

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
(Direktor: Prof. Dr. C. Arens)

Diagnose und Therapie der zervikalen Lymphadenitis durch nichttuberkulöse
Mykobakterien bei Kindern mit städtischem und ländlichem Wohnsitz

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 Efstathios Papatsoutsos

aus Ioannina, Griechenland

Magdeburg 2020

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Efstathios Papatsoutsos:

Diagnose und Therapie der zervikalen Lymphadenitis durch nichttuberkulöse Mykobakterien bei Kindern mit städtischem und ländlichem Wohnsitz. - 2020 - 59

Bl. : 4 Abb., 8 Tab., 61 Lit., Anl.

Kurzreferat:

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit einer zervikalen Lymphadenitis durch nichttuberkulösen Mykobakterien im Kindesalter, die zwischen 2006 und 2016 in der Universitätsklinik Magdeburg behandelt wurden, eingeschlossen. 32 Patienten mit einer Lymphadenitis colli durch atypische Mykobakterien wurden identifiziert. Eine signifikante Korrelation zwischen dem Wohnsitz und der Charakteristika der Erkrankung konnte nicht identifiziert werden. In allen Fällen wurden ähnliche sonographische Befundekonstellationen beobachtet. Die häufigsten Befunde waren echoarme Lymphknoten mit intraglandulärer Nekrose und keiner oder niedriger Vaskularisation. Die verwendeten operativen Verfahren schließen die Abszessinzision mit Biopsie, die Lymphknotenexzision, die selektive Neck Dissection und die partielle Parotidektomie ein. Sieben Patienten entwickelten ein Rezidiv. Ein Rezidiv war signifikant häufiger nach Abszessinzision. Ein weiterer signifikanter Unterschied zwischen den operativen Methoden wurde nicht identifiziert.

Schlüsselwörter

Nichttuberkulöse Mykobakterien, zervikale Lymphadenitis, Kinder, Wohnsitz, zervikale Sonographie, chirurgische Therapie

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
EINLEITUNG	1
LYMPHKNOTEN UND LYMPHKNOTENSCHWELLUNG	1
MIKROBIOLOGIE DER MYKOBAKTERIEN	6
NICHTTUBERKULÖSE MYKOBAKTERIEN	8
<i>Epidemiologie</i>	8
<i>Entnahme, Bearbeitung, Färbung und kulturelle Anzucht des Probenmaterials</i>	10
<i>Identifizierung und Taxonomie der nichttuberkulösen Mykobakterien</i>	11
<i>Manifestationen der Infektion mit nichttuberkulösen Mykobakterien</i>	13
<i>Zervikale Lymphadenitis durch nichttuberkulösen Mykobakterien</i>	15
AUFGABENSTELLUNG DER ARBEIT	17
MATERIAL UND METHODEN	18
STUDIENABLAUF	18
PATIENTEN.....	18
METHODEN	19
<i>Präoperative Diagnostik</i>	19
<i>Operative Methoden</i>	19
<i>Mikrobiologische Diagnose</i>	20
<i>Histopathologische Untersuchung</i>	20
<i>Postoperative Behandlung</i>	21
<i>Nachsorge</i>	21
<i>Statistik und Biometrie</i>	21
DEFINITIONEN	22
ERGEBNISSE	23
DEMOGRAFISCHE DATEN	23
KLINISCHE, LABORCHEMISCHE UND SONOGRAPHISCHE ABKLÄRUNG	24
OPERATIVE THERAPIE	26
NACHSORGE	27
MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG	28
REZIDIVERKRANKUNG.....	28
STATISTISCHE ANALYSE.....	30
DISKUSSION	32
NTM-LYMPHADENITIS, EINE ERKRANKUNG DER FRÜHEN KINDHEIT	32
EINFLUSS DES WOHNORTES AUF DIE NTM-INFEKTION.....	32
NTM-LYMPHADENITIS ALS VERDACHTSDIAGNOSE	34
DIFFERENZIALDIAGNOSE	34
LOKALISATION UND HAUTBETEILIGUNG	35
DIE ROLLE DER SONOGRAPHIE.....	36
TUBERKULINTEST UND IGRA IN DER PRÄOPERATIVEN DIAGNOSTIK	37
DIE OPERATION ALS DEFINITIVE THERAPIE UND DAS KOMPLIKATIONSRSIKO	38
DIE DEFINITIVE DIAGNOSE DER NTM-LYMPHADENITIS	39
DIE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE ALS ERGÄNZUNG DER CHIRURGIE.....	40
ZUSAMMENFASSUNG	43
ALGORITHMUS FÜR DIE DIAGNOSE UND THERAPIE DER ZERVIKALEN NTM LYMPHADENITIS	45

LITERATURVERZEICHNIS	48
DANKSAGUNG	54
EHRENERKLÄRUNG	55
LEBENS LAUF	56
VERÖFFENTLICHUNGEN	58
VORTRÄGE/POSTERPRÄSENTATIONEN	59

Abkürzungsverzeichnis

AFB: Acid-Fast Bacilli

ALP: Alkalische Phosphatase

BCG: Bacillus Calmette Guérin

BMI: Body Mass Index

CF: Cystic Fibrosis

CMV: Cytomegalie Virus

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CRP: C-Reaktives Protein

CT: Computertomographie

DNA: Desoxyribonukleinsäure

EBV: Epstein Barr Virus

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HSV: Herpes Simplex Viren

IGRA: Interferon-Gamma Release Assay

ITS: Internal Transcribed Spacer

LDH: Laktatdehydrogenase

LK: Lymphknoten

LKE: Lymphknotenexstirpation

LKS: Lymphknotenschwellung

MAC: Mycobacterium Avium Complex

MAIC: Mycobacterium Avium-Intracellulare Complex

MAISC: Mycobacterium Avium-Intracellulare-Scrofulaceum Complex

MALDI-TOF: Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight

MHC: Major Histocompatibility Complex

MOTT: Mycobacteria Other Than Tuberculosis

MRT: Magnetresonanztomographie

NAT: Nukleinsäureamplifikationstechniken

NTM: Nichttuberkulöse Mykobakterien

PCR: Polymerase Chain Reaction

PRA: PCR Restriction Enzyme Pattern Analysis

RD1: Region of Difference

S/L Achse: Short to Long Axis

SLE: Systemischer Lupus erythematodes

TST: Tuberculin Skin Test

VZV: Varizella Zoster Virus

WGS: Whole Genome Sequencing

Einleitung

Die Vergrößerung der zervikalen Lymphknoten stellt ein sehr häufiges Krankheitsbild im Alltag des Kinder- und HNO-Arztes dar. Differenzialdiagnostisch kommt eine Mehrzahl von Ursachen, allerdings mit einer sehr variablen Inzidenz, in Frage. Ärztlicherseits werden zumeist die Ursachen mit der höchsten Wahrscheinlichkeit zuerst angenommen, während seltene Krankheitsbilder nur bei kompliziertem Verlauf oder gar nicht in das differenzialdiagnostische Vorgehen einbezogen werden.

Außerdem werden heutzutage vor allem bei manchen infektiösen Erkrankungen Änderungen der traditionellen epidemiologischen Ursachen festgestellt. Spezifische Erreger werden in geographischen Regionen registriert, die früher frei von diesen Krankheitsbildern waren. Die Globalisierung und der Klimawandel tragen dazu bei. Die Entwicklung der diagnostischen Methoden führt zusätzlich zur Identifikation früher unbekannter Erkrankungen.

Aus diesen Gründen ist die Sensibilisierung des medizinischen Personals für seltene Erreger dringend notwendig. Diese Studie befasst sich mit der Diagnose und Therapie der zervikalen Lymphadenitis durch NTM, die eine seltene Ursache der zervikalen Lymphknotenschwellung darstellt.

Lymphknoten und Lymphknotenschwellung

Die Lymphknoten zählen zu den sekundären lymphatischen Organen. Durch den Lymphknotenhilus erfolgt die Blut- und Lymphgefäßversorgung des Lymphknotens. Dieser ist durch eine Kapsel umhüllt, das Parenchym besteht aus Kortex, Parakortex und Medulla. Die Lymphe wird über die afferenten Lymphgefäße durch die Kapsel über den Randsinus und den intermediären Sinus (Kortex) in den medullären Sinus (Mark) und daraus über die efferenten Lymphgefäße transportiert[19]. Die Funktion der Lymphknoten beinhaltet das Filtern der Lymphe und der durch sie transportierten Antigene. Die sich in den Lymphknoten befindenden antigenpräsentierenden Makrophagen nehmen diese Antigene auf, die anschließend an die Zelloberfläche transportiert und mit einem MHC-II Molekül verbunden werden. Diese sogenannte Antigenpräsentation erlaubt die Aktivierung der adaptiven Immunabwehr. Zusätzlich enthalten die Lymphknoten T- und B-Lymphozyten, die im Fall einer Entzündung

aktiviert werden und proliferieren. Dies führt zu der Entwicklung einer Lymphozytenpopulation, die das spezifische Antigen erkennen und bekämpfen können[19].

Die Begriffe Lymphadenomegalie (oder Lymphknotenschwellung) und Lymphadenopathie beschreiben den klinischen Befund von vergrößerten Lymphknoten beziehungsweise eine Erkrankung des Lymphknotens. Diese Ausdrücke werden als Synonyme verwendet, da sehr häufig eine Erkrankung der Lymphknoten zu einer Vergrößerung desselben führt. Lymphadenitis ist eine Lymphadenopathie infektiöser Genese.

Eine LKS ist eine Vergrößerung der Lymphknoten als Antwort auf einen Immunologischen Stimulus. Pathophysiologisch entsteht sie durch eine Zellhyperplasie, Infiltration des Lymphknotens durch Lymphozyten und ein Gewebsödem[19]. Die Liste der möglichen Ursachen ist umfangreich und schließt unterschiedliche Krankheitsbilder mit verschiedenen Verläufen ein (Tabelle 1).

Tabelle 1. Differenzialdiagnose der Lymphknotenschwellung [13]

<p>1. Infektiöse Ursache</p> <p>a. Bakterien Streptokokken, Staphylokokken Nichttuberkulöse Mykobakterien <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Bartonellose Lues Brucellose Yersinien Tularämie Zervikale Aktinomykose Chlamydien</p>
<p>b. Viren EBV, CMV, HSV HIV, Masern-, Rötelnvirus (auch nach Impfungen) Reaktiv bei anderen Virusinfektionen</p>
<p>c. Pilzen Histoplasmose, Blastomykose, Kokzidioidomykose</p>
<p>d. Parasiten Toxoplasmose, Leishmaniose, Trypanosomen, Mikrofilarien</p>
<p>2. Maligne Erkrankungen Leukämie, Non-Hodgkin Lymphome, Hodgkin Lymphom, Metastasen solider Tumoren</p>
<p>3. Lymphoproliferative Erkrankungen Transplantationsassoziierte lymphoproliferative Erkrankungen, M. Castleman</p>
<p>4. Immunologische Erkrankungen Hämophagozytische Lymphohistiozytosen (HLH), Langerhans-Zell Histiozytosen (LCH), Rosai-Dorfman Syndrom (Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie, SHML), Kawasaki-Syndrom, Autoimmunerkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematodes(SLE), juvenile idiopathische Arthritis (JIA), periodisches Fieber, Aphthen, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA), Sarkoidose, autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom (ALPS) als Folge eines FAS-Defektes), Immundefekte</p>
<p>5. Stoffwechselerkrankungen Speicherkrankheiten (z.B. M. Gaucher, M. Niemann-Pick), M. Tangier</p>
<p>6. Medikamentenbedingt z. B. Phenytoin, Hydralazin, Procainamid, Isoniazid, Allopurinol, Dapsone, Valproinsäure</p>

Die zervikalen Lymphknoten sind eine wichtige Subgruppe aufgrund ihrer hohen Zahl (600-700), ihrer anatomischen Lage, die eine mühelose klinische und operative Erreichbarkeit dieser Strukturen sicherstellt, sowie der Vielfalt der Organe und Systeme, dessen lymphatische Drainage über die lymphatischen Strukturen des Halses transportiert wird. Insbesondere fließt dort die Lymphe aus Kopf, Hals, Rumpf und den oberen Extremitäten zusammen. Der Abfluss erfolgt über die

Halslymphknoten in den Truncus jugularis, der sich mit Truncus subclavius und bronchomediastinalis zum Ductus thoracicus (links) und dem Ductus lymphaticus dexter (rechts) vereinigt. Diese münden in die Vena branchiocephalica[6].

Es gibt keinen allgemeingültigen Konsensus über die Klassifikation der Lymphadenopathie bezüglich der Dauer der Schwellung. Jedoch bietet die Unterteilung in akute (Dauer bis zwei Wochen), subakute (Dauer von zwei bis sechs Wochen) und chronische (Dauer von mehr als 6 Wochen) Lymphadenopathie eine für die klinische Dokumentation einfache und schnelle Alternative[19].

Die zervikale Lymphadenopathie bei Kindern ist ein sehr häufiges Symptom, teils aufgrund der häufigen Infektionen im Bereich des Pharynx, und ist für einen großen Prozentsatz der Arztbesuche verantwortlich. Es gibt viele Differenzialdiagnosen und die erforderliche Diagnostik besteht entsprechend aus einer Vielzahl von klinischen, bildgebenden und laborchemischen Untersuchungen.

Insbesondere ist die Anamnese und die klinische Untersuchung für die Behandlung der Lymphadenopathie unerlässlich. Unter anderen sind Symptome eines Infektes der oberen Atemwege, Halsschmerzen, Otagie, Zahnschmerzen, Insekten- oder Tierbisse sowie die Dauer und die zeitliche Entwicklung der Schwellung für die Diagnose wegweisend. Weiterhin kann eine Anamnese von Auslandsreisen und Kontakt zu erkrankten Personen (z.B. bei Tuberkulose) zu der Erkennung von seltenen Ursachen beitragen. Die klinische Untersuchung bietet Informationen über die Größe und die Konsistenz der Lymphknoten (Schmerzhaftigkeit, Verschieblichkeit, Fluktuation), die Beteiligung der Haut (lokale oder generalisierte Beteiligung) sowie einen multisystemischen Befall (respiratorische Geräusche, Hepatosplenomegalie, LKS in anderen Körperregionen) an.

Die Ultrasonographie des Halses ist die am besten geeignete erste bildgebende Untersuchung für den pädiatrischen Patienten mit einer zervikalen Lymphknotenschwellung. Die Wiederholbarkeit und Verfügbarkeit ohne eine Strahlenbelastung gehören zu den Vorteilen der Methode. Diese bietet wertvolle Informationen über die Morphologie, die Form (S/L Achse) und die Vaskularisation der betroffenen Lymphknoten an. Außerdem kann eine LKS von einer anderen zervikalen Raumforderung differenziert werden. Eine CT- oder MRT-Untersuchung ist in Fällen mit kompliziertem Verlauf oder präoperativ, wenn eine schwierige Anatomie zu erwarten ist, von Bedeutung. Die CT-Untersuchung bietet präzise Informationen über die vorhandene Pathologie und die Anatomie des Halses, hat eine höhere

Verfügbarkeit, kostet weniger als eine MRT-Untersuchung und kann in ausgewählten Fällen auch ohne Sedierung wegen der kurzen Untersuchungszeit erfolgen. Der größte Nachteil ist die Strahlenbelastung, vor allem die Strahlenexposition der Schilddrüse. Die MRT bietet eine Darstellung der Halsstrukturen von hoher Qualität ohne Strahlenbelastung und ist das bildgebende Verfahren der ersten Wahl, wenn der Verdacht auf eine intrakranielle oder intraspinale Ausbreitung der zervikalen Raumforderung besteht. Jedoch wird eine MRT bei sehr jungen pädiatrischen Patienten in Sedierung oder Vollnarkose durchgeführt[30]. Wenn ein Lungenbefall vermutet wird oder eine Beteiligung der mediastinalen Lymphknoten wahrscheinlich ist, ist eine Röntgenuntersuchung des Thorax empfehlenswert.

Die Mehrzahl der Fälle mit zervikaler Lymphknotenschwellung im Kindesalter ist von infektiöser Genese. Differenzialdiagnostisch kommen hauptsächlich Infektionen durch EBV-Virus, CMV-Virus, β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A, *Mycoplasma pneumoniae*, Rhinovirus, Parainfluenza- und Influenza-Virus, RSV, Coronavirus, Adenovirus und Coxsackie-Virus in Frage. Bei einem subakuten Verlauf gehört eine Infektion durch Mykobakterien oder *Bartonella henselae* zu der Differenzialdiagnose. Als nicht infektiöse Genese kommen die Sarkoidose, das Rosai-Dorfmann-Syndrom, die PFAPA-Syndrome, die Kikuchi-Fujimoto-Krankheit sowie Malignome in Betracht[9, 19]. Interessanterweise wird bei mehr als der Hälfte der erkrankten Kinder keine spezifische Ursache der zervikalen Lymphadenitis festgestellt[9].

