

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Mikrosonografische Merkmale von benignen und malignen
Lymphknotenschwellungen
Ein Vergleich der präoperativen Sonografie mit der Histopathologie

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Corinna Köhne aus Hildesheim
Magdeburg 2017

Dokumentationsblatt

Bibliografische Beschreibung: Köhne, Corinna: Mikrosonografische Merkmale von benignen und malignen Lymphknotenschwellungen. Ein Vergleich der präoperativen Sonografie mit der Histopathologie. – 2017. – 76 Bl., 20 Abb., 7 Tab., 3 Anl.

Kurzreferat: Die hochauflösende Sonografie ist heute die bildgebende Modalität der Wahl, um an der Körperoberfläche und darunter gelegene Strukturen verlässlich zu beurteilen. Ultraschall ist der Goldstandard zur Darstellung von Lymphknotenschwellungen (LKS). Für eine sichere Diagnose müssen diese gegebenenfalls histologisch durch Feinnadelpunktion oder Gewebeentnahme gesichert werden. In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob die hochauflösende Sonografie in Korrelation mit sonomorphologischen Kriterien eine bessere Unterscheidung von benignen und malignen LKS erreicht. Sollte dies möglich sein, könnten unnötige invasive Untersuchungen vermieden und eine entsprechende Therapie schneller eingeleitet werden.

In dieser Arbeit wurden 5 metrische und 23 nichtmetrische (Synonym: ordinale) – d. h. visuell definierte und beurteilte – mikrosonografische Merkmale an über 100 LK auf ihre diagnostische Verwertbarkeit geprüft. Darunter waren benigne LKS, Lymphome und Metastasen. Es konnte gezeigt werden, dass die Korrelation von sonografischen und histopathologischen Merkmalen zur korrekten Diagnosestellung beiträgt. Mithilfe metrischer Parameter konnte die Unterscheidung benignen und malignen LKS signifikant verbessert werden. Das effektivste Kriterium war die *kürzeste Achse* eines LK. Demgegenüber erwiesen sich viele ordinale Parameter als nicht signifikant. Sechs dieser Merkmale waren jedoch signifikant: 1. *hyperechogener Hilus*, 2. *abgrenzbarer Hilus*, 3. *Durchblutung des Hilus*, 4. *hyperechogen*, 5. *sehr hypoechogen* sowie 6. die sogenannten *Ausläufer*: noduläre Fortsätze in das umgebende Gewebe bzw. Kapseldurchbrüche. Bezogen auf die histologische Diagnose betragen die Sensitivität und Spezifität ordinaler und metrischer sonografischer Eigenschaften lediglich 76,6 % bzw. 76,9 %. Aufgrund dieses unbefriedigenden Ergebnisses wurde eine zweite Beurteilung durchgeführt. Diese enthielt 5 metrische und 6 ordinale Parameter, letztere beurteilbar mit jeweils 1 bis 3 Punkten. Als Ergebnis zeigte sich, dass der *Hilus* das beste Merkmal war. Alle weiteren Parameter waren hoch signifikant. Durch multivariate Analysen konnte ein Score entwickelt werden, der eine noch bessere Testgüte aufwies. In diesen Score flossen folgende 5 Parameter ein: 1. *LK-Hilus*, 2. *Hilus-Gesamtparenchym-Relation*, 3. *kürzeste Achse*, 4. *längste Achse* und 5. *S/L-Ratio*. Sensitivität und Spezifität betragen in der zweiten Auswertung 94,1 % bzw. 100 %.

Schlüsselwörter: Sonografie, Mikrosonografie, Lymphknoten, Dignität, Lymphom.

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt.....	II
Schlüsselwörter: Sonografie, Mikrosonografie, Lymphknoten, Dignität, Lymphom. ...	II
Abkürzungsverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
1 Einführung.....	1
1.1 Anatomie des intakten Lymphknotens	3
1.2 Literaturübersicht: Sonografie von Lymphknotenvergrößerungen	4
1.2.1 In-vivo-Sonografie.....	4
1.2.1.1 Wichtigste sonomorphologische Faktoren benigner LKS ..	4
1.2.1.2 Kennzeichen von Malignität.....	6
1.2.1.3 Weitere Sonografische Modalitäten.....	8
1.2.2 In-vitro-Sonografie und Histologie, Korrelation bei LKS	8
1.3 Zielstellung der Arbeit	10
2 Material und Methoden.....	11
2.1 Patienten und Präparate (Lymphknotensonografien)	11
2.2 Praktische Durchführung: Sammlung der Sonografien, Datenverarbeitung	11
2.3 Statistische Analysen.....	12
2.3.1 Univariate Analysen – Tests zu Sensitivität und Spezifität einzelner Parameter	13
2.3.2 Multivariate Analysen – Berechnung eines Scores zur Lymphknotenbefundung.....	14
3 Ergebnisse	15
3.1 Beschreibung der erhaltenen Daten	15
3.1.1 Verteilung der pathologischen Befunde	15
3.1.2 Beschreibende Analyse benigner und maligner LKS	16
3.1.2.1 Sonogramme: Bewertung, Histologie und Bildkommentar .	24
3.1.2.1.1 Regelhaft aufgebauter Lymphknoten	25
3.1.2.1.2 Reaktiv-hyperplastischer Lymphknoten.....	26
3.1.2.1.3 Benigne Lymphknotenschwellung	27
3.1.2.1.4 klassisches Hodgkin-Lymphom.....	28
3.1.2.1.5 M. Hodgkin, noduläre Sklerose (I).....	29

3.1.2.1.6	M. Hodgkin, noduläre Sklerose (II)	30
3.1.2.1.7	M. Hodgkin, noduläre Sklerose (III)	31
3.1.2.1.8	diffuses, großzelliges B-Zell-Lymphom (I) ...	32
3.1.2.1.9	diffuses, großzelliges B-Zell-Lymphom (II) ..	33
3.1.2.1.10	diffuses, großzelliges B-Zell-Lymphom (III) .	34
3.1.2.1.11	Malignes Melanom	35
3.1.2.1.12	papilläres Schilddrüsenkarzinom.....	36
3.1.2.1.13	Metastase: Oropharynxkarzinom	37
3.1.2.1.14	Metastase: verhornendes Plattenepithelkarzinom	38
3.1.2.1.15	Metastase, a. e. eines hepatozellulären Karzinoms (HCC)	39
3.2	Ergebnisse der ersten explorativen Analyse	40
3.3	Ergebnisse der zweiten explorativen Analyse.....	41
3.4	Ergebnisse multivariater Analysen.....	44
4	Diskussion.....	48
4.1	Diskussion der Methoden der ersten Auswertung	49
4.2	Diskussion der Methoden der zweiten Auswertung	50
4.3	Diskussion der untersuchten Parameter in Bezug zur Literatur	53
4.4	Diskussion früherer Scoringsysteme in der Literaturübersicht	57
4.5	Ausblick	58
5	Zusammenfassung.....	60
6	Literaturverzeichnis	61
	Anlagen	67
	Danksagung	70
	Ehrenerklärung	71
	Darstellung des Bildungsweges.....	72

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AUC	area under the curve
B-Mode	von englisch b = brightness modulation, sonografische Information in Grauwerten
CEUS	contrast enhanced ultrasound: kontrastmittelverstärkte Sonografie
CT	Computertomografie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V.
FNP	Feinnadelpunktion
HCC	hepatozelluläres Karzinom
Hilus-Gp-Relation	Hilus-Gesamtparenchym-Relation
HR-CT	Hochauflösende Computertomografie
J	Jahre
LK	Lymphknoten
LKS	Lymphknotenschwellung(-en)
M	männlich
M.	Morbus
MHz	Megahertz
MRT	Magnetresonanztomografie
PET-CT	kombinierte Positronenemissionstomografie-Computertomografie
ROC	receiver operating characteristic
Tab.	Tabelle
W	weiblich

Begriffserläuterungen, Erklärungen:

Hochauflösende Sonografie (synonym Mikrosonografie): Ultraschall mit Bildinhalten < 1 mm

Akustische Impedanz: Das Produkt aus Schallgeschwindigkeit und Gewebedichte

Elastografie: Verhärtete Gewebe, wie z. B. maligne Tumoren, werden über Dehnungswerte farblich sichtbar gemacht

Lymphom: Der Begriff Lymphom wird im engeren Sinne auf maligne Lymphome angewandt

Gendererklärung:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird darauf verzichtet, jeweils die weibliche und die männliche Bezeichnung zu verwenden. Soweit neutrale oder männliche Bezeichnungen verwendet werden, sind darunter jeweils weibliche und männliche Personen zu verstehen.

Anlage: 2 Tabellen, ROC-Kurven.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1: Schema eines Lymphknotens	3
Abb. 3.1: Prozentuale Verteilung der Lymphknotenentitäten.....	15
Abb. 3.2: Beispielhafte Skizzen für 1. benigne vergrößerten Lymphknoten (oben links), 2. Lymphom (oben rechts), 3. metastatisch befallenen Lymphknoten (unten links), 4. Lymphknotenschwellung bei HIV- Infektion.....	20
Abb. 3.3: Typische Punktverteilung von benignen Lymphknoten, Lymphomen und Metastasen.....	23
Abb. 3.4: LK 24: Regelmäßig aufgebauter Lymphknoten	25
Abb. 3.5: LK 98: Reaktiv-hyperplastischer Lymphknoten	26
Abb. 3.6: LK 9: Benigne Lymphknotenschwellung.....	27
Abb. 3.7: LK 44: klassisches Hodgkin-Lymphom.....	28
Abb. 3.8: LK 61: M. Hodgkin, noduläre Sklerose (I).....	29
Abb. 3.9: LK 66: M. Hodgkin, noduläre Sklerose (II).....	30
Abb. 3.10: LK 97: M. Hodgkin, noduläre Sklerose (III).....	31
Abb. 3.11: LK 20: diffuses, großzelliges B-Zell-Lymphom (I).....	32
Abb. 3.12: LK 114: diffuses, großzelliges B-Zell-Lymphom (II).....	33
Abb. 3.13: LK 96: diffuses, großzelliges B-Zell-Lymphom (III).....	34
Abb. 3.14: LK 94: Malignes Melanom.....	35
Abb. 3.15: LK 32: papilläres Schilddrüsenkarzinom	36
Abb. 3.16: LK 13: Metastase: Oropharynxkarzinom	37
Abb. 3.17: LK 71: Metastase: verhornendes Plattenepithelkarzinoms.....	38
Abb. 3.18: LK 68: Metastase, a. e. eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) Metastase, a. e. eines hepatozellulären Karzinoms (HCC)	39
Abb. 3.19: Beispiel zur Anwendung des Scores	47

Tabellenverzeichnis

Tab. 3.1: histologische Diagnosen und ICD-10	16
Tab. 3.2: Kriterien der ersten Untersuchung	19
Tab. 3.3: Kriterien der zweiten Untersuchung.....	22
Tab. 3.4: Signifikanzniveaus messbarer Parameter der ersten explorativen Analyse.....	40
Tab. 3.5: Signifikanzniveaus der zweiten explorativen Analyse.....	42
Tab. 3.6: Sensitivität und Spezifität der Parameter der zweiten explorativen Analyse.....	44
Tab. 3.7: Sensitivität und Spezifität abhängig vom statistischen Verfahren.....	45

1 Einführung

Nichtinvasive bildgebende Verfahren sind im Rahmen der Diagnostik und Nachsorge von malignen und raumfordernden Prozessen unverzichtbarer Bestandteil geworden. Die Sonografie ist die Modalität der Wahl für oberflächennahe Strukturen, die hiermit besonders gut dargestellt werden können. Sie zeichnet sich durch moderaten Zeitaufwand, niedrige Kosten und schnelle Verfügbarkeit aus. Fehlende Strahlenexposition macht dieses Verfahren risikofrei. Mit modernen Geräten, die derzeit in der Praxis Schallfrequenzen von 12 bis 22 MHz ermöglichen, werden Schallfelder unter 1 mm Dicke abgebildet. Mit dem für die Aufnahmen der vorliegenden Arbeit zumeist genutzten Gerät wurden eigens gemessene Schichtdicken von 400 bis 500 µm erreicht [1]. Diese Auflösung ist allerdings nur oberflächennah gegeben. Daher beziehen sich die vorliegenden Ergebnisse vor allem auf den Einsatz bei zervikal, axillär und inguinal gelegenen Lymphknoten (LK). Als nachteilig gilt bei der Sonografie gegenüber anderen radiologischen Verfahren wie Magnetresonanztomografie (MRT) oder Computertomografie (CT), dass sich qualitative Unterschiede durch die jeweilige Erfahrung des Untersuchers deutlicher abzeichnen können.

Zumeist wird die Sonografie im B-Mode verwendet. Es handelt sich dabei um die Abbildung der sonografischen Information mittels Grauwertdarstellung. Der Reflexionsgrad eines Mediums – und damit seine Helligkeit – hängt von den Wellenwiderständen ab [2]. Besonders reflektogen sind Übergänge zwischen Substanzen mit großen Impedanzunterschieden. Flüssigkeiten sind aufgrund des geringen akustischen Reflexionsgrades *hypo-* oder *anechogen*, sie erscheinen im Sonogramm dunkel. *Hyperechogene* Effekte werden durch Medien mit höherer akustischer Impedanz ausgelöst. Gewebe wie Knochen, dichtes Bindegewebe und Luft reflektieren und streuen Ultraschallwellen, sodass diese Materialien hell abgebildet werden. Die Vaskularisation kann mittels der Farbdoppler-Modalität sichtbar gemacht werden. Hierdurch wird die farbkodierte Darstellung von Blutflussrichtung und Geschwindigkeit in Gefäßen farbkodiert ermöglicht. Dies kann durch den Einsatz eines Echosignalverstärkers („Ultraschallkontrastmittel“) noch verbessert werden und wird als *contrast enhanced ultrasound* (CEUS) bezeichnet (Synonym: CECD, contrast enhanced color doppler) [2].

Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit einer dynamischen Bildgebung – auch ohne Kontrastmittel. Hierbei können Details des intranodulären Blutflusses in Form von aus Videoclips extrahierten Einzelbildern dargestellt und eingehend geprüft werden.

Wie in einer Vorläuferstudie beschrieben [1], lassen sich heute durchaus sonomorphologische Korrelate zu den Gewebestrukturen aufzeigen, die bislang meist nur in den histopathologischen Untersuchungen erkennbar gewesen waren. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, diese sehr unterschiedlichen Strukturen des normalen und des pathologischen Gewebsaufbaus von Lymphknoten anhand einer größeren Fallzahl von 103 benignen und

malignen Lymphknotenschwellungen mithilfe der hochauflösenden Nahfeldsonografie genauer darzustellen, zu differenzieren und zu bewerten.

1.1 Anatomie des intakten Lymphknotens

Um die sonografischen Abbildungsmöglichkeiten von Lymphknotenvergrößerungen besser zu verstehen, wird kurz die Anatomie und Funktion dieses Systems dargestellt. Es handelt sich um immunologisch wichtige Filterstationen, in die reife B- und T-Zellen einwandern. Diese vermehren sich nach Kontakt mit Antigen, das über die *Vasa afferentia* einfließen kann, und rezirkulieren durch das *Vas efferens* in den Körper. Das Schema in Abbildung (Abb.) 1.1 zeigt die wichtigsten Strukturen, die überwiegend mikrosonografisch erkennbar sind.

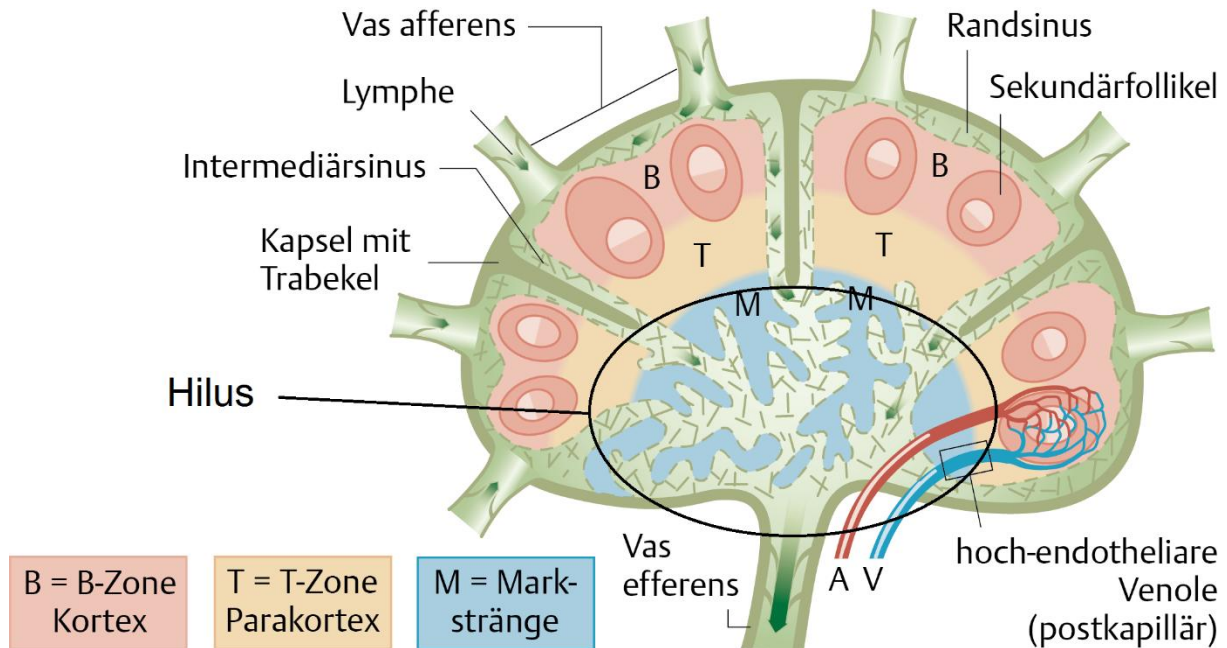


Abb. 1.1: Schema eines Lymphknotens (modifiziert nach [3])

Aus der Peripherie des Körpers drainierte Substanzen passieren als ersten Streckenabschnitt die *kortikalen Sinus* (Randsinus), die unter der *Kapsel* liegen. Durch Kontakt mit den angrenzenden, in Primärfollikeln angeordneten B-Lymphozyten kann es zu einer antigenen Reaktion und Aktivierung von B-Lymphozyten kommen. Es entstehen *sekundäre Follikel*, die im histologischen Schnittbild hell erscheinen, sonografisch dagegen als hypoechogener *Parakortex* dargestellt werden [4]. Die Lymphe wird weiter über die *intermediären* und die *medullären Sinus* geleitet, die zusammen mit *Vas efferens*, *Arterie* und *Vene* den *Hilus* bilden [3].

1.2 Literaturübersicht: Sonografie von Lymphknotenvergrößerungen

Die Sonografie von Lymphknotenschwellungen (LKS) zur Beurteilung der Dignität wird regelhaft primär im B-Mode-Verfahren durchgeführt. Sie wird ergänzt durch die Farbdoppler-Sonografie, ohne und mit Ultraschall-Kontrastmittel, sowie die Elastografie. Die Farbdoppler-Sonografie ermöglicht die Bestimmung des Vaskularisationsmusters eines LK.

Das Problem einer sicheren sonografischen Dignitätsbeurteilung, d. h. der sicheren Differenzierung von benignen und malignen Lymphknotenschwellungen, besteht nach wie vor. Berücksichtigt man neuere Untersuchungen mit Hochleistungsgeräten bei Anwendung von Transducern von 11 bis 22 MHz Schallfrequenz, bezogen auf ein an malignen und benignen Fällen etwa gleichmäßig verteiltes Patientengut, finden sich Werte für die Sensitivität zwischen 45,2 % [5] und 98 % [6] sowie für die Spezifität zwischen 59 % [6] und 100 % [7]. Die Schwankungen sind somit sehr hoch. Am häufigsten wurden in bisherigen Arbeiten die Merkmale *kortikale Dicke*, *Vaskularisationsmuster*, *Größenparameter*, *Form*, *Begrenzung*, *Echogenität*, *Echomuster*, *Hilusreflektion* und *Kapseldurchbrüche* berücksichtigt. Bisher konnte kein Verfahren entwickelt werden, das sonografisch sicher und reproduzierbar zwischen benignen und malignen LKS unterscheidet. Schwierigkeiten ergeben sich vor allem aus dem Umstand, dass LKS durch eine Vielfalt von pathologischen Einflüssen hervorgerufen werden können. Dazu gehören neben akuten, subakuten und chronischen Entzündungen durch zahlreiche Viren, Bakterien und Pilze unspezifische, spezifische und granulomatöse Entzündungsformen. Toxine und radiochemische Noxen kommen als nichtinfektiöse Ursachen infrage. Sie alle weisen sonografische Besonderheiten auf. Infolge ihrer speziellen Ultraschallmorphologien muss auch in diesen Fällen Malignität mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Nachfolgend werden anhand des aktuellen Schrifttums zunächst typische Muster benigner und anschließend maligner LKS dargestellt.

1.2.1 In-vivo-Sonografie

1.2.1.1 Wichtigste sonomorphologische Faktoren benigner LKS

Reaktive Prozesse durch Viren-, Bakterien- oder Pilzinfektionen führen durch die Vermehrung von Lymphozyten regelhaft zu einer reaktiven Hyperplasie des Lymphknotens. Hierdurch bleibt der *Hilus* in seiner typischen anatomischen Position und Formation überwiegend erhalten und lässt sich sonografisch sicher nachweisen (vgl. Abb. 3.2, Seite 20, 1. Skizze: benigne vergrößerter Lymphknoten). Als Korrelat dieser zentralen, hyperechogenen, bandförmigen Struktur galten in den mehr als 20 Jahre zurückliegenden Arbeiten flüssigkeitsge-

füllte medulläre Sinus, die als akustische Signalgeber fungieren und Schallwellen reflektieren [8] [9] [10]. Der orthotope Hilus gilt insbesondere bei Knoten > 5 mm als Zeichen der Gutartigkeit [11] [12]. Dies lässt sich jedoch nicht ausnahmslos belegen: Kuna et al. untersuchten eine beachtliche Anzahl von insgesamt 578 Lymphknoten bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und fanden nur in etwa einem Drittel der 296 zytologisch benignen LKS einen hyperechogenen Hilus [13]. Choi et al. maßen bei 313 Lymphknoten von Brustkrebspatientinnen bezogen auf das Kriterium *Anwesenheit eines Hilus* eine Spezifität von 94,6 %, jedoch nur eine Sensitivität von 24,5 % [14]. In einer Arbeit von Song et al. an 205 Mammakarzinompatientinnen wurde die Relation der Fläche von Hilus und Kortex zueinander untersucht [15]: Positiv für Malignität wurde ein Verhältnis des Kortex zum Hilus ≥ 2 gewertet. Die Sensitivität und der positive prädiktive Wert lagen bei je 94,1 % und waren damit anderen Kriterien überlegen, nämlich der L/T-Ratio (= Verhältnis longitudinaler zu transversaler Achse) und dem Durchblutungsmuster.

Eine aufschlussreiche aktuellere Arbeit an ausschließlich benignen Knoten, insbesondere zur Morphologie des Hilus, stammt von Stramare et al.: Sie untersuchten je 49 inguinale, axilläre und cervikale Lymphknoten [16]. Außer bei 7 cervikalen Knoten fand sich bei allen ein Hilus, jedoch waren die Hili nicht immer hyperechogen. Mehr als zwei Drittel der axillären Lymphknoten zeigten ein hypoechogenes zentrales Reflexionsverhalten. Auch wurde in dieser Studie deutlich, dass die Lymphknotengröße als Einzelkriterium für Gut- bzw. Bösartigkeit nicht ausreichend, allenfalls hinweisend sein kann, da die Region für die physiologische Größe von Lymphknoten ausschlaggebend ist. So kann der normale longitudinale Durchmesser zwischen cervikalen und axillären Lymphknoten um 4 bis 10 mm abweichen. Andere Studien bestätigen die Schwierigkeit einer korrekten Diagnosefindung mittels Größenparametern und weisen unterschiedliche Cutoff-Werte als Differenzierungskriterium zur Malignität aus [17] [18] [19] (vgl. Seite 53, Kapitel 4.3 Diskussion der untersuchten Parameter in Bezug zur Literatur). Die Signifikanz für das Kriterium *Durchmesser* nimmt jedoch mit der Größe des untersuchten Lymphknotens zu; Kuna et al. konnten bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom erst ab 10 mm Durchmesser eine Signifikanz für die Unterscheidung zwischen benignen und malignen LKS nachweisen [13]. Anhand der S/L-Ratio (short-to-length-Ratio, Verhältnis der Seitenlängen – invers zu L/T-Ratio) kann die Form bestimmt werden. Knoten mit einer S/L-Ratio < 0,5 sind eher oval, solche mit einer S/L > 0,5 sind rundlicher. Ovale LK gelten als benigne, runde eher als maligne, allerdings ist auch dieses Merkmal als Einzelkriterium nicht ausreichend zuverlässig [12] [14] und insbesondere bei kleinen Knoten sogar sehr unsicher [20]. Ein mittels Color-Doppler-Modalität darstellbares regelmäßiges, hiläres Vaskularisationsmuster – auch ohne Hiluszeichen im Grauwertbild – gilt als gutartiges Gefäßmuster, während unregelmäßiger nichthilärer Blutfluss auf Neoplasien hindeutet [4] [21] [22] [23] [24].

1.2.1.2 Kennzeichen von Malignität

Der Verlust des Lymphknotenhilus ist laut Cho et al. bei metastatischem Befall ein eher spätes Zeichen [25]. Deutlich früher kam es in dieser Studie an 190 Brustkrebspatientinnen zu einer Verdickung des Kortex. Als Cutoff-Wert werden 2,5 mm genannt, womit eine Sensitivität und Spezifität von 85,4 % bzw. 78 % gemessen wurden. Eine Arbeit von Lee et al., ebenfalls an einer größeren Anzahl von Brustkrebspatientinnen durchgeführt, konstatierte Malignität ab einer kortikalen Dicke von 3,8 mm, die Sensitivität betrug 56,3 % und die Spezifität 92,3 % [26]. Als Ursache für kortikale Dickenzunahme gilt die Einwanderung von Tumorzellen über die Vasa afferentia in die kortikalen Sinus [15]. Ebenso wird angenommen, dass der Verlust des Hilus aus verschlossenen medullären Sinus resultiert [27].

Steinkamp et al. untersuchten an Patienten mit Plattenepithelkarzinom zur Diagnosestellung von metastatisch befallenen Lymphknoten Kapseldurchbrüche [28]. Als solche galten Infiltrationen aus dem LK-Inneren in umliegendes Gewebe und Gefäße. Ihre Untersuchungen erbrachten eine Spezifität von 81,8 % und eine Sensitivität von 78,6 %. Falsch-negative Befunde wurden durch ausschließlich mikroskopisch sichtbare Kapseldurchbrüche begründet. Bekannt ist ebenfalls, dass Mikrometastasen im Parenchym sonografisch nicht detektiert werden können und somit die Rate falsch-negativer Befunde erhöhen [29].

Bestimmte Karzinome weisen charakteristische Echomuster auf [33]. In metastatischen Absiedlungen wiederum können entsprechende Texturmerkmale Hinweise auf das Ursprungsgewebe geben. So können z. B. Schilddrüsenkarzinome Kalzifikationen verursachen, die in einem vergrößerten Lymphknoten typischerweise als hyperechogene Areale, gegebenenfalls mit Schallschattenbildung, sonografisch dargestellt werden können [13] [30]. Da Verkalkungen auch in gutartigen Lymphknoten vorkommen, ist dies jedoch ein unspezifischer Parameter [31]. Zystische Metastasen von papillären Schilddrüsenkarzinomen fallen durch eine komplexe Echostruktur mit verdicktem Randwall, knotiger Binnenstruktur und innerer Septierung auf [4] [32]. Kessler et al. konnten zystische Veränderungen in cervikalen Lymphknoten mit 90-prozentiger Sicherheit Metastasen eines papillären Schilddrüsenkarzinoms zuordnen [33].

Einen Sonderfall für maligne LKS stellt das hypo- bis anechogene Bild von Melanomen dar, das lange Zeit als Korrelat von Nekrosen galt. Eine Studie von Catalano et al. widerlegte diese Annahme weitgehend: Die Vaskularisation von 58 LKS wurde analysiert und größtenteils als durchgängig erfasst, sodass das Vorhandensein von Nekrosen in den wenig echo-genen Arealen sehr unwahrscheinlich war. Ein Vergleich mit der Histopathologie untermauerte diesen Befund. Als Ursache für die geringe bis fehlende Echogenität von Melanomen und deren Metastasen wurde der hohe Melaningehalt postuliert [34]. Klinische Bedeutung

erhalten diese echofreien Areale (EFI = echo free islands) laut Voit et al. als Prädiktor für Melanommetastasen [35].

