9	95	100
Diff.-Blutbild auffällig	1	2,1	46	97,9	47	100
	2	1,4	140	98,6	142	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,609; minimale erwartete Häufigkeit: 0,66; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000



## ERGEBNISSE

**Tabelle 100:** Kreuztabelle Differenzialblutbild/HIV-Infektion

	HIV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Diff.-Blutbild unauffällig	2	2,1	93	97,9	95	100
Diff.-Blutbild auffällig	0	0	47	100	47	100
	2	1,4	140	98,6	142	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,316; minimale erwartete Häufigkeit: 0,66; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000						

**Tabelle 101:** Kreuztabelle Differenzialblutbild/Mumps-Infektion

	Mumps-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Diff.-Blutbild unauffällig	2	2,1	93	97,9	95	100
Diff.-Blutbild auffällig	0	0	47	100	47	100
	2	1,4	140	98,6	142	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,316; minimale erwartete Häufigkeit: 0,66; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000						

**Tabelle 102:** Kreuztabelle Differenzialblutbild/keine Lymphknoten-Beteiligung

	keine LK-Btlg.		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Diff.-Blutbild unauffällig	1	1,1	94	98,9	95	100
Diff.-Blutbild auffällig	0	0	47	100	47	100
	1	0,7	141	99,3	142	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,480; minimale erwartete Häufigkeit: 0,33; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000						

**Tabelle 103:** Kreuztabelle Differenzialblutbild/Unspezifische Lymphadenopathie (gesamt)

	unspez. LAP		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Diff.-Blutbild unauffällig	60	63,2	35	36,8	95	100
Diff.-Blutbild auffällig	29	61,7	18	38,3	47	100
	89	62,7	53	37,3	142	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,866; minimale erwartete Häufigkeit: 17,54						

**Tabelle 104:** Kreuztabelle Differenzialblutbild/Unspezifische Lymphadenopathie (mit Fokus)

	unspez. LAP mit Fokus		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Diff.-Blutbild unauffällig	6	6,3	89	93,7	95	100
Diff.-Blutbild auffällig	10	21,3	37	78,7	47	100
	16	11,3	126	88,7	142	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,008; minimale erwartete Häufigkeit: 5,30						

**Tabelle 105:** Kreuztabelle Differenzialblutbild/Unspezifische Lymphadenopathie (ohne Fokus)

	unspez. LAP ohne Fokus		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Diff.-Blutbild unauffällig	54	56,8	41	43,2	95	100
Diff.-Blutbild auffällig	19	40,4	28	59,6	47	100
	73	51,4	69	48,6	142	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,065; minimale erwartete Häufigkeit: 22,84						

Einzig der Zusammenhang zwischen Differenzialblutbild und Patienten mit einer unspezifischen Lymphadenopathie mit Fokus stellte sich als signifikant dar. In dieser Gruppe traten gehäuft Veränderungen des Differenzialblutbilds auf. Ebenso war in der Malignom-Gruppe überproportional häufig ein auffälliges Differenzialblutbild vorliegend. Dieser Zusammenhang war mit einem Testergebnis von 0,069 (Test nach Fisher) gerade nicht signifikant. Deutlich seltener als im Rest des Kollektivs wiesen Patienten mit einer unspezifischen Lymphadenopathie, bei denen kein Infektionsfokus nachgewiesen werden konnte, ein auffälliges Differenzialblutbild auf, jedoch ohne Signifikanz (Chi-Quadrat-Test: 0,065).

#### 4.3.3.3. Diagnostische Gruppen und klinische Parameter

Der dritte Teilbereich widmet sich der Suche nach Zusammenhängen zwischen Diagnosegruppen und klinischen Parametern. Die untersuchten klinischen Parameter waren die Lymphknotengröße, die Schmerzhaftigkeit, die Form des prominentesten Lymphknotens und die Ausdehnung der Lymphadenopathie.

Zuerst wurde der Frage nachgegangen, ob es eine Verbindung zwischen der Größe der betroffenen Lymphknoten und der diagnostischen Gruppe gibt. Dabei wurde der Längsdurchmesser des prominentesten Lymphknotens gemessen und in zwei Gruppen ( $<2\text{cm}$  und  $\geq 2\text{cm}$ ) eingeteilt. Für weitere Informationen sei auf Abschnitt 3.3 verwiesen. Die Gruppe *keine Lymphknoten-Beteiligung* wurde in diesem Abschnitt nicht gesondert in Kontingenztafeln dargestellt, da sich die vermeintliche Lymphknoten-Vergrößerung in diesem Fall als Schilddrüsengewebe bzw. -zyste erwies.

**Tabelle 106:** Kreuztabelle Lymphknoten-Durchmesser/Malignom

	Malignom		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK-Durchmesser $< 2\text{cm}$	0	0	66	100	66	100
LK-Durchmesser $\geq 2\text{cm}$	15	15,3	83	84,7	98	100
	15	9,1	149	90,9	164	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,001; minimale erwartete Häufigkeit: 6,04						

## ERGEBNISSE

**Tabelle 107:** Kreuztabelle Lymphknoten-Durchmesser/Mykobakterien

	Mykobakterien		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK-Durchmesser < 2cm	3	4,5	63	95,5	66	100
LK-Durchmesser ≥ 2cm	12	12,2	86	87,8	98	100
	15	9,1	149	90,9	164	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,093; minimale erwartete Häufigkeit: 6,04						

**Tabelle 108:** Kreuztabelle Lymphknoten-Durchmesser/EBV-Infektion

	EBV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK-Durchmesser < 2cm	4	6,1	62	93,9	66	100
LK-Durchmesser ≥ 2cm	5	5,1	93	94,9	98	100
	9	5,5	155	94,5	164	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,792; minimale erwartete Häufigkeit: 3,62; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000						

**Tabelle 109:** Kreuztabelle Lymphknoten-Durchmesser/Toxoplasmose

	Toxoplasmose		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK-Durchmesser < 2cm	7	10,6	59	89,4	66	100
LK-Durchmesser ≥ 2cm	2	2,0	96	98,0	98	100
	9	5,5	155	94,5	164	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,018; minimale erwartete Häufigkeit: 3,62; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,031						

**Tabelle 110:** Kreuztabelle Lymphknoten-Durchmesser/CMV-Infektion

	CMV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK-Durchmesser < 2cm	1	1,5	65	98,5	66	100
LK-Durchmesser ≥ 2cm	1	1,0	97	99,0	98	100
	2	1,2	162	98,8	164	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,777; minimale erwartete Häufigkeit: 0,80; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000						

**Tabelle 111:** Kreuztabelle Lymphknoten-Durchmesser/HIV-Infektion

	HIV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK-Durchmesser < 2cm	1	1,5	65	98,5	66	100
LK-Durchmesser ≥ 2cm	1	1,0	97	99,0	98	100
	2	1,2	162	98,8	164	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,777; minimale erwartete Häufigkeit: 0,80; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000						

## ERGEBNISSE

**Tabelle 112:** Kreuztabelle Lymphknoten-Durchmesser/Mumps-Infektion

	Mumps-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK-Durchmesser < 2cm	1	1,5	65	98,5	66	100
LK-Durchmesser ≥ 2cm	0	0	98	100	98	100
	1	0,6	163	99,4	164	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,222; minimale erwartete Häufigkeit: 0,40; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,402						

**Tabelle 113:** Kreuztabelle Lymphknoten-Durchmesser/Unspezifische Lymphadenopathie (gesamt)

	unspez. LAP		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK-Durchmesser < 2cm	48	72,7	18	27,3	66	100
LK-Durchmesser ≥ 2cm	62	63,3	36	36,7	98	100
	110	67,1	54	32,9	164	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,206; minimale erwartete Häufigkeit: 21,73						

**Tabelle 114:** Kreuztabelle Lymphknoten-Durchmesser/Unspezifische Lymphadenopathie (mit Fokus)

	unspez. LAP mit Fokus		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK-Durchmesser < 2cm	11	16,7	55	83,3	66	100
LK-Durchmesser ≥ 2cm	18	18,4	80	81,6	98	100
	29	17,7	135	82,3	164	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,780; minimale erwartete Häufigkeit: 11,67						

**Tabelle 115:** Kreuztabelle Lymphknoten-Durchmesser/Unspezifische Lymphadenopathie (ohne Fokus)

	unspez. LAP ohne Fokus		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK-Durchmesser < 2cm	37	56,1	29	43,9	66	100
LK-Durchmesser ≥ 2cm	44	44,9	54	55,1	98	100
	81	49,4	83	50,6	164	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,161; minimale erwartete Häufigkeit: 32,60						

In Bezug auf den maximalen Lymphknoten-Durchmesser gibt es signifikante Ergebnisse in der Malignom-Gruppe und der Toxoplasmose-Gruppe. Während in der Malignom-Gruppe bei 15/15 Patienten ein Lymphknoten ≥ 2cm nachweisbar war (Chi-Quadrat-Test: 0,001; **Tabelle 106**), zeigten sich in der Toxoplasmose-Gruppe gehäuft kleinere Lymphknoten (< 2cm bei 7/9 Patienten; Test nach Fisher: 0,031; **Tabelle 109**). Auch Patienten der Mykobakterien-Gruppe neigten zu größeren Lymphknoten (12/15 Fälle ≥ 2cm; **Tabelle 107**), dieser Zusammenhang stellte sich aber als nicht signifikant heraus.

Im Folgenden wurde die Frage geklärt, ob es eine Verbindung zwischen der Diagnose-Gruppe und der Schmerzhaftigkeit der Lymphknoten gab.

## ERGEBNISSE

**Tabelle 116:** Kreuztabelle Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit/Malignom

	Malignom		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK schmerzhaft	3	3,7	78	96,3	81	100
LK nicht schmerzhaft	7	15,6	38	84,4	45	100
	10	7,9	116	92,1	126	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,018; minimale erwartete Häufigkeit: 3,57; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,034

**Tabelle 117:** Kreuztabelle Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit/Mykobakterien

	Mykobakterien		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK schmerzhaft	7	8,6	74	91,4	81	100
LK nicht schmerzhaft	5	11,1	40	88,9	45	100
	12	9,5	114	90,5	126	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,651; minimale erwartete Häufigkeit: 4,29; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,754

**Tabelle 118:** Kreuztabelle Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit/EBV-Infektion

	EBV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK schmerzhaft	5	6,2	76	93,8	81	100
LK nicht schmerzhaft	1	2,2	44	97,8	45	100
	6	4,8	120	95,2	126	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,318; minimale erwartete Häufigkeit: 2,14; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,420

**Tabelle 119:** Kreuztabelle Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit/Toxoplasmose

	Toxoplasmose		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK schmerzhaft	4	4,9	77	95,1	81	100
LK nicht schmerzhaft	4	8,9	41	91,1	45	100
	8	6,3	118	93,7	126	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,384; minimale erwartete Häufigkeit: 2,86; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,455

**Tabelle 120:** Kreuztabelle Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit/CMV-Infektion

	CMV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK schmerzhaft	0	0	81	100	81	100
LK nicht schmerzhaft	1	2,2	44	97,8	45	100
	1	0,8	125	99,2	126	100

Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,178; minimale erwartete Häufigkeit: 0,36; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,357

## ERGEBNISSE

**Tabelle 121:** Kreuztabelle Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit/HIV-Infektion

	HIV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK schmerzhaft	1	1,2	80	98,8	81	100
LK nicht schmerzhaft	0	0	45	100	45	100
	1	0,8	125	99,2	126	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,454; minimale erwartete Häufigkeit: 0,36; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000						

**Tabelle 122:** Kreuztabelle Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit/Mumps-Infektion

	Mumps-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK schmerzhaft	2	2,5	79	97,5	81	100
LK nicht schmerzhaft	0	0	45	100	45	100
	2	1,6	124	98,4	126	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,288; minimale erwartete Häufigkeit: 0,71; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,537						

**Tabelle 123:** Kreuztabelle Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit/Unspezifische Lymphadenopathie (gesamt)

	unspez. LAP		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK schmerzhaft	59	72,8	22	27,2	81	100
LK nicht schmerzhaft	27	60,0	18	40,0	45	100
	86	68,3	40	31,7	126	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,138; minimale erwartete Häufigkeit: 14,29						

**Tabelle 124:** Kreuztabelle Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit/Unspezifische Lymphadenopathie (mit Fokus)

	unspez. LAP mit Fokus		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK schmerzhaft	21	25,9	60	74,1	81	100
LK nicht schmerzhaft	2	4,4	43	95,6	45	100
	23	18,3	103	81,7	126	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,003; minimale erwartete Häufigkeit: 8,21						

**Tabelle 125:** Kreuztabelle Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit/Unspezifische Lymphadenopathie (ohne Fokus)

	unspez. LAP ohne Fokus		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK schmerzhaft	38	46,9	43	53,1	81	100
LK nicht schmerzhaft	25	55,6	20	44,4	45	100
	63	50,0	63	50,0	126	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,353; minimale erwartete Häufigkeit: 22,50						

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit und den Gruppen *Malignom* sowie *unspezifische Lymphadenopathie*

## ERGEBNISSE

mit Fokus. War eine maligne Erkrankung Grund der Lymphknotenvergrößerung, zeigten sich die Knoten – wie in **Tabelle 116** ersichtlich – in einer Mehrzahl der Fälle schmerzlos (in 7/10 Fällen bzw. in 70,0%), ganz im Gegensatz zum Rest des Kollektivs (in 38/116 Fällen bzw. in 32,8%). Wie in **Tabelle 124** zu erkennen, lagen schmerzhafte Lymphknoten bei dem Teil der Patienten signifikant häufiger vor, bei dem eine unspezifische Lymphadenopathie mit Infektfokus ursächlich war (in 21/23 Fällen bzw. 91,3%).

Die sich anschließenden Kontingenztafeln widmen sich dem Zusammenhang zwischen Lymphknotenform und diagnostischer Gruppe. Die Form der Lymphknoten wurde nach **Tabelle 12** in ovalär und rundlich eingeteilt [Claviez et al., 2012].

**Tabelle 126:** Kreuztabelle Lymphknotenform/Malignom

	Malignom		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK ovalär (S/L-Achse $\leq 0,5$ )	2	3,1	63	96,9	65	100
LK rund (S/L-Achse $> 0,5$ )	10	12,0	73	88,0	83	100
	12	8,1	136	91,9	148	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,047; minimale erwartete Häufigkeit: 5,27						

**Tabelle 127:** Kreuztabelle Lymphknotenform/Mykobakterien

	Mykobakterien		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK ovalär (S/L-Achse $\leq 0,5$ )	2	3,1	63	96,9	65	100
LK rund (S/L-Achse $> 0,5$ )	13	15,7	70	84,3	83	100
	15	10,1	133	89,9	148	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,012; minimale erwartete Häufigkeit: 6,59						

**Tabelle 128:** Kreuztabelle Lymphknotenform/EBV-Infektion

	EBV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK ovalär (S/L-Achse $\leq 0,5$ )	6	9,2	59	90,8	65	100
LK rund (S/L-Achse $> 0,5$ )	4	4,8	79	95,2	83	100
	10	6,8	138	93,2	148	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,289; minimale erwartete Häufigkeit: 4,39; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,335						

**Tabelle 129:** Kreuztabelle Lymphknotenform/Toxoplasmose

	Toxoplasmose		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK ovalär (S/L-Achse $\leq 0,5$ )	4	6,2	61	93,8	65	100
LK rund (S/L-Achse $> 0,5$ )	5	6,0	78	94,0	83	100
	9	6,1	139	93,9	148	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,974; minimale erwartete Häufigkeit: 3,95; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000						

## ERGEBNISSE

**Tabelle 130:** Kreuztabelle Lymphknotenform/CMV-Infektion

	CMV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK ovalär (S/L-Achse $\leq 0,5$ )	0	0	65	100	65	100
LK rund (S/L-Achse $> 0,5$ )	2	2,4	81	97,6	83	100
	2	1,4	146	98,6	148	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,208; minimale erwartete Häufigkeit: 0,88; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,504						

**Tabelle 131:** Kreuztabelle Lymphknotenform/HIV-Infektion

	HIV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK ovalär (S/L-Achse $\leq 0,5$ )	1	1,5	64	98,5	65	100
LK rund (S/L-Achse $> 0,5$ )	1	1,2	82	98,8	83	100
	2	1,4	146	98,6	148	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,861; minimale erwartete Häufigkeit: 0,88; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000						

**Tabelle 132:** Kreuztabelle Lymphknotenform/Mumps-Infektion

	Mumps-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK ovalär (S/L-Achse $\leq 0,5$ )	0	-	65	100	65	100
LK rund (S/L-Achse $> 0,5$ )	0	-	83	100	83	100
	0	-	148	100	148	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): keine Berechnung möglich						

**Tabelle 133:** Kreuztabelle Lymphknotenform/Unspezifische Lymphadenopathie (gesamt)

	unspez. LAP		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK ovalär (S/L-Achse $\leq 0,5$ )	50	76,9	15	23,1	65	100
LK rund (S/L-Achse $> 0,5$ )	47	56,6	36	43,4	83	100
	97	65,5	51	34,5	148	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,010; minimale erwartete Häufigkeit: 22,40						

**Tabelle 134:** Kreuztabelle Lymphknotenform/Unspezifische Lymphadenopathie (mit Fokus)

	unspez. LAP mit Fokus		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK ovalär (S/L-Achse $\leq 0,5$ )	11	16,9	54	83,1	65	100
LK rund (S/L-Achse $> 0,5$ )	16	19,3	67	80,7	83	100
	27	18,2	121	81,8	148	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,713; minimale erwartete Häufigkeit: 11,86						



## ERGEBNISSE

**Tabelle 135:** Kreuztabelle Lymphknotenform/Unspezifische Lymphadenopathie (ohne Fokus)

	unspez. LAP ohne Fokus		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
LK ovalär (S/L-Achse $\leq 0,5$ )	39	60,0	26	40,0	65	100
LK rund (S/L-Achse $> 0,5$ )	31	37,3	52	62,7	83	100
	70	47,3	78	52,7	148	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,006; minimale erwartete Häufigkeit: 30,74						

Bei den Patienten in der Malignom-Gruppe und der Mykobakterien-Gruppe waren die vergrößerten Lymphknoten signifikant häufiger rundlich (in 10/12 Fällen bzw. in 13/15 Fällen) als beim Rest des Kollektivs, vergleiche dazu die **Tabelle 126** und **Tabelle 127**. Lag der Lymphknotenvergrößerung eine unspezifische Lymphadenopathie zugrunde, waren die Nodi signifikant häufiger ovalär geformt (siehe **Tabelle 133**), dieses Ergebnis fiel nochmals deutlicher aus, wenn isoliert die Gruppe mit unspezifischer Lymphadenopathie betrachtet wurde, bei welcher kein Infektfokus gefunden wurde (siehe **Tabelle 135**).

Im Folgenden wurden die einzelnen Diagnosegruppen und die Ausdehnung des Lymphknotenbefundes gegenübergestellt. Die Aufteilung der Patienten anhand der Ausdehnung des Lymphknotenbefundes erfolgte in zwei Gruppen, Einzelheiten sind Abschnitt 3.3 zu entnehmen, siehe insbesondere **Tabelle 12**. Die verwendete Nomenklatur ist in **Tabelle 2** ersichtlich.

**Tabelle 136:** Kreuztabelle Betroffene Lymphknoten-Stationen/Malignom

	Malignom		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
1 vergrößerte LK-Station	2	2,9	66	97,1	68	100
> 1 vergrößerte LK-Station	12	12,0	88	88,0	100	100
	14	8,3	154	91,7	168	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,037; minimale erwartete Häufigkeit: 5,67						

**Tabelle 137:** Kreuztabelle Betroffene Lymphknoten-Stationen/Mykobakterien

	Mykobakterien		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
1 vergrößerte LK-Station	10	14,7	58	85,3	68	100
> 1 vergrößerte LK-Station	5	5,0	95	95,0	100	100
	15	8,9	153	91,1	168	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,030; minimale erwartete Häufigkeit: 6,07						

## ERGEBNISSE

**Tabelle 138:** Kreuztabelle Betroffene Lymphknoten-Stationen/EBV-Infektion

	EBV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
1 vergrößerte LK-Station	3	4,4	65	95,6	68	100
> 1 vergrößerte LK-Station	7	7,0	93	93,0	100	100
	10	6,0	158	94,0	168	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,486; minimale erwartete Häufigkeit: 4,05; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,742						

**Tabelle 139:** Kreuztabelle Betroffene Lymphknoten-Stationen/Toxoplasmose

	Toxopl.-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
1 vergrößerte LK-Station	3	4,4	65	95,6	68	100
> 1 vergrößerte LK-Station	6	6,0	94	94,0	100	100
	9	5,4	159	94,6	168	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,654; minimale erwartete Häufigkeit: 3,64; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,740						

**Tabelle 140:** Kreuztabelle Betroffene Lymphknoten-Stationen/CMV-Infektion

	CMV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
1 vergrößerte LK-Station	1	1,5	67	98,5	68	100
> 1 vergrößerte LK-Station	1	1,0	99	99,0	100	100
	2	1,2	166	98,8	168	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,783; minimale erwartete Häufigkeit: 0,81; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 1,000						

**Tabelle 141:** Kreuztabelle Betroffen Lymphknoten-Stationen/HIV-Infektion

	HIV-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
1 vergrößerte LK-Station	0	0	68	100	68	100
> 1 vergrößerte LK-Station	2	2,0	98	98,0	100	100
	2	1,2	166	98,8	168	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,241; minimale erwartete Häufigkeit: 0,81; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,515						

**Tabelle 142:** Kreuztabelle Betroffene Lymphknoten-Stationen/Mumps-Infektion

	Mumps-Infektion		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
1 vergrößerte LK-Station	1	1,5	67	98,5	68	100
> 1 vergrößerte LK-Station	0	0	100	100	100	100
	1	0,6	167	99,4	168	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,224; minimale erwartete Häufigkeit: 0,40; Test nach Fisher (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,405						

## ERGEBNISSE

**Tabelle 143:** Kreuztabelle Betroffene Lymphknoten-Stationen/Unspezifische Lymphadenopathie (gesamt)

	unspez. LAP		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
1 vergrößerte LK-Station	47	69,1	21	30,9	68	40,5
> 1 vergrößerte LK-Station	67	67,0	33	33,0	100	59,5
	114	67,9	54	32,1	168	100,0
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,773; minimale erwartete Häufigkeit: 21,86						

**Tabelle 144:** Kreuztabelle Betroffene Lymphknoten-Stationen/Unspezifische Lymphadenopathie (mit Fokus)

	unspez. LAP mit Fokus		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
1 vergrößerte LK-Station	14	20,6	54	79,4	68	100
> 1 vergrößerte LK-Station	15	15,0	85	85,0	100	100
	29	17,3	139	82,7	168	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,347; minimale erwartete Häufigkeit: 11,74						

**Tabelle 145:** Kreuztabelle Betroffene Lymphknoten-Stationen/Unspezifische Lymphadenopathie (ohne Fokus)

	unspez. LAP ohne Fokus		andere Diagnose		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
1 vergrößerte LK-Station	33	48,5	35	51,5	68	100
> 1 vergrößerte LK-Station	52	52,0	48	48,0	100	100
	85	50,6	83	49,4	168	100
Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,659; minimale erwartete Häufigkeit: 33,60						

Patienten der Malignom-Gruppe hatten signifikant häufiger als der Rest des Kollektivs einen ausgedehnten Lymphknotenbefund (>1 vergrößerte Lymphknoten-Station), wie **Tabelle 136** zu entnehmen ist. Bei Patienten mit einer mykobakteriellen Infektion hingegen lag häufiger als beim Rest der Patienten ein begrenzter Befund (nur 1 vergrößerte Lymphknoten-Station) vor. Dies ist in **Tabelle 137** zu erkennen.

## 5. DISKUSSION

Auf den folgenden Seiten soll die vorliegende Arbeit auf verschiedene Aspekte hin näher untersucht werden. In Abschnitt 2 wurde die Zielsetzung der Arbeit formuliert. Wurden diese Ziele rückblickend sinnvoll gesetzt? Konnten die Fragen, die in jenem Abschnitt festgehalten wurden, hinreichend beantwortet werden? Auf diese Aspekte wird in Unterkapitel 5.1 – *Diskussion von Ziel und Fragestellung* eingegangen.

Auf welche Art und Weise die gestellten Fragen beantwortet und damit das Ziel der Arbeit erreicht werden sollte ist unter 3 – *Patienten und Methodik* ersichtlich. Der Diskussionsabschnitt 5.2 – *Diskussion von Patienten und Methodik* beleuchtet kritisch die Vorgehensweise und stellt dar, warum im einzelnen Fall kein anderer Weg gewählt wurde.

In Unterpunkt 5.3 – *Diskussion der Ergebnisse* wird ausführlich aufgearbeitet, was unter 4 - *Ergebnisse* an Untersuchungsergebnissen erhoben werden konnte und welche Auswirkungen diese auf die Beantwortung der Fragestellung hatten. Schlussendlich soll eine optimierte Vorgehensweise für Patienten mit unklaren Lymphknotenvergrößerungen im Kopf-/Halsbereich vorgestellt werden.

