

Technische Universität München, Fakultät für Medizin

Differentialdiagnostik der Zervikalen Lymphadenopathie

Christina Elisabeth Setzmüller

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur
Erlangung des akademischen Grades einer

Doktorin der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Murat Bas
2. Prof. Dr. Barbara Wollenberg

Die Dissertation wurde am 02.12.2021 bei der Technischen Universität eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 12.10.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Abkürzungsverzeichnis.....	3
1. EINLEITUNG.....	6
2. LITERATURTEIL.....	9
2.1 Anatomie und Physiologie der Lymphknoten.....	9
2.1.1 Anatomie der Lymphknoten.....	9
2.1.2 Physiologie der Lymphknoten.....	11
2.2 Lymphknotengruppen und Neck-Level.....	12
2.4 Lymphabflusswege und mögliche Metastasierungswege.....	18
2.5 Zervikale Lymphadenopathie.....	27
2.5.1 Definition.....	27
2.5.2 Differentialdiagnosen.....	27
2.6 Diagnostische Grundlagen.....	35
2.6.1 Konventionelle Sonographie.....	35
2.6.2 Ultraschallgestützte Diagnostik.....	36
2.6.3 Weitere bildgebende Verfahren.....	39
2.6.4 Lymphknotenmorphologie.....	40
2.7 Ziel der Arbeit.....	45
3. MATERIAL UND METHODEN.....	46
3.1 Einschlusskriterien.....	46
3.2 Ausschlusskriterien.....	47
3.3 Erhobene Parameter.....	47
3.4 Statistische Auswertung.....	48
4. ERGEBNISSE.....	51
4.2 Klinische Parameter.....	54
4.3 Sonographische Parameter.....	56

4.4	Diagnostischer Algorithmus	62
5.	DISKUSSION.....	65
6.	ZUSAMMENFASSUNG	79
	Abbildungsverzeichnis.....	81
	Tabellenverzeichnis.....	82
	Literaturverzeichnis.....	84
	Danksagung.....	93

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
CEUS	Kontrastmittelsonographie
com.	communis
CT	Computertomographie
CUP-Syndrom	Cancer of Unknown Primary
EBV	Epstein-Barr-Virus
FDG-PET	Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomography
FNAC	Feinnadelpunktionszytologie
Gl.	Glandula
GII.	Glandulae
HL	Hodgkin-Lymphom
HPV	Humane Papillomviren
HNC	Kopf-Hals-Tumoren (Head-Neck-Cancer)

HNSCC	Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region
IgG	Antikörper vom Typ Immunglobulin-G
int.	interna
LAP	Lymphadenopathie
LK	Lymphknoten
L/S-Ratio	Long-axis-to/short-axis-ratio
M.	Musculus
med.	medius
MHz	Megahertz
Mm.	Musculi
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
ND	Neck Dissection
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PECA	Plattenepithelkarzinom

ROC-Kurve	Receiver-Operating-Characteristic-Kurve
s.	siehe
S/L-ratio	Short-axis-to/long-axis-ratio
SMAS	superfizielles muskuloaponeurotisches System
sog.	sogenannt
Tab.	Tabelle
TE	Tonsillektomie
TNM	Tumor (T), Nodes (N) und Metastasen (M)
US-CNB	Ultraschall gestützte Stanzbiopsie
V.	Vena
V.a.	Verdacht auf
z.B.	zum Beispiel

1. EINLEITUNG

Die zervikale Lymphadenopathie (LAP) zählt zu den häufigsten Pathologien in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Bei 56 % aller Patienten, die in allgemeinärztlichen Praxen vorstellig werden, zeigen sich tastbare Lymphknoten (LK) (Bazemore & Smucker, 2002). Das Spektrum der Differentialdiagnosen ist sehr umfassend. Die Gründe für eine zervikale LAP reichen von reaktiv entzündlichen Ursachen über granulomatöse Entzündungen, welche z.B. durch eine Sarkoidose, eine Wegener-Granulomatose oder eine Infektion mit Mycobakterien hervorgerufen werden, bis hin zu Metastasen von Haut- oder Weichteilkarzinomen, malignen Melanomen und hämatologischen Krankheitsbildern (Bazemore & Smucker, 2002). Im Alter zwischen 4 - 6 Jahren weisen Kinder in bis zu 90 % der Fälle dauerhaft palpable LK ohne ersichtliche Ursache auf. Meist handelt es sich hierbei um einen reaktiv entzündlichen Prozess (Ludwig et al., 2012). Mit zunehmendem Alter der Patienten steigt das Risiko einer malignen LAP (Bazemore & Smucker, 2002). Die Prävalenz für eine maligne Erkrankung wird in der Literatur mit 1,1 % beschrieben (Al Kadah, Popov, Schick, & Knobber, 2015; Bazemore & Smucker, 2002).

Präzise Richtlinien zur Differentialdiagnostik innerhalb der Krankheitsentität existieren nicht. An den meisten Kliniken wird daher ein klinikinternes diagnostisches Schema verwendet, das nicht auf einer empirischen Datenlage beruht.

Im Rahmen der Aufarbeitung des Patienten ist es wichtig, zwischen lymphatischen Ursachen oder einer metastatischen Erkrankung zu unterscheiden. Bei einem lymphatischen Prozess ist eine diagnostische LK-Exstirpation zur Erarbeitung eines Therapiekonzeptes ausreichend. Im letzteren Fall wäre eine Neck Dissection (ND) im Rahmen des kurativen Therapiekonzeptes indiziert. Durch einen vorangegangenen operativen Eingriff kommt es zur Narbenbildung im entsprechenden Operationsgebiet. Durch die erschwerte Gewebedifferenzierung im folgenden Eingriff häufen sich Komplikationen wie Läsionen peripherer Nerven (N. accessorius, N. facialis, N. hypoglossus, N. vagus), Lymphfisteln oder Wundheilungsstörungen (Coca-Pelaz et al., 2018; Kerawala & Heliotos, 2009). Daher ist eine frühe Differenzierung zwischen lymphatischen und metastatischen Erkrankungen innerhalb des diagnostischen Prozesses wünschenswert.

Die Therapie kann sich im Falle einer zunächst durchgeführten diagnostischen LK-Exstirpation um Wochen verzögern (Wirth et al., 2018).

Bei Patienten mit einer möglichen metastatischen Erkrankung ist es von großer Bedeutung, bereits präoperativ die Suche nach einem Primärtumor zu veranlassen, sowie eine R0-Resektion anzustreben und funktionelle Strukturen zu erhalten (Knopf et al., 2016). Die Prognose kann so deutlich verbessert werden. Zudem beeinflusst eine Verzögerung der Behandlung das Überleben der Patienten (Coca-Pelaz et al., 2018; Murphy et al., 2016).

Aber nicht nur bei der Erstdiagnose, auch in der Tumornachsorge spielt die zervikale LAP eine zentrale Rolle. Bei Tumorpatienten muss bei einer neu aufgetretenen LK-Schwellung ein metastatisches Geschehen umgehend ausgeschlossen werden.

Bei der Mehrzahl der Patienten, die mit einer LAP vorstellig werden, ist die Angst an einer Tumorerkrankung zu leiden, hoch. Es besteht daher ein großes Interesse schnellstmöglich eine Diagnose zu stellen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, ein Diagnoseschema zu erarbeiten, mit dessen Hilfe eine Differenzierung zwischen lymphatischen und metastatischen Erkrankungen gelingt, um auf diese Weise die Diagnosestellung zu beschleunigen und eine zügige Therapieeinleitung zu ermöglichen. Die Parameter sollten auf Basis der ärztlichen Grundversorgung verfügbar und leicht zu interpretieren sein. Hierfür wurde ein Ablaufschema anhand der erhobenen anamnestischen, klinischen und ultrasonographischen Daten erstellt.

2. LITERATURTEIL

Zur Erarbeitung eines Diagnoseschemas zur Differenzierung der zervikalen LAP ist die Kenntnis über die Anatomie und Physiologie der LK, die Einteilung dieser in Lymphknotengruppen und sog. Level, die Lymphabflusswege mit möglichen Metastasierungswegen sowie die Kenntnis über die möglichen Differentialdiagnosen und die zur Verfügung stehenden Diagnostika essentiell.

2.1 Anatomie und Physiologie der Lymphknoten

Im Folgenden soll ein Überblick über die Anatomie und Physiologie der Lymphknoten gegeben werden.

2.1.1 Anatomie der Lymphknoten

Das Lymphgefäßsystem ist ein blind beginnendes Röhrensystem, das als Nebenstrecke in den venösen Anteil des Blutgefäßsystems mündet (Engele & Aust, 2007). In dieses System sind die LK eingelagert. Im Halsbereich liegen in etwa ein Drittel der insgesamt 600 - 700 LK des Menschen (Frick, Leonhardt, & Starck, 1992).

Die Lymphkapillaren liegen zwischen dem Blutkapillarnetz und beginnen ohne fixierte Kommunikation mit dem interzellulären Raum der Organe. An den Endothelzellen der Lymphkapillaren befinden sich sogenannte Ankerfäden, die die Kapillaren im umgebenden Bindegewebe fixieren. Indem durch Bewegung im Bindegewebe interendotheliale Lücken entstehen, werden die Lymphkapillaren geöffnet. Die Lymphkapillaren münden in Kollektoren, welche netzartig miteinander verbunden sind. Diese bilden die Lymphbahnen und fließen als pränodale Lymphbahn (*Vasa lymphatica afferentia*) dem LK entgegen. Postnodal (*Vasa lymphatica efferentia*) vereinigen die Lymphbahnen sich zum Ductus thoracicus und den Trunci lymphatici und münden in den Venenwinkel (Zusammenfluss der V. subclavia und V. jugularis interna) der jeweiligen Körperseite. Auf diese Weise wird die Lymphe dem venösen Blutkreislauf zugeführt (Frick et al., 1992).

Der LK, Nodus lymphaticus, ist ein bohnenförmiges Organ mit einer Einbuchtung, dem Hilus, durch welches die Gefäße ein- und austreten. Seine Größe ist variabel und liegt meist im Millimeterbereich. Er wird von einer kollagenfaserigen Kapsel umschlossen. Von dieser ziehen dünne retikuläre Trabekel ins Innere. Im dazwischen befindlichen retikulären Bindegewebe (lymphatisches Parenchym) liegen große Mengen an Lymphozyten. Direkt unter der Kapsel sind diese in kugelförmigen Follikeln (Kortex), zum Zentrum (Parakortex) und gegen den Hilus zu in Strängen (Medulla) angeordnet. Der Randsinus (Marginalsinus) unter der Kapsel bleibt frei von Lymphozyten. Zahlreiche *Vasa lymphatica afferentia* münden in

den Marginalsinus. Auf ihrem Weg fließt die Lymphe weiter über den Intermediär- schließlich zum Marksinus. Von dort verlässt die Lymphe über die Vasa lymphatica efferentia im Hilus den LK (s. **Abb. 1**) (Frick et al., 1992).

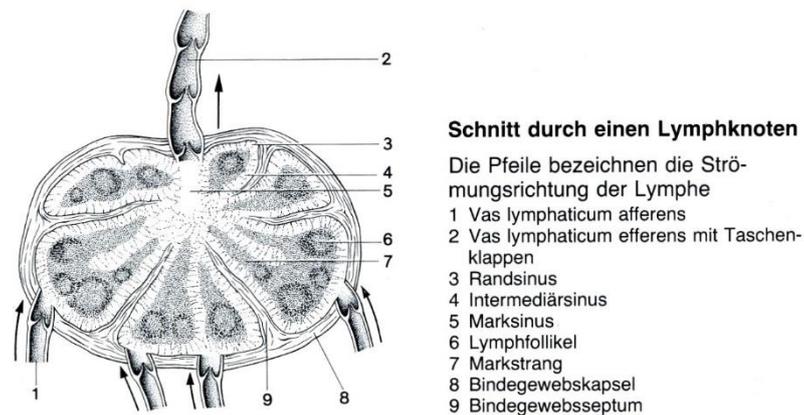


Abb. 1: Schnitt durch einen LK (Frick, Leonhardt & Starck, 1992)

2.1.2 Physiologie der Lymphknoten

Der LK ist eine biologische Filterstation für die mit der Lymphe transportierten Antigene (Krankheitserreger, Fremdproteine und Proteinverbindungen). Über die unter **2.1** beschriebenen Vasa lymphatica afferentia wird die Lymphe in den LK geführt, und so die Antigene aus dem drainierten Gebiet den in den verschiedenen Zonen sitzenden Lymphozyten präsentiert.

Nach einer Antigenpräsentation durch Makrophagen kommt es zu einer spezifischen Immunantwort durch Differenzierung von B-Lymphozyten, welche im Kortex in den Follikeln zu finden sind. Zur Differenzierung sind die im Parakortex

befindlichen T-Lymphozyten (T-Helfer-Zellen) notwendig. Die differenzierten Lymphozyten werden anschließend über die Vasa lymphatica efferentia wieder dem Blutkreislauf zugeführt. Damit sind LK wichtige Organe des spezifischen Abwehrsystems (Frick et al., 1992).

2.2 Lymphknotengruppen und Neck-Level

Schon seit Beginn des 20. Jahrhunderts wird die anatomische Zuordnung und die Terminologie der zervikofazialen LK überarbeitet und verändert. Rouvière hat 1932 eine erste aussagekräftige Nomenklatur der Hals-LK formuliert (Rouvière, 1932). Diese war überwiegend anatomisch orientiert. Im weiteren Verlauf definierte Suárez die zervikalen LK-gruppen auf der Basis der faszialen Kompartimentbildung des Halses (Suárez, 1963). Die Nomenklatur von Rouvière wurde dann 1972 von Lindberg, aufgrund pathophysiologischer Mechanismen, neu unterteilt (Lindberg, 1972). Die heute international akzeptierte Terminologie und Klassifizierung der Hals-LK der *American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* beruht auf der Unterteilung der Hals-LK nach Robbins (Robbins, 1999; Robbins et al., 1991). Bis heute wurde die Einteilung erneut überarbeitet und aktualisiert, zuletzt 2008 (Robbins et al., 2008). Nicht nur bei der Bildgebung im Rahmen der Differentialdiagnostik der zervikalen LAP, auch bei der darauffolgenden Therapie (LK-Exstirpation, ND) ist die genaue anatomische Befunddokumentation von enormer Bedeutung.

Den einzelnen LK-Gruppen der verschiedenen Regionen können Level zugeordnet werden (s. **Tab. 1**).

TNM Atlas für Lymphknoten des Halses		Lymphknoten-Level nach Robbins	
Gruppe	Terminologie	Level	Terminologie
1	Submentale LK	Ia	Submentale LK-Gruppe
2	Submandibulare LK	Ib	Submandibulare LK-Gruppe
3	Cranial juguläre LK	II	Obere juguläre LK-Gruppe
4	Mittlere juguläre LK	III	Mittlere juguläre LK-Gruppe
5	Caudale juguläre LK	Iva	Untere juguläre LK-Gruppe
6	Dorsal cervikale LK entlang des N. accessorius	IVb	Mediale supraclaviculäre LK-Gruppe
		V	Hinteres Halsdreieck
		Va	- Oberes hinteres Halsdreieck
		Vb	- Unteres hinteres Halsdreieck
7	Supraclaviculäre LK	Vc	Laterale supraclaviculäre LK-Gruppe
		VI	LK-Gruppe des vorderen Kompartments
		Vla	- Anteriore juguläre LK-Gruppe
8	Prealaryngeale und paratracheale LK	Vlb	- Prelaryngeale, pretracheale & paratracheale LK-Gruppe
		VII	LK-Gruppe des prevertebralen Kompartments
9	Retroharyngeale LK	VIIa	- Retroharyngeale LK-Gruppe
		VIIb	- Retrostyloidäre LK-Gruppe
10	Parotide LK	VIII	Parotidale LK-Gruppe
11	Buccale LK	IX	Bucco-faciale LK-Gruppe
12	Retroaurikuläre und occipitale LK	X	LK des hinteren Kopfes
		Xa	- Retro- & subauriculäre LK-Gruppe
		Xb	- Occipitale LK-Gruppe

Tab. 1: Gegenüberstellung des TNM-Atlas für Hals-LK und Richtlinien der LK-Level modifiziert nach Robbins (Grégoire et al., 2013).

Eine schematische Darstellung der Neck Level zeigt **Abb. 2**.