In Kombination mit Feinnadelpunktion (FNP) kommt der Sonografie Bedeutung als Methode zur Selektion von Patienten mit Metastasen zu, die einer kompletten Lymphknotendisektion zugeführt werden sollten. Voit et al. hatten in einer Studie an Melanompatienten durch präoperativen Ultraschall und FNP 65 % der Metastasen feststellen können, die später in der Sentinel-Node-Biopsie diagnostiziert wurden. Als effektivste Kriterien zeigten sich hier *periphere Perfusion*, *Verlust des zentralen Echos* und *Ballonform des Lymphknotens*. Interessanterweise stellten sich diese Kriterien auch als unabhängige Prognosekriterien für das Überleben von Patienten heraus. Trotz der Verwendung von hohen Frequenzen bis zu 14 MHz lagen Sensitivität und Spezifität bezüglich der Identifizierung von Metastasen bei Anwendung der oben genannten Kriterien lediglich bei 82 % bzw. 80 %. Somit könnte durch gute Vorhersagbarkeit einer metastatischen Absiedlung mittels Ultraschallmethoden eine invasivere und kostspielige Sentinel-Node-Biopsie umgangen werden [36] [37].

Lymphome werden in Studien für gewöhnlich als Subkategorie maligner Knoten aufgefasst und hinsichtlich der Unterscheidung zu Metastasen nicht getrennt untersucht. Zwischen beiden bestehen Ähnlichkeiten: Lymphome sind ebenfalls eher rund und häufig ist auch der Hilus nicht mehr abgrenzbar. Im Color-Doppler-Verfahren zeigt sich, dass Lymphome sowohl hiläre als auch periphere Mehrdurchblutung zeigen; hiläre Vaskularisation findet sich bei Metastasen seltener [24] [38]. Lymphomatöse LKS fallen bezüglich des Echomusters vorwiegend durch Hypoechogenität auf [39], jedoch ist eine in älteren Arbeiten beschriebene, „pseudozystische“ Erscheinung mit posteriorer „Schallverstärkung“ bei Non-Hodgkin-Lymphomen seltener, wenn höherfrequente Schallköpfe verwendet werden [40]. Bei dieser Lymphomgruppe konnte dagegen häufig ein „mikronoduläres“ Muster dargestellt werden. Heterogenität ist sowohl bei Hodgkin- als auch bei Non-Hodgkin-Lymphomen zu finden und ermöglicht somit keine Unterscheidung.

Besonders interessant für die Sonomorphologie von Lymphomen sind die histopathologischen Ergebnisse von Tataroglu [41]. Er konnte zeigen, dass der Fibrosierungsgrad die Unterscheidung verschiedener Lymphomsubtypen ermöglichen könnte. Mastzellen sind laut Tataroglu in gemischtzelligen Hodgkinlymphomen am häufigsten; die prozentuale Fläche der Fibrose ist im Subtyp der nodulären Sklerose am höchsten. Es fand sich eine starke Korrelation zwischen Fibroseareal und Mastzellzahl, sodass möglicherweise der Fibrosierungsgrad in Lymphomsubtypen differiert und die Anzahl der Mastzellen in fibrosierten Lymphomen erhöht ist. Da Fibrosierungen und bindegewebige Septen im Ultraschall hyperechogen sind [1], zeigt sich hier bereits ein wichtiger differentialdiagnostischer Ansatz für ein mögliches Unterscheidungsmerkmal mittels Sonografie.

1.2.1.3 Weitere sonografische Modalitäten

Für die Evaluation des Gefäßmusters und der Vaskularisation werden das Color-Doppler-, Power-Doppler- und 3D-Power-Doppler-Verfahren verwendet [21].

Die Gefäßdarstellung von LK lässt sich mit Hilfe eines Echosignalverstärkers verbessern: Schröder verglich die bildgebenden Verfahren CEUS, CT und MRT zur Beurteilung der Vaskularisation und Größe von LKS bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus. Mit CEUS konnte die Vaskularisation am besten beurteilt werden [42].

Mittlerweile wird CEUS auch angewandt, um Sentinel-Lymphknoten zu detektieren [43] [44]. Mittels Elastografie wird die Steifigkeit von Gewebe geprüft. Sie soll die Frühdiagnose von Metastasen erlauben [45]: In einer Studie von Alam et al. aus dem Jahre 2008 betrug Sensitivität und Spezifität dieser neueren Methode 83 % bzw. 100 % bei der Erkennung von Metastasen, mittels B-Mode-Ultraschall wurden dagegen 98 % Sensitivität und nur 59 % Spezifität erreicht [6].

Ein Prozess zur Spektralanalyse von Ultraschallbildern wird Quantitative Ultrasound (QUS) genannt. Hierbei erfolgt eine computergestützte Frequenzanalyse von Ultraschallbildern, die den subjektiven Faktor der Untersucherabhängigkeit beim Ultraschall umgeht. Gewebe können anhand von Frequenzmustern unterschieden werden. Feleppa et al. führten dieses Verfahren an LK *in vitro* durch und erhielten 0,97 als Wert für die ROC-Kurve [46].

1.2.2 In-vitro-Sonografie und Histologie, Korrelation bei LKS

Eine von K. Mohnike durchgeführte systematische Korrelation von mikrosonografischer Morphologie und Histopathologie bildete die Grundlage für die in dieser Arbeit ermittelten sonografischen Kriterien [1]. Mit einer Schichtdicke von 500 µm wurden sonografisch und histologisch isotope Merkmale verglichen. Dazu wurden Sonogramme von LK *in vivo*, nach Exstirpation *in vitro* und in gleichem Abstand und in gleicher räumlicher Orientierung aufgearbeitete histopathologische Schnitte herangezogen. Die Sonogramme wurde jeweils mittels eines 12 bis 14 MHz-Breitband-Schallkopfes erzeugt. Die hierdurch erreichte Ortsauflösung von max. 200 µm erlaubte es unter anderem, Kollagenfasern vor einem (z. B. an Lymphozyten) zellreichen liquiden Hintergrund sonografisch zu charakterisieren. Es zeigte sich, dass hierdurch der nodulär sklerosierende Subtyp des M. Hodgkin von anderen Neoplasien bereits mikrosonografisch abgrenzbar ist. Ferner konnte belegt werden, dass die Struktur von Non-Hodgkin-Lymphomen von einem echoarm homogenen Muster abweichen kann, wenn der LK durch pathologische Gefäße und Einblutungen verändert ist. Metastasen waren in dieser Untersuchung häufig inhomogen, da sie verschiedene Komponenten wie Nekrosen, Kalzifikationen oder eine Verhornung aufwiesen, deren ausgelöstes akustisches Signal sehr

inhomogen ist und vom Differenzierungsgrad der entarteten Zellen abhängt. In benignen LKS zeigte sich dagegen eine erhaltene, reguläre LK-Architektur, die sich typischerweise durch einen zentralen, echoreichen Hilus und ein echoarmes Stroma auszeichnet.

1.3 Zielstellung der Arbeit

Die Sonografie wird derzeit angewendet, um vergrößerte Lymphonoduli zu lokalisieren und ggf. einer FNP oder Exstirpation zuzuführen. Zur Dignitätsbeurteilung ist die histologische Sicherung der Goldstandard. Die Literaturübersicht zeigt, dass es bereits viele Ansätze gibt, den Stellenwert der Lymphknotensonografie auszuweiten. Viele Studien beschränken sich jedoch nur auf eine einzelne Tumorart und deren sonografisch mögliche Diagnostik. Einige Autoren versuchen, nicht nur die Dignität zu bestimmen, sondern auch die Ätiologie maligner Infiltration zu differenzieren. Jedoch war keine der bisherigen Untersuchungen so verlässlich, dass auf invasive Diagnostik mit histologischer Sicherung verzichtet werden konnte. Zwar lässt sich ein LK in Kenntnis eines möglichen Primärprozesses sonografisch besser beurteilen als in Unkenntnis der zugrunde liegenden Ursache, jedoch war im Folgenden das Ziel, hiervon weitgehend unabhängig zu validen Ergebnissen zu gelangen.

Aus dem Vergleich der von K. Mohnike in der *In-vivo*- sowie der *In-vitro*-Sonografie dargestellten Strukturen lässt sich schließen, dass hierdurch verlässlichere Differenzierungen von gut- und bösartigen LKS möglich sind. Die vorliegende Arbeit geht daher der Frage nach, ob durch die detailliertere Auflösung der Mikrosonografie, kombiniert mit einer engen sonografisch-histologischen Korrelation, eine verbesserte Beurteilung von LKS vor allem maligner Herkunft möglich ist. Zu diesem Zweck wurde eine Anzahl von ca. 100 LKS untersucht. In einer weiteren Studie wurden *In-vitro*-Untersuchungen durchgeführt, auf die hier nicht näher eingegangen wird.

Darüber hinaus wird angestrebt, die sonografische Lymphknotendiagnostik zu vereinfachen und auch weniger erfahrenen Untersuchern leichter zugänglich zu machen. Zu diesem Zweck sollte ein Scoringssystem etabliert werden, das dieses Vorgehen vereinfacht.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Präparate (Lymphknotenultraschall)

In der vorliegenden Arbeit wurden 98 Patienten (davon 51 W, 47 M) im Alter von 6 bis 89 Jahren (Median: 64,2 Jahre) aufgrund einer Lymphknotenvergrößerung ungeklärter Ätiologie sonografisch untersucht. Es lag jeweils eine klinisch sorgfältig begründete Indikation zur Lymphknotenexstirpation oder Feinnadelpunktion (FNP) vor; diese wurde von Fachärzten der jeweiligen Klinik gestellt.

Die Sonogramme wurden hauptsächlich zwischen Januar 2008 und März 2012 aufgenommen; bei 8 Patienten lag das Datum der Untersuchung zwischen 2003 und 2007. Insgesamt wurden 1073 Ultraschallbilder von 103 *in vivo* untersuchten Lymphknoten verarbeitet. Ein Großteil der Bilder (1005 von insgesamt 1073, entspricht 93,6 %) wurde in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Magdeburg von in der Ultraschalldiagnostik erfahrenen Ärzten erstellt. Die Kliniken für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Gynäkologie, Dermatologie und Hämatologie/Onkologie sowie die Abteilung Pädiatrische Hämatologie/Onkologie der Universitätskinderklinik stellten ebenfalls insgesamt 68 sonografische Aufnahmen von 32 Patienten zur Auswertung zur Verfügung.

Das Studiendesign war vergleichbar mit dem der Arbeit „Mikrostruktur von malignen und benignen Lymphknotenprozessen im sonografischen B-Bild. Eine direkte Korrelation“ [1], für welche eine Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Magdeburg vorlag (Nr. 57/08, 30.06.2008).

2.2 Praktische Durchführung: Sammlung der Sonografien, Datenverarbeitung

Für die retrospektive Datensammlung wurden folgende zwei Kriterien genutzt: Resultate der Lymphknotenultraschalluntersuchung und nach Exstirpation das feingewebliche Ergebnis. Die digital vorliegende Sammlung von LK-Tomogrammen wurde anonymisiert und in einer eigens angefertigten Datenbank dokumentiert. Dabei fanden nur diejenigen Patienten Berücksichtigung, deren Lymphknoten histopathologisch durch Exstirpation oder durch Feinnadelpunktion zytologisch diagnostiziert worden waren. In unklaren Fällen erfolgte eine Verlaufsbeobachtung. Die Übereinstimmung der *in vivo* untersuchten mit den pathologisch aufgearbeiteten Lymphknoten wurde gesichert, indem in der Regel nur das zuvor sonografierte Präparat operativ entnommen wurde. Zusätzlich erfolgte ein Vergleich der Größenangaben aus Sonogramm und pathologischem Befund. Im Falle mehrerer exstirpierter Knoten war die Lymphknotengröße ebenfalls maßgeblich für die korrekte Zuordnung.

Bei den verwendeten Ultraschallgeräten handelte es sich um Toshiba Aplio XG, Philips HDI 5000 und Philips IU 22 mit Breitband-Linearschallköpfen von 12 bis 14 MHz Frequenz.

Die Lymphknotenentnahme erfolgte hauptsächlich in den unter 2.1 genannten Fachkliniken respektive in der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie sowie dem Bereich Kinderchirurgie und Kindertraumatologie der Universitätsklinik Magdeburg. Schließlich wurden die Lymphknotenpräparate im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Magdeburg von einem Facharzt für Pathologie histologisch untersucht und bewertet.

Anhand eines Kriterienkatalogs wurden die Lymphknotensonogramme unabhängig voneinander durch zwei erfahrene Radiologen (beide DEGUM-Ausbilder (Stufe I bis III) mit jeweils 30- und 40-jähriger Ultraschall- und Berufserfahrung) bewertet. Die Achsenmaße (*kürzeste Achse, längste Achse, Verhältnis kürzester Achse zu längster Achse = S/L-Relation*) wurden der digitalen Anzeige des B-Bilds entnommen. Für die Hilus-Gesamtparenchym-Relation (Hilus-Gp-Relation) wurden nachträglich Werte mittels eines speziellen Lineals zur Befundung am Bildschirm erhoben und für beide Bewertungen verwendet. Im Kapitel 1.2.1 der Literaturübersicht sind metrische Parameter beschrieben, die traditionell in der Lymphknotendiagnostik benutzt werden. Die Kriterien zu Durchblutung und Vaskularisationsmuster – beurteilbar mittels Farb- und Power-Doppler – wurden ebenfalls in Anlehnung an die entsprechende Fachliteratur erstellt. Als statistische Standardgröße wurde das Alter der Patienten berücksichtigt.

2.3 Statistische Analysen

Für die vorliegende Arbeit wurden statistische Berechnungen mit SPSS – Version 21 (erste Analyse) und Version 22.0 (zweite Analyse) – mit Unterstützung von S. Kropf vom Institut für Biometrie der Universität Magdeburg durchgeführt.

Es erfolgten zwei getrennte Untersuchungen mit anschließenden statistischen Analysen. In die primäre gingen 109 Lymphknoten ein. Sechs als reaktiv verändert geltende Lymphknoten wurden ausgeschlossen. Es handelte sich hierbei um Präparate mit den Diagnosen (Pseudo-)Tuberkulose, HIV, granulomatöse Lymphadenitis und M. Boeck (Sarkoidose). Diese Entitäten, die bekanntermaßen Sonderformen von Inflammation darstellen und vom typischen sonografischen Bild der benignen Lymphknotenschwellung sehr stark abweichen können [4], würden demzufolge das Ergebnis verzerren bzw. verfälschen (vgl. Abb. 3.2, Seite 20).

Die zweite Untersuchung unterschied sich durch das Selektionskriterium *hohe Bildqualität*. Statt 103 Proben reduzierte sich die Anzahl auf 47 LKS, wobei von jedem Patienten nur ein Knoten einbezogen wurde, um die Unabhängigkeit der Stichprobenelemente zu sichern. Es

erfolgte eine zweite statistische Analyse, auf deren Ergebnisse sich die vorliegende Arbeit konzentriert (vgl. Kapitel 3.2, Seite 40).

Für die beschreibende Statistik wurden Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen der drei Gruppen (*benigne*, *Lymphom*, *Metastase*), geordnet nach Histologie, ermittelt. Zur Berechnung der Interrater-Reliabilität, also der Übereinstimmung zwischen beiden Gutachtern, wurde Cohens Kappa verwendet. Werte ab 0,610 bedeuten gute, Werte ab 0,810 sehr gute Übereinstimmung.

Im Folgenden werden die statistischen Operationen beschrieben:

2.3.1 Univariate Analysen – Tests zu Sensitivität und Spezifität einzelner Parameter

Für den Vergleich sonografischer Eigenschaften der gut- und bösartigen Lymphknotenschwellungen kamen im Wesentlichen zwei verschiedene Tests zur Anwendung: Der H-Test nach Kruskal und Wallis für mehr als zwei unabhängige Stichproben wurde genutzt, um Merkmale zu finden, die zwischen den drei Histologiegruppen *benigne*, *Lymphom* und *Metastase* unterscheiden können.

Zwischen je zwei Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. In dieser Studie wurden paarweise Betrachtungen für

1. Gruppe: benigne – Lymphom,
2. Gruppe: benigne – Metastase,
3. Gruppe: Lymphom – Metastase und
4. Gruppe: gutartig – bösartig

vorgenommen.

Lymphome und Metastasen wurden für den Vergleich „gutartig – bösartig“ zu einer Gruppe bösartiger Lymphknoten zusammengefasst. Da es sich bei 1. bis 3. um nachgestellte paarweise Vergleiche zum globalen Test mit allen drei Gruppen handelt, wurde eine Bonferroni-Korrektur vorgenommen, d. h. ein Testergebnis galt als signifikant, wenn der p-Wert im Einzelvergleich unter $0,05 / 3 = 0,017$ lag¹. Dieses Vorgehen verringert die Zahl falsch positiver Ergebnisse. Sowohl für die erste als auch die zweite Analyse wurden H-Test und U-Test zur Bestimmung von Sensitivität und Spezifität in den oben beschriebenen Untersuchungskonstellationen angewandt.

Da die Analysen einen vorwiegend explorativen Charakter haben, wurde auf eine weitere Adjustierung für die parallele Betrachtung der verschiedenen Zielgrößen verzichtet.

¹ *Bonferroni-Methode*: Laut *Bonferroni-Methode* kann eine Korrektur entsprechend der Anzahl der Paarvergleiche durchgeführt werden (1. benigne – Metastase, 2. benigne – Lymphom, 3. Lymphom – Metastase). Das Signifikanz-Niveau liegt somit bei $p = 0,05 / 3 = 0,017$. Dieses Vorgehen verringert die Zahl falsch positiver Ergebnisse. Hintergrund ist eine Kumulation des alpha-Fehlers bei multiplen Paarvergleichen. [47]

2.3.2 Multivariate Analysen – Berechnung eines Scores zur Lymphknotenbefundung

Multivariate Analysen ermöglichen es, mehrere Parameter zu untersuchen. Um für die Differenzierung von gut- und bösartigen LKS einen Score aufzustellen, wurden die Verfahren *Lineare Diskriminanzanalyse (LDA)* und *Kreuzvalidierung (Synonym: „cross validation“ = CV, „Leave-one-out-Methode“)* verwendet. Ziel der *LDA*² ist es, eine Formel aufzustellen, welche mehrere Einzelmerkmale kombiniert, sodass die entstehenden Funktionswerte optimal zwischen verschiedenen Gruppen trennen. Wichtig ist dabei ein größtmöglicher Abstand der jeweiligen Mittelwerte einzelner Gruppen voneinander, jeweils in Relation zur Standardabweichung. Dies wird durch mehrschrittige Rechenoperationen erreicht. Mit einem Grenzwert erfolgt die Zuordnung zu den Gruppen.

Die Trefferrate der verschiedenen Diskriminanzregeln wurde mit der *Kreuzvalidierung*³ überprüft. Bei dieser Methode wird zyklisch je ein Fall aus der Berechnung ausgeschlossen, an dem ein aus den übrigen Fällen ermittelter Algorithmus getestet wird. Die einfache Überprüfung einer Diskriminanzregel an den gleichen Daten, aus denen sie hergeleitet wurde (Resubstitutionsmethode), würde verfälschte Ergebnisse liefern, indem mit steigender Anzahl von eingeschlossenen Einzelmerkmalen eine immer stärkere Tendenz zur Überschätzung der realen Trefferrate entstünde.

Schließlich wurden *ROC-Kurven (receiver operating characteristic)* mit Angabe der *area under the curve (AUC)* von allen Einzelvariablen und von den oben genannten vier Scores aus der *LDA* (1. *Selektion ohne CV*, 2. *alle Kriterien ohne CV*, 3. *Selektion mit CV*, 4. *alle Kriterien mit CV*) zur Berechnung von Cutoff-Werten zu Sensitivität und Spezifität erstellt (Anlage I).

Zu jeder der vier Gruppen (1. benigne – Lymphom, 2. benigne – Metastase, 3. Lymphom – Metastase und 4. gutartig – bösartig) wurden folgende Operationen durchgeführt:

- *Lineare Diskriminanzanalyse (LDA)* mit Merkmalsselektion (Grenzwert $F = 2,71$)
- *Lineare Diskriminanzanalyse (LDA)* mit allen Merkmalen
- *Kreuzvalidierung* für *LDA* mit beziehungsweise
- *Kreuzvalidierung* für *LDA* ohne Selektion

Es entstand jeweils eine ROC-Kurve, anhand derer Sensitivität und Spezifität bestimmt werden konnten.

² *LDA*: Mit der Merkmalsselektion soll eine Einschränkung auf besonders relevante Parameter erreicht werden. Der verwendete Grenzwert lag bei $F = 2,71$. Die zusätzliche Analyse aller erhobenen Parameter wurde durchgeführt, um die Güte der Scores vergleichen zu können. Es ist davon auszugehen, dass der zweite Score mit allen Variablen auch solche enthält, die für die Differenzierung der Gruppen keine relevante Zusatzinformation liefern. [47]

³ *Leave-one-out-Methode*: Diese Methode wird als Möglichkeit der Überprüfung anderer multivariater Analysen gesehen. Aus der *Kreuzvalidierung* folgen näher an der Wirklichkeit gelegene Ergebnisse. [48]

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der erhaltenen Daten

Es erfolgt zunächst die Darstellung der histologischen Lymphknotenbefunde. Anschließend werden die in der Methodik beschriebenen Messwerte und deskriptiven Befunde an beispielhaften Sonogrammen dargestellt. Zuletzt werden die statistischen Ergebnisse der beiden konsekutiven Auswertungen vorgelegt.

3.1.1 Verteilung der pathologischen Befunde

Es wurden insgesamt 103 entnommene Lymphknoten von 98 Patienten ausgewertet, darunter 47 von weiblichen und 51 von männlichen Patienten. Von 12 Patienten stammte mehr als ein Lymphknoten. Es ergaben sich laut histologischer oder zytologischer Diagnostik 39 reaktiv entzündlich vergrößerte Lymphknoten und 64 maligne befallene Noduli, letztere aufgeteilt in 24 Lymphome und 40 Metastasen. Die Lokalisation war bei 71 Proben zervikal, bei 15 inguinal und bei 17 axillär. Die prozentuale Verteilung ist in der Abb. 3.1 dargestellt.

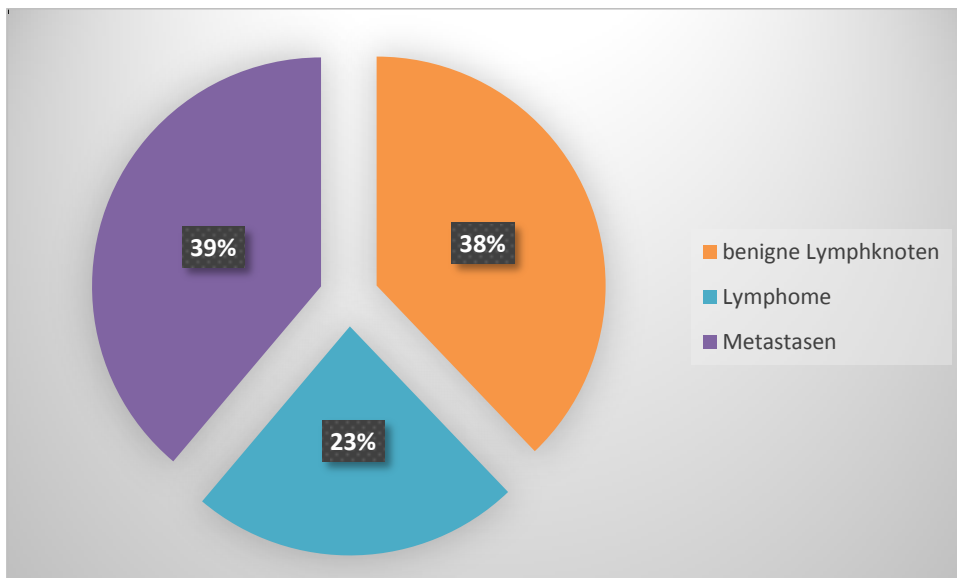


Abb. 3.1 Prozentuale Verteilung der Lymphknotenentitäten [histologisch oder zytologisch gesichert]

Die folgende Tabelle (Tab.) 3.1 gibt einen Überblick über die histologischen Befunde:

Tab. 3.1: histologische Diagnosen und ICD-10

histologische Diagnose	ICD-10	Anzahl
Lymphknotenvergrößerung, benigne / reaktiv	R59.0	39
nodulär-sklerosierendes (klassisches) Hodgkin-Lymphom	C81.1	13
noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom	C81.0	1
diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	C83.3	8
chronisch-lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ [CLL]	C91.1	2
hoch malignes Non-Hodgkin-Lymphom	C85.7	1
folikuläres Lymphom Grad IIIa	C82.3	1
Metastase eines Plattenepithelkarzinoms des Oropharynx	C10	13
Metastase eines malignen Melanoms	C77.3- C77.4	11
Metastase eines papillären Schilddrüsenkarzinoms	C73	6
Metastase eines Mammakarzinoms	C77.3	4
Metastase ungeklärten epithelialen Ursprungs	C77.0	1
Metastase, Primarius am ehesten HCC	C77.4	1
Metastase eines Prostatakarzinoms	C77.4	1
<i>gutartige Lymphknoten insgesamt</i>		39
<i>bösartige Lymphknoten insgesamt</i>		64
Summe		103

3.1.2 Beschreibende Analyse benigner und maligner LKS

Die gemessenen Werte inklusive des *Alters* der Patienten wurden im Anhang (Anlage I) dokumentiert. Die *kürzeste Achse* der untersuchten Lymphknoten betrug 3 mm und gehörte zu einem benignen Lymphknoten. Der Median der *kürzesten Achse* betrug bei den benignen Lymphknoten 7,3 mm, bei Metastasen war dieser Wert mit 11,7 mm deutlich höher und erreichte mit 14,5 mm bei Lymphomen die größte Ausdehnung. Die *längste Achse* wurde mit 62,5 mm bei der Metastase eines malignen Melanoms gemessen. Die *längste Achse* betrug im Median bei benignen Knoten lediglich 17,5 mm und lag bei Metastasen mit 21,9 mm im mittleren Bereich. Lymphome erreichten auch in Bezug auf die *längste Achse* im Median mit 24,7 mm die größte Ausdehnung. Die Relation der Hilus- zur Gesamtparenchyimbreite betrug minimal 0, sofern kein Hilus erkennbar war. Der Median der *Hilus-Gesamtparenchym-Relation* lag bei benignen LKS bei 0,08 und bei Lymphomen sowie Metastasen bei 0.

Grundlage für die nominalen Parameter waren Daten aus aktuellen Veröffentlichungen der Lymphknotenultraschallsonografie [1] [4]. Es konnte gezeigt werden, dass gutartige Lymphknoten eine variable Form haben. Diese sind zumeist oval, jedoch sind auch runde Formen oder (selten) Ausläufer möglich. Die Kontur von Hodgkinlymphomen grenzt sich gut von der Umgebung ab. Eine Zunahme der Zellzahl, z. B. durch lymphomatischen Befall, führt zu einer Impedanz-erhöhung gegenüber der Umgebung und zu einer schärferen Konturierung infolge vermehrten (Zell-)Flüssigkeitsgehalts. Während Lymphome gewöhnlich keine Ausläufer bilden, kann eine kapselüberschreitende Proliferation bei großzelligen B-Zelllymphomen infolge des aggressiven Wachstums vorkommen. Metastasen stellen sich dagegen in der äußeren Form weniger regelmäßig und eher unscharf abgegrenzt gegenüber dem umgebenden Gewebe dar.

Das parakortikale Gewebe von gutartigen Lymphknoten ist meist echoarm und wird als granulär beschrieben; die Architektur ist homogen. Ursächlich hierfür sind gleichmäßig verteilte Fokli- kel. Bei Lymphomen kann eine deutlich hypoechogene Homogenität vorliegen, die durch die erhöhte parakortikale Zellzahl bedingt ist. Dies ist häufig beim lymphozytenprädominanten Subtyp des M. Hodgkin sowie bei B-Zelllymphomen zu beobachten. Insbesondere beim nodulär-sklerosierenden Hodgkinlymphom konnte vielfach eine durch Kollagenfaserbündel bedingte Septierung und damit eine wabig erscheinende Architektur erkannt werden. Meta- stasen zeigen bezüglich Echogenität und Architektur ein äußerst polymorphes Verhalten. Beim M. Boeck, HIV, der (Pseudo-)Tuberkulose und anderen liegt ein ähnliches akustisches Verhalten wie bei Metastasen vor, weshalb zur Differentialdiagnostik eine feingewebliche Untersuchung obligat erfolgen muss. Diese drei Entitäten und eine Reihe weiterer sehr sel- tener Erkrankungen wurden daher bei der vorliegenden Betrachtung nicht berücksichtigt.

Für die deskriptiven Parameter wurde auf Schallphänomene aus anderen Geweben – z. B. Muskulatur – zurückgegriffen, um zu prüfen, ob eine Abhängigkeit zu bestimmten Lymphkno- tenerkrankungen hergestellt werden kann. Grob- und feinstreifige Bildanteile finden sich bei Muskulatur [4]. „Speckles“ bezeichnen körnige Interferenzphänomene und bestimmen das Bild der B-Mode-Sonografie, sie können regelmäßiger oder unregelmäßiger Natur sein.

Lymphknoten mit infiltrierenden Zellen aus anderen neoplastischen Geweben sind deutlich echoarm oder homogen echoreich und weisen häufiger komplexe, inhomogene Strukturen auf, die den sonografischen Eigenschaften des Ursprungsgewebes ähneln. So finden sich bei Metastasen häufig Hyperechogenitäten, die auf einen bindegewebigen Umbau durch desmoplastische Stromareaktionen zurückgehen. Ebenso können diese durch Kalzifikationen, frische Einblutungen oder Verhornungen verursacht sein [1] [49].