### 5.1. Diskussion von Ziel und Fragestellung

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit lautet: „Welchen Stellenwert hat die serologische Diagnostik bei Lymphknotenvergrößerungen im Kopf-/Halsbereich?“. Es handelt sich um ein interessantes Thema: Zum einen gerade weil unklare Lymphknotenvergrößerungen in dieser Körperregion sehr häufig sind, wie in den Arbeiten von Linet und Larsson gezeigt wurde [Larsson et al., 1994, Linet et al., 1977]. Zum anderen weil die Bedeutung von serologischen Untersuchungen bei diesem Patientengut in der Literatur (z.B. nach Claviez und Ferrer) hinter Anamnese und Klinik zurücksteht, dies in der innerklinischen Praxis aber oftmals anders gehandhabt wird [Claviez et al., 2012, Ferrer, 1998]. Die Beantwortung der Fragestellung ist wichtig, damit in Zukunft serologische Untersuchungen gezielter eingesetzt werden können und das Prinzip einer breit angelegten *Schrotschussdiagnostik* hinterfragt wird.

Die Arbeitshypothese der vorliegenden Untersuchung lautet deshalb: Bei Patienten mit unklaren Lymphknotenvergrößerungen im Kopf-/Halsbereich gibt es keinen Grund für eine ungezielte, breit gefächerte serologische Rundumdiagnostik, die anamnestische

und klinische Erkenntnisse unberücksichtigt lässt. Die in Abschnitt 2 formulierten Leitfragen zielen darauf ab, die aufgestellte Arbeitshypothese zu stützen oder zu widerlegen.

Die drei Leitfragen lauteten:

1. Wie häufig hat die breit angelegte serologische Diagnostik positive Ergebnisse geliefert?
2. Konnte mit der ausgedehnten serologischen Untersuchung ein invasives Vorgehen verhindert werden?
3. Kann auf eine serologische Schrotschussdiagnostik verzichtet werden, wenn hinweisende anamnestische, klinische und labortechnische Parameter beachtet werden?

Frage 1 zielt darauf ab, einen ersten groben Überblick darüber zu bekommen, in wie vielen Fällen, in denen serologische Untersuchungen durchgeführt wurden, akut auffällige Ergebnisse zu verzeichnen waren. Diese deskriptive Untersuchung sollte als Einstieg in die Thematik dienen. Frage 2 hingegen widmet sich bereits dem klinischen Alltag und zielt darauf ab, einen echten Mehrwert für die betroffenen Patienten zu leisten: Es ist äußerst alltagsrelevant, ob auf ein invasives Vorgehen verzichtet werden konnte, wenn bereits mithilfe der serologischen Untersuchung eine wahrscheinliche Diagnose gestellt werden konnte. In Frage 3 rückt schließlich die Verknüpfung zwischen serologischen Ergebnissen auf der einen und anamnestischen, klinischen und labortechnischen Parametern auf der anderen Seite in den Vordergrund. Deuten Auffälligkeiten aus den drei letztgenannten Bereichen (Anamnese, klinische Präsentation und Laborergebnisse) bereits auf einen konkreten Diagnosepfad hin, so dass eine breit angelegte serologische Diagnostik womöglich verzichtbar ist? Diese dritte Leitfrage wurde bewusst offen gehalten, sie bietet damit einen breiten Diskussionspielraum.

### **5.2. Diskussion von Material und Methoden**

Die Auswahl der Probanden erfolgte aus dem Patientenkollektiv der HNO-Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. Der Erhebungszeitraum erstreckte sich vom 1. Januar 2003 bis zum 10. Dezember 2014. Ein mehrjähriger zeitlicher Bereich wurde gewählt, um zum einen jahreszeitliche Schwankungen auszugleichen. Zum anderen wurde verhindert, dass möglichen Häufungen der Auftretenswahrscheinlichkeit

spezifischer Erkrankungen in bestimmten Jahren ein höherer Stellenwert eingeräumt wurde, als über mehrere Jahre gemittelt gerechtfertigt wäre.

Ein retrospektives Verfahren wurde gewählt, um die Daten möglichst aller interessierender Patienten in die vorliegende Arbeit einfließen lassen zu können. Probleme, die sich aus der retrospektiven Vorgehensweise ergaben, waren zum Beispiel die fehlende Einheitlichkeit der Dokumentation. Die Anamnese und Untersuchung fiel je nach Arzt und Patient unterschiedlich ausführlich aus, in die vorliegende Arbeit konnte schließlich nur einfließen, was auch dokumentiert wurde. In der Literatur werden ähnliche Fragestellungen oftmals ebenfalls retrospektiv behandelt, wie bei Citak, Ejeckham oder Sarsu nachzulesen ist [Citak et al., 2011, Ejeckam et al., 1984, Sarsu et al., 2016].

In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl stationäre Aufenthalte als auch ambulante Vorstellungen berücksichtigt, um möglichst alle Patienten mit der Symptomatik „unklare Lymphknotenvergrößerung im Kopf-/Halsbereich“ innerhalb des relevanten Zeitraums und Patientenalters einschließen zu können.

Eine Übersichtsarbeit von Deosthali aus dem Jahr 2019 konzentrierte sich bei der Begutachtung von Lymphknotenvergrößerungen auf Patienten im Kindes- und Jugendalter [Deosthali et al., 2019]. In der vorliegenden Erhebung wurde das Einschlussalter erhöht und Patienten berücksichtigt, welche zwischen dem 1. Januar 1973 und dem 10. Dezember 2014 geboren wurden. Diese Ausweitung auf junge Erwachsene fand statt, um herauszufinden, ob signifikante Unterschiede in der Ätiologie von unklaren Lymphknotenvergrößerungen innerhalb der ersten Lebenshälfte auftraten. Patienten vor oben genanntem Geburtsdatum wurden nicht berücksichtigt, weil die Häufigkeit von Komorbiditäten und die Auftretenswahrscheinlichkeit von malignen Ursachen der Lymphknotenvergrößerung mit zunehmendem Alter ebenso zunimmt und die Bedeutung von serologischer Diagnostik dadurch in den Hintergrund tritt. Für zukünftige Arbeiten zum Thema „unklare Lymphknotenvergrößerungen“ im Allgemeinen (ohne Fokus auf serologische Diagnostik) wäre eine Ausdehnung auf alle Altersstufen denkbar.

Die weitere Auswahl der Patienten erfolgte mittels einer ICD-Code-Abfrage der Begriffe *Lymphadenopathie* bzw. *Lymphadenitis*. Durch die automatisierte Erfassung der einzelnen Hauptdiagnosen (siehe **Tabelle 7**) wurde ein möglichst umfassendes Suchergebnis sichergestellt. Im Anschluss war eine Zusammenfassung der Mehrfachaufenthalte nötig, wenn der Vorstellungsgrund der gleiche blieb. Diese Mehrfachaufenthalte kamen insbesondere bei ambulanten Patienten vor. Weil der Inhalt

der vorliegenden Arbeit eng mit serologischen und laborchemischen Ergebnissen verknüpft ist, wurde das Patientenkollektiv auf genau diese Personengruppe reduziert: Auf Menschen, bei denen während ihres Aufenthaltes zumindest einmalig eine Labor- und Serologie-Anforderung gestellt wurde. Bei den nun verbliebenen 294 Patienten wurde jeweils einzeln anhand der Anamnese und der initialen Klinik geprüft, ob der Grund der Halsschwellung zum Aufnahmezeitpunkt tatsächlich unklar war und ob diese der Hauptgrund der Vorstellung war. Nur die unklaren 175 Fälle flossen in die weitere Analyse ein. Dieses Vorgehen erschien logisch, da die weitere Diagnostik bei hochgradigem Verdacht auf eine konkrete Ursache zielgerichtet durchgeführt werden kann. Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich jedoch vor allem mit Handlungsoptionen in nicht so klar gelagerten Fällen.

Wie in den Kapiteln 3.2.2 und 3.2.3 ausführlich geschildert, erfolgte die Erfassung zahlreicher epidemiologischer, anamnestischer, klinischer, laborchemischer, serologischer und histologischer Daten bei dem Patientenkollektiv.

Wie in den Kapiteln 3.3 und 3.4 dargelegt wurde, wurde das vorliegende Patientengut in Diagnosegruppen eingeteilt. Die einzigen für die Einteilung herangezogenen Parameter waren zum einen das Ergebnis einer Lymphknotenhistologie und zum anderen serologische Auffälligkeiten. Es ist wichtig zu betonen, dass eine Gruppeneinteilung nur anhand auffälliger serologischer Ergebnisse nicht sinnvoll erschien, weil erst die Histologie manche Diagnosestellungen ermöglichte. Hierbei sind insbesondere maligne Erkrankungen zu nennen. Der Unterpunkt 3.4 geht ausführlich auf die gebildeten Diagnosegruppen ein. In manchen Fällen wurden serologische Untersuchungen bzgl. bestimmter Erkrankungen durchgeführt, es wurde aber keine dazugehörige Diagnosegruppe gebildet. Auf diese Fälle wird ausführlich in 5.3 – Diskussion der Ergebnisse – eingegangen. Die histologischen Schnitte wurden von Pathologen der LMU begutachtet und führten in aller Regel zu eindeutigen Beurteilungen. Die Ergebnisse der serologischen Untersuchungen hingegen sind nicht immer eindeutig und Einschränkungen unterworfen: Serologische Ergebnisse sind immer nur Surrogatparameter für eine Infektion bzw. Erkrankung. Sie weisen lediglich indirekt einen stattgehabten Antigenkontakt durch Nachweis von Antikörpern verschiedener Subtypen nach. Eldin erklärt, dass insbesondere bakterielle Serologien vor dem Problem stehen, dass sich Antigene von verschiedenen Bakterien (insbesondere Ribosomen und Hitzeschockproteine) untereinander deutlich ähnlicher sind, als virale Antigene [Eldin et al., 2019]. Diese Ähnlichkeiten können zu Kreuzreaktionen führen, wie zum Beispiel zwischen Borreliose und Syphilis, wie Patriquin beschreibt [Patriquin et al., 2016]. Ein

weiteres Problem stellen unspezifische Bindungsreaktionen dar, ebenso eine mögliche IgM-Persistenz z.B. bei immunsupprimierten Patienten [Suerbaum et al., 2012]. Eldin hält in Bezug auf Lyme-Borreliose fest, dass ein serologisches Ergebnis möglichst vor dem Hintergrund der klinischen Präsentation des Patienten gesehen werden sollte [Eldin et al., 2019]. Eine Aussage, die sicherlich auf viele weitere Krankheitsbilder zu übertragen ist.

In Abschnitt 3.3 werden diejenigen Parameter vorgestellt, die nicht für die Gruppeneinteilung herangezogen wurden.

Dazu gehörten epidemiologische Daten – das Alter der Patienten und die Dauer der Halsschwellung bei Vorstellung. Es wurden zwei Altersgruppen gebildet: Jugendliche bis einschließlich des 20. Lebensjahres – diese Gruppe entspricht ungefähr dem Alter der Probanden bei [Sarsu et al., 2016] (< 18 Jahre), [De Corti et al., 2014] (3 Monate – 17 Jahre) und [Bozlak et al., 2016] (13 Monate – 18 Jahre). Die zweite Gruppe schloss Patienten von 21 bis 40 Jahren ein. Ziel dieser Einteilung war es, Unterschiede in den Ursachen von Halsschwellungen zwischen Kindern und Jugendlichen auf der einen Seite und jungen Erwachsenen auf der anderen Seite herauszuarbeiten. Die Symptombdauer bei Erstvorstellung in der HNO-Klinik wurde ebenfalls in zwei Gruppen gegliedert. Wie bei Bazemore, Gaddey und Pangalis zu lesen ist, ist die Wahrscheinlichkeit einer malignen Ursache einer Lymphknoten-Vergrößerung bei einer Symptombdauer von weniger als 2 Wochen oder mehr als 12 Monaten niedriger als bei einer Symptombdauer, welche zeitlich dazwischen liegt [Bazemore et al., 2002, Gaddey et al., 2016, Pangalis et al., 1993]. Dies wurde in Abschnitt 4.3.3.1 untersucht.

Untersuchte laborchemische Parameter waren die Leukozytenzahl, das Differenzialblutbild, das C-reaktive Protein (CRP) und die Laktat-Dehydrogenase (LDH). Die Leukozytenzahl und das CRP waren hinweisend auf ein systemisches Entzündungsgeschehen. Veränderungen des Differenzialblutbilds können auf die Genese einer Infektion hindeuten (z.B. Lymphozytose bei viraler Infektion) oder hinweisend auf eine maligne Neoplasie sein (z.B. Nachweis von Blasten im peripheren Blut). Die LDH als Parameter eines überhöhten Zellzerfalls kann ebenfalls auf ein malignes Geschehen hindeuten. Während Gaddey die Erhebung eines großen Blutbilds (inklusive Leukozytenzahl und Differenzialblutbild) bei unklaren Lymphknotenverößerungen nur vorschlägt, wenn diese generalisiert sind, empfiehlt Claviez die Erhebung eines großen Blutbilds sowie von CRP und LDH auch bei lokalisierten Schwellungen, die „nicht durch banale, meist virale Infektionen oder für



das Kindesalter typische Infektionskrankheiten erklärt werden können“. [Claviez et al., 2012, Gaddey et al., 2016]

Bei der klinischen Untersuchung der betroffenen Lymphknoten wurde auf mehrere Aspekte geachtet: Auf die Ausdehnung des Befundes, die Schmerzhaftigkeit der vergrößerten Lymphknoten, den maximalen Längsdurchmesser des größten betroffenen Lymphknotens und die Lymphknotenform. Gaddey beschreibt ein höheres Malignitätsrisiko, wenn 2 oder mehr Lymphknotenstationen betroffen sind [Gaddey et al., 2016]. Im Rahmen der Datensammlung erfolgte eine möglichst genaue Gliederung der Lymphknotenvergrößerungen in ganz konkrete Lymphknoten-Level nach Robbins (siehe **Tabelle 2**). Dies war aufgrund der retrospektiven Natur der Daten Limitationen unterworfen. In der vorliegenden Arbeit wurde schließlich in Anlehnung an Gaddey eine Einteilung in zwei Gruppen vorgenommen (nur eine betroffene Station oder mehr als eine betroffene Station). Nach Claviez spricht eine Schmerzhaftigkeit der betroffenen Lymphknoten eher für ein benignes Geschehen, ebenso eine Größe von  $< 1,5\text{cm}$  (im Kieferwinkelbereich  $< 2\text{cm}$ ) und eine ovale Lymphknotenform [Claviez et al., 2020]. Analog dazu erfolgte in der vorliegenden Arbeit wie in Abschnitt 3.3 beschrieben eine Gliederung in schmerzhaft und nicht schmerzhaft (2 Gruppen), in größter Durchmesser  $< 2\text{cm}$  und  $\geq 2\text{cm}$  (2 Gruppen) und in rundlich oder ovalär (2 Gruppen). In Bezug auf die Lymphknotengröße ist sich die Literatur uneinig: Im Gegensatz zu Claviez schreibt Gaddey, dass es keine bestimmte Größe gibt, ab der eine Lymphknotenvergrößerung wahrscheinlich maligner Genese ist und Ahuja fasst zusammen, dass in verschiedenen Arbeiten Grenzwerte von 6 bis 10 mm für die maximale Ausdehnung in der kurzen Achse gefunden wurden, um zwischen benigner und maligner Vergrößerung zu unterscheiden. Bei Ahuja und Claviez werden weitere sonografische Eigenschaften von Lymphknoten beschrieben, die auf eine maligne oder benigne Ursache hindeuten können. Dazu gehören Vaskularisierung, Kalzifikation oder intranodale Nekrosen. [Ahuja et al., 2003, Claviez et al., 2012, Gaddey et al., 2016] Diese Kriterien flossen in die vorliegende Arbeit nicht ein, weil sie von den Untersuchern nur in Einzelfällen notiert wurden. In einem zukünftigen prospektiven Studiendesign ist eine standardisierte, detaillierte Lymphknotenultraschalluntersuchung anzuraten.

Im Rahmen der statistischen Aufarbeitung erfolgte eine beschreibende Darstellung der erhobenen Daten. Wie setzte sich das Patientenkollektiv zusammen? Wie häufig waren laborchemische oder klinische Auffälligkeiten? Außerdem erfolgte eine genaue Darstellung der serologischen und histologischen Ergebnisse. Im zweiten Teil der statistischen Bearbeitung wurden den Diagnosegruppen die unabhängig davon

erhobenen Parameter gegenübergestellt und es wurde geprüft, ob Zusammenhänge bestanden.

### 5.3. Diskussion der Ergebnisse

Das vorliegende Patientenkollektiv ist bezüglich des Geschlechts sehr gleichmäßig verteilt: Wie aus Kapitel 4.1 hervorgeht, waren 49,7% (87/175) Männer und 50,3% (88/175) Frauen. Diese gleichmäßige Verteilung war bei ähnlichen Studien nicht gegeben. Bei Bozlak, Ejeckam und Sarsu beispielsweise überwiegen jeweils die männlichen Probanden [Bozlak et al., 2016, Ejeckam et al., 1984, Sarsu et al., 2016]. Diese auffälligen Unterschiede in der Geschlechtsverteilung haben ihren Ursprung möglicherweise in den unterschiedlichen Einschlusskriterien bzgl. des Patientenalters: Die oben genannten Studien beschränken sich auf die Altersgruppe unter 21 Jahren, in dieser Patientengruppe überwog auch in der vorliegenden Studie der männliche Patientenanteil (n=41 bzw. 64,1% männlich, n=23 bzw. 35,9% weiblich) – dieser wurde durch einen hohen weiblichen Patientenanteil von 25 bis 32 Jahren ausgeglichen. Dieser Sachverhalt ist in **Abbildung 10** ersichtlich.

Interessant war der Monat des erstmaligen Symptomauftretens, der in **Abbildung 11** grafisch aufgearbeitet wurde. Es fällt ein überdurchschnittlicher Symptombeginn in den Wintermonaten November, Januar und Februar auf. Die niedrigen Zahlen für Dezember sind womöglich den Weihnachtsfeiertagen und der geschlossenen Ambulanz zuzuschreiben. In den Sommermonaten traten von Mai bis Oktober jeweils weniger Lymphknotenvergrößerungen neu auf als in den anderen Monaten. Einzige Ausnahme ist der Juli – gefolgt von außerordentlich niedrigen Zahlen im August: Mögliche Erklärung hierfür ist die Urlaubszeit in den Sommerferien.

54,7% der Patienten stellten sich innerhalb von 4 Wochen seit Symptombeginn in der HNO-Klinik vor, bei dem Rest der Patienten dauerte die Vergrößerung bereits länger an. Bei vier Wochen Symptombdauer wird in der Literatur oftmals die Grenze zwischen akuter und subakuter/chronischer Vergrößerung gezogen [Citak et al., 2011]. In dieser Hinsicht lässt sich das Kollektiv gut mit ähnlichen Studien vergleichen: Bei Sarsu lag der Anteil der Patienten mit einer Schwellungsdauer unter 4 Wochen bei 62%, Citak berichtet über einen Anteil von 49,6% [Citak et al., 2011, Sarsu et al., 2016].

In vergleichbaren Studien, wie zum Beispiel bei Bozlak, wurden nur 53% (116/218) der Patienten sonografisch untersucht und auf CT- und MRT-Diagnostik weitgehend verzichtet, bei Sarsu wurden alle unspezifischen Lymphknoten-Vergrößerungen

(1205/1700; 70,9%) zumindest sonografisch untersucht [Bozlak et al., 2016, Sarsu et al., 2016]. Die vorliegende Arbeit ist dem gegenüber durch eine vergleichsweise invasive Diagnostik charakterisiert: Eine Sonografie wurde in 75,4% der Fälle durchgeführt, daneben erfolgte bei 15,2% eine CT- und bei 15,8% sogar eine MRT-Diagnostik. Insgesamt wurden 92,4% des Kollektivs mindestens einer Art der bildgebenden Lymphknotendiagnostik (Sonografie, CT oder MRT) zugeführt. Die Gründe für die Diskrepanz sind unklar: Womöglich standen CT- und MRT-Geräte in den Studienländern (bei Bozlak und Sarsu jeweils die Türkei) nicht überall zur Verfügung. Außerdem war die Bedeutung einer möglichst niedrigen Strahlenbelastung umso wichtiger, je jünger das Patientengut war, dieses lag bei Bozlak und Sarsu bei unter 18 Jahren. [Bozlak et al., 2016, Sarsu et al., 2016]

Die durchschnittliche Längsausdehnung des größten Lymphknotens lag bei  $2,10\text{cm} \pm 1,37\text{cm}$  (Median). In der Studie von Bozlak wird über einen Median in Bezug auf die Längsachse des prominentesten Lymphknotens von  $2,46\text{cm} \pm 0,53\text{cm}$  berichtet [Bozlak et al., 2016]. In der vorliegenden Studie lag bei 43,9% der Patienten eine ovaläre Lymphknotenform vor; bei Citak beispielsweise lag diese Zahl bei 83,6% [Citak et al., 2011]. Es ist möglich, dass diese deutlichen Diskrepanzen in der Verteilung der Lymphknotenform zu einem Teil auf das unterschiedliche Einschlussalter (Citak: 6 Monate bis 16 Jahre) zurückzuführen sind. 35,7% der eingeschlossenen Patienten erklärten, dass ihre Halsschwellung nicht schmerzhaft sei. Dies erhöht nach Ferrer und Pynnonen die Wahrscheinlichkeit auf ein malignes Geschehen im Vergleich zu schmerzhaften Schwellungen, die vornehmlich infektiöser Natur sind [Ferrer, 1998, Pynnonen et al., 2017]. 59,5% (n=100) der Probanden klagten über eine unilaterale Schwellung, während bei 40,5% (n=68) eine bilaterale Vergrößerung vorlag. Citak und Sarsu berichten von einem niedrigeren Anteil unilateraler Schwellungen von nur 26,3% bzw. 14,7% [Citak et al., 2011, Sarsu et al., 2016]. Das niedrigere Einschlussalter ist hierfür ein möglicher Grund.

Bei 71 Patienten wurde während des Aufenthalts eine Lymphknotenentfernung durchgeführt und eine histologische Untersuchung dokumentiert. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 16** ersichtlich. Bei denjenigen Patienten, bei denen eine histologische Untersuchung durchgeführt wurde, lag in 16,9% der Fälle eine maligne Veränderung vor. Damit reiht sich vorliegende Arbeit zwischen die Ergebnisse von Citak und Bozlak (25,8% bzw. 21,8% Malignomanteil der Biopsien) und De Corti (10% Malignomanteil der Feinnadelaspirationen) ein. Der niedrige Anteil an Malignomen im Vergleich zu den Arbeiten von Citak und Bozlak trotz des höheren Patientenalters ist vermutlich auf ein

liberaleres Biopsieregime zurückzuführen, bei De Corti wurde standardmäßig eine wenig invasive zytologische Untersuchung durchgeführt, so dass die Indikationsstellung die Risiken einer Lymphknotenextirpation unberücksichtigt lassen konnte. [Bozlak et al., 2016, Citak et al., 2011, De Corti et al., 2014]

Der Mittelwert der Leukozytenzahl lag bei 8,93 G/l (Standardabweichung: 5,26), bei Bozlak betrug diese 10,52 G/l (Standardabweichung: 7,18). In der vorliegenden Arbeit lag der Mittelwert der LDH bei 214,5 U/l (Standardabweichung: 103,4), damit im Schnitt innerhalb des Normbereichs ( $< 250$  U/l), Bozlak berichtet von deutlich erhöhten LDH-Werten (Mittelwert 536,5; Standardabweichung: 433,7). Umgekehrt verhält es sich mit den Mittelwerten des CRP: Während dieser bei Bozlak 1,17 mg/dl (Standardabweichung: 2,61) lag, wurde bei den Patienten in der vorliegenden Arbeit ein Mittelwert von 2,90 mg/dl (Standardabweichung: 4,99) bestimmt. In den folgenden Abschnitten wird ausführlich darauf eingegangen, ob es in verschiedenen Diagnosegruppen zu signifikanten Unterschieden der Laborergebnisse kam, dies ist für die Praxis relevanter als ein literaturübergreifender Mittelwertvergleich. [Bozlak et al., 2016]

Ausgehend von den histologischen und serologischen Ergebnissen erfolgte die Bildung von Gruppen. Eine Übersicht über die Verteilung der Patienten auf diese Gruppen stellt **Tabelle 19** dar.