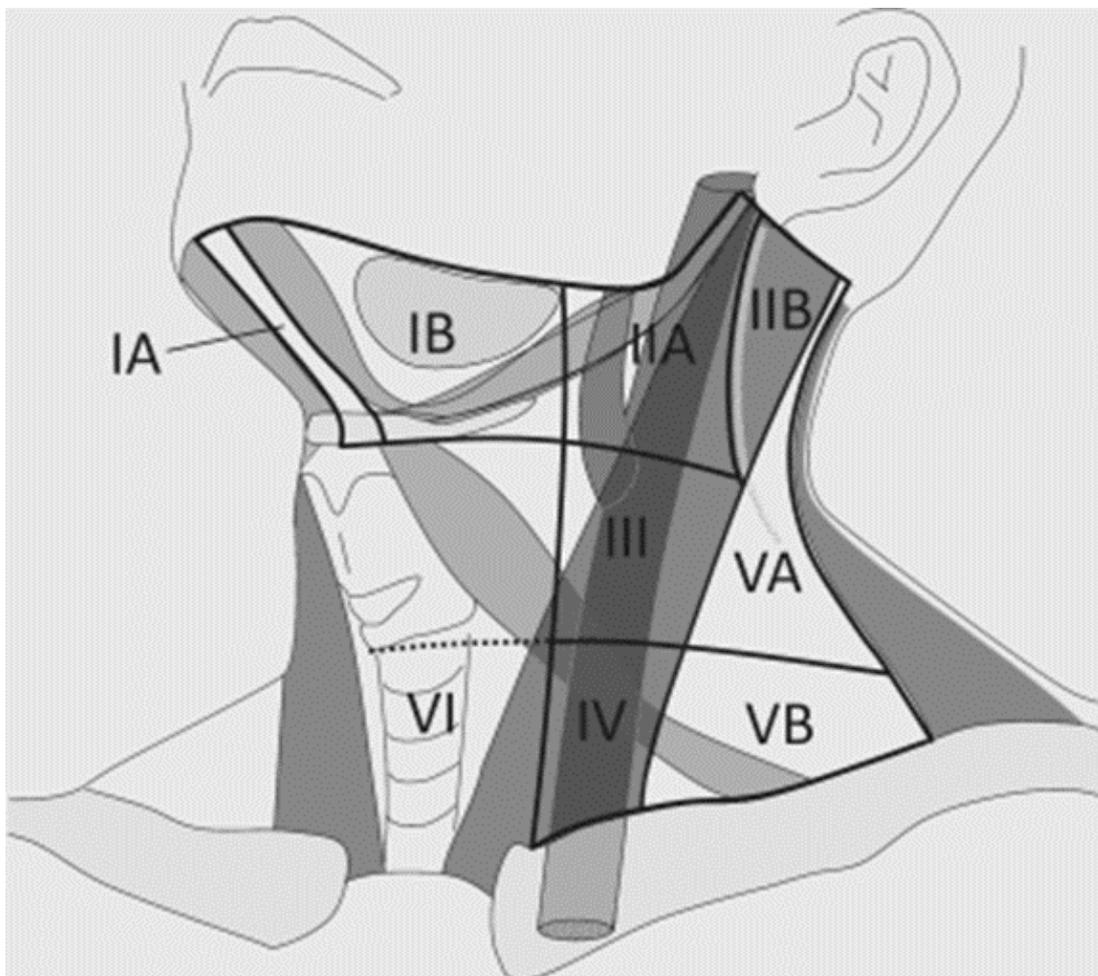


Abb. 2: Schematische Darstellung der Neck Level (Frerich, 2018)

Die oben aufgeführten Level ergeben sich durch die in der folgenden Tabelle beschriebenen Grenzen (s. **Tab. 2**).

Level	Bezeichnung	Begrenzung					
		Kranial	Kaudal	Anterior	Posterior	Lateral	Medial
Ia	Submentale LK-Gruppe	M. Mylohyoideus	Platysma	Symphysis menti	Zungenbein	Zwischen den vorderen Bäuchen der Mm. digastrici	-
Ib	Submandibuläre LK-Gruppe	Gl. submandibularis (kraniales Ende), anterior M. Mylohyoideus	Kaudales ende Zungenbein und Mandibula	Symphysis menti	Kaudal Gl. submandibularis (hinteres Ende) und kranial hinterer Bauch des M. digastricus	Innenseite der Mandibula, kaudal Platysma und posterior M. pterygoideus med.	Zwischen den vorderen und hinteren Bäuchen des M. digastricus
II	Obere juguläre LK-Gruppe	Schädelbasis	Zungenbein	Hinteres Ende der Gl. submandibularis und posterioeres Ende des hinteren Bauches des M. digastricus	Hinteres Ende des M. sternocleidomastoideus	Mediale Fläche des M. sternocleidomastoideus, Platysma, Gl. parotis, hinterer Bauch des M. digastricus	Mediale Seite der A. carotis int. und M. scalenius
Ila		Vor (medial) einer vertikal durch den N. XI gedachten Ebene					
Ilb		Hinter (lateral) einer vertikal durch den N. XI gedachten Ebene					
III	Mediojuguläre LK-Gruppe	Unterkante des Zungenbeins	Unterkante des Ringknorpels	Vordere Kante des M. sternocleidomastoideus, hinteres Drittel des m. thyrohyoideus	Hintere Kante des M. sternocleidomastoideus	Mediale Fläche des M. sternocleidomastoideus	Mediale Kante der A. carotis com. und Mm. scaleni
IVa	Kaudojuguläre LK-Gruppe	Unterkante des Ringknorpels	2 cm kranial des Sternum	Kranial vordere Kante des M. sternocleidomastoideus und kaudal Bauch des M. sternocleidomastoideus	Kranial hintere Kante des M. sternocleidomastoideus und kaudal Mm. scaleni	Kranial mediale Fläche des M. sternocleidomastoideus und kaudal laterale Kante des M. sternocleidomastoideus	Mediale Kante der A. carotis com, laterale Kante der Schilddrüse, kranial Mm. Scaleni und kaudal mediale Kante des M. sternocleidomastoideus

Level	Bezeichnung	Begrenzung					
		Kranial	Kaudal	Anterior	Posterior	Lateral	Medial
IVb	Mittlere supraclaviculäre LK-Gruppe	Kaudale Begrenzung Level IVa	Kraniales Ende des Sternum	Innenseite des M. sternocleidomastoideus und Innenseite Klavikula	Kranial Vorderkante der Mm. Scaleni, Lungenspitze, V. brachiocephalica bzw. Truncus brachiocephalicus (rechts) und kaudal A. carotis com. bzw. A. subclavia (links)	Laterale Kante des M. scalenius	Laterale Begrenzung des Level VI und mediale Kante der A. carotis com.
V	Hinteres Halsdreieck	Oberkante des Zungenbein	Ebene direkt unter den transversen zervikalen Halsgefäßen	Hintere Kante des M. sternocleidomastoideus	Vordere Grenze des M. trapezius	Platysma, Haut	M. levator scapulae und kaudal M. scalenius
Va		Oberhalb einer horizontal durch die Unterkante des Ringknorpels gedachten Linie					
Vb		Unterhalb einer horizontal durch die Unterkante des Ringknorpels gedachten Linie					
VIa	LK-Gruppe des vorderen Kompartments	Unterkante Zungenbein bzw. Unterkante Gl. submandibularis	Oberkante Sternum	Haut, Platysma	Vorderfläche der infrahyoidalen Muskulatur	Vorderkante der beiden Mm. Sternocleidomastoidei	-
VIb	LK-Gruppe des vorderen Kompartments	Unterkante Schildknorpel	Oberkante Sternum	Hintere Fläche der infrahyoidalen Muskulatur	Vorderfläche Larynx, Schilddrüse und Trachea, M. prevertebralis (rechts) und Ösophagus (links)	A. carotis com. beidseits	Laterale Fläche der Trachea und Ösophagus (kaudal)
VIIa	Retropharyngeale LK-Gruppe	Oberkante C1, harter Gaumen	Oberkante Zungenbein	Hinteres Ende des M. constrictor pharyngis med. oder sup.	M. longus capitis und M. longus colli	Mediale Kante A. carotis int.	Linie parallel zur Außenkante des M. longus capiti

Level	Bezeichnung	Begrenzung					
		Kranial	Kaudal	Anterior	Posterior	Lateral	Medial
VII b	Retro-styloide LK-Gruppe	Schädelbasis (Foramen jugulare)	Obere Begrenzung Level II	Hinterkante des prestyloidalen parapharyngealen Raums	Schädelbasis	Proc. Styloideus, unterer Parostispol	Mediale Kante A. carotis int.
VIII	Parotidale LK-Gruppe	Arcus zygomaticus, äußerer Gehörgang	Angulus mandibulae	Hinterrand des Ramus mandibulae und laterale Hinterkante des M. masseter und medial M. pterygoideus med.	Lateral Vorderkante des M. sternocleidomastoideus und medial hinterer Bauch des M. digastricus	SMAS-Schicht in subkutaner Hautschicht	Processus styloideus und M. styloideus
IX	Bucco-faciale LK-Gruppe	Unterkante der Orbita	Unterkante der Mandibula	SMAS-Schicht in subkutaner Hautschicht	Vorderkante des M. masseter und Fettkörper der Wange	SMAS-Schicht in subkutaner Hautschicht	M. buccinator
Xa	Retroauriculäre LK-Gruppe	Oberkante des äußeren Gehörgangs	Mastoidspitze	Kaudal Vorderkante des Mastoid und kranial das hintere Ende des äußeren Gehörgangs	Vordere Grenze der occipitalen Lymphknoten	Subcutane Hautschicht	Kaudal M. splenius capitis und Kranial Os temporalis
	Occipitale LK-Gruppe	Protuberantia occipitalis externa	Obere Grenze von Level	Hinterkante des M. sternocleidomastoideus	Vorderkante des M. trapezius	Subcutane Hautschicht	M. splenius capitis

Tab. 2: Klassifikation der Lymphknotengruppen des Halses nach den anatomischen Strukturlinien (Grégoire et al., 2013)

2.4 Lymphabflusswege und mögliche Metastasierungswege

Aufgrund der physiologischen Drainagewege der Lymphe besteht die Möglichkeit in Abhängigkeit der Primärtumorlokalisation den wahrscheinlichen Sitz okkulturer Metastasen vorherzusagen (Werner, Dunne, & Myers, 2003), andersherum kann man jedoch auch vom Sitz der Metastasen auf den wahrscheinlichsten Primarius schließen.

Die Metastasierung des Malignen Melanoms zum Beispiel erfolgt lymphogen lokoregionär je nach Ursprungsort. Das Abflussgebiet wird grob mithilfe einer gedachten Linie durch den äußeren Gehörgang in zwei Bereiche geteilt. Melanome dorsal der Linie drainieren bevorzugt in die retroaurikulären und okzipitalen LK, Melanome anterior dieser Linie drainieren über die LK der Gl. parotis und/oder der Fazialis-LK in die zervikalen Lymphabflusslevel (Byers, 1998; Schmalbach, Johnson, & Bradford, 2006). Die Drainage aus dem zentralen Gesichtsbereich, dem mittleren Stirn- und Glabellabereich erfolgt bilateral über die Fazialis-LK nach zervikal (Wiener, Uren, & Thompson, 2014). Zusätzlich gibt es beim malignen Melanom In-transit-Metastasen, lokoregionäre Metastasen der Haut oder Subkutis, welche mehr als 2 cm vom Primarius entfernt liegen, nicht jedoch jenseits der regionären LK.

Auch das Merkelzell-Karzinom metastasiert lymphogen lokoregionär passend zu seinem Ursprungsort. Die Prognose verschlechtert sich mit einer bereits klinisch zu erfassenden lymphogenen Metastasierung. Bei einem Fünftel der Patienten ist dies bereits bei der Primärdiagnose der Fall (Knopf, Bas, Hofauer, Mansour, & Stark, 2017).

Im Folgenden werden nach Level geordnet die einzelnen Lymphabflusswege mit möglichen verschiedenen Primärtumoren aufgeführt (Grégoire et al., 2013).

Level Ia

In das Level Ia drainiert die Lymphe aus dem Bereich der mittleren Unterlippe, der Haut im Bereich des Kinns, der Zungenspitze und des vorderen Mundbodens.

In diesem Level finden sich vor allem Metastasen von Mundbodenkarzinomen, vorderen Zungenkarzinomen, Karzinomen im Bereich des vorderen unteren Alveolarkamms sowie Unterlippenkarzinome.

Level Ib

In dieses Level drainieren die Lymphbahnen aus der submentalen LK-Gruppe, der unteren Nasenhöhle, der harte und weiche Gaumen, der obere und untere Alveolarkamm, die Wange, Ober- und Unterlippe sowie der größte Teil der vorderen Zunge.

Hier finden sich vor allem Metastasen von Mundhöhlenkarzinomen, Karzinome aus dem Bereich der vorderen Nasenhöhle, Karzinome von Weichteilstrukturen des Mittelgesichts und Karzinome der Gl. submandibularis.

Level II

Das Level II, auch als kraniale juguläre LK-Gruppe bezeichnet, erhält Lymphe aus dem Gesicht, der Gl. parotis sowie aus den submandibulären, submentalen und retropharyngealen LK-Gruppen. Hervorzuheben ist hier der unter dem M. sternocleidomastoideus, im Bereich der Carotis-Bifurkation und der Kreuzungsstelle der V. jugularis interna und dem M. omohyoideus liegende Küttner-LK. Diese LK können bis zu 1,5 cm vergrößert sein, gelten jedoch nicht primär als malignitätssuspekt (Bryson, Shah, Srinivasan, & Mukherji, 2012). Zusätzlich drainieren in das Level II die gesammelten Lymphbahnen aus der Nasenhöhle, dem Pharynx, dem Larynx, dem äußeren Gehörgang, dem Mittelohr sowie der Gll. sublinguales und Gl. submandibularis.

Hier findet man besonders häufig Metastasen von Karzinomen aus dem Bereich der Nasenhöhle, der Mundhöhle, von Naso-, Oro-, Hypopharynx- oder Larynxkarzinomen und Karzinome der großen Speicheldrüsen. Metastasen von Oro- oder Nasopharynxkarzinomen liegen bevorzugt im Level IIb, weniger häufig metastasieren Mundhöhlen-, Larynx- oder Hypopharynxkarzinome in das Level IIb.

Um die Standardisierung der Terminologie für Kliniker und Forscher gleichermaßen zu erleichtern, gibt die *American Head and Neck Society* in Zusammenarbeit mit dem *Committee for Head and Neck Surgery and Oncology of the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* die Empfehlung, die Grenze zum Level IIA als eine gedachte vertikale Linie am posterioren Ende der Gl. submandibularis zu definieren. Diese Empfehlung wird international anerkannt.

Für Radiologen zählen somit LK anterior bzw. medial dieser Linie zum Level I, wohingegen LK posterior bzw. lateral der Linie zum Level II gezählt werden. LK, die die Grenze überschreiten, werden zu dem Level gezählt, auf welchem mehr als die Hälfte des LK-Volumens liegt. Chirurgen wählen bei einer ND die Faszie, welche am hinteren Pol der Gl. submandibularis liegt (Robbins et al., 2008).

Level III

Level III nimmt die Lymphe aus den Level II und V auf und teilweise Lymphe der retropharyngealen, praetrachealen und paratrachealen LK-Gruppen. Der Lymphabfluss des Zungengrundes, der Tonsillen, des Larynx, des Hypopharynx und der Gl. thyroidea erfolgt in das Level III.

In das Level III metastasieren vor allem Mundhöhlen-, Naso-, Oro-, Hypopharynx- und Larynxkarzinome.

Level IVa

Hauptsächlich drainieren die Level III und IV in das Level IVa, teils die retropharyngealen, praetrachealen und paratrachealen LK-Gruppen. Darüber hinaus nimmt das Level IVa die gesammelte Lymphe aus dem Hypopharynx, dem Larynx und der Gl. thyroidea auf.

Ein hohes Risiko für Metastasen in diesem Level besteht für Karzinome des Hypopharynx, Larynx, der Gl. thyroidea sowie des oberen Ösophagus.