Benigne Lymphknoten zeichnen sich dagegen zumeist durch einen *abgrenzbaren Hilus* in Form einer spindelartigen, mittigen (*orthotopen*) Struktur aus. Dessen hyperechogenes Schallverhalten wird durch Gefäße, Bindegewebs- und Fettzellen bedingt (= *hyperechogener*

Hilus). Die Abgrenzung zum Parenchym ist unterschiedlich scharf. Dieses nimmt anteilig gegenüber dem Hilus zu, wenn reaktive Prozesse eine Hyperplasie des Lymphknotens verursachen. Bösartige Prozesse können durch peripher einwandernde Zellen eine Verbreiterung des Kortex verursachen. Ebenso ist oft auch der Hilus durch eine Anhäufung neoplastischer Zellen ersetzt oder verdrängt (fehlender oder dystoper Hilus) (vgl. Kapitel 1.2.1 In-vivo-Sonografie, Seite 4 f.). Die Tab. 3.2 gibt die Kriterien der ersten Beurteilung wieder. Abzüglich einiger Auswahlmöglichkeiten bei Mehrfachnennung handelt es sich um 23 ordinale bzw. nichtmetrische – in diesem Fall subjektiv beurteilbare – und 5 metrische Parameter.

Tab. 3.2: Kriterien der ersten Untersuchung

Kriterium		Kriterium	
Bildqualität (erfasst, jedoch nicht gewertet)	gut mittelmäßig schlecht	Größe (in mm)	kürzeste Achse längste Achse S/L-Ratio
Kontur (Mehrfachnennung möglich)	scharf überwiegend scharf überwiegend unscharf unscharf wellig Ausläufer	Hilus-Gesamtparenchym-Relation	Hilusbreite Kapselbreite
		Alter (in Jahren = J)	Alter des Patienten
Echogenität (Mehrfachnennung möglich)	hyperechogen isoechogen hypoechogen sehr hypoechogen	Stärke der Durchblutung • peripher	minimal mäßig kräftig nicht nachweisbar nicht angegeben
Parahiläre Architektur (Mehrfachnennung möglich)	homogen inhomogen ungleichmäßige Speckles gleichmäßige Speckles wabig (retikulär) granulär streifig (fein/grob)	Stärke der Durchblutung • hilär	minimal mäßig kräftig nicht nachweisbar nicht angegeben
Hilusgewebe (Mehrfachnennung möglich)	abgrenzbar hyperechogen	Vaskularisationsmuster (Mehrfachnennung möglich)	peripher hilär nicht nachweisbar nicht angegeben

In Kenntnis der Ergebnisse der ersten Auswertung wurde in der Diskussion mit drei in der Lymphknotendiagnostik erfahrenen Untersuchern ein zweiter Kriterienkatalog erneut diskutiert und schließlich erstellt. Die zweite Analyse unterschied sich von der initialen Untersuchung durch das Selektionskriterium *hohe Bildqualität* und demzufolge reduzierte sich die Anzahl des bereits zuvor untersuchten Kollektivs von 103 auf 47 Proben. Mehr als die Hälfte der Proben genügte nicht den strengen Qualitätskriterien der DEGUM (vgl. Kapitel 4.2 Diskussion der Methoden der zweiten Auswertung, Seite 50) [2]. Pro Patient wurde lediglich

ein Lymphknoten untersucht. Es wurde ein Punktesystem (P = Punkt) als Ordinalskala⁴ genutzt (siehe Tab. 3.3). Die Bewertung erfolgte erneut unabhängig voneinander durch zwei erfahrene Radiologen, beide DEGUM-Ausbilder (Stufe I bis III) mit jeweils 30- und 40-jähriger Ultraschall- und Berufserfahrung („Experten“) ohne Kenntnis der Vorbefunde und nach den strengen Qualitätsstandards der DEGUM [2]. Die unten stehende Abb. 3.2 enthält idealisierte Skizzen, die eigenständig angefertigt wurden. Sie sollen die Eigenschaften von gutartigen LKS, Lymphomen und Metastasen in der Grauwertsonografie veranschaulichen und als grobes Schema und Richtlinie für eine Klassifikation mittels Punktverteilung dienen.

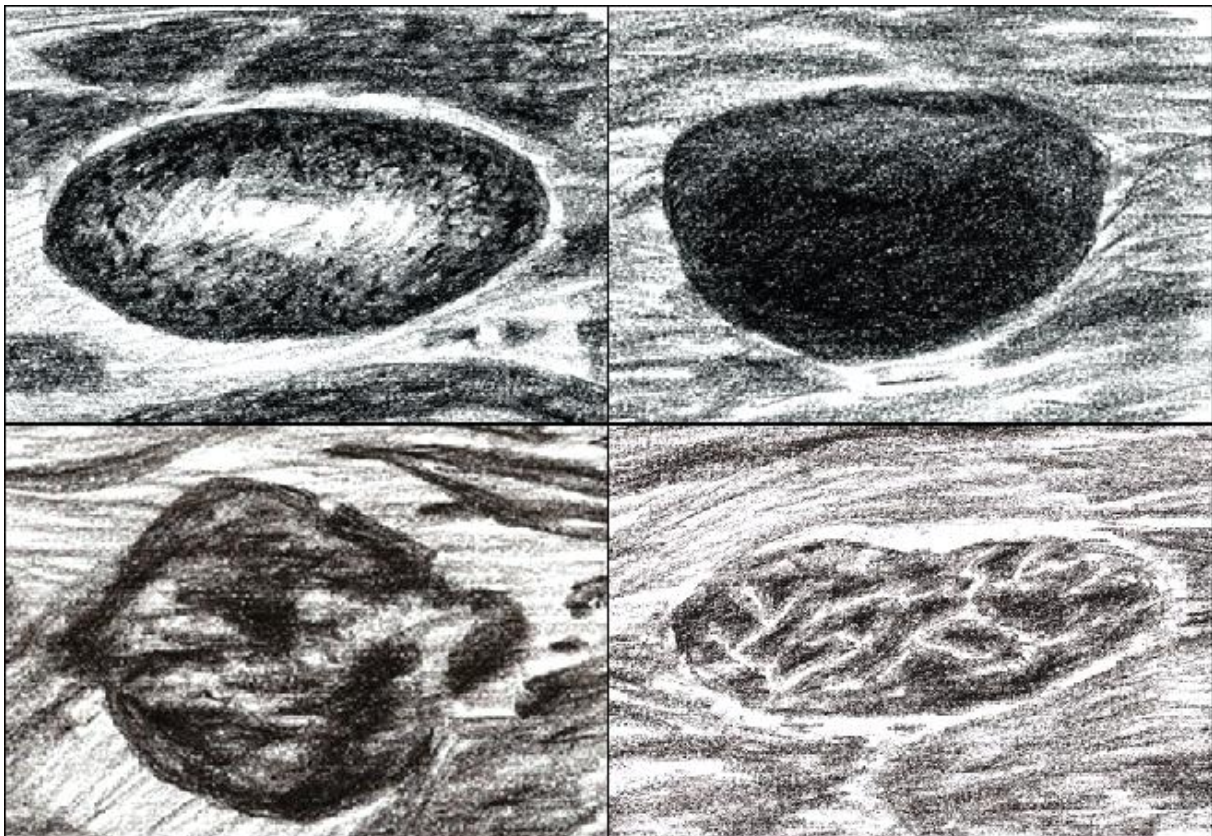


Abb. 3.2: Beispielhafte Skizzen für 1. benigne vergrößerten Lymphknoten (oben links), 2. Lymphom (oben rechts), 3. metastatisch befallenen Lymphknoten (unten links), 4. Lymphknotenschwellung bei HIV-Infektion (unten rechts).

Oben links ist ein durch reaktive Prozesse vergrößerter Lymphknoten dargestellt. Die *Kontur* ist eher scharf (1 P), die *Echogenität* im Randgewebe ist im Vergleich zum umgebenden Gewebe mäßig hypoechogen (1 P) und weist eine homogen strukturierte *parahiläre Architektur* auf (1 P). Es findet sich ein zentraler (orthotoper) *Hilus* mit deutlicher Hyperechogenität (1 P). Die *Vaskularisation* ist nicht abgebildet, sollte jedoch nur hilär darstellbar (1 P) und regulär sein, d. h. keine weiten Verzweigungen aufweisen (1 P). Sie wird mittels Color-

⁴ Ordinalskala: „Ordinal- oder Rangskala. Die Merkmalsausprägungen können gemäß ihrer Intensität geordnet werden. Eine Interpretation der Rangordnung ist möglich, Abstände zwischen den Merkmalsausprägungen können jedoch nicht interpretiert werden.“ [50]

Doppler-Modalität aufgezeichnet. Eine Ausnahme sind perakute Infektionsfolgen mit **regelmäßigen** intranodalen, palmfächerartigen Aufzweigungen der Gefäße bis in die Lymphknotenperipherie (vgl. Video in [4], Seite 1139). Die Form ist eher oval.

Oben rechts wird ein Lymphom gezeigt. Die *Kontur* ist scharf abgrenzbar (1 P), die *Echogenität* der Binnenstruktur deutlich hypoechoogen (3 P) gegenüber dem umliegenden Gewebe und die *parahiläre Architektur* dabei homogen (1 P). Ein *Hilus* findet sich nicht (3 P). Die *Lokalisation der Vaskularisation* (nicht dargestellt) ist unregelmäßig peripher (3 P) und in der *Architektur* gestört oder amorph verzweigt (2 bis 3 P). Lymphome haben eher eine ovaläre oder runde Form.

Unten links werden die Merkmale einer Metastase illustriert: Die *Kontur* ist unscharf und zeigt sogar Ausläufer, hier bei 3 und 9 Uhr (3 P). Die *Echogenität* ist unregelmäßig mit hypo- und hyperechoenen Anteilen (3 P); eine regelmäßige *Architektur* findet sich nicht (3 P). Ein *Hilus* lässt sich nicht abgrenzen (3 P). Die *Vaskularisation* ist peripher einspritzend (3 P) und amorph verzweigt, wie die hier nicht abgebildete Farbdopplerbeurteilung zeigt (3 P).

Neben den Genannten gibt es Übergangsformen, die mit 2 P bewertet werden. Die *Kontur* kann auch wellig erscheinen. Dies deutet auf Malignität hin, jedoch können auch benigne LKS eine wellige *Kontur* aufweisen. *Echogenität*, *parahiläre Architektur*, die *Lokalisation der Architektur* und die *Architektur der Gefäße* können gemischt sein, sodass 2 P vergeben werden. Gleiches gilt für einen *Hilus*, der vorhanden, aber nicht orthotop gelegen ist (vgl. Abb. 3.11, Seite 32 und Abb. 3.17, Seite 38).

Die Abbildung unten rechts veranschaulicht einen Lymphknoten, dessen pathologischer Befund eine folliculäre Hyperplasie bei HIV-Infektion ergab. Das reguläre Erscheinungsbild eines benigne vergrößerten Lymphknotens ist transformiert, es findet sich kein *Hilus*, die *Architektur* des *parahilären Gewebes* weicht von der *mäßigen, homogenen Hypoechoogenität* des Normalbefunds ab. Differentialdiagnostisch muss ein maligner Befall erwogen werden, daher sollte in solchen Fällen immer eine histologische Sicherung erfolgen. Aufgrund der schwierigen Unterscheidung zu maligne veränderten Lymphknoten wurden LKS mit den Diagnosen (Pseudo-)Tuberkulose, HIV, M. Boeck und weiteren, sehr seltenen granulomatösen LKS nicht berücksichtigt.

Die folgende Tab. 3.3 beschreibt die Punktverteilung der drei untersuchten Gruppen *benigne Lymphknoten, Lymphome und Metastasen*.

Tab. 3.3: Kriterien der zweiten Untersuchung

Parameter/Punktwert	1	2	3
Kontur	überwiegend scharf	gemischt (+ wellig)	überwiegend unscharf, Ausläufer
Echogenität	mäßig hypoechogen	gemischt	irregulär gemischt + sehr hypoechogen
Architektur parahilär	homogen	gemischt	inhomogen (amorph)
Hilus	ja – orthotop	ja – dystop	kein Hilus
Vaskularisation: 1. Lokalisation	hilär	gemischt	peripher
Vaskularisation 2. Architektur	erhalten (regulär)	gestört (irregulär)	fehlend / extreme Architekturstörung
Kürzeste Achse (für Punktsumme)	< 10 mm	10 bis < 15 mm	≥ 15 mm
Kürzeste Achse	keine Punktvergabe, absolutes Maß		
Längste Achse	keine Punktvergabe, absolutes Maß		
S/L-Ratio	keine Punktvergabe, relatives Maß		
Hilus-Gesamt-parenchym-Relation	keine Punktvergabe, relatives Maß		
Alter (in Jahren = J)	Alter des Patienten		

Die Abb. 3.3 stellt die typische Punktverteilung der drei untersuchten Gruppen grafisch dar.

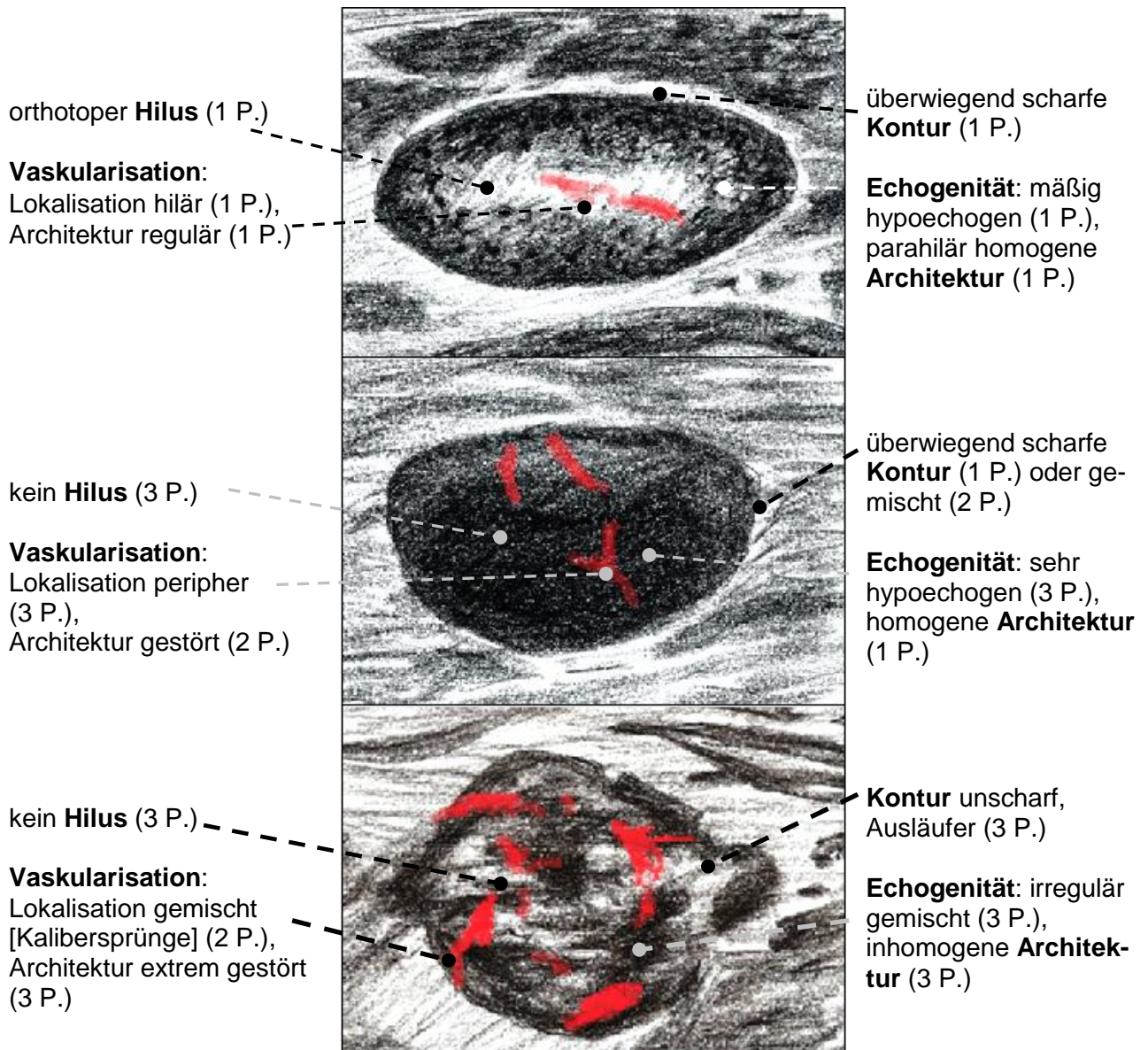


Abb. 3.3: Beispielhafte Punktverteilung von benignen LKS (oben), Lymphomen (Mitte) und Metastasen (unten)

Neben der statistischen Testung der einzelnen Parameter wurde für einen vereinfachten Score zur Lymphknotenbefundung zusätzlich eine Summe aus den Punkten gebildet. Die *kürzeste Achse*, die sich in der ersten Auswertung als sensitivster Parameter herausstellte, sollte ebenfalls einfließen. Den absoluten Millimeter-Angaben wurde ein Punktwert zugeordnet; Grundlage war die entsprechende ROC-Kurve für Werte zu Sensitivität und Spezifität.

3.1.2.1 Sonogramme: Bewertung, Histologie und Bildkommentar

Eine Auswahl von charakteristischen Sonogrammen zeigen die folgenden Bildtafeln. Sie enthalten jeweils ein Ultraschalltomogramm *in vivo* mit teilweiser Einblendung von Messwerten und der Darstellung im Color-Doppler-Modus. Der erste Absatz enthält jeweils die zugehörige standardisierte Punktvergabe mit Messwerten. Im zweiten Absatz wird die sonografische Befundung aufgrund der genannten Punktvergabe beschrieben. Im dritten Absatz ist die zugehörige histopathologische Befundung und definitive feingewebliche Diagnose in abgekürzter Form genannt. Die abgebildeten Lymphknoten sind sämtlich im Kollektiv der zweiten Auswertung enthalten. Neben dem letzten Sonogramm *Abb. 3.18: LK 68: Metastase, a. e. eines hepatozellulären Karzinoms*, Seite 39, ist beispielhaft das zugehörige histologische Schnittbild dargestellt. An diesem Präparat werden Zusammenhänge zwischen Histologie und Sonografie besonders deutlich und sind anhand der ähnlichen Kontur und Gefäßverteilung nachvollziehbar.

3.1.2.1.1 Regelhaft aufgebauter Lymphknoten

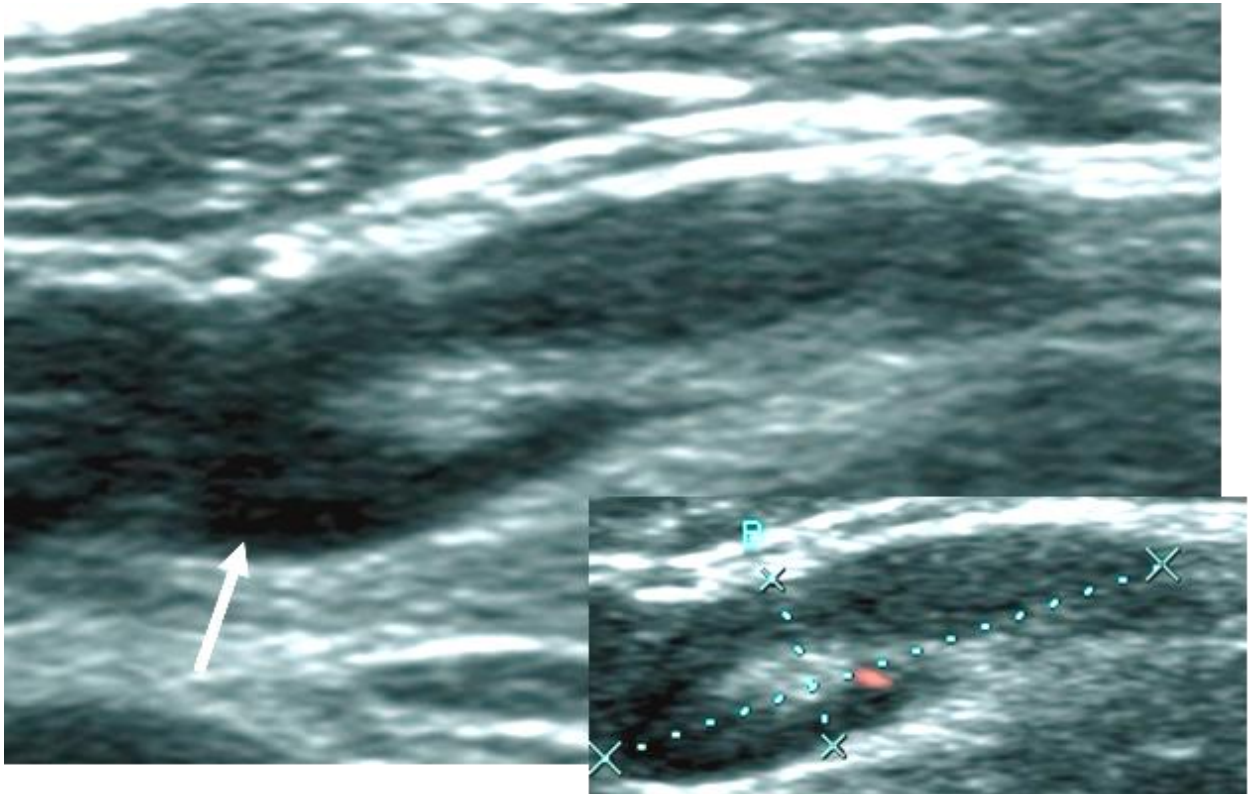


Abb. 3.4 LK 24: Regelhaft aufgebauter Lymphknoten

Punktwertung und Maße:

Kontur	: 1 P	Echogenität	: 1 P	Architektur parahilär	: 1 P
Hilus	: 1 P	Vask.: Lokalisation	: 1 P	Vask.: Architektur	: 1 P
Hilus-Gp-Relation	: 0,37	S/L-Ratio	: 0,30	kürzeste Achse (mm)	: 3,8
längste Achse (mm)	: 12,7	Alter (J)	: 62		

Sonografischer Bildkommentar:

Längsovaler Lymphknoten. Scharfe Begrenzung. Randständig sehr echoarme bis echofreie Areale (weißer Pfeil). Etwas helleres Mark mit orthotop dargestelltem Hilus, der im Farbdoppler-Modus (unten rechts) wenig Vaskularisation (= Vask.) zeigt. Dies deutet auf eine subakute Phase bei normalem, reaktiv-entzündlichen Lymphknoten hin.

Histologische Diagnose:

Regelhaft folliculär aufgebauter Lymphknoten mit zarter, umgebender, fibröser Kapsel.

3.1.2.1.2 Reaktiv-hyperplastischer Lymphknoten

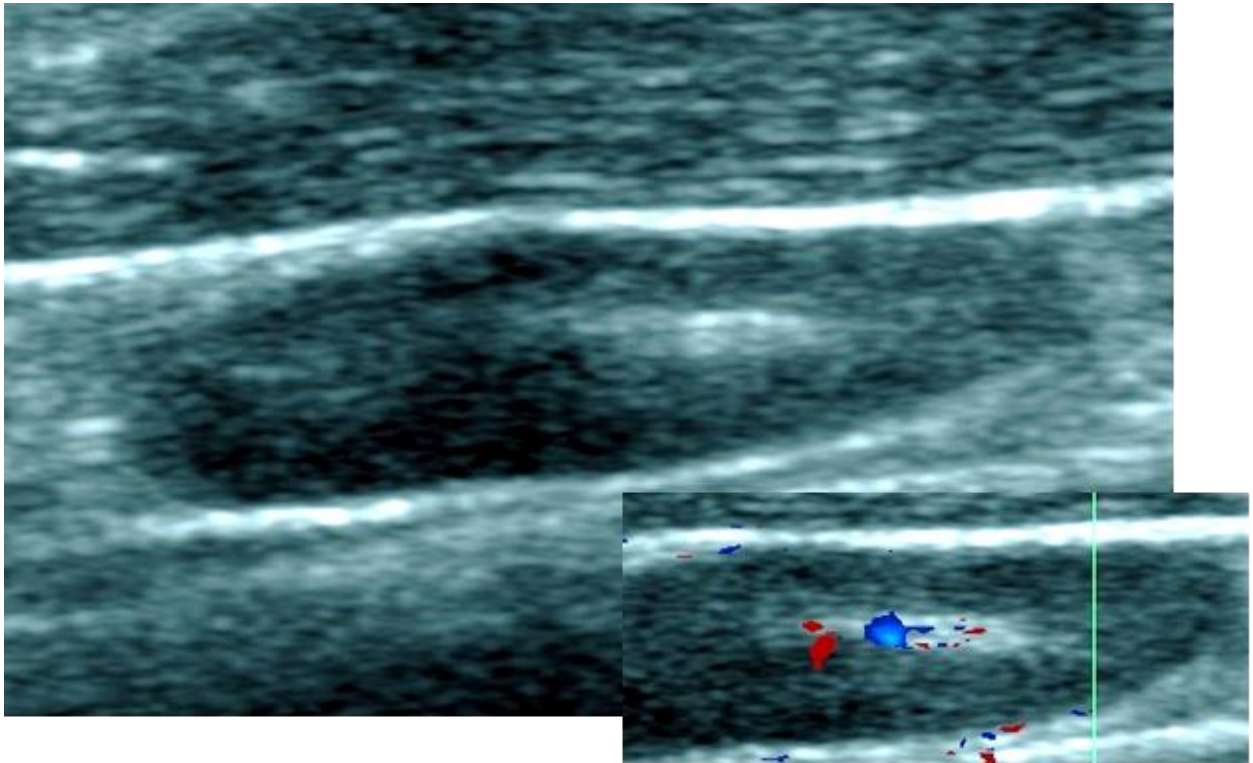


Abb. 3.5: LK 98: Reaktiv-hyperplastischer Lymphknoten

Punktwertung und Maße:

Kontur	: 1 P	Echogenität	: 1 P	Architektur parahilär	: 1 P
Hilus	: 1 P	Vask.: Lokalisation	: 1 P	Vask.: Architektur	: 1 P
Hilus-Gp-Relation	: 0,29	S/L-Ratio	: 0,28	kürzeste Achse (mm)	: 5,2
längste Achse (mm)	: 18,6	Alter (J)	: 42		

Sonografischer Bildkommentar:

Sonografisch ähnlicher Art wie Abb. 3.4 LK 24, jedoch bei fast 2 cm Länge eine etwas stärkere Hilusvaskularisation. Etwas stärkere Inflammation als in Abb. 3.4.

Histologische Diagnose:

Regelhaft folliculär aufgebauter Lymphknoten mit zarter, umgebender, fibröser Kapsel. Sekundärfollikel, keine atypischen Zellen. Diagnose: reaktiv-hyperplastischer Lymphknoten.

3.1.2.1.3 Benigne Lymphknotenschwellung

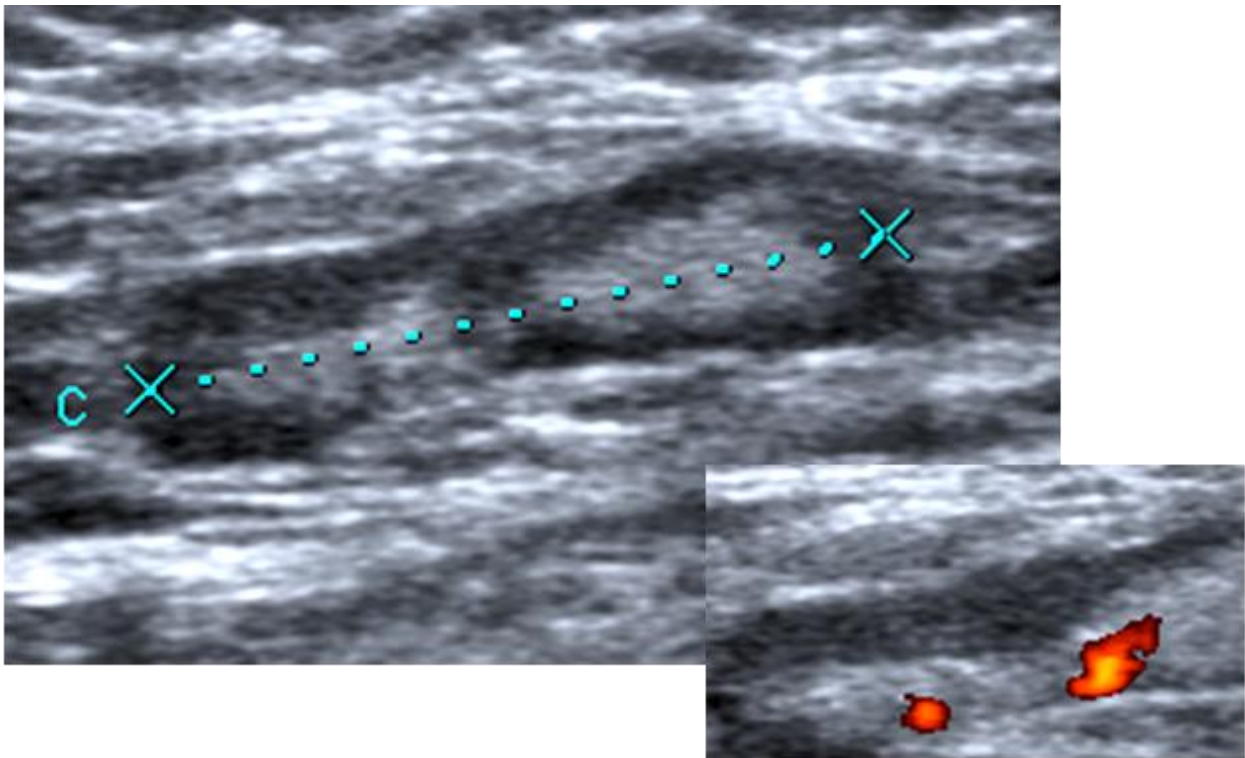


Abb. 3.6: LK 9: Benigne Lymphknotenschwellung

Punktwertung und Maße:

Kontur	: 1 P	Echogenität	: 2 P	Architektur parahilär	: 1 P
Hilus	: 1 P	Vask.: Lokalisation	: 1 P	Vask.: Architektur	: 1 P
Hilus-Gp-Relation	: 0,23	S/L-Ratio	: 0,21	kürzeste Achse (mm)	: 5,6
längste Achse (mm)	: 19,4	Alter (J)	: 50		

Sonografischer Bildkommentar:

Sehr langgestreckter, hypertrophierter Lymphknoten mit schwächtiger, echoarmer Rindenzone und kompaktem Hilus. Dies weist auf wahrscheinlich öfter wiederholte Akutphasen der Entzündung bzw. Chronizität im Sinne einer chronisch-reaktiven Lymphadenitis hin. Histologisches Pendant: Stromasklerosierung.