Lymphknotengruppe des Halses nach Robbins:

Tabelle 2. Einteilung der zervikalen Lymphknoten

Lymphknotengruppe	Anatomische Grenzen	Drainierende Organe
Level IA	Mandibula-Zungenbein- Venter anterior M. digastricus	Mundboden, anteriore Zunge, Unterlippe
Level IB	Corpus mandibulae-Os hyoideum-Venter anterior M. digastricus-Venter posterior M. digastricus- Diaphragma oris	Mundhöhle, anteriore Nasenhöhle, Mittelgesicht und Glandula submandibularis
Level IIA und IIB <i>Anterior (IIA) und posterior (IIB) der vertikalen Ebene definiert durch den Nervus accessorius</i>	Venter posterior M. digastricus-M. sternocleidomastoideus- M. sternohyoideus- Schädelbasis	Mund- und Nasenhöhle, Naso-, Oro- und Hypopharynx, Larynx und Glandula parotidea
Level III	inferiorer Rand des Os hyoideum-M. omohyoideus-M. sternohyoideus	Mundhöhle, Naso-, Oro- und Hypopharynx, Larynx
Level IV	M. omohyoideus- M. sternocleidomastoideus- M. sternohyoideus- Clavicula	Hypopharynx, Larynx und zervikaler Ösophagus
Level VA und VB <i>Kranial(VA) und kaudal (VB) der horizontalen Ebene durch den inferioren Rand des Cartilago cricoidea</i>	M. sternocleidomastoideus- anterioren Rand des M. trapezius-Clavicula- Konvergenz der M. trapezius und M. sternocleidomastoideus	Nasopharynx, Oropharynx (VA) und Glandula thyreoidea
Level VI	Os hyoideum-Jugulum- Arteria carotis communis	Glandula thyreoidea, Glottis, Subglottis, Apex des Sinus piriformis und zervikaler Ösophagus

Mikrobiologie der Mykobakterien

Die Mykobakterien gehören zu der Familie der *Mycobacteriaceae* aus der Ordnung der Aktinomyzeten und bilden, als einziger Vertreter dieser Familie von Bakterien, eine Gattung (*Mycobacterium*), bestehend aus einer heutzutage noch wachsenden Zahl von Arten[46]. Zu der Gattung gehören das *Mycobacterium tuberculosis-Komplex*, das

Mycobacterium leprae und die nichttuberkulösen Mykobakterien. Obwohl die Mykobakterien schlecht mit der Gram-Färbung anzufärben sind, entspricht ihr Zellwandaufbau dem Wandaufbau grampositiver Bakterien. Sie sind obligat aerob und benötigen organische Stoffe zum Energiegewinn.

Die Zellwände der Mykobakterien bestehen aus einem Peptidoglycan-Arabinogalactan-Polymer mit kovalent gebundenen langkettigen Mykolsäuren und weiteren verschiedenartigen mit den Mykolsäuren gebundenen Lipiden sowie aus einer Phthiocerol-Außenhülle[12]. Zusätzlich kommt bei *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium bovis* der Cord-Faktor vor. Der Cord-Faktor ist die Verbindung der Mykolsäure mit dem Disaccharid Trehalose, die zu einem schnur- oder zopfartigen Wachstum bei über längere Zeit wachsenden Kulturen führt[7, 40].

Durch den Mykolsäuregehalt der Zellwand kommt die sehr hohe Säurefestigkeit dieser Mikroorganismen zustande. Genauer gesagt, sind sie gegen Säuren und Alkalien besonders resistent. Sie können eine Behandlung mit 6-8%iger Schwefelsäure ohne Schaden überleben. Nach spezieller Einfärbung dringen die Farbstoffe trotz der Lipidhülle in die Zellwand ein, sind aber unter einer Behandlung mit Salzsäure-Alkohol nicht zu entfernen. Diese Eigenschaft ist für die mikrobiologische Identifizierung der Mykobakterien von besonderer Bedeutung. Weiterhin ermöglicht der Zellwandaufbau eine im Vergleich zu anderen Bakterien hohe Widerstandfähigkeit gegen die meisten Antibiotika.

Die Mykobakterien sind unbewegliche, nicht sporenbildende Stäbchen. Manche Spezies weisen eine gelbe oder orange Pigmentierung in der Kultur auf. Abhängig davon, ob sie Pigmente im Dunklen oder nur unter dem Einfluss von Licht bilden, werden sie in skotochromogene bzw. photochromogene Mykobakterien unterteilt. Die Gruppe, die keine Pigmente bildet, wird als nichtchromogen bezeichnet. Ein zweites Charakteristikum dieser Gruppe von Bakterien sind die großen Unterschiede in ihrer pathogenen Potenz. Abhängig davon, ob eine Art krankheitserregend ist, werden sie als obligat pathogen, fakultativ pathogen oder apathogen bezeichnet. Darüber hinaus werden diese Bakterien je nach Wachstumsgeschwindigkeit in Gruppen unterteilt. Die schnellwachsenden Bakterien haben eine Generationszeit von 1-4 Stunden in Laborkulturen und bilden sichtbare Kolonien innerhalb von fünf bis sieben Tagen. Die langsamwachsenden Mykobakterien dagegen haben eine Generationszeit von 6-24 Stunden. Diese benötigen bis acht Wochen, um sichtbare Kolonien zu bilden. Interessanterweise wachsen verschiedene Mykobakterien gar nicht auf festen

Nährmedien. Außerdem besteht ein Zusammenhang zwischen der Wachstumsgeschwindigkeit und der Pathogenität: Die obligat pathogenen sowie die meisten Mykobakterien, die zu opportunistischen Infektionen führen, gehören zu den langsam wachsenden Erregern.

Basierend auf den oben genannten Charakteristika unterteilt die Runyon-Klassifikation die Mykobakterien in vier Gruppen[49]:

- Gruppe I: photochromogene, langsam wachsende Mykobakterien
- Gruppe II: skotochromogene, langsam wachsende Mykobakterien
- Gruppe III: nichtchromogene, langsam wachsende Mykobakterien
- Gruppe IV: schnell wachsende Mykobakterien

Nichttuberkulöse Mykobakterien

Epidemiologie

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, sind nichttuberkulöse Mykobakterien nur in einer kleinen Minderheit der Fälle die Ursache von Lymphknotenvergrößerungen. NTM werden auch als atypische Mykobakterien oder mycobacteria other than tuberculosis (MOTT) bezeichnet und stellen eine heterogene Gruppe dar, die sich deutlich von *Mycobacterium tuberculosis-Komplex* und *Mycobacterium leprae* unterscheidet. Sie kommen ubiquitär in der Umwelt als Saprophyten, Kommensale oder Symbionten vor und können in Wasser (kommunale Wasserversorgung und natürliche Wasserquellen), Erde, Aerosolen, Wasser-Öl-Emulsionen (industrieller Gebrauch), Milch, Nahrungsprodukten sowie bei Protozoen und Tieren nachgewiesen werden[11, 21, 45]. Die Wasseraufbereitung mit Chlor und Bioziden hat zu einem Wandel der Bakterienpopulation der kommunalen Wasserversorgung zugunsten der Mykobakterien geführt. Der Grund dafür ist ihre hohe Chlor- und Biozidresistenz. Außerdem können NTM über längere Zeit bei niedrigem Nährstoffgehalt überleben und extreme Temperaturen tolerieren. Aus diesen Gründen werden die NTM oft in Proben aus heißem Wasser, Spas und Eismaschinen isoliert. MAC, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium phlei* und *Mycobacterium chelonae* haben die höchste Temperaturbeständigkeit.

Charakteristisch ist auch eine hohe geographische Variation der nachgewiesenen Spezies, die sich im kulturellen Nachweis von unterschiedlichen Spezies in unterschiedlichen Regionen der Welt widerspiegelt. Weiterhin existieren die NTM in variabler Zahl in der Umwelt. Eine sehr hohe Konzentration von Mykobakterien wurde in natürlichen Gewässern in Finnland und im Osten der USA gefunden[45].

Das am häufigsten in pulmonalen Proben nachgewiesene NTM weltweit ist MAC (47%) gefolgt von *Mycobacterium gordonae* (11%), *Mycobacterium xenopi* (8%), *Mycobacterium fortuitum*-Komplex (7%), *Mycobacterium kansasii* (4%) und *Mycobacterium abscessus* (3%). Interessanterweise wurde *Mycobacterium xenopi* nur in Proben aus Europa und Ostkanada identifiziert. MAC ist das häufigste Mykobakterium in Europa (37%), gefolgt von *Mycobacterium gordonae*, schnellwachsenden Mykobakterien (*Mycobacterium abscessus* und *Mycobacterium fortuitum*) und *Mycobacterium xenopi*. Insbesondere wird MAC häufiger in Nord- als in Südeuropa (41% bzw. 31%) nachgewiesen. Andererseits bildet *Mycobacterium xenopi* im südlichen Teil Europas einen größeren Teil der nachgewiesenen Mykobakterien (6% in Nord- und 21% in Südeuropa). In Deutschland waren 55% der Proben positiv für MAC, 19% für *Mycobacterium gordonae* und 12% für schnellwachsende NTM[27]. NTM sind nur fakultativ pathogene Keime. Der Rückgang der Infektionen durch *Mycobacterium tuberculosis* in den letzten Jahrzehnten in den Industrieländern hat die bis dahin unbekannte Häufigkeit von NTM-Infektionen zum Vorschein gebracht. Eine ständige Zunahme der Prävalenz der NTM wurde in Europa, Nordamerika, Australien und Neuseeland festgestellt. In Nordamerika ist eine jährliche Prävalenz der NTM-Isolierung aus pulmonalen Proben von 6 bis 22 pro 100000 in unterschiedlichen Studien belegt. Die jährliche Prävalenz der pulmonalen Erkrankung liegt bei 5-10 pro 100000. In Europa ist sowohl die pulmonale Isolierung als auch die pulmonale Erkrankung seltener. Insbesondere liegt die jährliche Prävalenz der NTM-Isolierung bei 2,5 bis 7 pro 100000 und die der pulmonalen Erkrankung bei 0,7-1,4 pro 100000. Studien aus Australien und Neuseeland zeigen eine jährliche Prävalenz der pulmonalen Erkrankung von 1,17-3,2 pro 100000. Es gibt keine belastbaren Daten über die Prävalenz der Isolierung oder der Erkrankung der NTM aus Asien oder Afrika[44].

Entnahme, Bearbeitung, Färbung und kulturelle Anzucht des Probenmaterials

Für die Isolierung von NTM kann Material aus jeder Körperregion benutzt werden. Wegen des von Probe zu Probe variablen Keimgehalts sind bei Sputum und Urin, wenn möglich, drei zu verschiedenen Zeiten und möglichst an verschiedenen Tagen gewonnene Proben zu untersuchen, um die Sensitivität des Nachweises zu maximieren. Die Verwendung von lokal wirksamen Anästhetika im Rahmen bronchoskopischer Verfahren kann wegen ihrer möglich bakteriziden Wirkung das Untersuchungsergebnis verfälschen[20].

Obligatorisch ist die Verwendung steriler Probenbehälter mit Schraubdeckel. Die Transportdauer sollte 24 h nicht überschreiten, da die Kulturen ansonsten durch die oftmals enthaltene Normalflora (z. B. im Sputum) überwachsen werden. Kann die Probe nicht sofort in das mikrobiologische Labor verschickt werden, muss sie bei 4 °C gelagert werden[20].

Vor der Färbung und der kulturellen Anzucht ist die Dekontamination des unsterilen Materials notwendig, da andere Mikroorganismen schneller als die Mykobakterien wachsen und die Identifikation verhindern können[20].

Die Abstrichmikroskopie des Probenmaterials ist mittels einer speziellen Färbung möglich. Da eine Gram-Färbung für die Identifizierung der NTM nicht ausreichend ist, wird stattdessen die Ziehl-Neelsen-, die Kinyoun-Methode oder die Auramin-Rhodamin-Färbung angewendet. Die Ziehl-Neelsen- und Kinyoun-Methode nutzen die Eigenschaften der säurefesten Zellwand der Mykobakterien, im Speziellen die permanente Färbung dieser Zellwand durch eine wässrig-alkoholische Karbofuchsinlösung. Bei der Ziehl-Neelsen-Methode ist eine Erhitzung des Objektträgers nötig, damit der Farbstoff in die Zellwand eindringen kann. Bei der Kinyoun-Methode dagegen ist aufgrund der fettlöslicheren Form des Karbofuchsin keine Erhitzung nötig. Anschließend erfolgt die Verwendung eines Salzsäure-Alkohol-Gemischs, das nur die nicht säurefesten Objekte entfärbt, und die Gegenfärbung mit Methylenblau-Lösung. Zusätzlich erlaubt die Auramin-Rhodamin-Färbung die Erkennung der Mykobakterien durch die Fluoreszenzmikroskopie. Die semiquantitative Analyse der Anzahl der säurefesten Stäbchen (Zahl der Stäbchen/Gesichtsfelder) dient der Beurteilung der Reduktion der Keimscheidung nach Beginn einer wirksamen Therapie[20]. Eine negative Mikroskopie schließt keinesfalls eine NTM-Besiedlung oder Infektion aus.

Die kulturelle Anzucht hat immer in einem Flüssigmedium und auf zwei festen Nährmedien zu erfolgen. Heutzutage sind feste Nährmedien auf Ei- (Löwenstein-Jensen, Stonebrink, Ogawa) und auf Agar-Basis (Middlebrook 7H10 und 7H11) verfügbar. Bei der Auswahl der festen Nährmedien soll ein das Erkennen von *Mycobacterium tuberculosis* erleichtern (z.B. Löwenstein-Jensen-Medium) und das zweite durch den Gehalt von Pyruvat das Wachstum von Mykobakterien generell fördern (z.B. Stonebrink-Medium). Bei der Anwendung eines festen Nährmediums ist die Beurteilung der Kulturmorphologie, der Wachstumsrate der Mykobakterien und die quantitative Analyse möglich.

Die Flüssigmedien (Herman-Kirchner, Dubos oleic acid-albumin, Middlebrook 7H9) bieten eine Mykobakteriendetektion in kürzerer Zeit an. Außerdem erlauben diese das kulturelle Wachstum von Mykobakterien, die in festen Nährmedien nicht wachsen können.

Spezielle Nährmediumergänzungen und kulturelle Bedingungen (niedrigere Temperatur) sind für die Anzucht von einigen Spezies nötig.

Alternativ zur mikrobiologischen Kultur ist der NTM-Nachweis durch die Anwendung von molekularbiologischen Nachweisverfahren möglich. Die Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT) ermöglichen die Erkennung von für den Erreger spezifischen Nukleinsäuresequenzen durch In-vitro-Amplifikationsverfahren. Obwohl für das *Mycobacterium tuberculosis* multiple kommerziell erhältliche Verfahren existieren, sind für den Nachweis der NTM nur „home-made“-Techniken verfügbar. Alternativ dient ein negatives Ergebnis einer solchen NAT für *Mycobacterium tuberculosis* bei einer mikroskopisch positiven Probe als diagnostischer Hinweis auf NTM.

Identifizierung und Taxonomie der nichttuberkulösen Mykobakterien

Die NTM sind aerobe, nicht bewegliche, gerade oder leicht gebogene säurefeste Bacilli mit hohem Guanin- und Cytosin-Gehalt. Heutzutage sind ca. 200 NTM offiziell identifiziert. Die ersten identifizierten NTM waren *Mycobacterium smegmatis* (1889) und *Mycobacterium phlei* (1899)[56]. Die erste Klassifikation der NTM war Phänotyp-basiert und wurde von Ernest Runyon erstellt (Teil 1.2)[49].

Anfang der 90er Jahre wurde eine biochemische Analyse für die Klassifikation der NTM eingeführt. Grundlage der Methode sind die unterschiedlichen Mykolsäuremuster

der verschiedenen NTM-Spezies. Es gibt drei Varianten der Mykolsäureanalyse: die Dünnschichtchromatographie (TLC), die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) und die Gaschromatographie (GLC)[54].