Level IVb

Level IVb erhält Lymphe aus dem Level IVa und teils von den retropharyngealen, praetrachealen und paratrachealen LK-Gruppen. Auch die gesammelte Lymphe aus dem Hypopharynx, Oesophagus, Larynx, der Trachea und der Gl. thyroidea drainieren ins Level IVb.

In das Level IVb metastasieren bevorzugt Hypopharynxkarzinome, subglottische Larynxkarzinome, Karzinome der Trachea, der Gl. thyroidea und des oberen Ösophagus.

Level V (Level Va und Vb)

Das Level V erhält Lymphe der occipitalen und retroauriculären LK-Gruppen. Ebenso drainieren hierhin die occipitale und parietale Kopfhaut, die Haut der seitlichen und hinteren Schulter, der Nasopharynx, Oropharynx und die Gl. thyroidea.

Metastasen von Karzinomen des Nasopharynx, Oropharynx und der Gl. thyroidea finden sich vor allem in diesem Level. LK in diesem Level sind darüber hinaus häufig mit Hautkarzinomen aus dem Bereich der hinteren Kopfhaut vergesellschaftet.

Level Vc

Das Level Vc erhält die Lymphe aus dem hinteren Halsdreieck (Level Va und Vb).

Häufig finden sich hier Metastasen von Nasopharynxkarzinomen.

Level VI

Das Level VI erhält Lymphe aus dem vorderen Mundboden, der Zungenspitze, der Unterlippe, der Gl. thyroidea, dem glottischen und subglottischen Larynx, dem Hypopharynx und dem oberen Ösophagus. Als Delphi-LK werden die präthyreoidale LK bezeichnet. Sie haben in der Diagnostik und Prognose der Schilddrüsenkarzinome eine wesentliche Bedeutung (Dy, Shaha, & Tuttle, 2017).

Karzinome aus dem vorderen Mundboden, der Zungenspitze, der Unterlippe, der Gl. thyroidea, dem glottischen und subglottischen Larynx, dem Hypopharynx und dem oberen Ösophagus metastasieren bevorzugt in das Level VI.

Level VIIa

Die retropharyngealen LK erhalten Lymphe aus der Schleimhaut des Nasopharynx, der Tuba auditiva und des weichen Gaumens.

Metastasen in diesem Level sind häufig durch Nasopharynxkarzinome, Karzinome im Bereich der Pharynxhinterwand sowie Oropharynxkarzinome, besonders der Fossa tonsillaris und des weichen Gaumens, verursacht.

Level VIIb

Die retro-styloideale LK-Gruppe erhält Lymphe aus der Schleimhaut des Nasopharynx.

Vor allem Nasopharynxkarzinome metastasieren in dieses Level sowie Kopf-Hals-Tumoren mit Infiltration des oberen Level II.

Level VIII

Die parotideale LK-Gruppe erhält Lymphe aus dem Bereich der frontalen und parietalen Kopfhaut, den Augenlidern, der Konjunktiva, der Ohrmuschel, dem äußeren Gehörgang, der Paukenhöhle, der Nasenhöhle, der Nasenwurzel, dem Nasopharynx und der Tuba auditiva.

Karzinome aus der frontalen und parietalen Kopfhaut, den Augenlidern, der Konjunktiva, der Ohrmuschel, dem äußeren Gehörgang, der Paukenhöhle, der Nasenhöhle, der Nasenwurzel, dem Nasopharynx und der Tuba auditiva metastasieren bevorzugt in dieses Level - vor allem aber Karzinome der frontalen und parietalen Kopfhaut, der Augenhöhle, des äußeren Gehörgangs, der Nasenhöhle und der Gl. parotis.

Level IX

In die bucco-faciale LK-Gruppe drainiert die Lymphe aus dem Bereich der Nase, der Augenlider und der Wangen.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Metastasen von Hautkarzinomen im Bereich des Gesichts und der Wangenschleimhaut.

Level Xa

Die retroauriculäre LK-Gruppe erhält Lymphe aus der Rückseite der Ohrmuschel, dem äußeren Gehörgang und der benachbarten Kopfhaut.

Die LK in diesem Bereich können vor allem Metastasen von Hauttumoren aus den Bereichen der Rückseite der Ohrmuschel, dem äußeren Gehörgang und der benachbarten Kopfhaut enthalten.

Level Xb

Die LK aus diesem Level erhalten Lymphe aus dem Bereich der Haar tragenden hinteren Kopfhaut.

Vor allem Metastasen von Hauttumoren aus dem occipitalen Bereich finden sich hier.

Glottische Strukturen sind wenig lymphatisch drainiert, was eine Metastasierung selten macht. Bei ausgedehnten Prozessen, die die stimmbildende Muskulatur betrifft, können sie in die Level II, IV und VI drainieren. Subglottische Strukturen drainieren primär lateral in die Level III und IV (Bryson et al., 2012).

2.5 Zervikale Lymphadenopathie

2.5.1 Definition

Die zervikale LAP beschreibt eine Vergrößerung der Hals-LK von 1 cm und mehr im Durchmesser. Dabei wird, neben lokalisierter und generalisierter LAP, auch nach der Dauer der Schwellung unterschieden (Sambandan & Christeffi Mabel, 2011):

- akute LAP bis zu 2 Wochen
- subakute LAP 2 - 6 Wochen
- chronische LAP ab 6 Wochen.

Eine zervikale LAP kann uni- oder bilateral auftreten.

2.5.2 Differentialdiagnosen

Die zervikale LAP stellt ein unspezifisches Symptom dar, das auf Grund einer Vielzahl von Erkrankungen auftreten kann (Ferrer, 1998).

Das Spektrum der Differentialdiagnosen ist somit sehr umfassend. Die Gründe für eine zervikale LAP reichen von reaktiv entzündlichen Ursachen über granulomatöse Entzündungen, welche z.B. durch eine Sarkoidose oder eine

Wegener-Granulomatose oder eine Infektion mit Mycobakterien hervorgerufen werden, bis hin zu Metastasen von Haut- oder Weichteilkarzinomen, malignen Melanomen und hämatologischen Prozessen. Zu den häufigeren Differentialdiagnosen zählen mehr als 50 Erkrankungen.

Ihrer Genese entsprechend können Lymphadenopathien mithilfe des im Englischen verwendeten Mnemonik „MIAMI“ untergliedert werden:

- **M**alignancies *Maligne Erkrankungen*
- **I**nfectious Diseases *Infektiöse Erkrankungen*
- **A**utoimmune Disease *Autoimmunerkrankungen*
- **M**iscellaneous/unusual Disease *Verschiedenes/Ungewöhnliche
Erkrankungen*
- **I**atrogenic Reason *Iatrogene Ursachen.*

Eine Übersicht über das differenzialdiagnostische Spektrum zeigt **Tabelle 3**.

		Pathogenese	Differentialdiagnose
Metastatisch bedingte LAP		Nicht hämatologische Neoplasien	Malignome
Lymphatisch bedingte LAP	Maligne	Hämatologische Neoplasien	Akute myeloische Leukämie Akute und chronische lymphatische Leukämie Hodgkin-Lymphom Langerhans-Zell-Histiozytose Myeloproliferative Erkrankungen Non-Hodgkin-Lymphome
	Infektiös	reaktiv	Akute und chronische Lokalinfekte mit regionärer LK-Schwellung
		bakteriell	Atypische Mykobakterien Bakterielle Sepsis Bruzellose Diphtherie Katzenkratzkrankheit Lepra Listeriose Lues Lymphogranuloma inguinale (venereum) Okuläre Chlamydieninfektionen (Trachom, Einschlusskörperkonjunktivitis) Pest Pulmonale Chlamydieninfektionen (Omithose/Psittakose; Chlamydienpneumonie) Salmonellosen Staphylokokkeninfektionen Streptokokkeninfektionen Tuberkulose Tularämie Ulcus molle (weicher Schanker) Yersiniose
		Mykose	Aktinomykose Blastomykose Histoplasmose Kokzidioidomykose Parakokzidioidomykose
		Nematoden	Filariosen
		Parasitär	Malaria Schistosomiasis Trypanosomiasis
		Protozoen	Leishmaniose (Kala-Azar) Toxoplasmose Trypanosomiasis

		Pathogenese	Differentialdiagnose
Lymphatisch bedingte LAP	Infektiös	Rickettsien	Rickettsia tsutsugamushi Rickettsienpocken
		Viral	Adenoviren Epidemische Keratokonjunktivitis Epstein-Barr Exanthema subitum Herpes simplex Herpes zoster HIV-1- und HIV-2-Infektionen Humanes Herpesvirus 6 Influenza Masern Mumps Röteln Virushepatitis Zytomegalie
	Autoimmun		Dermato- und Polymyositis Juvenile rheumatoide Arthritis Lupus erythematoses Rheumatoide Arthritis Sjögren-Syndrom Still-Syndrom
	Miscellaneous <i>Verschiedenes/ ungewöhnliche Ursachen</i>		Morbus Castleman (angiofollikuläre LK-Hyperplasie) Dermatopathische Lymphadenopathie (Pautrier-Woringer-Syndrom) Fremdkörperreaktionen Kawasaki-Syndrom Kikuchi-Syndrom Lymphomatoide Granulomatose (EBV-assoziierte Lymphoproliferation) Sarkoidose Thyreoiditiden
	Iatrogen		Medikamente Serum-Krankheit (z.B. Impfungen) Postoperativ

Tab. 3: Differentialdiagnosen der zervikalen Lymphadenopathie (Bazemore & Smucker, 2002; Gaddey & Riegel, 2016; Jung & Trümper, 2008). In dieser Tabelle wurde zusätzlich zur MIAMI-Klassifikation die Differenzierung zwischen metastatisch und lymphatisch bedingter LAP aufgenommen.

Am häufigsten handelt es sich bei der zervikalen LAP um eine sich selbstlimitierende virale Infektion (Richner & Laifer, 2010). Eine unerklärte LAP, ohne Zeichen auf eine ernsthafte Erkrankung oder Malignität, kann aus oben genanntem Grund über einen Monat beobachtet werden, bevor weitere Diagnostik durchgeführt werden sollte (Bazemore & Smucker, 2002).

Einen Überblick über die statistische Verteilung einiger Differentialdiagnosen der zervikalen LAP gibt **Tabelle 4** (Han et al., 2018).

	Differentialdiagnosen	Häufigkeit
Maligne LAP (70 %)	Lymphome	6 %
	Metastasen	64 %
	-Bronchialkarzinom	24 %
	-Nasopharynxkarzinom	12 %
	-Brustkrebs	5 %
	-Ösophaguskarzinom	4 %
	-Schilddrüsenkarzinom	3 %
	-Gastrointestinale Karzinome	2 %
	-Gebärmutterhalskrebs	1 %
	Andere maligne Tumoren	2 %
	CUP	8 %
Benigne LAP (28 %)	Reaktive Lymphadenopathie	13 %
	Tuberkulose	10 %
	Normaler LK	2 %
	Granulomatöse Entzündung	2 %
	Nekrotisierende Lymphadenitis	1 %

Tab. 4: Ausgewählte Differentialdiagnosen mit einer Prävalenz über 1 % der zervikalen LAP mit statistischer Verteilung (Han et al., 2018)

60 % Prozent aller Patienten mit einer extrapulmonalen Tuberkulose zeigen eine zervikale LAP (Richner & Laifer, 2010). In der Literatur wird als zweithäufigste Ursache für eine benigne zervikale LAP die Tuberkulose mit 30 % aufgeführt (Han et al., 2018). Daher sollte bei Betroffenen, welche aus Tuberkulose-Endemie-Gebieten stammen, eine Tuberkuloseinfektion ausgeschlossen werden.

Infektions- oder Autoimmunerkrankungen, wie eine atypische Mykobakteriose, Katzenkratz-Krankheit, Toxoplasmose, Kikuchi's Lymphadenitis, Sarkoidose oder Kawasaki-Syndrom, können zu einer persistierenden LAP über mehrere Monate führen. Differentialdiagnostisch muss hierbei aber auch an ein neoplastisches Geschehen gedacht werden (Bazemore & Smucker, 2002). Vor allem supraclavikulär vergrößerte LK erhöhen den Malignitätsverdacht (Bazemore & Smucker, 2002). Bei den über 40 - jährigen Patienten liegt das Risiko für einen malignen Prozess sogar bei 90 % (Mohseni, 2014).

Die infektiöse Mononukleose (Epstein-Barr-Virus, EBV) betrifft Patienten aller Altersklassen. Männliche Patienten sind epidemiologisch überrepräsentiert. Im Anschluss an die Infektion weist der Patient einen positiven IgG Antikörper-Titer gegen EBV auf. 90 % der Erwachsenen weltweit haben eine positive EBV-Serologie. Es zeigen jedoch nur 25 - 30 % der Erwachsenen bis 30 Jahre nach einer EBV-Infektion auch klinische Symptome (Richner & Laifer, 2010).

Hodgkin Lymphome (HL) äußern sich meist als schmerzlose LAP. Oftmals ist diese zervikal oder supraclavikulär lokalisiert (Townsend & Linch, 2012). Meist sind

Männer betroffen. Ein Auftreten vor dem zehnten Lebensjahr ist selten. Non-Hodgkin Lymphome (NHL), als vierthäufigste Malignitätsursache bei Männern weltweit (Prävalenz 6,1 %), müssen differentialdiagnostisch ebenso berücksichtigt werden (Mohseni, 2014).

Kopf-Hals-Tumoren stellen die sechsthäufigste Malignomursache weltweit dar. Meist handelt es sich hierbei um Plattenepithelkarzinome (HNSCC) (Spence, Bruce, Yip, & Liu, 2016). Neben den wohl bekannten Risikofaktoren wie „Rauchen“ und „Alkohol“, spielt die Assoziation mit dem Vorhandensein von Humanen Papillomviren (HPV) eine immer größer werdende Rolle. Im Jahr 2008 wurden 85.000 oropharyngeale Plattenepithelkarzinome weltweit gezählt, davon waren schätzungsweise 22.000 HPV-positiv (Aldalwg & Brestovac, 2017). HPV-assoziierte Tumoren sind meist kleiner und weniger gut differenziert als nicht infizierte LK mit einer höheren Inzidenz von zervikalen LK-Metastasen (Spence et al., 2016).

Zervikale Plattenepithelkarzinommetastasen ohne bekannten Primarius (CUP-Syndrom) treten der Literatur zufolge mit 1 - 4 % der gesamten Kopf-Hals-Tumoren (Galloway & Ridge, 2015) auf. Metastasen liegen in diesen Fällen überwiegend in der jugulo-digastrischen und medio-jugularen LK-Gruppe. Klassischerweise zählen zur Evaluation eines CUP-Syndroms die genaue HNO-ärztliche

Untersuchung mit fiberoptischer Laryngoskopie sowie Nasopharyngoskopie, ergänzt durch bildgebende Verfahren wie CT oder MRT, und anschließend eine Panendoskopie mit Biopsien und TE (Miller et al., 2008).

Im Rahmen der Aufarbeitung wird bei den betroffenen Patienten meist ein Primärtumor im Bereich der Tonsillen, im Zungengrund oder Nasopharynx diagnostiziert (Teymoortash & Werner, 2012).

2.6 Diagnostische Grundlagen

2.6.1 Konventionelle Sonographie

Ein Großteil der LK im Kopf-Hals-Bereich liegt an der Oberfläche. Die Sonographie ist daher ein wichtiger Bestandteil der Diagnosestellung bei der zervikalen LAP.

Zur ultrasonographischen Darstellung der Hals-LK werden lineare Schallköpfe zwischen 7 MHz und 18 MHz verwendet. Schallköpfe mit einer höheren Frequenz bieten zwar eine bessere Auflösung superfiziell gelegener Strukturen, dringen jedoch weniger tief in das Gewebe ein und können somit die Beurteilung erschweren. Mit einem konvexen 5 MHz Schallkopf können tiefer liegende Strukturen, wie zum Beispiel die prävertebrale Muskulatur oder die prävertebralen Gefäße, leichter beurteilt werden. Beim zusätzlichen Einsatz eines Farb-Dopplers lassen sich Gefäße besonders gut darstellen. Darüber hinaus gibt es die Möglichkeit der Power-Doppler-Sonographie. Hierbei handelt es sich um eine Sonderform der Farb-Doppleruntersuchung. Hier werden, anders als bei der konventionellen Methode, nicht Richtung und Geschwindigkeit des Blutflusses dargestellt. Die Farbkodierung entspricht hier dem Energiegehalt des Blutflusses, also der vorhandenen Strömung. Es wird daher nur eine Farbe dargestellt. Diese Einstellung kann für kleine Gefäßstrukturen, wie sie beispielsweise in LK zu finden sind, angewendet werden (Ying & Ahuja, 2003).