Histologische Diagnose:

Der Lymphknoten wird von einer normalen Kapsel überkleidet. Regelmäßig organisiertes lymphatisches Gewebe in den Follikeln und in der Parakortikalzone, teilweise ausgeprägte Stromasklerosierung.

3.1.2.1.4 klassisches Hodgkin-Lymphom

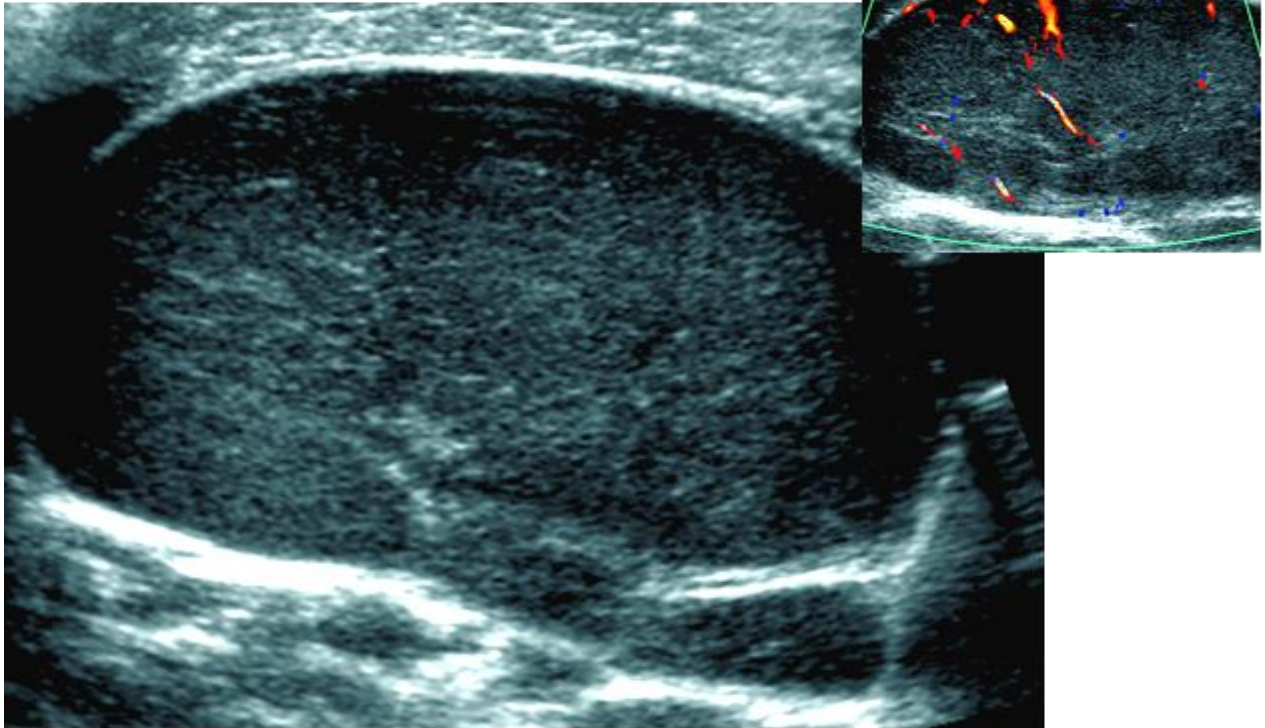


Abb. 3.7: LK 44: klassisches Hodgkin-Lymphom

Punktwertung und Maße:

Kontur	: 1 P	Echogenität	: 2 P	Architektur parahilär	: 3 P
Hilus	: 3 P	Vask.: Lokalisation	: 2 P	Vask.: Architektur	: 3 P
Hilus-Gp-Relation	: 0,26	S/L-Ratio	: 0,55	kürzeste Achse (mm)	: 23,6
längste Achse (mm)	: 42,8	Alter (J)	: 20		

Sonografischer Bildkommentar:

Erheblich hypertrophierter Lymphknoten. Grauwert-Sonogramm und Farbdoppler zeigen subkapsulär großflächig echofreies, zentral echoarmes LK-Gewebe. Stark deformierter, schwächiger und randständig verlängerter Hilus. Gefäßformationen sehr rarefiziert mit wurzelartigen Kaliberschwankungen, nur in einem Bezirk bei 11 Uhr darstellbar – hochgradige Abweichungen vom Normalbefund eines lediglich reaktiv-entzündlichen LK. Infolge der geringen Fibrosierungen zeigen sich sonografisch nur minimale hyperechogene Formationen, z. B. bei 6 Uhr (vgl. hierzu die nachfolgende Abb. 3.8 LK 61).

Histologische Diagnose:

Lymphknoten mit gestörter Struktur. Geringe Fibrosierungen. Es findet sich ein zellreicher Hintergrund aus Lymphozyten mit CD20-positiven Follikeln sowie eosinophilen Granulozyten und Histozyten. Dazwischen dann größere Hodgkin-Zellen sowie mehrkernige Sternberg-Reed-Zellen. Bewertung: klassisches Hodgkin Lymphom mit geringer Sklerosierung.

3.1.2.1.5 M. Hodgkin, noduläre Sklerose (I)

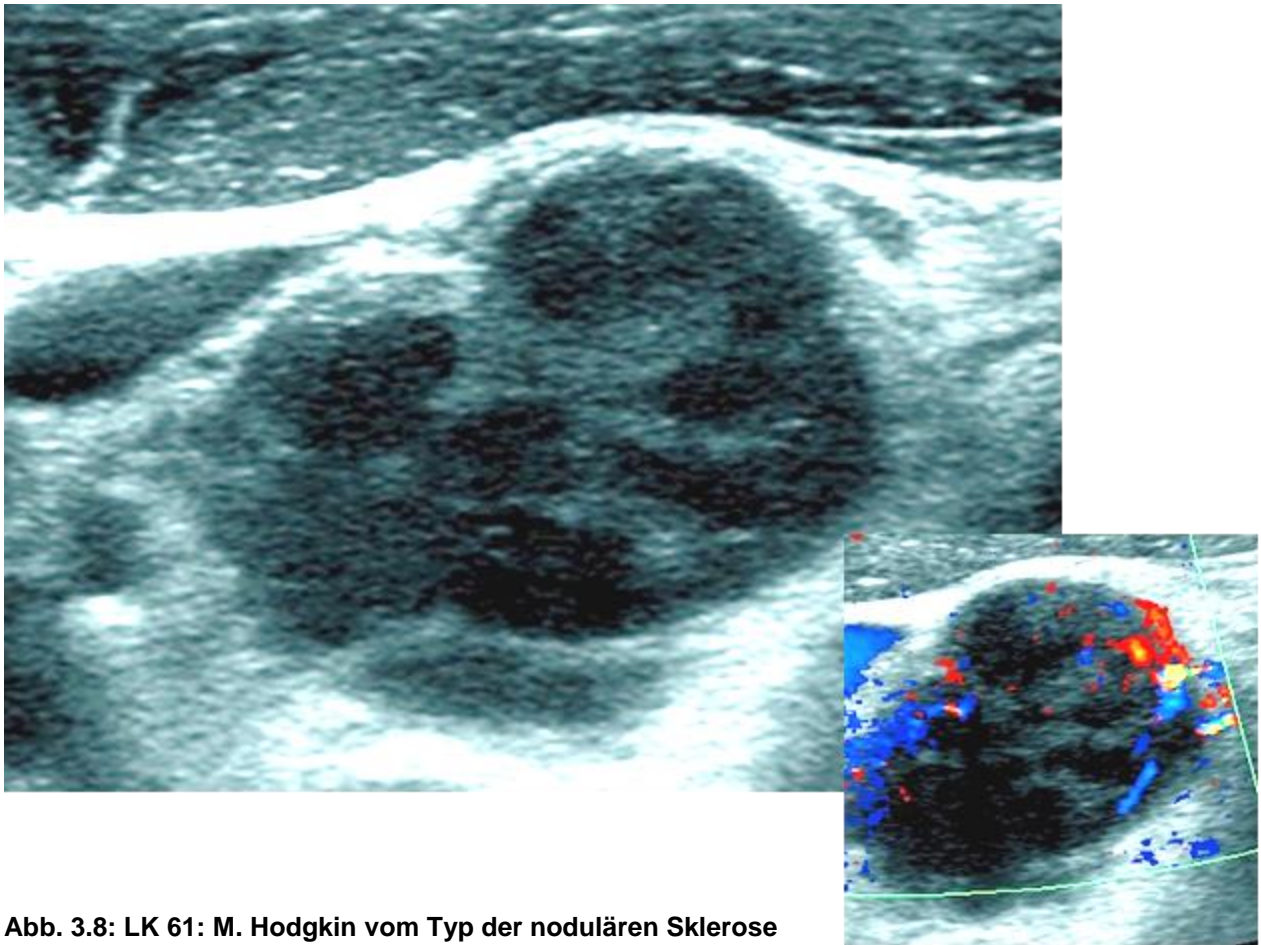


Abb. 3.8: LK 61: M. Hodgkin vom Typ der nodulären Sklerose

Punktwertung und Maße:

Kontur	: 3 P	Echogenität	: 2 P	Architektur parahilär	: 3 P
Hilus	: 3 P	Vask.: Lokalisation	: 3 P	Vask.: Architektur	: 3 P
Hilus-Gp-Relation	: 0,36	S/L-Ratio	: 0,77	kürzeste Achse (mm)	: 15,7
längste Achse (mm)	: 20,4	Alter (J)	: 28		

Sonografischer Bildkommentar:

Grauwert-Sonografie und Color-Doppler-Modalität: knollig aufgetriebener, wellig konturierter LK. Randständig dominierende, radspeichenförmige, grobretikuläre Hyperechogenität des sonst hypoechogenen LK. Marginalisierter, verschmälerter Hilus mit bei 3 Uhr komprimierten Gefäßen. Hochgradige (im Farbdoppler-Modus nicht mehr nachweisbare) Hypovaskularisation des übrigen LK-Gewebes. Für noduläre Sklerose bei M. Hodgkin typischer Ultraschallbefund.

Histologische Diagnose:

Lymphknoten mit atypischen, lymphatischen Infiltraten, hochgradig verdächtig auf das Vorliegen eines M. Hodgkin vom Typ der nodulären Sklerose.

3.1.2.1.6 M. Hodgkin, noduläre Sklerose (II)

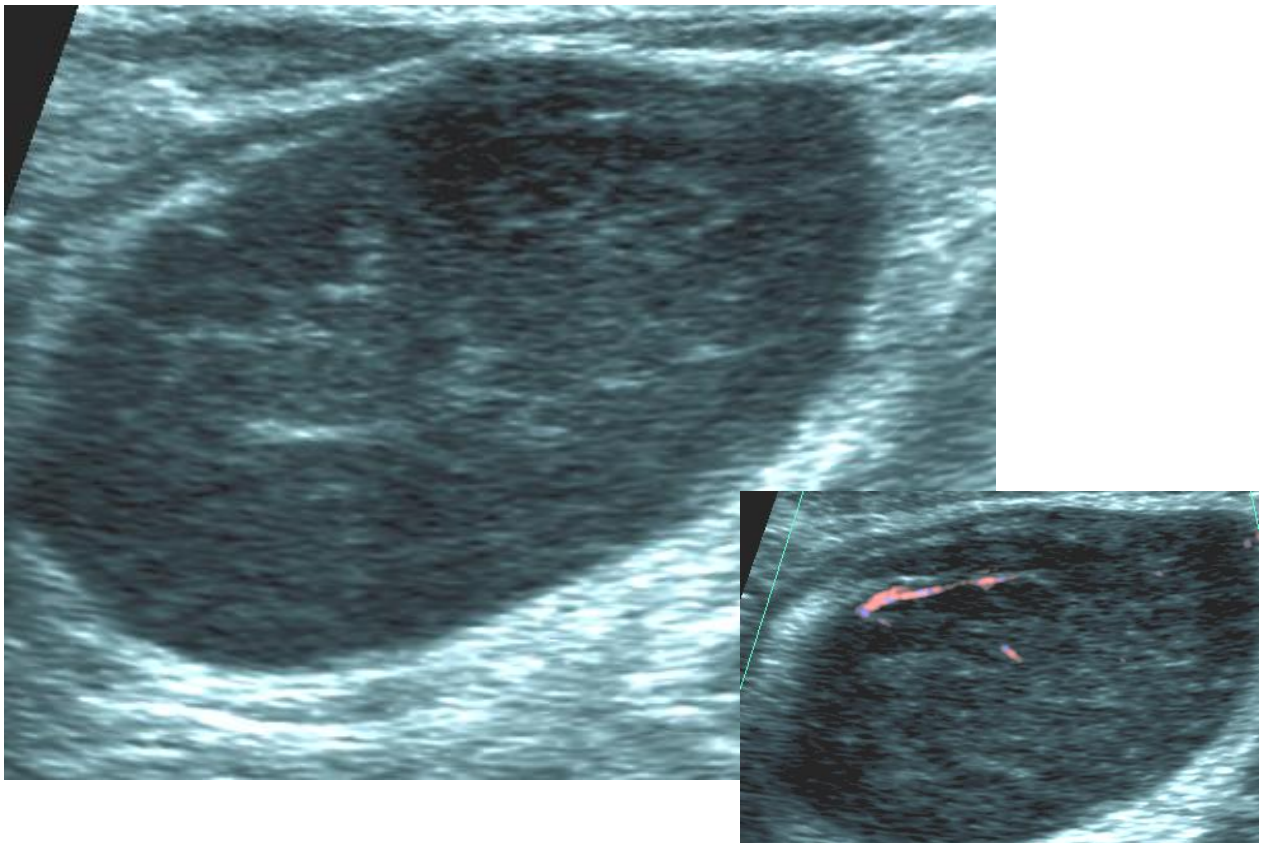


Abb. 3.9: LK 66: Klassisches Hodgkin-Lymphom vom nodulär-sklerosierenden Typ

Punktwertung und Maße:

Kontur	: 1 P	Echogenität	: 2 P	Architektur parahilär	: 3 P
Hilus	: 2 P	Vask.: Lokalisation	: 2 P	Vask.: Architektur	: 3 P
Hilus-Gp-Relation	: 0,16	S/L-Ratio	: 0,53	kürzeste Achse (mm)	: 14,4
längste Achse (mm)	: 27,1	Alter (J)	: 67		

Sonografischer Bildkommentar:

Sonografisch finden sich möglicherweise aufgrund der histologisch moderaten, nur herdförmigen Sklerosierungen weniger zentrale hyperechogene Formationen, als in der vorigen Abb. 3.8 LK 61 zu sehen sind. Erneut auf Malignität hinweisende, charakteristische, polytope, vaskuläre Kaliberschwankungen im Farbdoppler-Modus.

Histologische Diagnose:

Lymphknoten mit gestörter Architektur und herdförmiger nodulärer Sklerosierung. Es finden sich immer wieder Hodgkinzellen mit großen Zellkernen und prominentem Nukleolus sowie multinukleäre Reed-Sternberg-Zellen. Klassisches Hodgkin-Lymphom vom nodulär-sklerosierenden Typ.

3.1.2.1.7 M. Hodgkin, noduläre Sklerose (III)

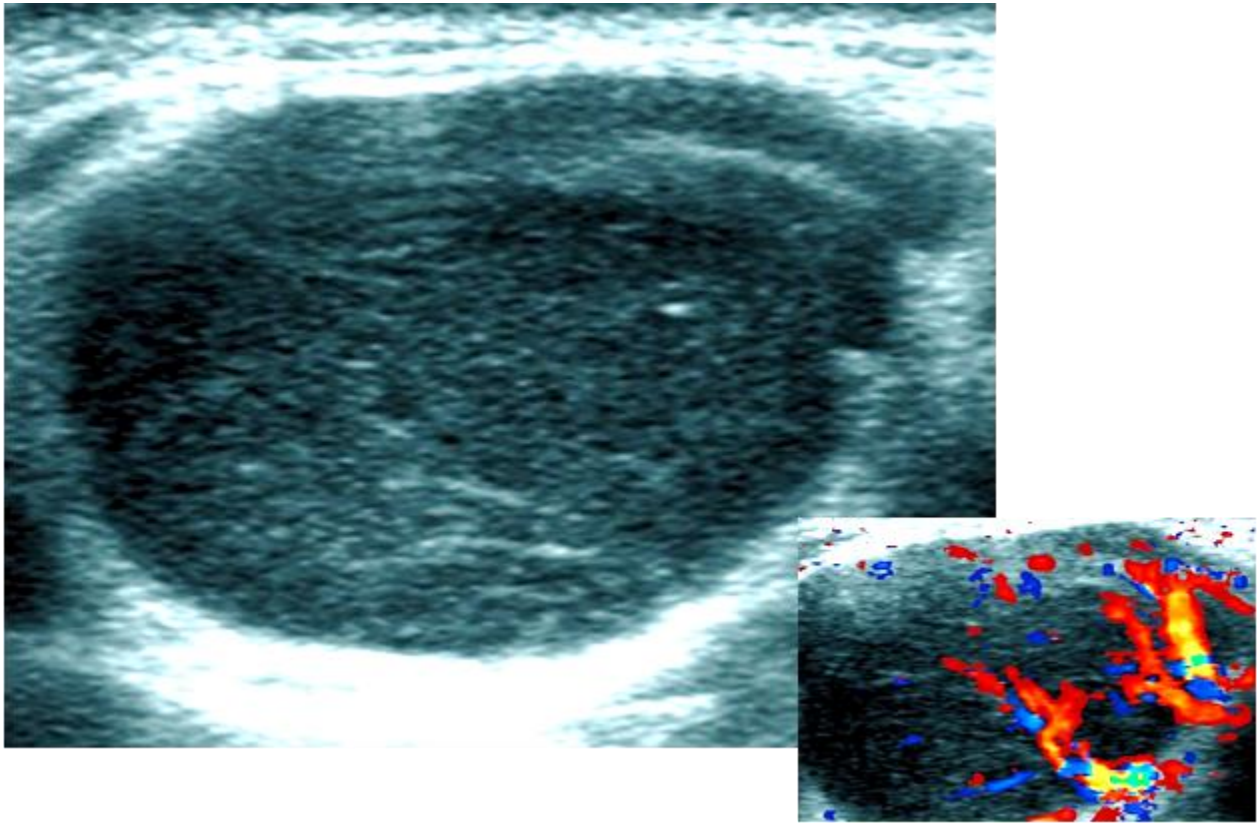


Abb. 3.10: LK 97: klassisches Hodgkin-Lymphom vom Typ der nodulären Sklerose

Punktwertung und Maße:

Kontur	: 3 P	Echogenität	: 2 P	Architektur parahilär	: 3 P
Hilus	: 3 P	Vask.: Lokalisation	: 2 P	Vask.: Architektur	: 2 P
Hilus-Gp-Relation	: 0	S/L-Ratio	: 0,59	kürzeste Achse (mm)	: 13,9
längste Achse (mm)	: 23,5	Alter (J)	: 42		

Sonografischer Bildkommentar:

Hypoechogener Lymphknoten mit einzelnen zarten, bindegewebigen Septen bei 6 Uhr. Diese verlaufen quer zu den Ultraschallwellen und reflektieren das Schallsignal besser als vertikale Septen (vgl. [1]). Kapseldurchbruch am rechten oberen Quadranten mit bandförmigem Binnenecho, das ebenfalls Kollagensepten entsprechen dürfte. Gefäßirregularitäten im eingblendeten Farbdopplerbild.

Histologische Diagnose:

Der links unter dem Platysma gelegene Lymphknoten zeigt einen nahezu vollständigen Umbau durch ein klassisches Hodgkin-Lymphom vom Typ der nodulären Sklerose.

3.1.2.1.8 diffuses, großzelliges B-Zell-Lymphom (I)

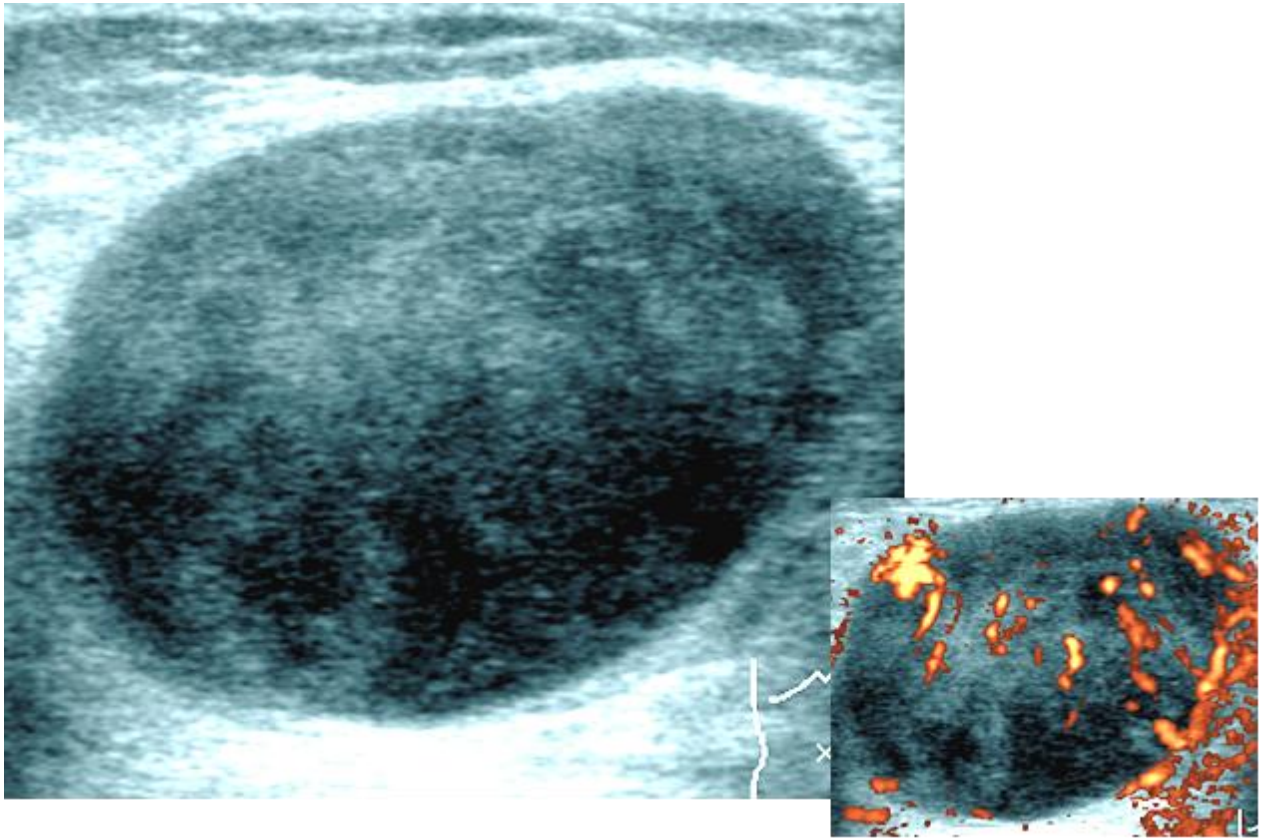


Abb. 3.11: LK 20: diffuses, großzelliges B-Zell-Lymphom

Punktwertung und Maße:

Kontur	: 3 P	Echogenität	: 2 P	Architektur parahilär	: 3 P
Hilus	: 2 P	Vask.: Lokalisation	: 3 P	Vask.: Architektur	: 3 P
Hilus-Gp-Relation	: 0	S/L-Ratio	: 0,75	kürzeste Achse (mm)	: 22,5
längste Achse (mm)	: 30	Alter (J)	: 79		

Sonografischer Bildkommentar:

Grauwert-Ultraschallbild mit Color-Doppler-Modalität: Ebenfalls deutlich hypertrophierter LK mit wolkenartigen, hyperechogenen Arealen, die den in der Histologie beschriebenen Einblutungen entsprechen dürften und sich im Bereich stärkerer Vaskularisation befinden. Ein Hilus ist nicht eindeutig abgrenzbar.

Histologische Diagnose:

Infiltrate von mittelgroßen bis großen blastären Zellen mit großen Kernen und einem oder mehreren Nukleoli sowie zahlreichen Mitosen. Daneben frische Einblutungen. Hochmalignes B-Zell-Lymphom, das unter Berücksichtigung des immunhistologischen Profils am besten als diffuses, großzelliges B-Zell-Lymphom, centroblastische Variante, eingeordnet werden kann.

3.1.2.1.9 diffuses, großzelliges B-Zell-Lymphom (II)

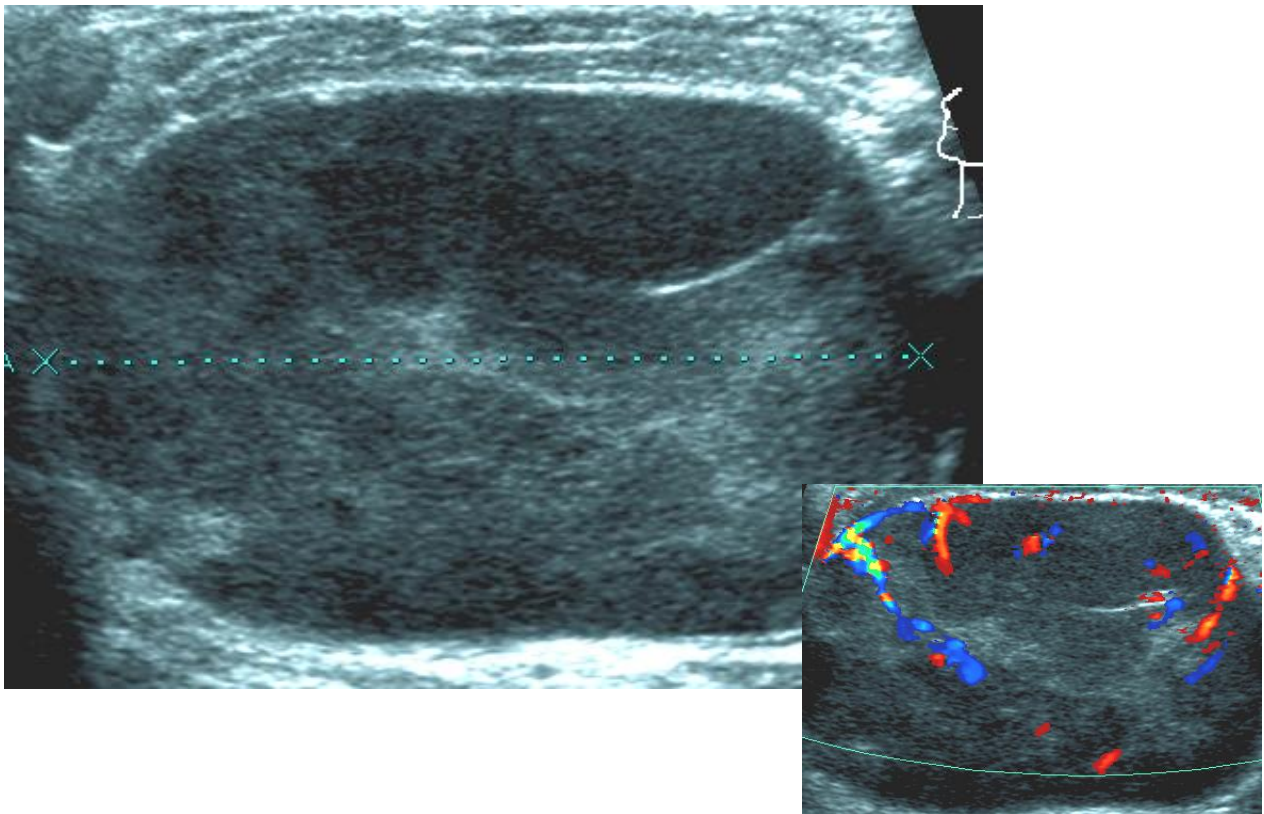


Abb. 3.12: LK 114: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Punktwertung und Maße:

Kontur	: 1 P	Echogenität	: 2 P	Architektur parahilär	: 3 P
Hilus	: 3 P	Vask.: Lokalisation	: 2 P	Vask.: Architektur	: 3 P
Hilus-Gp-Relation	: 0	S/L-Ratio	: 0,73	kürzeste Achse (mm)	: 26,3
längste Achse (mm)	: 36,1	Alter (J)	: 69		

Sonografischer Bildkommentar:

Deutlich hypertropher, ballonierter LK mit scharfer Kontur (zeigt die eingewanderte erhöhte Zellzahl noch deutlicher). Als erneut wichtiger Hinweis für Malignität stellt sich die Gefäßarchitektur erheblich gestört dar: zentripetale, unregelmäßige Vaskularisation.