Eine weitere Identifizierungsmethode ist die MALDI-TOF. Die Kultur wird mit unterstützendem Matrix-Material versehen und auf einem Träger fixiert. Ein gepulster Laser-Strahl löst Moleküle als heißes Gas aus der Probe. Die ionisierten Moleküle werden dann in einem Massenspektrometer beschleunigt und ihre jeweilige TOF registriert. Die Proteine mit unterschiedlichem Masse-Ladungs-Verhältnis werden als ein Spektrum, das für jede NTM-Spezies spezifisch ist, dargestellt[2, 26].

Die Unterscheidung der NTM-Spezies ist auch mittels der PRA möglich. Dies beinhaltet die Amplifizierung und die Fragmentierung des hsp65-Gens durch Restriktionsendonukleasen. Die 16S rRNA und Superoxiddismutase-Gene sowie die Region zwischen 16S und 23S Gen (ITS) sind für die PRA-Analyse auch geeignet. Die entstehenden Fragmentmuster sind speziesspezifisch[54].

Der nächste große Durchbruch im Bereich der NTM-Taxonomie begann mit der Entwicklung der DNA-Sequenzierung. Insbesondere die Anwendung der 16S rRNA Genanalyse erlaubt die Identifizierung von verschiedenen NTM-Spezies. Die 16S-rRNA-Gene sind innerhalb der Mykobakterien zu großen Teilen konserviert. Die konservierten und daher einheitlichen Bereichen werden aber immer wieder von Abschnitten unterbrochen, die zwischen den unterschiedlichen Spezies variieren. Durch die Sequenzierung dieser variablen Regionen können die unterschiedlichen NTM identifiziert werden, aus denen die DNA isoliert wurde. Die Sequenzierung des hsp65-Gens und der Region V des rpoB-Gens der mykobakteriellen DNA wurde erfolgreich für die Klassifikation der NTM angewendet[54, 56].

Der letzte Schritt der Entwicklung in der Taxonomie der NTM kam durch die Ausbreitung der WGS. Die WGS erlaubt den Vergleich des kompletten Genoms der Mykobakterien und trägt zu der präziseren Unterteilung bei.

Interessanterweise wurde die Klassifikation der NTM in schnell- und langsamwachsend, trotz der großen Fortschritte, beibehalten[56]. Eine Liste der aktuell identifizierten NTM ist online verfügbar (<http://www.bacterio.net/mycobacterium.html>).

Manifestationen der Infektion mit nichttuberkulösen Mykobakterien

NTM sind die Ursache von hauptsächlich fünf Erkrankungsbildern [16, 20]:

a. Lungenerkrankung

Eine NTM-Infektion ist mit einem Befall der Lunge in fast 90% der Fälle vergesellschaftet[32]. Zu den prädisponierenden Faktoren zählen Bronchiektasien, CF oder COPD sowie eine immunsuppressive bzw. immunmodulatorische Therapie, solide Organtransplantation und eine fortgeschrittene HIV-Infektion. Umweltfaktoren (Temperatur, Chlorgehalt des Wassers, Leitungssystembiofilm) sowie die verschiedenen Pathogene beeinflussen die Charakteristika der Lungenerkrankung[47]. Klinisch herrschen unspezifische allgemeine und pulmonale Symptome wie produktiver oder unproduktiver Husten, Fatigue, Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Minderung des Allgemeinzustandes vor. Radiologisch unterscheiden sich zwei Erkrankungstypen: der kavernöse (häufig im Lungenoberlappen) und der nodulär-bronchiektatischer Typ (häufig im Mittellappen und/oder in der Lingula)[47]. Die Überempfindlichkeitspneumonitis durch NTM ist eine besondere Entität, auch „Hot Tub Lung“ genannt. Sie ist eine seltene Ursache einer granulomatösen Lungenerkrankung, die durch die Inhalation von NTM verursacht wird. Die Erkrankung wird bei Nutzern von Whirlpools sowie Arbeitern mit Kühlschmierstoffexposition festgestellt. Die betroffenen Patienten sind jünger als die Gruppe mit NTM-assoziiierter Lungenerkrankung und stellen sich am häufigsten mit Dyspnoe, Husten und Fieber vor[20, 45].

b. Hautinfektion

Haut- und Weichteilinfektionen durch NTM treten nach kosmetischen Operationen mit oder ohne Implantaten, Tätowierungen sowie bei Organempfängern auf. Klinisch finden sich entzündliche Knoten, Plaques, Ulzera oder pannikulitisartige Läsionen. Disseminierte Hautinfekte treten vorwiegend bei Immunsupprimierten auf. Spezielle Formen sind das Buruli-Ulcus (*Mycobacterium ulcerans*) und das Schwimmbadgranulom (*Mycobacterium marinum*)[5, 20, 43].

c. Knocheninfektion

Skelettinfektionen durch NTM sind selten. Die Mehrzahl der Patienten sind immunkompetent, aber manche Mykobakterien (*Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium hemophilum*) werden ausschließlich bei immunsupprimierten Patienten nachgewiesen. Dabei können Knochen, Gelenke, Sehnenscheide und Bursae infiziert werden. Die Infektion entsteht nach einem Penetrationstrauma, Nadelinjektion oder Operation. Die häufigste Lokalisation stellt die Hand und das Handgelenk dar. Die Symptomatik kann variabel sein und schließt eine Gelenkschwellung und Steifigkeit, Schweißausbrüche, Appetitlosigkeit, Fieber und Gewichtsverlust ein[43].

d. Disseminierte Erkrankung

Die disseminierte Erkrankung durch NTM ist überwiegend bei immunsupprimierten Patienten beschrieben. Ein disseminierter Befall ist eine häufige und schwerwiegende Infektion bei HIV-positiven Patienten im fortgeschrittenen Stadium (< 50 CD4+ T-Zellen/ μ g). Die Symptome sind nicht charakteristisch für die NTM-Infektion. Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust sowie abdominale Schmerzen und Diarrhoe sind die typischen Symptome. Klinische und laborchemische Untersuchungen zeigen eine Hepatosplenomegalie und Lymphadenopathie beziehungsweise Anämie und Erhöhung der ALP und LDH. MAC und insbesondere *Mycobacterium avium* ist der am häufigsten nachgewiesene Erreger. Außerdem haben Patienten mit hämatologischen Erkrankungen oder nach Organtransplantation sowie unter einer immunsupprimierenden Therapie (Kortikosteroide, Immuntherapien) ein erhöhtes Risiko für die disseminierte Erkrankung. In dieser Gruppe ist die häufigste Manifestation das Fieber unklarer Genese und der disseminierte Befall des Subkutangewebes mit multiplen Knoten, Ulzera und Abszessen. Eine Infektion durch schnell wachsende Mykobakterien (*Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*) und *Mycobacterium haemophilum* ist in den meisten Fällen die Ursache[20, 29].

e. Lymphadenitis

Die Lymphadenitis durch NTM betrifft in der Regel Lymphknoten einer Lokalisation und ist die häufigste Manifestation der Erkrankung bei immunkompetenten Kindern. Dies wird in Detail im nächsten Kapitel besprochen.

Zervikale Lymphadenitis durch nichttuberkulösen Mykobakterien

Die zervikale Lymphadenitis ist die häufigste Manifestation der NTM-Infektion bei immunkompetenten Kinder. Die Inzidenz der Erkrankung liegt zwischen 0,8 und 3,5 pro 100000 Einwohner und weist eine geographische Variation auf. Aufgrund der nicht immer schlüssigen Diagnostik und der fehlenden Meldepflicht kann jedoch von einer höheren Rate ausgegangen werden[57]. Die höchste Inzidenz wird vor dem 5. Lebensjahr beobachtet[61]. Heutzutage sind die NTM für bis zu 95% der Fälle einer zervikalen Lymphadenitis durch Mykobakterien verantwortlich[53].

Wie auch oben beschrieben sind die NTM ubiquitär verbreitet. Die Infektion erfolgt bei kleinen Kindern vermutlich über die Penetration der oropharyngealen, bronchialen oder intestinalen Schleimhaut[59]. Auf der oropharyngealen Schleimhaut findet der erste Kontakt des Erregers mit dem Körper statt. Dementsprechend stellen die zervikalen Lymphknoten die häufigste Lokalisation einer Lymphadenitis durch NTM dar. Die Mehrheit der in der aktuellen Literatur registrierten NTM-Infektionen in der zervikalen Region sind durch *Mycobacterium avium*, MAIC und MAISC (je nach Studie oft nicht näher bezeichnet, welcher Erreger nachgewiesen wurde), *Mycobacterium haemophilum*, *Mycobacterium malmoense* und *Mycobacterium kansasii* verursacht[61].

Das typische klinische Erscheinungsbild der NTM-Lymphadenitis ist eine indolente, derbe zervikale Schwellung, die anfangs gut verschieblich ist. Im Verlauf kann die Raumforderung mit dem umgebenden Gewebe festwachsen sowie zu einer Beteiligung der Haut mit Rötung oder violetter Farbänderung und Fistelbildung mit Eiteraustritt kommen. Die Lymphadenitis ist in der Regel unilateral und die häufigste Lokalisation ist submandibulär, submental und präaurikulär/Regio parotidea. Eine systemische Beeinträchtigung der immunkompetenten Patienten ist extrem selten[4, 53, 57-59]. Die Differenzialdiagnose wird im Detail in Tabelle 1 angezeigt.

Die diagnostische Abklärung beinhaltet die klinische Ganzkörperuntersuchung des Kindes, die laborchemische Kontrolle (Blutbild ggf. Differenzialblutbild, Entzündungsparameter, Serologie) und die zervikale Sonographie. Zum Ausschluss einer Lymphknotentuberkulose sind bei klinischem Verdacht oder passender Anamnese eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane, ein Tuberkulintest und/oder ein IGRA erforderlich. Die Halssonographie bietet Informationen über die Anzahl, Größe, Lokalisation, innere und äußere Struktur, Grenze und anatomische

Verhältnisse zu den benachbarten Strukturen an. Eine Abszedierung oder Fistelbildung kann sonographisch schnell und ohne Strahlenbelastung diagnostiziert werden. Außerdem ist die sonographische Darstellung der zervikalen Lymphknoten die wichtigste bildgebende Modalität für die Verlaufskontrolle. Die Entscheidung über eine adjuvante medikamentöse Therapie postoperativ wird durch das postoperative sonographische Bild unterstützt.

Die häufigsten sonographischen Befunde bei einer NTM-Lymphadenitis sind vergrößerte, echoarme Lymphknoten mit oder ohne echoleere Anteile, die Zeichen einer zystischen intranodalen Nekrose sind, verteilte punktförmige echoreiche Reflexe im Lymphknoten, umgebendes Gewebsödem und Kalzifizierung der Lymphknoten im fortgeschrittenen Stadium. Die S/L Achse ist in der Regel > 2 bei der Mehrheit der Patienten[36].

Aufgrund des subakuten Charakters der Lymphadenitis ohne systemische Beeinträchtigung der Patienten ist eine notfallmäßige Behandlung, auch wenn eine Abszedierung vorliegt, nicht notwendig. Die Prinzipien der Therapie basieren auf dem subakuten, lokalen Charakter der Erkrankung, der mikrobiologischen Charakteristik der Mykobakterien (langsames Wachstum, Antibiotikaresistenz), dem klinischen Befund (Ausdehnung, Hautbeteiligung, Lokalisation) und dem sozialen Umfeld der Patienten. Die vorhandenen Therapiemöglichkeiten schließen die operative Resektion, die konservative medikamentöse Therapie, die kombinierte medikamentöse/operative Therapie sowie ein ‚Wait-and-Scan‘-Protokoll ein.

Bezüglich der operativen Behandlung werden in der Literatur vier Vorgehensweisen beschrieben. Die komplette Exzision geht mit der höchsten Heilungsrate einher (88,5%). Die häufigsten Komplikationen sind die postoperative Fazialisparese (Mundast) und die Narbenbildung[61]. Die Inzision und Drainage ist die zweithäufigste operative Methode und bietet eine Heilungsrate von 34,2% an. Die Fistelbildung mit chronischem Eiteraustritt und die ästhetische Beeinträchtigung stellen die wichtigsten postoperativen Probleme dar[61]. Die Curettage ist eine weitere Alternative. Die Heilungsrate beträgt 61,2%, aber die Heilungszeit ist deutlich verlängert im Vergleich zu der kompletten Exzision (11,4 versus 3,6 Wochen)[61]. Die Feinnadelaspiration wird von einigen Autoren als eine mögliche interventionelle Methode beschrieben, führt jedoch oft zu einer Fistelbildung und weist, trotz medikamentöser Therapie nach dieser Intervention[3], eine niedrige Heilungsrate (37,5%) auf[61]. Eine inkomplette Exzision kann durchgeführt werden, wenn eine komplette nicht möglich ist.

Durch die konservative medikamentöse Therapie ist eine Heilungsrate von 67,8% möglich. Clarithromycin, Azithromycin, Ethambutol, Rifampicin, Rifabutin und Prothionamid werden in verschiedenen Schemata verabreicht. Aktuell gibt es jedoch kein standardisiertes Therapieschema. Die Dauer der Therapie, die bei einer Befundpersistenz über mehrere Monate verabreicht werden muss, und die möglichen Nebenwirkungen sind die wichtigsten Nachteile dieser Behandlungsmethode[61]. Eine kombinierte Therapie mit antibiotischer Behandlung prä- oder postoperativ ist eine weitere Therapieoption, wenn eine komplette Exzision nicht möglich ist oder wenn die operative Behandlung nicht zu einer Remission der Erkrankung führt.

Letztlich bietet das ‚Wait-and-Scan‘ aufgrund des benignen lokalen Charakters der Erkrankung eine weitere therapeutische Möglichkeit. Laut der aktuellen Literatur tritt eine komplette Remission bei 89,9% der eingeschlossenen Patienten ein[61].

Die Nachsorge erfolgt über mehrere Monate und beinhaltet die klinische Untersuchung und die sonographische Kontrolle. Die Entscheidung über das Absetzen der medikamentösen Therapie oder eine zusätzliche Behandlung bei Persistenz wird anhand der klinischen und sonographischen Befunde gestellt.

Aufgabenstellung der Arbeit

Primäres Ziel der Arbeit ist die Bestimmung einer Korrelation des Wohnsitzes (städtisch oder ländlich) und weiterer demographischer Daten der Patienten mit den Charakteristika der Erkrankung (Verlauf der Erkrankung, klinisches und sonographisches Bild, mikrobiologischer und histologischer Befund, Komplikationen, Rezidivrate) sowie die Auswertung der Effektivität der unterschiedlichen therapeutischen Kombinationen. Das sekundäre Studienziel schließt die Auswertung der sonographischen Befunde ein. Zusätzlich gehört die Entwicklung eines klinischen Algorithmus für die Standardisierung der Diagnostik und Therapie der Lymphadenitis durch NTM in unserer Klinik zu der Aufgabestellung der vorliegenden Arbeit. Die schnelle Erkennung und effektive Behandlung der Erkrankung soll dadurch gewährleistet werden.

Material und Methoden

Studienablauf

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Studie jünger als 18 Jahre waren und mit der Diagnose Lymphadenitis durch atypische Mykobakterien in der Universitätsklinik Magdeburg diagnostiziert und behandelt wurden, ausgewertet. Für jeden Patienten wurden die folgenden Daten erfasst: Alter, Nationalität, Wohnsitz, Impfungen, Kontakt zu Tieren, Symptome, Lokalisation der Lymphadenitis, Hautbeteiligung, Dauer der Symptome, Zahl der ärztlichen Vorstellungen vor der operativen Therapie, prä- und postoperative Diagnostik inklusive der sonographischen Befunde, operative Methode, Komplikationen, Ergebnisse der mikrobiologischen und der pathologischen Untersuchung, Dauer des Krankenhausaufenthaltes und der Nachsorge.

Die Patienten wurden gemäß der folgenden Kriterien in der Studie eingeschlossen:

- Alter < 18 Jahre
- zervikale Lokalisation
- mikroskopischer Nachweis von säurefesten Stäbchen oder
- mikrobiologischer Nachweis einer atypischen Mykobakteriose im Resektat oder Punktat
oder
- wegweisender histologischer Befund

Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden 36 Kinder im Alter von 17 bis 108 Monaten (mittleres Alter 45,4 Monate, medianes Alter 41,5 Monate) mit der Diagnose Lymphadenitis durch NTM eingeschlossen, die von Januar 2006 bis Dezember 2016 in der Universitätsklinik Magdeburg behandelt wurden. Eine deutsche Herkunft wurde bei allen festgestellt. Es wurden alle Kinder, die eine manifeste NTM-Lymphadenitis im zervikalen Bereich hatten, in die Studie eingeschlossen. In dieser Gruppe befanden sich 11 Mädchen und 21 Jungen zwischen 17 und 108 Monaten (mittleres Alter 46,4 Monate, medianes Alter 42 Monate). 13 Kinder hatten einen ländlichen und 19 einen städtischen Wohnsitz. Alle Kinder wurden operativ behandelt.