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde bei insgesamt 8,6% (n=15) der Personen eine maligne Erkrankung als Ursache der Halsschwellung festgestellt. Die Literatur liefert an dieser Stelle uneinheitliche Ergebnisse – diese variieren je nach Einschlussalter der Patienten, nach Studienland und nach Abteilung der Erhebung (z.B. Hämatologie/Onkologie, Pädiatrie oder HNO-Abteilung): In einer Übersichtsarbeit von Deosthali lag der Anteil an Malignomen bei 4,69%. Die berücksichtigten Studien bezogen sich auf Kinder und Jugendliche ( $< 20$  Jahre) aus Italien, Nigeria, Indien, Ägypten und der Türkei. Locke berichtet in einer Übersichtsarbeit – ebenfalls auf Kinder und Jugendliche bezogen – von Malignitätsraten zwischen 13% und 33% [Locke et al., 2014]. In der hier nicht berücksichtigten Altersgruppe  $> 40$  Jahre berichtet Gleeson über eine Malignitätsrate von 75% bei lateralen Halsschwellungen [Gleeson et al., 2000]. Wie schwer die Studien zu vergleichen sind, wird bei einem genaueren Blick auf die Arbeit von Connolly klar, die in die Zusammenfassung von Locke einfließt: Während bei 360 Kindern Biopsien aufgrund einer Halsschwellung durchgeführt wurden und in 15 Fällen eine maligne Veränderung festgestellt werden konnte (entsprechend 4,16%), floss in Lockes Arbeit ein Malignitätsanteil von 12,9% ein – es

wurde nämlich nur bei 93/360 Kindern überhaupt Lymphknotengewebe erfasst, dieses wies in 12 Fällen maligne Veränderungen auf. Bei den übrigen 267/360 Patienten wurden 3 solide Neoplasien nachgewiesen [Connolly et al., 1997]. Steht der Patient im Mittelpunkt, ist für ihn vermutlich die Frage *Wie wahrscheinlich ist eine bösartige Ursache meiner Halsschwellung?* wichtiger als *Wie wahrscheinlich ist es, dass – sollte es sich um einen Lymphknoten handeln – dieser bösartig verändert ist?*. In der vorliegenden Studie wurde bei 6/175 Patienten (3,43%) ein Hodgkin-Lymphom und bei 5/175 Patienten (2,86%) ein Non-Hodgkin-Lymphom nachgewiesen. Für weitere Ergebnisse siehe 4.2.2. Bei Bozlak lag in 6/218 Fällen (2,7%) eine maligne Ursache vor, darunter jeweils bei 2/218 Personen ein Hodgkin- bzw. Non-Hodgkin-Lymphom (0,9%) [Bozlak et al., 2016]. Insgesamt ist bei dem Vergleich von Malignitätsraten bei verschiedenen Studien zurückhaltend vorzugehen und das exakte Studienprotokoll zu berücksichtigen. Die vorliegende Arbeit lässt sich mit einer Malignitätsrate von 8,6% trotzdem mit ähnlichen Erhebungen vergleichen. Die höhere Rate im Vergleich zu Deosthali ist mit dem höheren Einschlussalter vereinbar. [Deosthali et al., 2019]

In 8,6% der Fälle (n=15) lag eine mykobakterielle Infektion vor. Unter den mykobakteriellen Infektionen dominierte in 11/15 Fällen *M. tuberculosis*, dies entspricht einem Anteil von 73,3%; in 2/15 Fällen (13,3%) wurden atypische Mykobakterien (*M. avium*) nachgewiesen, in weiteren 2 Fällen (13,3%) lag eine genaue Erregerbestimmung zum Verlegungszeitpunkt noch nicht vor. In der Übersichtsarbeit von Deosthali waren insgesamt 4,06% aller Patienten (n=109) von einer granulomatösen Veränderung der Lymphknoten betroffen. Unter den Betroffenen wurde bei 73,4% (n=80) *M. tuberculosis* nachgewiesen, atypische Mykobakterien lagen bei 22,9% (n=25) vor und in 3,67% (n=2) der Fälle lag eine unspezifische granulomatöse Erkrankung vor [Deosthali et al., 2019]. In Ländern mit niedrigeren Hygienestandards ist mit einem höheren Anteil an Tuberkulose-Infektionen zu rechnen. Dies wird bei Ejeckam deutlich, der 1984 zeigte, dass 31,8% der Lymphknotenvergrößerungen bei 220 Kindern in Nigeria auf Tuberkulose-Infektionen zurückzuführen war [Ejeckam et al., 1984]. Der relative hohe Anteil an Tuberkulose-bedingter Lymphadenopathie in der vorliegenden Studie im Vergleich zu Deosthali ist möglicherweise dem selektiven Patientengut zuzuschreiben.

Der Anteil an Lymphknotenschwellungen, die am ehesten auf eine EBV-Infektion zurückzuführen war, lag bei 6,3% (n=11). Sarsu berichtet über eine Rate von 9,5% (162/1700), bei Bozlak lag der Anteil bei 17,4% (38/218), bei Citak 13,5% (38/282) [Bozlak et al., 2016, Citak et al., 2011, Sarsu et al., 2016]. Das Einschlussalter der drei

letzten genannten Studien lag  $< 18$  Jahre. Nach Schnitzler steigt die Durchseuchungsrate in Industrienationen mit der Pubertät auf 80-90% an, was auch den niedrigeren Anteil an akuten EBV-Infektionen in der vorliegenden Studie (Einschlussalter bis 40 Jahre) erklärt [Schnitzler et al., 2019a]. Die Durchseuchungsrate des untersuchten Kollektivs von 87,4% entsprach damit den Daten aus der Literatur. Bei einer Lymphozytose und typischer Klinik sei nach Karrer ein Mononukleose-Schnelltest zur Diagnosestellung ausreichend [Karrer et al., 2014]. Ansonsten solle eine ausführlichere Serologie durchgeführt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde dafür meist Anti-VCA-IgG und IgM, Anti-EA-IgG und Anti-EBNA-IgG bestimmt. Karrer empfiehlt jedoch, zuerst ausschließlich Anti-EBNA-IgG zu bestimmen und das weitere Vorgehen von dessen Ergebnis abhängig zu machen: Bei einem positiven Test sei eine erstmalige Infektion unwahrscheinlich, nur bei einem negativen Ergebnis mache eine Untersuchung auf VCA-IgG und -IgM Sinn. Alleinige positive VCA-IgM-Titer (evtl. in Kombination mit positiven Anti-EBNA-Titern) seien häufig nicht auf eine Reaktivierung, sondern eine unspezifische Reaktion zurückzuführen [Karrer et al., 2014]. Im Sinne eines zurückhaltenden Ressourcen-Einsatzes wäre eine vergleichbar mehrstufige Herangehensweise denkbar.

Bei 5,1% der Patienten (9/175) ergab sich der Verdacht auf eine akute Toxoplasmose, Karadeniz berichtet über einen Anteil von 1,05% bei 382 Kindern aus der Türkei (bis 16 Jahre), in der Übersichtsarbeit von Deosthali waren 32 von 2687 Personen (1,19%) an akuter Toxoplasmose erkrankt [Deosthali et al., 2019, Karadeniz et al., 1999]. Nach Piper steigt die Durchseuchungsrate in Deutschland mit jedem Lebensjahrzehnt um 10% und erreicht mit 60 bis 65 Jahren ihren Höhepunkt mit bis zu 70% [Piper, 2013]. Gemittelt liegt die Durchseuchungsrate deutschlandweit nach Schlüter bei 50%, in Anbetracht des niedrigen Einschlussalters der vorliegenden Studie entspricht die ermittelte Durchseuchungsrate von 24,3% dem erwarteten Schnitt [Schlüter, 2019]. Schlüter und Zhang weisen darauf hin, dass IgM-Titer nach erfolgter Infektion oftmals persistieren können [Schlüter, 2019, Zhang et al., 2016]. Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung war eine Rekonstruktion der Infektionsquelle – ob Katzenkontakt oder Verzehr von rohem Fleisch – nicht mehr möglich. Dies wäre eine Fragestellung für eine zukünftige prospektive Studie.

Bei 2 Patienten (1,1%) ergab sich serologisch der Hinweis auf eine frische CMV-Infektion (IgM-Positivität). Bei weiteren 2 Patienten fiel der IgM-Nachweis ebenfalls positiv aus, hier wurde von Seiten des untersuchenden Labors aufgrund der teilweise ebenfalls positiven EBV-Serologie bzw. unveränderten Ergebnissen in einer

## DISKUSSION

---

Kontrollserologie von einer unspezifischen Reaktion ausgegangen. Im Review von Deosthali lag bei 4,09% der Patienten der Verdacht auf eine akute Cytomegalievirus-Infektion vor [Deosthali et al., 2019]. Die Seroprävalenz in der erwachsenen Bevölkerung liegt nach Sodeik in Deutschland bei 40-60%, in Entwicklungsländern bei über 80% [Sodeik et al., 2012]. Die Durchseuchungsrate von 35,3% in der vorliegenden Studie liegt aufgrund des niedrigen Einschlussalters im erwartbaren Bereich. Insgesamt sei der serologische Nachweis einer akuten CMV-Infektion nach Schnitzler „nicht selten mit Problemen behaftet“ und ihre „klinische Interpretation mach[e] häufig Schwierigkeiten“, aufgrund der hohen Durchseuchungsrate sei ein alleiniger IgG-Nachweis nicht als Akutparameter heranzuziehen [Schnitzler et al., 2019a].

In zwei Fällen erfolgte der Nachweis einer HIV-Infektion (Such- und Bestätigungstest jeweils positiv), dies entspricht einem Anteil von 2,8% (der 72 Getesteten) bzw. 1,1% (von 175 Patienten). Deosthali berichtet über einen Anteil von 0,074% (2/1687) bei dem untersuchten pädiatrischen Patientengut [Deosthali et al., 2019]. Die HIV-Prävalenz lag in Deutschland im Jahr 2016 bei 0,10%. Schon die Akutinfektion kann mit Lymphknotenschwellungen auffällig werden, spätestens im Rahmen der „klinisch overten Phase“ ist eine über Monate anhaltende Lymphknotenschwellung typisch (Lymphadenopathiesyndrom). [Schnitzler et al., 2019b] Vor diesem Hintergrund ist die in der vorliegenden Studie erhöhte HIV-Rate in einem großen Universitätsklinikum wenig überraschend.

Im Rahmen einer unklaren Halsschwellung erfolgte bei 2 Patienten ein IgM-Nachweis gegen das Mumps-Virus. Dies entspricht einem Anteil von 1,1% (von allen 175 Patienten) bzw. 22,2% (von den 9 auf IgM untersuchten Patienten). Bei den von Deosthali untersuchten Arbeiten finden sich keine Angaben zu möglichen Mumps-Infektionen [Deosthali et al., 2019]. Die seit den 1970er-Jahren verfügbare Impfung zeigt laut RKI nach einmaliger Impfung eine Effektivität von 78% (95% KI: 49-92%) und nach zweimaliger Impfung von 88% (95% KI: 66-95%). Die Rate an Schulanfängern, die beide Impfungen erhalten haben, sei seit 2005 kontinuierlich gestiegen und lag 2017 bei 92,6% (2. Impfdosis). Ausbrüche verschoben sich in der Vergangenheit vom Kindes- ins junge Erwachsenenalter, betroffen waren auch Geimpfte. Als Ursache dafür werden vom Robert-Koch-Institut ein abnehmender Impfschutz, mögliche Antigenunterschiede und eine mangelnde Boosterung durch seltenen Antigenkontakt in der Umgebung vermutet. [RKI, 2019] Von den 9 untersuchten Patienten war bei 2 (22,2%) der IgG-Nachweis negativ. Dies ist mit einem bisher nicht stattgehabten Antigenkontakt zu erklären (keine Erkrankung, keine

## DISKUSSION

---

Impfung), ebenso denkbar ist der oben erwähnte abnehmende Impfschutz. In beiden positiv getesteten Fällen lag eine ein-/beidseitige Schwellung im Parotisbereich vor, die zu einer gezielten serologischen Testung führte.

Bei der Bestimmung der Bartonellen-Serologie wurde ausschließlich eine Testung auf IgG durchgeführt. In 26 von 95 Fällen (27,4%) war der IgG-Nachweis bzgl. *Bartonella quintana* positiv, in insgesamt 44 von 95 Fällen (46,3%) war der *Bartonella henselae*-IgG-Nachweis positiv. Sander berichtet im Rahmen einer in Deutschland durchgeführten Studie mit 270 gesunden Teilnehmern von einer Seroprävalenz von 30% [Sander et al., 1998]. Nach Vermeulen bietet eine Untersuchung auf Vorhandensein von IgG gegen *Bartonella henselae* aufgrund der hohen Durchseuchungsrate wenig Hilfe bei der Diagnose einer akuten Bartonellose. Der Autor berichtet weiter von einer hohen Spezifität der IgM-Tests, warnt jedoch vor einer niedrigen Sensitivität. Um falsch-negative Ergebnisse zu detektieren, sei in Verdachtsfällen eine weitergehende PCR-Untersuchung anzuraten. [Vermeulen et al., 2007] Dies wird aber nur in den seltensten Fällen nötig sein, da die Erkrankung meist innerhalb von 2 bis 4 Monaten spontan abheilt [Hof et al., 2019]. In der vorliegenden Studie wurde in 12 Fällen ein erneuter IgG-Test durchgeführt: Weil dieser laut untersuchendem Labor in keinem der Fälle eine „signifikante Titeränderung“ ergab, konnte kein Patient einer Bartonellose-Gruppe zugeführt werden. Deosthali berichtet über eine Bartonellose als Ursache einer akuten Lymphknotenschwellung in 0,63% der untersuchten Fälle (17/2687) [Deosthali et al., 2019]. In zukünftigen Arbeiten soll auf eine konsequente Anamnese bzgl. Katzenkontakt geachtet werden. Ohne stattgehabten Katzenkontakt in den vorangegangenen Wochen scheint es ratsam, alternativen Ursachen einer Lymphadenopathie nachzugehen.

Wie in Kapitel 4.2.2 beschrieben, wurden alle 14 Patienten, deren Serum auf IgG- und IgM gegen Brucellen untersucht wurde, negativ getestet. Dazu lässt sich zum einen festhalten, dass, wie in Abschnitt 3.4.11 nachzulesen ist, eine Übertragung von Brucellen von infizierten Tieren/Tierprodukten auf den Menschen erfolgt, die Viehbestände in Deutschland jedoch frei von Brucellen sind – Übertragungen von Mensch auf Mensch sind untypisch [Mielke, 2012]. Zum anderen treten Lymphknotenvergrößerungen deutlich seltener auf (bei Fanni in 18% der Fälle) als die Hauptsymptome wie Fieber, Abgeschlagenheit und Gelenkschmerzen sowie Arthritiden [Fanni et al., 2013]. Eine Brucellen-Antikörper-Untersuchung bei Patienten mit unklarer Vergrößerung der Halslymphknoten in Deutschland ist vor diesen Gesichtspunkten kritisch zu hinterfragen. Allenfalls bei Personen mit (beruflichem) intensivem



Nutztierkontakt und Menschen, die in den vorangegangenen Monaten importierte unpasteurisierte Milchprodukte (insbesondere aus dem östlichen Mittelmeerraum) verzehrt haben, kann eine Brucellen-IgG und -IgM-Untersuchung sinnvoll erscheinen. Die serologische Beurteilung einer zurückliegenden Lyme-Borreliose erfolgt mithilfe einer Kombination aus Such- und Bestätigungstests. Dies wurde bereits in Abschnitt 3.4.11 beschrieben. Die Seroprävalenz in der vorliegenden Studie (ELISA IgG) lag bei 2,4% (siehe **Tabelle 26**). Eine italienische Studie aus dem Jahr 2003 ergab eine Seroprävalenz von 4,9% in einer 365 Personen umfassenden Kontrollgruppe (Blutspender) ohne berufliche Exposition, bei Exponierten lag die Seropositivität bei 7,8% [Tomao et al., 2005]. Auf die grundsätzliche Vorgehensweise und die Limitationen der serologischen Diagnostik wurde bereits in Abschnitt 3.4.11 hingewiesen. Zentral ist Anamnese (Zeckenbiss) und Klinik (insb. Erythema migrans). Ein zurückliegender Zeckenbiss ist jedoch oft nicht rememberlich, bei Strle konnten sich nur 59% der Patienten mit Erythema migrans und B. burgdorferi-Nachweis an einen zurückliegenden Zeckenbiss erinnern [Strle et al., 1996]. Moscatello geht außerdem davon aus, dass bei 30% der an Lyme-Borreliose erkrankten Erwachsenen kein Erythema migrans vorlag bzw. dieses übersehen wurde [Moscatello et al., 1991]. In einzelnen Fällen wurde bei dem vorliegenden Patientengut trotz unauffälligem (oder nicht durchgeführtem) Suchtest ein Bestätigungstest durchgeführt, dies sollte möglichst vermieden werden. Ein IgG- und IgM-Suchtest (ELISA) erscheint bei Patienten mit persistierender Lymphknotenvergrößerung und nicht auszuschließender Exposition in den vorangegangenen Monaten sinnvoll, auch wenn die vorliegende Studie dazu keine verwertbaren Ergebnisse liefert (siehe 4.2.2): Bei Moscatello klagten zumindest 22 von 266 Borreliose-Patienten (8,3%) über eine Lymphadenopathie [Moscatello et al., 1991]. In über 20 Fällen wurde bei dem vorliegenden Patientengut eine Hepatitis-Serologie abgenommen. Die genauen Ergebnisse sind in **Tabelle 27** ersichtlich. 54,2% der Patienten hatten bereits einen HAV-Antigenkontakt hinter sich. Schätzungen von Jacobsen gehen für das Jahr 2005 von einer Seroprävalenz in Westeuropa (inkl. Deutschland) von 37% bei den 20-24-Jährigen und von 50% bei den 25-34-Jährigen aus [Jacobsen et al., 2010]. Eine mögliche Erklärung für die hohe Anti-HAV-Antikörper-Rate in der vorliegenden Studie kann ein hoher Anteil an geimpften Personen sein – serologisch ist kein Unterschied zu tatsächlich Erkrankten vorhanden. 16,0% der Patienten (4/25) zeigten serologische Hinweise auf eine zurückliegende Hepatitis-B-Infektion (anti-HBc-IgG positiv), bei einer Person von 26 (3,8%) war HBs-Antigen nachzuweisen. Eine Übersichtsarbeit von Merrill von 2011 berücksichtigte Hunderte

## DISKUSSION

---

Veröffentlichungen weltweit zwischen 1990 und 2009 mit über 21 Millionen inkludierten Personen. Die Seroprävalenz für HBs-Antigen lag in der Region EUR-A (sehr niedrige Kinder- und Erwachsenensterblichkeit; u.a. Deutschland) im Median bei 0,7%; die Seroprävalenz von HBc-Antikörpern bei 7%. [Merrill et al., 2011] Die Gründe für die höhere Rate an vorangegangenen Hepatitis-B-Infektionen bei dem vorliegenden Patientengut sind unklar, womöglich auf die Vorselektion zurückzuführen. HBs-Antikörper konnten in 43,5% der Fälle (10/23) nachgewiesen werden, darin enthalten sind (ehemals) Infizierte sowie Geimpfte. Es ist zu vermuten, dass im Rahmen der STIKO-Impfempfehlungen für Hepatitis B diese Zahl zukünftig ansteigen wird. Allerdings fand Bassal 2017 heraus, dass von 1273 Personen, die in der Kindheit gegen Hepatitis B geimpft wurden, nur bei 631 (49,6%) HBs-Antikörper nachweisbar waren (Einschlussalter 0 – 19 Jahre) [Bassal et al., 2017]. Bei keinem der in der vorliegenden Studie getesteten 28 Patienten war die Anti-HCV-Serologie positiv, die Prävalenz in Europa und den USA lag 2012 bei 0,2 – 2% [Herold, 2012]. Virushepatitiden allgemein manifestieren sich im *Prodromalstadium* (2-7 Tage) in Form von grippalen Symptomen, gastrointestinalen Beschwerden und Arthralgien. Im *Stadium der hepatischen Organmanifestation* kann es zum Ikterus und einer Leber- und Milzvergrößerung kommen - in diesem Rahmen sind Lymphknotenschwellungen möglich (in 10 – 20% der Fälle) [Herold, 2012]. Hepatitiden als Ursache einer zervikalen Lymphknotenschwellung werden weder in der Übersichtsarbeit von Deosthali noch in den Handlungsempfehlungen bei unklarer Halsschwellung im Erwachsenenalter von Pynnonen beschrieben, einzig Gaddey empfiehlt bei einer unklaren, jedoch generalisierten Lymphadenopathie eine HBs-Antigen-Testung [Deosthali et al., 2019, Gaddey et al., 2016, Pynnonen et al., 2017]. Zusammenfassend erscheint die Durchführung einer Hepatitis-Serologie bei einer isolierten Vergrößerung der Halslymphknoten wenig zielführend.

Unter den Fällen der reaktiven Lymphadenopathie konnte bei 31 Patienten im Verlauf des Aufenthalts eine Ursache der infektiös bedingten Lymphknotenvergrößerung ausgemacht werden. Am häufigsten waren infizierte laterale Halszysten, diese waren in 25,8% der Fälle (8/31) nachzuweisen. Es folgten Parapharyngealabszesse (16,1% bzw. 5/31 Personen), Parotitiden (9,7% bzw. 3/31 Personen), Lymphangiome und Entzündungen im Zahnbereich (jeweils 6,45% bzw. 2/31 Personen). In der Literatur sind zu dieser Thematik wenige Quellen zu finden. Citak berichtet von Abszessen/Phlegmonen als Ursache einer Lymphknotenvergrößerung in 8,86% der Fälle (25/282). In der selben Studie erfolgte bei 35 Patienten eine Biopsie – bei 17

## DISKUSSION

---

Personen wurde kein Lymphknotengewebe erfasst. Die häufigsten histologischen Ergebnisse aus dieser Subgruppe waren in 5/17 Fällen eine mediane Halszyste, in 3/17 Fällen eine laterale Halszyste und in 2/17 Fällen ein Lymphangiom. [Citak et al., 2011] Connolly berichtet von 264 Kindern, bei denen eine Halsschwellung (welche sich nicht als Lymphknotengewebe darstellte) chirurgisch eröffnet wurde und histopathologisch untersucht wurde: Am häufigsten wurden Atherome diagnostiziert (34%; 91/264), gefolgt von medianen Halszysten in 13% (34/264) und lateralen Halszysten in 9% (24/264). [Connolly et al., 1997]

In Kapitel „5.1 – Diskussion von Ziel und Fragestellung“ lautete die erste der drei Leitfragen: *Wie oft hat die breit angelegte serologische Diagnostik positive Ergebnisse geliefert?* Diese Frage konnte in der vorliegenden Arbeit in Abschnitt „4.2.2 - Serologische Ergebnisse und diagnostische Gruppen“ ausführlich beantwortet und auf den zurückliegenden Seiten diskutiert werden.

In Abschnitt 4.3 wurden schließlich mögliche Zusammenhänge zwischen verschiedenen Gruppen untereinander untersucht. Zu Beginn wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten mit auffälliger Serologie für ein Akutgeschehen und Patienten ohne derartige Veränderungen. Diese beiden Gruppen wurden den unabhängigen Variablen aus Kapitel 3.3 gegenübergestellt: Es gab keine unabhängige Variable, die in einem statistisch signifikanten Zusammenhang mit einer allgemein auffälligen Akutserologie stand. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend: Die Gruppe *auffällige Serologie* ist in ihrer Zusammensetzung sehr heterogen – Voraussetzung war lediglich ein positiver IgM-Antikörpertest, IgA-Index, HBsAg-Nachweis oder ein signifikanter Titeranstieg in einer Kontrollserologie.

Trotz der sehr heterogenen Zusammensetzung der Gruppe *auffällige Serologie* war es wichtig, eine derartige Gruppeneinteilung vorzunehmen. Denn nur auf diese Weise konnte sich die vorliegende Arbeit mit der zweiten Leitfrage beschäftigen: *Konnte mit der ausgedehnten serologischen Untersuchung ein invasives Vorgehen verhindert werden?* Falls es in der Gruppe *auffällige Serologie* zu einer signifikant niedrigeren Rate an (späteren) Lymphknoten-Entfernungen käme, läge der Verdacht nahe, dass durch eine intensive serologische Diagnostik (und die deshalb erst möglichen positiven Ergebnisse) ein invasives Vorgehen in manchen Fällen verhindert werden konnte. Während eine offene Biopsie weiterhin als Standard gilt, um eine definitive Diagnose stellen zu können, kann eine Lymphknotenentfernung mit Komplikationen behaftet sein [Locke et al., 2014]. In der Arbeit von Knight kam es bei 239 offenen Biopsien in 5

Fällen zu Wundheilungsstörungen [Knight et al., 1982]. Connolly berichtet von einer höheren Zahl an Komplikationen: Bei 360 chirurgischen Exzisionen von unklaren Halsschwellungen traten in vier Fällen Wundinfektionen, in neun Fällen Einblutungen sowie bei drei Patienten Nervenschädigungen auf – gefährdet ist im lateralen Halsbereich insbesondere der N. accessorius [Robbins et al., 2002]. Außerdem kam es in 14 Fällen zu hypertropher Narbenbildung (in 4 Fällen erneute Operation nötig) und in 12 Fällen trat die ursprüngliche Schwellung erneut auf (in 9 Fällen abermaliger Eingriff erforderlich). [Connolly et al., 1997] Da für chirurgische Exzisionen von Halslymphknoten/Halsschwellungen insbesondere bei Kindern in der Regel eine Allgemeinanästhesie nötig ist, muss außerdem das allgemeine Narkoserisiko bedacht werden. Wie in Abschnitt 4.2.1 nachzulesen ist, kam es auch beim vorliegenden Patientengut in wenigen Fällen zu Komplikationen. Ein Teil der 6 Wundinfektionen ging jedoch auf abszedierende Veränderungen zurück, so dass bereits initial ein massiver Infektfokus vorliegend war.