2.6.2 Ultraschallgestützte Diagnostik

Im Rahmen der Ultraschall gestützten Diagnostik stehen Verfahren mit oder ohne Histologiegewinnung zur Verfügung. Im Folgenden werden die häufigsten Verfahren aufgeführt.

2.6.2.1 Ultraschall gestützte Diagnostik mit Histologiegewinnung

Neben der konventionellen Ultraschalldiagnostik hat sich die Feinnadelpunktionszytologie (FNAC) etabliert. Es handelt sich um ein schnell durchführbares, nicht schmerzhaftes und auch sicheres Diagnosetool. Darüber hinaus hinterlässt es keine bleibende Narbe und ist zudem kostengünstig (Buley, 1998).

Eine wichtige Rolle der FNAC ist die Abgrenzung eines malignen Lymphoms zur Metastase eines Plattenepithelkarzinoms.

In der Literatur wird die FNAC als Alternative zur Lymphknotenextirpation diskutiert. Balm et al. schlagen die diagnostische Lymphadenektomie nur im Anschluss an eine FNAC mit zweimal negativem Befund vor (Balm, van Velthuysen, Hoebbers, Vogel, & van den Brekel, 2010).

Die Genauigkeit der FNAC wird jedoch besonders in der Lymphomdiagnostik diskutiert. Da bei dieser Tumorform oft maligne und reaktive Bestandteile in

einem LK nebeneinander auftreten können, sind falsch negative Ergebnisse möglich. Neuere Studien zeigen eine niedrige Sensitivität bei der FNAC (Oh et al., 2016). Auch eine Subklassifikation des Lymphoms war nach Diagnosesicherung eines Lymphoms in nur 66 % der Fälle möglich (Frederiksen, Sharma, Casulo, & Burack, 2015), da nicht ausreichend Zellmaterial für eine Typisierung zur Verfügung stand (Morris-Stiff, Cheang, Key, Verghese, & Havard, 2008).

Die Sensitivität, vor allem bei Lymphomen, liegt bei Stanzbiopsien mit bis zu 88 % deutlich höher als bei der Feinnadelaspiration (Oh et al., 2016). Da bei dieser Technik nicht der vollständige Lymphknoten und damit das möglicherweise tumorös entartete Gewebe entnommen wird, besteht ein gewisses Risiko einer Tumor-Streuung. Dies wird in der Literatur als extrem selten beschrieben und liegt bei ca. 0,05 % der Fälle (Voravud et al., 1992). Die Technik stellt in der Praxis keinen Standard zur Diagnosestellung dar. (Shah & Ethunandan, 2016). Ein weiterer Nachteil in der Kopf-Hals-Region ist die Punktionsgefahr aufgrund der in der Umgebung liegenden großen Halsgefäße und Nervenstrukturen.

2.6.2.2 Ultraschall-gestützte Diagnostik ohne Histologiegewinnung

Die Kontrastmittelsonographie (CEUS) wurde vor über zehn Jahren eingeführt. Sie stellt das Perfusions- und Vaskularisationsmuster im Weichgewebe dar und

kann so Aufschluss über den unterschiedlichen Blutfluss von normalem und pathologischem Gewebe geben. Durch die CEUS könnten Veränderungen in der Gefäßarchitektur dargestellt und minderdurchblutete Bereiche als Zeichen einer malignen Infiltration aufgezeigt werden. Die Evaluation von LK mittels dieser Methode ist jedoch limitiert. Bei karzinogener Infiltration der LK zeigt sich eine relativ einheitliche Darstellung mit einer zentripetalen inhomogenen Kontrastmittelanreicherung mit Perfusionsdefekten. Bei Lymphomen ist die Kontrastmittelanreicherung sehr variabel. Meistens zeigt sich eine homogene intensive Kontrastmittelanreicherung, welche eine Unterscheidung zu reaktiv veränderten LK nicht zulässt (Cui, 2013). Daher ist die CEUS als alleiniges Diagnostikum zur Lymphomdiagnostik nicht geeignet (de Stefano et al., 2016).

Die Elastographie stellt ein nicht invasives Verfahren dar, mit dessen Hilfe die Elastizität von Gewebe dargestellt werden kann. Da es bei einer malignen Infiltration zu einer reduzierten Elastizität des betroffenen Gebiets kommt, wird das Verfahren hauptsächlich zur Abgrenzung einer sehr früh umschriebenen malignen Infiltration für Ultraschall gestützte Biopsien genutzt (Cui, 2013).

Zusätzlich kann die Elastographie durch die normale Elastizität von reaktiv vergrößerten LK behilflich sein, gutartige entzündliche Erkrankungen wie z.B. der Sarkoidose von einer malignen Erkrankung abzugrenzen (Cui, 2013).

Die Sensitivität und Spezifität bei der CEUS zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Prozessen hat sich in den letzten Jahren im Vergleich zur

Dopplersonographie verbessert (de Stefano et al., 2016). Dennoch wurde in Studien gezeigt, dass sich ähnliche Durchblutungseigenschaften für einen Lymphom infiltrierten LK und einen reaktiven, entzündlich veränderten LK zeigen - dies schränkt die Aussagekraft der Untersuchung deutlich ein (Cui, 2013). Für die Elastographie haben aktuelle Veröffentlichungen vielversprechende Ergebnisse in der Differenzierung maligner LK gezeigt, wobei das Ergebnis der Untersuchung stark von der Erfahrung des untersuchenden Arztes abhängt (Hofauer et al., 2016). Die Ultraschallgestützte Stanzbiopsie (US-CNB) stellt ebenfalls ein wichtiges und sehr sicheres diagnostisches Hilfsmittel zur Differenzierung benigner und maligner Befunde dar. Es wird eine Sensitivität von 91,6 % und Spezifität von 100 % in der Literatur angegeben (Oh et al., 2016).

2.6.3 Weitere bildgebende Verfahren

Die Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) wird häufig vor einer Panendoskopie eingesetzt, um falsch-positive Ergebnisse aufgrund einer vorangegangenen Biopsie zu vermeiden (Al Kadah et al., 2015). Die Sensitivität und Spezifität ist jedoch nicht besser als die der konventionellen Sonographie (Liao, Lo, Hsu, Wang, & Lai, 2012). Ein FDG-PET kann die Panendoskopie mit Biopsie jedoch nicht ersetzen (Miller et al., 2008). Laut einer Veröffentlichung von Balm et al. aus dem Jahre 2010 scheint das FDG-PET nur bei 25 % der Patienten hilfreich (Balm et al., 2010). In der Primärdiagnostik findet sie

daher keine Anwendung. Eine Ausnahme stellt das maligne Melanom dar. Hier stellt das PET-CT den Standard in der Ausbreitungsdiagnostik ab Stadium III dar (Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) & (DKH), 2018).

Da die oben aufgeführten Verfahren technisch aufwändig und kostenintensiv sind und darüber hinaus eine größere Expertise des Untersuchers erfordern, sind diese auf größere Fachzentren beschränkt. Auf Grund der fehlenden ubiquitären Verfügbarkeit wurden diese bei der Datenerhebung nicht weiter berücksichtigt und sollen nicht Gegenstand dieser Arbeit sein.

2.6.4 Lymphknotenmorphologie

Die LK werden in den jeweiligen Level aufgesucht und bewertet. In der Regel finden sich die meisten Hals-LK in der submandibulären Region (19 - 23 %), in der Parotis-Region (15 - 16 %), in der oberen Halsregion (18 - 19 %) und im hinteren Halsdreieck (35 - 37 %) (Ying & Ahuja, 2003).

Für die sonographische Interpretation von LK haben sich folgende Kriterien bewährt. Nachweisbarkeit eines LK-Hilus, das Perfusionsmuster, der dreidimensionale Aufbau, also die LK-Größe, die Form und die Begrenzung des LKs sowie die Binnenstruktur (Bozzato, 2015).

In **Tabelle 5** werden die sonographischen Merkmale benigner und maligner LK aufgeführt und gegenübergestellt.

Sonographische Merkmale	Benigne Lymphknoten	Maligne Lymphknoten
Größe	Persistierend oder sich minimal verändernd in aufeinander folgenden Untersuchungen	Zunehmend in aufeinander folgenden Untersuchungen
Form	Oval (S/L < 0,5)	Rund (S/L > 0,5)
Begrenzung	Unschärf	Scharf; gesicherte maligne Knoten mit unscharfer Begrenzung sprechen für ein extrakapsuläres Wachstum
Echogener Hilus	Vorhanden	Nicht vorhanden
Echogenität	Hypoechogen	Hyperechogen bei Metastasen des papillären Schilddrüsenkarzinoms, andere maligne Lymphknoten neigen zu Hypoechogenität
Intranodale Struktur	Nicht vorhanden	Üblich in lymphomatösen Knoten
Intranodale Kalzifizierung	Nicht vorhanden	Punktuelle und randständige Kalzifizierung findet sich üblicherweise bei metastatischen Lymphknoten des papillären Schilddrüsenkarzinoms
Intranodale Nekrose	Üblich bei Tuberkulose	Üblich bei metastatischen Lymphknoten des papillären Schilddrüsenkarzinoms und Plattenepithelkarzinomen
Konglomeratbildung	Üblich bei Tuberkulose	Kann bei Patienten mit vorangegangener Bestrahlung des Halses auftreten
Umgebendes Weichteilödem	Üblich bei Tuberkulose	Kann bei Patienten mit vorangegangener Bestrahlung des Halses oder bei malignen Lymphknoten mit extrakapsulärem Wachstum auftreten.
Intranodale Durchblutungseigenschaften	Hilär durchblutet oder scheinbar vaskulär	Periphär oder uneinheitlich durchblutet
Konsistenz	Weich	Hart

Tab. 5: Sonographische Merkmale benigner und maligner Hals-LK (Ying, Bhatia, Lee, Yuen, & Ahuja, 2013)

Die LK der oberen Halsregionen sind etwas größer als die der anderen Regionen. Die Größe variiert mit der Lokalisation, Geschlecht und Alter. Generell sind LK jüngerer Patienten (20 - 39) kleiner, als die LK älterer Patienten (> 40). Dies lässt sich durch die mit dem Alter steigende Infiltration des LK mit Fett erklären. (Ying & Ahuja, 2003). Frühere Studien haben unterschiedliche Grenzwerte für den Maximalwert der kurzen Achse aufgeführt. In einem 2014 veröffentlichten Review von Ying et al. wird der Grenzwert für zervikale LK mit 8 mm angegeben (Ying et al., 2013).

Der LK sollte immer in drei Ebenen gemessen werden. Das Verhältnis der kurzen zur langen Achse (Short-axis-to / long-axis-ratio; S/L-Ratio) liegt bei metastatisch veränderten LK (diese stellen sich eher rund dar) bei mehr als 0,5. Wohingegen die S/L-Ratio bei reaktiv veränderten LK (diese sind eher oval) kleiner als 0,5 ist. Im Kehrwert wird ein ovaler LK mit einem Wert von > 2 als benigne und ein rundlicher LK mit einem Wert von < 2 als maligne bewertet (Solbiati, Osti, Cova, & Tonolini, 2001). Ying et al. weist jedoch in seiner Arbeit auch darauf hin, dass die LK-Form nicht als alleiniges Kriterium herangezogen werden darf. (Ying et al., 2013). Eine Ausnahme stellen submandibuläre und parotideale LK dar, da diese bevorzugt rund sind (Ahuja & Ying, 2005).

Gutartige LK sind meist unscharf begrenzt, wohingegen metastatische LK scharf abgrenzbar sind (Shozushima et al., 1990). Nichtsdestotrotz sei zu erwähnen, dass

auch bei gesichert metastatisch veränderten LK eine unscharfe Begrenzung auftreten kann. Dieser Befund lässt auf ein extrakapsuläres Wachstum schließen, was die Prognose des Patienten verschlechtert (Ying et al., 2013).

Die Beurteilung der Hilusstruktur ist ein zusätzliches Merkmal, welches zur Beurteilung der Dignität herangezogen werden kann. Das Vorhandensein eines echogenen Hilus wird ebenfalls als Kriterium für Gutartigkeit bewertet (Evans, Ahuja, & Metreweli, 1993). Bisherige Studien konnten zeigen, dass etwa 84 - 92 % der gutartigen LK einen echogenen Hilus aufweisen (Vassallo, Wernecke, Roos, & Peters, 1992) (Rubaltelli et al., 1990). In seinem Artikel von 2014 schreiben Ying et al. jedoch, dass auch 4 – 51,5 % der malignen LK einen echogenen Hilus aufweisen können (Ying et al., 2013).

Metastatische LK des papillären Schilddrüsenkarzinoms zeigen meist eine hyperechogene Struktur, wohingegen andere metastatisch veränderten LK hypoechogen im Vergleich zur benachbarten Muskulatur sind (Ying et al., 2013).

Vor allem metastatisch veränderte LK des papillären Schilddrüsenkarzinoms zeigen neben einer intranodalen Kalifizierung des LK auch eine intranodale Nekrose. Letztere findet sich darüber hinaus auch in Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms und auch bei tuberkulösen LK (Ying et al., 2013).

Ausschließlich bei malignen LK zeigt sich eine diffuse Perfusion mit irregulärem Gefäßmuster. Bei einer reaktiven Lymphadenitis zeigt sich eher eine zentral-hiläre

Perfusion. Im Gegensatz dazu sind bei Plattenepithelkarzinommetastasen alle Arten von Perfusionsmustern anzutreffen (P. R. Issing, 1999).

2.7 Ziel der Arbeit

Im Rahmen der Arbeit soll die Patientenpopulation mit einer zervikalen LAP am Klinikum rechts der Isar hinsichtlich der spezifischen Entitäten und deren Korrelation mit morphologischen und demographischen Kriterien untersucht werden. Weiter soll untersucht werden, welche diagnostischen Tools die korrekte Diagnose und Therapie sinnvoll unterstützen können. Anhand der erhobenen Daten wurde ein diagnostischer Algorithmus zur erleichterten Diagnosesicherung erstellt.

3. MATERIAL UND METHODEN

In der Studie wurden Daten von Patienten aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde des Klinikums rechts der Isar, München, welche im Zeitraum von 2009 bis 2014 mit einer LAP vorgestellt wurden, retrospektiv ausgewertet. Neben den elektronisch gespeicherten Daten aus dem SAP-System wurden auch archivierte Unterlagen zur Datenerhebung hinzugezogen.

3.1 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden nur Patienten, welche eine Lymphadenektomie erhalten hatten, sofern

- die LAP länger als zwei Wochen angehalten hatte,
- die Patienten keine Anzeichen für eine akute Infektion im Kopf-/Halsbereich aufwiesen und sich keine Besserung nach einer Therapie mit Cephalosporinen (Cefuroxim 500 mg 1-0-1) und nicht-steroidalen Antirheumatika (Diclofenac 46,5 mg 1-1-1) zeigte,
- eine negative Serologie für lymphotrope Viren (Ebstein Bar Virus, Cytomegalie-Virus, humanes Immundefizienz-Virus, Adenoviren, Herpes Simplex Virus, Mumpsvirus, Masernvirus, Rubella Virus) oder Bakterien (Bartonella henselae, Borrelia burgdorferi, Toxoplasma gondi) vorlag,

- Patienten mit Verdacht auf ein Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC), die einen negativen Panendoskopiebefund aufwiesen. Die Panendoskopie beinhaltete eine beidseitige Tonsillektomie sowie ein histologisches Mapping des Zungengrundes und des Nasopharynx.

3.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit akuter Krebserkrankung oder auffälligem hämatologischem Laborbefund waren von der Studie ausgeschlossen.

3.3 Erhobene Parameter

Die folgenden klinischen Parameter wurden von allen Patienten in Form von pseudoanonymisierten Daten erfasst: Alter, Geschlecht, Noxen-Status (Nikotin- und/oder Alkoholabusus), Zustand nach Radio- oder Chemotherapie, Zustand nach Hautkarzinom oder Lymphom in den letzten fünf Jahren, B-Symptomatik (anhaltendes Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ ohne erkennbare Ursache oder Nachtschweiß oder ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichts über einen Zeitraum von weniger als sechs Monaten), Beschaffenheit und Verschieblichkeit

sowie Dolenz der LK. Darüber hinaus wurden die Komplikationen nach diagnostischer LK-Extirpation erfasst. Pathologien wurden unterteilt in metastatische und lymphatische Erkrankungen.