Der endgültige mikrobiologische Befund war in 20 Fällen (62,5%) positiv, während eine wegweisende Histologie die Diagnose einer zervikalen NTM-Lymphadenitis nur bei 12 Patienten unterstützte (37,5%).

Tabelle 3. Charakteristika der Patienten mit NTM Lymphadenitis der zervikalen Lymphknoten

	Städtischer Wohnsitz	Ländlicher Wohnsitz	Gesamt
Mittleres Alter (Range)	48 Monate (20-106)	44,2 Monate (17-108)	46.4 Monate (17-108)
Geschlecht	7 weiblich/ 12 männlich	4 weiblich/ 9 männlich	11 weiblich/ 21 männlich

Methoden

Präoperative Diagnostik

Das diagnostische Vorgehen umfasst die ausführliche Anamnese, die klinische Untersuchung (Otoskopie, Rhinoskopie, Untersuchung der Mundhöhle, des Oropharynx und des äußeren Halses), die laborchemische Kontrolle (Blutbild, CrP, Gerinnungswerte), den Tuberkulintest, die IGRA und die Halssonographie. Eine serologische Diagnostik (EBV, CMV, HSV, Adenovirus, VZV, Toxoplasmose, *Borrelia burgdorferi*, *Bartonella henselae*, Coxsackie-Virus, *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia pneumoniae*) wurde zusätzlich in Fällen mit unklarem klinischen und sonographischen Bild durchgeführt. Bei Verdacht auf eine tiefreichende Infektion oder Malignität wurde ein ergänzendes MRT des Halses und ein Röntgenuntersuchung des Thorax bei Kindern mit hohem Risiko einer Tuberkulose durchgeführt.

Operative Methoden

Die angewandten operativen Methoden waren die Lymphknotenexzision, die selektive Neck Dissection, die Abszesseröffnung mit Probeentnahme und die partielle Parotidektomie. Ein Fazialismonitoring wurde nicht benutzt. Das intraoperativ gewonnene Material wurde in zwei gleich große Teile geschnitten. Durch Ausstreichen des Biopsiestückes auf einem trockenen Objektträger wurden Abtupfpräparate für die zytologische Untersuchung gewonnen. Anschließend wurden die zwei Biopsiestücke zur mikrobiologischen beziehungsweise histologischen Untersuchung eingesandt. In allen Fällen erfolgte die Anlage einer Wunddrainage. Ein geschlossenes

Drainagesystem wurde bei primärem Wundverschluss und ein offenes System bei Abszesseröffnung angewendet.

Mikrobiologische Diagnose

Wie oben beschrieben, wurde eine Gewebeprobe zur mikrobiologischen Untersuchung in das Institut für medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Universitätsklinik Magdeburg eingeschickt. Die mikrobiologische Diagnostik begann mit der Abstrichmikroskopie des Biopsiematerials nach Kinyoun-Färbung. Zusätzlich wurde aus dem Originalmaterial ein Tbc-PCR zum Ausschluss einer Lymphknotentuberkulose durchgeführt.

Die kulturelle Anzucht erfolgte in festen und flüssigen Nährmedien. Zuerst wurde das Biopsiestück homogenisiert. Nach Zentrifugierung und Dekontamination mit der N-Acetyl-L-Cystein/NaOH-Methode wurden zwei feste Nährmedien (Löwenstein-Jensen-Medium und Stonebrink-Medium) und ein Flüssigmedium (auf Basis einer modifizierten Middlebrook 7H9-Bouillon) beimpft. Die festen Medien wurden über einen Zeitraum von acht und das Flüssigmedium von sechs Wochen überprüft.

Bei einer positiven Kultur wurden zwei mikroskopische Präparate produziert und nach Kinyoun und Gram gefärbt. Außerdem erfolgte die Identifizierung durch:

1. TB-Komplex-PCR mit anschließendem HAIN-Streifen zur Differenzierung innerhalb des Komplexes und
2. Hitzeschockprotein-65-Nachweis-Test (hsp65-PCR) zur Identifizierung von NTM (Inhouse PCR-Verfahren)

Histopathologische Untersuchung

Nach der Entnahme erfolgt die Fixierung der Gewebeproben in einer 4%igen neutral gepufferten Formaldehydlösung und die Übersendung in das Institut für Pathologie unseres Klinikums. Anschließend werden die Präparate im Rahmen eines automatisierten Vorgehens in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert. Zwei Xylol-Bäder entfernen den Alkohol aus dem Gewebe, und flüssiges Paraffin (60°C) dient der Durchtränkung des Gewebes. Aus dem daraus resultierenden Paraffinblock werden Schnitte mit einer Dicke zwischen zwei und sechs Mikrometern hergestellt. Dann wird der umgekehrte Prozess durchgeführt, damit die Schnitte entparaffiniert

werden. Im nächsten Schritt wird ein Teil der entparaffinierten Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt und mikroskopisch untersucht.

Ein anderer Teil der Schnitte wird für die DNA-Präparation mittels dem Cobas Kit oder dem Macherey & Nagel Kit angewendet. Aus der durch diese Prozesse gewonnenen DNA erfolgt die PRA des 16S rRNA Gens (MYCO Direct 1.7 LCD-Array Kit) zur Identifizierung von NTM.

Postoperative Behandlung

Die Patienten wurden postoperativ in der HNO-Klinik für einen Zeitraum von drei bis fünf Tagen überwacht. Es erfolgte die antibiotische Abschirmung und die Wunde wurde täglich kontrolliert. Die Drainage wurde am dritten postoperativen Tag entfernt und die Kinder bei unauffälligem Verlauf am fünften postoperativen Tag entlassen.

Nachsorge

Die Nachsorge wurde in regelmäßigen, von der Symptomatik, Klinik und Compliance der Familien abhängigen Abständen durchgeführt. Jedes Kind wurde klinisch und sonographisch in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie der Universitätskinderklinik sowie in der HNO-Klinik im Rahmen der Nachsorge untersucht. Die Indikation zu einer zusätzlichen medikamentösen Therapie der NTM-Lymphadenitis wurde anhand der o.g. Befunde gestellt. Die Dauer der Nachsorge wurde individuell definiert und durchgeführt, bis ein unauffälliger oder deutlich rückläufiger Befund festgestellt werden konnte. Wenn eine medikamentöse Therapie postoperativ verabreicht wurde, wurde die Nachsorge bis zum Abschluss der Therapie und Darstellung eines unauffälligen Befundes verlängert. Die Indikation zur Revisionsoperation im Fall eines Rezidivs wurde interdisziplinär (HNO-Klinik und Pädiatrie) gestellt.

Statistik und Biometrie

Die statistische Analyse wurde mit Anwendung des Programms IBM SPSS Statistics, Version 24, durchgeführt. Alle beobachteten Variablen wurden in univariater deskriptiver statistischer Analyse präsentiert. Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests untersucht. Kontinuierliche Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test oder mit dem Kruskal-Wallis-Test zwischen zwei bzw. mehreren unabhängigen Gruppen verglichen. Alle Tests wurden im explorativen Sinne zu einem unadjustierten Testniveau von 5 % durchgeführt.

Definitionen

Als städtischer Wohnsitz wurde der Ort definiert, der 20000 oder mehr Einwohner hat. Eine präzisere Definition der Eigenschaften des Wohnsitzes (Größe des Wohnsitzes, Einwohnerdichte und Korrelation zwischen Wohnort und Kontakt zu Tieren) war wegen der fehlenden Informationen nicht möglich. Tierkontakt wurde als Kontakt zu Haustieren oder Tierstall festgelegt. Eine präzisere Beschreibung der Tierkontakte war ebenso nicht möglich.

Unter dem Begriff Hautmanifestationen versteht man in der vorliegenden Studie eine rötliche oder livide Veränderung der Haut mit oder ohne Fistelbildung. Eine Histologie wurde als wegweisend bezeichnet, wenn die feingewebliche Untersuchung eine einschmelzende Entzündung mit histiozytärer Randinfiltration oder eine granulomatöse Entzündung zum Teil mit verkäsender Nekrose ergeben hat. In der Untergruppe der rezidivierenden Erkrankung wurden die Progredienz oder das erneute Auftreten der Lymphadenitis colli sowie die Persistenz einer Fistel oder die postoperative Fistelbildung eingeschlossen. In der Untergruppe der positiven Kultur sind alle Patienten eingeschlossen, die einen kulturellen Nachweis von NTM bei der primären oder der Rezidivoperation hatten.

Ergebnisse

Demografische Daten

Es wurden 32 Kinder mit der Diagnose NTM-Lymphadenitis der zervikalen Lymphknoten eingeschlossen. Die Datenanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Alter der Kinder und dem Wohnsitz ($P = 0,242$).

Die mittlere Dauer von der ersten Manifestation bis zur Diagnose (Abbildung 1) betrug 8,8 Wochen und die mediane Dauer 4,5 Wochen (1-28 Wochen) und es ergab sich keine signifikante Korrelation mit dem Wohnsitz ($P = 0,398$). In der Abbildung 2 wird die Anzahl der ärztlichen Vorstellungen vor der operativen Therapie dargestellt. 22 Kinder (68,75%) waren in unserer Klinik nach einer ambulanten ärztlichen Beurteilung vorstellig (neun mit ländlichem und 13 mit städtischem Wohnsitz), neun (28,1%) haben zwei Ärzte vor der Vorstellung im Krankenhaus besucht, sechs aus dem städtischen und drei aus dem ländlichen Bereich. Ein Patient (ländlicher Wohnsitz) wurde primär in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie der Universitätskinderklinik diagnostisch evaluiert. Ein signifikanter Einfluss des Wohnsitzes bestand nicht ($P = 0,663$). 25 Kinder hatten einen kompletten Impfstatus und bei sieben gab es keine ausreichenden Informationen. Kein Patient hatte die BCG-Impfung, da dies nicht mehr zu den Pflichtimpfungen in Deutschland gehört. Ein Tierkontakt (Haustiere/Tierstall) war bei fünf Kindern mit ländlichem und sechs mit städtischem Wohnsitz bekannt. In 13 Fällen gab es keine verfügbaren Daten über einen Tierkontakt.

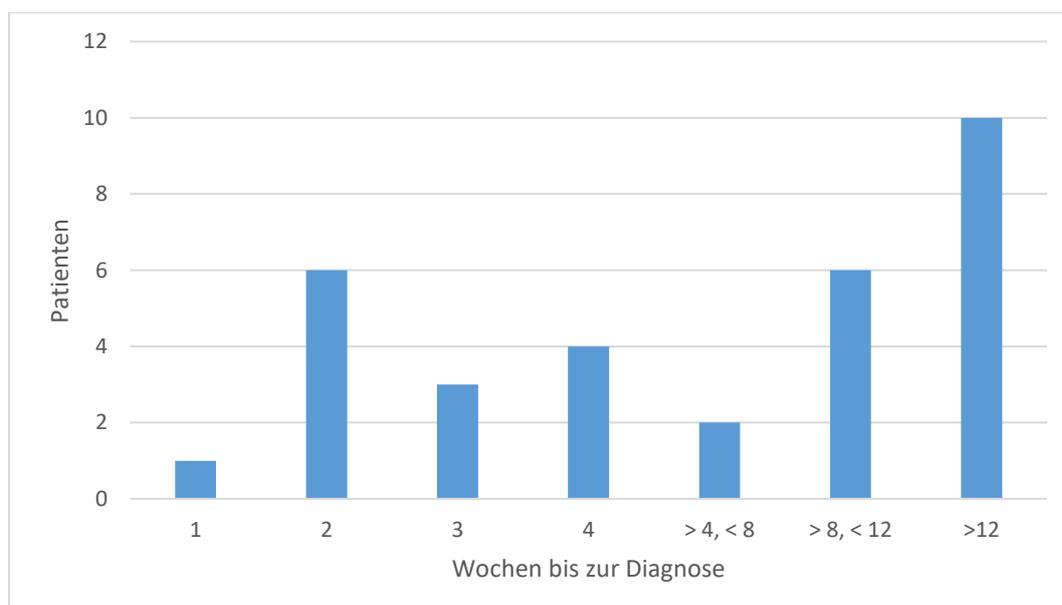


Abbildung 1. Zeit bis zur Diagnose

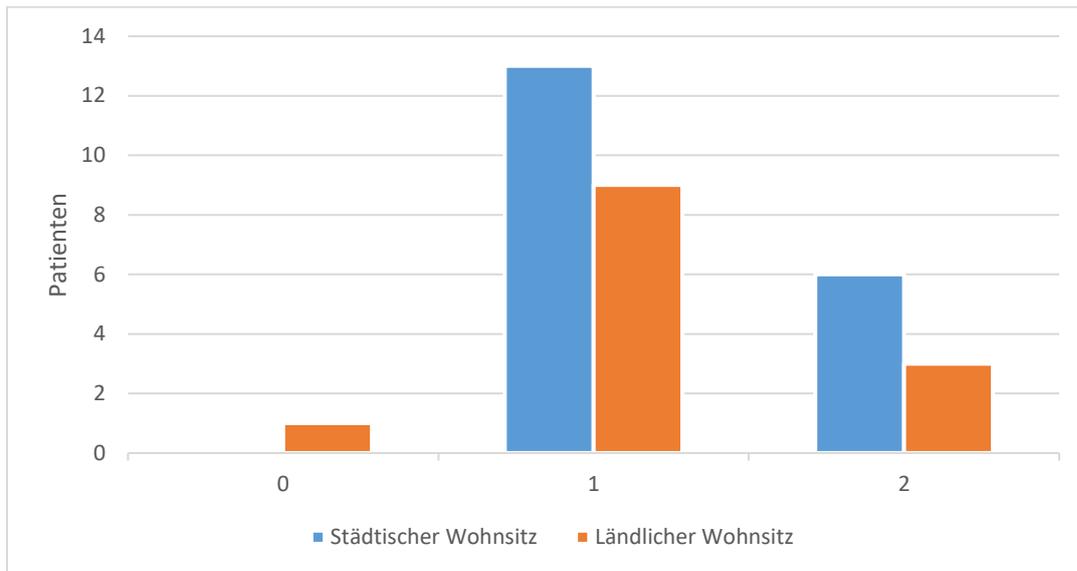


Abbildung 2. Ärztliche Vorstellungen vor der Operation

Klinische, laborchemische und sonographische Abklärung

Eine indolente zervikale Schwellung war ein konstanter Befund in jedem ausgewerteten Fall. Die Lokalisation der Schwellung war variabel und wird in Abbildung 3 dargestellt. Die Beschreibung der Lokalisation erfolgte in Gruppen von benachbarten zervikalen Lymphknotenregionen, da bei den engen anatomischen Verhältnissen im Hals des pädiatrischen Patienten die akkurate Beschreibung von nur einer Region nicht möglich war. Eine Hautbeteiligung mit rötlicher oder livider Hautveränderung wurde bei 14 Patienten identifiziert. Die Korrelation der Hautbeteiligung mit dem Wohnsitz war nicht signifikant ($P = 0,495$).

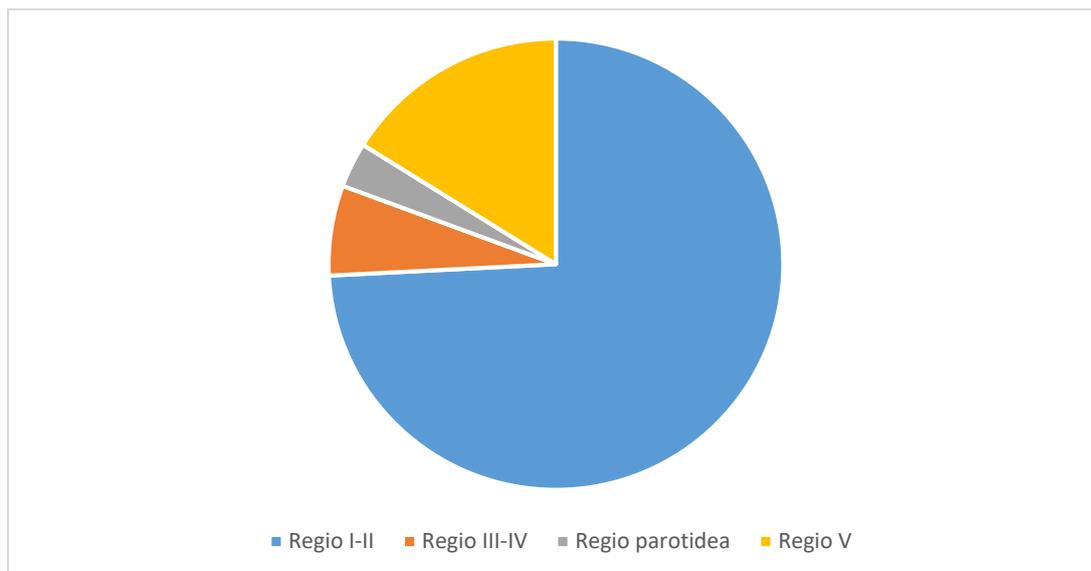


Abbildung 3. Lokalisation der zervikalen Lymphadenitis

Eine Halssonographie wurde während der ersten diagnostischen Evaluierung durchgeführt. Einige Befunde wurden wiederholt identifiziert. Die sonographischen Befunde werden in Tabelle 4 dargestellt. Weitere sonographische Informationen wie Lymphknotenform, Kontur, Hilus, Kapsel konnten anhand der retrospektiv ausgewerteten Befunde nicht systematisch dargestellt werden. Generell wurde eine große Variabilität festgestellt: ovaläre und rundliche Form mit scharfer oder teils unscharfer Kontur, homogener oder inhomogener Binnenstruktur und intakter oder durchbrochener Kapsel.