Während bei denjenigen Patienten, die eine unauffällige Akutserologie aufwiesen, in 41,3% der Fälle (n=57) eine chirurgische Exzision durchgeführt wurde, wurden nur 35,1% der akut serologisch auffälligen Studienteilnehmer (n=13) einem chirurgischen Eingriff zugeführt. Dies kann darauf hindeuten, dass sich durch die Durchführung von serologischen Untersuchungen ein invasiveres Vorgehen, wie zum Beispiel eine chirurgische Exzision zur Diagnosesicherung, in manchen Fällen vermeiden lässt. Dieser Zusammenhang war jedoch statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test (asymptotische Signifikanz 2-seitig): 0,496). Damit konnte die zweite Leitfrage beantwortet werden: Mit den vorliegenden Daten lässt sich nicht statistisch signifikant nachweisen, dass eine ausgedehnte serologische Untersuchung ein invasiveres Vorgehen verhindern kann – für eine verlässlichere Aussage ist eine Überprüfung des Sachverhalts an einem größeren Patientenkollektiv nötig.

Die dritte Leitfrage lautete: *Kann auf eine serologische Schrotschussdiagnostik verzichtet werden, wenn hinweisende anamnestische, klinische und labortechnische Parameter beachtet werden?* Für die Beantwortung der Frage in Kapitel 4.3.3 wurde den einzelnen diagnostischen Gruppen die unabhängigen Parameter aus Abschnitt 3.3 gegenübergestellt.

In einem ersten Schritt wurden die epidemiologischen Parameter Alter und Symptombdauer bei Erstvorstellung untersucht. Die Gründe für die vorgenommene Alterseinteilung wurden bereits in Abschnitt 5.2 erläutert. Die Ergebnisse sind von

**Tabelle 40** bis **Tabelle 50** einzusehen. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Alter der Patienten und spezifischer Diagnosegruppe. Ein mit dem Patientenalter steigendes Malignitätsrisiko ließ sich mit den vorliegenden Daten nicht nachweisen: Während in der Gruppe der unter 21-Jährigen die Rate bei 10,9% (7/64) lag, betrug sie bei den 21 bis 40-Jährigen nur 7,2% (8/111). In der Gruppe der 21 bis 40 Jahre alten Patienten war damit das Risiko einer malignen Veränderung sogar etwas niedriger als in der jüngeren Vergleichsgruppe. Diese Erkenntnis steht im Widerspruch zur Arbeit von Pynnonen, die sich auf Erwachsene über 18 Jahre bezieht und festhält, dass die meisten persistierenden Halsschwellungen im Erwachsenenalter Neoplasien darstellen, wohingegen im Kindesalter meist Infektionen ursächlich seien [Pynnonen et al., 2017]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind allerdings gut mit der Arbeit von Fijten vereinbar, der über eine signifikante Zunahme maligner Ursachen von Halsschwellungen erst bei Patienten über 40 Jahre berichtet [Fijten et al., 1988]. Vor dem Hintergrund der Zunahme an HPV-positiven Plattenepithelkarzinomen (Durchschnittsalter (Median) 54 Jahre bei HPV-positiven Malignomen im Halsbereich versus 58 Jahre bei HPV-negativen Malignomen im Halsbereich) in einer Arbeit von Gillison ist der Ansatz von Pynnonen, bereits ab dem jungen Erwachsenenalter Malignome forciert auszuschließen, sinnvoll [Gillison et al., 2008, Pynnonen et al., 2017]. In der vorliegenden Arbeit kam eine akute EBV-Infektion in der Patientengruppe unter 21 Jahren deutlich häufiger vor (7/64; 10,9%) als in der Vergleichsgruppe (4/111; 3,6%), dies passt zum Anstieg der Durchseuchungsrate in der Pubertät auf 70 bis 90%, wie sie Sodeik beschreibt [Sodeik et al., 2012]. Der Zusammenhang war jedoch nicht signifikant (siehe **Tabelle 42**). In einem größeren Patientenkollektiv ist ein signifikantes Ergebnis wahrscheinlich.

Als zweiter epidemiologischer Parameter wurde die Symptombdauer bei Erstvorstellung herangezogen. Die Ergebnisse sind von **Tabelle 51** bis **Tabelle 61** ersichtlich. Gaddey, Bazemore und Pangalis fanden heraus, dass die Wahrscheinlichkeit einer malignen Ursache einer Lymphknotenvergrößerung bei einer Symptombdauer unter 2 Wochen oder über 12 Monate niedriger ist, als innerhalb dieses Zeitraums [Bazemore et al., 2002, Gaddey et al., 2016, Pangalis et al., 1993]. Pynnonen empfiehlt, jegliche Halsschwellung (bei Hinweisen auf eine Infektion erst bei Persistenz nach Antibiotikagabe) mit unklarer Dauer oder einer Dauer von mindestens 2 Wochen als potenziell maligne zu behandeln [Pynnonen et al., 2017]. Diese Feststellungen aus der Literatur konnten in der vorliegenden Arbeit teilweise bestätigt werden: Wie **Tabelle 51** zu entnehmen ist, lag in 12/13 Malignom-Fällen (92,3% aller Malignomfälle) eine

Symptombdauer innerhalb von 2 Wochen bis 12 Monaten vor, während dies nur bei 88/144 Patienten (61,1%) im Rest des Kollektivs der Fall war. Mit diesen Daten wurde ein p-Wert von 0,061 (Test nach Fisher) erreicht und damit eine Signifikanz knapp verfehlt. Für eine Bestätigung der hier vorliegenden Tendenz ist eine Untersuchung an einem größeren Patientenkollektiv empfehlenswert. Als signifikantes Ergebnis der vorliegenden Arbeit ließ sich festhalten: Personen mit einer unspezifischen Lymphadenopathie hatten häufiger schon besonders lange (über 12 Monate) oder erst sehr kurz (unter 2 Wochen) eine Lymphknotenvergrößerung (siehe **Tabelle 59**). Dieses Erkenntnis stützt den Ansatz oben genannter Autoren, bei Halsschwellungen, die mindestens 2 Wochen bestehen, an eine schwerwiegende Ursache zu denken.

Im Folgenden wurden die verschiedenen diagnostischen Gruppen mehreren Laborparametern gegenübergestellt. Die Ergebnisse sollen hier diskutiert werden. Claviez empfiehlt unter anderem die Bestimmung der LDH als Zellzerfallsparameter zum „Ausschluss maligner Krankheiten“ [Claviez et al., 2012]. Bei Pynnonen und Gaddey hingegen findet die Bestimmung der LDH keine Erwähnung [Gaddey et al., 2016, Pynnonen et al., 2017]. Bozlak berichtet über signifikant höhere LDH-Werte in der Malignom-Gruppe im Vergleich zum Rest des Kollektivs [Bozlak et al., 2016]. In der vorliegenden Studie ergab der LDH-Wert in keinem der untersuchten Fälle einen signifikanten Zusammenhang mit einer bestimmten Diagnosegruppe (**Tabelle 62** bis **Tabelle 72**). Die Bestimmung der LDH kann mit den Ergebnissen dieser Erhebung nicht begründet werden.

Den Empfehlungen von Claviez entsprechend, wurde in der vorliegenden Arbeit auf die Höhe des CRP als Entzündungsparameter (insbesondere im Rahmen bakterieller Infektionen) geachtet [Claviez et al., 2012]. Die Ergebnisse wurden von **Tabelle 73** bis **Tabelle 83** festgehalten. Entgegen der Erwartung war der CRP-Wert in der Malignomgruppe in 63,6% der Fälle (7/11) auffällig, im restlichen Patientenkollektiv nur in 50,0% (54/108). Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant ( $p=0,389$ ; **Tabelle 73**). Bozlak berichtet von ähnlichen Auffälligkeiten – einer signifikanten Erhöhung des CRP-Werts in der Malignomgruppe ( $p=0,001$ ) [Bozlak et al., 2016]. In der vorliegenden Arbeit zeichneten sich weitere – jedoch nicht signifikante – Tendenzen ab: Bei den Patienten mit einer mykobakteriellen Infektion war der CRP-Wert gehäuft außerhalb der Normwerte ( $p=0,096$ ; **Tabelle 74**), bei den Patienten mit einer akuten EBV-Infektion war der CRP-Wert überdurchschnittlich häufig normwertig ( $p=0,057$ ; **Tabelle 75**).

Breiter Konsens besteht darin, dass im Rahmen einer persistierenden unklaren Lymphknotenvergrößerung im Kopf-/Halsbereich die Leukozyten (bzw. ein kleines Blutbild) bestimmt und ein Differenzialblutbild angefertigt werden kann. Unterschiede gibt es im Stellenwert der jeweiligen Literatur: Gaddey und Pynnonen empfehlen zusätzliche Tests (darunter Laboruntersuchungen) nur bei persistierender Halsschwellung mit vermutetem infektiösem Fokus oder fehlenden Risikofaktoren für eine maligne Veränderung, Claviez setzt bei „nicht durch banale, meist virale Infektionen erklärare“ persistierende Vergrößerungen auf weitere (Labor-)Untersuchungen [Claviez et al., 2012, Gaddey et al., 2016, Pynnonen et al., 2017]. Diese Unterschiede sind durch die differierenden Zielgruppen zu erklären. In der vorliegenden Studie wurde die Leukozytenzahl den Diagnosegruppen gegenübergestellt (**Tabelle 84** bis **Tabelle 94**): Bei Patienten mit unspezifischer Lymphadenopathie, bei denen ein Infektfokus gefunden wurde, lag signifikant häufiger eine nicht-normwertige Leukozytenzahl (in allen 15/29 Fällen eine Erhöhung) als im Rest des Kollektivs vor ( $p=0,004$ ; **Tabelle 93**). In der Malignomgruppe war der Anteil von Leukozytenauffälligkeiten im Vergleich zum Rest des Kollektivs erhöht (50,0% bzw. 7/14 versus 28,6% bzw. 40/140) – jedoch nicht signifikant ( $p=0,122$ ; **Tabelle 84**). Auch bei Fijten existiert zwischen maligner Veränderung und Leukozytenzahl kein signifikanter Zusammenhang [Fijten et al., 1988]. Mithilfe der Bestimmung der Leukozytenzahl konnte in der vorliegenden Arbeit keine Unterscheidung von schwerwiegenden und harmlosen Diagnosen durchgeführt werden.

Von **Tabelle 95** bis **Tabelle 105** wurden Auffälligkeiten im Differenzialblutbild den einzelnen Diagnosegruppen gegenübergestellt. Dabei zeigten sich in der Malignom-Gruppe in 8/14 Fällen (57,1%) Auffälligkeiten, in der Vergleichsgruppe nur in 39/128 Fällen (30,5%) – damit gab es bei Patienten mit einem Malignom häufiger Auffälligkeiten des Differenzialblutbilds als beim Rest des Kollektivs (siehe **Tabelle 95**). Mit einem p-Wert von 0,069 war das Ergebnis nicht signifikant. Wie bereits in Abschnitt 3.3 beschrieben, wurde ein Wert als *auffällig* kategorisiert, sobald er von den in **Tabelle 11** ersichtlichen Normwerten abwich. Aufgrund dieser Vorgehensweise lässt sich der signifikante Zusammenhang zwischen auffälligem Differenzialblutbild und unspezifischer Lymphadenopathie mit Fokus erklären (siehe **Tabelle 104**): Es handelt sich um eine sehr heterogene Gruppe ohne Berücksichtigung der Ursache und des Ausmaßes der Normwertabweichung. In der oben genannten Gruppe gab es in 10/16 Fällen (62,5%) Auffälligkeiten des Differenzialblutbilds, zurückzuführen auf ganz unterschiedliche Gründe: In einem Fall kam es zu einer Eosinophilie, in 3 Fällen zu

einer Monozytose, in 4 Fällen zu einer Lymphozytose, in einem Fall waren Myelozyten nachweisbar und einem Fall lag eine Granulozytose vor. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern: Auffälligkeiten im Differenzialblutbild können gleichermaßen auf ein reaktives oder malignes Geschehen hindeuten, entscheidend ist die genaue Art der Veränderung vor dem Hintergrund der anamnestischen und klinischen Informationen.

Im Rahmen der differenzierten Betrachtung des Lymphknotenstatus wurden die vier Parameter maximale Lymphknotenausdehnung des größten Lymphknotens, Schmerzhaftigkeit, Lymphknotenform und Ausdehnung der Lymphadenopathie betrachtet.

Es existiert keine eindeutige Grenze, ab der ein Lymphknotengröße für eine schwerwiegende Erkrankung typisch wäre. Slap und Pangalis ziehen bei 1,5cm bzw. 2cm eine Grenze – ab dieser erhöhe sich die Wahrscheinlichkeit für eine schwerwiegende Erkrankung [Pangalis et al., 1993, Slap et al., 1984] nach [Bazemore et al., 2002]. Pynnonen beschreibt 1,5cm als obere Grenze eines normalen Lymphknotens [Pynnonen et al., 2017]. Nach Claviez sind alterstypische Lymphknoten (bei Kindern und Jugendlichen) kleiner als 1cm im Durchmesser, im Kieferwinkel können Durchmesser von 1,5cm bis 2cm noch als normwertig angesehen werden [Claviez et al., 2012]. In der vorliegenden Arbeit wurde das Patientengut bezüglich des Längsdurchmessers des prominentesten Lymphknotens in kleiner als 2cm und größer gleich 2cm eingeteilt und den diagnostischen Gruppen gegenübergestellt (**Tabelle 106** bis **Tabelle 115**). Es zeigte sich, dass bei Patienten, bei denen ein Malignom diagnostiziert wurde, signifikant häufiger ein Lymphknotendurchmesser von mindestens 2cm gemessen wurde – und zwar in 15 von 15 Fällen (100%;  $p=0,001$ ; siehe **Tabelle 106**). Anders ausgedrückt: Bei 15,3% der Patienten mit einem Lymphknotendurchmesser größer gleich 2cm wurde eine bösartige Veränderung diagnostiziert, jedoch bei keinem Patienten mit einem kleineren Durchmesser. Bozlak beschreibt Ähnliches, wenn auch weniger eindeutig: Der durchschnittliche Lymphknotendurchmesser in der Nichtmalignomgruppe lag bei  $24,5\text{mm} \pm 5,2\text{mm}$ , in der Malignomgruppe hingegen bei  $29,2\text{mm} \pm 5,9\text{mm}$  bei einem p-Wert von 0,06 [Bozlak et al., 2016]. Bei Patienten mit einer mykobakteriellen Infektion waren die Durchmesser der jeweils größten Lymphknoten in der vorliegenden Studie tendenziell häufiger größer gleich 2cm, nämlich in 7 von 9 Fällen (77,8%). dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant ( $p=0,093$ ; **Tabelle 107**). Patienten mit einer akuten Toxoplasmose hatten signifikant häufiger Lymphknoten kleiner als 2cm ( $p=0,031$ ; **Tabelle 109**).



## DISKUSSION

---

Nach Ferrer ist die Ursache einer schmerzenden Lymphknotenvergrößerung meist ein Kapseldehnungsschmerz bei schneller Vergrößerung [Ferrer, 1998]. Gaddey weist in seiner Arbeit aus 2016 darauf hin, dass eine schmerzlose Lymphknotenvergrößerung eher für eine maligne Ursache spricht (oft langsames Größenwachstum), eine schmerzhaftes hingegen für ein entzündliches Geschehen (oft schnelleres Größenwachstum) – er betont allerdings, dass es mithilfe qualitativer Merkmale nicht gelingt, eine bestimmte Ursache zuverlässig vorherzusagen [Gaddey et al., 2016]. In der vorliegenden Arbeit konnte eben diese Grundvorstellung bestätigt werden: Während 3 von 10 Patienten (30,0%) in der Malignomgruppe Schmerzen der vergrößerten Lymphknoten angaben, klagten in der Vergleichsgruppe 67,2% (78 von 116) über Schmerzen ( $p=0,034$ ; **Tabelle 116**). Demgegenüber war in der Gruppe *unspezifische Lymphadenopathie*, bei denen ein Fokus eruiert werden konnte der Anteil an Patienten mit Schmerzen gegenüber der Vergleichsgruppe signifikant erhöht ( $p=0,003$ ) – eine in der Gesamtschau wenig überraschende Erkenntnis. In der Studie von Fijten aus dem Jahr 1988 bestätigte sich der Zusammenhang zwischen schmerzlosen Lymphknoten und erhöhter Malignomwahrscheinlichkeit jedoch nicht: Während in der Malignomgruppe 8 von 28 Patienten (28,6%) Schmerzen angaben, waren in der Vergleichsgruppe 11 von 43 Patienten (25,6%) geschmerzt – kein signifikantes Ergebnis [Fijten et al., 1988]. Insgesamt liefert die Beurteilung der Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit hilfreiche klinische Hinweise auf die mögliche Genese einer Lymphadenopathie. Sie sollte jedoch trotz der gewonnenen Erkenntnisse dieser Studie vor dem Hintergrund der Literatur nur als ein diagnostischer Baustein gesehen werden.

Aus der maximalen Längsausdehnung und der maximalen Querausdehnung konnte bei 148 Studienteilnehmern der Quotient aus kurzer und langer Achse bezüglich des prominentesten Lymphknotens berechnet werden (SL-Ratio). Steinkamp untersuchte schon 1995 den Zusammenhang zwischen dem Verhältnis von kurzer zu langer Achse bei vergrößerten Lymphknoten als Prädiktor für ein malignes Geschehen. Dabei kam er zu dem Ergebnis, dass bei 95% der Patienten mit einer SL-Ratio  $< 0,5$  (in seiner Arbeit LS-Ratio  $> 2$ ) – also ovalären Lymphknoten – tatsächlich eine benigne Ursache vorlag, während in der Mehrzahl der Fälle bei Patienten mit einer rundlichen Lymphknotenvergrößerung (SL-Ratio  $> 0,5$  bzw. LS-Ratio  $< 2$ ) eine bösartige Veränderung vorlag. [Steinkamp et al., 1995] In der vorliegenden Arbeit konnten die bei Steinkamp gewonnenen Erkenntnisse teilweise bestätigt werden. Die Ergebnisse sind von **Tabelle 126** bis **Tabelle 135** einzusehen. In der Gruppe *rundlicher* Lymphknoten lag der Anteil an malignen Ursachen bei 12,0%, in der Gruppe *ovaler*

## DISKUSSION

---

Lymphknoten nur bei 3,1% - anders ausgedrückt: 10 von 12 Patienten der Malignomgruppe (83,3%) hatten rundliche Lymphknoten, beim Rest des Kollektivs lag nur bei 53,7% eine rundliche Form vor (**Tabelle 126**). Ähnlich zeigten sich die Ergebnisse bei mykobakteriellen Infektionen. Hier lagen bei 13 von 15 Personen (86,7%) rundliche Lymphknoten vor (**Tabelle 127**). Damit waren sowohl maligne Veränderungen als auch mykobakterielle Infektionen signifikant häufiger mit einer rundlichen Lymphknotenform vergesellschaftet als der Rest des Kollektivs. In der Gruppe der unspezifischen Lymphadenopathie (**Tabelle 133**) traten dagegen – wie nach Steinkamp und Claviez zu erwarten – signifikant häufiger ovale Lymphknoten auf. Diese Beobachtung verstärkte sich noch, wenn man nur die Gruppe der Patienten mit einer unspezifischen Lymphadenopathie berücksichtigt, bei denen kein primärer Infektfokus gefunden wurde (**Tabelle 135**). [Claviez et al., 2012, Steinkamp et al., 1995] Es darf nicht außer Acht gelassen werden, dass trotz der oben präsentierten signifikanten Ergebnisse in der Nicht-Malignom-Gruppe häufiger rundliche Lymphknoten (n=73; 53,7%) als ovale Lymphknoten (n=63; 46,3%) auftraten. Die Lymphknotenform kann damit als zusätzlicher Parameter auf dringend therapiebedürftige Ursachen (Malignome oder mykobakterielle Infektionen) hinweisen, ist jedoch für sich genommen nicht wegweisend.

Letzter untersuchter Parameter war die Ausdehnung der Lymphadenopathie: Wie in Abschnitt 3.3 erläutert wurden 2 Gruppen gebildet: Begrenzte Ausdehnung (nur eine betroffene Lymphknotenstation) und größere Ausdehnung (mehr als eine betroffene Lymphknotenstation) (**Tabelle 12**). Fijten hat den Zusammenhang zwischen Ausdehnung der Lymphadenopathie und Malignitätswahrscheinlichkeit schon 1988 untersucht und konnte keinen signifikanten Zusammenhang feststellen [Fijten et al., 1988]. Einige Autoren jedoch berichten nach Locke von einer höheren Malignitätsrate, je mehr Lymphknotenstationen betroffen sind [Locke et al., 2014]. Karadeniz untersuchte in einer prospektiven Studie 382 pädiatrische Patienten mit Lymphknotenvergrößerungen in einer Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Der Anteil an malignen Veränderungen lag in der Gruppe mit nur einer betroffenen Lymphknoten-Station bei 17,9%, bei 2 bis 3 betroffenen Stationen bei 31,2% und bei mindestens 4 betroffenen Stationen bei 33,7% [Karadeniz et al., 1999]. Soldes untersuchte 1999 60 Kinder und Jugendliche mit peripherer Lymphadenopathie und fand heraus, dass bei einer betroffenen Lymphknotenstation eine Malignitätsrate von 23% vorlag, bei 2 betroffenen Stationen lag die Rate bei 27% und bei mindestens 3 betroffenen Stationen bei 71% [Soldes et al., 1999]. In der vorliegenden Arbeit lagen

## DISKUSSION

---

Informationen über den genauen Lymphknotenstatus bei 168 Patienten vor (**Tabelle 136 bis Tabelle 145**): Während die Wahrscheinlichkeit einer malignen Veränderung bei nur einer betroffenen Lymphknotenstation bei 2,9% lag, stieg sie bei mindestens 2 betroffenen Stationen auf 12,0% - ein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,037$ ; **Tabelle 136**). Damit bestätigen die eigenen Daten die Ergebnisse von Karadeniz und Soldes – wenn auch bei insgesamt niedrigerer Malignitätsrate. Ebenfalls signifikant ist der Zusammenhang zwischen mykobakterieller Infektion und nur einer betroffenen Lymphknotenstation ( $p=0,030$ ; **Tabelle 137**). Dass eine potenziell schwerwiegende Erkrankung häufiger mit einer nur lokalisierten Lymphadenopathie vergesellschaftet ist mag verwundern, ist aber beispielsweise bei Karadeniz ebenfalls beschrieben worden: Bei einer vergrößerten Lymphknotenstation konnte in 4,3% (6/138) der Fälle eine Tuberkulose diagnostiziert werden, bei 2 bis 3 betroffenen Stationen nurmehr in 2,9% (5/171) der Fälle und bei mindestens 4 betroffenen Stationen lag bei keinem von 73 Patienten eine Tuberkulose-Infektion vor [Karadeniz et al., 1999]. Eine ausgedehnte Lymphadenopathie sollte an eine schwerwiegende, möglicherweise maligne Ursache denken lassen [Gaddey et al., 2016]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stützen diese Aussage.

Nachdem auf den vorangegangenen Seiten bereits die ersten beiden Leitfragen der Arbeit beantwortet werden konnten, soll im Folgenden auf die dritte Leitfrage eingegangen werden. Diese lautete: *Kann auf eine serologische Schrotschussdiagnostik verzichtet werden, wenn hinweisende anamnestische, klinische und labortechnische Parameter beachtet werden?* Während die ersten beiden Fragen problemlos und mit eindeutigem Ergebnis beantwortet werden konnten, war dies im Fall der dritten Leitfrage nur teilweise möglich:

Es ist festzuhalten, dass in der vorliegenden Arbeit in beinahe keinem Fall ein signifikanter Zusammenhang zwischen einzelnen auffälligen Serologien und unabhängigen Parametern nachzuweisen war. Nachgewiesen werden konnte eine signifikante Häufung kleiner Lymphknoten in der Toxoplasmose-Gruppe und häufiger unauffällige CRP-Werte in der EBV-Gruppe. Der Umstand, dass es nur selten zu statistisch signifikanten Ergebnissen in den serologisch positiven Gruppen kam, ist vermutlich zu einem gewissen Teil den sehr niedrigen Fallzahlen der einzelnen serologischen Gruppen zuzuschreiben. Diesem Problem könnte man in einer zukünftigen Studie mit einem deutlich größeren Patientenkollektiv begegnen.