Histologische Diagnose:

Lymphknoten der linken Halsgefäßscheide: Umbau durch diffuse Infiltrate der bekannten chronisch-lymphatischen Leukämie der B-Zell-Reihe (B-CLL, kleinzelliges B-Zell-Lymphom). Übergang in ein hoch malignes, diffuses, großzelliges B-Zell-Lymphom im Sinne eines Richter-Syndroms (Anm: Übergang CLL in höher maligne Form).

3.1.2.1.10 diffuses, großzelliges B-Zell-Lymphom (III)

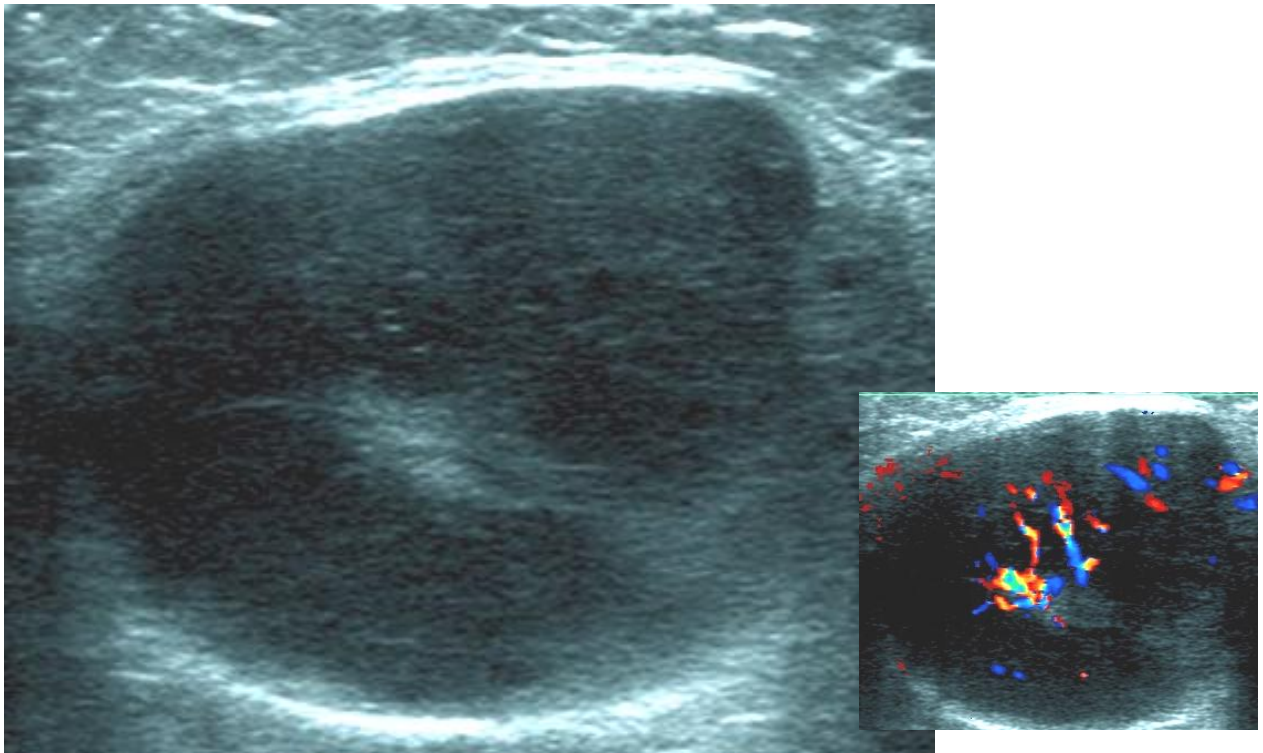


Abb. 3.13: LK 96: diffuses, großzelliges B-Zell-Lymphom

Punktwertung und Maße:

Kontur	: 1 P	Echogenität	: 2 P	Architektur parahilär	: 3 P
Hilus	: 1 P	Vask.: Lokalisation	: 2 P	Vask.: Architektur	: 2 P
Hilus-Gp-Relation	: 0,25	S/L-Ratio	: 0,83	kürzeste Achse (mm)	: 20
längste Achse (mm)	: 24	Alter (J)	: 84		

Sonografischer Bildkommentar:

Rundlicher, stark vergrößerter LK mit noch erhaltenem Hilus, jedoch pathologischem, hilärem Gefäßmuster. Form, Größe und hypoechogenes Parenchym sprechen für ein Lymphom.

Histologische Diagnose:

Lymphknoten mit Einschluss von Lymphominfiltraten, die einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom zugeordnet werden können, möglicherweise sekundär auf dem Boden eines Mantelzelllymphoms entstanden.

3.1.2.1.11 Malignes Melanom

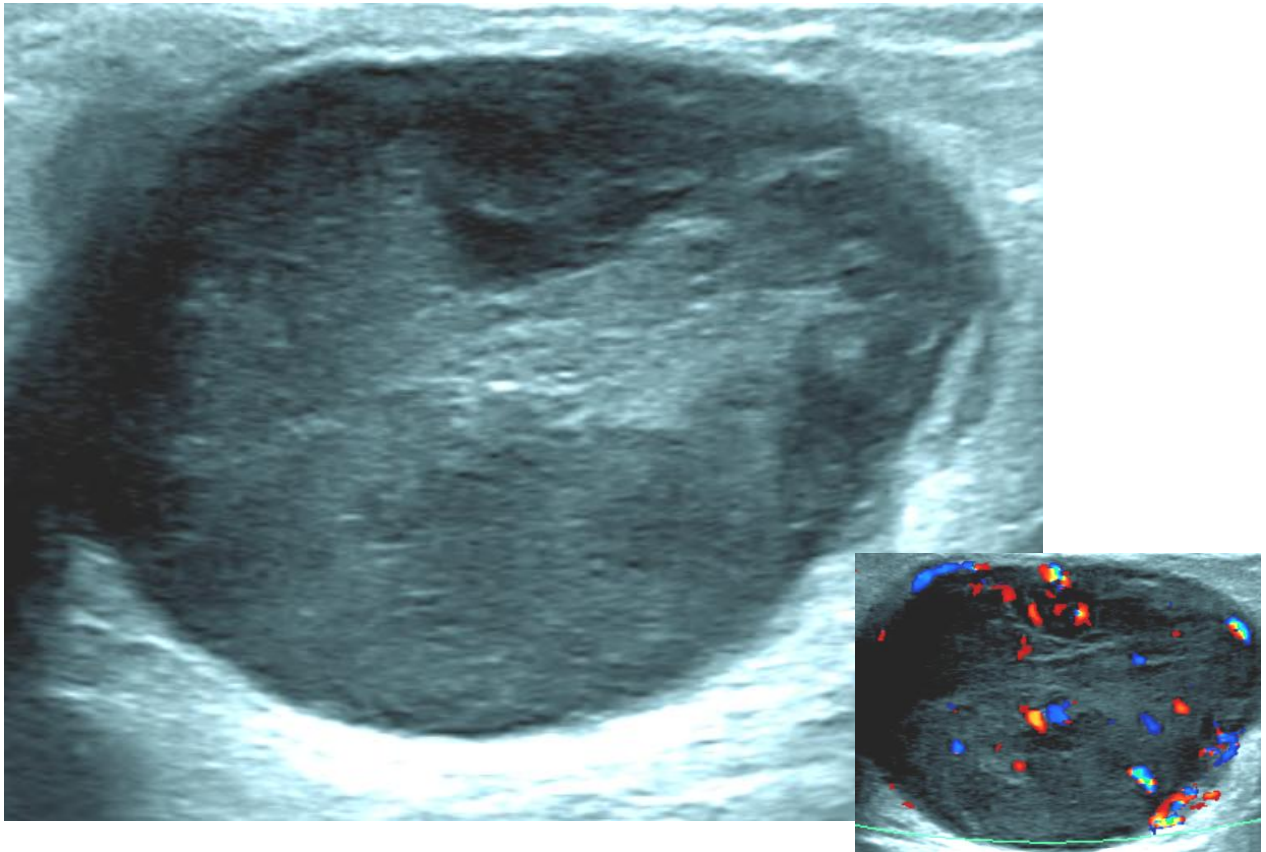


Abb. 3.14: LK 94: Malignes Melanom

Punktwertung und Maße:

Kontur	: 1 P	Echogenität	: 2 P	Architektur parahilär	: 3 P
Hilus	: 3 P	Vask.: Lokalisation	: 3 P	Vask.: Architektur	: 3 P
Hilus-Gp-Relation	: 0	S/L-Ratio	: 0,55	kürzeste Achse (mm)	: 21
längste Achse (mm)	: 37,9	Alter (J)	: 73		

Sonografischer Bildkommentar:

Deutlich vergrößerter LK. Im Color-Doppler-Modus vereinzelte, diffus verteilte Gefäße nachweisbar. Mäßig hyperechogene, flächige Binnenechos, die höchstwahrscheinlich auf metastatisches Gewebe und Einblutungen zurückzuführen sind.

Zytologische Diagnose:

Punktionsmaterial (LK hier *in vivo* dargestellt) mit Blut, amorphen Grundsubstanzen und massenhaft Zellen eines eher gering differenzierten malignen Tumors. Vermutlich Absiedlungen des vorbefundlich bekannten malignen Melanoms.⁵

⁵ Aufgrund des eindeutigen klinischen Bildes konnte auf eine histologische Sicherung verzichtet werden.

3.1.2.1.12 papilläres Schilddrüsenkarzinom

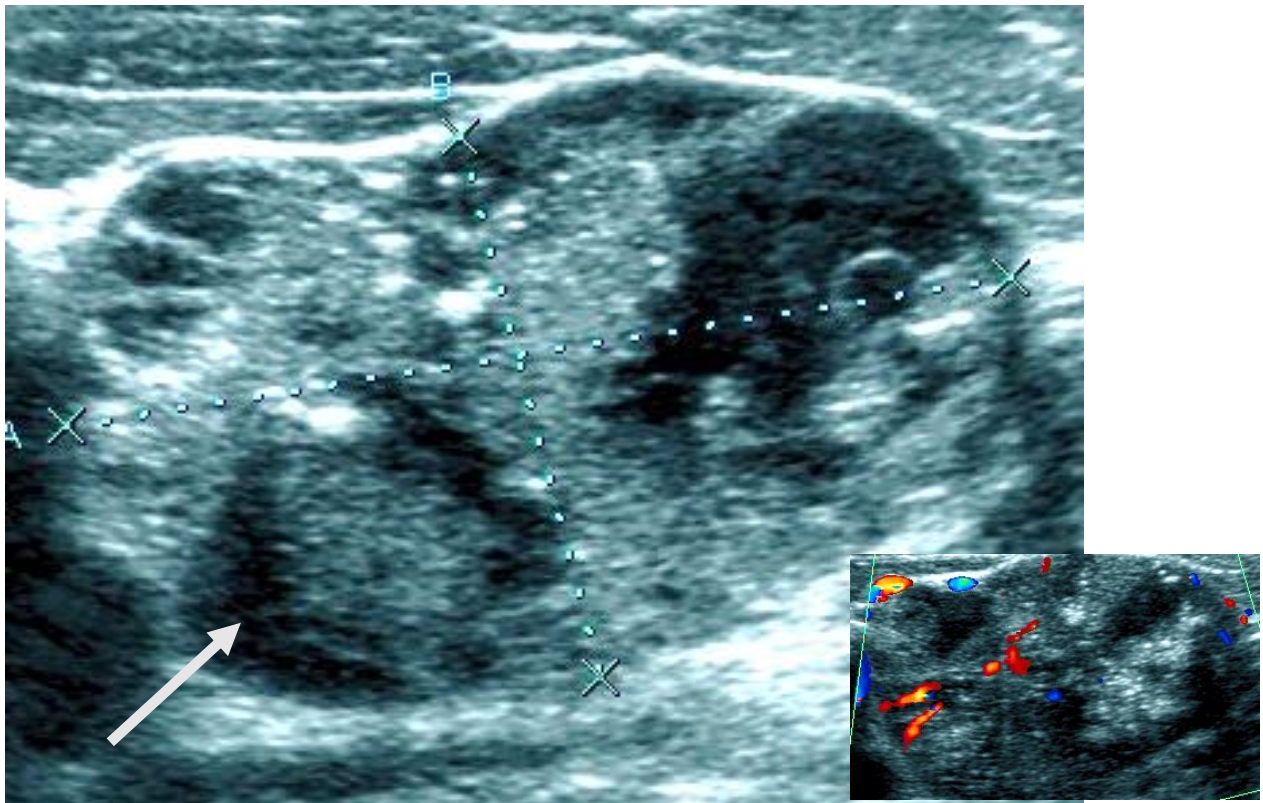


Abb. 3.15: LK 32: papilläres Schilddrüsenkarzinom

Punktwertung und Maße:

Kontur	: 3 P	Echogenität	: 2 P	Architektur parahilär	: 3 P
Hilus	: 3 P	Vask.: Lokalisation	: 3 P	Vask.: Architektur	: 3 P
Hilus-Gp-Relation	: 0	S/L-Ratio	: 0,58	kürzeste Achse (mm)	: 16,3
längste Achse (mm)	: 28,0	Alter (J)	: 36		

Sonografischer Bildkommentar:

Typisches Sonogramm mit deutlich inhomogener Echogenität bei dringendem Verdacht auf Schilddrüsenkarzinom: Verkalkungen als punktförmige, intensiv hyperechogene Reflektionen, mäßig hyperechogene Areale als Korrelat der metastatischen Zellen, Restlymphknotengewebe auf 7 Uhr (grauer Pfeil) mäßig hypoechogen. Atypischer, chaotischer Gefäßverlauf.

Histologische Diagnose:

Bekanntes papilläres Schilddrüsenkarzinom des linken Schilddrüsenlappens. Der hier dargestellte, zugehörige Lymphknoten wurde fast vollständig durch Tumorzellen infiltriert, im Randgebiet nur noch wenig Restlymphknotenparenchym (im Sonogramm sichtbar, grauer Pfeil). Der Tumor wächst auch hier papillär, abschnittsweise solide, andernorts werden auch Follikel ausgebildet.

3.1.2.1.13 Metastase: Oropharynxkarzinom

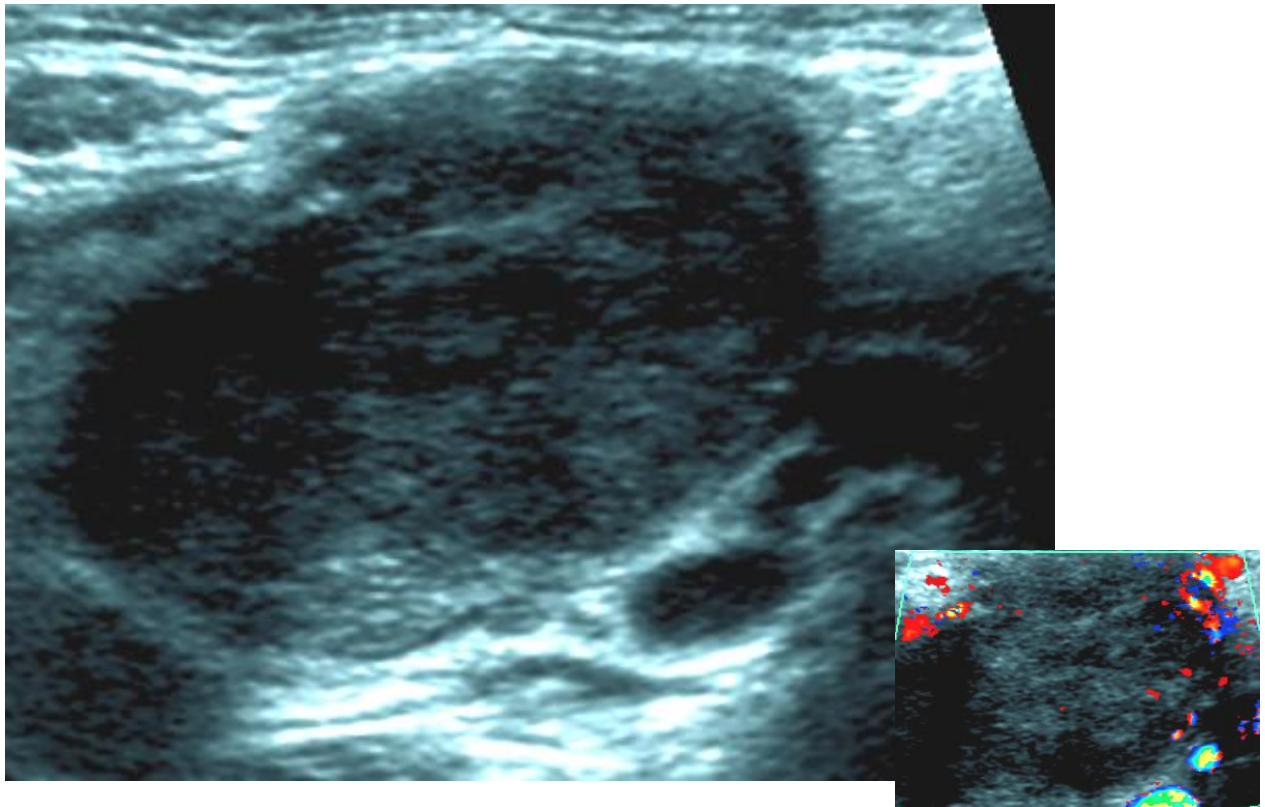


Abb. 3.16: LK 13: Metastase eines Oropharynxkarzinoms

Punktwertung und Maße:

Kontur	: 3 P	Echogenität	: 2 P	Architektur parahilär	: 3 P
Hilus	: 3 P	Vask.: Lokalisation	: 3 P	Vask.: Architektur	: 3 P
Hilus-Gp-Relation	: 0	S/L-Ratio	: 0,61	kürzeste Achse (mm)	: 18,5
längste Achse (mm)	: 30,2	Alter (J)	: 53		

Sonografischer Bildkommentar:

Vergrößerter, mäßig hypoechogener LK ohne erkennbaren Hilus bei Plattenepithelkarzinom. Keine auffälligen hyperechogenen Areale als Ausdruck einer möglichen Verhornung. Begrenzung irregulär mit unscharfer Kontur. Peripher schwächliche, irreguläre Gefäße.

Histologische Diagnose:

Querschnitt durch einen exstirpierten Lymphknoten. Eingeschlossen sind atypische Plattenepithelverbände mit teils deutlichen Dyskariosen und zahlreichen Mitosen. Keine Verhornung. Diagnose: Lymphknoten mit Einschluss einer Metastase eines bekannten Oropharynxkarzinoms.

3.1.2.1.14 Metastase: verhornendes Plattenepithelkarzinom

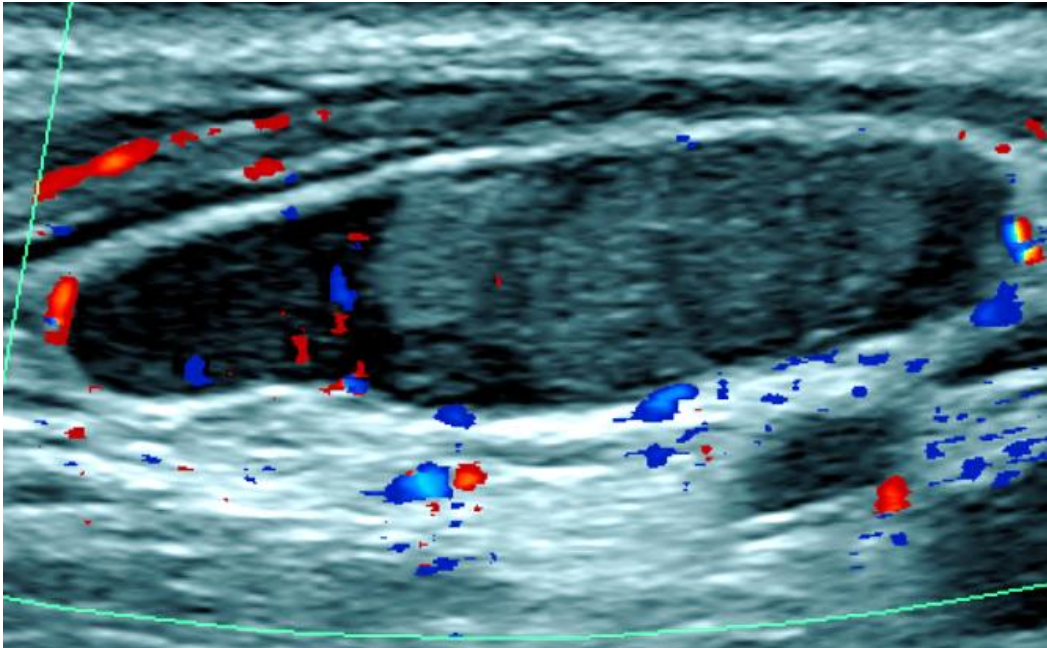


Abb. 3.17: LK 71: Metastase eines verhornenden Plattenepithelkarzinoms

Punktwertung und Maße:

Kontur	: 3 P	Echogenität	: 2 P	Architektur parahilär	: 3 P
Hilus	: 3 P	Vask.: Lokalisation	: 3 P	Vask.: Architektur	: 3 P
Hilus-Gp-Relation	: 0	S/L-Ratio	: 0,36	kürzeste Achse (mm)	: 6,9
längste Achse (mm)	: 19,4	Alter (J)	: 75		

Sonografischer Bildkommentar:

Im Gegensatz zu Abb. 3.16 LK 13 sind hier flächige Hyperechogenitäten erkennbar, die dringend metastasenverdächtig sind. Sie sind im Nachhinein histologisch als Verhornung durch Karzinomzellen erklärt worden.

Histologische Diagnose:

Cervikaler Lymphknoten (Regio II) mit Infiltraten eines verhornenden Plattenepithelkarzinoms.

3.1.2.1.15 Metastase, a. e. eines hepatozellulären Karzinoms (HCC)

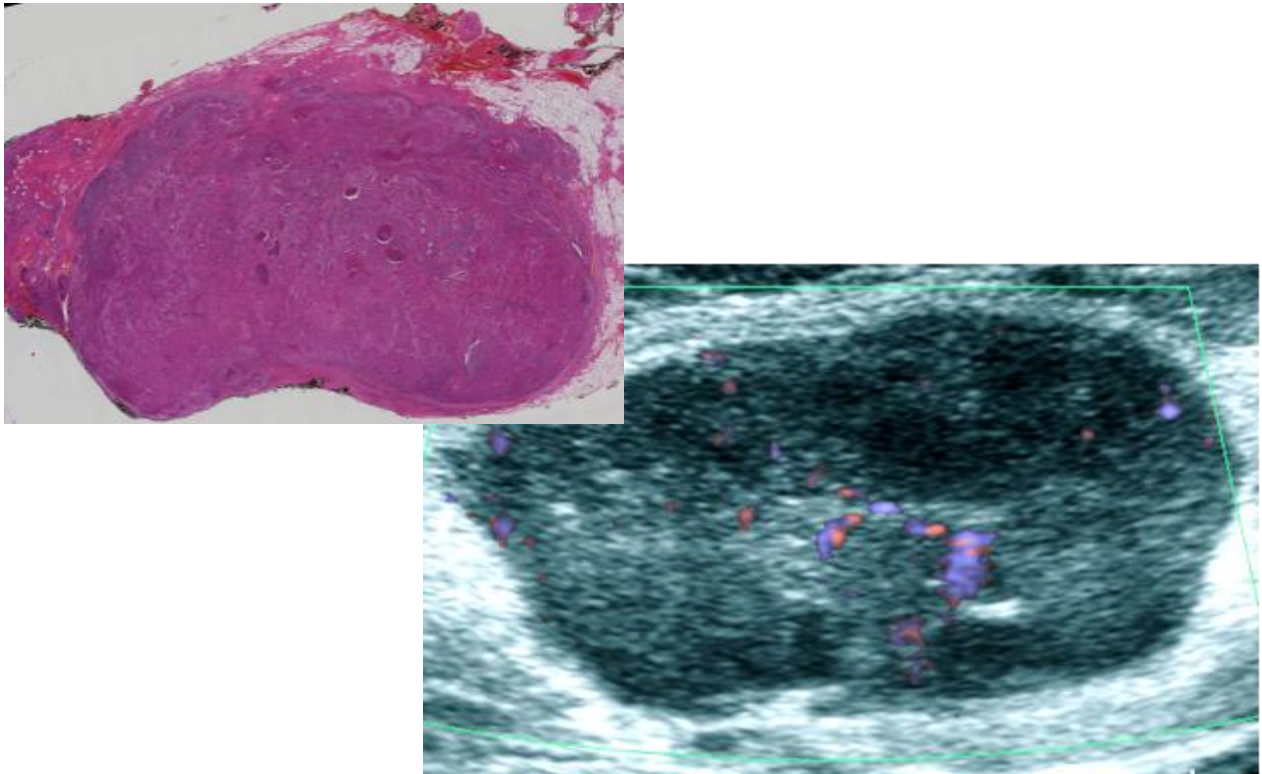


Abb. 3.18: LK 68: Metastase, a. e. eines HCC. Oben links histologisches Schnittbild, unten rechts Sonogramm in isomerer Schnittebene.

Punktwertung und Maße:

Kontur	: 3 P	Echogenität	: 2 P	Architektur parahilär	: 3 P
Hilus	: 3 P	Vask.: Lokalisation	: 2 P	Vask.: Architektur	: 3 P
Hilus-Gp-Relation	: 0,46	S/L-Ratio	: 0,48	kürzeste Achse (mm)	: 12
längste Achse (mm)	: 25	Alter (J)	: 70		

Sonografischer Bildkommentar:

LK im Power-Doppler-Modus mit korrelierendem, histologischem Schnittbild. Die zentral im Sonogramm dargestellten Gefäße lassen sich im histologischen Schnittbild, das sich in isomerer Ebene befindet, sehr gut nachvollziehen. Darüber hinaus stellt sich vor allem das schallkopfnahe Parenchym mangels hyperechogener Komponenten wie Fibrosierung oder Einblutung mäßig hypoechoogen dar.

Histologische Diagnose:

Infiltrate eines malignen, drüsenbildenden Tumors in einem Leisten-LK. HCC bekannt. Die Infiltrate lassen sich einer Karzinometastase zuordnen. Das [histo-]morphologische Bild ist aber nicht ganz typisch für ein HCC. Es kann sich hier um eine Umdifferenzierung handeln. Eine Metastase eines anderenorts gelegenen Primärtumors kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

3.2 Ergebnisse der ersten explorativen Analyse

Alle Parameter, die mit einem diskreten Zahlenwert dargestellt werden können, wurden getrennt von den weiteren, lediglich ordinalen Merkmalen der Lymphknotencharakterisierung betrachtet. Es handelt sich um die bereits dargestellten Kriterien *Relation der Hilus- zur Kapselbreite (Hilus-Gesamtparenchym-Relation)*, *kürzeste Achse*, *längste Achse*, *S/L-Ratio* sowie das *Alter* der Patienten. Für den Vergleich zwischen drei Gruppen (benigne Lymphknoten, Metastasen, Lymphome) wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet, bei zwei Gruppen kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Beide prüfen, ob die vorgegebenen Verteilungen zu einer gemeinsamen Grundgesamtheit gehören. Die Kriterien zu *Region*, *Bildqualität*, *Kontur*, *Echogenität*, *Architektur*, *Hilus*, *Durchblutung* und *Vaskularisation* wurden mit Chi-Quadrat-Tests berechnet. Zugunsten einer ausführlicheren Darstellung der zweiten Analyse wird die primäre Statistik hier gestrafft wiedergegeben.

Die folgende Tab. 3.4 gibt eine Übersicht zu den Ergebnissen der ersten Analyse bezogen auf die Messwerte.