Tabelle 4. Sonographische Befunde

	Städtischer Wohnsitz	Ländlicher Wohnsitz	Gesamtpopulation
Echoarm	18	10	28
Echoreich	1	3	4
Fistel	4	3	7
Nekrose	17	10	27
Kalzifizierung	1	3	4
Vaskularisation			
Keine	5	2	7
Niedrig	9	4	13
Mäßig	2	6	8
Hoch	3	0	3

Im Rahmen der diagnostischen Abklärung wurde bei 17 Kindern (53,1%) ein Tuberkulintest durchgeführt. 10 Ergebnisse waren positiv (≥ 5 mm), davon drei mit ländlichem und sieben mit städtischem Wohnsitz. Ein positiver Tuberkulintest hatte keine signifikante Korrelation mit dem Kontakt zu Tieren, der Notwendigkeit einer adjuvanten medikamentösen Therapie oder der positiven mikrobiologischen Kultur ($P = 0,713, 0,563$ bzw. $0,243$). Eine IGRA wurde nur in vier Fällen angewendet und war negativ.

Zum Ausschluss einer anderen infektiösen Ursache der Lymphadenitis erfolgte die serologische Diagnostik. Die differenzialdiagnostisch untersuchten Bakterien und Viren sind EBV, CMV, HSV, VZV, Coxsackie-Virus, Adenoviren, *Toxoplasma gondii*, *Bartonella henselae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi* und *Chlamydia pneumoniae*.

Vor der operativen Therapie und Diagnosestellung wurde bei einigen Kindern eine empirische antibiotische Behandlung durch den niedergelassenen Kinderarzt ohne Erfolg verabreicht. 15 Kinder mit städtischem und fünf mit ländlichem Wohnsitz wurden präoperativ medikamentös behandelt. Die Liste der präoperativ verabreichten Antibiotika weist eine große Variation auf: Amoxicillin, Ampicillin, Cefuroxim, Cefaclor, Cefpodoxim, Ceftazidim, Cefixim, Clindamycin, Erythromycin und Roxithromycin wurden hauptsächlich vor der Vorstellung in unserer Klinik verschrieben.

Operative Therapie

Die unterschiedlichen operativen Methoden werden in den Tabellen 5 und 7 dargestellt. Alle Operationen wurden durch zwei Operateure durchgeführt. Ein intraoperatives Fazialis-Monitoring wurde bei der primären Operation nicht angewendet. Während der Operation wurde Gewebematerial (vollständiger Lymphknoten oder Biopsie, wenn eine komplette Lymphadenektomie nicht möglich war) für die mikrobiologische und histologische Untersuchung entnommen.

Tabelle 5. Operative Methoden

	LKE	Selektive Neck Dissection	Abszesseröffnung und Probeentnahme	Partielle Parotidektomie
Histologie (+)	10	1	1	0
Kultur (+)	0	0	2	0
Histologie und Kultur (+)	11	5	1	1
Mittlere Dauer des Aufenthaltes (Tage)	6,9	8,7	8,7	8
Medikamentöse Therapie	6	3	3	0
Mittlere Dauer der Nachsorge (Monate)	13,7	21,7	13	9

Die direkte Mikroskopie vor der kulturellen Anzucht ergab kein Nachweis auf säurefeste Stäbchen. Die mikrobiologische Kultur bestätigte die Diagnose einer NTM-Lymphadenitis in 20 Fällen (62,5 %). Bei den weiteren 12 Patienten war ein mikrobiologischer Nachweis nicht möglich. Die Diagnose wurde in dieser Untergruppe durch die wegweisende Histologie nach dem Ausschluss der Differenzialdiagnosen gestellt. Das klinische Bild und die Sonographie unterstützten die histologische Diagnose. Bei einem Kind (ländlicher Wohnsitz) wurde keine mikrobiologische Kultur angesetzt, da die atypische Mykobakteriose initial nicht in der Differenzialdiagnose eingeschlossen wurde. 12 Patienten mit städtischem und acht mit ländlichem Herkunft hatten eine positive mikrobiologische Kultur.

Nachsorge

Nach der Entlassung aus der stationären Behandlung wurde jedes Kind in die Nachsorge eingeschlossen. Die regelmäßige Nachsorgeuntersuchung beinhaltete die klinische und sonographische Kontrolle. Die mittlere Dauer der Nachsorge betrug 14,5 Monate. Eine laborchemische Untersuchung wurde nur bei entsprechendem klinischen Bedarf durchgeführt. Da die kulturelle Anzucht erst acht Wochen nach dem Ansatz der Kultur zum letzten Mal ausgewertet und abgeschlossen wird, wurde das

Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchung erst im Rahmen der Nachsorge ausgewertet.

Medikamentöse Behandlung

Die Indikation zu einer adjuvanten medikamentösen Therapie wurde anhand des klinischen und sonographischen Befundes sowie nach dem Eingang des mikrobiologischen Ergebnisses gestellt. Die Progredienz eines Restbefundes, das Rezidiv der Lymphadenitis colli, die Persistenz einer Fistel oder die postoperative Fistelbildung sowie ein erhöhtes Risiko der Re-Operation waren Faktoren, die die Entscheidung für eine medikamentöse Therapie unterstützt haben. Insgesamt wurden 12 Patienten (sieben städtisch, fünf ländlich) mit einer Dreifach-Therapie postoperativ behandelt. Diese Therapie wurde nach der ersten Operation im Sinne einer kombinierten Therapie bei acht Kindern indiziert (drei nach LKE, vier nach selektiver Neck Dissection und eins nach Abszesseröffnung mit Probeentnahme), während zwei Patienten erst nach der Re-Operation medikamentös behandelt wurden. In zwei Fällen wurde die antibiotische Kombination ohne Operation bei einem Rezidiv angewendet. Das am häufigste angewandte Schema war die Kombination von Prothionamid, Clarithromycin und Rifampicin (zehn Patienten). Als Alternative wurde das Schema Clarithromycin-Rifampicin-Ethambutol und Clarithromycin-Prothionamid-Rifabutin jeweils bei einem Patienten verabreicht. In dieser Untergruppe war das *Mycobacterium avium complex* der häufigste Erreger (n = 8), gefolgt von *Mycobacterium mantanii* (n = 1). Ein Kind wurde aufgrund einer Progredienz ohne mikrobiologischen Nachweis einer NTM-Lymphadenitis mit einer adjuvanten Therapie behandelt. Die Indikation zur medikamentösen Therapie wies bei den verschiedenen operativen Methoden keinen signifikanten Unterschied auf (P = 0,437).

Rezidiverkrankung

Ein behandlungsbedürftiges Rezidiv wurde im Rahmen der Nachsorge bei fünf Patienten in der städtischen Untergruppe festgestellt, drei nach Abszesseröffnung und Biopsie und zwei nach LKE. Drei davon wurden erneut operativ, eins antibiotisch mit

einem Dreifach-Schema und eins mit einer kombinierten Therapie (Operation und Dreifach-Antibiose) versorgt. In der ländlichen Untergruppe fanden sich zwei Kinder mit Rezidivkrankung. In einem Fall wurde die antibiotische Kombinationstherapie bevorzugt, bei dem zweiten Patienten wurde die kombinierte Therapie durchgeführt. Das *Mycobacterium avium* war der verantwortliche Erreger in vier und das *Mycobacterium mantanii* in einem Rezidivfall. In zwei Fällen eines Rezidivs wurde kein Mykobakterium identifiziert. Die durchgeführte Operation war die Lymphknotenexstirpation in zwei, die selektive Neck Dissection in zwei und die Abszesseröffnung in einem Fall. Eine dritte Operation war bei zwei Kindern notwendig, wobei nur bei einem eine medikamentöse Therapie vor der dritten Operation notwendig war. Der Wohnsitz hatte keinen Einfluss auf die Rezidivrate ($P = 0,553$). In dieser Studie konnte kein signifikanter Unterschied der Komplikationsrate zwischen den verschiedenen Operationsmethoden festgestellt werden ($P = 0,243$). Die Rezidivrate war allerdings signifikant höher bei Patienten nach Abszesseröffnung mit Probeentnahme als nach LKE oder selektiver Neck Dissection ($P = 0,014$).

Tabelle 6. Rezidivkrankung

	Städtischer Wohnsitz	Ländlicher Wohnsitz
Operative Therapie:		
Lymphknotenexstirpation	1	1
Abszesseröffnung	1	0
Selektive Neck Dissection	2	0
Nur medikamentöse Therapie	1	1
Medikamentöse Therapie nach Re-Operation	1	1
3. Operation	1	1
Mikrobiologische Nachweis		
Nach der 1. Operation	2	1
Nach der 2. Operation	1	1
Kein Nachweis	2	0

Nach der chirurgischen Behandlung traten Komplikationen nur bei einer Minderheit der Patienten auf. Drei Patienten entwickelten eine Schwäche des Ramus marginalis N. Facialis (House II-III), zweimal nach Lymphknotenexstirpation und einmal nach selektiver Neck Dissection. Die Dysfunktion war permanent in einem Fall (House II). Außerdem wurde eine Wunddehiszenz nach Abszesseröffnung mit Biopsie festgestellt. Ein postoperatives Hämatom nach Lymphknotenexstirpation wurde in einem Fall identifiziert.

Tabelle 7. Ergebnisse nach Wohnsitz

	Städtischer Wohnsitz	Ländlicher Wohnsitz	Gesamt
Operative Methode			
Abszesseröffnung mit Biopsie	3	1	4 (12,5%)
Lymphknotenexzision	11	10	21 (65,6%)
Selektive Neck Dissection	4	2	6 (18,8%)
Partielle Parotidektomie	1		1 (3,1%)
Positive Kultur			20
<i>M. avium-complex</i>	9	7	16 (80.0%)
<i>M. kansasii</i>	2		2 (10.0%)
<i>M. malmoense</i>	1		1 (5.0%)
<i>M. mantenii</i>		1	1 (5.0%)
Typische histologische Befunde	18	12	30
Adjuvante medikamentöse Therapie	7	5	12
Rezidiv	5	2	7 (21.9%)
Komplikationen	6		6
Parese des Ramus marginalis	3		3
Hämatom	1		1
Dehiszenz	1		1
Narbenbildung		1	1
Mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes	8,7 Tage (3-27)	5,6 Tage (0-11)	7.5 Tage (0-27)
Mittlere Dauer des Follow-up	15,6 Monate	12,9 Monate	14,5 Monate

Statistische Analyse

Bei der statistischen Analyse wurde die Korrelation zwischen unterschiedlichen demographischen Daten der Patienten und Charakteristika der Erkrankung ausgewertet. Insbesondere wurden die folgenden Korrelationen analysiert:

- (1) Wohnsitz und Alter
- (2) Wohnsitz und Dauer bis zur Diagnose
- (3) Wohnsitz und Zahl der behandelnden Ärzte
- (4) Wohnsitz und Hautbeteiligung
- (5) Wohnsitz und sonographische Befunde
- (6) Wohnsitz und mikrobiologische Kultur
- (7) Wohnsitz und Rezidiv
- (8) Wohnsitz und Komplikationen
- (9) Wohnsitz und operative Methoden

- (10) Wohnsitz und medikamentöse Therapie
- (11) Wohnsitz und Nachsorgedauer
- (12) Wohnsitz und Histologie
- (13) Wohnsitz und Dauer des Aufenthaltes
- (14) Alter und sonographische Befunde
- (15) Alter und Hautbeteiligung
- (16) Lokalisation und Hautbeteiligung
- (17) Tuberkulintest und medikamentöse Therapie
- (18) Operative Methode und medikamentöse Therapie
- (19) Operative Therapie und Dauer des Aufenthaltes
- (20) Hautbeteiligung und Dauer bis zur Diagnose
- (21) Tuberkulintest und mikrobiologische Kultur
- (22) Operative Methode mit Komplikationen
- (23) Hautbeteiligung und medikamentöse Therapie
- (24) Lokalisation der Lymphadenitis und Komplikationen
- (25) Alter und Komplikationen
- (26) Alter und mikrobiologische Kultur
- (27) Sonographische Befunde und medikamentöse Therapie
- (28) Tierkontakt und Alter
- (29) Tierkontakt und mikrobiologische Kultur
- (30) Tierkontakt und Histologie
- (31) Tierkontakt und Tuberkulintest
- (32) Operative Methode und Rezidiv
- (33) Operative Methode und Nachsorgedauer

Eine signifikante Korrelation wurde nur zwischen den operativen Methoden und der Rezidivrate festgestellt. Die Rezidivrate war signifikant höher nach Abszesseröffnung mit Probeentnahme als nach LKE oder selektiver Neck Dissection.

Diskussion

NTM-Lymphadenitis, eine Erkrankung der frühen Kindheit

Diese Studie zeigt eine Prädilektion der Erkrankung für Kinder zwischen dem ersten und dem fünften Lebensjahr und bestätigt somit die Ergebnisse ähnlicher Studien der aktuellen Literatur[8, 23]. Die positive Auswirkung der Abschaffung der BCG-Impfung seit dem Jahr 1998 auf die zunehmende Inzidenz der Lymphadenitis colli durch NTM ist umstritten, wird jedoch von einigen Autoren unterstützt[48, 55].

Eine Erklärung für das junge Alter der betroffenen Kinder und die häufigste Lokalisation der Erkrankung im zervikalen Bereich, die in der Mehrheit der relevanten Studien gezeigt wird[61], ist die Neigung der kleinen Kinder, Gegenstände in den Mund zu stecken. Diese Gewohnheit in Zusammenhang mit der Häufigkeit der NTM in der Umwelt führt zu einer erhöhten Besiedlung der Schleimhaut der Mundhöhle und des Oropharynx. Somit kann eine kleine Läsion der Schleimhaut potentiell zu einer Penetration der Mykobakterien und sequentieller Entzündung der drainierenden Lymphknoten führen. Interessanterweise ist die Anfälligkeit gegen die NTM von der anatomischen Lokalisation und dem verantwortlichen Erreger abhängig[60].

Einfluss des Wohnortes auf die NTM-Infektion

In unserer Studie haben wir die Patienten in zwei Gruppen unterteilt, je nachdem, ob sie einen städtischen oder einen ländlichen Wohnsitz hatten. Insgesamt konnte keine signifikante Korrelation des Wohnsitzes mit der Erkrankung festgestellt werden.

Die Datenanalyse ergab ein jüngeres Alter der Kinder aus der ländlichen Gruppe. Jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant. Eine Erklärung für diese Tendenz ist die vermehrte NTM-Exposition der Personen in einer ländlichen Region. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass dem jüngeren Patientenalter eine größere Erfahrung der Ärzte mit NTM-Infektionen in ländlichen Regionen, die zu einer schnelleren Diagnose führt, zugrunde liegt. Die leicht kürzere Dauer bis zur Diagnose im ländlichen Bereich, obwohl nicht signifikant, unterstützt diese Theorie.