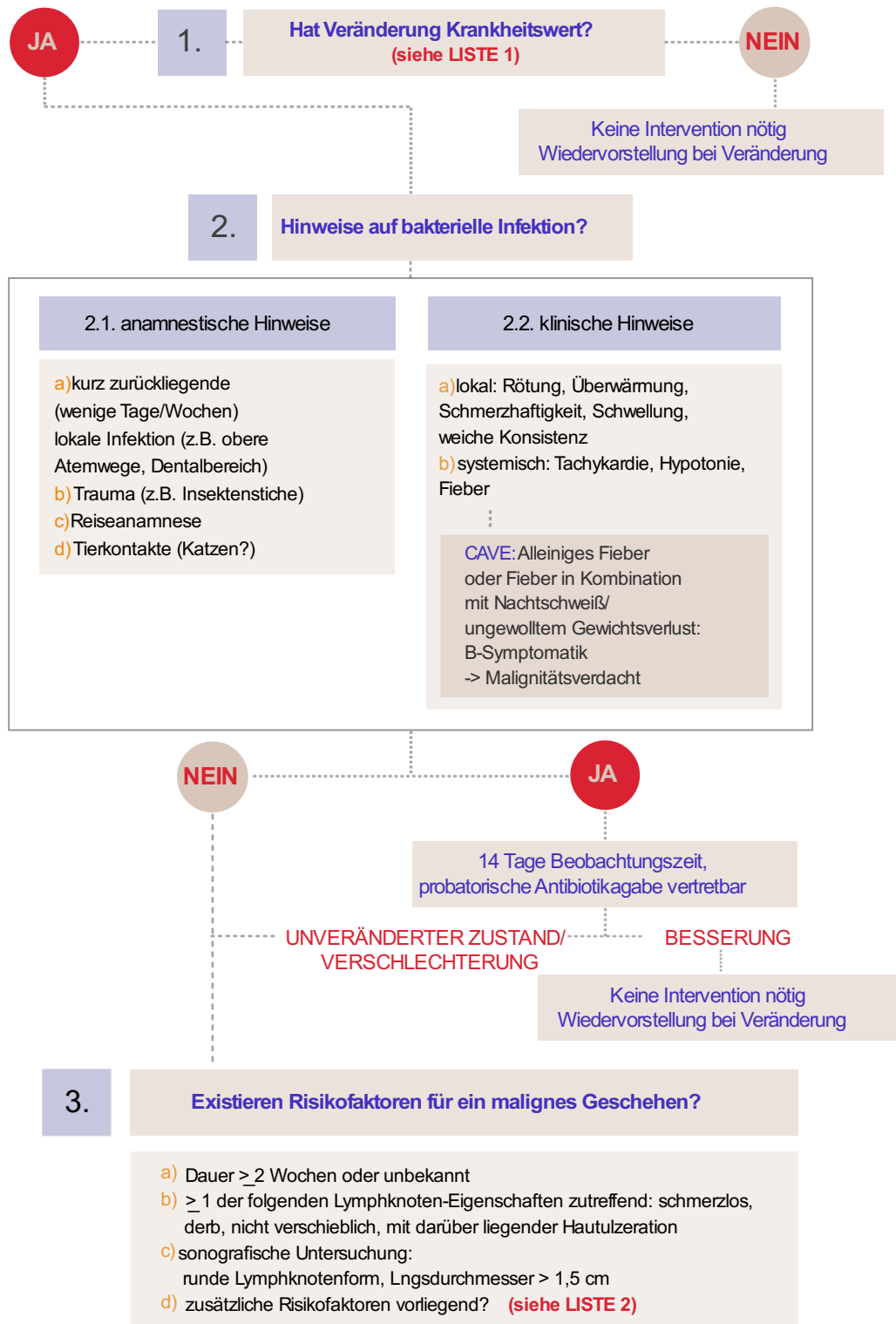
Die Frage hingegen, ob epidemiologische, laborchemische und klinische Parameter helfen können, um eine dringend therapiebedürftige Erkrankung (z.B. ein Malignom

oder eine mykobakterielle Infektion) erkennen zu können, kann bejaht werden. So geben insbesondere die Symptombdauer (siehe **Tabelle 51**), die Lymphknotengröße (siehe **Tabelle 106** und **Tabelle 107**), die Ausdehnung der Lymphadenopathie (siehe **Tabelle 136** und **Tabelle 137**), die Form der vergrößerten Lymphknoten (siehe **Tabelle 126** und **Tabelle 127**) sowie Angaben zur Schmerzhaftigkeit (siehe **Tabelle 116**) Hinweise, um zwischen harmlosen Ursachen und behandlungsbedürftigen Gründen zu unterscheiden. Labortechnische Parameter und das Alter der Patienten waren in der vorliegenden Studie weniger hilfreich.

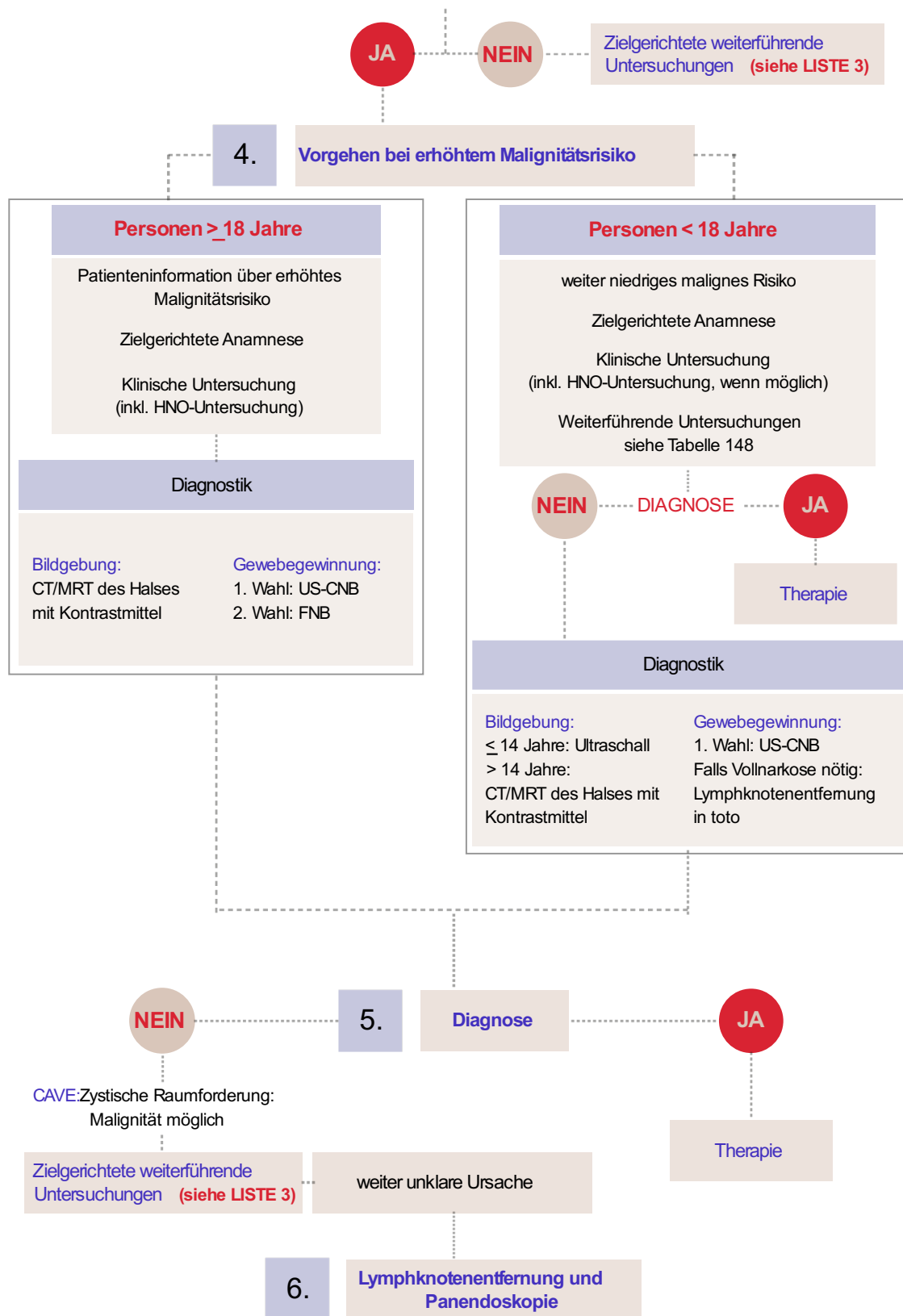
### **5.4. Mögliches Vorgehen bei unklarer Lymphknotenvergrößerung**

Die Kombination der in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Erkenntnisse mit etablierten Algorithmen aus der Literatur ermöglichte die Entwicklung eines Diagnosepfades für Kinder und Erwachsene mit einer unklaren Lymphknotenschwellung im Halsbereich. Zur Erstellung wurde insbesondere auf die S1-Leitlinie *Lymphknotenvergrößerung* der deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie unter Koordination von Herrn Claviez und die Übersichtsarbeit zum Thema *unklare Lymphknotenvergrößerung* von Herrn Gaddey zurückgegriffen [Claviez et al., 2020, Gaddey et al., 2016]. Basis des Algorithmus jedoch stellte die *Clinical Practice Guideline* von Frau Pynnonen dar, die Halsschwellungen bei Erwachsenen behandelt. In der vorliegenden Arbeit wurde der zugrunde liegende Algorithmus von Pynnonen an einigen Stellen modifiziert [Pynnonen et al., 2017]. Der im Folgenden vorgestellte Diagnosepfad bezieht sich in Anlehnung an die Arbeit von Pynnonen auf *unklare Halsschwellungen*. Für die klinische Praxis erschien diese Terminologie sinnvoll, da initial die Ursache der Schwellung (Lymphadenopathie oder anderer Grund) oftmals nicht eindeutig ist.

## VORGEHENSWEISE BEI UNKLARER HALSSCHWELLUNG



**Abbildung 15:** Schema unklare Halsschwellung - Seite 1, angelehnt an [Claviez et al., 2020, Gaddey et al., 2016, Pynnonen et al., 2017]



**Abbildung 16:** Schema unklare Halsschwellung - Seite 2, angelehnt an [Claviez et al., 2020, Gaddey et al., 2016, Pynnonen et al., 2017]

## DISKUSSION

In einem ersten Schritt soll geprüft werden, ob eine Schwellung im Kopf-/Halsbereich womöglich auf alterstypische Lymphknoten zurückzuführen ist. Insbesondere bei Kindern im Vorschulalter werden beispielsweise bis 1,5cm große Lymphknoten im Kieferwinkel nicht unbedingt als pathologisch angesehen. Claviez veröffentlichte dazu eine hilfreiche Auflistung, die leicht modifiziert in **Tabelle 146 – LISTE 1** einzusehen ist [Claviez et al., 2020]. Die aufgeführten Eigenschaften sind lediglich als Hinweise zu verstehen, die in Kombination einen Krankheitswert wenig wahrscheinlich erscheinen lassen. Eine schmerzlose Lymphknotenvergrößerung ohne Entzündungsreaktion lässt beispielsweise bei Erwachsenen ein malignes Geschehen möglich erscheinen.

**Tabelle 146:** LISTE 1 - Kennzeichen für alterstypische Lymphknoten, nach [Claviez et al., 2020]

- LISTE 1 -	
Parameter	typische Eigenschaften
Größe	< 1cm (Kieferwinkel/inguinal: < 1,5cm – 2cm, selten auch darüber)
Form	bohnenförmig/oval
Konsistenz und Verschieblichkeit	meist weich, elastisch und gut verschieblich
Schmerzhaftigkeit	meist keine Schmerzen
Entzündungsreaktion	nicht vorhanden
Lokalisationen	zervikal, inguinal
Alter	Kleinkind- und frühes Schulalter

Ist die Veränderung nicht auf alterstypische Lymphknoten zurückzuführen, stellt sich die Frage, ob Hinweise auf eine (bakterielle) Infektion vorliegen. Anamnestische Hinweise kann eine kurz zurückliegende (wenige Tage) lokale Infektion, beispielsweise im Dentalbereich oder an den oberen Atemwegen sein. Außerdem sollte nach lokalen Traumata (z.B. nach Insektenstichen), Tierkontakten (insbesondere Katzen) und der Reiseanamnese gefragt werden. Klinisch sollte auf die Entzündungszeichen Überwärmung, Erythem, lokaler Schmerz und Schwellung geachtet werden. Zu den systemischen Infektionsparametern gehören Fieber und womöglich eine Tachykardie. Ein isoliertes Fieber bzw. Fieber in Kombination mit ungeplantem Gewichtsverlust oder mit Nachtschweiß sollte im Rahmen einer B-Symptomatik an eine schwerwiegende Ursache denken lassen. [Pynnonen et al., 2017]

Falls es Hinweise auf eine bakterielle Genese gibt, ist eine abwartende Haltung für maximal 14 Tage zu empfehlen [Claviez et al., 2020, Pynnonen et al., 2017]. Während dieser Zeit ist eine kalkulierte Antibiotikatherapie möglicherweise sinnvoll [Claviez et al., 2020]. Es wird die Gabe eines gegen Staphylokokken und Streptokokken wirksamen Penicillins mit einem Beta-Laktamaseinhibitor empfohlen (z.B.

## DISKUSSION

Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam), bei dem hochgradigen Verdacht auf eine durch Streptokokken der Gruppe A ausgelösten Lymphadenopathie (insbesondere mit eitriger Tonsillopharyngitis) wird die Gabe von Penicillin V empfohlen [Claviez et al., 2020]. Fehlt ein Hinweis auf eine (bakterielle) Entzündung oder bleibt eine Besserung nach maximal 14 Tagen aus, muss Frage 3 geklärt werden.

Frage 3 zielt darauf ab, möglichst frühzeitig Hinweise auf eine maligne Erkrankung zu erkennen, um ohne Zeitverlust eine gezielte Diagnostik und Therapie durchführen zu können. Ein auffälliges Ergebnis in Unterpunkt a), b), c) oder das Vorhandensein von Risikofaktoren (Unterpunkt d) - **Tabelle 147 – LISTE 2**) führt zu Schritt 4. Trifft kein Unterpunkt zu, sollen nach Pynnonen weiterführende, an der Anamnese orientierte Untersuchungen erfolgen (siehe **Tabelle 148 – LISTE 3**) und ein Termin für eine Wiedervorstellung ausgemacht werden.

**Tabelle 147:** LISTE 2 - Risikofaktoren für/Hinweise auf eine maligne Erkrankung, nach [Claviez et al., 2020, Gaddey et al., 2016, Pynnonen et al., 2017]

- LISTE 2 -	
nach Pynnonen	Alter > 40 Jahre; Alkohol-/Tabakkonsum; Pharyngitis; ipsilaterale Otalgie; Dysphagie; Hörminderung; Stimmveränderung; orale Ulzeration; Gewichtsverlust; Malignom in Vorgeschichte; Tonsillenasymmetrie; Hautläsionen; Verhärtung der Schwellung; ipsilaterale nasale Obstruktion/Epistaxis
nach Gaddey	Alter > 40 Jahre; generalisierte Lymphadenopathie (2 oder mehr betroffene Regionen); männlich; weiße Hautfarbe; supraklavikuläre LK; B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust); Hepatosplenomegalie; Dauer > 4-6 Wochen; kein Ursprungszustand nach 8-12 Wochen
nach Claviez	supraklavikuläre Lymphknoten; Gelenkschwellungen, Knochen-/Weichteilschmerzen; massive Lymphknotenvergrößerungen; LDH erhöht; Harnsäure erhöht; B-Symptomatik; Anämie; Thrombozytopenie

Schritt 4 wurde im Unterschied zur Arbeit von Pynnonen in zwei Zielgruppen eingeteilt: Erwachsene über 18 Jahre und Kinder und Jugendliche unter 18 Jahre. Bei Erwachsenen soll analog zu Pynnonen ein vierstufiger Prozess zur Diagnose führen: In einem Patientengespräch soll auf das erhöhte Risiko einer malignen Ursache der Schwellung hingewiesen werden. Anschließend soll eine zielgerichtete Anamnese und eine HNO-Untersuchung (inklusive Pharynx, Zungengrund und Larynx) durchgeführt werden. Danach empfiehlt Pynnonen die Durchführung einer CT- oder MRT-Untersuchung der Halsregion mit Kontrastmittel sowie eine Probengewinnung aus dem suspekten Areal. Pynnonen zieht dabei die Feinnadelaspiration (FNA) der offenen chirurgischen Biopsie (SEB) aufgrund des niedrigeren Risikoprofils für



Wundheilungsstörungen und lokale Tumorstreuung vor [Pynnonen et al., 2017]. Amador-Ortiz erläutert, dass bei einer Feinnadelaspiration nur geringe Mengen an Material gewonnen werden und die Gewebearchitektur nicht mehr nachvollziehbar sei, zur Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms sei dies meist ausreichend. Zur exakten Differenzierung eines Lymphoms hingegen sind Informationen zum Zelltyp, zur Gewebearchitektur und zur Immunhistochemie hilfreich – Informationen, die eine FNA nicht liefert. [Amador-Ortiz et al., 2011] Die European Society for Medical Oncology (ESMO) bestätigte 2015 die chirurgische Exzisionsbiopsie als Standard zur Diagnostik bei Verdacht auf ein Lymphom [Tilly et al., 2015]. Daten von Skelton aus dem gleichen Jahr weisen auf die Vorteile einer Ultraschall-gestützten Stanzbiopsie (*core needle biopsy* – CNB) hin – ein Mittelweg zwischen Feinnadelaspiration und offenchirurgischer Biopsie. Mithilfe der gewonnenen Gewebezyylinder ist die ursprüngliche Architektur meist vorhanden, Fortschritte in der Immunhistochemie ermöglichen nach Skelton eine Untersuchung mit limitierten Probenmengen. Der Eingriff ist preiswerter und weniger invasiv als eine chirurgische Exzision und ist meist in lokaler Betäubung möglich. Skelton empfiehlt beim Verdacht auf ein Lymphom aufgrund der gewonnenen Daten eine Ultraschall-gestützte Stanzbiopsie. [Skelton et al., 2015] Im vorliegenden Schema wurden die Erkenntnisse von Skelton berücksichtigt.

Bei Kindern und Jugendlichen ist die Wahrscheinlichkeit einer malignen Erkrankung deutlich niedriger. Deshalb wird ein differenziertes Vorgehen vorgeschlagen. Eine genaue Anamnese und – falls toleriert – eine fokussierte HNO-Untersuchung (inklusive Pharynx, Zungengrund und Larynx) bildet auch hier die Basis. Daran schließen sich zielgerichtete Untersuchungen an (siehe **Tabelle 148 – LISTE 3**). Falls noch nicht erfolgt, wird eine Lymphknoten-Sonografie empfohlen. Als bildgebendes Verfahren der 1. Wahl schlägt Gaddey ab Vollendung des 14. Lebensjahres eine CT-Untersuchung des Halses vor, bei jüngeren Patienten eine Ultraschall-Untersuchung [Gaddey et al., 2016]. Bei weiter unklarem bzw. malignitätsverdächtigem Befund ist eine zytologische bzw. histologische Untersuchung notwendig. Dies ist mithilfe einer Stanzbiopsie grundsätzlich möglich - invasive Eingriffe im Kindesalter sind jedoch meist nur in Vollnarkose durchzuführen. Wenn diese nötig ist, wird in Anlehnung zu Claviez eine vollständige Entfernung des suspekten Lymphknotens zur optimalen Beurteilung empfohlen [Claviez et al., 2020].

In den meisten Fällen wird mit den in Schritt 4 erfolgten Maßnahmen eine Diagnosestellung möglich sein (Schritt 5) und es kann mit einer zielgerichteten Therapie begonnen werden. Pynnonen weist darauf hin, dass insbesondere zystische

## DISKUSSION

Veränderungen nicht voreilig als gutartig klassifiziert werden sollen [Pynnonen et al., 2017]: Goldenberg fasste 2006 zusammen, dass der häufigste Grund einer zystischen Halsschwellung zwar eine laterale Halszyste sei. Maligne zystische Veränderungen in diesen Bereichen gehen jedoch häufiger auf Metastasen von Plattenepithelkarzinomen, Lymphomen und papillären Schilddrüsenkarzinomen zurück, als früher angenommen [Goldenberg et al., 2006, Pynnonen et al., 2017]. Führen weitere Untersuchungen (siehe **Tabelle 148 – LISTE 3**) bei zystischen Raumforderungen im Halsbereich zu keiner definitiven Diagnose, sollte nach Pynnonen spätestens dann eine offen-chirurgische Biopsie und eine Panendoskopie erfolgen [Pynnonen et al., 2017].

An mehreren Stellen des vorgestellten Schemas wird darauf verwiesen, zielgerichtete weitere Untersuchungen durchzuführen. Diese sollen sich an der genauen Anamnese und der klinischen Präsentation der Patienten orientieren. Zahlreiche Autoren veröffentlichten Übersichten zu differenzialdiagnostischen Ursachen von Halslymphknotenvergrößerungen bzw. Halsschwellungen, exemplarisch seien die Arbeiten von Bazemore, Gaddey und Haberman (**Tabelle 3**) genannt [Bazemore et al., 2002, Gaddey et al., 2016, Habermann et al., 2000]. Anhang 1 (*Appendix 1*) der Arbeit von Pynnonen liefert einen ausführlichen Überblick über mögliche nicht-maligne Ursachen inklusive hinweisender anamnestischer und klinischer Auffälligkeiten. Die Auflistung möglicher Ursachen unklarer Halsschwellungen und deren zielgerichtete Diagnostik aus der Arbeit von Pynnonen ist in gekürzter Form in **Tabelle 148 (LISTE 3)** einzusehen. [Pynnonen et al., 2017] Für Ergänzungen wurde auf das Lehrbuch von Herold zurückgegriffen [Herold, 2012].