Tab. 3.4: Signifikanzniveaus messbarer Parameter der ersten explorativen Analyse

Gruppen	Hilus-Gp-Relation	S/L-Ratio	kürzeste Achse	längste Achse	Patientenalter
benigne - Metastase - Lymphom	0,033	0,002	<0,001	0,001	0,003
benigne - maligne	0,010	0,001	<0,001	0,002	0,007

Sämtliche Parameter erreichen das Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ (blauer Hintergrund, fett dargestellt), die *kürzeste Achse* ist im Zweigruppenvergleich (gutartige – bösartige Lymphknoten) sogar hoch signifikant. Gleiches gilt für den Dreigruppenvergleich (benigne Lymphknoten – Metastasen – Lymphome). Die *Hilus-Gesamtparenchym-Relation* zeigt unter den diskreten Kriterien ein Signifikanzniveau von nur $p = 0,03$ und $p = 0,01$.

Eine Übersicht der Signifikanzniveaus sämtlicher Parameter im Zwei- und Dreigruppenvergleich befindet sich im Anhang (Anlage II). Unter den nominalen Parametern finden sich nur wenige ausreichende Signifikanzen. Aus der Tab. 3.4 geht hervor, dass *hyperechogen* und *sehr hypoechogen* signifikante Merkmale sind, im Dreigruppenvergleich sogar sehr signifikant. Für beide Vergleiche erreicht der Parameter *Ausläufer* $p \leq 0,05$. Das Kriterium *Durchblutung des Hilus* liefert nur im Dreigruppenvergleich signifikante Unterscheidungen. *Abgrenzbarer Hilus* und *hyperechogener Hilus* sind für beide Vergleiche signifikant. Für die kür-

zeste Achse als besten Einzelparameter betragen die Sensitivität 79,2 % und die Spezifität 71,8 %.

Für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Lymphknoten ergaben sich in der ersten Auswertung mithilfe multivariater Analysen summarisch eine Sensitivität von 76,6 % und eine Spezifität von 76,9 %. Verwendete ordinale Merkmale hierfür waren *abgrenzbarer Hilus*, *hyperechogener Hilus*, *sehr hypoechogen* und *kürzeste Achse* als einziger metrischer Parameter.

3.3 Ergebnisse der zweiten explorativen Analyse

Im Rahmen der zweiten explorativen Analyse wurden lediglich Sonogramme guter und sehr guter Bildqualität zur Analyse herangezogen. Dabei stellten sowohl die Auswahl von solchen Sonogrammen mit besserer Bildqualität⁶ als auch die konsekutiv verringerte Probenanzahl die veränderten Parameter dar. Dieses Kollektiv von 47 Lymphknoten bestand aus 13 gutartigen, 12 Lymphomen und 22 Metastasen, davon 28 am Hals lokalisiert, 9 in der Axilla sowie 10 in der Leiste. Zudem wurden jeweils ein bis drei Punkte für die beschreibenden Parameter vergeben: 1. *Kontur*, 2. *Echogenität*, 3. *Architektur parahilär*, 4. *Hilus*, 5. *Vaskularisation: Lokalisation* und 6. *Vaskularisation: Architektur*. Neben der Auswertung der Einzelkriterien wurde die Aussagekraft der Punktskizzen bezüglich Gut- oder Bösartigkeit der Lymphknoten überprüft. Aufgrund der hohen Wertigkeit des Kriteriums *kürzeste Achse* floss dieses als metrischer Parameter zusätzlich ein, im Einzelnen wie folgt bewertet: < 10 mm = 1 P., 10 bis < 15 mm = 2 P., ≥ 15 mm = 3 P. Dies ermöglichte die Einbeziehung dieses Parameters in die Punktskizze, deren Testgüte jedoch jeweils mit und ohne *kürzeste Achse* berechnet wurde.

⁶ Sonografische Bildqualität ist ein subjektiver, dehnbarer Begriff. Kriterien hierfür waren die Qualitätsstandards für die Durchführung der Ultraschalldiagnostik der Gruppe der ca. 20 pädiatrischen DEGUM-Ausbilder in Deutschland. [2]

Die folgende Tabelle 3.5 zeigt, welche Werte als signifikant benannt werden können (farbige Markierung).

Tab. 3.5: Signifikanzniveaus der zweiten explorativen Analyse

Parameter	Interrater-Reliabilität (Cohens Kappa)	Benigne - Lymphom - Metastase (Kruskal-Wallis-Test)	Gutartig - Bösartig (Mann-Whitney-U-Test)	Benigne - Lymphom	Benigne - Metastase	Lymphom - Metastase
Kontur	0,791	0,002	0,023	0,911	0,001	0,015
Echogenität	0,657	0,002	0,001	0,020	0,001	0,355
Architektur parahilär	0,793	0,005	0,002	0,065	0,001	0,321
Hilus	0,726	< 0,001	< 0,001	0,007	< 0,001	0,099
Vaskularisation: Lokalisation	0,671	0,001	0,001	0,044	< 0,001	0,043
Vaskularisation: Architektur	0,809	0,001	< 0,001	0,038	< 0,001	0,242
S/L-Ratio		0,025	0,009	0,066	0,009	0,500
kürzeste Achse		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,013
längste Achse		< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,024	0,019
Alter		0,011	0,013	0,311	0,002	0,120
Hilus-Gp-Relation		0,001	0,001	0,040	0,001	0,105
Punktsumme ohne kürzeste Achse	0,606	< 0,001	< 0,001	0,037	< 0,001	0,005
Punktsumme mit kürzester Achse	0,625	< 0,001	< 0,001	0,001	< 0,001	0,130

Blauer Hintergrund + fett gedruckt = signifikant

Betrachtet man die Analysen zu Kriterien, die zwischen den drei Gruppen – benigne Lymphknoten, Metastasen und Lymphome – unterscheiden sollen, sind ausgenommen der *S/L-Ratio* alle Kriterien signifikant mit $p \leq 0,05$. Unterscheidet man lediglich zwei Gruppen – gutartige und bösartige LKS – sind alle Kriterien signifikant.

Beim Vergleich von je zwei Gruppen (benigne Lymphknoten – Metastasen, benigne Lymphknoten – Lymphome, Lymphome – Metastasen) gibt es deutlich weniger ausreichende Signifikanzen. Laut Bonferroni-Methode (siehe Seite 13, Fußnote 1) liegt das Signifikanzniveau in diesem Fall bei $p \leq 0,017$. Demzufolge sind beim Vergleich zwischen gutartigen Knoten und Lymphomen die längste und kürzeste Achse Merkmale, die signifikant zwischen beiden Gruppen unterscheiden. Gleiches gilt beim Vergleich „Metastasen – Lymphome“, jedoch mit weniger aussagekräftigen p-Werten. Hier erreicht auch die Kontur das Signifikanzniveau. Beim Vergleich „gutartig – Metastase“ erreichen bis auf die längste Achse sämtliche Kriterien das Signifikanzniveau. Der Score *Punktsumme (mit und ohne kürzeste Achse)*, der einen Versuch darstellt, die Befundung zu vereinfachen, ist mit $p = 0,001$ ebenfalls hoch signifikant. ROC-Kurven wurden eingesetzt, um die Fehlerrate der gesuchten Formeln in Form von Sensitivität und Spezifität zu bemessen. Als Qualitätskriterium wurde die AUC als Flächenmaß der ROC verwandt. Bei einem Wert von 0,5 spricht die AUC für zufällige Übereinstimmungen. Werte, die nahe an „0“ oder „1“ liegen, zeigen eine hohe Treffgenauigkeit. Sämtliche der hier dargestellten ROC-Werte besitzen demzufolge Relevanz (Anlage I).

Als Maß für die Übereinstimmung der beiden Untersucher wurde Cohens Kappa genutzt. Dabei bedeuten Werte ab 0,610 gute, Werte ab 0,810 sogar sehr gute Übereinstimmung. Dieser Bereich wurde zumeist erreicht; die höchste Übereinstimmung findet sich mit einem Kappa von 0,809 bei dem Parameter *Vaskularisation: Architektur*.

Die folgende Tab. 3.6 enthält die Werte für Sensitivität und Spezifität, je nach Einzelkriterien aufgeschlüsselt. Es handelt sich hier ausschließlich um den Vergleich „gutartig – bösartig“. Die Angaben in der Spalte „Cutoff“ gelten für das jeweilige Kriterium. Farblich markiert sind die Parameter, die für die Formel des Scores zur Abgrenzung gutartiger von bösartigen Lymphknoten verwandt werden (siehe *Kapitel 3.4. Ergebnisse multivariater Analysen*).

Tab. 3.6: Sensitivität und Spezifität der Parameter der zweiten explorativen Analyse

Parameter Vergleich bösartig - gutartig	Sensitivität / Spezifität in %	Cutoff P = Punkte
Kontur	64,7 / 84,6	2,25 P
Echogenität	97,1 / 61,5	1,75 P
Architektur parahilär	91,2 / 61,5	1,5 P
Hilus	82,5 / 84,6	2,75 P
Vaskularisation: Lokalisation	91,1 / 50	2,75 P
Vaskularisation: Architektur	91,2 / 58,3	2,25 P
S/L-Ratio	88,2 / 46,2	0,4750
kürzeste Achse	79,4 / 84,6	10,05 mm
längste Achse	20,6 / 30,8	18,1 mm
Alter	82,4 / 46,2	42,4189 J.
Hilus-Gesamtparenchym-Relation	23,5 / 30,8	0,2519

Grüner Hintergrund + fett markiert = im Score zur Differenzierung „gutartig – bösartig“ enthalten

3.4 Ergebnisse multivariater Analysen

Mithilfe der linearen Diskriminanzanalyse (LDA) wurden jene Parameter ausgewählt, die den wertvollsten Beitrag zur Prognose liefern können. Es erfolgte eine LDA mit Merkmalsselektion und eine zweite mit allen bewerteten Parametern. Entsprechend sind zwei verschiedene Scores entstanden. Neben der LDA wurde zusätzlich eine Berechnung mit der Leave-one-out-Methode (Kreuzvalidierung) erstellt. Diese Methode kann als Überprüfung der LDA angesehen werden. Diese Arbeit konzentriert sich auf den Vergleich zwischen gutartigen und bösartigen Lymphknoten. Die folgende Tab. 3.7 gibt die Wertigkeit der jeweiligen Scores an, ausgedrückt durch den Wert der ROC-Kurve. Anhand dieser wurden Sensitivität und Spezifität bestimmt. Die entsprechenden ROC-Kurven werden im Anhang (Anlage III) aufgeführt. Der Cutoff-Wert (gerundet) gilt für die jeweilige Formel, vgl. Seite 46 f. Sämtliche Angaben werden sowohl für die LDA als auch für die Kreuzvalidierung gemacht.

Tab. 3.7: Sensitivität und Spezifität abhängig vom statistischen Verfahren

	Parameter	ROC: LDA	Sensitivität / Spezifität	Cutoff	ROC: Kreuzvalidierung	Sensitivität / Spezifität	Cutoff
Gutartig – bösartig	Hilus, Hilus-Gesamtparenchym-Relation, kürzeste Achse, längste Achse, S/L-Ratio	0,986	94,1 / 100	-0,8395	0,885	91,2 / 76,9	-0,6252
	alle	0,989	97,1 / 100	-1,0204	0,932	91,2 / 76,9	-1,1412
Score mit Punktsumme	Punktsumme o. kürzeste Achse	0,848	97,1 / 50	+9,5			
	Punktsumme m. kürzester Achse	0,908	97,1 / 58,3	+12,25			
Benigne – Metastase	Hilus, kürzeste Achse, Alter, Hilus-Gesamtparenchym-Relation	0,989	100 / 76,9	-2,0514	0,967	95,5 / 92,3	-0,0822
	alle	0,982	100 / 61,5	-2,1838	0,960	95,2 / 100	+0,3100
Benigne – Lymphom	Kürzeste Achse, Hilus-Gesamtparenchym-Relation	1,000	100 / 100	-0,3139	0,935	100 / 53,8	-1,5454
	alle	1,000	100 / 100	-0,12	0,858	92,3 / 53,8	-1,5220
Lymphom – Metastase	Kontur, längste Achse	0,780	100 / 46,2	-1,223	0,535	-2,1401	-2,1401
	alle	0,806	100 / 38,5	-1,2125	0,436	90,5 / 23,1	-1,9558

Die Unterscheidung zwischen benignen und malignen LKS ist mit einer Sensitivität von 94,1 % und 100 % Spezifität möglich, wenn ein Score angewandt wird, der die Parameter *Hilus, Hilus-Gesamtparenchym-Relation, kürzeste Achse, längste Achse* und *S/L-Ratio* enthält. Bei Anwendung der Punktsumme beträgt die Sensitivität 97,1 % und die Spezifität lediglich 58,3 %.

Aus den Berechnungen resultieren komplexe Formeln. Für jede Differenzierung (1. gutartig – bösartig, 2. benigne – Metastase, 3. benigne – Lymphom und 4. Lymphom – Metastase) werden zwei Rechenoptionen genannt. Unter a) werden nur die mittels algorithmischer Berechnung ausgewählten Parameter eingeschlossen, in b) sind alle untersuchten Parameter enthalten. Für die resultierende Formel wird das jeweils eingehende Kriterium mit einem Faktor multipliziert; die erhaltenen Produkte werden aufsummiert und zu einer Konstanten addiert. Für den Parameter in eckigen Klammern muss ein Zahlenwert eingesetzt werden. Entsprechend den Kriterien in Tab. 3.3 handelt es sich entweder um eine Punktangabe oder um einen metrischen Wert. Anhand des in Tab. 3.7 genannten Cutoff-Wertes erfolgt die Einordnung in eine der Gruppen. Für die Fragestellung „gutartig – bösartig“ beispielsweise würde ein Ergebnis größer oder gleich dem Cutoff-Wert (vgl. Tab. 3.7, Seite 45) für einen bösartig veränderten Lymphknoten sprechen.

a = Merkmalsselektion, b = alle Parameter eingeschlossen

1. Gutartig – bösartig

- a. $-9,134 + 0,955 * [Hilus] + 8,603 * [S/L-Ratio] - 0,301 * [kürzeste Achse] + 0,262 * [längste Achse] - 2,761 * [Hilus-Gesamtparenchym-Relation]$
- b. $-9,546 - 0,133 * [Kontur] + 0,209 * [Echogenität] + 0,134 * [Architektur parahilär] + 0,783 * [Hilus] + 0,067 * [Vaskularisation: Lokalisation] - 0,019 * [Vaskularisation: Architektur] + 7,805 * [S/L-Ratio] - 0,286 * [kürzeste Achse] + 0,256 * [längste Achse] - 2,516 * [Hilus-Gesamtparenchym-Relation] + 0,012 * [Alter]$
- c. Punktsumme ohne kürzeste Achse:
 $P [Kontur] + P [Echogenität] + P [Architektur parahilär] + P [Hilus] + P [Vaskularisation: Lokalisation] + P [Vaskularisation: Architektur]$
- d. Punktsumme mit kürzester Achse:
 $P [Kontur] + P [Echogenität] + P [Architektur parahilär] + P [Hilus] + P [Vaskularisation: Lokalisation] + P [Vaskularisation: Architektur] + [kürzeste Achse]$

2. Benigne – Metastase:

- a. $-5,136 + 1,432 * [Hilus] + 0,048 * [kürzeste Achse] + 0,027 * [Alter] - 2,933 * [Hilus-Gesamtparenchym-Relation]$
- b. $-10,016 + 0,014 * [Kontur] - 0,137 * [Echogenität] - 0,342 * [Architektur parahilär] + 1,528 * [Hilus] + 0,024 * [Vaskularisation: Lokalisation] + 0,227 * [Vaskularisation: Architektur] + 7,333 * [S/L-Ratio] - 0,314 * [kürzeste Achse] + 0,263 * [längste Achse] - 3,049 * [Hilus-Gesamtparenchym-Relation] + 0,021 * [Alter]$

3. Benigne – Lymphom

- a. $-2,769 + 0,244 * [kürzeste Achse] - 2,122 * [Hilus-Gesamtparenchym-Relation]$

$$b. -6,570 - 0,008 * [Kontur] - 0,343 * [Echogenität] + 0,297 * [Architektur parahilär] + 0,479 * [Hilus] + 0,455 * [Vaskularisation: Lokalisation] - 0,626 * [Vaskularisation: Architektur] + 5,484 * [S/L-Ratio] - 0,026 * [kürzeste Achse] + 0,169 * [längste Achse] - 2,765 * [Hilus-Gesamtparenchym-Relation] + 0,001 * [Alter]$$

4. Lymphom – Metastase

$$a. -1,096 + 1,044 * [Kontur] - 0,051 * [längste Achse]$$

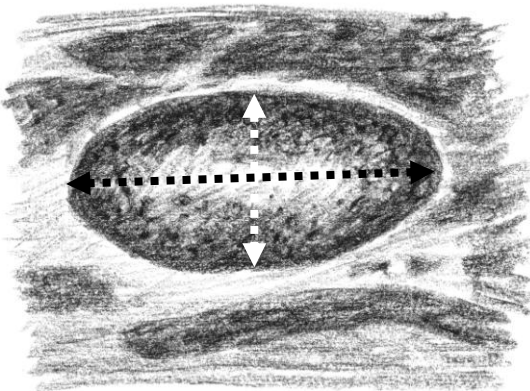
$$b. -2,127 + 0,635 * [Kontur] - 0,860 * [Echogenität] + 0,042 * [Architektur parahilär] + 0,870 * [Hilus] + 0,240 * [Vaskularisation: Lokalisation] - 0,159 * [Vaskularisation: Architektur] - 0,278 * [S/L-Ratio] + 0,037 * [kürzeste Achse] - 0,076 * [längste Achse] + 1,230 * [Hilus-Gesamtparenchym-Relation] + 0,022 * [Alter]$$

Die Abb. 3.19 zeigt die Skizze eines benignen Lymphknotens, an dem die Anwendung des Scores zur Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Lymphknoten veranschaulicht wird. Für die Diagnosesicherheit betragen Sensitivität und Spezifität 94,1 % bzw. 100 %.

Abb. 3.19: Beispiel zur Anwendung des Scores

Beispiel:

Skizze gutartiger Lymphknoten



Maße:

Hilus: abgrenzbar = 1 P; *S/L-Ratio*: 0,46; *kürzeste Achse (mm)*: 6 (weißer Pfeil); *längste Achse (mm)*: 13 (schwarzer Pfeil); *Hilus-Gesamtparenchym-Relation*: 0,33.

Formel (vgl. Seite 46, 1. a.):

$$- 9,134 + 0,955 * [Hilus] + 8,603 * [S/L-Ratio] - 0,301 * [kürzeste Achse] + 0,262 * [längste Achse] - 2,761 * [Hilus-Gesamtparenchym-Relation]$$

Nach Einsetzen:

$$- 9,134 + 0,955 * [1] + 8,603 * [0,46] - 0,301 * [6] + 0,262 * [13] - 2,761 * [0,33] = \underline{-3,53275}$$

Für bösartige Lymphknoten gilt ein Cutoff-Wert $\geq -0,8394969$. Das Ergebnis (-3,53275) ist kleiner als dieser Cutoff-Wert, laut Berechnung handelt es sich daher um einen **gutartigen Lymphknoten**.

4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, gutartige und bösartige LKS mithilfe hoch auflösender Sonografie sicherer als bisher unterscheiden zu können. Die Literaturübersicht (Kapitel 1.2) zeigt, dass die zurückliegenden Erfahrungen und neue Erkenntnisse zur sonografischen Diagnostik von Lymphknoten zumeist *in vivo* gewonnen worden sind. Bisherige Arbeiten berücksichtigten überwiegend folgende neun Merkmale: *Größenparameter, Form, Begrenzung, Echogenität, Echomuster, Hilusreflektion, kortikale Dicke, Vaskularisationsmuster* und *Kapseldurchbrüche*. Dabei konnte in der Vergangenheit kein einzelner Parameter gefunden werden, mithilfe dessen zwischen benignen und malignen LKS sicher unterschieden werden kann, sodass eine finale histopathologische Untersuchung weiterhin in der großen Masse empfohlen wird [51] [52] [53].

Moderne Hochleistungs-Ultraschallgeräte mit Schallfrequenzen bis zu 22 MHz erlauben es inzwischen jedoch, oberflächennahe Gewebe weitaus detaillierter als bisher zu charakterisieren [54]. Diese hochauflösende Technik ermöglichte bereits 2007 das in der Vorgängerstudie vorgestellte, seinerzeit neuartige Vorgehen einer engeren Korrelation von Histologie und Sonomorphologie, das vergleichend geprüft wurde [1]. Verwendet wurde hier ein Schallkopf mit 12 bis 14 MHz, dessen höchste Auflösung etwa 200 µm betrug. *In vivo* untersuchte und anschließend exstirpierte Lymphknoten wurden mithilfe eines Mikrotoms in 500-µm-Schritten (siehe Seite 8 unten) sequenziert. Es erfolgte anschließend eine histologische Aufarbeitung mit ebenfalls 500 µm Schichtdicke in isomerer Schnittebene zum Sonogramm. Diese LK-Schnitte wurden nach Aufarbeitung und Färbung mit dem histologischen Schnittbild korreliert. Aufgrund der hohen sonografischen Auflösung der Mikrosonografie und der strengen stereoisomeren Standardisierung konnten die Ultraschallbilder morphologisch genauer als bisher miteinander verglichen und anhand der übereinstimmenden histologischen Merkmale analysiert werden. Als relevante histopathologische Korrelate für die Sonomorphologie ergaben sich: 1. der Grad, die Architektur und Formation der Fibrosierung, 2. die intranoduläre Zellzahl und Formation, 3. das Ausmaß und die Verteilung der Vaskularisation eines Knotens sowie 4. bei Metastasen der Grad der Entdifferenzierung und 5. die Art bzw. Architektur der intranodalen LK-Infiltration.

Im Detail konnte z. B. das hypoechogene Schallverhalten von Lymphomen durch eine erhöhte Zahl kernloser, flüssigkeitshaltiger Zellen erklärt werden. Die resultierende akustische Hypoechogenität verbessert wiederum die Reflektogenität von mesenchymalen Formationen, die aufgrund ihrer besonders hohen akustischen Impedanz im Zellverband hyperechogen imponieren. Der Differenzierungsgrad einer Neoplasie wirkte sich dann folgendermaßen aus: Bei geringer Entdifferenzierung einer intranodalen Neubildung kann noch eine deutliche Ähnlichkeit mit dem Ursprungsgewebe bestehen. Als Beispiel seien Schilddrüsenmetastasen

mit dem typischen, sonografischen „Pfeffer-und-Salz-Muster“ der Thyroidea genannt. Eine erhöhte und vor allem von der Norm abweichende Vaskularisation erlaubt zusätzlich den dopplersonografischen Hinweis auf Malignität. Ungebremstes Wachstum kann zu intranodulären Einblutungen führen, die sich von der regulären Lymphknotenarchitektur zusätzlich deutlich abheben (vgl. Abb. 1.1, Seite 3).

Basierend auf mitgeteilten Daten und Vorschlägen zur Deskription von Lymphknoten im B-Bild mit Farbdoppler [4], wurden 28 Parameter festgelegt, mit deren Hilfe die wesentlichen Bildmerkmale genauer als bislang beschrieben werden sollten (vgl. Seite 19). Diese definierten sonografischen Kriterien erlauben möglicherweise die Untersucherabhängigkeit der LK-Sonografie zu reduzieren.

4.1 Diskussion der Methoden der ersten Auswertung

Es resultierte eine Datensammlung von 103 standardisiert sonografisch erfassten Lymphknoten; sie bildet die Matrix des hier Vorgelegten. In jedem Fall lag ein histologischer oder zytologischer Befund vor und in unklaren Fällen eine Verlaufsbeobachtung. Es wurden oberflächennah gelegene LKS verschiedener Körperregionen untersucht, darunter vor allem cervikale Noduli. Das Spektrum an pathologischen Entitäten war breit gefächert und umfasste 37,8 % gutartige Lymphknoten, 38,8 % Metastasen und 23,3 % Lymphome. Das betrachtete Kollektiv zeigte somit diagnostische Befunde in proportional vergleichbaren Größenordnungen.⁷ Statistisch wurde die Gesamtheit der 28 Parameter bezüglich ihrer Aussagekraft hinsichtlich der Dignität der Noduli untersucht (vgl. Kapitel 2.3, Seite 12 f.). Es stellte sich folgendes unerwartete Ergebnis ein: Nur fünf der aufgestellten nominalen Parameter erreichten ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ (vgl. Seite 40; Anlage II). Dabei handelte es sich um die Merkmale *hyperechogen*, *sehr hypoechogen*, *Ausläufer* (d. h. pseudopodenartig die LK-Kapsel durchbrechende, ein- oder ausgewanderte Gewebeanteile), *abgrenzbarer hyperechogener Hilus*. Die *kürzeste Achse* eines LK als Einzelmerkmal erreichte dagegen eine Sensitivität und Spezifität von 79,2 % bzw. 71,8 %, die deutlich über der Testgüte der anderen Kriterien lag (siehe Tab. 3.4, Seite 40; vgl. Kapitel 4.3 Seite 53).

Weiterhin wurde ein Score erstellt, der eine bessere Klassifikation im Vergleich zu einem einzelnen Merkmal erlauben sollte. Das Ergebnis der statistischen, rechenbasierten Auswahl enthielt die Kriterien *abgrenzbarer Hilus*, *hyperechogener Hilus*, *kürzeste Achse* und *sehr hypoechogen*. Für die summarische Klassifikation von Lymphknoten betrug die Sensitivität 76,6 % und die Spezifität 76,9 % (Vergleich zur Literatur: Kapitel 1.2, Seite 4). Hierdurch

⁷ Das Verhältnis der die LKS verursachenden Erkrankungen zueinander ist jedoch nicht repräsentativ für ihre jeweilige Inzidenz, da vorübergehende LKS infolge entzündlicher Erkrankungen verständlicherweise im Vergleich zu Malignomen seltener zu histologischer Sicherung führen

konnte der Anspruch, Lymphknoten mit objektiven, auf Malignität oder Benignität hinweisenden Kriterien einzuordnen, nicht erfüllt werden.

Ein sonografisch retikuläres (Synonym: „wabiges“) Muster im Parenchym eines Lymphknotens konnte in der Vorgängerstudie als Kennzeichen des sklerosierenden Subtyps des M. Hodgkin identifiziert werden, das als Kollagensepten innerhalb des Lymphknotens histologisch darstellbar war [1]. Dieses Merkmal erwies sich im vorliegenden Kollektiv mit 98 Patienten als nicht signifikant für die Differenzierung, wobei jedoch nicht ausschließlich an Hodgkinlymphomen getestet worden war. Vielmehr wurden Lymphome insgesamt, also ohne Subgruppeneinteilung der Hodgkinlymphome bzw. bösartigen Lymphknotenvergrößerungen, betrachtet [1]. Ferner fand sich hier häufig eine Kombination der Kriterien *inhomogen*, *streifig*, *granulär*, *wabig* und *ungleichmäßige Speckles*. Durch die möglichen Mehrfachnennungen dieser Merkmale lagen so zahlreiche deskriptive Überschneidungen vor, dass die Testgüte negativ beeinflusst worden ist. Die Diskrimination zwischen benignen und malignen LKS anhand der o. g. ausgewählten Kriterien war unzureichend.

Die für die vorliegende Untersuchung zur Verfügung stehende Anzahl von 103 histologisch überprüften Sonografien unterschiedlicher Untersucher war teils von unzureichender Qualität. Daher musste diese oftmals mäßige Bildqualität als Grund für die unsichere Beurteilbarkeit in Betracht gezogen werden. Da auch die Testgüte der ausgewählten, objektiven Kriterien hinter den Erwartungen zurück blieb, war es erforderlich, eine zweite, reliablere Auswertung zu entwerfen und durchzuführen.

4.2 Diskussion der Methoden der zweiten Auswertung

Die Sonografie ist ein in besonderem Maße subjektives Verfahren, da die Bilddarstellung manuell erfolgt. Dies betrifft insbesondere die Ansprüche an die Qualität der anzufertigenden Sonogramme. Explizit gilt dies für die hier angewandte hoch auflösende LK-Tomografie, die Erfahrung und Training des Untersuchers in der Nahfeldapplikation erfordert. Auch „Experten“ erstellen zuweilen zahlreiche Sonogramme, bis das gewünschte Bild in der notwendigen Qualität auf dem Monitor erscheint.

In einem verblindeten Verfahren wurden ohne Kenntnis der Befunde nach den strengen Qualitätsstandards der DEGUM [2] diejenigen Sonogramme aus den vorliegenden aussortiert, die als „gut“ und „sehr gut“ angesehen werden konnten. Verantwortlich hierfür waren zwei externe DEGUM-Ausbilder (Stufe I-III) mit jeweils 30- und 40-jähriger Ultraschall- und Berufserfahrung („Experten“). Hierdurch reduzierte sich die Anzahl der in die nachfolgende, zweite Analyse eingehenden Lymphknoten von 103 auf 47 Proben. Die oben genannten Experten führten in einem zweiten Beurteilungsverfahren, gleichfalls unabhängig voneinander, die nachfolgend beschriebenen und diskutierten Beurteilungen durch.

Die proportionale Verteilung an benignen Knoten, Lymphomen und Metastasen blieb in etwa konstant. Auch mehrfache Lymphknotendokumentationen pro Patient wurden hierbei auf die beste einzelne reduziert, um statistische Fehler durch Doppelbeurteilung auszuschließen. Die Auswahl von Beurteilungsmerkmalen wurde auf sechs verringert. Somit konnten zahlreiche redundante Parameter, die sich durch die Mehrfachnennungen in der ersten Auswertung ergeben hatten, eliminiert werden.