Lin et al haben die Prävalenz der pulmonalen NTM-Infektion auf verschiedenen pazifischen Inseln untersucht. Unter anderem haben sie einen großen Prävalenzunterschied zwischen Inseln mit überwiegend ländlichen Regionen (164

Fälle/100000 Einwohner) und Inseln, wo die Einwohner hauptsächlich in städtischen Regionen wohnen (22 Fälle/100000 Einwohner), festgestellt[33]. Es ließ sich keine Studie finden, die eine direkte Korrelation zwischen dem Wohnsitz der Patienten und der NTM-Lymphadenitis beweisen konnte. Möglicherweise wird die Prävalenz der Erkrankung nicht durch den Wohnort an sich, sondern durch den Grad der NTM-Exposition der Einwohner signifikant beeinflusst werden. Die Identifizierung der NTM kann in Wasser (kommunale Wasserversorgung und natürliche Wasserquellen), Erde, Aerosolen, Milch, Nahrungsprodukten sowie bei Protozoen und Tieren erfolgen. Insbesondere werden die NTM in einer großen Anzahl in Regionen mit torfreicher Erde, Brackwasser, hoher Evapotranspiration, manganarmer Erde und hohem Bodensäuregehalt isoliert[28]. Außerdem spielen die täglichen beruflichen- und Freizeittätigkeiten der Einwohner der jeweiligen Region eine entscheidende Rolle: *Hamada et al* fanden eine signifikante Korrelation der beruflichen Staubexposition und Erdeexposition mit der pulmonalen NTM-Infektion[22]. Folglich wäre die Prävalenz der NTM-Erkrankungen möglicherweise in ländlichen Regionen in der Nähe von natürlichen Wasserquellen mit hohem Säuregrad des Bodens, niedrigem Mangangehalt und einer lokalen Wirtschaft, die auf Landwirtschaft oder Bergbau basiert, höher als in städtischen Regionen.

Der Tierkontakt, entweder Haustiere oder Tierstall, könnte zusätzlich ein potentieller Risikofaktor sein. In der vorliegenden Studie konnten ausreichende Informationen über den Tierkontakt der Patienten, aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie, nur bei 19 Patienten dokumentiert werden. Davon hatten 11 einen Kontakt zu Tieren. Unterschiedliche Autoren haben sich mit der Frage befasst, ob die Tiere ein NTM-Reservoir sind und eine direkte Übertragung ermöglichen. NTM werden in Lymphknoten, Muskeln und anderen Organen in unterschiedlicher Prozentrate identifiziert[31]. Agdestein et al sahen eine mögliche NTM-Übertragung über die fäkal-orale Infektkette im Schweinestall. Interessanterweise kann laut den Autoren anhand der aktuellen Literatur ein zoonotisches Potenzial der NTM nicht ausgeschlossen werden[1]. Auf der anderen Seite waren Haustiere in der Arbeit von *Maekawa et al* kein signifikanter Risikofaktor für eine NTM-Infektion[38]. Die fehlende Korrelation von Tierkontakt mit den Eigenschaften der Erkrankung und der Therapie wird möglicherweise auch durch die ubiquitäre Natur der NTM erklärt, die eine Unterscheidung der NTM-Infektionsquelle sehr schwierig macht. Weitere

epidemiologischen Studie sind nötig, um die Rolle der Tiere als Mykobakterienreservoir und Infektionsherd abzuklären.

NTM-Lymphadenitis als Verdachtsdiagnose

Ein Drittel der Patienten hatte zwei verschiedene Ärzte besucht, bevor die Diagnose einer NTM-Lymphadenitis im Krankenhaus gestellt wurde. Außerdem betrug die Dauer zwischen dem Auftreten der ersten Symptome (nach Beschreibung der Eltern) und der Diagnosestellung bei 33,3% der Patienten länger als acht Wochen. Eine Interpretation dieser Ergebnisse ist, dass die NTM-Lymphadenitis aufgrund der niedrigen Inzidenz und des atypischen lokalen Verlaufs der Erkrankung nicht in die initiale Differenzialdiagnose eingeschlossen wurde. Die größere Patientenzahl mit städtischem Wohnsitz, die nach zwei ärztlichen Vorstellungen mit NTM-Lymphadenitis colli diagnostiziert wurden, spiegelt möglicherweise einerseits die schon erwähnte größere Erfahrung der Ärzte in ländlichen Regionen mit NTM-Infektionen wider. Andererseits kann dieser Unterschied einfach das Ergebnis einer prompteren Indikation zur Krankenhausvorstellung in ländlichen Regionen aufgrund der eingeschränkten Versorgungsmöglichkeiten vor Ort sein. Dies war allerdings ein nicht signifikanter Befund.

Eine breite prätherapeutische diagnostische Evaluation, damit unnötige Operationen vermieden werden können, sowie eine zügige Initiierung der operativen Therapie erfolgten in jedem Fall. Deichmueller et al[14] beschrieb eine ähnliche therapeutische Strategie.

Differenzialdiagnose

Die präoperative serologische Diagnostik ist ein wichtiger Bestandteil auf dem Weg zu der Diagnose der NTM-Lymphadenitis. Da eine aussagekräftige Untersuchung für die Diagnosestellung der NTM-Infektion nicht existiert, ist der Ausschluss der Differenzialdiagnosen vor der Indikation zur operativen Therapie von großer Bedeutung. In unserer Studie wurde individuell eine unterschiedliche Palette von serologischen Untersuchungen durchgeführt, die von den klinischen und

sonographischen Befunde abhängig war. Gemäß der Erfahrung unseres interdisziplinären Teams während der letzten zehn Jahren und der Empfehlungen der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie hat sich die serologische Diagnostik (EBV, CMV, HSV, Coxsackie-Virus, Adenoviren, *Toxoplasma gondii*, *Bartonella henselae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi* und *Chlamydia pneumoniae*), wie in den Ergebnissen beschrieben wurde, bewährt. Zusätzlich ist bei klinischem Verdacht und entsprechender Anamnese die HIV-Serologie abzunehmen[50]. Eine komplette klinische Untersuchung des jungen Patienten ist unentbehrlich, um wichtige Hinweise einer systemischen Erkrankung nicht zu übersehen (Tabelle 8). Wenn die in Tabelle 8 dargestellten klinischen Befunde vorhanden sind, besteht die Indikation einer ausführlichen Abklärung. Der Ausschluss der oben genannten Erreger ist wichtig, bevor die jungen Patienten dem potentiellen Risiko einer Operation ausgesetzt wird.

Tabelle 8. Wegweisende klinische Zusatzbefunde bei Lymphknotenvergrößerungen^[13]

Klinische Zusatzbefunde	Hinweis auf
Pustel im Drainagegebiet der vergrößerten Lymphknoten	Katzenkratzkrankheit (Bartonellose), bakterielle Lymphangiitis
Charakteristische Hauterscheinungen	SLE, Dermatomyositis, Pilzinfektion
Rezidivierende Hautinfektionen	Immundefekt, Hyper-IgE-Syndrom
Exanthem, Lippenrhagaden, Fieber	Kawasaki-Syndrom
Anamnese und atopische Dermatitis	Allergien
Anamnese und Erythema migrans	Lyme-Borreliose
Gelenkschwellungen/Knochen-, Weichteilschmerzen	Leukämie, rheumatische Erkrankungen
Enteritis und Gelenkschwellungen	<i>Yersinia enterocolitica</i>
Massive Lymphknotenschwellungen	Lymphoproliferative Erkrankungen, Rosai-Dorfman (SHML)
Splenomegalie und neurologische Symptome	Speicherkrankheiten
Vergrößerte, gelbgraue Tonsillen	Morbus Tangier, EBV

Lokalisation und Hautbeteiligung

Die häufigste Lokalisation der Lymphadenitis in unserem Patientenkollektiv war im Level I und/oder II und es gab keine Seitenpräferenz. Der Eintritt der Mykobakterien in die orale und oropharyngeale Schleimhaut, deren Lymphabfluss hauptsächlich über die Lymphknoten im Level I und II fließt, erklärt die Lokalisation der Lymphadenitis.

Eine Hautbeteiligung wurde bei 43,5% der Fälle festgestellt. Die Inzidenz dieser Manifestation der NTM-Lymphadenitis ist möglicherweise vom Abstand der betroffenen Lymphknoten von der Oberfläche, der Dauer der Erkrankung, der Immunkompetenz des Wirtes und der Pathogenität und Virulenz der Mykobakterien abhängig.

Die Rolle der Sonographie

Die Hals-Sonographie stellt eine effektive, reproduzierbare Untersuchungsmethode dar. In erfahrenen Händen bietet sie ausreichende Informationen, um die Differenzialdiagnose gezielter zu stellen und die Notwendigkeit einer CT- oder MRT-Untersuchung deutlich zu reduzieren. In der vorliegenden Studie war die Darstellung von echoarmen Lymphknoten oder Lymphknotenkonglomeraten mit sehr echoarmen bis -leeren intraglandulären, zum Teil zystischen Veränderungen (Nekrosen) und rarefizierter bis nicht nachgewiesener Vaskularisation der häufigste Befund. Erfahrungsgemäß ändert sich der sonographische Befund im Verlauf der Erkrankung. Im Frühstadium zeigen sich ovaläre oder rundliche Lymphknoten mit scharfer Kontur, die isoechogen oder echoarm sind, sowie ein Umgebungsödem. Im Verlauf entwickeln sich echoarme intraglanduläre zystische Veränderungen, die nekrotischen Arealen entsprechen. Die Vaskularisation ist spärlich bis nicht nachweisbar, obwohl ein verstärktes Durchblutungsmuster auch durch die NTM-Lymphadenitis entstehen kann. Die Befunde im späteren Stadium hängen vom Verlauf der Erkrankung ab. Bei einer Vergrößerung und Konfluenz der zystischen Nekrosen mit Kapseldurchbruch und extranodulärer Ausbreitung wird sonographisch eine zentrale echoleere Veränderung (Abszesshöhle), gegebenenfalls mit Fistelbildung Richtung Haut, dargestellt. Die betroffenen Lymphknoten weisen eine unscharfe, unregelmäßige Kontur auf. Bei einer spontanen Rückbildung/Chronifizierung der Lymphadenitis sowie bei einem Restbefund ohne Progredienz nach Therapie werden sonographisch echoreiche Regionen dargestellt, die der Kalzifizierung der betroffenen Lymphknoten entsprechen. Die sonographischen Befunde entsprechen der Literatur[36]. Wie beschrieben, ist die Sonographie, zusammen mit der klinischen Untersuchung, ein wichtiger Bestandteil der Nachsorge. Dies liegt an der Natur der Erkrankung. Im Gegensatz zu anderen infektiösen Erkrankungen ist der Nachweis der NTM im

Lymphknotenpräparat keine absolute Indikation zur antibiotischen Therapie. Auf der anderen Seite schließt eine negative mikrobiologische Kultur bei einer wegweisenden Histologie und Ausschluss der Differenzialdiagnosen nicht die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie aus. Daraus resultiert die Bedeutung der Sonographie in der Indikationsstellung zur antibiotischen Therapie.

Tuberkulintest und IGRA in der präoperativen Diagnostik

Die Rolle des Tuberkulintests in der Diagnose der NTM-Lymphadenitis ist nicht klar. Die Diskriminierung zwischen *Mycobacterium tuberculosis* und NTM anhand des Test ist praktisch nicht immer möglich. Wenn Risikofaktoren für Tuberkulose fehlen und die BCG-Impfung nicht vorhanden ist, spricht eine Hautinduration von ≥ 5 mm nach 48 Stunden für eine NTM-Infektion[35]. In unserer Studie waren 10 von 17 durchgeführten Tuberkulinteste positiv. Obwohl mehr als 50% der Patienten einen positiven Befund hatten, ist aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie und der Größe des Patientenkollektivs eine Aussage über den Wert der Untersuchung in der Diagnose der NTM-Lymphadenitis nicht gewährleistet.

Die IGRA wurde in einer kleinen Minderheit der Fälle ($n = 4$) durchgeführt und war in allen Fällen negativ. Dies erschwert die Formulierung von belastbaren Schlussfolgerungen. Die IGRA ist eine immundiagnostische Untersuchung, die auf der erhöhten Produktion von Interferon- γ durch T-Lymphozyten basiert. Die Stimulation der T-Zellen erfolgt durch die Präsentation von spezifischen *Mycobacterium tuberculosis*-Antigenen (ESAT-6, CFP-10, TB7.7), die in der sogenannten ‚Region of Difference (RD1)‘ im *Mycobacterium tuberculosis*-Genom lokalisiert sind. Eine Minderheit der NTM besitzt die gleiche oder eine ähnliche Form der o.g. Antigene (*Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium riyadhense*, *Mycobacterium szulgai*). Dies kann zu Kreuzreaktionen und ‚falsch-positiven‘ IGRA-Befunden führen[25]. Hermansen et al beschrieben in Ihrer Studie von 2014 eine positive IGRA bei 8% der untersuchten Patienten mit NTM-Infektion (pulmonale und extrapulmonale Erkrankung). Die Auswertung der Gruppe der Infektionen durch NTM ohne RD1 ergab noch weniger positive IGRA-Ergebnisse (4%). Laut der gleichen Studie wird in der Literatur eine IGRA-Positivität bei NTM-Infektion bis 18% beschrieben[25]. Obwohl gemäß der Theorie die IGRA für die RD1 besitzenden NTM

aufgrund der Kreuzreaktion nicht geeignet wäre, liegt laut Sato et al[51] die Positivität der IGRA bei einer *Mycobacterium kansasii*-Infektion bei 18,8-20% (pulmonale Infektion). Diese Prozenzrate war in der Untergruppe der Patienten mit Zustand nach *Mycobacterium tuberculosis*-Infektion höher (25,9-33,3%). Abschließend sahen die Autoren eine schwächere Interferon- γ Produktion bei einer *Mycobacterium kansasii*-Infektion sowie eine höhere Anzahl von positiven IGRA-Befunden bei Patienten mit einer abgelaufenen *Mycobacterium tuberculosis*-Infektion in ihrer Anamnese. Faktoren, die zu einem falsch-negativen Befund führen können, sind das Alter (häufiger falsch-negative Ergebnisse bei Alter > 80 J), HIV-Infektion, BMI > 16,0 und eine Lymphozytopenie (< 1000/ μ L)[51].

Die Operation als definitive Therapie und das Komplikationsrisiko

Die chirurgische Behandlung der NTM-Lymphadenitis ist die einzige therapeutische Option, die eine histologische und mikrobiologische Analyse ermöglicht. Zusätzlich können durch die Untersuchung der gewonnenen Gewebeprobe weitere Erkrankungen mit einem ungünstigeren Verlauf ausgeschlossen werden. Die Entscheidung über die operative Methode hängt von der Ausdehnung, der Lokalisation sowie den Differenzialdiagnosen, die in Frage kommen, ab. Die komplette Entfernung stellt die effektivste Methode dar[8, 39, 41, 52]. Eine komplette Exzision wurde in der vorliegenden Studie in jedem Fall angestrebt. Nur wenn die komplette Resektion nicht möglich oder mit erhöhtem Komplikationsrisiko behaftet war, wurde eine partielle Exstirpation durchgeführt. Das Komplikationsrisiko einer kompletten Resektion ist manchmal erhöht, besonders in Fällen mit unklarer Anatomie durch die entzündliche Veränderung des umgebenden Gewebes oder bei einer Abszess- und Fistelbildung mit ausgeprägter Hautbeteiligung. Die exzellenten Kenntnisse der Halsanatomie und die Erfahrung mit der besonders engen anatomischen Beziehungen des kindlichen Halses sind für die Operation eine wichtige Voraussetzung. Das Fazialismonitoring ist eine sehr hilfreiche Ergänzung zu der anatomischen Orientierung des Operateurs, das eine zusätzliche Sicherheit in Fällen mit unklarer Anatomie bietet. Der am häufigsten durch iatrogene Verletzungen betroffene Nerv ist, wegen der häufigen Lokalisation der Lymphadenitis in der Regio I, der Ramus marginalis des Nervus facialis. In unserer Arbeit wurde ein intraoperatives Fazialismonitoring nicht angewendet. Damit

unerwünschte Komplikationen vermieden werden konnten, erfolgte einerseits schon präoperativ die klinische und sonographische Darstellung der Veränderung und des Abstandes von der anatomischen Lage des Mundastes. Andererseits wurde bei Patienten mit einer ausgeprägten lokalen entzündlichen Reaktion und unklaren anatomischen Beziehungen schon präoperativ die Indikation zu einer inkompletten Resektion mit Sicherheitsabstand vom Nerv gestellt. In der Literatur wird eine vorübergehende Dysfunktion des Mundastes in 0% bis 52% und eine permanente Dysfunktion in 0% bis 32% der Fälle beschrieben. Außerdem sind die Revisionsoperationen mit einem höheren Risiko einer Parese des Mundastes behaftet als die Primäroperationen[42]. In unserer Studie liegt die vorübergehende Dysfunktion bei 6,3% und die permanente Dysfunktion bei 3,1%. Anhand der Empfehlungen aus der Literatur und unserer Erfahrung empfehlen wir die Durchführung des Fazialismonitorings in jeder Operation, da es risikoarm ist und eine zusätzliche intraoperative Sicherheit bietet. Jedoch darf das Monitoring nicht die notwendigen anatomischen Kenntnisse und die ausreichende operative Ausbildung ersetzen. Bei einem ausgedehnten Lymphknotenbefall und Umgebungsreaktion ist eine komplette Resektion trotz Fazialismonitoring mit einem hohen Verletzungsrisiko behaftet, da der Mundast im entzündlichen Prozess liegen kann. In diesem Fall ist die inkomplette Resektion sinnvoll. Eine zusätzliche therapeutische Intervention mit Antibiotika kann zu einer ausreichenden Heilung führen, obwohl einige Autoren eine Eradikation der verbleibenden Mykobakterien durch das Immunsystem nach der Entfernung der am stärksten betroffenen Lymphknoten für möglich halten[18].