**Tabelle 148:** LISTE 3 - Unklare Halsschwellung: Mögliche zusätzliche Untersuchungen bei anamnestischen oder klinischen Hinweisen, angelehnt an [Claviez et al., 2020, Pynnonen et al., 2017] und ergänzt durch Daten aus [Bange et al., 2012, Herold, 2012, Lenarz et al., 2012, Piper, 2013]

- LISTE 3 -			
mögliche Ursache	anamnestische Auffälligkeiten	klinische Auffälligkeiten	Diagnosestellung
Infektiöse Ursachen - Viren			
viraler Infekt der oberen Atemwege	Schwellung zeitgleich mit Symptomen eines Atemwegsinfekts (Halsschmerzen, -rötung, Husten, Schluckbeschwerden)	LK-Vergrößerung bds.; verschieblich	nach Ausheilen des Infekts Regression der Lymphknoten

- LISTE 3 -			
mögliche Ursache	anamnestische Auffälligkeiten	klinische Auffälligkeiten	Diagnosestellung
Cytomegalie-Virus	Symptome eines Atemwegsinfekts/grippalen Infekts	LK-Vergrößerung bds.; evtl. generalisiert; oft > 2cm; verschieblich; bei Immunsuppression: CMV-Pneumonie, CMV-Retinitis, CMV-Ösophagitis, CMV-Kolitis	Anti-CMV-IgG/IgM; Leukozytenzahl
Epstein-Barr-Virus	Symptome eines Atemwegsinfekts/grippalen Infekts; Fatigue	LK-Vergrößerung bds.; oft > 2cm; evtl. generalisiert; Angina tonsillaris; Splenomegalie	Anti-VCA-IgG/IgM; Anti-EBNA-IgG; Anti-EA-IgG; Differenzialblutbild; Transaminasen
Mumps-Virus	Fieber; AZ-Verschlechterung; Impfstatus?	Sialadenitis (Parotisschwellung bds.); Orchitis	klinisch; Mumps-IgG/IgM; evtl. PCR
HIV	Symptome eines grippalen Infekts; Risikogruppe für STD? Bluttransfusion?	generalisierte LK-Vergrößerung; im Verlauf: Immunsuppression und opportunistische Infekte	Zweistufentest Suchtest: Antikörper-Antigen-ELISA Bestätigungstest: Western Blot oder PCR
Infektiöse Ursachen - Bakterien			
Streptokokken-/Staphylokokken-Infektion	Halsschmerzen; Fieber; Hautinfektionen	beidseits (bei Halsschmerzen); einseitig (bei lokalisierten Infektionen der Haut); weich, evtl. fluktuierend	Haut-/Halsinspektion; Streptokokken-Schnelltest; Leukozyten; Differenzialblutbild
Bartonellose - Katzenkratzkrankheit	Katzenexposition (insb. junge Katzen); Fieber; Allgemeinbeschwerden	kutane Papel in Kratznähe; lokale LK-Schwellung; weich; schmerzhaft	Anti-IgG/IgM gegen B. henselae
Lyme-Borreliose	Zeckenexposition (Wandern, Arbeiten in der Natur,...); Fatigue; Muskelschmerzen; grippeähnliche Symptome	Erythema migrans; LK-Vergrößerung bds./generalisiert	Erythema migrans: klinische Diagnose ansonsten: klinischer Verdacht und positive Serologie (Stufendiagnostik: ELISA IgM/IgG-Suchtest; Western-Blot IgM/IgG-Bestätigungstest)

- LISTE 3 -			
mögliche Ursache	anamnestische Auffälligkeiten	klinische Auffälligkeiten	Diagnosestellung
Tuberkulose	B-Symptomatik; Immunschwäche; schlechte Hygienebedingungen; Reise-/Migrationsanamnese	LK-Vergrößerung bds.; produktiver Husten (evtl. Hämoptysen); evtl. extrapulmonale Manifestation (z.B. Urogenital-TBC; Haut-TBC)	Radiologie: Röntgen-Thorax; evtl. CT-Thorax; Erregernachweis: indirekt: Tuberkulin-Hauttest; Interferon- $\gamma$ -Test direkt: kulturelle Anzucht + Antibogramm; PCR (Material je nach vermutetem Befall, z.B. Sputum, Lavage)
NTM-Infektionen (nicht-tuberkulöse Mykobakterien; meist aus M. avium-Komplex)	B-Symptomatik; Immunschwäche; Rauchen; Asthma/COPD	LK-Vergrößerung oft submental oder submandibulär, fest; Husten; evtl. Hautbeteiligung, pulmonale Infektionen	Klinisch-radiologische Diagnose: Röntgen-Thorax bzw. CT-Thorax Erregernachweis: kulturelle Anzucht + Antibogramm; PCR (Material z.B. Sputum)
Infektiöse Ursachen - Protozoen			
Toxoplasmose	Katzenexposition, insbesondere Katzenkot; Verzehr von rohem Fleisch; Symptome eines grippalen Infekts; CAVE: konnatale Toxoplasmose; Immunschwäche	oft einzelner vergrößerter LK, verschieblich; bei Immunschwäche: zerebraler/okulärer Befall	Anti-IgG/IgM gegen Toxoplasma gondii
Endokrine Ursachen			
Schilddrüsenknoten	asymptomatisch; evtl. Zeichen der Hyperthyreose	anterior tastbarer Knoten, oft prall	TSH; Sonografie; FNA; evtl. Szintigrafie
Struma (Schilddrüsenvergrößerung)	häufig: Jodmangel (meist euthyreot); autoimmune Ursachen (M. Basedow, Hashimoto-Thyreoiditis; siehe unten)	anteriore Schwellung; sichtbar ab ca. 40ml; Globusgefühl	TSH; fT3; fT4; Sonografie; Szintigrafie
Morbus Basedow	Zeichen einer Hyperthyreose (Tachykardie; Schwitzen; Gewichtsverlust; Unruhe; Schlafstörungen; Gewichtsabnahme; Haarausfall)	Merseburger Trias (Struma, Tachykardie, Exophthalmus)	TSH; fT3 und fT4; TRAK (95% der Fälle); TPO-AK (70% der Fälle); Sonografie; evtl. Szintigrafie

- LISTE 3 -			
mögliche Ursache	anamnestische Auffälligkeiten	klinische Auffälligkeiten	Diagnosestellung
Hashimoto-Thyreoiditis	initial Hyperthyreose; im Verlauf Hypothyreose (Antriebsarmut; Gewichtszunahme; trockenes Haar; Kälteintoleranz; Hyporeflexie); Frauen häufiger betroffen	feste, vergrößerte Schilddrüse, oft prall	TSH; fT3; fT4; TPO-AK (95% der Fälle); Tg-AK (ca. 70% der Fälle)
Nebenschilddrüsen-Zyste/Adenom (pHPT = primärer Hyperparathyreoidismus)	Hyperparathyreoidismus meist asymptomatisch (u.U. z.B. Nephrolithiasis; Polyurie; Knochenschmerzen; Osteopenie; Ulcus ventriculi/duodeni)	anteriore Schwellung; manchmal zystisch	Serumkalzium; Serumphosphat; PTH; Ultraschall
Speicheldrüsenveränderungen			
akute (eitrige) Sialadenitis	Dehydratation; schneller bzw. verzögerter Beginn; ältere Patienten; schlechter Zahnstatus; Intensivpatienten	meist einseitig (Gl. parotidea); lokale Entzündungszeichen (Schmerzen, Ödem, praller Tastbefund; Rötung); eitrige Sezernierung	klinische Diagnose; kulturelle Anzucht + Antibiotogramm (meist Staphylokokken); CT bei V.a. Abszess
Sialadenose	rezidivierende, nicht-entzündliche Schwellung (z.B. bei Diabetes mellitus, Essstörungen)	meist beidseitig, schmerzlos	klinische Diagnose; Ultraschall; evtl. FNA
Sialolithiasis (Speichelsteine)	plötzliche Schmerzen bei Nahrungsaufnahme, teils mit Drüenschwellung	einseitig; meist Gl. submandibularis (aufsteigender Gang)	klinische Inspektion des Gangsystems; Sonografie; CT
Ranula	Retentionszyste der Gl. sublingualis; selten: kaudale Schwellung (Mundbodenbereich)	submentale Masse, zystisch (prall-elastisch)	klinische Diagnose; bei kaudaler Schwellung evtl. CT
Angeborene Veränderungen			
Laterale Halszyste	Langsames Wachstum, nach Infekt der oberen Atemwege Infizierung möglich	einseitige Schwellung im Kieferwinkel; weich; verschieblich; evtl. Fistelbildung; typisches Alter: 2. – 3. Dekade	Klinik; Sonografie; FNA; CT
Mediane Halszyste (Residuen des Ductus thyreoglossus)	Langsames Wachstum, nach Infekt der oberen Atemwege Infizierung möglich	mediane, anteriore Lage; Elevation durch Schlucken oder Zungenprotrusion; typisches Alter: < 5 Jahre	Klinik; Sonografie; CT
Autoimmunerkrankungen/systemische Erkrankungen			

- LISTE 3 -			
mögliche Ursache	anamnestische Auffälligkeiten	klinische Auffälligkeiten	Diagnosestellung
Juvenile systemische Arthritis (M. Still)	Gipfel: 2. – 4. Lebensjahr; adulte Form möglich; intermittierendes Fieber; Arthritis; Serositis; Splenomegalie; Hepatomegalie; Halsschmerzen	generalisierte LK-Schwellungen; oft zervikal beidseits; flüchtige lachsfarbene Exantheme (ohne Pruritus)	CRP↑; BSG↑; Leukozytose; Rheumafaktor/ANA negativ; evtl. CT-Hals/CT-Abdomen
Sarkoidose	Gipfel: 20. – 40. Lebensjahr <u>akute Sarkoidose</u> : Fieber; Fatigue; Dyspnoe; evtl. Löfgren-Syndrom (Polyarthritis; Erythema nodosum; bihiläre LAP) <u>chronische Sarkoidose</u> : Reizhusten; Dyspnoe; Konjunktivitis; Hautbeteiligung	<u>akute Sarkoidose</u> : bihiläre LAP; <u>chronische Sarkoidose</u> : auch extrapulmonal; LK-Schwellung bds. zervikal, axillär, inguinal	Leukozytose; ACE; Röntgen/CT-Thorax; FNA; bronchoalveoläre Lavage: CD4/CD8-Quotient↑; Histologie: nicht verkäsende Granulome
Sjögren-Syndrom	Leitsymptom: Sicca-Syndrom durch verminderte Drüsenproduktion (trockener Mund, trockene Augen); Arthritis; Raynaud-Syndrom; ♀ > ♂ (ca. 10:1)	Parotisschwellung bds.; generalisierte LK-Schwellung möglich (Pseudolymphom)	BSG↑; SS-A- und SS-B-Antikörper; Parotis-Sonografie; Biopsie (lymphozytäre Sialadenitis); Schirmer-Test (Augenheilkunde)
Mögliche weitere Gründe			
Lipom	gutartiger Fettgewebstumor; typische Lage: Stamm, Hals, Schulter-Arm-Region CAVE: Liposarkom möglich	meist einseitig; weich; verschieblich; subkutane Lage; darüberliegende Haut unverändert;	Klinik; evtl CT; Resektion bei unklarer Dignität
Morbus Castleman [Chan et al., 2016]	lymphoproliferative Erkrankung; Genese unklar, a.e. Entzündungsreaktion (IL-6-Überproduktion); Assoziation mit HIV und HHV8; Fieber; Gewichtsverlust	uni-, oder multizentrische LAP zervikal und mediastinal	IL-6; Testung auf HIV und HHV-8; CT; Biopsie
Nekrotisierende Lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto-Krankheit) [Perry et al., 2018]	Fieber; Halsschmerzen; Genese unklar, evtl. postinfektiös; Reiseanamnese (häufig in Asien, selten in Europa)	beidseitige zervikale, posteriore LAP	Leukozytose; Biopsie (fragmentierte Lymphknoten mit Nekrosen und Histiozytose)
Morbus Kimura [Buder et al., 2014]	häufig in Asien (♂ > ♀); unklare Genese, evtl. parasitär oder autoimmun	schmerzlose LAP, oft präaurikulär und submandibulär	Eosinophilie; IgE-Spiegel↑

- LISTE 3 -			
mögliche Ursache	anamnestische Auffälligkeiten	klinische Auffälligkeiten	Diagnosestellung
Rosai-Dorfman-Syndrom (Sinushistiozytose mit LAP) [Bruce-Brand et al., 2020]	intermittierendes Fieber; häufig vom 15. – 20. Lebensjahr; insb. bei schwarzer Bevölkerung;	multiple vergrößerte zervikale Lymphknoten (>2cm); axilläre und inguinale LAP möglich; schmerzlos	BSG↑; Leukozytose; Hypergammaglobulinämie

Die vorangegangene Tabelle stellt nur einen Auszug möglicher Ursachen von unklaren Halsschwellungen dar, für die ausführlichere Auflistung sei auf Anhang 1 der Arbeit von Pynnonen verwiesen [Pynnonen et al., 2017].

Insgesamt kann das obige Schema einen wertvollen Beitrag leisten, bei Patienten mit einer unklaren Halsschwellung schwerwiegende Erkrankungen schnellstmöglich und sicher zu identifizieren und zielgerichtet zu einer Diagnose zu finden. Symptombezogene serologische Untersuchungen haben dabei ihre Berechtigung, nicht jedoch eine breit angelegte, initiale „Schrotschussdiagnostik“.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die aufgestellte Arbeitshypothese zu bestätigen:

*Bei Patienten mit unklaren Lymphknotenvergrößerungen im Kopf-/Halsbereich gibt es keinen Grund für eine ungezielte, breit gefächerte serologische Rundumdiagnostik, die anamnestische und klinische Erkenntnisse unberücksichtigt lässt.*

Dazu wurden im Rahmen von Kapitel 2 – Zielsetzung – drei Leitfragen formuliert, die auf den zurückliegenden Seiten zum überwiegenden Teil beantwortet werden konnten: Es erfolgte eine ausführliche Auseinandersetzung mit den durchgeführten serologischen Untersuchungen: Wie häufig wurden einzelne Tests durchgeführt und wie oft kam es zu auffälligen Ergebnissen (1. Leitfrage)? Mit den vorliegenden Daten ließ sich nicht statistisch signifikant nachweisen, dass eine ausgedehnte serologische Untersuchung ein invasiveres Vorgehen verhindern kann (2. Leitfrage). Wie in Abschnitt 5.3 dargelegt, gestaltete sich die Beantwortung der dritten Leitfrage differenzierter. Festzuhalten bleibt, dass in der vorliegenden Arbeit unabhängige Risikofaktoren für ein schwerwiegendes Geschehen herausgearbeitet werden konnten, die vereinbar mit Daten anderer Autoren sind.

Es sind zu dieser Thematik weitere Untersuchungen wünschenswert. Zum einen wäre eine ähnliche Erhebung unter Einbeziehung eines deutlich größeren Patientenkollektivs

denkbar, um sich andeutende Zusammenhänge zwischen serologischen Ergebnissen und unabhängigen Variablen mit statistisch signifikanten Ergebnissen untermauern zu können. Dafür wäre ein deutlich höherer logistischer Aufwand erforderlich.

Das Einschlussalter der vorliegenden Arbeit wurde begrenzt – in Hinblick auf die durchschnittliche Altersverteilung ist eine Ausweitung auf alle Altersstufen im Rahmen einer zukünftigen Arbeit sicherlich zu überlegen. In diesem Zusammenhang würde die Bedeutung der malignen Ursachen höchstwahrscheinlich zunehmen.

Die Gewinnung von Gewebeproben erfolgte bei dem vorliegenden Patientengut (Studienzeitraum 2003 – 2014) ausnahmslos offen-chirurgisch über eine Lymphknotenextirpation. In den letzten Jahren nahm der Stellenwert minimalinvasiver Stanzbiopsien (CNB) an der HNO-Klinik der LMU stetig zu. Diese Entwicklung deckt sich mit der Literatur, die Leitlinie von Pynnonen von 2017 empfiehlt beispielsweise, eine Feinnadelaspiration einer offen-chirurgischen Biopsie vorzuziehen [Pynnonen et al., 2017]. Diese Entwicklung wurde in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt.



## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Unklare Lymphknotenvergrößerungen im Kopf- und Halsbereich sind in der klinischen Praxis ein häufiges Symptom und stellen für die behandelnden Ärzte oftmals eine Herausforderung dar: Die Inzidenz für tastbare Lymphknoten im Halsbereich lag beispielsweise bei Grundschulkindern in einer Studie bei 27,6% [Larsson et al., 1994]. Nur in wenigen Fällen verbirgt sich hinter einer unklaren Halsschwellung eine schwerwiegende, akut behandlungsbedürftige Erkrankung. Umso wichtiger ist es, diese Fälle frühzeitig zu erkennen und eine passende Therapie einzuleiten. Auf dem Weg zur Diagnosestellung einer unklaren Lymphknotenvergrößerung im Kopf-/Halsbereich kommen unter anderem serologische Untersuchungen zum Einsatz. Dabei handelt es sich um den Nachweis von Antigenen oder Antikörpern im Blutserum von Patienten, es lassen sich Rückschlüsse auf akute oder zurückliegende Kontakte zu konkreten Krankheitserregern ziehen. In vielen Fällen erfolgte in der Vergangenheit an der HNO-Klinik des Klinikums der LMU bereits initial eine breit angelegte serologische „Schrotschussdiagnostik“.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den *Stellenwert von serologischen Untersuchungen bei unklaren Lymphknotenvergrößerungen im Kopf-/Halsbereich* zu beleuchten und herauszuarbeiten, ob es zielführendere Alternativen zur breit angelegten serologischen Diagnostik gibt. Daraus ergaben sich drei Leitfragen: *Wie häufig waren serologische Untersuchungen überhaupt auffällig? - Konnten serologische Tests invasivere Maßnahmen (Biopsie/Operation) verhindern? und Kann auf eine serologische Schrotschussdiagnostik verzichtet werden, wenn hinweisende anamnestische, klinische und labortechnische Parameter beachtet werden?*

Das Patientenkollektiv rekrutierte sich aus ambulanten und stationären Aufenthalten in der HNO-Klinik der LMU zwischen 1. Januar 2003 und 10. Dezember 2014. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit (nach ICD-Codierung) unklarer Lymphadenopathie, die nach dem 31.12.1973 geboren sind und bei denen im Verlauf des Aufenthalts mindestens einmalig eine Labor- sowie eine serologische Untersuchung durchgeführt wurde. Insgesamt umfasste die vorliegende Arbeit 175 Personen (87 männlich, 88 weiblich).

Neben den durchgeführten serologischen Untersuchungen wurden davon unabhängige Parameter erfasst. Dazu gehörten epidemiologische Parameter (Alter bei Erstvorstellung und Symptombdauer bei Erstvorstellung), labortechnische Parameter (LDH, CRP, Leukozytenzahl und Auffälligkeit im Differenzialblutbild) und klinische Parameter

## ZUSAMMENFASSUNG

---

(Ausdehnung der betroffenen Lymphknoten, Schmerzhaftigkeit, Lymphknotendurchmesser und Lymphknotenform). Es wurden zahlreiche weitere Patientendaten, wie zum Beispiel zur Voranamnese, möglicher Zusatzdiagnostik und eventuell erfolgter Gewebegewinnung erhoben.

Basierend auf serologischen und histologischen Daten konnten 10 Diagnosegruppen gebildet werden, denen die Patienten zugeordnet werden konnten: Unspezifische Lymphadenopathie ohne identifizierbaren Herd (49,7%), unspezifische Lymphadenopathie mit identifizierbarem Herd (17,7%), Malignom (8,6%), mykobakterielle Infektion (8,6%), EBV-Infektion (6,3%), akute Toxoplasmose (5,1%), akute CMV-Infektion (1,1%); HIV-Lymphadenopathie (1,1%); akute Mumps-Infektion (1,1%) und Halsschwellung ohne Lymphknoten-Beteiligung (0,6%).

Bei der Untersuchung von möglichen Zusammenhängen kamen Kontingenztafeln und Chi-Quadrat-Tests (bei erwarteten Wahrscheinlichkeiten  $< 5$ : Test nach Fisher; Signifikanzniveau jeweils 5%) zum Einsatz.

Als erstes Ergebnis lässt sich festhalten, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einem der untersuchten Parameter (epidemiologisch, laborchemisch oder klinisch) und einer allgemein auffälligen Serologie gibt.

In einem zweiten Schritt zeigte sich, dass der Anteil an Patienten, bei denen eine (invasive) Lymphknotenentfernung durchgeführt wurde in derjenigen Gruppe niedriger war, in welcher im Vorfeld ein positives serologisches Ergebnis vorlag (in 35,1% der Fälle). Bei den Patienten mit unauffälliger Serologie erfolgte in 41,3% der Fälle eine Lymphknotenentfernung. Diese Unterschiede waren nicht signifikant (p-Wert: 0,496).

Im dritten Schritt wurde jede oben genannte unabhängige Variable auf Zusammenhänge mit den einzelnen diagnostischen Gruppen untersucht. Aufgrund der teilweise sehr niedrigen Fallzahlen in den einzelnen Gruppen zeigte sich lediglich eine signifikante Häufung kleiner Lymphknoten in der Toxoplasmose-Gruppe (p-Wert: 0,031). Es konnten jedoch einige Parameter identifiziert werden, bei denen ein signifikanter Zusammenhang mit schwerwiegenden Erkrankungen (Malignom bzw. mykobakterielle Infektion) nachgewiesen werden konnte: Bei Malignomen trat signifikant häufiger als beim Rest des Kollektivs eine Lymphknotengröße größer gleich 2cm auf (p-Wert: 0,001), außerdem fand sich häufiger eine schmerzlose Lymphknotenvergrößerung (p-Wert: 0,034) und eine Ausdehnung über eine Lymphknotenstation hinaus (p-Wert: 0,037). Bei mykobakteriellen Infekten war signifikant häufiger nur eine einzelne vergrößerte Lymphknotenstation nachweisbar (p-Wert: 0,030); außerdem lag in beiden Fällen öfter als beim Rest der Patienten eine rundliche Lymphknotenform vor (p-Wert

(Malignom): 0,047; p-Wert (mykobakterielle Infektion): 0,012). Stellte sich eine unspezifische Lymphadenopathie als Ursache der Halsschwellung heraus, traten signifikant häufiger eine Symptombdauer unter 2 Wochen oder über 12 Monate auf (p-Wert: 0,028). Außerdem fielen häufiger oval geformte Lymphknoten (p-Wert: 0,010) auf.

Die gewonnenen Erkenntnisse bildeten gemeinsam mit bereits vorhandenen Schemata die Grundlage für ein modifiziertes Flusschema, das an die Arbeit von Pynnonen angelehnt ist [Pynnonen et al., 2017]. Ausgangspunkt stellt dabei die *unklare Halsschwellung* dar – nicht in jedem Fall ist in der Praxis ein Lymphknoten beteiligt. Zentraler Inhalt des Schemas ist es, einen möglichst logischen, sicheren und effizienten Weg zum Ausschluss eines malignen Geschehens oder einer anderweitigen Diagnose aufzuzeigen.

Weitere Arbeiten zu dem behandelten Thema sind sicherlich wünschenswert – insbesondere sind höhere Fallzahlen anzustreben, um etwaige Zusammenhänge eindeutiger erkennen und nachweisen zu können. Nichtsdestotrotz liefert die vorliegende Arbeit einen detaillierten Einblick in serologische Diagnostik bei Lymphknotenvergrößerungen im Kopf- und Halsbereich. Die gewonnenen Erkenntnisse sind zudem mit den Daten zahlreicher anderer Autoren vereinbar. Die Verknüpfung ebendieser Erkenntnisse mit mehreren bereits bestehenden diagnostischen Ansätzen führte zur Entwicklung des vorgestellten Diagnosepfades. Dieser kann als ganz praktische Hilfestellung für die Diagnostik von unklaren Halsschwellungen dienen.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

Ahuja, A., Ying, M.

Sonography of neck lymph nodes. Part II: abnormal lymph nodes.

Clin Radiol. 58 (2003) 359-366

Allen, W.E.

Terminologia anatomica: international anatomical terminology and Terminologia

Histologica: International Terms for Human Cytology and Histology.

J Anat. (2009)

Allhiser, J.N., McKnight, T.A., Shank, J.C.

Lymphadenopathy in a family practice.

J Fam Pract. 12 (1981) 27-32

Amador-Ortiz, C., Chen, L., Hassan, A., Frater, J.L., Burack, R., Nguyen, T.T., Kreisel, F.

Combined core needle biopsy and fine-needle aspiration with ancillary studies correlate highly with traditional techniques in the diagnosis of nodal-based lymphoma.

Am J Clin Pathol. 135 (2011) 516-524

Aust, G.

Lymphatische Organe.

In: "Duale Reihe Anatomie" Thieme, 2013, 179 - 193

Baker M R, B.S., Benghiat A, Bentley C, Davison M, Elton P, et al. 2003. Improving Outcomes in Head and Neck Cancers - The Manual. *In*: (NICE), N.I.f.C.E. (ed.).

London: NICE - NHS.

Bange, F.-C., Hahn, H., Kaufmann, S.H.E., Ulrichs, T.

Mykobakterien.

In: "Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie" Springer, 2012, 341-355

Bassal, R., Markovich, M.P., Weil, M., Shinar, E., Carmeli, Y., Dan, M., Sofer, D., Mendelson, E., Cohen, D., Shohat, T.

Prevalence of anti-hepatitis B surface antibodies among children and adolescents vaccinated in infancy and effect of booster dose administered within a pilot study. *Epidemiol Infect.* 145 (2017) 2890-2895

Baurmann, H., Bettelheim, P., Diem, H., Gassmann, W., Nebe, T.  
Lymphocyte morphology in the peripheral blood film: proposal of a revised nomenclature and systematics. *LaboratoriumsMedizin.* 35 (2011) 261-270

Bazemore, A.W., Smucker, D.R.  
Lymphadenopathy and malignancy. *Am Fam Physician.* 66 (2002) 2103-2110

Bozlak, S., Varkal, M.A., Yildiz, I., Toprak, S., Karaman, S., Erol, O.B., Yekeler, E., Unuvar, A., Kilic, A., Oguz, F., Unuvar, E.  
Cervical lymphadenopathies in children: A prospective clinical cohort study. *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* 82 (2016) 81-87

Bruce-Brand, C., Schneider, J.W., Schubert, P.  
Rosai-Dorfman disease: an overview. *J Clin Pathol.* 73 (2020) 697-705

Buder, K., Ruppert, S., Trautmann, A., Brocker, E.B., Goebeler, M., Kerstan, A.  
Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia and Kimura's disease - a clinical and histopathological comparison. *J Dtsch Dermatol Ges.* 12 (2014) 224-228

Buzgan, T., Karahocagil, M.K., Irmak, H., Baran, A.I., Karsen, H., Evirgen, O., Akdeniz, H.  
Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis.* 14 (2010) e469-478

Cellestis (2013)  
QuantiFERON®-TB Gold (QFT®) ELISA [Packungsbeilage]. Cellestis, a QIAGEN Company, Chadstone, Australia; Juli 2013

(<http://www.quantiferon.com/irm/content/PI/QFT/2PK/DE.pdf>)

Stand: 16.12.2016

Chan, K.L., Lade, S., Prince, H.M., Harrison, S.J.

Update and new approaches in the treatment of Castleman disease.

J Blood Med. 7 (2016) 145-158

Chaturvedi, A.K., Engels, E.A., Pfeiffer, R.M., Hernandez, B.Y., Xiao, W., Kim, E., Jiang, B., Goodman, M.T., Sibug-Saber, M., Cozen, W., Liu, L., Lynch, C.F., Wentzensen, N., Jordan, R.C., Altekruze, S., Anderson, W.F., Rosenberg, P.S., Gillison, M.L.

Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States.

J Clin Oncol. 29 (2011) 4294-4301

Chau, I., Kelleher, M.T., Cunningham, D., Norman, A.R., Wotherspoon, A., Trott, P., Rhys-Evans, P., Querci Della Rovere, G., Brown, G., Allen, M., Waters, J.S., Haque, S., Murray, T., Bishop, L.

Rapid access multidisciplinary lymph node diagnostic clinic: analysis of 550 patients.

Br J Cancer. 88 (2003) 354-361

Citak, E.C., Koku, N., Demirci, M., Tanyeri, B., Deniz, H.

A retrospective chart review of evaluation of the cervical lymphadenopathies in children.