Hierzu wurde eine Drei-Punkte-Skala pro Merkmal erstellt. Dieses gibt dem Untersucher deutlich weniger, dafür eindeutiger Kriterien vor als in der ersten Auswertung. Die Beurteiler konnten für jeweils sechs verschiedene Merkmalskategorien wahlweise einen Wert von 1 bis 3 Punkten vergeben. 1 Punkt weist auf einen tendenziell benignen, 2 Punkte weisen auf einen nicht eindeutigen oder zweifelhaften Charakter des jeweiligen Kriteriums hin. 3 Punkte bedeuten die Einordnung „Malignität“. Die Aussagekraft dieser sechs numerisch skalierten Parameter wurde statistisch beurteilt. Die bereits zuvor verwendeten metrischen Parameter inklusive *Alter* wurden beibehalten, um weiterhin ein möglichst hohes Maß an Objektivität zu sichern. Es wurde weiterhin ein Score zur Klassifikation gut- und bösartiger LKS berechnet. Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Bewertungssystem soll auch unerfahreneren Untersuchern anschaulich gemacht werden. Zu diesem Zweck wurden eigens Skizzen angefertigt, anhand derer das Punktesystem plausibel erklärt wird (siehe Abb. 3.2, Seite 20 sowie Tab. 3.3, Seite 22).

Bereits die Betrachtung der Signifikanzniveaus dieser zweiten Auswertung zeigte eindeutige Ergebnisse (siehe Tab. 3.5, Seite 42). Tatsächlich erwiesen sich bis auf eine Ausnahme (*längste Achse*) nun alle aufgestellten Kriterien als signifikant für die Unterscheidung benigner und maligner Lymphknoten – auch bei Aufschlüsselung in drei Gruppen (benigne Lymphknoten, Lymphom, Metastase). Bei der Differenzierung von je zwei der drei Gruppen waren die Parameter weniger aussagekräftig: Für die Unterscheidung zwischen benignen Lymphknoten und Metastasen sind alle Parameter außer *längste Achse* signifikant. Zur Abgrenzung von benignen Lymphknoten und Lymphomen erreichten *Hilus*, *kürzeste Achse* und *längste Achse* das Signifikanzniveau von $p = 0,017$. Dieses Signifikanzniveau wurde bei der Gegenüberstellung von Metastasen und Lymphomen lediglich durch die Kriterien *Kontur* und *kürzeste Achse* erreicht. Mutmaßlich liegen bei den Vergleichen „benigne Lymphknoten – Lymphome“ sowie „Metastasen – Lymphome“ jeweils sonomorphologische Gemeinsamkeiten vor, die eine Unterscheidung in den nicht signifikanten Kategorien erschweren oder derzeit sogar unmöglich machen. Zu derartigen Konsequenzen könnten ultraschallphysikalische Parameter beitragen, etwa der den Lymphomen eigene, geringe, impedanzwirksame Mesenchymanteil zugunsten echoarmer Lymphozyten oder die akustische Impedanz von Nekrosen und Blutungen. Ähnlich wirkt sich „amorphes“, zellhaltiges, unklassifizierbares Gewebe bei zahlreichen Metastasen aus. Diese rufen gleichfalls geringe

Impedanzunterschiede und damit eher Echoarmut hervor. Folgt man dieser Überlegung, würden hieraus im Umkehrschluss die stark impedanzwirksamen Sklerosierungen des klassischen Hodgkin-Lymphoms als Differenzierungsmerkmal bestätigt werden (vgl. Abb. 3.9 LK 66, Seite 30).

Schwierigkeiten ergeben sich nicht nur bezüglich der Unterscheidung zwischen Lymphomen und Metastasen. Einige Sonderformen von LKS, die durch die oben genannten M. Boeck, HIV, granulomatöse Lymphadenitis und (Pseudo-)Tuberkulose bedingt sind, können ebenfalls nicht sicher sonografisch abgegrenzt werden. Insbesondere bei granulomatösen Erkrankungen sind die genannten Unterscheidungsmerkmale nicht eindeutig. Auch andere Untersucher gelangen zu diesem Ergebnis [55] [4]. Als Grenzfall zwischen benigner und maligner LKS sollte hier zur differentialdiagnostischen Einordnung eine histologische Sicherung erfolgen.

Bei Anwendung dieser zweiten vorgelegten Scoringmethode können benigne und maligne LK-Prozesse mit einer Sensitivität von 94,1 % und einer Spezifität von 100 % unterschieden werden. Die Berechnung der Kriterien mit der höchsten Aussagekraft wurde mittels linearer Diskriminanzanalyse durchgeführt. Ausgewählt wurden *Hilus*, *Hilus-Gesamtparenchym-Relation*, *kürzeste Achse*, *längste Achse* und *S/L-Ratio*. Die Überprüfung mittels Kreuzvalidierung lieferte eine Sensitivität und Spezifität von 91,2 % bzw. 76,9 %. Unter Einschluss sämtlicher untersuchter Parameter (zusätzlich zu den oben genannten: *längste Achse*, *Kontur*, *Echogenität*, *Architektur parahilär*, *Vaskularisation: Lokalisation* und *Vaskularisation: Architektur*, *Alter*) betrug die Spezifität ebenfalls 100 % und die Sensitivität sogar 97,1 %. Statistisch gesehen könnte hier jedoch das Ergebnis zugunsten zu positiver Werte verschoben sein. Die Überprüfung der Ergebnisse mittels Kreuzvalidierung („Leave-one-out-Methode“) begrenzt die Sensitivität und Spezifität auf 91,2 % bzw. 76,9 %. Bei der Einschätzung der Testgüte mittels Kreuzvalidierung ist es möglich, dass diese Werte näher an der Wirklichkeit liegen.

Parallel wurde aus den bewerteten Punkten eine Summe gebildet, die in der Handhabung einfacher sein sollte im Vergleich zu einer Funktion mit verschiedenen Faktoren (siehe Seite 46 f.). In Kombination mit dem sensitivsten Achsenmaß, der kürzesten Achse, konnten eine Sensitivität und Spezifität von 97,1 % bzw. 58,3 % erreicht werden. Auch wenn die Addition von Punkten deutlich praktikabler ist, ist dieses Ergebnis gegenüber dem der ausführlichen Klassifikation demnach unsicherer. Insgesamt bedeutet also die verringerte Anzahl an Kriterien in der zweiten Beurteilung ein Zeitersparnis bei verlässlicherem Ergebnis gegenüber der ersten.

Die erste Auswertung machte zudem deutlich, dass die Beschreibung des subjektiven Bildeindrucks allein nicht ausreichend zur diagnostischen Trennschärfe beiträgt. Bezogen auf die nichtmetrischen Parameter kam erst in der zweiten Auswertung ein Modus zur Anwendung,

der eine Sensitivität und Spezifität von je über 90 % ergab. Die Verteilung von bis zu drei Punkten pro Kategorie anstelle einer Auswahl von Adjektiven erscheint einerseits weniger objektiv und verweist auf Erfahrungs- und Untersucherabhängigkeit. In dieser zweiten Auswertung lieferte der subjektiv einzustufende Parameter *Hilus* die beste Aussagekraft als Einzelkriterium. Auf der anderen Seite bestätigte die zweite Auswertung die hohe Aussagekraft der *kürzesten Achse* als objektiver metrischer Parameter. Der Faktor der Untersucherabhängigkeit konnte also nicht vollständig eliminiert werden. Dennoch tragen untersucherunabhängige Faktoren wie *Hilus-Gesamtparenchym-Relation*, *längste Achse* und *S/L-Ratio* entscheidend zur Dignitätsbestimmung einer LKS bei.

Um die Güte der oben genannten Kriterien durch unerfahrene Befunder zu überprüfen, wäre somit eine prospektive Studie zukünftig sehr empfehlenswert. Ebenso könnten die Testgütekriterien, die mit einer Sensitivität von 94,1 % und einer Spezifität von 100 % sehr gute Ergebnisse lieferten, nochmals validiert werden. Ein anwenderfreundliches, aussagekräftiges Verfahren könnte z. B. mit entsprechendem Design in Form einer App vorgenommen werden. Mit einem solchen Werkzeug könnte eine weitaus größere Datensammlung, etwa in Form einer Multicenterstudie, angefertigt, geprüft und bei erfolgreicher Ergebnisqualität in die klinische Routine integriert werden.

4.3 Diskussion der untersuchten Parameter in Bezug zur Literatur

Im Vergleich mit früheren Arbeiten wurde in der vorliegenden eine deutlich größere Anzahl an Parametern untersucht. In der Vergangenheit wurde häufig eine Auswahl aus folgenden Kriterien verwendet: *Größenparameter*, *Form*, *Begrenzung*, *Echogenität*, *Echomuster*, *Hilusreflektion*, *kortikale Dicke*, *Vaskularisationsmuster* und *Kapseldurchbrüche*. Diese Arbeit schließt neben einer Vielzahl an zusätzlichen Parametern das Kriterium *Alter* mit ein. Darüber hinaus werden *Vaskularisation* und *Lymphknotenarchitektur* differenziert betrachtet. Da bisher kein einzelner Parameter gefunden werden konnte, der mit Sicherheit zwischen benignen und malignen Lymphknoten differenziert, wird die Kombination von Kriterien empfohlen [6] [27] [56].

Die **kürzeste Achse** eines Lymphknotens erwies sich in der vorliegenden Untersuchung unabhängig von der Bildqualität als besonders effektiver, objektiver Parameter zur Unterscheidung von gutartigen und bösartigen LKS. Ähnlich wie bereits in der ersten Analyse ergaben sich auch in der zweiten Auswertung hierfür eine Sensitivität von 79,4 % und eine Spezifität von 84,6 % bei einem Cutoff von 10,05 mm. Ähnliche Werte fanden Choe et al. im Jahre 2015 zur Detektion von Lungenkarzinom-Metastasen mittels Feinnadelpunktion in supraklavikulären Lymphknoten [57]. Bei einem Grenzwert von 7,5 mm lagen die Sensitivität bei 73,5 % und die Spezifität bei 84,8 %. In einer weiteren, älteren Arbeit von Choi et al. aus

dem Jahre 2009 zu Indikatoren für Metastasen an axillären Lymphknoten erreichte die kürzeste Achse bei einem Cutoff $> 7,1$ mm jedoch nur 41,5 % Sensitivität und 84,3 % Spezifität [14]. Verglichen mit diesen beiden Veröffentlichungen unterschied sich der Grenzwert für die *kürzeste Achse* in der vorliegenden Arbeit um annähernd 3 mm und war mit 10,05 mm größer als in den Vergleichsarbeiten. Die Testgütekriterien ergaben dennoch ähnliche Werte. Als mutmaßliche Ursache sind zwei Umstände zu sehen: 1. In dieser Arbeit wurden mehrere Körperregionen mit unterschiedlichen Primarien untersucht. 2. Neben metastatisch befallenen Lymphknoten wurden zugunsten allgemeingültiger Aussagen auch Lymphome eingeschlossen. An diesem Beispiel wird deutlich, dass die vorliegenden Ergebnisse eine umfassendere Anwendung ermöglichen. Sowohl durch Metastasen unterschiedlicher Primarien hervorgerufene als auch mit malignen Lymphomen assoziierte LKS könnten hier differenziert beurteilt werden.

Die **längste Achse** schneidet in der eigenen statistischen Auswertung dagegen sehr schlecht ab. Mit 20,6 % Sensitivität und 30,08 % Spezifität (Cutoff 18,1 mm) war dies der unzuverlässigste der untersuchten Parameter. Choi et al. erhielten bei einem Grenzwert von $> 9,4$ mm eine Sensitivität von 83,7 % und eine Spezifität von 34,3 % [14]. Lediglich im Score zur Differenzierung zwischen Lymphomen und Metastasen war in der vorliegenden Arbeit die *längste Achse* hilfreich, obwohl das erforderliche Signifikanzniveau nicht erreicht wurde.

Aus beiden Achsenmaßen ergibt sich die „Short-to-length-Ratio“ (**S/L-Ratio**). In vielen Studien wird das inverse Äquivalent *L/S-Ratio* verwendet. In einer Arbeit von Dragoni et al. wurden 71 Lymphknoten untersucht [58]. Als Maß für die *L/S-Ratio* wurde die Receiver-operating-characteristic-Kurve angegeben, die bei 0,7898 lag. Die vorliegende Arbeit erbrachte mit einer ROC-Fläche von 0,745 ein ähnliches Ergebnis. Sensitivität und Spezifität lagen bei Dragoni et al. bei 79,2 % bzw. 77,8 %, in der vorliegenden Arbeit bei 88,2 % bzw. 46,2 %. Auch bei Choi et al. gibt es hierzu Vergleichswerte: Sensitivität und Spezifität maßen 65,3 % bzw. 52,4 % [14]. Bei Vassallo et al. waren Lymphknoten mit einer *L/S-Ratio* ≤ 2 in 60 % der Fälle maligne, bei einer *L/S-Ratio* > 2 lag in 97 % der Fälle eine gutartige Vergrößerung vor. Unter den 212 untersuchten Lymphknoten waren 180 gutartige und 42 metastatisch befallene [9]. Somit ergibt die Literaturübersicht übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, dass die Längsachsen allein ein unsicheres Differenzierungsmerkmal sind. Summarisch ist eigener Auffassung nach die zu komplexe *S/L-Ratio* zugunsten allein der *kürzesten Achse* zu verlassen.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Index, die **Hilus-Gesamtparenchym-Relation**, nach dem Vorbild anderer Autoren genutzt [15] [59]. Anlass sind die diskussionswürdigen Angaben für die kortikale Dicke, zudem soll der Index der *Hilus-Gesamtparenchym-Relation* in dieser Studie an verschiedenen lokalisierten Lymphknoten anwendbar sein. Von zahlreichen Autoren wurde beobachtet, dass die Einwanderung von Metastasen in den Lymphknoten

über afferente Gefäße zu einer Verbreiterung des Kortex führt und der Hilus verschmälert wird [15] [53]. Daher werden Methoden angewandt, die diesen Faktor quantifizieren sollen. Eine Möglichkeit ist die Messung der kortikalen Dicke, die laut Song et al. ab 3 mm für metastatischen Befall spricht. Es wurde eine Sensitivität von 94,1 % und eine Spezifität von 95,6 % gemessen [14] [15]. Cho et al. nennen als Cutoff 2,5 mm und erhalten eine Sensitivität und Spezifität von 85,4 % bzw. 78 % [25]. Gemessen wurde dabei ausschließlich an Mammakarzinompatientinnen. Hierzu sollte jedoch bedacht werden, dass die Größe von Lymphknoten abhängig von der Region variiert [16] und in dieser Arbeit cervikale, axilläre und inguinale LKS betrachtet werden sollten. Auch ist die kortikale Dicke eigener Erfahrung zufolge nicht sicher messbar, weil Kortex, Hilus und Kapsel bei metastatischer Infiltration nur unsicher voneinander getrennt werden können.

Eine Veröffentlichung von Stoeckelhuber et al. von 2006 ordnete eine Hilus-Gesamtparenchym-Relation von $> 1:3$ gutartigen Lymphknoten zu; die Sensitivität lag bei 93,3 %, die Spezifität bei 54,8 % [56]. Die eigenen Ergebnisse sind jedoch deutlich ernüchternder: Mit 23,5 % Sensitivität und 30,8 % Spezifität bei einem Cutoff von 0,2519 ist die *Hilus-Gesamtparenchym-Relation* ein recht unzuverlässiges Differenzierungsmerkmal. Dessen ungeachtet wurde es im Score belassen, weil trotz schlechter absoluter Aussagekraft dennoch statistisch ein Zugewinn bei Betrachtung mehrerer Parameter entsteht.

Neben diesen im sonografischen B-Bild gemessenen Parametern wurden sechs weitere Kategorien mit Punkten bewertet. Bei der **Kontur** wurde im Wesentlichen zwischen einer „überwiegend scharfen“, einer „gemischten“ und einer „überwiegend unscharfen“ Lymphknotenoberfläche unterschieden. Letztere beinhaltet auch sogenannte Ausläufer, das sind in Form und Größe unterschiedliche, pseudopodenartige, solide Fortsätze in die Umgebung. Sie gelten im Schrifttum als Kriterien für Metastasen [28].

Bisherige Publikationen schreiben scharfe Begrenzungen maligne vergrößerten Lymphknoten zu [18], Stoeckelhuber et al. fanden dagegen eine glatte Begrenzung bei 41 von 42 benignen und unscharfe Konturen bei 14 von 15 metastatisch befallenen Lymphknoten [56]. In der vorliegenden Untersuchung erreichte dieses Kriterium bezüglich der Unterscheidung „gutartig – bösartig“ mit $p = 0,023$ keine herausragende Signifikanz. Es blieb daher im rechenbasierten Score unberücksichtigt. Jedoch unterstützt es möglicherweise eine visuelle Unterscheidung zwischen Lymphomen und Metastasen. Relevant für den Score zur Abgrenzung dieser beiden Gruppen voneinander waren letztlich die Parameter *Kontur* und *längste Achse*, sodass statistisch kein Beleg für die visuelle Unterscheidungsmöglichkeit besteht.

Ein weiteres Merkmal ist die intranoduläre (nichthiläre) **Echogenität**. Benigne Knoten weisen am ehesten eine körnige Textur auf, die in der Fläche hypoechogen imponiert [1]. Sehr hypoechogene Anteile legen in der Regel eine gestörte Struktur durch eingewanderte neoplastische Zellen nahe. Anteilig kann es sich um eine Metastase handeln – typischerweise

von einem Melanom [1] [34] – oder, falls der gesamte Nodus betroffen ist, um ein Lymphom [1]. Letztere können sich jedoch sehr heterogen darstellen und nicht selten ähnliche Charakteristika wie benigne Lymphknotenschwellungen aufweisen [45]. Es wird daher ebenfalls darauf hingewiesen, dass Hypo- bzw. Hyperechogenität im klinischen Kontext **nicht** spezifisch und dignitätsbestimmend sind, d. h. zur ätiologischen Zuordnung der Lymphknotenvergrößerung nicht beitragen. Insbesondere ist bei Betrachtung der parahilären Echogenität die individuell sehr subjektive Einschätzung des Beurteilenden zu erwähnen, die sich am Umgebungsgewebe orientiert. Durch diese Abhängigkeit können sich erhebliche Schwankungen ergeben. Auch für diesen Parameter gilt, dass für den rechenbasierten Score keine Zusatzinformation resultierte. Die Sensitivität und Spezifität der Echogenität in der vorliegenden Untersuchung lagen bei 97,1 % bzw. 61,5 %.

Eine ungestörte anatomische **Lymphknotenarchitektur** stellt sich homogen, also gleichmäßig und wiederkehrend dar. Pathologische Prozesse dagegen führen zu einer gestörten Struktur und sind daher inhomogen (different unregelmäßig) mit gemischter Hypo- und Hyperechogenität, z. B. infolge von Einblutungen oder Kalzifikationen [32] [35]. In der Studie von Kuna et al. zu Lymphknotenvergrößerungen bei Schilddrüsenkrebs waren zystische Anteile, Kalzifikationen und ein fehlender Hilus signifikant häufiger bei metastatisch befallenen Knoten zu finden [13]. Der Parameter parahiläre Lymphknotenarchitektur wies eine Sensitivität und Spezifität von 91,2 % bzw. 61,5 % auf. Auch in der eigenen Arbeit wurde dieses Kriterium nicht primär ausgewählt. Bei subjektiver Lymphknotenbeurteilung sind demgegenüber Abweichungen von der „normalen“, regulären Architektur (synonym auch als Textur oder Muster bezeichnet) oft so charakteristisch, dass sie als besonders wertvolles, auf Malignität hinweisendes Kriterium dienen [4] [6] [23].

Das Vorhandensein eines **Hilus** an zentraler Stelle weist auf eine gutartige Vergrößerung hin. Ein dystoper Hilus ist bereits malignitätsverdächtig, das Fehlen des Hilus noch mehr. In der linearen Diskriminanzanalyse erwies sich dieses Kriterium als besonders hilfreich für die Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Lymphknoten, mit noch besseren Testgütekriterien als die *kürzeste Achse*. Sensitivität und Spezifität betragen 82,5 % bzw. 84,6 %. In der Arbeit von Choi et al. wurde vergleichsweise eine Spezifität von 94,6 %, jedoch nur eine Sensitivität von 24,5 % gemessen [14]. Das betrachtete Kollektiv umfasste jedoch ausschließlich Lymphknoten von Brustkrebspatientinnen; 147 von 313 Noduli waren metastatisch befallen.

Die im Farbdopplerverfahren detektierte **Vaskularisation** wurde in den Kategorien „**Lokalisation**“ und „**Architektur**“ des intranodulären Gefäßbaumes bewertet. Erstere gilt als benigne, wenn die Gefäße regelmäßig aus dem Hilus entspringen und sich gleichmäßig palmwedelartig in die Lymphknotenperipherie ausbreiten und verzüngen. Periphere, von „außen“ einspritzende Gefäße bilden sich am ehesten als Neovaskularisation bei malignem

Befall aus [15] [60]. Falls beides in gleichen Anteilen vorlag, wurde die Vaskularisation in der vorliegenden Arbeit als gemischt bezeichnet, erreichte also nur zwei Punkte. Sensitivität und Spezifität bezüglich der Lokalisation der Vaskularisation betragen 91,1 % bzw. 50 %. Die Architektur der Vaskularisation kann als erhalten (normal) bezeichnet werden, als dysmorph (gestört) mit deformierten Gefäßen oder Kaliberschwankungen oder gar fehlend bzw. mit extremer Architekturstörung als malignes Erscheinungsbild klassifiziert werden. Für die Architektur der Vaskularisation betragen Sensitivität und Spezifität 91,2 % bzw. 58,3 %. Dynamische Informationen, die mittels Farbdopplerverfahren gewonnen werden, entziehen sich naturgemäß histologischer Vergleichsmöglichkeiten. Es ist daher lediglich eine Korrelation zum histopathologischen Befund, jedoch nicht direkt zum mikroskopischen Bild möglich.

Auf klinische Angaben und Kriterien wurde in dieser Arbeit weitgehend verzichtet. Der einzige Parameter, der nicht auf die sonografische Bildakquisition zurückging, war das **Alter**. Dieser Faktor wurde im Rahmen der retrospektiv verarbeiteten Sonogramme festgehalten und als Standardgröße mitbestimmt. Die sonografische Lymphknotendifferenzierung gilt als weitgehend altersunabhängig, d. h. sie trifft im Wesentlichen auch für Kinder und Jugendliche zu [4]. In dieser Arbeit wurden 11 LKS aus der Pädiatrie und pädiatrischen Onkologie einbezogen. Insgesamt korrelierte ein höheres Lebensalter mit bösartig vergrößerten Lymphknoten. Bei einem Cutoff von 42,4 Jahren betragen Sensitivität und Spezifität 82,4 % bzw. 46,2 %.

4.4 Diskussion früherer Scoringsysteme in der Literaturübersicht

Im Schrifttum finden sich seit Ende des vorigen Jahrhunderts eine Reihe von Untersuchungen, die sich gleichfalls mit einem sonografischen Scoringsystem zur Dignitätsbeurteilung von Lymphknoten beschäftigen. 1993 veröffentlichten Vassallo et al. einen Score, der mittels der Kriterien *L/S-Ratio*, *Hilusweite* und *kortikale Weite* die Einteilung von LKS bei Mammakarzinompatientinnen in fünf Stufen (0 bis 4) erlaubte [9]. Bereits durch dieses Vorgehen konnte – mit entsprechenden Geräten – eine Sensitivität von 87 % und eine Spezifität von 74 % hinsichtlich einer Dignitätsdifferenzierung gemessen werden. Interessanterweise wurden die histologischen Schnitte in gleicher Ebene wie die korrelierenden Sonogramme untersucht, sodass eine direkte Korrelation von Sonografie und Histologie möglich war.

Eine Studie von Alam und Naito aus dem Jahre 2008 ermittelte eine Sensitivität von 98 % und eine Spezifität von 59 % für die Beurteilung vergrößerter zervikaler Lymphknoten. Man hatte eine Klassifikation mit 10 Stufen vorgenommen, die auf den Parametern *kürzeste Achse*, *Form*, *Begrenzung*, *Echogenität* und *Hilus* beruhte.

Bedi et al. veröffentlichten 2008 eine Arbeit, in der sie 171 *in vitro* sonografierte LKS von Brustkrebspatientinnen durch zwei Untersucher beurteilen ließen [53]. Die Noduli konnten in

6 Kategorien aufgeteilt werden, abhängig von Echogenität und Dicke sowie Morphologie des Kortex. Bezüglich der Vorhersage malignen Befalls lagen Sensitivität und Spezifität bei 77 % bzw. 80 %.

Eine ähnliche Einteilung nutzten de Coninck et al. im Jahre 2016 [61]. Sie erzielten recht vielversprechende Ergebnisse, indem sie eine Klassifikation von Stavros⁸ modifizierten. Die Lymphknoten von Mammakarzinompatientinnen wurden abhängig vom kortikalen Erscheinungsbild und dem Vorhandensein eines Hilus in vier Kategorien aufgeteilt. Daneben wurden zytologische Verfahren geprüft. Ziel der Arbeit war eine Entscheidungshilfe für das diagnostische Vorgehen bezüglich LKS bei Brustkrebs: Für die Abgrenzung von benignen und metastatisch befallenen axillären Lymphknoten mittels Sonografie konnte eine Sensitivität von 68,4 % und eine Spezifität von 94,1 % erreicht werden.

Bei den vorgenannten Klassifikationen ist die kortikale Dicke zumeist ein bedeutendes Kriterium, ebenso die Hiluskonfiguration. In der vorliegenden Arbeit sind stellvertretend die Parameter *Hilus* und *Hilus-Gesamtparenchym-Relation* evaluiert worden. Zudem enthält der selbst entwickelte Score die Merkmale *kürzeste Achse* und *längste Achse*. Der entscheidende methodische Unterschied zu den beschriebenen Arbeiten ist die Erstellung eines Scores, der in eine Formel eingeht (vgl. S. 46). Andere Autoren arbeiteten mit ordinalen Einteilungen in bis zu 10 Stufen. Auch die vorliegende Untersuchung prüft eine Einstufung mittels aufsummierten Punktwerten, die durch Addition der jeweiligen Punkte in den sechs ordinalen Kategorien entstehen sowie einen Punktwert für die kürzeste Achse enthält. Die Testgüte dieses Verfahrens blieb jedoch hinter einer stufenlosen Dignitätsbeurteilung mittels Score deutlich zurück.

Der hier dargestellte Ansatz fasst Messwerte (reelle Zahlen: *Hilus-Gesamtparenchym-Relation*, *kürzeste Achse* und *Alter*) sowie Punkte für Sonomorphologie (Ordinalskala: *Hilus*) in einer Formel zusammen. Die statistische Auswertung des vorgeschlagenen Scores ergibt eine Sensitivität von 91,2 % bis 94,1 % bzw. eine Spezifität von 76,9 % bis 100 % (vgl. Seite 45) und liegt damit deutlich oberhalb aller publizierten Werte. Sie zeigen, dass die Korrelation von histologischem Schnittbild und Sonogramm einen Zugewinn erbracht hat. Dennoch ist diese Methode gegenüber der subjektiveren Beurteilung mit Punktwerten nicht überlegen. Auf der anderen Seite erweisen sich gerade die objektiven Achsenmaße als wertvolle Kriterien und sind als Ergebnis der multivariaten Analysen im Score enthalten, nämlich *Hilus-Gesamtparenchym-Relation*, *kürzeste Achse*, *längste Achse* und *S/L-Ratio*.

⁸ Score mit drei Stufen, ursprünglich von Stavros et al. zur Dignitätsbeurteilung von Brusttumoren erstellt. [62]

4.5 Ausblick

Letztlich kann durch die Evaluation und Messung von sonografisch-morphologischen Parametern bislang nur eine limitierte Aussagekraft erreicht werden. Neben einem prospektiven Ansatz zur Bestätigung der hier dargestellten Ergebnisse sollten weitere Untersuchungen klären, welche klinischen Kriterien in die sonografische Lymphknotendiagnostik sinnvoll einbezogen werden können. Die erhaltenen statistischen Analysen ergeben eine überraschend gute Trefferquote bei der Unterscheidung von malignen und benignen Lymphknotenschwellungen. Eine histopathologische Diagnosesicherung wird jedoch vor allem bei malignen Lymphknotenschwellungen unerlässlich bleiben. Sie kann aber unter Einbeziehung des vorgeschlagenen Scores wesentlich präziser und differenzierter erfolgen. Dies führt in der Konsequenz zur Reduktion erforderlicher invasiver Eingriffe wie FNP und LK-Exstirpation.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden an über 100 Lymphknoten mikrosonografische Merkmale auf ihre diagnostische Verwertbarkeit und Testgüte bezüglich einer Unterscheidung von benignen und malignen Lymphknotenveränderungen geprüft. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Korrelation von sonografischen und histopathologischen Merkmalen zur Diagnosestellung beiträgt. Dennoch musste der Ansatz, durch die große Anzahl von 28 eingesetzten sonomorphologischen Kriterien eine bessere Beurteilbarkeit zu erreichen, aufgegeben werden: Von den 23 ordinalen und 5 metrischen Parametern erwiesen sich zu viele ($n = 18$) als diagnostisch unsicher. Unter den ordinalen Merkmalen waren nur sechs signifikant: die Eigenschaften 1. *hyperechogener Hilus*, 2. *abgrenzbarer Hilus*, 3. *Durchblutung des Hilus*, 4. *hyperechogen*, 5. *sehr hypoechogen* sowie 6. sogenannte *Ausläufer*, jeweils bezogen auf das umgebende Gewebe. Dagegen trugen alle messbaren Parameter signifikant zur Unterscheidung benigner und maligner Lymphknotenschwellungen bei. Ihre Sensitivität und Spezifität lagen bei 76,6 % bzw. 76,9 %.