Die definitive Diagnose der NTM-Lymphadenitis

Die in dieser Arbeit utilisierten Kriterien für die Diagnose der NTM-Lymphadenitis (Kultur oder wegweisende Histologie) wurden von der Mehrheit der Autoren angewendet[61]. Die mikrobiologische Identifizierung der Mykobakterien ist nicht immer möglich. NTM-Kolonien entwickeln sich nur in 50-82% der mikrobiologischen Kulturen nach vier bis acht Wochen[61]. Bei zwei Patienten wurde die mikrobiologische Diagnose der NTM Infektion erst bei der 2. Operation gestellt. Der Grund dafür ist die nicht durchgeführte mikrobiologische Gewebeuntersuchung, da die Operation mit einer diagnostischen Intention ohne die NTM-Lymphadenitis als Verdachtsdiagnose

durchgeführt wurde. Das wegweisende histologische Bild einer nekrotisierten granulomatösen Entzündung ist in solchen Fällen, wenn die Alternativdiagnosen ausgeschlossen sind, ausreichend für die Diagnose einer NTM-Lymphadenitis.

In dieser Studie konnten wir bei keinem Patienten NTM durch die direkte Mikroskopie identifizieren. Die Prozentrate der positiven mikrobiologischen Kulturen betrug 62,5% und der am häufigsten nachgewiesene Erreger war das *Mycobacterium avium*, gefolgt von *Mycobacterium kansasii*. Deichmueller et al haben ähnliche Ergebnisse präsentiert[14]. Scott et al haben *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium malmoense* und *Mycobacterium chelonae* in der Mehrheit der Fälle nachgewiesen[52]. Haverkamp et al haben *Mycobacterium haemophilum* und *Mycobacterium malmoense* als häufigste Erreger identifiziert[24]. Generell ist MAIC die häufigste Ursache der NTM-Lymphadenitis, jedoch gibt es große geographische Variationen.

Die Ergebnisse zeigen, dass mehr Patienten mit positiver (50%) als mit negativer (16,7%) mikrobiologischer Kultur eine adjuvante medikamentöse Therapie erhalten haben. Dies kann durch eine höhere Bakterienlast, die zu einer positiven Kultur und einer ausgeprägten Infektion führte, erklärt werden. Außerdem hat der behandelnde Arzt durch den Erregernachweis eine zusätzliche Sicherheit, um die Indikation zu der langzeitigen, manchmal mit Komplikationen vergesellschafteten medikamentösen Therapie zu rechtfertigen.

Die medikamentöse Therapie als Ergänzung der Chirurgie

Die Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie basiert, im Gegensatz zu den meisten infektiösen Erkrankungen, auf der klinischen und sonographischen Verlaufskontrolle. Wird in der Nachsorge eine Persistenz/Progredienz der Erkrankung festgestellt, kann die Re-Operation oder die medikamentöse Therapie als Weiterbehandlungsoption diskutiert werden. Wenn die Re-Operation nicht indiziert ist, wird eine antibiotische Therapie verabreicht.

In unserem Patientenkollektiv wurde die medikamentöse Therapie nicht als primäre Therapieoption durchgeführt. Sie wurde bei Patienten verabreicht, die eine Progredienz der Erkrankung während der Nachsorge hatten, wenn eine Revisionsoperation nicht möglich oder nicht gewünscht war. Zusätzlich in Fällen mit einer Persistenz der Erkrankung kurz nach der ersten Operation, mit oder ohne Befall

der Haut, wurde eine Dreifach-Kombination indiziert. Im Verlauf die Jahre haben sich die von unserem interdisziplinären Team angewendeten Therapieschemata geändert, sodass viele der dokumentierten Therapieschemata heutzutage nicht mehr in Frage kommen. Luong et al haben in ihrer Studie eine Kombination aus Clarithromycin und Ethambutol oder Rifampicin sowie aus Rifampicin und Isoniazid mit oder ohne Clarithromycin vorgezogen[37]. Lindeboom et al[34] haben eine Therapie mit der Kombination Clarithromycin-Rifabutin und Deichmueller et al[14] eine Monotherapie mit Clarithromycin oder eine Kombination von Clarithromycin mit entweder Rifampicin oder Rifabutin durchgeführt. Generell zeigte sich in der Literatur eine große Heterogenität bezüglich der verabreichten antibiotischen Schemata, die möglicherweise vom Zeitpunkt der Studie und der lokalen Therapieprotokolle abhängig sind. Es gibt bis heute keine ausreichend belastbaren Daten, die ein universelles antibiotisches Schema unterstützen können. Die Antibiogramme, die in der antibiotischen Therapie diverser Infektionen eine wichtige Rolle spielen, sind in der Behandlung der NTM-Lymphadenitis mit Vorsicht zu verwenden, da die *In-vitro*- und die *In-vivo*-Empfindlichkeit nur bei gewissen Wirkstoffen und gewissen NTM korrelieren[17]. Insbesondere, gemäß den aktuellen mikrobiologischen Empfehlungen, wenn MAC der verantwortliche Erreger ist, soll eine Antibiotikaempfindlichkeitstestung nur für Clarithromycin durchgeführt werden. Bei neuen, unbehandelten Infektionen durch *Mycobacterium kansasii* soll die Empfindlichkeit auf Rifampicin getestet werden. Wenn *Mycobacterium kansasii* rifampicinresistent ist, ist eine weitere Antibiotikaempfindlichkeitstestung gegenüber Rifabutin, Ethambutol, Isoniazid, Clarithromycin, Fluorchinolone, Amikacin, Sulfonamiden und Linezolid empfehlenswert. Falls *Mycobacterium malmoense* isoliert wird, ist ein ähnliches Vorgehen wie bei rifampicinresistentem *Mycobacterium kansasii* empfohlen.[10] Für *Mycobacterium mantonii* existieren keine eindeutigen Empfehlungen zur Antibiotikaempfindlichkeitstestung. Zusätzliche Informationen über die geeigneten Antibiotika kommen aus Studien und der klinischen Erfahrung mit Tuberkulose und NTM-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten. Für die Therapie der MAC-Infektion wird eine Kombination aus Clarithromycin oder Azithromycin, Ethambutol und Rifampicin oder Rifabutin mit oder ohne Streptomycin empfohlen. Für *Mycobacterium malmoense* sind Rifampicin, Ethambutol mit oder ohne Isoniazid, Fluorchinolon und Makrolide empfohlen. Die aktuellen Daten über *Mycobacterium kansasii* zeigen einen Vorteil der Therapiekombination aus Clarithromycin, Ethambutol und Rifampicin[10].

Bezüglich der NTM-Lymphadenitis durch MAC wird aktuell eine Kombination aus Clarithromycin mit Rifampicin ggf. mit Ethambutol durch die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie empfohlen[15]. In der vorliegenden Arbeit liegt die Anzahl der Patienten, die eine adjuvante antibiotische Therapie bekommen haben (37,5%), oberhalb des Wertes, beschrieben durch Zimmermann et al[61].

Eine wichtige Besonderheit der NTM-Lymphadenitis ist die vermutete hohe Dunkelziffer. Aufgrund der lokalen, manchmal selbstlimitierenden Natur der Erkrankung erfolgt bei einem substantiellen Anteil der betroffenen Patienten keine ärztliche Konsultation und bleibt dadurch die Diagnose unerkannt. Folglich repräsentiert möglicherweise unser Patientenkollektiv nicht die wahre Inzidenz der NTM-Lymphadenitis, da nur ein Teil der Betroffenen in medizinischer Betreuung war.

Zusammenfassung

Die NTM-Lymphadenitis in der Kindheit ist eine seltene Erkrankung der zervikalen Region ohne lebensbedrohliche Komplikationen bei immunkompetenten Patienten. Wegen des milden lokalen Charakters ohne spezifische Symptome und Zeichen sowie des Mangels an therapiespezifischen Untersuchungen stellt die Diagnose oftmals eine Herausforderung für den behandelnden Arzt dar.

In der Arbeit konnte keine Korrelation zwischen der zervikalen NTM-Lymphadenitis und dem Wohnort der Patienten gestellt werden. Der retrospektive Charakter der Studie und das kleine Patientenkollektiv erlaubt jedoch keine sicheren Schlussfolgerungen. Größere retrospektive Studien sind nötig, um einen diesbezüglichen Zusammenhang zu untersuchen.

Die Sonographie des Halses ist für die Diagnose und Nachsorge der NTM-Lymphadenitis ein unentbehrliches Werkzeug. In erfahrenen Händen bietet die Sonographie wichtige Informationen für die Diagnosestellung und Therapieentscheidung und -kontrolle. Echoarme, wenig durchblutete Lymphknoten mit einer oder multiplen echoleeren intraglandulären Veränderungen sind der häufigste Befund. Die Ausbildung eines großen konfluierenden Abszesses mit Fistelbildung, unterschiedlich starke Durchblutung, Umgebungsödem sowie die Darstellung von echoreichen Kalzifizierungen sind Merkmale der Sonographie in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung. Im Rahmen der Nachsorge spielt die Sonographie, zusammen mit der klinischen Untersuchung, eine entscheidende Rolle bei der Indikationsstellung zur adjuvanten medikamentösen Therapie oder Revisionsoperation.

Die dargestellten operativen Methoden wurden im untersuchten Zeitraum nach der Zusammenschau des klinischen Bildes und der Ergebnisse der Diagnostik durchgeführt. Die statistische Analyse ergab ein signifikant höheres Rezidivrisiko nach Abszesseröffnung mit Biopsie im Vergleich zu der LKE oder der selektiven Neck Dissektion. Wir empfehlen die komplette Entfernung der betroffenen Lymphknoten, wenn es mit einem akzeptablen chirurgischen Risiko verbunden ist. Auch in der aktuellen Literatur wird die komplette Resektion vorgezogen. Das Fazialismonitoring ist eine sichere, preiswerte Überwachungsmethode der Funktion des Gesichtsnervs, die aufgrund der engen anatomischen Beziehungen im kindlichen Hals und der durch

die Entzündung gestörten Halsanatomie bei jedem Patienten mit NTM-Lymphadenitis im zervikalen Bereich notwendig ist.

Algorithmus für die Diagnose und Therapie der zervikalen NTM Lymphadenitis

Nach der retrospektiven Auswertung des Patientenkollektivs und der Recherche der aktuellen Literatur wurde ein Algorithmus entwickelt, um das diagnostische und therapeutische Vorgehen zu standardisieren und dadurch die Zeit bis zur Therapie der zervikalen NTM-Lymphadenitis zu verkürzen.



Abbildung 4. Algorithmus für die Diagnose und Therapie der zervikalen NTM Lymphadenitis

*: Großes Blutbild, CrP

§: EBV, CMV, Adenoviren, *Toxoplasma gondii*, *Bartonella henselae*. Ggf. HIV, *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae*, HSV und Coxsackie

§: Interferon Gamma Release Assays (IGRA). Falsch positiver Befund bei HIV-Infektion, BMI > 16,0 und eine Lymphozytopenie (< 1000/ μ L). Schwächere Interferon- γ Produktion bei einer *M. kansasii*-Infektion, höhere Anzahl von positiven IGRA-Befunden bei Patienten mit einer abgelaufenen *M. tuberculosis*-Infektion.

LK: Lymphknoten

MK: Mikrobiologische Kultur

Literaturverzeichnis

- 1 A. Agdestein, I. Olsen, A. Jorgensen, B. Djonne, and T. B. Johansen: Novel Insights into Transmission Routes of Mycobacterium Avium in Pigs and Possible Implications for Human Health, *Vet Res*, 45, 46 (2014).
- 2 F. Alcaide, J. Amlerova, G. Bou, P. J. Ceysens, P. Coll, D. Corcoran, M. S. Fangous, I. Gonzalez-Alvarez, R. Gorton, G. Greub, G. Hery-Arnaud, J. Hrabak, A. Ingebretsen, B. Lucey, I. Marekovic, C. Mediavilla-Gradolph, M. R. Monte, J. O'Connor, J. O'Mahony, O. Opota, B. O'Reilly, D. Orth-Holler, M. Oviano, J. J. Palacios, B. Palop, A. B. Pranada, L. Quiroga, D. Rodriguez-Temporal, M. J. Ruiz-Serrano, G. Tudo, A. Van den Bossche, J. van Ingen, and B. Rodriguez-Sanchez: How To: Identify Non-Tuberculous Mycobacterium Species Using Maldi-Tof Mass Spectrometry, *Clin Microbiol Infect*, 24, 599-603 (2018).
- 3 D. P. Alessi, and J. P. Dudley: Atypical Mycobacteria-Induced Cervical Adenitis. Treatment by Needle Aspiration, *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*, 114, 664-6 (1988).
- 4 J. Amir: Non-Tuberculous Mycobacterial Lymphadenitis in Children: Diagnosis and Management, *Isr Med Assoc J*, 12, 49-52 (2010).
- 5 B. L. Atkins, and T. Gottlieb: Skin and Soft Tissue Infections Caused by Nontuberculous Mycobacteria, *Curr Opin Infect Dis*, 27, 137-45 (2014).
- 6 Gerhard Aumüller, Gabriela Aust, Andreas Doll, Jürgen Engele, Joachim Kirsch, Siegfried Mense, Dieter Reißig, Jürgen Salvetter, Wolfgang Schmidt, Frank Schmitz, Erik Schulte, Katharina Spanel-Borowski, Werner Wolff, Laurenz J. Wurzinger, and Hans-Gerhard Zilch: *Anatomie*. pp. 809 - 817. *Duale Reihe* Thieme 2010
- 7 H. Bloch: Studies on the Virulence of Tubercle Bacilli; Isolation and Biological Properties of a Constituent of Virulent Organisms, *J Exp Med*, 91, 197-218, pl (1950).
- 8 C. C. Blyth, E. J. Best, C. A. Jones, C. Nourse, P. N. Goldwater, A. J. Daley, D. Burgner, G. Henry, and P. Palasanthiran: Nontuberculous Mycobacterial Infection in Children: A Prospective National Study, *Pediatr Infect Dis J*, 28, 801-5 (2009).
- 9 S. Bozlak, M. A. Varkal, I. Yildiz, S. Toprak, S. Karaman, O. B. Erol, E. Yekeler, A. Unuvar, A. Kilic, F. Oguz, and E. Unuvar: Cervical Lymphadenopathies in Children: A Prospective Clinical Cohort Study, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 82, 81-7 (2016).
- 10 B. A. Brown-Elliott, K. A. Nash, and R. J. Wallace, Jr.: Antimicrobial Susceptibility Testing, Drug Resistance Mechanisms, and Therapy of

- Infections with Nontuberculous Mycobacteria, *Clin Microbiol Rev*, 25, 545-82 (2012).
- 11 J. S. Chapman: The Ecology of the Atypicalmycobacteria, *Arch Environ Health*, 22, 41-6 (1971).
 - 12 D. Chatterjee: The Mycobacterial Cell Wall: Structure, Biosynthesis and Sites of Drug Action, *Curr Opin Chem Biol*, 1, 579-88 (1997).
 - 13 Alexander Claviez, Hans-Jürgen Laws, Tim Niehues, Ulrich Kaiser, Horst Schroten, and Volker Schuster: S1 Leitlinie Der Gesellschaft Für Pädiatrische Onkologie Und Hämatologie-Lymphknotenvergrößerung, *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* (2012).
 - 14 C. M. Deichmueller, K. Emmanouil, and H. J. Welkoborsky: Atypical Mycobacteriosis in Children: A Diagnostic and Therapeutic Challenge, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 272, 2425-31 (2015).
 - 15 DGPI: *Handbuch : Infektionen Bei Kindern Und Jugendlichen / Herausgeber, Deutsche Gesellschaft Für PäDiatrische Infektiologie*.
 - 16 W. K. Drummond, and S. H. Kasperbauer: Nontuberculous Mycobacteria: Epidemiology and the Impact on Pulmonary and Cardiac Disease, *Thorac Surg Clin*, 29, 59-64 (2019).
 - 17 B. A. Forbes, G. S. Hall, M. B. Miller, S. M. Novak, M. C. Rowlinson, M. Salfinger, A. Somoskovi, D. M. Warshauer, and M. L. Wilson: Practice Guidelines for Clinical Microbiology Laboratories: Mycobacteria, *Clin Microbiol Rev*, 31, (2018).
 - 18 L. Fraser, P. Moore, and H. Kubba: Atypical Mycobacterial Infection of the Head and Neck in Children: A 5-Year Retrospective Review, *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 138, 311-4 (2008).
 - 19 J. R. Gosche, and L. Vick: Acute, Subacute, and Chronic Cervical Lymphadenitis in Children, *Semin Pediatr Surg*, 15, 99-106 (2006).
 - 20 D. E. Griffith, T. Aksamit, B. A. Brown-Elliott, A. Catanzaro, C. Daley, F. Gordin, S. M. Holland, R. Horsburgh, G. Huitt, M. F. Iademarco, M. Iseman, K. Olivier, S. Ruoss, C. F. von Reyn, R. J. Wallace, Jr., K. Winthrop, A. T. S. Mycobacterial Diseases Subcommittee, Society American Thoracic, and America Infectious Disease Society of: An Official Ats/Idsa Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases, *Am J Respir Crit Care Med*, 175, 367-416 (2007).