B-Mode Ultraschall und Duplex-Sonographie wurde für alle Patienten angewendet (S2000, Siemens, Deutschland). Folgende sonographische Parameter wurden von allen Patienten erfasst: Maximale Größe der untersuchten LK in drei Ebenen, die betroffenen Neck Level, die hiläre Vaskularisation in der Duplex-Sonographie, die perlschurartige Anordnung der LK (mehr als drei aneinander liegende LK in einem Neck Level), die Echostruktur (homogen versus inhomogen), Begrenzung und L/S-Ratio der untersuchten LK. Neben elektronisch gespeicherten Daten wurden auch archivierte Sonographie-Befunde mit in die Studie einbezogen. Nicht befundete Sonographiedaten wurden vom Autor nachbefundet.

3.4 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden anhand der beim jeweiligen Patienten gestellten histologischen Diagnose in lymphatische und metastatische Erkrankungen eingeteilt. Anamnestische Daten und erhobene klinische und ultrasonographische Befunde wurden deskriptiv beschrieben.

Zur Erstellung des diagnostischen Algorithmus wurden stetige Parameter nach Überprüfung der Normalverteilung mittels des unabhängigen T-Tests auf Unterschiede bezüglich der beiden Gruppen untersucht. Die Auswertung binärer Parameter erfolgte mit dem Fisher-Test. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant bewertet.

Parameter mit statistisch signifikantem Unterschied wurden in den Algorithmus einbezogen.

Die Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) und der Youden-Test wurde genutzt, um optimale Cut-off Werte zur Differenzierung zwischen lymphatischen und metastatischen Erkrankungen für kontinuierliche Variablen festzulegen. Anschließend wurden diese in den diagnostischen Algorithmus aufgenommen.

Der diagnostische Algorithmus wurde als Baum mit ja/nein-Pfaden erstellt. Die zur Differenzierung zwischen lymphatischer und metastatischer Erkrankung statistisch signifikanten, anamnestischen, epidemiologischen und ultrasonographischen Daten wurden inkludiert. Aus den jeweiligen Antworten wurde ein Score erstellt. Bei Beantwortung der Frage mit „JA“ wurde der Parameter mit einem Punkt bewertet, bei „NEIN“ mit null Punkten. Ein Wert kleiner drei wurde als hinweisend für eine metastatische Erkrankung festgelegt.

Die Sensitivität und Spezifität sowie der positive und negative prädiktive Wert des in der Studie vorgeschlagenen diagnostischen Algorithmus wurden mit einer Vier-Felder-Tafel ermittelt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Graph Pad Prism 7.

4. ERGEBNISSE

Insgesamt wurden die Daten von 300 Patienten erhoben. In die Studie mit einbezogen wurden 262 Patienten aus den Jahren 2009 bis 2014.

Mittels der histologischen Untersuchung einer LK-Biopsie wurden lymphatische Erkrankungen bei 75 % der Patienten (n = 196) und metastatische Erkrankungen bei 25 % der Patienten (n = 66) diagnostiziert. Bei 40,1 % der Patienten wird die LAP durch eine benigne Erkrankung verursacht. Die überwiegende Mehrheit (n = 86 / 32,8 %) der Patienten weist eine reaktiv entzündliche Erkrankung auf. Nur 6,5 % (n = 17) leiden an einer spezifischen entzündlichen Erkrankung, welche eine weiterführende systemische Therapie notwendig macht. Neun hatten eine Infektion mit Mykobakterien und acht eine Sarkoidose. Zwei (0,8 %) leiden unter einer histiozytär nekrotisierende Lymphadenitis (Kikuchi-Syndrom). Bei der Mehrzahl der Patienten (n = 157 / 59,9 %) wird eine Neoplasie diagnostiziert. Bei 25 % (n = 66) der Patienten handelt es sich um eine metastatische Infiltration des LK, bei 34,7 % (n = 91) wird ein Lymphom diagnostiziert.

Die genaue Auflistung der einzelnen Diagnosen wird in **Tabelle 6** gezeigt.

Diagnose	Anzahl (n)	Anteil (%)
Lymphatische Erkrankungen	196	74,8
Reaktiv inflammatorisch	86	32,8
Mykobakterielle Infektion	9	3,4
Kikuchi-Erkrankung	2	0,8
Sarkoidose	8	3,1
Hodgkin-Lymphom	23	8,8
Non-Hodgkin-Lymphom	67	25,6
Multiples Myelom	1	0,4
Metastatische Erkrankungen	66	25,2
Plattenepithelkarzinom Kopf-Halsbereich	38	14,5
Adenokarzinom	8	3,1
Mukoepidermoidkarzinom	2	0,8
Neuroendokrines Karzinom	2	0,8
Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom	1	0,4
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	2	0,8
Medulläres Schilddrüsenkarzinom	1	0,4
Urothelkarzinom	2	0,8
Malignes Melanom	8	3,1
Sarkom	1	0,4
Seminom	1	0,4

Tab. 6: Differentialdiagnosen der zervikalen Lymphadenopathie

Die Komplikationsrate nach einer chirurgischen LK-Extirpation war generell gering. Ein Patient zeigte eine temporäre Schwäche (0,3 %) und einer eine dauerhafte Verletzung des *Ramus marginalis mandibulae* (0,3 %). Ein Patient zeigte eine temporäre Schwäche des *Nervus hypoglossus* (0,3 %). Bei einem Patienten

wurde eine Chylusfistel diagnostiziert, welche unter konservativer Therapie remittierte (0,3 %). Vier Patienten mussten auf Grund einer lokalen Nachblutung nochmals operiert werden (1,5 %).

4.2 Klinische Parameter

Das mittlere Alter für lymphatische Erkrankungen lag bei 48 Jahren. Die Patienten waren zwischen 5 und 98 Jahre alt. Für metastatische Erkrankungen lag das Durchschnittsalter bei 64 Jahren. Die Patienten waren zwischen 38 und 86 Jahren alt.

Aus der Gruppe der Patienten mit einer lymphatischen Erkrankung waren 49 % (n = 96) männlich und 51 % (n = 100) weiblich.

Aus der Gruppe der Patienten mit einer metastatischen Erkrankung waren 69,7 % (n = 46) männlich und 30,3 % (n = 20) weiblich.

Aus der Gruppe der lymphatischen Erkrankungen hatte kein Patient ein vorbeschriebenes Karzinom der Haut. In der Gruppe der metastatischen Erkrankungen war bei 25,8 % (n = 17) ein Karzinom der Haut vorbeschrieben.

Aus der Gruppe der metastatischen Erkrankungen hatte kein Patient ein vorbeschriebenes Lymphom in der Anamnese. In der Gruppe der lymphatischen Erkrankungen war bei 10,2 % (n = 20) ein Lymphom vorbeschrieben.

Eine B-Symptomatik zeigte sich bei 7,7 % (n = 15) der Patienten mit einer lymphatischen Erkrankung. Keiner der Patienten mit einer metastatischen Erkrankung gab anamnestisch eine B-Symptomatik an.

14,3 % (n = 28) der Patienten mit einer lymphatischen Erkrankung hatte eine positive Anamnese bezüglich Alkohol- und/oder Nikotinabusus. Bei Patienten mit einer metastatischen Erkrankung lag der Wert bei 30,3 % (n = 20).

Einen dolenten LK-Befund zeigten 16,3 % (n = 32) der Patienten mit einer lymphatischen Erkrankung. 10,6 % (n = 7) der Patienten mit einer metastatischen Erkrankung gaben einen dolenten LK an.

Tabelle 7 zeigt eine tabellarische Zusammenfassung der oben beschriebenen Daten mit den dazugehörigen p-Werten. Die statistisch signifikanten Parameter wurden mit einem Stern (*) markiert.

	Lymphatische Erkrankungen	Metastatische Erkrankungen	P Value
Anzahl der Patienten	196	66	
Klinische Parameter			
Alter in Jahren, Mittelwert (Bereich)	48,09 (5-98)	64,02 (38-86)	< .0001*
positive Anamnese für früheren Hauttumor, Anzahl (%)	0	17 (25,8)	< .0001*
positive Anamnese für früheres Lymphom, Anzahl (%)	20 (10,2)	0	.0052*
B-Symptomatik, Anzahl (%)	15 (7,7)	0	.0146*
Geschlecht, Anzahl (%)			
-männlich	96 (49)	46 (69,7)	.0042*
-weiblich	100 (51)	20 (30,3)	.0042*
Alkohol und/oder Nikotinabusus, Anzahl (%)	28 (14,3)	20 (30,3)	.0012*
Lokaler Schmerz, Anzahl (%)	32 (16,3)	7 (10,6)	.32

Tab. 7: Klinische Parameter mit p-Werten. Statistisch signifikante Parameter wurden mit einem Stern (*) markiert.

4.3 Sonographische Parameter

Bei 23,5 % (n = 46) der Patienten mit einer lymphatischen Erkrankung und bei 6 % (n = 4) der Patienten mit einer metastatischen Erkrankung lag ein bilateraler LK-Befund vor.

Die L/S-Ratio lag im Mittel bei 2,1 für lymphatische und bei 1,7 für metastatische Erkrankungen.

Eine perlschnurartige Anordnung der LK fand sich bei 17,9 % (n = 35) der Patienten mit einer lymphatischen Erkrankung, jedoch bei keinem Patienten mit einer metastatischen Erkrankung.

Eine hiläre Vaskularisation konnte bei 23 % (n = 45) der Patienten mit einer lymphatischen Erkrankung nachgewiesen werden. Der Wert für Patienten mit einer metastatischen Erkrankung lag bei 1,5 % (n = 1).

4,6 % (n = 9) der Patienten mit einer lymphatischen Erkrankung zeigten in der Sonographie einen LK mit inhomogener Echostruktur. Bei Patienten mit einer metastatischen Erkrankung war dies bei 13,7 % (n = 9) der Fall.

Einen LK mit hypoechogener Echostruktur in der Sonographie zeigten 30,6 % (n = 60) der Patienten mit einer lymphatischen Erkrankung. Bei Patienten mit einer metastatischen Erkrankung waren dies 21,2 % (n = 14).

4,1 % (n = 8) der Patienten mit einer lymphatischen Erkrankung zeigten in der Sonographie einen LK mit hyperechogener Echostruktur. Bei Patienten mit einer metastatischen Erkrankung traf dies bei 6 % (n = 4) zu.

Die maximale Größe der LK lag bei den lymphatischen Erkrankungen im Mittel bei 24,39 mm, die Werte lagen zwischen 8,0 mm und 100,0 mm. Bei den metastatischen Erkrankungen lag der Mittelwert der maximalen LK-Größe bei 24,89 mm mit Werten zwischen 6,0 mm und 54,4 mm.

Tabelle 8 zeigt eine tabellarische Zusammenfassung der oben beschriebenen Daten mit den dazugehörigen p-Werten. Die statistisch signifikanten Parameter wurden mit einem Stern (*) markiert.

	Lymphatische Erkran-	Metastatische Erkrankungen	P Value
Anzahl der Patienten	196	66	
Sonographische Parameter			
Bilateralität, Anzahl (%)	46 (23,5)	4 (6)	.0011*
L/S-Ratio, Mittelwert (range)	2,1 (1-8,3)	1,7 (1-2,9)	.0353*
Perlschnurartige Anordnung, Anzahl (%)	35 (17,9)	0	< .0001*
Hiläre Vaskularisation, Anzahl (%)	45 (23)	1 (1,5)	< .0001*
Periphere oder abnorme Durchblutung, Anzahl (%)	171 (76,7)	65 (98,5)	< .0001*
Echostruktur, Anzahl (%)			
-inhomogen	9 (4,6)	9 (13,7)	.0211*
-hypoechoogen	60 (30,6)	14 (21,2)	.1575
-hyperechoogen	8 (4,1)	4 (6)	.5043
Maximale Größe in mm, Mittelwert (Bereich)	24,39 (8-100)	24,89 (6-54,4)	.8143

Tab. 8: Sonographische Parameter mit p-Werten. Statistisch signifikante Parameter wurden mit einem Stern (*) markiert.

Ein pathologischer LK-Befund fand sich in 25,5 % (n = 50) der Patienten mit lymphatischer Erkrankung und bei 10,6 % (n = 7) der Patienten mit metastatischer Erkrankung im Level I.

Im Level II lagen die Werte für Patienten mit lymphatischer Erkrankung bei 51 % (n = 100) und bei 47 % (n = 31) für Patienten mit metastatischer Erkrankung.

Für Patienten mit lymphatischer Erkrankung lag der Wert für das Vorliegen eines pathologischen LKs in Level III bei 38,3 % (n = 75) und für metastatische Erkrankungen bei 27,3 % (n = 18).

Im Level IV fanden sich bei 32,7 % (n = 64) der Patienten mit lymphatischer Erkrankung pathologische LK, bei Patienten mit metastatischer Erkrankung lag der Wert bei 34,8 % (n = 23).

Ein pathologischer LK-Befund fand sich in 16,3 % (n = 32) der Patienten mit lymphatischer Erkrankung und bei 27,3 % (n = 18) der Patienten mit metastatischer Erkrankung im Level V.

0,01 % (n = 2) der Patienten mit einer lymphatischen Erkrankung wiesen in Level VI einen pathologischen LK-Befund auf, 3 % (n = 2) waren dies bei Patienten mit einer metastatischen Erkrankung.

Für Patienten mit lymphatischer Erkrankung lag der Wert für das Vorliegen eines pathologischen LKs in Level VIII bei 6,6 % (n = 13) und für metastatische Erkrankungen bei 7,6 % (n = 5).

In Level X zeigten 3,6 % (n = 8) der Patienten mit lymphatischer Erkrankung einen suspekten LK-Befund, 3 % (n = 2) waren dies bei Patienten mit metastatischer Erkrankung.

Insgesamt waren bei Patienten mit einer lymphatischen Erkrankung 1,75 Level im Durchschnitt betroffen, bei den metastatischen Erkrankungen lag die Zahl bei 1,61.

Tabelle 9 zeigt eine tabellarische Zusammenfassung der oben beschriebenen Daten mit den dazugehörigen p-Werten. Die statistisch signifikanten Parameter wurden mit einem Stern (*) markiert.

	Lymphatische Erkrankungen	Metastatische Erkrankungen	P Value
Anzahl der Patienten	196	66	
Neck Level, Anzahl (%)			
I	50 (25,5)	7 (10,6)	.0057*
II	100 (51,0)	31 (47)	.311
III	75 (38,3)	18 (27,3)	.0531
IV	64 (32,7)	23 (34,8)	> .9999
II – IV	141 (71,9)	50 (75,8)	.8618
V	32 (16,3)	18 (27,3)	.1063
VI	2 (0,01)	2 (3)	.2871
VIII	13 (6,6)	5 (7,6)	> .9999
X	8 (3,6)	2 (3)	> .9999
Anzahl der betroffenen Neck Level, Mittelwert (range)	1,75 (0-6)	1,61 (0-4)	.4112

Tab. 9: Neck Level mit dazugehörigen p-Werten. Statistisch signifikante Parameter wurden mit einem Stern (*) markiert.

4.4 Diagnostischer Algorithmus

Die Analyse der epidemiologischen Parameter zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen metastatischen und lymphatischen Erkrankungen. Das Vorhandensein eines Hauttumors in der Anamnese allein genügte für die Zuordnung zu den metastatischen Erkrankungen mit einem positiv prädiktiven Wert von 94 %. Die Einordnung in die Gruppe der lymphatischen Erkrankungen lag mit einem positiven prädiktiven Wert von 100 % bei einer positiven Lymphomanamnese. Darüber hinaus schienen B-Symptomatik und eine perlschnurartige Anordnung der LK starke Prädiktoren für eine lymphatische Erkrankung zu sein. Patienten mit einem dieser Parameter konnten mit einem positiven prädiktiven Wert von 100 % richtig der Gruppe der lymphatischen Erkrankungen zugeordnet werden.

Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich zudem sowohl bei den klinischen Parametern Alter, weibliches Geschlecht sowie fehlender Nikotin-/Alkoholabusus als auch bei den sonographischen Parametern Bilateralität von pathologischen LK, LK in Level I und dem long-to-short-axis-ratio. Eine Aussagekraft bezüglich der Differenzierung in die beiden Gruppen lymphatische oder metastatische Erkrankung blieb jedoch gering.

Aus den oben aufgeführten Parametern wurde im Rahmen dieser Untersuchung folgender diagnostischer Algorithmus entwickelt (s. **Abb. 3**).

Abbildung 3 zeigt die in den Algorithmus aufgenommenen Parameter.

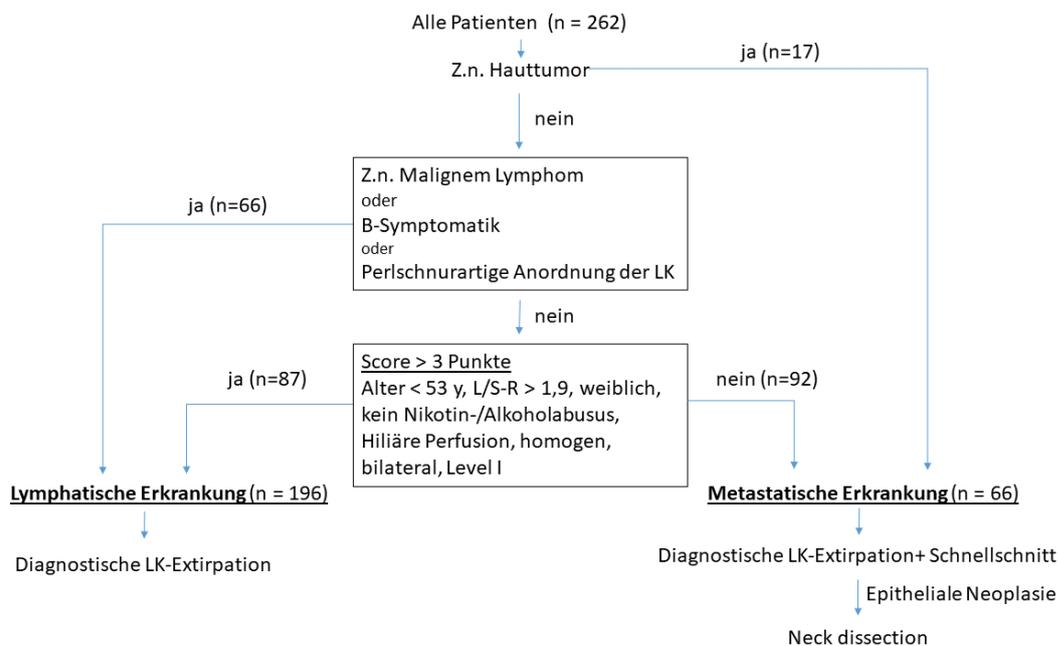


Abb.3: Algorithmus zur Diagnostik der zervikalen Lymphadenopathie (Strassen, Geisweid, Hofauer, & Knopf, 2018)

Die Parameter Alter, weibliches Geschlecht, fehlender Nikotin-/Alkoholabusus, Bilateralität von pathologischen LK, LK in Level I und long-to-short-axis ratio, hiläre Perfusion des LK und Homogenität des LK wurden in einem Punktesystem zusammengefasst, um die Selektivität zu verbessern. Bei Beantwortung einer Frage mit „JA“ wurde der Parameter mit einem Punkt bewertet, bei „NEIN“ mit null Punkten. Aus den jeweiligen Antworten wurde ein Score erstellt. Die ROC-Analyse und der Youden-Test ergaben optimale Cut-off Werte für das Alter von unter 53 Jahren und für die L/S-Ratio von > 1,9.

Der optimale Cut-off Wert für den Score selbst ergab im Youden-Test einen Wert größer als drei.

Die Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung zwischen lymphatischen und metastatischen Erkrankungen liegen bei 92,4 % und 75,5 %. Der positive prädiktive Wert kann mit 56 % und der negative prädiktive Wert mit 96,7 % angegeben werden.

5. DISKUSSION

In der Literatur ist eine Vielzahl an verschiedenen Differentialdiagnosen, die in allen Altersklassen auftreten (Al Kadah et al., 2015) beschrieben - meist erfolgt eine Differenzierung der zervikalen LAP in benigne und maligne Krankheitsursachen. Bei der Mehrheit der sich in der Praxis vorstellenden Patienten handelt es sich um eine gutartige, sich selbst limitierende Erkrankung (Bazemore & Smucker, 2002). Die Prävalenz für eine maligne Ätiologie wird in der Literatur mit 1,1 % angegeben (Al Kadah et al., 2015; Bazemore & Smucker, 2002) - die Inzidenz für Kopf-Hals-Tumoren (HNC) wird weltweit mit 500.000 Fällen jährlich angegeben. Hierbei wird das HNSCC, als häufigste Entität der HNC, als sechsthäufigste Malignomursache weltweit gelistet (Spence et al., 2016).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen ähnliche Resultate bezüglich der Verteilung der verschiedenen Differentialdiagnosen. Der Wert für eine nicht-spezifische reaktive LAP ist mit 33 % ähnlich wie bereits beschrieben, wohingegen der Wert für metastatische Erkrankungen mit 25 % höher liegt. Es werden hierbei nicht nur Metastasen von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich gefunden, sondern z.B. auch Metastasen von Bronchialkarzinomen, malignen Melanomen und Seminomen (s. **Tab. 6**). Es ist daher von großer Bedeutung auch außerhalb der Kopf-Hals-Region auf Primariussuche zu gehen, sollte im Kopf-Hals-Bereich kein Primärtumor gefunden werden.

In einer in England veröffentlichten Studie von 2008 wird bei 33 % der Patienten eine nicht-spezifische reaktive LAP als häufigste Entität diagnostiziert. Metastatische Erkrankungen liegen bei 19 % (Moor, Murray, Inwood, Gouldsbrough, & Bem, 2008) der Patienten vor. Eine weitere britische Studie von Chau et. al. aus dem Jahr 2003 kommt ebenfalls zu ähnlichen Ergebnissen. Hier liegt die Inzidenz für metastatische Erkrankungen bei 17 %, eine reaktive LAP wird bei 30 % der Patienten diagnostiziert (Chau et al., 2003). Bei anderen Autoren wird eine Häufigkeit von 70 % für eine maligne LAP angegeben. (Han et al., 2018). Im untersuchten Patientenkollektiv findet sich bei 14,5 % der Patienten eine Plattenepithelkarzinommetastase. Dieser Wert erscheint relativ hoch, was durch das Patientenkollektiv einer überregional tätigen Universitätsklinik mit einem hohen Patientenaufkommen erklärt werden kann. Einer Klinik dieser Größe stehen eine große chirurgische Abteilung mit fachlicher Expertise und umfassendere diagnostische Möglichkeiten zur Verfügung. Patienten mit dem V.a. ein metastatisches Geschehen werden daher oftmals frühzeitig dorthin überwiesen.

Im Rahmen der Diagnostik der zervikalen LAP ist eine Vielzahl an einzelnen Parametern beschrieben, die die Differenzierung zwischen maligner und benigner Ätiologie ermöglichen. In der Literatur werden hier verschiedene klinische und bildgebende Parameter herangezogen: derber Tastbefund, hiläre Vaskularisation, Zustand nach Malignom, hohes Alter, generalisierte LAP, Progression der LK-

Vergrößerung, irreguläre Begrenzung des LK, fehlende LK-Verschieblichkeit, niedriger Solbiati-Index, Inhomogenität des LK und auffällige supraklavikuläre LK (Al Kadah et al., 2015; Frederiksen et al., 2015; Mohseni, 2014). Bisher konnte jedoch weder ein einzelner noch eine Kombination aus Parametern identifiziert werden, welche eine sichere Abgrenzung zwischen einer reaktiven LAP und anderen, vor allem malignen, Diagnosen ermöglicht. Die Differenzierung muss im Rahmen der Routinediagnostik flächendeckend zugänglich sein. Die Sensitivität einzelner erhobener Parameter ist hierzu nicht hinreichend groß. Im Rahmen dieser Studie wurde daher ein diagnostischer Algorithmus (s. **Punkt 4.3**) entwickelt, der nicht nur klinische und sonographische Befunde beinhaltet, sondern auch anamnestische Daten berücksichtigt. Im Gegensatz zu anderen Studien wurde im Algorithmus eine Differenzierung zwischen lymphatischen und metastatischen Erkrankungen vorgenommen. Eine Differenzierung zwischen benigne und maligne erfolgt erst in der Untergruppe der lymphatischen LAP. Dies erscheint auf Grund des unterschiedlichen diagnostischen und therapeutischen Vorgehens im klinischen Alltag sinnvoller. Im Rahmen der Entwicklung des Algorithmus ist es wichtig, eine hohe Sensitivität – in der vorliegenden Untersuchung von 92,4 % - für metastatische Erkrankungen zu erreichen. Eine niedrigere Spezifität von 75,5 % muss zugunsten einer hohen Sensitivität in Kauf genommen werden. Es ist für den individuellen Patienten essentiell, dass ein metastatisch veränderter LK auch als solcher identifiziert wird. Es bedarf einer schnellen Differenzierung zwischen

sowohl benigner und maligner, als auch lymphatischer und metastatischer Erkrankung, um eine unnötige Verzögerung in der Diagnosefindung zu verhindern und schnellstmöglich die passende Therapie für den Patienten einzuleiten.

Handelt es sich um eine benigne reaktive LAP ist, je nach Diagnose, keine oder eine systemische Therapie indiziert. Im hier untersuchten Patientenkollektiv benötigen 33,6 % der Patienten (n = 88) mit einer benignen Genese der LAP keine weitere Therapie. Maligne Erkrankungen hingegen erfordern meist ein chirurgisches Eingreifen. Zwischen den verschiedenen malignen Entitäten ergeben sich ebenfalls erhebliche Unterschiede im therapeutischen Vorgehen. Bei einem Lymphom ist nach der Diagnosestellung mittels einer Lymphknotenbiopsie eine anschließende systemische Chemotherapie notwendig, wohingegen bei der Metastase eines Karzinoms ein großer invasiver chirurgischer Eingriff indiziert ist. Im Falle einer Metastase eines PECA im Kopf-Hals-Bereich reduziert sich die 5-Jahres-Überlebensrate um 50 % und bei einer zusätzlich kontralateralen Metastasierung reduziert sich das Überleben sogar auf 33 % (Hoang, Vanka, Ludwig, & Glastonbury, 2013).

Daten, welche einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen aufwiesen, wurden in den Algorithmus aufgenommen. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich z. B. bei der Lokalisation eines LK im Level I, der Tumoranamnese, dem Alter, beim weiblichen Geschlecht, dem fehlenden Nikotin-/Alkoholabusus sowie der L/S-Ratio.

Die Lokalisation eines vergrößerten LK wird, wie in der Literatur beschrieben, zur Differenzierung zwischen benigner und maligner Entität des LK herangezogen. In einer 2015 veröffentlichten retrospektiven Studie konnte eine signifikante Häufung maligner Befunde in den Level IV und V gefunden werden (Al Kadah et al., 2015). Auch in früheren Studien konnte gezeigt werden, dass supraklavikulär gelegene LK grundsätzlich malignitätssuspekt sind (Bazemore & Smucker, 2002). Auch Hodgkin-Lymphome finden sich häufig in diesem Bereich (Zapater, Bagán, Carbonell, & Basterra, 2010). In dieser Studie waren das Level IV und V, sowie die supraklavikulär gelegenen LK nicht signifikant. Nur im Level I konnte ein signifikanter Unterschied zwischen metastatischen und lymphatischen Ursachen für eine zervikale LAP gefunden werden. Im Level I wurde bei 25 % (n = 50) der Patienten mit einer lymphatischen Erkrankung ein auffälliger LK-Befund erhoben. Wobei lediglich in 11 % der Fälle mit einer metastatischen Erkrankung in diesem Level auffällige LK gefunden werden konnten. Da es sich bei den lymphatisch bedingten Lymphadenopathien um systemische Erkrankungen handelt, sind hier im Regelfall LK mehrerer Regionen und somit auch das Level I häufiger betroffen. Im Vergleich hierzu metastasieren nur wenige Neoplasien, wie zum Beispiel das Mundbodenkarzinom, in das Level I.

Wie aktuelle Studien belegen, besteht ein besonderes Risiko für Patienten mit vorheriger Tumoranamnese, einen malignen Befund in einem vergrößerten zervikalen LK zu haben (Al Kadah et al., 2015). Nach Auswertung der erhobenen

Daten kann dies auch in dieser Studie mit einer hohen Signifikanz ($p < 0,0001$) bestätigt werden.

Bei 10,2 % ($n = 20$) der Patienten mit einem anamnestisch vorbeschriebenen Lymphom wird ein Lymphomrezidiv (lymphatische Erkrankung) diagnostiziert. Im Vergleich hierzu wird in der Literatur das Risiko für ein Rezidiv eines Hodgkin-Lymphom mit bis zu 20 % (Townsend & Linch, 2012), für ein diffuses großzelliges B-Zelllymphom (Non-Hodgkin-Lymphom) sogar mit bis zu 40 % höher angegeben (Shankland, Armitage, & Hancock, 2012). Der vergleichsweise niedrigere Wert dieser Studie mag dadurch bedingt sein, dass die Behandlung von Patienten mit einem Lymphom meist in speziellen onkologischen Zentren erfolgt. Patienten mit einem Rezidiv werden möglicherweise direkt dort vorstellig und erscheinen so nicht in dieser Höhe in der hier erhobenen Statistik.

Bei den metastatischen Erkrankungen liegt die Zahl der Rezidive mit 25,8 % höher als bei den lymphatischen Erkrankungen. Bei 17 Patienten mit einem vorbeschriebenen Hautmalignom wird eine Lymphknotenmetastase diagnostiziert. Der erhobene Wert liegt damit im Bereich von aktuell in der Literatur zitierten Zahlen. Hier werden Rezidivraten von 17 - 63 % bei Patienten, die lediglich eine primäre Radiotherapie erhalten haben, angegeben (Strassen, Hofauer, Jacobi, & Knopf, 2017). Die Tumoranamnese stellt daher ein wichtiges Kriterium im diagnostischen Algorithmus dar. Etwa 50 % der Kopf-Hals-Tumorpatienten versterben an ihrem Primärtumor bzw. dem Rezidiv. Je weiter das Tumorgeschehen fortgeschritten ist,

desto schlechter werden die 5-Jahres-Überlebensraten (Teymoortash & Werner, 2012). Daher gelten diese Patienten als Risikogruppe und man sollte diesem Kollektiv besondere Beachtung schenken.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen die Erkenntnisse zahlreicher Studien der Vergangenheit, wonach das zunehmende Alter mit als Hauptrisiko für einen malignen Befund bei zervikaler LAP angesehen werden kann (Al Kadah et al., 2015). Das mittlere Alter beträgt bei lymphatischen Erkrankungen 48 Jahre, bei den metastatischen Erkrankungen liegt es signifikant höher, nämlich bei 64 Jahre ($p < 0,0001$). Das mittlere Alter in der Gruppe der lymphatischen Erkrankungen, in der zahlreiche Erkrankungen eingeschlossen sind, die vor allem im Jugendalter und bei jungen Erwachsenen gehäuft auftreten, ist ungewöhnlich hoch. In der hier vorliegenden Arbeit wurde auch das Lymphom in die Gruppe der lymphatischen Erkrankungen einbezogen. Der Altersgipfel in dieser Patientengruppe liegt zwischen 61 - 70 Jahren. Wohingegen die benigne lymphatische Ätiologie zahlreiche Erkrankungen einschließt, die vermehrt im Jugendalter und bei jungen Erwachsenen auftreten. Dies mag zu einer Verschiebung bezüglich des Patientenalters geführt haben. Belege hierzu liefern auch frühere Studien wie Jung et. al. (Jung & Trümper, 2008).

Die Ergebnisse zeigen, dass metastatische Erkrankungen eher Männer betreffen (70 %). Das gehäufte Auftreten von metastatischen Erkrankungen bei Männern kann mit einem ungesünderen Lebenswandel (Alkohol- und Nikotinabusus) als

Prädispositionsfaktor für Tumoren des Hals-Kopf-Bereichs erklärt werden. Bei lymphatischen Erkrankungen ist das Geschlechterverhältnis ausgeglichen. Dies deckt sich mit Studien aus früheren Jahren (für NHL) (Shankland et al., 2012).