Aufgrund dieses unbefriedigenden Ergebnisses wurde eine zweite Beurteilung durchgeführt. Diese enthielt erneut 5 metrische Kriterien, aber nur 6 ordinale Merkmalskategorien. Letztere wurden nach dem visuell erkennbaren Sicherheits- bzw. Schweregrad gemäß eines Punktesystems mit jeweils 1 bis 3 Punkten beurteilt. Diese wurden klinisch-diagnostischen Erfahrungen aus der Praxis entlehnt. Obwohl alle hoch signifikant waren, ergaben multivariate Analysen einen Score, in den nur fünf Kriterien einfließen, weil die übrigen statistisch keinen diagnostischen Zugewinn ergaben: 1. *Hilus*, 2. *Hilus-Gesamtparenchym-Relation*, 3. *kürzeste Achse*, 4. *längste Achse* und 5. *S/L-Ratio*. Mit 94,1 % Sensitivität und 100 % Spezifität für die korrekte sonografische Diagnose in Relation zum histologischen Ergebnis wurde somit eine weitaus höhere Testgüte als in der ersten Auswertung erreicht.

Die Diskrepanz der Ergebnisse impliziert neben einer präziseren Auswahl von Beurteilungskriterien, dass in der klinischen Praxis qualitätsgerechte Sonogramme unerlässlich sind, um korrekte Diagnosen zu stellen. Insgesamt bleibt dieses Klassifikationssystem stärker von der Erfahrung des Untersuchers abhängig, als ursprünglich erwartet worden war. Da die zweite Beurteilung sich nur auf 47 der ursprünglich 103 LKS beschränkte, sollte eine prospektive Folgestudie klären, ob die Ergebnisse bestätigt werden können. Auch sollte im Rahmen einer solchen Untersuchung eruiert werden, ob auch unerfahrenere Untersucher mit dieser Methode die Diskrimination von Lymphknotenveränderungen verbessern können.

6 Literaturverzeichnis

1. Mohnike, K.: Mikrostruktur von malignen und benignen Lymphknotenprozessen im sonografischen B- Bild. Eine direkte Korrelation mit der Histomorphologie. S. 15-36 (2010)
2. Schmidt, G.; Görg, C. (eds.): Kursbuch Ultraschall. Nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV, 6th edn, S. 29-34. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (2015)
3. Aust, G. In: Bob, A.; Bob, K. (eds.): Anatomie. Duale Reihe, S. 160-163. Thieme, Stuttgart (2007)
4. von Rohden, L.; Aumann, V.; Mohnike, K. In: Deeg, K.-H.; Hofmann, V.; Hoyer, P. F. (eds): Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie. Lehrbuch und Atlas, [+ online-Extras], 4th edn, S. 1138-1159. Thieme, Stuttgart (2014)
5. Nori, J.; Vanzi, E.; Bazzocchi, M.; Bufalini, F.N.; Distante, V.; Branconi, F.; Susini, T.: Role of axillary ultrasound examination in the selection of breast cancer patients for sentinel node biopsy. In: Am. J. Surg 193(1), S. 16–20 (2007)
6. Alam, F.; Naito, K.; Horiguchi, J.; Fukuda, H.; Tachikake, T.; Ito, K.: Accuracy of sonographic elastography in the differential diagnosis of enlarged cervical lymph nodes: comparison with conventional B-mode sonography. In: AJR Am J Roentgenol 191(2), S. 604–610 (2008)
7. Ariji, Y.; Kimura, Y.; Hayashi, N.; Onitsuka, T.; Yonetsu, K.; Hayashi, K.; Ariji, E.; Kobayashi, T.; Nakamura, T.: Power Doppler sonography of cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer. In: AJNR Am J Neuroradiol 19(2), S. 303–307 (1998)
8. Rubaltelli, L.; Proto, E.; Salmaso, R.; Bortoletto, P.; Candiani, F.; Cagol, P.: Sonography of abnormal lymph nodes in vitro: correlation of sonographic and histologic findings. In: AJR Am J Roentgenol 155(6), S. 1241–1244 (1990)
9. Vassallo, P.; Edel, G.; Roos, N.; Naguib, A.; Peters, P.E.: In-vitro high-resolution ultrasonography of benign and malignant lymph nodes. A sonographic-pathologic correlation. In: Invest Radiol 28(8), S. 698–705 (1993)
10. Evans, R.M.; Ahuja, A.; Metreweli, C.: The linear echogenic hilus in cervical lymphadenopathy--a sign of benignity or malignancy? In: Clinical radiology 47(4), S. 262–264 (1993)
11. Ahuja, A.T.; Ying, M.; Ho, S.Y.; Antonio, G.; Lee, Y.P.; King, A.D.; Wong, K.T.: Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. In: Cancer Imaging 8, S. 48–56 (2008)
12. Ying, M.; Ahuja, A.; Brook, F.; Metreweli, C.: Vascularity and grey-scale sonographic features of normal cervical lymph nodes: variations with nodal size. In: Clinical radiology 56(5), S. 416–419 (2001)

13. Kuna, S.K.; Bracic, I.; Tesic, V.; Kuna, K.; Herceg, G.H.; Dodig, D.: Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. In: *J Ultrasound Med* 25(12), S. 1531-7; quiz 1538-40 (2006)
14. Choi, Y.J.; Ko, E.Y.; Han, B.-K.; Shin, J.H.; Kang, S.S.; Hahn, S.Y.: High-resolution ultrasonographic features of axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer. In: *Breast* 18(2), S. 119–122 (2009)
15. Song, S.E.; Seo, B.K.; Lee, S.H.; Yie, A.; Lee, K.Y.; Cho, K.R.; Woo, O.H.; Cha, S.H.; Kim, B.H.: Classification of Metastatic versus Non-Metastatic Axillary Nodes in Breast Cancer Patients: Value of Cortex-Hilum Area Ratio with Ultrasound. In: *J Breast Cancer* 15(1), S. 65–70 (2012)
16. Roberto, S.; Valeria, B.; Roberto, D.V.; Raffaella, M.; Chiara, F.A.; Leopoldo, R.: Analysis by high resolution ultrasound of superficial lymph nodes: anatomical, morphological and structural variations. In: *Clin Imaging* 38(2), S. 96-9 (2013)
17. Imani Moghaddam, M.; Davachi, B.; Mostaan, L.V.; Langaroodi, A.J.; Memar, B.; Azimi, S.A.; Marouzi, P.: Evaluation of the sonographic features of metastatic cervical lymph nodes in patients with head and neck malignancy. In: *The Journal of craniofacial surgery* 22(6), S. 2179–2184 (2011)
18. Shozushima, M.; Suzuki, M.; Nakasima, T.; Yanagisawa, Y.; Sakamaki, K.; Takeda, Y.: Ultrasound diagnosis of lymph node metastasis in head and neck cancer. In: *Dentomaxillofac Radiol* 19(4), S. 165–170 (1990)
19. Ying, M.; Ahuja, A.; Metreweli, C.: Diagnostic accuracy of sonographic criteria for evaluation of cervical lymphadenopathy. In: *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 17(7), S. 437–445 (1998)
20. Feu, J.; Tresserra, F.; Fábregas, R.; Navarro, B.; Grases, P.J.; Suris, J.C.; Fernández-Cíd, A.; Alegret, X.: Metastatic breast carcinoma in axillary lymph nodes: in vitro US detection. In: *Radiology* 205(3), S. 831–835 (1997)
21. Ahuja, A.T.; Ying, M.: Evaluation of cervical lymph node vascularity: a comparison of colour Doppler, power Doppler and 3-D power Doppler sonography. In: *Ultrasound Med Biol* 30(12), S. 1557–1564 (2004)
22. Abe, H.; Schmidt, R.A.; Kulkarni, K.; Sennett, C.A.; Mueller, J.S.; Newstead, G.M.: Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US-guided 14-gauge core-needle biopsy--clinical experience in 100 patients. In: *Radiology* 250(1), S. 41–49 (2009)
23. Bossi, M.C.; Sanvito, S.; Lovati, E.; Fiori, E. de; Testori, A.; Bellomi, M.: Ruolo dell'ecografia del linfonodo sentinella nei pazienti con melanoma in stadio clinico I (Role of high resolution color-Doppler US of the sentinel node in patients with stage I melanoma). In: *Radiol Med* 102(5-6), S. 357–362 (2001)
24. Steinkamp, H.J.; Teichgräber, U.K.; Mueffelman, M.; Hosten, N.; Kenzel, P.; Felix, R.: Differential diagnosis of lymph node lesions. A semiquantitative ap-

- proach with power Doppler sonography. In: *Invest Radiol* 34(8), S. 509–515 (1999)
25. Cho, N.; Moon, W.K.; Han, W.; Park, A. in; Cho, J.; Noh, D.-Y.: Preoperative sonographic classification of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: node-to-node correlation with surgical histology and sentinel node biopsy results. In: *AJR Am J Roentgenol* 193(6), S. 1731–1737 (2009)
 26. Lee, B.; Lim, A.K.; Krell, J.; Satchithananda, K.; Coombes, R.C.; Lewis, J.S.; Stebbing, J.: The efficacy of axillary ultrasound in the detection of nodal metastasis in breast cancer. In: *AJR Am J Roentgenol* 200(3), S. W314-20 (2013)
 27. Giacomini, C.P.; Jeffrey, R.B.; Shin, L.K.: Ultrasonographic evaluation of malignant and normal cervical lymph nodes. In: *Semin. Ultrasound CT MR* 34(3), S. 236–247 (2013)
 28. Steinkamp, H.J.; Beck, A.; Werk, M.; Rademaker, J.; Felix, R.: Kapseldurchbrüche zervikaler Lymphknotenmetastasen: Diagnostischer Stellenwert der Sonographie (Extracapsular spread of cervical lymph node metastases: diagnostic relevance of ultrasound examinations). In: *Ultraschall Med* 24(5), S. 323–330 (2003)
 29. Stachs, A.; Göde, K.; Hartmann, S.; Stengel, B.; Nierling, U.; Dieterich, M.; Reimer, T.; Gerber, B.: Accuracy of axillary ultrasound in preoperative nodal staging of breast cancer - size of metastases as limiting factor. In: *Springerplus* 2, S. 350 (2013)
 30. Ahuja, A.T.; Chow, L.; Chick, W.; King, W.; Metreweli, C.: Metastatic cervical nodes in papillary carcinoma of the thyroid: ultrasound and histological correlation. In: *Clinical radiology* 50(4), S. 229–231 (1995)
 31. Alzahrani, A.S.; Alsuhaibani, H.; Salam, S.A.; Al Sifri, S.N.; Mohamed, G.; Al Sobhi, S.; Sulaiman, O.; Akhtar, M.: Diagnostic accuracy of high-resolution neck ultrasonography in the follow-up of differentiated thyroid cancer: a prospective study. In: *Endocr Pract* 11(3), S. 165–171 (2005)
 32. Wunderbaldinger, P.; Harisinghani, M.G.; Hahn, P.F.; Daniels, G.H.; Turetschek, K.; Simeone, J.; O'Neill, M.J.; Mueller, P.R.: Cystic lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. In: *AJR Am J Roentgenol* 178(3), S. 693–697 (2002)
 33. Kessler, A.; Rappaport, Y.; Blank, A.; Marmor, S.; Weiss, J.; Graif, M.: Cystic appearance of cervical lymph nodes is characteristic of metastatic papillary thyroid carcinoma. In: *Journal of clinical ultrasound : JCU* 31(1), S. 21–25 (2003)
 34. Catalano, O.; Voit, C.; Sandomenico, F.; Mandato, Y.; Petrillo, M.; Franco, R.; Botti, G.; Caracò, C.; Mozzillo, N.; D'Errico, A.G.: Previously reported sonographic appearances of regional melanoma metastases are not likely due to necrosis. In: *J Ultrasound Med* 30(8), S. 1041–1049 (2011)
 35. Voit, C.A.; Oude Ophuis, Charlotte M C; Ulrich, J.; van Akkooi, Alexander C J; Eggermont, Alexander M M: Ultrasound of the sentinel node in melanoma pa-

- tients: echo-free island is a discriminatory morphologic feature for node positivity. In: *Melanoma research* 26(3), S. 267-71 (2016)
36. Voit, C.; van Akkooi, A.C.J.; Schäfer-Hesterberg, G.; Schoengen, A.; Kowalczyk, K.; Roewert, J.C.; Sterry, W.; Eggermont, A.M.M.: Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. In: *J. Clin. Oncol* 28(5), S. 847–852 (2010)
 37. Voit, C.A.; van Akkooi, A.C.J.; Eggermont, A.M.M.; Schäfer-Hesterberg, G.; Kron, M.; Ulrich, J.; Sterry, W.; Schoengen, A.; Rademaker, J.: Fine needle aspiration cytology of palpable and nonpalpable lymph nodes to detect metastatic melanoma. In: *J. Natl. Cancer Inst* 103(23), S. 1771–1777 (2011)
 38. Steinkamp, H.J.; Mueffelman, M.; Böck, J.C.; Thiel, T.; Kenzel, P.; Felix, R.: Differential diagnosis of lymph node lesions: a semiquantitative approach with colour Doppler ultrasound. In: *Br J Radiol* 71(848), S. 828–833 (1998)
 39. Ahuja, A.; Ying, M.; King, A.; Yuen, H.Y.: Lymph node hilus: gray scale and power Doppler sonography of cervical nodes. In: *J Ultrasound Med* 20(9), S. 987-92; quiz 994 (2001)
 40. Ahuja, A.T.; Ying, M.; Yuen, H.Y.; Metreweli, C.: 'Pseudocystic' appearance of non-Hodgkin's lymphomatous nodes: an infrequent finding with high-resolution transducers. In: *Clin Radiol* 56(2), S. 111–115 (2001)
 41. Tataroglu, C.; Sarioglu, S.; Kargi, A.; Ozkal, S.; Aydin, O.: Fibrosis in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. In: *Pathol. Res. Pract* 203(10), S. 725–730 (2007)
 42. Schröder, R.-J.; Rost, B.; Hidajat, N.; Rademaker, J.; Felix, R.; Mäurer, J.: Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten Sonographie von Lymphknotenvergrößerungen im Kopf-Hals-Bereich versus Computertomographie und Magnetresonanztomographie (Value of contrast-enhanced ultrasound vs. CT and MRI in palpable enlarged lymph nodes of the head and neck). In: *Rofo* 174(9), S. 1099–1106 (2002)
 43. Gvetadze, S.R.; Xiong, P.; Lv, M.; Li, J.; Hu, J.; Ilkaev, K.D.; Yang, X.; Sun, J.: Contrast-enhanced ultrasound mapping of sentinel lymph nodes in oral tongue cancer—a pilot study. In: *Dento maxillo facial radiology* 46(3), S. 20160345 (2017)
 44. Cui, X.; Ignee, A.; Nielsen, M.B.; Schreiber-Dietrich, D.; Molo, C. de; Pirri, C.; Jedrzejczyk, M.; Christoph, D.F.: Contrast enhanced ultrasound of sentinel lymph nodes. In: *Journal of ultrasonography* 13(52), S. 73–81 (2013)
 45. Cui, X.-W.; Jenssen, C.; Saftoiu, A.; Ignee, A.; Dietrich, C.F.: New ultrasound techniques for lymph node evaluation. In: *World J. Gastroenterol* 19(30), S. 4850–4860 (2013)
 46. Feleppa, E.J.; Mamou, J.; Porter, C.R.; Machi, J.: Quantitative ultrasound in cancer imaging. In: *Semin. Oncol* 38(1), S. 136–150 (2011)

47. Kohn, W.; Öztürk, R.: Statistik für Ökonomen. Datenanalyse mit R und SPSS. 2. Auflage, S. 300, 313. Springer-Lehrbuch. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin Heidelberg (2012)
48. Wentura, D.; Pospeschill, M.: Multivariate Datenanalyse. Eine kompakte Einführung. S. 137. Springer Fachmedien, Wiesbaden (2015)
49. Shin, L.K.; Olcott, E.W.; Jeffrey, R.B.; Desser, T.S.: Sonographic evaluation of cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer. In: *Ultrasound Q* 29(1), S. 25–32 (2013)
50. Toutenburg, H.; Heumann, C.: Deskriptive Statistik. Eine Einführung in Methoden und Anwendungen mit SPSS. 5. Auflage, S. 6. Springer-Lehrbuch. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin Heidelberg (2006)
51. Abe, H.; Schacht, D.; Sennett, C.A.; Newstead, G.M.; Schmidt, R.A.: Utility of preoperative ultrasound for predicting pN2 or higher stage axillary lymph node involvement in patients with newly diagnosed breast cancer. In: *AJR Am J Roentgenol* 200(3), S. 696–702 (2013)
52. Khout, H.; Richardson, C.; Toghyan, H.; Fasih, T.: The role of combined assessment in preoperative axillary staging. In: *Ochsner J* 13(4), S. 489–494 (2013)
53. Bedi, D.G.; Krishnamurthy, R.; Krishnamurthy, S.; Edeiken, B.S.; Le-Petross, H.; Fornage, B.D.; Bassett, R.L.; Hunt, K.K.: Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. In: *AJR Am J Roentgenol* 191(3), S. 646–652 (2008)
54. Weskott, H.-P.: Ultraschall in der Diagnostik maligner Lymphome (Ultrasound in the diagnostic management of malignant lymphomas). In: *Der Radiologe* 52(4), S. 347–359 (2012)
55. Riccabona, M.: Amplitudenkodierte Farbdopplersonographie im Kindesalter (Amplitude-coded color doppler ultrasonography in pediatrics). In: *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 21(6), S. 273–283 (2000)
56. Stoeckelhuber, B.M.; Wiesmann, M.; Berg, S.A.; Tronnier, M.; Stoeckelhuber, M.; Krueger, S.; Gellissen, J.; Bergmann-Koester, C.U.: Sonographische Diagnostik vergrößerter Lymphknoten: Pathogenetische Kategorisierung mit der kontrastverstärkten Powerdoppler-Sonographie (Sonography of enlarged lymph nodes: Pathogenetic categorization using contrast enhanced power Doppler sonography). In: *Hautarzt* 57(7), S. 610–617 (2006)
57. Choe, J.; Kim, M.Y., Baek, J.H.; Choi, C.-M.; Kim; H.J.: Ultrasonography-Guided Core Biopsy of Supraclavicular Lymph Nodes for Diagnosis of Metastasis and Identification of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation in Advanced Lung Cancer. In: *Medicine* 94(29), S. e1209 (2015)
58. Dragoni, F.; Cartoni, C.; Pescarmona, E.; Chiarotti, F.; Puopolo, M.; Orsi, E.; Pignoloni, P.; Gregoris, C. de; Mandelli, F.: The role of high resolution pulsed

and color Doppler ultrasound in the differential diagnosis of benign and malignant lymphadenopathy: results of multivariate analysis. In: *Cancer* 85(11), S. 2485–2490 (1999)

59. Luparia, A.; Campanino, P.; Cotti, R.; Lucarelli, D.; Durando, M.; Mariscotti, G.; Gandini, G.: Role of axillary ultrasound in the preoperative diagnosis of lymph node metastases in patients affected by breast carcinoma. In: *La Radiologia medica* 115(2), S. 225–237 (2010)
60. Moritz, J.D.; Ludwig, A.; Oestmann, J.W.: Contrast-enhanced color Doppler sonography for evaluation of enlarged cervical lymph nodes in head and neck tumors. In: *AJR Am J Roentgenol* 174(5), S. 1279–1284 (2000)
61. Coninck, C. de; Noël, J.-C.; Boutemy, R.; Simon, P.: Preoperative axillary lymph node staging by ultrasound-guided cytology using a four-level sonographic score. In: *BMC medical imaging* 16(1), S. 13 (2016)
62. Stavros, A.T.; Thickman, D.; Rapp, C.L.; Dennis, M.A.; Parker, S.H.; Sisney, G.A.: Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. In: *Radiology* 196(1), S. 123–134 (1995)

Anlagen

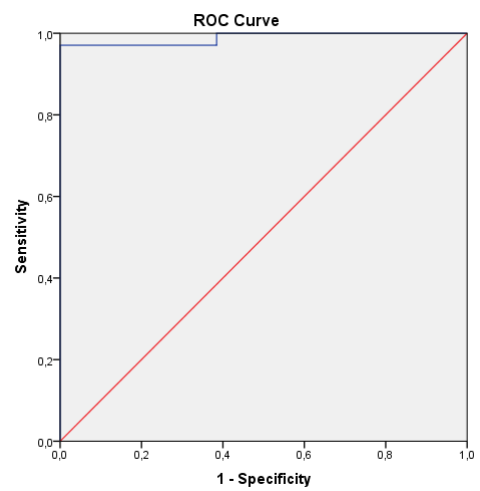
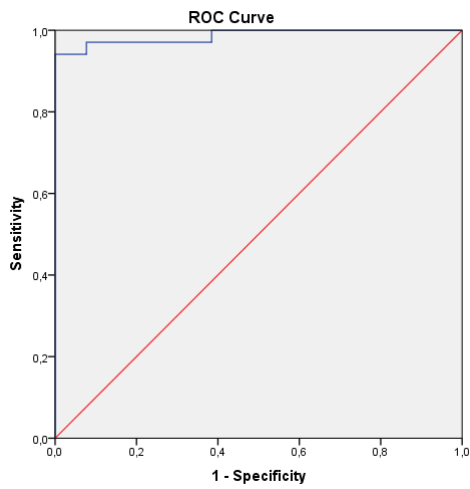
I. Tabelle mit beschreibender Statistik

		Mittelwert	Median	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Hilus-Gesamtparenchym-Relation	benigne	0,18	0,08	0,23	0,00	0,72
	Metastase	0,08	0,00	0,15	0,00	0,49
	Lymphom	0,10	0,00	0,17	0,00	0,63
S/L-Ratio	benigne	0,47	0,46	0,19	0,20	0,99
	Metastase	0,60	0,60	0,17	0,20	0,97
	Lymphom	0,58	0,57	0,19	0,02	0,90
kürzeste Achse (mm)	benigne	8,56	7,30	5,02	3,00	25,30
	Metastase	13,49	11,72	8,90	3,80	48,40
	Lymphom	15,89	14,50	8,58	7,80	44,00
längste Achse (mm)	benigne	18,77	17,50	8,72	7,40	53,10
	Metastase	22,85	21,95	12,00	6,70	62,50
	Lymphom	28,00	24,70	9,99	12,80	48,70
Alter (Jahre)	benigne	48,47	52,37	20,66	4,00	77,73
	Metastase	63,68	65,39	15,50	20,77	89,33
	Lymphom	49,76	56,83	25,96	6,08	84,24

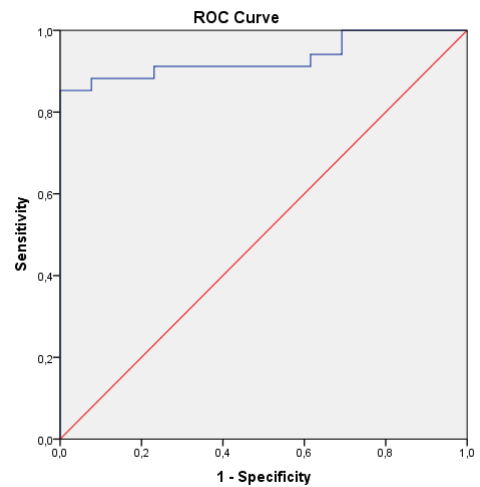
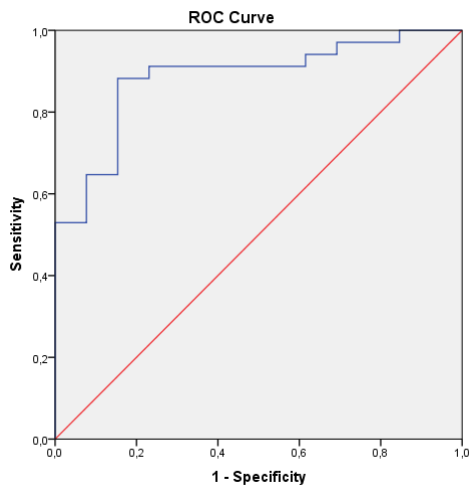
II. Tabelle mit Signifikanzniveaus der ersten Analyse

Merkmal	Benigne - Maligne	Benigne/Metastase/Lymphom
hypoechogen	0,870	0,156
<u>hyperechogen</u>	<u>0,023</u>	<u>0,001</u>
<u>sehr hypoechogen</u>	<u><0,001</u>	<u>0,001</u>
isoechogen	0,870	0,537
scharf	0,934	0,841
überwiegend scharf	0,606	0,670
unscharf	0,067	0,188
überwiegend unscharf	0,243	0,462
wellig	0,887	0,066
<u>Ausläufer</u>	<u>0,007</u>	<u>0,024</u>
homogen	0,673	0,420
inhomogen	0,356	0,056
gleichmäßige Speckles	0,740	0,736
ungleichmäßige Speckles	0,921	0,442
wabig (retikulär)	0,230	0,083
granulär	0,118	0,208
streifig (fein/grob)	0,408	0,454
<u>Durchblutung Hilus</u>	0,519	<u>0,044</u>
Durchblutung peripher	0,153	0,152
Vaskularisation peripher	0,737	0,516
Vaskularisation hilär	0,737	0,516
<u>abgrenzbarer Hilus</u>	<u>0,011</u>	<u>0,038</u>
<u>hyperechogener Hilus</u>	<u>0,010</u>	<u>0,035</u>

III. ROC zur Treffgenauigkeit der Formel gutartig – bösartig



LDA. Links: ROC-Kurve mit ausgewählten Kriterien. Rechts: ROC-Kurve mit allen, in der Berechnung enthaltenen Kriterien



Leave-one-out-Kreuzvalidierung. Links: ROC-Kurve mit ausgewählten Kriterien. Rechts: ROC-Kurve mit allen, in der Berechnung enthaltenen Kriterien

Danksagung

Mit dieser Danksagung möchte ich mich bei allen, die mich auf dem Weg der Erarbeitung meiner Doktorarbeit begleitet, unterstützt, betreut und ermutigt haben, von ganzem Herzen bedanken.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. K. Mohnike für die Vergabe dieses spannenden Themas, für die konstruktiven Gespräche und das mir entgegengebrachte Vertrauen. Gleichsam danke ich seinem Nachfolger als Betreuer, PD Dr. med. L. von Rohden und Oberärztin Dr. med. G. Neumann. Ihr gemeinsames Engagement und ihre Begeisterung für die Sonografie machten diese Arbeit erst möglich.

Herzlich möchte ich den Kollegen der beteiligten Kliniken und Institute des Universitätsklinikums Magdeburg danken, ohne deren Unterstützung diese Studie nicht möglich gewesen wäre. Dies sind im Besonderen: Herr PD Dr. med. Th. Kalinski, ehemals Institut für Pathologie, Herr Oberarzt Dr. med. V. Aumann, Universitätskinderklinik, Herr Oberarzt Dr. med. J. Schumacher, Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Frau Oberärztin Dr. med. D. Göppner, Universitätsklinik für Dermatologie in Gießen, sowie Herr Chefarzt Dr. med. H. Krause aus der Kinderchirurgie.

Auch meiner Kollegin Frau A. Unger gilt mein Dank für die jahrelange Zusammenarbeit an dieser und einer parallelen Arbeit. Eine wichtige Hilfe war auch das Promotionsstipendium der Universitätsklinik Magdeburg, das mir wertvolle Arbeitszeit nach Studium und praktischer Tätigkeit ermöglichte.

Ein besonderer Dank gilt zudem Prof. Dr. S. Kropf, der mich bei der statistischen Ausarbeitung und Darstellung tatkräftig und mit viel Hingabe unterstützt hat.

Meiner Familie und Freunden möchte ich in ganz besonderer Weise für die allzeitige Unterstützung und den Glauben in mich, der mir Kraft und Durchhaltevermögen gegeben hat, bedanken.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Mikrosonografische Merkmale von benignen und malignen Lymphknotenschwellungen. Ein Vergleich der präoperativen Sonografie mit der Histopathologie“

im Zentrum für Radiologie, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, mit Unterstützung durch Herrn PD Dr. med. Ludwig von Rohden, Herrn OA Dr. med. Konrad Mohnike und Prof. Dr. habil. Jens Ricke ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 04.09.2017

Corinna Köhne

Darstellung des Bildungsweges

Die Darstellung des Bildungsweges ist aus Datenschutzgründen in der Onlineversion nicht enthalten.