- 21 H. Gruft, J. O. Falkinham, 3rd, and B. C. Parker: Recent Experience in the Epidemiology of Disease Caused by Atypical Mycobacteria, *Rev Infect Dis*, 3, 990-6 (1981).
- 22 S. Hamada, Y. Ito, T. Hirai, K. Murase, T. Tsuji, K. Fujita, T. Mio, K. Maekawa, T. Fujii, S. Ono, T. Nishimura, A. Hayashi, T. Komori, N. Fujita, A. Niimi, S. Ichiyama, K. Chin, and M. Mishima: Impact of Industrial Structure and Soil Exposure on the Regional Variations in Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease Prevalence, *Int J Mycobacteriol*, 5, 170-6 (2016).
- 23 M. H. Haverkamp, S. M. Arend, J. A. Lindeboom, N. G. Hartwig, and J. T. van Dissel: Nontuberculous Mycobacterial Infection in Children: A 2-Year Prospective Surveillance Study in the Netherlands, *Clinical Infectious Diseases*, 39, 450-6 (2004).
- 24 M. H. Haverkamp, J. A. Lindeboom, A. W. de Visser, D. Kremer, T. W. Kuijpers, E. van de Vosse, and J. T. van Dissel: Nontuberculous Mycobacterial Cervicofacial Lymphadenitis in Children from the Multicenter, Randomized, Controlled Trial in the Netherlands: Relevance of Polymorphisms in Candidate Host Immunity Genes, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 74, 752-4 (2010).
- 25 T. S. Hermansen, V. O. Thomsen, T. Lillebaek, and P. Ravn: Non-Tuberculous Mycobacteria and the Performance of Interferon Gamma Release Assays in Denmark, *PLoS One*, 9, e93986 (2014).
- 26 F. Hillenkamp, M. Karas, R. C. Beavis, and B. T. Chait: Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry of Biopolymers, *Anal Chem*, 63, 1193a-203a (1991).
- 27 W. Hoefsloot, J. van Ingen, C. Andrejak, K. Angeby, R. Bauriaud, P. Bemer, N. Beylis, M. J. Boeree, J. Cacho, V. Chihota, E. Chimara, G. Churchyard, R. Cias, R. Daza, C. L. Daley, P. N. Dekhuijzen, D. Domingo, F. Drobniowski, J. Esteban, M. Fauville-Dufaux, D. B. Folkvardsen, N. Gibbons, E. Gomez-Mampaso, R. Gonzalez, H. Hoffmann, P. R. Hsueh, A. Indra, T. Jagielski, F. Jamieson, M. Jankovic, E. Jong, J. Keane, W. J. Koh, B. Lange, S. Leao, R. Macedo, T. Mannsaker, T. K. Marras, J. Maugein, H. J. Milburn, T. Mlinko, N. Morcillo, K. Morimoto, D. Papaventsis, E. Palenque, M. Paez-Pena, C. Piersimoni, M. Polanova, N. Rastogi, E. Richter, M. J. Ruiz-Serrano, A. Silva, M. P. da Silva, H. Simsek, D. van Soolingen, N. Szabo, R. Thomson, T. Tortola Fernandez, E. Tortoli, S. E. Totten, G. Tyrrell, T. Vasankari, M. Villar, R. Walkiewicz, K. L. Winthrop, D. Wagner, and Group Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials: The Geographic Diversity of Nontuberculous Mycobacteria Isolated from Pulmonary Samples: An Ntm-Net Collaborative Study, *Eur Respir J*, 42, 1604-13 (2013).

- 28 J. R. Honda, R. Viridi, and E. D. Chan: Global Environmental Nontuberculous Mycobacteria and Their Contemporaneous Man-Made and Natural Niches, *Front Microbiol*, 9, 2029 (2018).
- 29 van Ingen J: Diagnosis of Nontuberculous Mycobacterial Infections.
- 30 N. Kadom, and E. Y. Lee: Neck Masses in Children: Current Imaging Guidelines and Imaging Findings, *Semin Roentgenol*, 47, 7-20 (2012).
- 31 B. Klanicova-Zalewska, and I. Slana: Presence and Persistence of Mycobacterium Avium and Other Nontuberculous Mycobacteria in Animal Tissues and Derived Foods: A Review, *Meat Sci*, 98, 835-41 (2014).
- 32 W. J. Koh: Nontuberculous Mycobacteria-Overview, *Microbiol Spectr*, 5, (2017).
- 33 C. Lin, C. Russell, B. Soll, D. Chow, S. Bamrah, R. Brostrom, W. Kim, J. Scott, and M. J. Bankowski: Increasing Prevalence of Nontuberculous Mycobacteria in Respiratory Specimens from Us-Affiliated Pacific Island Jurisdictions(1), *Emerg Infect Dis*, 24, 485-91 (2018).
- 34 J. A. Lindeboom, E. J. Kuijper, E. S. Bruijnesteijn van Coppenraet, R. Lindeboom, and J. M. Prins: Surgical Excision Versus Antibiotic Treatment for Nontuberculous Mycobacterial Cervicofacial Lymphadenitis in Children: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial, *Clin Infect Dis*, 44, 1057-64 (2007).
- 35 J. A. Lindeboom, E. J. Kuijper, J. M. Prins, E. S. Bruijnesteijn van Coppenraet, and R. Lindeboom: Tuberculin Skin Testing Is Useful in the Screening for Nontuberculous Mycobacterial Cervicofacial Lymphadenitis in Children, *Clin Infect Dis*, 43, 1547-51 (2006).
- 36 J. A. Lindeboom, A. M. Smets, E. J. Kuijper, R. R. van Rijn, and J. M. Prins: The Sonographic Characteristics of Nontuberculous Mycobacterial Cervicofacial Lymphadenitis in Children, *Pediatric Radiology*, 36, 1063-7 (2006).
- 37 A. Luong, J. E. McClay, H. S. Jafri, and O. Brown: Antibiotic Therapy for Nontuberculous Mycobacterial Cervicofacial Lymphadenitis, *Laryngoscope*, 115, 1746-51 (2005).
- 38 K. Maekawa, Y. Ito, T. Hirai, T. Kubo, S. Imai, S. Tatsumi, K. Fujita, S. Takakura, A. Niimi, Y. Iinuma, S. Ichiyama, K. Togashi, and M. Mishima: Environmental Risk Factors for Pulmonary Mycobacterium Avium-Intracellulare Complex Disease, *Chest*, 140, 723-29 (2011).
- 39 M. Mahadevan, M. Neeff, G. Van Der Meer, C. Baguley, W. K. Wong, and M. Gruber: Non-Tuberculous Mycobacterial Head and Neck Infections in

Children: Analysis of Results and Complications for Various Treatment Modalities, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 82, 102-6 (2016).

- 40 G. Middlebrook, R. J. Dubos, and C. Pierce: Virulence and Morphological Characteristics of Mammalian Tubercle Bacilli, *J Exp Med*, 86, 175-84 (1947).
- 41 J. Panesar, K. Higgins, H. Daya, V. Forte, and U. Allen: Nontuberculous Mycobacterial Cervical Adenitis: A Ten-Year Retrospective Review, *Laryngoscope*, 113, 149-54 (2003).
- 42 N. P. Parker, A. R. Scott, M. Finkelstein, R. J. Tibesar, T. A. Lander, F. L. Rimell, and J. D. Sidman: Predicting Surgical Outcomes in Pediatric Cervicofacial Nontuberculous Mycobacterial Lymphadenitis, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 121, 478-84 (2012).
- 43 C. Piersimoni, and C. Scarparo: Extrapulmonary Infections Associated with Nontuberculous Mycobacteria in Immunocompetent Persons, *Emerg Infect Dis*, 15, 1351-8; quiz 544 (2009).
- 44 D. R. Prevots, and T. K. Marras: Epidemiology of Human Pulmonary Infection with Nontuberculous Mycobacteria: A Review, *Clin Chest Med*, 36, 13-34 (2015).
- 45 T. P. Primm, C. A. Lucero, and J. O. Falkinham, 3rd: Health Impacts of Environmental Mycobacteria, *Clinical Microbiology Reviews*, 17, 98-106 (2004).
- 46 N. Rastogi, E. Legrand, and C. Sola: The Mycobacteria: An Introduction to Nomenclature and Pathogenesis, *Rev Sci Tech*, 20, 21-54 (2001).
- 47 F. C. Ringshausen, and J. Rademacher: Lungenerkrankung Durch Nichttuberkulöse Mykobakterien, *Der Internist*, 57, 142-52 (2016).
- 48 V. Romanus, H. O. Hallander, P. Wahlen, A. M. Olinder-Nielsen, P. H. Magnusson, and I. Juhlin: Atypical Mycobacteria in Extrapulmonary Disease among Children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, Related to Changing Bcg-Vaccination Coverage, *Tuber Lung Dis*, 76, 300-10 (1995).
- 49 E. H. Runyon: Anonymous Mycobacteria in Pulmonary Disease, *Med Clin North Am*, 43, 273-90 (1959).
- 50 S1-Leitlinie Lymphknotenvergrößerung Der Gesellschaft Für Pädiatrische Onkologie Und Hämatologie: (2012).
- 51 R. Sato, H. Nagai, H. Matsui, Y. Kawabe, K. Takeda, M. Kawashima, J. Suzuki, N. Ohshima, K. Masuda, A. Yamane, A. Tamura, S. Akagawa, and

- K. Ohta: Interferon-Gamma Release Assays in Patients with Mycobacterium Kansasii Pulmonary Infection: A Retrospective Survey, *J Infect*, 72, 706-12 (2016).
- 52 C. A. Scott, S. H. Atkinson, A. Sodha, C. Tate, J. Sadiq, K. Lakhoo, and A. J. Pollard: Management of Lymphadenitis Due to Non-Tuberculous Mycobacterial Infection in Children, *Pediatr Surg Int*, 28, 461-6 (2012).
- 53 M. K. Timmerman, A. D. Morley, and J. Buwalda: Treatment of Non-Tuberculous Mycobacterial Cervicofacial Lymphadenitis in Children: Critical Appraisal of the Literature, *Clinical Otolaryngology*, 33, 546-52 (2008).
- 54 E. Tortoli: Impact of Genotypic Studies on Mycobacterial Taxonomy: The New Mycobacteria of the 1990s, *Clin Microbiol Rev*, 16, 319-54 (2003).
- 55 L. Trnka, D. Dankova, and E. Svandova: Six Years' Experience with the Discontinuation of Bcg Vaccination. 4. Protective Effect of Bcg Vaccination against the Mycobacterium Avium Intracellulare Complex, *Tubercle & Lung Disease*, 75, 348-52 (1994).
- 56 C. Y. Turenne: Nontuberculous Mycobacteria: Insights on Taxonomy and Evolution, *Infect Genet Evol* (2019).
- 57 T. van Bremen, E. Biesinger, F. Goke, S. Keiner, F. Bootz, and A. Schrock: [Management of Atypical Cervical Mycobacteriosis in Childhood], *HNO*, 62, 271-5 (2014).
- 58 J. L. Wei, J. Bond, K. J. Sykes, R. Selvarangan, and M. A. Jackson: Treatment Outcomes for Nontuberculous Mycobacterial Cervicofacial Lymphadenitis in Children Based on the Type of Surgical Intervention, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 138, 566-71 (2008).
- 59 M. Jäckel Witt O., H. Eiffert, R. Laskawi, S. Eber: Management of Atypical Mycobacterial Lymphadenitis after Incomplete Surgical Excision, *Kinderheilkunde*, 147, 648-51.
- 60 U. I. Wu, and S. M. Holland: Host Susceptibility to Non-Tuberculous Mycobacterial Infections, *The Lancet Infectious Diseases*, 15, 968-80 (2015).
- 61 P. Zimmermann, M. Tebruegge, N. Curtis, and N. Ritz: The Management of Non-Tuberculous Cervicofacial Lymphadenitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis, *J Infect*, 71, 9-18 (2015).

Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

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

Diagnose und Therapie der zervikalen Lymphadenitis durch nichttuberkulöse Mykobakterien bei Kindern mit städtischem und ländlichem Wohnsitz

in der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch die pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Universitätskinderklinik

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 30.09.2020

Efstathios Papatsoutsos

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Veröffentlichungen

1. E. Papatsoutsos, PM. Spielmann
Self-Evaluated Quality of Life and Functional Outcomes after Microsurgery, Stereotactic Radiation or Observation-Only for Vestibular Schwannoma of the Adult Patient: A Systematic Review
Otol Neurotol. 2018 Feb;39(2):232-241.
2. E. Papatsoutsos, V. Aumann, P. Vorwerk, A. Redlich, I. Tammer, C. Arens, U. Vorwerk
Zervikale Lymphadenitis durch atypische Mykobakterien bei Kindern mit unterschiedlichem Wohnsitz
Laryngorhinootologie. 2020 Sep;99(9):628-636

Vorträge/Posterpräsentationen

1. E. Papatsoutsos
Tumorsmarkers in der Diagnose und Behandlung von malignen Erkrankungen
Kongress der Griechischen Medizin-Studenten, Athen 16. – 18.04.2010
2. E. Papatsoutsos, U. Vorwerk
Diagnose und Therapie der MOTT-bedingten Lymphadenitis
Jahrestagung der Sächsisch-Thüringischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderchirurgie, Dresden 15.04.2016
3. E. Papatsoutsos, V. Aumann, P. Vorwerk, I. Tammer, U. Vorwerk
Diagnose und Therapie der MOTT-bedingten Lymphadenitis colli bei Kindern im Universitätsklinikum Magdeburg.
16. Jahrestagung der Norddeutschen Gesellschaft für Otorhinolaryngologie und zervikofaziale Chirurgie, Hamburg 03. – 04.06.2016
4. E. Papatsoutsos, U. Vorwerk
Atypische Mykobakteriose als Differentialdiagnose bei Halslymphknotenschwellungen
Weiterbildung für pädiatrisch-onkologische Pflegekräfte, Leipzig 15.10.2016
5. E. Papatsoutsos, V. Aumann, P. Vorwerk, I. Tammer, J. Färber, U. Vorwerk
Operative Therapie der MOTT-bedingten Lymphadenitis colli bei Kindern
88. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Erfurt 24. – 27.05.2017
6. E. Papatsoutsos, N. Davaris, C. Arens
Orbital Complications of Rhinosinusitis in Children and Adolescents: A Retrospective Review
4th Congress of European ORL-HNS, Barcelona 07. – 11.10.2017
7. E. Papatsoutsos, P. Körtvelyessy, U. Vorwerk
Otitis media acuta als Komplikation nach Rituximab-Therapie bei anti-NMDA-Rezeptor Enzephalitis (Poster)
89. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Lübeck 09. – 12.05.2018
8. E. Papatsoutsos, V. Aumann, P. Vorwerk, I. Tammer, U. Vorwerk
Diagnose und Therapie der zervikalen Lymphadenitis durch nichttuberkulöse Mykobakterien bei Kindern mit städtischem und ländlichem Wohnsitz
28. Jahrestagung der Vereinigung Mitteldeutscher Hals-Nasen-Ohrenärzte, Magdeburg 06. – 07.09.2019