Alkohol- und Nikotinabusus stellen immer noch die bekanntesten Risikofaktoren für Kopf-Hals-Tumoren dar (Krebsgesellschaft, 2019; Spitz, 1994). In der vorliegenden Arbeit kann bei 30 % (n = 20) der Patienten mit einer metastatischen Erkrankung eine positive Noxenanamnese erfasst werden. Im Vergleich dazu liegt der Wert bei den Patienten mit einer lymphatischen Erkrankung nur bei 14 % (n = 28). Zwischen beiden Gruppen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,0012$) gezeigt werden. Daher ist die Noxenabfrage im Rahmen der Anamnese bei unklarer zervikaler LAP essentiell, um eine genauere Differenzierung der Ursache zu ermöglichen.

Dennoch muss heutzutage beim Nachweis einer Plattenepithelkarzinommetastase auch die mögliche Assoziation einer HPV-Infektion in Erwägung gezogen werden, sollte eine negative Noxenanamnese vorliegen. Im Jahr 2008 wurden 85.000 oropharyngeale Plattenepithelkarzinome weltweit gezählt, davon waren schätzungsweise 22.000 HPV-positiv (Aldalwg & Brestovac, 2017). In der vorliegenden Studie wird eine HPV-Infektion in Bezug auf das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen nicht berücksichtigt. Wegen der retrospektiven Untersuchungen wurde nur bei besonderem Verdacht ein Nachweis durchgeführt. Dies schränkt die Auswertbarkeit der Daten ein. Zudem war die Bestimmung des HPV-

Status zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht diagnostischer Standard in der Pathologie. Der HPV-Status war noch nicht Teil der TNM-Klassifikation und wurde daher oft noch nicht standartmäßig mit erfasst. Erst nach Vorstellung der 8. Version der TNM-Klassifikation im Jahr 2017 wurde der Zusammenhang zwischen Oropharynxkarzinomen mit einer Humanen-Papillomvirus-Koinfektion hergestellt und mit einer Trennung in die Klassifikation aufgenommen (Wittekind, 2020).

In Zukunft mag der Parameter „Noxen“ an Bedeutung verlieren, da die Anzahl der rauchenden Patienten mehr und mehr rückläufig ist. Auch die Tatsache, dass seit einigen Jahren eine HPV-Impfung (Zulassung in den USA seit 2006) existiert, könnte in Zukunft möglicherweise zu einem Rückgang der HPV-positiven Krebsfälle führen. Aufgrund der langen Zeit der Krebsentstehung wird es wahrscheinlich erst in 30 Jahren zuverlässige Studienergebnisse dazu geben.

Zur Differenzierung eines LK können, wie in der Literatur beschrieben, mehrere Parameter zur Befundung hinzugezogen werden. Über die Notwendigkeit hoch auflösender Sonographie und Doppler-Sonographie bei allen Patienten mit zervikaler LAP ist sich die Literatur einig (Ying et al., 2013).

Vor allem im klinischen Alltag spielt die LK-Größe eine bedeutende Rolle. Die mittlere LK-Größe liegt in diesem Patientenkollektiv bei ca. 24 mm sowohl bei den lymphatischen als auch bei den metastatischen Erkrankungen. In Einzelfällen,

auch in unserem Kollektiv, haben sich LK unterhalb der oben erwähnten Grenzwerte als Metastasen herausgestellt. Das deckt sich mit anderen Studienergebnissen. Hier werden Werte metastatisch befallender LK von unter 1 cm angegeben (P. R. Issing, 1999). Die kleinste Metastase in unserem Kollektiv wurde mit 6 mm gemessen. Eine Differenzierung zwischen metastatisch und lymphatisch verändertem LK mit Hilfe der LK-Größe erreichte alleine keine Signifikanz. Auch in der Literatur wird die LK-Größe kontrovers diskutiert. Sie variiert je nach Lokalisation, Alter und Geschlecht des Patienten (Ying & Ahuja, 2003). Eine Obergrenze für den minimalen axialen Durchmesser wird für normale und reaktive subdiaphragmatische und submandibuläre LK mit 9 mm und für die restlichen zervikalen LK mit 8 mm angegeben (Ahuja & Ying, 2005). Im Gegensatz hierzu sind die LK der jugulo-diaphragmatischen LK-Gruppe im Level I/II (Küttner-LK) zu sehen. Diese können bis zu 1,5 cm vergrößert sein und gelten nicht primär als malignitätssuspekt (Bryson et al., 2012). Der maximale Durchmesser eines LK allein reicht nicht aus, eine lymphatisch bedingte Halslymphknotenschwellung von einem normalen oder auch einem metastatisch verändertem LK zu unterscheiden (Ahuja et al., 2008). Zur Differenzierung sollte dieser immer in mehreren Ebenen ausgemessen werden und die L/S-Ratio bestimmt werden. In der Literatur wird ein ovaler LK mit einem Wert von > 2 als benigne, und ein rundlicher LK mit einem Wert von < 2 als maligne bewertet (Solbiati et al., 2001). In der vorliegenden Arbeit kann für die lymphatischen Erkrankungen ein Mittelwert von 2,1 errechnet

werden. Es ist jedoch zu beachten, dass in der Gruppe der lymphatischen Erkrankungen neben den reaktiv und spezifisch entzündlichen Erkrankungen auch die malignen lymphatischen Erkrankungen (Lymphome) mit aufgeführt werden, die in der Regel deutlich vergrößert sind. Für die metastatischen Erkrankungen kann ein Wert von 1,7 angegeben werden. Beide Gruppen weisen hiermit einen statistisch signifikanten Unterschied auf. Der LK kann in aufeinanderfolgenden Untersuchungen mit geringem zeitlichem Aufwand festgehalten werden. Eine Größenzunahme kann bei bekanntem Tumorleiden für eine Metastasierung in den betreffenden LK sprechen. Mit einer Größenabnahme kann das Ansprechen der Therapie belegt werden (Ying et al., 2013).

Doppler-sonographische Untersuchungen der LK haben bei Lymphomen eine starke Hypervaskularisation (häufig mit Erhalt der hilären Perfusion) gezeigt, während Metastasen eher eine periphere bzw. gemischte Vaskularisation aufweisen (Galloway & Ridge, 2015; Ying et al., 2013). Auch im hier untersuchten Patientenkollektiv kann eine hiläre Vaskularisation der LK in der Gruppe der lymphatischen Erkrankungen bei 23 % (n = 45) gezeigt werden und im Gegensatz dazu bei den metastatischen Erkrankungen bei nur 1,5 % (n = 1). Die Unterschiede im Vaskularisationsmuster waren somit statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Dieses Ergebnis spiegelt frühere Untersuchungen wieder. In der Literatur wird eine hiläre Vaskularisation der LK mit zentralem Gefäßmuster bei 98 % der benigne verän-

dernten LK gesehen, im Gegensatz dazu zeigen maligne LK zu 78 % eine veränderte Blutversorgung mit peripherem Gefäßansatz an der Kapsel (Solbiati et al., 2001). Die Zahl extrahilärer Gefäße ist in metastatischen LK deutlich höher als in lymphatischen LK, was an der unterschiedlichen Angiogenese liegt (Solbiati et al., 2001).

Da ein diagnostischer Algorithmus entwickelt werden sollte, der in der Routinediagnostik eingesetzt werden kann und flächendeckend zur Verfügung steht, wurden die oben aufgeführten sonographischen Parameter mit einem konventionellen Ultraschallgerät erhoben und ausgewertet. Spezielle Ultraschall gestützte Untersuchungen wie CEUS und Elastographie werden meist nur in großen Fachzentren durchgeführt. Sie sind mit einem hohen Zeitaufwand verbunden, nur an Highend-Ultraschallgeräten verfügbar und benötigen große Erfahrung des Untersuchers für ein aussagekräftiges Ergebnis. Im klinischen Alltag sind sie deshalb nur eingeschränkt einsetzbar.

Da der diagnostische Algorithmus lediglich eine Hilfestellung in der Differenzierung der zervikalen LAP darstellt, ist zur genauen Diagnosestellung die Lymphadenektomie der Goldstandard (Al Kadah et al., 2015). Auf Grund der Studienlage ist man allgemein übereingekommen, dass eine Biopsie bei Patienten mit persistierender LAP, ohne Anzeichen für einen Primärtumor oder Zeichen einer akuten Infektion, zur Diagnosestellung durchgeführt werden sollte (Balm et al., 2010).

Die Zahl der Komplikationen steigt bei bereits vorbehandeltem Hals, sei es durch eine Radiatio oder eine vorher durchgeführte ND, deutlich (Kerawala & Heliotos, 2009). Im Rahmen dieser Untersuchung wurde keine Differenzierung diesbezüglich durchgeführt. Es wurden alle aufgetretenen Komplikationen in die Studie mit einbezogen. Im Vergleich zu früheren Studien ist die Komplikationsrate in dieser Arbeit insgesamt mit 3 % sehr gering. Dauerhafte Läsionen liegen sogar nur bei 0,3 % der Patienten vor. Dieser Unterschied kann zum einen durch die hohe Eingriffshäufigkeit an einer Universitätsklinik und zum anderen durch die damit verbundene Erfahrung der Operateure zustande kommen. Um die Komplikationen gering zu halten, ist es jedoch essentiell, eine Metastase im Vorfeld bereits zu antizipieren. Im Anschluss kann so gegebenenfalls eine Überweisung an einen Maximalversorger, mit der Option für eine Schnellschnittdiagnostik und ausreichend OP-Zeit für eine ND, erfolgen. Darüber hinaus kann so wichtige Zeit für den Patienten eingespart und so eine Verschlechterung der Prognose vermieden werden (Murphy et al., 2016).

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie handelt, waren die Daten teils unvollständig. Zudem wurde die Ultraschalluntersuchung von verschiedenen Untersuchern durchgeführt und teils lückenhaft dokumentiert. Die vorhandenen sonographischen Daten wurden jedoch vom Autor der Arbeit nachbefundet, um auf diese Weise einheitliche Befunde zu generieren. Die

Datensätze entsprechen dem klinischen Alltag. Patienten werden hier von verschiedenen Ärzten unterschiedlichen Ausbildungsstandes gesehen. All das kann Einfluss auf den erstellten Algorithmus genommen haben. Deshalb sollte dieser in einer prospektiven Studie überprüft werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die zervikale LAP bleibt auf Grund der Vielzahl an teils lebensbedrohlichen Differentialdiagnosen ein sehr wichtiges und anspruchsvolles Krankheitsbild. An Hand klinischer Parameter lassen sich benigne und maligne Befunde bisher nicht sicher unterscheiden. Sicherheit bringt letztendlich nur die offene chirurgische Biopsie. Da die Komplikationsrate einer LK-Exstirpation minimal ist, sollte diese bei unter konservativer Therapie persistierender LAP ohne klaren Anhalt für viral, bakteriell oder parasitär entzündliche Genese oder Primarius immer angestrebt werden.

Die frühzeitige Erkennung von Patienten mit einer möglichen metastatischen Erkrankung scheint daher wichtiger als eine Differenzierung zwischen benignen und malignen Erkrankungen. Dieses Patientengut sollte möglichst einem einschrittigen Diagnose- und Therapiekonzept zugeführt werden. Eine Re-Operation ist mit einer höheren Komplikationsrate verbunden (Kerawala & Heliotos, 2009). Darüber hinaus verlängert eine notwendige Re-Operation die Zeit bis zur Therapie, was (zumindest bei Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen) mit einer Prognoseverschlechterung vergesellschaftet ist (Murphy et al., 2016).

Mit dem vorliegenden Algorithmus können Patienten mit einer metastatischen Erkrankung mit einer Sensitivität von 92,4 % identifiziert und einer adäquaten Therapie zugeführt werden.

Durch den Algorithmus kann somit die Re-Operationsrate minimiert und der für den Patienten entstehende Zeitverlust reduziert werden.

Es konnte gezeigt werden, dass weder klinische noch ultrasonographische Parameter allein eine sichere Unterscheidung der zwei Gruppen erlauben. Daher sollten alle Patienten nach adäquater Anamneseerhebung (Alter des Patienten, Geschlecht, Tumoranamnese, Noxenabfrage) eine B-Mode- und Doppler-Sonographie erhalten, bevor das weitere therapeutische Konzept geplant wird. Bei Patienten mit einer lymphatisch bedingten LAP sollte eine diagnostische LK-Extirpation angestrebt werden, wohingegen bei Patienten mit dem Verdacht auf eine metastatisch bedingte LAP eine LK-Extirpation mit intraoperativem Schnellschnitt durchgeführt und im Anschluss gegebenenfalls eine ND durchgeführt werden sollte. Für die Planung dieses Eingriffs sind eine vorherige Aufklärung und ein entsprechendes Zeitfenster notwendig. Eine zweizeitige ND wäre mit einem erhöhten Komplikationsrisiko vergesellschaftet. Die präoperative Identifikation potentiell metastatischer Läsionen ist auch aus diesem Grund immanently wichtig.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schnitt durch einen LK (Frick, Leonhardt & Starck, 1992)

Abb. 2: Schematische Darstellung der Neck Level (Frerich, 2018)

Abb. 3: Algorithmus zur Diagnostik der zervikalen Lymphadenopathie
(Strassen et al., 2018)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung des TNM-Atlas für Hals-LK und Richtlinien der LK-Level modifiziert nach Robbins (Grégoire et al., 2013)

Tabelle 2: Klassifikation der Lymphknotengruppen des Halses nach den anatomischen Strukturlinien (Grégoire et al., 2013)

Tabelle 3: Differentialdiagnosen der zervikalen Lymphadenopathie (Bazemore & Smucker, 2002; Gaddey & Riegel, 2016; Jung & Trümper, 2008). In dieser Tabelle wurde zusätzlich zur MIAMI-Klassifikation die Differenzierung zwischen metastatisch und lymphatisch bedingter LAP aufgenommen.

Tabelle 4: Ausgewählte Differentialdiagnosen mit einer Prävalenz über 1 % der zervikalen LAP mit statistischer Verteilung (Han et al., 2018)

Tabelle 5: Sonographische Merkmale benigner und maligner Hals-LK (Ying et al., 2013)

Tabelle 6: Differentialdiagnosen der zervikalen Lymphadenopathie

Tabelle 7: Klinische Parameter mit p-Werten. Statistisch signifikante Parameter wurden mit einem Stern (*) markiert.

Tabelle 8: Sonographische Parameter mit p-Werten. Statistisch signifikante Parameter wurden mit einem Stern (*) markiert.

Tabelle 9: Neck Level mit dazugehörigen p-Werten. Statistisch signifikante

Parameter wurden mit einem Stern (*) markiert.