Auris Nasus Larynx. 38 (2011) 618-621

Claviez, A., Behrends, U., Grundmann, T., Kaiser, U., Laws, H.-J., Niehues, T., Schrotten, H., Schuster, V. 2020. S1 Leitlinie Lymphknotenvergrößerung. [Accessed 2020-09-07].

Claviez, A., Laws, H.-J., Niehues, T., Kaiser, U., Schrotten, H., Schuster, V. 2012. S1 Leitlinie Lymphknotenvergrößerung. Available:

[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-0201\\_S1\\_Lymphknotenvergrößerung\\_2012-05\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-0201_S1_Lymphknotenvergrößerung_2012-05_01.pdf).

Connolly, A.A., MacKenzie, K.

Paediatric neck masses--a diagnostic dilemma.

J Laryngol Otol. 111 (1997) 541-545

De Corti, F., Cecchetto, G., Vendraminelli, R., Mognato, G.

Fine-needle aspiration cytology in children with superficial lymphadenopathy.

Pediatr Med Chir. 36 (2014) 80-82

De Paschale, M., Clerici, P.

Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions.

World J Virol. 1 (2012) 31-43

Deosthali, A., Donches, K., DelVecchio, M., Aronoff, S.

Etiologies of Pediatric Cervical Lymphadenopathy: A Systematic Review of 2687 Subjects.

Glob Pediatr Health. 6 (2019) 2333794X19865440

Diem, H., Binder, T., Bettelheim, P.

Kernschatten im Blutaussstrich - Gumprecht's shadows in peripheral blood smear.

LaboratoriumsMedizin. 29 (2005) 333-334

Ejeckam, G.C., Nwabueze, E.D.

Pathology of superficial lymph node in children and young adults in Enugu, Nigeria.

J Trop Pediatr. 30 (1984) 307-309

Eldin, C., Parola, P., Raoult, D.

Limitations of diagnostic tests for bacterial infections.

Med Mal Infect. 49 (2019) 98-101

Euroimmun 2019. Euroimmun Produktkatalog 2020. *In*: Euroimmun, a.P.c. (ed.).

Lübeck: Euroimmun, a PerkinElmer company.

Fanni, F., Shahbaznejad, L., Pourakbari, B., Mahmoudi, S., Mamishi, S.

Clinical manifestations, laboratory findings, and therapeutic regimen in hospitalized children with brucellosis in an Iranian Referral Children Medical Centre.

J Health Popul Nutr. 31 (2013) 218-222

Ferrer, R.

Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation.

Am Fam Physician. 58 (1998) 1313-1320

Fijten, G.H., Blijham, G.H.

Unexplained lymphadenopathy in family practice. An evaluation of the probability of malignant causes and the effectiveness of physicians' workup.

J Fam Pract. 27 (1988) 373-376

Fritsch H., W., K.

"Taschenatlas Anatomie Band 2 - Innere Organe"

Thieme, 2013

Gaddey, H.L., Riegel, A.M.

Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis.

Am Fam Physician. 94 (2016) 896-903

Gandhi, N.R., Nunn, P., Dheda, K., Schaaf, H.S., Zignol, M., van Soolingen, D., Jensen, P., Bayona, J.

Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis.

Lancet. 375 (2010) 1830-1843

Gillison, M.L., D'Souza, G., Westra, W., Sugar, E., Xiao, W., Begum, S., Viscidi, R.

Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers.

J Natl Cancer Inst. 100 (2008) 407-420

Gleeson, M., Herbert, A., Richards, A.

Management of lateral neck masses in adults.

BMJ. 320 (2000) 1521-1524

Goldenberg, D., Sciubba, J., Koch, W.M.

Cystic metastasis from head and neck squamous cell cancer: a distinct disease variant?

Head Neck. 28 (2006) 633-638

Gosche, J.R., Vick, L.



Acute, subacute, and chronic cervical lymphadenitis in children.

Seminars in pediatric surgery. 15 (2006) 99-106

Gregoire, V., Ang, K., Budach, W., Grau, C., Hamoir, M., Langendijk, J.A., Lee, A.,

Le, Q.T., Maingon, P., Nutting, C., O'Sullivan, B., Porceddu, S.V., Lengele, B.

Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update.

DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus  
guidelines.

Radiother Oncol. 110 (2014) 172-181

Habermann, T.M., Steensma, D.P.

Lymphadenopathy.

Mayo Clin Proc. 75 (2000) 723-732

Herold, G.

"Innere Medizin 2013"

Herold, 2012

Herpertz, U.

"Ödeme und Lymphdrainage: Diagnose und Therapie von Ödemkrankheiten ; mit 36  
Tabellen"

Schattauer, 2010

Hof, H., Schlüter, D.

Bartonella und Afipia.

In: "Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie", Hof, H., Schlüter, D., Dörries, R.

(Hrsg.) Georg Thieme Verlag, 2019 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage  
Auflage

Hunfeld, M.K.-P., Brade, V.

Borrelien.

In: "Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie" Springer, 2012, 372-378

Jacobsen, K.H., Wiersma, S.T.

Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005.

Vaccine. 28 (2010) 6653-6657

Jurisc, V., Radenkovic, S., Konjevic, G.

The Actual Role of LDH as Tumor Marker, Biochemical and Clinical Aspects.

Adv Exp Med Biol. 867 (2015) 115-124

Karadeniz, C., Oguz, A., Ezer, U., Ozturk, G., Dursun, A.

The etiology of peripheral lymphadenopathy in children.

Pediatr Hematol Oncol. 16 (1999) 525-531

Karrer, U., Nadal, D.

Epstein-Barr-Virus und infektiöse Mononukleose.

Swiss Medical Forum. 11 (2014) 226-232

Kempf, V.A.J., Autenrieth, I.B.

Bartonellen.

In: "Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie" Springer, 2012, 392-398

King, D., Ramachandra, J., Yeomanson, D.

Lymphadenopathy in children: refer or reassure?

Arch Dis Child Educ Pract Ed. 99 (2014) 101-110

Knight, P.J., Mulne, A.F., Vassy, L.E.

When is lymph node biopsy indicated in children with enlarged peripheral nodes?

Pediatrics. 69 (1982) 391-396

Kuhnl, A., Cunningham, D., Hutka, M., Peckitt, C., Rozati, H., Morano, F., Chong, I.,

Gillbanks, A., Wotherspoon, A., Harris, M., Murray, T., Chau, I.

Rapid access clinic for unexplained lymphadenopathy and suspected malignancy:

prospective analysis of 1000 patients.

BMC Hematol. 18 (2018) 19

Larsson, L.O., Bentzon, M.W., Berg Kelly, K., Mellander, L., Skoogh, B.E.,

Strannegard, I.L., Lind, A.

Palpable lymph nodes of the neck in Swedish schoolchildren.

Acta Paediatr. 83 (1994) 1091-1094

Lenarz, T., Boenninghaus, H.-G. 2012. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Springer Berlin Heidelberg.

Lengele, B., Hamoir, M., Scalliet, P., Gregoire, V.  
Anatomical bases for the radiological delineation of lymph node areas. Major collecting trunks, head and neck.  
Radiother Oncol. 85 (2007) 146-155

Liang, F.T., Steere, A.C., Marques, A.R., Johnson, B.J., Miller, J.N., Philipp, M.T.  
Sensitive and specific serodiagnosis of Lyme disease by enzyme-linked immunosorbent assay with a peptide based on an immunodominant conserved region of *Borrelia burgdorferi* vlsE.  
J Clin Microbiol. 37 (1999) 3990-3996

Lindberg, R.  
Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts.  
Cancer. 29 (1972) 1446-1449

Linnet, O.I., Metzler, C.  
Practical ENT. Incidence of palpable cervical nodes in adults.  
Postgrad Med. 62 (1977) 210-213

Locke, R., Comfort, R., Kubba, H.  
When does an enlarged cervical lymph node in a child need excision? A systematic review.  
International journal of pediatric otorhinolaryngology. 78 (2014) 393-401

Lüllmann-Rauch, R.  
Lymphatisches System.  
In: "Taschenlehrbuch Histologie" Thieme, 2015 5th Auflage, 322-368

Merriam-Webster 2019. Serology. *The Merriam-Webster.com Dictionary*. Springfield, MA: Merriam-Webster Inc.

Merrill, R.M., Hunter, B.D.

Seroprevalence of markers for hepatitis B viral infection.

Int J Infect Dis. 15 (2011) e78-121

Mielke, M.

Anthropozoonoseerreger ohne Familienzugehörigkeit: Listerien, Brucellen, Francisellen und Erysipelothrix.

In: "Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie" Springer, 2012, 302-312

Moscatello, A.L., Worden, D.L., Nadelman, R.B., Wormser, G., Lucente, F.

Otolaryngologic aspects of Lyme disease.

Laryngoscope. 101 (1991) 592-595

Naesens, R., Vermeiren, S., Van Schaeren, J., Jeurissen, A.

False positive Lyme serology due to syphilis: report of 6 cases and review of the literature.

Acta Clin Belg. 66 (2011) 58-59

Pangalis, G.A., Vassilakopoulos, T.P., Boussiotis, V.A., Fessas, P.

Clinical approach to lymphadenopathy.

Semin Oncol. 20 (1993) 570-582

Patriquin, G., LeBlanc, J., Heinsteins, C., Roberts, C., Lindsay, R., Hatchette, T.F.

Cross-reactivity between Lyme and syphilis screening assays: Lyme disease does not cause false-positive syphilis screens.

Diagn Microbiol Infect Dis. 84 (2016) 184-186

Perry, A.M., Choi, S.M.

Kikuchi-Fujimoto Disease: A Review.

Arch Pathol Lab Med. 142 (2018) 1341-1346

Piper, W.

"Innere Medizin"

Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2013

Pynnonen, M.A., Gillespie, M.B., Roman, B., Rosenfeld, R.M., Tunkel, D.E.,

Bontempo, L., Brook, I., Chick, D.A., Colandrea, M., Finestone, S.A., Fowler, J.C.,

Griffith, C.C., Henson, Z., Levine, C., Mehta, V., Salama, A., Scharpf, J., Shatzkes, D.R., Stern, W.B., Youngerman, J.S., Corrigan, M.D.

Clinical Practice Guideline: Evaluation of the Neck Mass in Adults.

Otolaryngol Head Neck Surg. 157 (2017) S1-S30

RKI (2018)

HIV-Infektion/AIDS, RKI-Ratgeber für Ärzte

([https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HIV\\_AIDS.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html))

Stand: 14.06.2020

RKI (2019)

Mumps, RKI-Ratgeber für Ärzte

([https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Mumps.html;jsessionid=5D9A488B00DBC3351F7A05A33C04A18E.internet092#doc13018560bodyText27](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Mumps.html;jsessionid=5D9A488B00DBC3351F7A05A33C04A18E.internet092#doc13018560bodyText27))

Stand: 16.08.2020

Robbins, K.T., Clayman, G., Levine, P.A., Medina, J., Sessions, R., Shaha, A., Som, P., Wolf, G.T., American, H., Neck, S., American Academy of, O.-H., Neck, S.

Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 128 (2002) 751-758

Robbins, K.T., Medina, J.E., Wolfe, G.T., Levine, P.A., Sessions, R.B., Pruet, C.W.

Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 117 (1991) 601-605

Robbins, K.T., Shaha, A.R., Medina, J.E., Califano, J.A., Wolf, G.T., Ferlito, A., Som, P.M., Day, T.A., Committee for Neck Dissection Classification, A.H., Neck, S.

Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 134 (2008) 536-538

Robert-Koch-Institut 2019. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018. Berlin.

Rouvière, H.

"Anatomie des Lymphatiques de l'Homme"

Masson et Cie, Paris, 1932

Rouvière, H., Tobias, M.J.

Lymphatic system of the head and neck.

In: "Anatomy of the Human Lymphatic System" Edwards Bros, Ann Arbor, 1938

Salzman, B.E., Lamb, K., Olszewski, R.F., Tully, A., Studdiford, J.

Diagnosing cancer in the symptomatic patient.

Prim Care. 36 (2009) 651-670; table of contents

Samra, Z., Kaufman, L., Bechor, J., Bahar, J.

Comparative study of three culture systems for optimal recovery of mycobacteria from different clinical specimens.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 19 (2000) 750-754

Sander, A., Posselt, M., Oberle, K., Bredt, W.

Seroprevalence of antibodies to Bartonella henselae in patients with cat scratch disease and in healthy controls: evaluation and comparison of two commercial serological tests.

Clin Diagn Lab Immunol. 5 (1998) 486-490

Sarsu, S.B., Sahin, K.

A retrospective evaluation of lymphadenopathy in children in a single center's experience.

J Pak Med Assoc. 66 (2016) 654-657

Schlüter, D.

Toxoplasma gondii.

In: "Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie", Hof, H., Schlüter, D., Dörries, R.

(Hrsg.) Georg Thieme Verlag, 2019 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage  
Auflage

Schnitzler, P., Dörries, R.

Herpesviridae.

In: "Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie", Hof, H., Schlüter, D., Dörries, R.  
(Hrsg.) Georg Thieme Verlag, 2019a 7., vollständig überarbeitete und erweiterte  
Auflage Auflage

Schnitzler, P., Dörries, R.

Humanes Immundefizienzvirus (HIV).

In: "Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie", Hof, H., Schlüter, D., Dörries, R.  
(Hrsg.) Georg Thieme Verlag, 2019b 7., vollständig überarbeitete und erweiterte  
Auflage Auflage

Schottdorf 2008. Epstein-Barr-Virus (EBV) Infektiöse Mononukleose. Augsburg: Labor  
Schottdorf MVZ GmbH.

Schulz, T.F. 2012. Humane Immundefizienzviren (HIV-1, HIV-2). *Medizinische  
Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin Heidelberg: Springer.

Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U.

"Prometheus - LernAtlas der Anatomie: allgemeine Anatomie und Bewegungssystem ;  
182 Tabellen"

Thieme, 2011

Schwarz, S., Zientara, E., Metzeler, K. 2018. Referenzwerte Zytomorphologie. 3 ed.:  
LMU - Klinikum der Universität München.

Shah, J.P., Strong, E., Spiro, R.H., Vikram, B.

Surgical grand rounds. Neck dissection: current status and future possibilities.

Clin Bull. 11 (1981) 25-33

Skelton, E., Jewison, A., Okpaluba, C., Sallomi, J., Lowe, J., Ramesar, K., Grace, R.,  
Howlett, D.C.

Image-guided core needle biopsy in the diagnosis of malignant lymphoma.

Eur J Surg Oncol. 41 (2015) 852-858

Slap, G.B., Brooks, J.S., Schwartz, J.S.

When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph nodes in young patients.

JAMA. 252 (1984) 1321-1326

Sodeik, B., M. Messerle, M., F., S.T. 2012. Herpesviren. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Springer.

Soldes, O.S., Younger, J.G., Hirschl, R.B.  
Predictors of malignancy in childhood peripheral lymphadenopathy.  
J Pediatr Surg. 34 (1999) 1447-1452

Steinkamp, H.J., Cornehl, M., Hosten, N., Pegios, W., Vogl, T., Felix, R.  
Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy.  
Br J Radiol. 68 (1995) 266-270

Strle, F., Nelson, J.A., Ruzic-Sabljic, E., Cimperman, J., Maraspin, V., Lotric-Furlan, S., Cheng, Y., Picken, M.M., Trenholme, G.M., Picken, R.N.  
European Lyme borreliosis: 231 culture-confirmed cases involving patients with erythema migrans.  
Clin Infect Dis. 23 (1996) 61-65

Suerbaum, S., Hahn, H., Burchard, G.-D., Kaufmann, S., Schulz, T.  
Methoden der mikrobiologischen Diagnostik.  
In: "Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie", Ziesing, S., Heim, A., Vonberg, R.-P. (Hrsg.) Springer Lehrbuch, Berlin, 2012, Pages 129-147

Thomas, L.  
"Labor und Diagnose"  
TH Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main, 2012

Tilly, H., Gomes da Silva, M., Vitolo, U., Jack, A., Meignan, M., Lopez-Guillermo, A., Walewski, J., Andre, M., Johnson, P.W., Pfreundschuh, M., Ladetto, M., Committee, E.G.  
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.  
Ann Oncol. 26 Suppl 5 (2015) v116-125

Tomao, P., Ciceroni, L., D'Ovidio, M.C., De Rosa, M., Vonesch, N., Iavicoli, S., Signorini, S., Ciarrocchi, S., Ciufolini, M.G., Fiorentini, C., Papaleo, B.



Prevalence and incidence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* and to tick-borne encephalitis virus in agricultural and forestry workers from Tuscany, Italy.  
Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 24 (2005) 457-463

Vermeulen, M.J., Herremans, M., Verbakel, H., Bergmans, A.M., Roord, J.J., van Dijken, P.J., Peeters, M.F.  
Serological testing for *Bartonella henselae* infections in The Netherlands: clinical evaluation of immunofluorescence assay and ELISA.  
Clin Microbiol Infect. 13 (2007) 627-634

Weiß, C.  
"Basiswissen Medizinische Statistik"  
Springer Berlin Heidelberg, 2019

Welsch, U., Deller, T., Kummer, W.  
Lymphatische Organe.  
In: "Lehrbuch Histologie" Elsevier, Urban & Fischer, München, 2015 4. Auflage  
Auflage

Welsch, U., Sobotta, J.  
"Atlas Histologie : Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie ; 15 Tabellen"  
Elsevier, Urban & Fischer, München, 2005

Werner, J.A.  
Historischer Abriss zur Nomenklatur der Halslymphknoten als Grundlage für die Klassifikation der Neck-dissection.  
Laryngo-Rhino-Otologie. 80 (2001) 400-409

Werner, J.A.  
"Lymphknoten-Erkrankungen im Kopf-Hals-Bereich: Onkologie und Differenzialdiagnostik ; mit 42 Tabellen"  
Springer, 2002

Williamson, H.A., Jr.  
Lymphadenopathy in a family practice: a descriptive study of 249 cases.  
J Fam Pract. 20 (1985) 449-452

Wölk, B.

Virushepatitiden.

In: "Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie" Springer, 2012, 562-579

Zhang, K., Lin, G., Han, Y., Li, J.

Serological diagnosis of toxoplasmosis and standardization.

Clin Chim Acta. 461 (2016) 83-89

## 8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<b>Abbildung 1:</b> Lymphatisches System (nach [Schünke et al., 2011]) .....	7
<b>Abbildung 2:</b> „Sekundärfollikel in der Rindenregion eines Lymphknotens. Keimzentrum mit heller (1) und dunkler Zone (2); 3 Follikelmantel (= Randwall); 4 Randsinus; 5 parakortikale Region mit T-Lymphozyten. Einzelne Makrophagen am Randwall sind mit Pigment beladen (Braunfärbung). Mensch; H. E.-Färbung; Vergr. 150-fach.“ (nach [Welsch et al., 2015], Präparat aus [Welsch et al., 2005])	8
<b>Abbildung 3:</b> „Lymphknoten (Schema). Die Lymphfollikel sind relativ viel zu groß dargestellt.“ aus [Lüllmann-Rauch, 2015] .....	10
<b>Abbildung 4:</b> Oberflächliche Lymphknoten im Kopf-/Halsbereich. 1) Nll. occipitales, 2 und 8) Nll. mastoidei, 3) Nll. parotidei superficiales, 4) Nll. parotidei profundi, 5) Nll. faciales, 7) Nll. präaurikulares (subkutan, nach [Lengele et al., 2007]), 9) Nll. cervicales superficiales anteriores, 11) Nll. cervicales superficiales laterales. Nach [Fritsch H. et al., 2013]. .....	14
<b>Abbildung 5:</b> Tiefe Lymphknoten im Kopf-/Halsbereich. 6) Nll. linguales, 7) Nll. submentales, 8) Nll. submandibulares, 10) Nll. cervicales profundi anteriores, 12) Nll. cervicales profundi laterales superiores, 13) Nll. cervicales profundi laterales inferiores. Nach [Fritsch H. et al., 2013].....	14
<b>Abbildung 6:</b> Die neun Halslymphknotengruppen nach [Lindberg, 1972] mit Erweiterung um eine parotideale Gruppe (p). Aus [Werner, 2001] .....	15
<b>Abbildung 7:</b> Klassifikation nach Robbins (nach [Robbins et al., 2008]).....	16
<b>Abbildung 8:</b> Algorithmus zur differenzialdiagnostischen Abklärung von Lymphknotenschwellungen aus [Claviez et al., 2012], modifiziert nach Ladwig in: Michalk D, Schönau E. Differentialdiagnose Pädiatrie, 2011.....	25
<b>Abbildung 9:</b> Algorithmus zur differenzialdiagnostischen Abklärung von Lymphknotenschwellungen aus [Gaddey et al., 2016], modifiziert nach [Bazemore et al., 2002]. (ANA = Antinukleärer Antikörper; CBC = Vollständiges Blutbild (inkl. Differenzialblutbild); HBsAg = Hepatitis B surface antigen; HIV = Human immunodeficiency virus; PPD = Mendel-Mantoux-Test auf TBC; RPR = Rapid plasma reagin – Screening-Test auf Syphilis. ....	26
<b>Abbildung 10:</b> Altersverteilung der Patientinnen und Patienten (Patientenalter in Jahren) .....	54

<b>Abbildung 11:</b> Kalendermonat bei erstmaligem Auftreten der Lymphknotenschwellung. Die schwarze Querlinie markiert den Mittelwert über alle Monate ( $\mu=12,3$ ).....	55
<b>Abbildung 12:</b> Dauer der Symptomatik bis zur erstmaligen Vorstellung in der HNO- Klinik der LMU. w = Woche, m = Monat, y = Jahr. ....	56
<b>Abbildung 13:</b> Verteilung der Untersuchungsmethoden zur Erhebung des Lymphknotenstatus; Angabe der Verteilung in Prozent und in absoluten Zahlen; die farbig umrahmten Werte sind als Summe der angrenzenden Sektoren zu verstehen.....	57
<b>Abbildung 14:</b> Verteilung der Patienten anhand des maximalen Lymphknotendurchmessers in 10 Gruppen (Angaben in cm).....	58
<b>Abbildung 15:</b> Schema unklare Halsschwellung - Seite 1, angelehnt an [Claviez et al., 2020, Gaddey et al., 2016, Pynnonen et al., 2017] .....	123
<b>Abbildung 16:</b> Schema unklare Halsschwellung - Seite 2, angelehnt an [Claviez et al., 2020, Gaddey et al., 2016, Pynnonen et al., 2017] .....	124

## 9. TABELLENVERZEICHNIS

<b>Tabelle 1:</b> Vereinfachter Überblick der Komponenten des Immunsystems (nach [Lüllmann-Rauch, 2015]) .....	5
<b>Tabelle 2:</b> Aufzählung der Lymphknotenstationen nach Robbins (modifiziert nach [Robbins et al., 2002, Robbins et al., 2008]) .....	17
<b>Tabelle 3:</b> MIAMI-Akronym zur Differentialdiagnostik einer Lymphadenopathie (nach [Bazemore et al., 2002, Gaddey et al., 2016, Habermann et al., 2000]) .....	20
<b>Tabelle 4:</b> Kennzeichen für alterstypische Lymphknoten aus [Claviez et al., 2012].....	21
<b>Tabelle 5:</b> Risikofaktoren für eine maligne Ursache einer Lymphadenopathie nach [Chau et al., 2003, King et al., 2014, Salzman et al., 2009].....	23
<b>Tabelle 6:</b> Handlungsempfehlungen (key action statements) der Clinical Practice Guideline zu Halsschwellungen bei Erwachsenen nach [Pynnonen et al., 2017]. .	27
<b>Tabelle 7:</b> Relevante ICD-Hauptdiagnosen und Anzahl der betreffenden Datensätze (n=3303) .....	30
<b>Tabelle 8:</b> Überblick über die wichtigsten erhobenen serologischen Parameter, Normwerte nach Labor der LMU .....	36
<b>Tabelle 9:</b> Untersuchte epidemiologische Variablen .....	39
<b>Tabelle 10:</b> Untersuchte laborchemische Variablen, Normwerte nach Labor der LMU	39
<b>Tabelle 11:</b> Normwerte Differenzialblutbild aus [Schwarz et al., 2018], nach [Thomas, 2012] .....	40
<b>Tabelle 12:</b> Untersuchte klinische Variablen .....	41
<b>Tabelle 13:</b> Gliederung der Patienten in diagnostische Gruppen .....	42
<b>Tabelle 14:</b> Typische Parameterkonstellationen bei EBV-Infektion, Tabelle nach [Schottdorf, 2008] .....	46
<b>Tabelle 15:</b> Größter Lymphknotendurchmesser bei initialer Untersuchung (in cm). Eingruppierung in 10 Gruppen von 0,5cm. ....	58
<b>Tabelle 16:</b> Ergebnisse der histologischen Aufarbeitung der Lymphknotenexzidate. Bei den unter „kein LK-Gewebe erfasst“ untersuchten Gewebeproben wurden ausgeprägte Abszedierungen des betreffenden Gewebes festgestellt. ....	60
<b>Tabelle 17:</b> Auffälligkeiten von Laborparametern - LDH und CRP. Normwerte der LDH (Laktat-Dehydrogenase): < 250 U/l; Normwerte CRP (C-reaktives Protein): < 0,50 mg/dl.....	60
<b>Tabelle 18:</b> Auffälligkeiten von Laborparametern - Leukozytenzahl und Differenzialblutbild. Normwerte Leukozytenzahl: 3,7 – 9,9 G/l (Männer) bzw. 3,9	