Literaturverzeichnis

- Ahuja, A. T., & Ying, M. (2005). Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol*, *184*(5), 1691-1699. doi:10.2214/ajr.184.5.01841691
- Ahuja, A. T., Ying, M., Ho, S. Y., Antonio, G., Lee, Y. P., King, A. D., & Wong, K. T. (2008). Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging*, *8*, 48-56. doi:10.1102/1470-7330.2008.0006
- Al Kadah, B., Popov, H. H., Schick, B., & Knobber, D. (2015). Cervical lymphadenopathy: study of 251 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, *272*(3), 745-752. doi:10.1007/s00405-014-3315-9
- Aldalwg, M. A. H., & Brestovac, B. (2017). Human Papillomavirus Associated Cancers of the Head and Neck: An Australian Perspective. *Head and Neck Pathology*, 1-8. doi:10.1007/s12105-017-0780-7
- Balm, A. J., van Velthuisen, M. L., Hoebbers, F. J., Vogel, W. V., & van den Brekel, M. W. (2010). Diagnosis and treatment of a neck node swelling suspicious for a malignancy: an algorithmic approach. *Int J Surg Oncol*, *2010*, 581540. doi:10.1155/2010/581540
- Bazemore, A. W., & Smucker, D. R. (2002). Lymphadenopathy and malignancy. *Am Fam Physician*, *66*(11), 2103-2110.
- Bozzato, A. (2015). Interpretation von Ultraschallbefunden in der HNO-Heilkunde. *HNO*, *63*(2), 139-154. doi:10.1007/s00106-014-2961-y
- Bryson, T. C., Shah, G. V., Srinivasan, A., & Mukherji, S. K. (2012). Cervical lymph node evaluation and diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am*, *45*(6), 1363-1383. doi:10.1016/j.otc.2012.08.007
- Buley, I. D. (1998). Fine needle aspiration of lymph nodes. *J Clin Pathol*, *51*(12), 881-885. doi:10.1136/jcp.51.12.881

- Byers, R. M. (1998). Treatment of the neck in melanoma. *Otolaryngol Clin North Am*, 31(5), 833-839.
- Chau, I., Kelleher, M. T., Cunningham, D., Norman, A. R., Wotherspoon, A., Trott, P., Rhys-Evans, P., Querci Della Rovere, G., Brown, G., Allen, M., Waters, J. S., Haque, S., Murray, T., & Bishop, L. (2003). Rapid access multidisciplinary lymph node diagnostic clinic: analysis of 550 patients. *Br J Cancer*, 88(3), 354-361. doi:10.1038/sj.bjc.6600738
- Coca-Pelaz, A., Takes, R. P., Hutcheson, K., Saba, N. F., Haigentz, M., Jr., Bradford, C. R., de Bree, R., Strojan, P., Lund, V. J., Mendenhall, W. M., Nixon, I. J., Quer, M., Rinaldo, A., & Ferlito, A. (2018). Head and Neck Cancer: A Review of the Impact of Treatment Delay on Outcome. *Adv Ther*, 35(2), 153-160. doi:10.1007/s12325-018-0663-7
- Cui, X.-W. (2013). New ultrasound techniques for lymph node evaluation. *World Journal of Gastroenterology*, 19(30), 4850. doi:10.3748/wjg.v19.i30.4850
- de Stefano, G., Scognamiglio, U., Di Martino, F., Parrella, R., Scarano, F., Signoriello, G., & Farella, N. (2016). The role of CEUS in characterization of superficial lymph nodes: a single center prospective study. *Oncotarget*, 7(32), 52416-52422. doi:10.18632/oncotarget.9385
- Dy, B. M., Shaha, A. R., & Tuttle, R. M. (2017). The Delphian Node Revisited: An Uncommon Site of Recurrence. *J Endocr Soc*, 1(12), 1527-1530. doi:10.1210/js.2017-00333
- Engle, J., & Aust, G. (2007). *MLP Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart
- Evans, R. M., Ahuja, A., & Metreweli, C. (1993). The linear echogenic hilus in cervical lymphadenopathy--a sign of benignity or malignancy? *Clin Radiol*, 47(4), 262-264. doi:10.1016/s0009-9260(05)81135-3

- Frederiksen, J. K., Sharma, M., Casulo, C., & Burack, W. R. (2015). Systematic review of the effectiveness of fine-needle aspiration and/or core needle biopsy for subclassifying lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*, *139*(2), 245-251. doi:10.5858/arpa.2013-0674-RA
- Frerich, B. (2018). Standardtherapie von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle gemäß Leitlinien. *Der MKG-Chirurg*, *11*(1), 5-14. doi:10.1007/s12285-018-0152-7
- Frick, H., Leonhardt, H., & Starck, D. (1992). *Allgemeine Anatomie Spezielle Anatomie I: Extremitäten, Rumpfwand, Kopf, Hals* (N. Y. Georg Thieme Verlag Stuttgart Ed. Vol. 4., überarbeitete Auflage).
- Gaddey, H. L., & Riegel, A. M. (2016). Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*, *94*(11), 896-903.
- Galloway, T. J., & Ridge, J. A. (2015). Management of Squamous Cancer Metastatic to Cervical Nodes With an Unknown Primary Site. *J Clin Oncol*, *33*(29), 3328-3337. doi:10.1200/jco.2015.61.0063
- Grégoire, V., Ang, K., Budach, W., Grau, C., Hamoir, M., Langendijk, J. A., Lee, A., Le, Q.-T., Maingon, P., Nutting, C., O'Sullivan, B., Porceddu, S. V., & Lengele, B. (2013). Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: A 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiotherapy and Oncology*, *110*(1), 172-181. doi:10.1016/j.radonc.2013.10.010
- Han, F., Xu, M., Xie, T., Wang, J. W., Lin, Q. G., Guo, Z. X., Zheng, W., Han, J., Lin, X., Zou, R. H., Zhou, J. H., & Li, A. H. (2018). Efficacy of ultrasound-guided core needle biopsy in cervical lymphadenopathy: A retrospective study of 6,695 cases. *Eur Radiol*, *28*(5), 1809-1817. doi:10.1007/s00330-017-5116-1

- Hoang, J. K., Vanka, J., Ludwig, B. J., & Glastonbury, C. M. (2013). Evaluation of cervical lymph nodes in head and neck cancer with CT and MRI: tips, traps, and a systematic approach. *AJR Am J Roentgenol*, *200*(1), W17-25. doi:10.2214/ajr.12.8960
- Hofauer, B., Mansour, N., Heiser, C., Wirth, M., Strassen, U., Loeffelbein, D., Bas, M., & Knopf, A. (2016). Reproducibility of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging in Thyroid and Salivary Glands with Experienced and Inexperienced Examiners. *Ultrasound Med Biol*, *42*(11), 2545-2552. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.019
- Jung, W., & Trümper, L. (2008). Differenzialdiagnose und -abklärung von Lymphknotenvergrößerungen. *Der Internist*, *49*(3), 305-320. doi:10.1007/s00108-008-2016-0
- Kerawala, C. J., & Heliotos, M. (2009). Prevention of complications in neck dissection. *Head & Neck Oncology*, *1*, 35-35. doi:10.1186/1758-3284-1-35
- Knopf, A., Bas, M., Hofauer, B., Mansour, N., & Stark, T. (2017). Clinicopathological characteristics of head and neck Merkel cell carcinomas. *Head Neck*, *39*(1), 92-97. doi:10.1002/hed.24540
- Knopf, A., Szyper, M., Mansour, N., Sonnenberg, J., Hofauer, B., & Niedermeyer, H. (2016). A critical review of 20 years of parotid gland surgery. *Acta Otolaryngol*, *136*(7), 711-716. doi:10.3109/00016489.2016.1153808
- Krebsgesellschaft, D. (2019). Kopf-Hals-Tumoren - Ursachen und Risikofaktoren. https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basisinformationen-krebs/krebsarten/andere_krebsarten/kopf-hals-tumoren/ursachen-und-risikofaktoren.html (abgerufen am 22.09.2021)

- Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), D. K. e. V. D. u., & (DKH), D. K. (2018). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.1, AWMF Registernummer: 032/024OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/> (abgerufen am 02.10.2019)
- Liao, L. J., Lo, W. C., Hsu, W. L., Wang, C. T., & Lai, M. S. (2012). Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck-a meta-analysis comparing different imaging modalities. *BMC Cancer*, *12*, 236. doi:10.1186/1471-2407-12-236
- Lindberg, R. (1972). Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer*, *29*(6), 1446-1449.
- Ludwig, B. J., Wang, J., Nadgir, R. N., Saito, N., Castro-Aragon, I., & Sakai, O. (2012). Imaging of Cervical Lymphadenopathy in Children and Young Adults. *American Journal of Roentgenology*, *199*(5), 1105-1113. doi:10.2214/ajr.12.8629
- Miller, F. R., Karnad, A. B., Eng, T., Hussey, D. H., Stan McGuff, H., & Otto, R. A. (2008). Management of the unknown primary carcinoma: long-term follow-up on a negative PET scan and negative panendoscopy. *Head Neck*, *30*(1), 28-34. doi:10.1002/hed.20654
- Mohseni, S. (2014). Peripheral Lymphadenopathy: Approach and Diagnostic Tools. *39*(2 Suppl), 158-170.
- Moor, J. W., Murray, P., Inwood, J., Gouldesbrough, D., & Bem, C. (2008). Diagnostic biopsy of lymph nodes of the neck, axilla and groin: rhyme, reason or chance? *Ann R Coll Surg Engl*, *90*(3), 221-225. doi:10.1308/003588408x242105

- Morris-Stiff, G., Cheang, P., Key, S., Verghese, A., & Havard, T. J. (2008). Does the surgeon still have a role to play in the diagnosis and management of lymphomas? *World J Surg Oncol*, *6*, 13. doi:10.1186/1477-7819-6-13
- Murphy, C. T., Galloway, T. J., Handorf, E. A., Egleston, B. L., Wang, L. S., Mehra, R., Flieder, D. B., & Ridge, J. A. (2016). Survival Impact of Increasing Time to Treatment Initiation for Patients With Head and Neck Cancer in the United States. *J Clin Oncol*, *34*(2), 169-178. doi:10.1200/jco.2015.61.5906
- Oh, K. H., Woo, J. S., Cho, J. G., Baek, S. K., Jung, K. Y., & Kwon, S. Y. (2016). Efficacy of ultrasound-guided core needle gun biopsy in diagnosing cervical lymphadenopathy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, *133*(6), 401-404. doi:10.1016/j.anorl.2016.01.013
- P. R. Issing, T. K., H.G. Kempf, R. Heermann, Th. Lenarz. (1999). Sonographische Dignitätsbeurteilung von Halslymphknoten unter besonderer Berücksichtigung der Farbdopplersonographie. *Laryngo-Rhino-Otologie*, *78*, 566-572.
- Richner, S., & Laifer, G. (2010). Peripheral lymphadenopathy in immunocompetent adults. *Swiss Med Wkly*, *140*(7-8), 98-104. doi:smw-12892
- Robbins, K. T. (1999). Integrating radiological criteria into the classification of cervical lymph node disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *125*(4), 385-387.
- Robbins, K. T., Medina, J. E., Wolfe, G. T., Levine, P. A., Sessions, R. B., & Pruet, C. W. (1991). Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *117*(6), 601-605.
- Robbins, K. T., Shaha, A. R., Medina, J. E., Califano, J. A., Wolf, G. T., Ferlito, A., Som, P. M., Day, T. A., Committee for Neck Dissection Classification, A. H., & Neck, S. (2008). Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *134*(5), 536-538. doi:10.1001/archotol.134.5.536

- Rouvière, H. (1932). Anatomie des lymphatiques de l'homme.
- Rubaltelli, L., Proto, E., Salmaso, R., Bortoletto, P., Candiani, F., & Cagol, P. (1990). Sonography of abnormal lymph nodes in vitro: correlation of sonographic and histologic findings. *AJR Am J Roentgenol*, *155*(6), 1241-1244. doi:10.2214/ajr.155.6.2122673
- Sambandan, T., & Christeffi Mabel, R. (2011). Cervical Lymphadenopathy-A Review. *Journal of Indian Academy of Dental Specialists*, *2*(1), 31-33.
- Schmalbach, C. E., Johnson, T. M., & Bradford, C. R. (2006). The management of head and neck melanoma. *Curr Probl Surg*, *43*(11), 781-835. doi:10.1067/j.cpsurg.2006.08.003
- Shah, K. S., & Ethunandan, M. (2016). Tumour seeding after fine-needle aspiration and core biopsy of the head and neck--a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg*, *54*(3), 260-265. doi:10.1016/j.bjoms.2016.01.004
- Shankland, K. R., Armitage, J. O., & Hancock, B. W. (2012). Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*, *380*(9844), 848-857. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60605-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60605-9)
- Shozushima, M., Suzuki, M., Nakasima, T., Yanagisawa, Y., Sakamaki, K., & Takeda, Y. (1990). Ultrasound diagnosis of lymph node metastasis in head and neck cancer. *Dentomaxillofac Radiol*, *19*(4), 165-170. doi:10.1259/dmfr.19.4.2097226
- Solbiati, L., Osti, V., Cova, L., & Tonolini, M. (2001). Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *European Radiology*, *11*(12), 2411-2424. doi:10.1007/s00330-001-1163-7
- Spence, T., Bruce, J., Yip, K. W., & Liu, F. F. (2016). HPV Associated Head and Neck Cancer. *Cancers (Basel)*, *8*(8). doi:10.3390/cancers8080075
- Spitz, M. R. (1994). Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol*, *21*(3), 281-288.

- Strassen, U., Geisweid, C., Hofauer, B., & Knopf, A. (2018). Sonographic differentiation between lymphatic and metastatic diseases in cervical lymphadenopathy. *Laryngoscope*, *128*(4), 859-863. doi:10.1002/lary.26837
- Strassen, U., Hofauer, B., Jacobi, C., & Knopf, A. (2017). Management of locoregional recurrence in cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, *274*(1), 501-506. doi:10.1007/s00405-016-4243-7
- Suárez, O. (1963). El problema de las metástasis linfáticas y alejadas del cáncer de laringe e hipofaringe. *23*, 83-99.
- Teymoortash, A., & Werner, J. A. (2012). Current advances in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, *11*, Doc04. doi:10.3205/cto000086
- Townsend, W., & Linch, D. (2012). Hodgkin's lymphoma in adults. *The Lancet*, *380*(9844), 836-847. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60035-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60035-X)
- Vassallo, P., Wernecke, K., Roos, N., & Peters, P. E. (1992). Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. *Radiology*, *183*(1), 215-220. doi:10.1148/radiology.183.1.1549675
- Voravud, N., Shin, D. M., Dekmezian, R. H., Dimery, I., Lee, J. S., & Hong, W. K. (1992). Implantation metastasis of carcinoma after percutaneous fine-needle aspiration biopsy. *Chest*, *102*(1), 313-315. doi:10.1378/chest.102.1.313
- Werner, J. A., Dunne, A. A., & Myers, J. N. (2003). Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive tract and its role in metastasis of squamous cell carcinoma. *Head Neck*, *25*(4), 322-332. doi:10.1002/hed.10257

- Wiener, M., Uren, R. F., & Thompson, J. F. (2014). Lymphatic drainage patterns from primary cutaneous tumours of the forehead: refining the recommendations for selective neck dissection. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, *67*(8), 1038-1044. doi:10.1016/j.bjps.2014.04.017
- Wirth, M., Pigorsch, S., Strassen, U., Johnson, F., Pickhard, A., & Wirth, M. (2018). Diagnostic lymph node extirpation in CUP syndrome - useful or damaging? *Acta Otolaryngol*, *138*(10), 926-929. doi:10.1080/00016489.2018.1484563
- Wittekind, C. (Ed.) (2020). *TNM Klassifikation maligner Tumoren Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019* (Vol. 8. Auflage Februar 2020).
- Ying, M., & Ahuja, A. (2003). Sonography of Neck Lymph Nodes. Part I: Normal Lymph Nodes. *Clinical Radiology*, *58*(5), 351-358. doi:10.1016/s0009-9260(02)00584-6
- Ying, M., Bhatia, K. S., Lee, Y. P., Yuen, H. Y., & Ahuja, A. T. (2013). Review of ultrasonography of malignant neck nodes: greyscale, Doppler, contrast enhancement and elastography. *Cancer Imaging*, *13*(4), 658-669. doi:10.1102/1470-7330.2013.0056
- Zapater, E., Bagán, J. V., Carbonell, F., & Basterra, J. (2010). Malignant lymphoma of the head and neck. *Oral Diseases*, *16*(2), 119-128. doi:10.1111/j.1601-0825.2009.01586.x

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Ich danke Prof. Dr. med. Murat Bas für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD. Dr. Ulrich Straßen, für die Betreuung dieser Arbeit sowie die freundliche Hilfe und Unterstützung. Seine wissenschaftliche Betreuung, die zahlreichen Korrekturschleifen mit der stets konstruktiven Kritik und den Anregungen und seine Geduld haben mich stets positiv beeinflusst und maßgeblich zum Fertigstellen dieser Dissertation beigetragen.

Meiner Schwester Dr. Kathrin Geisweid danke ich von ganzem Herzen für ihre uneingeschränkte Unterstützung. Sie hat mich in zahlreichen Telefonaten beraten und immer wieder aufs Neue motiviert.

Ich danke meinen Eltern für die Möglichkeit, Medizin zu studieren. Ich danke euch für die aufmerksame, liebevolle und vielseitige Unterstützung während dem Verfassen dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums.

Meinem Ehemann Christian und meinen beiden Kindern Sina und Levi danke ich für ihr Verständnis und die immer wieder positiven Worte und ihre Liebe. Dies war stets ein großer Rückhalt für mich, der als wichtiger Teil zum Erfolg meiner Dissertation beigetragen hat.