– 10,4 G/l (Frauen); Normwerte des Differenzialblutbildes aus [Schwarz et al., 2018] (nach [Thomas, 2012]).	61
<b>Tabelle 19:</b> Verteilung der Patienten bzgl. Ursache der Lymphknotenvergrößerung; Alter ( $\bar{x}$ = Mittelwert) in Jahren	62
<b>Tabelle 20:</b> Ergebnisse der EBV-Serologie des Patientenkollektivs (VCA = virus capsid antigen, EBNA = Epstein-Barr nuclear antigen, EA = early antigen) – Ein IgG-Nachweis spricht für einen stattgehabten Antigenkontakt, ein IgM-Nachweis kann auf eine akute Infektion hindeuten, EBNA-IgG kann als Langzeitparameter herangezogen werden.[De Paschale et al., 2012, Schottdorf, 2008]	63
<b>Tabelle 21:</b> Ergebnisse der Toxoplasma-Serologie (ELISA)	64
<b>Tabelle 22:</b> Ergebnisse der Toxoplasma-Serologie (IFT); die Untersuchung wurde nur bei klinischem und serologischen (ELISA) Verdacht auf eine akute Toxoplasmose durchgeführt	64
<b>Tabelle 23:</b> Ergebnisse der CMV-Serologie.	64
<b>Tabelle 24:</b> Ergebnisse der Mumps-Serologie (CLIA)	65
<b>Tabelle 25:</b> Ergebnisse der Bartonellen-Serologie; B. henselae IgG (IFT) < 1:64 – negativ, $\geq$ 1:64 – positiv; B. henselae (Houston) und (Marseille) (IFT) und B. quintana < 1:50 - negativ, 1:50 – grenzwertig, > 1:50 – positiv	66
<b>Tabelle 26:</b> Ergebnisse der Borrelien-Serologie; Borrelien-IgG (ELISA); Die Einteilung in „negativ“, „grenzwertiger Befund“ und „positiv“ erfolgte durch das untersuchende Labor.	67
<b>Tabelle 27:</b> Ergebnisse der Hepatitis-Serologie; A-HAV: Anti-Hep. A-Antikörper (IgM/IgG); HBs: HBs-Antigen; A-HBs-IgG: Anti-HBs-Antikörper (IgG); A-HBc-IgG: Anti-HBc-Antikörper (IgG); A-HCV: Anti-HCV-Antikörper (IgG)	67
<b>Tabelle 28:</b> Aufgliederung der Diagnosegruppe Unspezifische Lymphadenopathie mit Fokus nach Entzündungsherd (n=31)	68
<b>Tabelle 29:</b> Kreuztabelle Serologie/Alter bei Erstvorstellung	69
<b>Tabelle 30:</b> Kreuztabelle Serologie/Symptombdauer	69
<b>Tabelle 31:</b> Kreuztabelle Serologie/LDH-Wert (Normwert: < 250 U/l)	69
<b>Tabelle 32:</b> Kreuztabelle Serologie/CRP-Wert (Normwert: < 0,50mg/dl)	70
<b>Tabelle 33:</b> Kreuztabelle Serologie/Leukozytenzahl (Norm: Männer: 3,7 - 9,9 G/l; Frauen: 3,9 - 10,4 G/l)	70
<b>Tabelle 34:</b> Kreuztabelle Serologie/Differenzialblutbild (Normwerte nach [Thomas, 2012])	70

<b>Tabelle 35:</b> Kreuztabelle Serologie/Lymphknotengröße (Durchmesser des prominentesten Lymphknotens in cm).....	71
<b>Tabelle 36:</b> Kreuztabelle Serologie/Schmerzhaftigkeit der betroffenen Lymphknoten	71
<b>Tabelle 37:</b> Kreuztabelle Serologie/Lymphknoten-Form (ovalär: S/L-Ratio $\leq 0,5$ ; rundlich: S/L-Ratio $> 0,5$ ) .....	71
<b>Tabelle 38:</b> Kreuztabelle Serologie/Zahl der vergrößerten Lymphknotenstationen.....	72
<b>Tabelle 39:</b> Kreuztabelle Serologie/Lymphknoten-Extirpation .....	72
<b>Tabelle 40:</b> Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/Malignom .....	73
<b>Tabelle 41:</b> Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/Mykobakterien.....	73
<b>Tabelle 42:</b> Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/EBV-Infektion .....	74
<b>Tabelle 43:</b> Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/Toxoplasmose-Infektion .....	74
<b>Tabelle 44:</b> Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/CMV-Infektion .....	74
<b>Tabelle 45:</b> Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/HIV-Infektion .....	74
<b>Tabelle 46:</b> Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/Mumps-Infektion .....	74
<b>Tabelle 47:</b> Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/keine Lymphknoten-Beteiligung ..	75
<b>Tabelle 48:</b> Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/Unspezifische Lymphadenopathie (gesamt) .....	75
<b>Tabelle 49:</b> Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/Unspezifische Lymphadenopathie (mit Fokus) .....	75
<b>Tabelle 50:</b> Kreuztabelle Alter bei Erstvorstellung/Unspezifische Lymphadenopathie (ohne Fokus) .....	75
<b>Tabelle 51:</b> Kreuztabelle Symptombdauer/Malignom.....	76
<b>Tabelle 52:</b> Kreuztabelle Symptombdauer/Mykobakterien .....	76
<b>Tabelle 53:</b> Kreuztabelle Symptombdauer/EBV-Infektion.....	76
<b>Tabelle 54:</b> Kreuztabelle Symptombdauer/Toxoplasmose-Infektion .....	76
<b>Tabelle 55:</b> Kreuztabelle Symptombdauer/CMV-Infektion.....	77
<b>Tabelle 56:</b> Kreuztabelle Symptombdauer/HIV-Infektion.....	77
<b>Tabelle 57:</b> Kreuztabelle Symptombdauer/Mumps-Infektion.....	77
<b>Tabelle 58:</b> Kreuztabelle Symptombdauer/keine Lymphknoten-Beteiligung.....	77
<b>Tabelle 59:</b> Kreuztabelle Symptombdauer/Unspezifische Lymphadenopathie (gesamt)	77
<b>Tabelle 60:</b> Kreuztabelle Symptombdauer/Unspezifische Lymphadenopathie (mit Fokus) .....	78
<b>Tabelle 61:</b> Kreuztabelle Symptombdauer/Unspezifische Lymphadenopathie (ohne Fokus).....	78
<b>Tabelle 62:</b> Kreuztabelle LDH/Malignom (Normwert LDH: $< 250$ U/l) .....	78

## TABELLENVERZEICHNIS

<b>Tabelle 63:</b> Kreuztabelle LDH/Mykobakterien (Normwert LDH: <250U/l).....	79
<b>Tabelle 64:</b> Kreuztabelle LDH/EBV-Infektion (Normwert LDH: <250U/l) .....	79
<b>Tabelle 65:</b> Kreuztabelle LDH/Toxoplasmose-Infektion (Normwert LDH: <250U/l) .	79
<b>Tabelle 66:</b> Kreuztabelle LDH/CMV-Infektion (Normwert LDH: <250U/l) .....	79
<b>Tabelle 67:</b> Kreuztabelle LDH/HIV-Infektion (Normwert LDH: <250U/l) .....	79
<b>Tabelle 68:</b> Kreuztabelle LDH/Mumps-Infektion (Normwert LDH: <250U/l) .....	80
<b>Tabelle 69:</b> Kreuztabelle LDH/keine LK-Beteiligung (Normwert LDH: <250U/l).....	80
<b>Tabelle 70:</b> Kreuztabelle LDH/Unspezifische Lymphadenopathie (gesamt; Normwert LDH: <250U/ml) .....	80
<b>Tabelle 71:</b> Kreuztabelle LDH/Unspezifische Lymphadenopathie (mit Fokus; Normwert LDH: <250U/l).....	80
<b>Tabelle 72:</b> Kreuztabelle LDH/Unspezifische Lymphadenopathie (ohne Fokus; Normwert LDH: <250U/l).....	80
<b>Tabelle 73:</b> Kreuztabelle CRP/Malignom (Normwert CRP: <0,5mg/dl) .....	81
<b>Tabelle 74:</b> Kreuztabelle CRP/Mykobakterien (Normwert CRP: <0,5mg/dl) .....	81
<b>Tabelle 75:</b> Kreuztabelle CRP/EBV-Infektion (Normwert CRP: <0,5mg/dl) .....	81
<b>Tabelle 76:</b> Kreuztabelle CRP/Toxoplasmose-Infektion (Normwert CRP: <0,5mg/dl)	81
<b>Tabelle 77:</b> Kreuztabelle CRP/CMV-Infektion (Normwert CRP: <0,5mg/dl) .....	82
<b>Tabelle 78:</b> Kreuztabelle CRP/HIV-Infektion (Normwert CRP: <0,5mg/dl) .....	82
<b>Tabelle 79:</b> Kreuztabelle CRP/Mumps-Infektion (Normwert CRP: <0,5mg/dl) .....	82
<b>Tabelle 80:</b> Kreuztabelle CRP/keine Lymphknoten-Beteiligung (Normwert CRP: <0,5mg/dl) .....	82
<b>Tabelle 81:</b> Kreuztabelle CRP/Unspezifische Lymphadenopathie (gesamt; Normwert CRP: <0,5mg/dl) .....	82
<b>Tabelle 82:</b> Kreuztabelle CRP/Unspezifische Lymphadenopathie (mit Fokus; Normwert CRP: <0,5mg/dl) .....	83
<b>Tabelle 83:</b> Kreuztabelle CRP/Unspezifische Lymphadenopathie (ohne Fokus; Normwert CRP: <0,5mg/dl) .....	83
<b>Tabelle 84:</b> Kreuztabelle Leukozytenzahl/Malignom.....	83
<b>Tabelle 85:</b> Kreuztabelle Leukozytenzahl/Mykobakterien .....	84
<b>Tabelle 86:</b> Kreuztabelle Leukozytenzahl/EBV-Infektion.....	84
<b>Tabelle 87:</b> Kreuztabelle Leukozytenzahl/Toxoplasmose-Infektion.....	84
<b>Tabelle 88:</b> Kreuztabelle Leukozytenzahl/CMV-Infektion.....	84
<b>Tabelle 89:</b> Kreuztabelle Leukozytenzahl/HIV-Infektion .....	84
<b>Tabelle 90:</b> Kreuztabelle Leukozytenzahl/Mumps-Infektion.....	85



## TABELLENVERZEICHNIS

<b>Tabelle 91:</b> Kreuztabelle Leukozytenzahl/keine Lymphknoten-Beteiligung .....	85
<b>Tabelle 92:</b> Kreuztabelle Leukozytenzahl/Unspezifische Lymphadenopathie (gesamt).....	85
<b>Tabelle 93:</b> Kreuztabelle Leukozytenzahl/Unspezifische Lymphadenopathie (mit Fokus).....	85
<b>Tabelle 94:</b> Kreuztabelle Leukozytenzahl/Unspezifische Lymphadenopathie (ohne Fokus).....	85
<b>Tabelle 95:</b> Kreuztabelle Differenzialblutbild/Malignom.....	86
<b>Tabelle 96:</b> Kreuztabelle Differenzialblutbild/Mykobakterien .....	86
<b>Tabelle 97:</b> Kreuztabelle Differenzialblutbild/EBV-Infektion.....	86
<b>Tabelle 98:</b> Kreuztabelle Differenzialblutbild/Toxoplasmose-Infektion.....	86
<b>Tabelle 99:</b> Kreuztabelle Differenzialblutbild/CMV-Infektion.....	86
<b>Tabelle 100:</b> Kreuztabelle Differenzialblutbild/HIV-Infektion.....	87
<b>Tabelle 101:</b> Kreuztabelle Differenzialblutbild/Mumps-Infektion.....	87
<b>Tabelle 102:</b> Kreuztabelle Differenzialblutbild/keine Lymphknoten-Beteiligung.....	87
<b>Tabelle 103:</b> Kreuztabelle Differenzialblutbild/Unspezifische Lymphadenopathie (gesamt) .....	87
<b>Tabelle 104:</b> Kreuztabelle Differenzialblutbild/Unspezifische Lymphadenopathie (mit Fokus).....	87
<b>Tabelle 105:</b> Kreuztabelle Differenzialblutbild/Unspezifische Lymphadenopathie (ohne Fokus).....	88
<b>Tabelle 106:</b> Kreuztabelle Lymphknoten-Durchmesser/Malignom .....	88
<b>Tabelle 107:</b> Kreuztabelle Lymphknoten-Durchmesser/Mykobakterien.....	89
<b>Tabelle 108:</b> Kreuztabelle Lymphknoten-Durchmesser/EBV-Infektion .....	89
<b>Tabelle 109:</b> Kreuztabelle Lymphknoten-Durchmesser/Toxoplasmose.....	89
<b>Tabelle 110:</b> Kreuztabelle Lymphknoten-Durchmesser/CMV-Infektion .....	89
<b>Tabelle 111:</b> Kreuztabelle Lymphknoten-Durchmesser/HIV-Infektion .....	89
<b>Tabelle 112:</b> Kreuztabelle Lymphknoten-Durchmesser/Mumps-Infektion .....	90
<b>Tabelle 113:</b> Kreuztabelle Lymphknoten-Durchmesser/Unspezifische Lymphadenopathie (gesamt) .....	90
<b>Tabelle 114:</b> Kreuztabelle Lymphknoten-Durchmesser/Unspezifische Lymphadenopathie (mit Fokus).....	90
<b>Tabelle 115:</b> Kreuztabelle Lymphknoten-Durchmesser/Unspezifische Lymphadenopathie (ohne Fokus) .....	90
<b>Tabelle 116:</b> Kreuztabelle Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit/Malignom .....	91
<b>Tabelle 117:</b> Kreuztabelle Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit/Mykobakterien.....	91

## TABELLENVERZEICHNIS

<b>Tabelle 118:</b> Kreuztabelle Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit/EBV-Infektion .....	91
<b>Tabelle 119:</b> Kreuztabelle Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit/Toxoplasmose .....	91
<b>Tabelle 120:</b> Kreuztabelle Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit/CMV-Infektion .....	91
<b>Tabelle 121:</b> Kreuztabelle Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit/HIV-Infektion .....	92
<b>Tabelle 122:</b> Kreuztabelle Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit/Mumps-Infektion .....	92
<b>Tabelle 123:</b> Kreuztabelle Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit/Unspezifische Lymphadenopathie (gesamt) .....	92
<b>Tabelle 124:</b> Kreuztabelle Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit/Unspezifische Lymphadenopathie (mit Fokus).....	92
<b>Tabelle 125:</b> Kreuztabelle Lymphknoten-Schmerzhaftigkeit/Unspezifische Lymphadenopathie (ohne Fokus) .....	92
<b>Tabelle 126:</b> Kreuztabelle Lymphknotenform/Malignom .....	93
<b>Tabelle 127:</b> Kreuztabelle Lymphknotenform/Mykobakterien.....	93
<b>Tabelle 128:</b> Kreuztabelle Lymphknotenform/EBV-Infektion .....	93
<b>Tabelle 129:</b> Kreuztabelle Lymphknotenform/Toxoplasmose .....	93
<b>Tabelle 130:</b> Kreuztabelle Lymphknotenform/CMV-Infektion .....	94
<b>Tabelle 131:</b> Kreuztabelle Lymphknotenform/HIV-Infektion .....	94
<b>Tabelle 132:</b> Kreuztabelle Lymphknotenform/Mumps-Infektion .....	94
<b>Tabelle 133:</b> Kreuztabelle Lymphknotenform/Unspezifische Lymphadenopathie (gesamt) .....	94
<b>Tabelle 134:</b> Kreuztabelle Lymphknotenform/Unspezifische Lymphadenopathie (mit Fokus).....	94
<b>Tabelle 135:</b> Kreuztabelle Lymphknotenform/Unspezifische Lymphadenopathie (ohne Fokus).....	95
<b>Tabelle 136:</b> Kreuztabelle Betroffene Lymphknoten-Stationen/Malignom.....	95
<b>Tabelle 137:</b> Kreuztabelle Betroffene Lymphknoten-Stationen/Mykobakterien .....	95
<b>Tabelle 138:</b> Kreuztabelle Betroffene Lymphknoten-Stationen/EBV-Infektion.....	96
<b>Tabelle 139:</b> Kreuztabelle Betroffene Lymphknoten-Stationen/Toxoplasmose .....	96
<b>Tabelle 140:</b> Kreuztabelle Betroffene Lymphknoten-Stationen/CMV-Infektion .....	96
<b>Tabelle 141:</b> Kreuztabelle Betroffene Lymphknoten-Stationen/HIV-Infektion .....	96
<b>Tabelle 142:</b> Kreuztabelle Betroffene Lymphknoten-Stationen/Mumps-Infektion .....	96
<b>Tabelle 143:</b> Kreuztabelle Betroffene Lymphknoten-Stationen/Unspezifische Lymphadenopathie (gesamt) .....	97
<b>Tabelle 144:</b> Kreuztabelle Betroffene Lymphknoten-Stationen/Unspezifische Lymphadenopathie (mit Fokus).....	97

<b>Tabelle 145:</b> Kreuztabelle Betroffene Lymphknoten-Stationen/Unspezifische Lymphadenopathie (ohne Fokus) .....	97
<b>Tabelle 146:</b> LISTE 1 - Kennzeichen für alterstypische Lymphknoten, nach [Claviez et al., 2020].....	125
<b>Tabelle 147:</b> LISTE 2 - Risikofaktoren für/Hinweise auf eine maligne Erkrankung, nach [Claviez et al., 2020, Gaddey et al., 2016, Pynnonen et al., 2017].....	126
<b>Tabelle 148:</b> LISTE 3 - Unklare Halsschwellung: Mögliche zusätzliche Untersuchungen bei anamnestischen oder klinischen Hinweisen, angelehnt an [Claviez et al., 2020, Pynnonen et al., 2017] und ergänzt durch Daten aus [Bange et al., 2012, Herold, 2012, Lenarz et al., 2012, Piper, 2013] .....	128

## 10. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria (deutsch Arterie)
ACE	Angiotensin Converting Enzyme, Enzym zur Spaltung von Angiotensin I in Angiotensin II (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zur Blutdruckregulation)
ANA	Antinuclear antibody (deutsch Antinukleärer Antikörper)
Anti-HBc	Antikörper gegen das Hepatitis B-Core protein
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCG	Bacillus Calmette-Guérin, abgeschwächter Lebendimpfstoff gegen Tuberkulose
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
cART	combined antiretroviral therapy (deutsch kombinierte antiretrovirale Therapie) zur Behandlung einer HIV-Infektion
CBC	Complete blood count (deutsch Blutbild)
CD	Cluster of differentiation, zellgebundene Antigene
CD4/CD8-Quotient	Quotient aus CD4-positiven T-Helferzellen und CD8-positiven zytotoxischen T-Killerzellen
CDC	Centers for disease control and prevention, US-amerikanische Gesundheitsbehörde
CLIA	Chemiluminescence immunoassay, deutsch Chemilumineszenz-Immunassay
CMV	Cytomegalievirus, Cytomegalievirus, auch Humanes Herpes-Virus 5
CNB	core needle biopsy (deutsch Stanzbiopsie)
CRP	C-reaktives Protein, in der Leber synthetisierter Entzündungsparameter (
DNA	Deoxyribonucleic acid, dt. Desoxyribonukleinsäure
EA	early antigen, deutsch Frühes Antigen; Bestandteil des Epstein-Barr-Virus
EBNA	Epstein Barr nuclear antigen, deutsch EBV-spezifisches nukleäres Antigen; Bestandteil des Epstein-Barr-Virus
EBV	Epstein-Barr-Virus, humanes Herpesvirus 4 (HHV4)
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FDZ	Follikuläre dendritische Zelle
FNA	European Society for Medical Oncology, fine needle aspiration (deutsch Feinnadelaspiration), Feinnadelaspiration

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

FNB	Feinnadelbiopsie
ft3	freies Trijodthyronin, Schilddrüsenhormon
ft4	freies Thyroxin, Schilddrüsenhormon (Prohormon von Trijodthyronin)
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HAV	Hepatitis A-Virus
HBs-Ag	Hepatitis B-Surface Antigen
HCV	Hepatitis C
HHV	Humanes Herpesvirus
HIV	Human immunodeficiency virus (deutsch Humanes Immundefizienz-Virus)
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – German Modification
IDZ	Interdigitierende dendritische Zellen
<i>IFN-<math>\gamma</math></i>	Interferon $\gamma$
IFT	Immunfluoreszenz-Assay
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL-6	Interleukin-6, proinflammatorisches Zytokin
LAP	Lymphadenopathie
LDH	Laktat-Dehydrogenase, wird im Serum als Zellzerfallsparameter bestimmt
LK	Lymphknoten
MHC	major histocompatibility complex; Oberflächenproteine auf Zellen, die zur Präsentation von Antigenfragmenten genutzt werden
MOTT	mycobacteria other than tuberculosis, deutsch Mykobakterien, bei denen es sich nicht um <i>M. tuberculosis</i> sowie <i>M. leprae</i> handelt
Nll	Nodi lymphatici (deutsch Lymphknoten)
Parotis	Ohrspeicheldrüse
PCR	Polymerase chain reaction (dt. Polymerase-Kettenreaktion)
Pharynx	Rachen
PPD	Purified protein derivative = PPD-Test (deutsch Mendel-Mantoux-Test), Screening-Test auf Tuberkulose
PTH	Parathormon, Nebenschilddrüsenhormon, an der Regulation des Kalziumhaushalts beteiligtes Hormon
QFT	QuantiFERON-TB Gold in Tube Test

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonucleic acid, dt. Ribonukleinsäure
RPR	<i>Siehe</i> Rapid plasma reagin (RPR-Titer-Bestimmung als Screeningtest auf Syphilisinfektion durch Nachweis von Antikörpern gegen durch von T. pallidum infizierten Körperzellen produzierte Antigene)
SEB	surgical excision biopsy (deutsch chirurgische Exzisionsbiopsie)
SL-Ratio	short axis-to-long axis ratio, Verhältnis von kurzer zu langer Achse eines Lymphknotens
STD	Sexually Transmitted Disease (deutsch sexuell übertragbare Erkrankung)
STIKO	Ständige Impfkommission
Tg-AK	Thyreoglobulin-Antikörper
TPIgA	Toxoplasma gondii-IgA-Index (grenzwertig von 0-2, erhöht >2, stark erhöht >10)
TPIgG	Toxoplasma gondii-IgG (in IU/ml)
TPIgM	Toxoplasma gondii-IgM (in IU/ml)
TPO-AK	Thyreoperoxidase-Antikörper
TPPA	Treponema pallidum particle agglutination assay, deutsch Treponema-pallidum-Partikel-Agglutination
TRAK	TSH-Rezeptor-Autoantikörper
TSH	Thyreotropin, Schilddrüsen stimulierendes Hormon des Hypophysenvorderlappens
V.	Vena (deutsch Vene)
VCA	virus capsid antigen; Bestandteil des Epstein-Barr-Virus
VlsE	Variable protein Like Sequence Expressed

## 11. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt zu allererst Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Martin Canis, Direktor der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München und Herrn Prof. Dr. med. Alexander Berghaus, ehemaliger Direktor der Klinik, dafür, dass sie die Anfertigung der vorliegenden Arbeit an ihrer Klinik möglich machten.

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. John-Martin Hempel, Leitender Oberarzt und stellvertretender Direktor der Klinik, für die freundliche Überlassung des Themas und die unermüdliche Betreuung, die unterstützenden Ideen und die motivierenden Worte. Seine konstruktiven Lösungsvorschläge hatten ganz maßgeblichen Anteil am Gelingen dieser Arbeit – vielen Dank dafür.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an Herrn Michael Schmidt vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der LMU für die stets äußerst kompetente, geduldige und lösungsorientierte Herangehensweise an alle meine Fragen, die mit der statistischen Aufarbeitung dieser Arbeit zusammenhängen.

Ausgesprochen dankbar bin ich meiner Ehefrau, die zu jedem Zeitpunkt hinter mir stand und durch ihr motivierendes und aktivierendes Auftreten einen nicht zu unterschätzenden Anteil daran hat, dass diese Arbeit gelingen konnte. Vielen Dank, dass du gemeinsam mit mir durch diese entbehrungsreiche Zeit gegangen bist.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Geschwistern und insbesondere meinen Eltern Birgit und Franz danken. Ihr beide habt meine Entscheidungen immer mitgetragen und mir diesen ganzen Weg erst möglich gemacht. Vielen Dank für alles.

## 12. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

*Stellenwert der serologischen Diagnostik bei Patienten mit  
Lymphknotenvergrößerung im Kopf-/Halsbereich*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ergoldsbach, den 03.12.2022

Arnulf Mühlbauer