

Diplomarbeit

**Nicht tuberkulöse mykobakterielle Lymphadenitis im Kindesalter – eine
retrospektive Studie und prospektive Follow-up Analyse an der Univ.-
Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz**

eingereicht von

Pörtl Stefanie

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

unter Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Werner Zenz

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzen Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, Juli 2014

Pörtl Stefanie

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich von ganzem Herzen bei allen Personen bedanken, die mich während meines Medizinstudiums und bei der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.- Prof. Dr. Werner Zenz, der mir nicht nur die Erstellung der Diplomarbeit an der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde ermöglicht hat, sondern mich mit profundem Wissen und viel Erfahrung unterstützt und motiviert hat.

Ein großer Dank gilt Frau Mag. rer. nat. Dr. med. univ. Daniela Klobassa, die mich von der Planung und Durchführung der Studie bis hin zur Erstellung der Diplomarbeit unterstützt hat. Ihre Fachkompetenz, ihr Engagement und ihre persönlichen Tipps haben mir die Erstellung der Diplomarbeit sehr erleichtert.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei Univ.-Ass. Dr. med. univ. Georg Hammer, der mir von Seiten der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde rasche und kompetente Antworten auf meine Fragen lieferte.

Und nicht zuletzt möchte ich mich vor allem bei meiner Familie für ihr entgegengebrachtes Vertrauen, ihren Respekt und ihren uneingeschränkten Rückhalt bedanken. Sie haben mir meinen Traum des Medizinstudiums sowohl in finanzieller Weise, aber vor allem in menschlicher Weise ermöglicht. Vielen Dank für eure liebevolle Unterstützung!

Abstract

Background

The optimal treatment of non-tuberculous mycobacterial (NTM) lymphadenitis in childhood is discussed controversially. Therefore, this study compares the different therapeutic options (surgical therapy, medical therapy, wait-and-see-therapy) among children in our hospital.

Methods

All children who were under treatment for NTM lymphadenitis colli in our hospital between March 2000 and August 2013 were included in the retrospective study and invited to the prospective follow-up.

Results

We identified 36 children (20 girls, 16 boys, mean age 3.6 ± 3.3 years). 27 children had a verified NTM (PCR/culture positive), 6 children had a probable NTM (typical histology) and three children who just had a typical clinic, were classified as a possible NTM. 28/36 children were treated surgically. 17/28 children had an additional medical therapy. 8/36 children were treated non-surgically (three medical therapy, five wait-and-see- therapy). The prospective follow-up included 30/36 children. 7/24 children (29%) suffered from paresis as a complication of the node excision: One permanent Horner's syndrome, one permanent paresis of the N.accessorius, five permanent paresis of the mandibular division of the facial nerve (four grade II, one grade III of the House-Brackmann score) and two transient paresis of the mandibular division of the facial nerve. Five out of 6 children treated non-surgically developed recurrent fistulas with discharge of purulent material. They had wider scars with a worse cosmetic outcome.

Conclusion

NTM lymphadenitis colli is a rare disease and the best treatment is not yet established. Surgical removal is associated with a substantial risk of permanent cranial nerves paresis, wait-and-see-therapy with long lasting recurrent course of disease and worse cosmetic outcome.

Zusammenfassung

Hintergrund

Die optimale Therapie der Lymphadenitis durch nicht tuberkulöse Mykobakterien (NTM) im Kindesalter wird kontrovers diskutiert. Aus diesem Grund analysiert die vorliegende Studie die Komplikationsrate der verschiedenen Therapieoptionen (Operation, medikamentöse Therapie, Wait-and-See-Therapie) im eigenen PatientInnenkollektiv.

Methodik

Alle Kinder, die zwischen März 2000 und August 2013 wegen einer NTM Lymphadenitis colli an unserer Klinik behandelt wurden, wurden in die retrospektive Datenanalyse eingeschlossen und zur prospektiven Follow-up Studie eingeladen.

Ergebnisse

In der epidemiologischen Erfassung wurden 36 Kinder erfasst (20 weiblich, 16 männlich, 3.6 ± 3.3 Jahre bei Erstkontakt). Bei 27 Kindern wurde eine gesicherte NTM (positive PCR/Kultur), bei 6 Kindern eine wahrscheinliche NTM (typische Histologie) und bei drei Kindern eine mögliche NTM (typische Klinik) klassifiziert. 28/36 Kinder erhielten eine chirurgische Therapie. 17/28 Kinder erhielten additiv eine medikamentöse Therapie. 8/36 Kinder wurden konservativ behandelt (drei medikamentös, fünf Wait-and-See). Die prospektive Follow-up Studie erfasste 30/36 Kinder. Bei 7/24 operierten Kindern (29%) traten Nervenschädigungen als Komplikationen auf: Ein permanentes Hornersyndrom, eine permanente Accessoriusparese, fünf permanente Fazialisparesen (vier Grad II, eine Grad III nach House-Brackmann) und zwei passagere Fazialisparesen. Fünf der 6 Kinder die konservativ behandelt wurden, entwickelten rezidivierende Fisteln mit eitrigen Entleerungen. Sie hatten breitere Narben mit einem schlechteren kosmetischen Outcome.

Konklusion

Die Erkrankung ist selten und die Behandlung ist schwierig. Die Entfernung der Lymphknoten ist mit einem hohen Risiko permanenter Hirnnervenparesen assoziiert, die Wait-and-See-Methode mit langen prolongierten Krankheitsverläufen und einem schlechteren kosmetischen Outcome.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	I
Danksagungen	II
Abstract	III
Zusammenfassung	IV
Inhaltsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis.....	XI
Tabellenverzeichnis	XIV
Abkürzungsverzeichnis	XV
1 Einleitung	1
1.1 Lymphadenopathie	1
1.1.1 Allgemeines	1
1.1.2 Differentialdiagnosen einer Lymphadenopathie	1
1.1.3 Die zervikale Lymphadenopathie	2
1.2 Zervikale Lymphadenopathie durch Mykobakterien	2
1.2.1 Allgemeines	2
1.2.2 Mykobakterien	3
1.2.3 Typische Mykobakterien	3
1.2.4 Nicht tuberkulöse Mykobakterien (MOTT,NTM).....	3
1.3 Zervikale Lymphadenitis durch MOTT	4
1.3.1 Allgemeines	4
1.3.2 Inzidenz	4
1.3.3 Klinik	5
1.3.4 Diagnostik.....	6
1.3.4.1 Tuberkulin Hauttest	6
1.3.4.2 Bildgebende Verfahren	6
1.3.4.3 Histologische und bakteriologische Diagnostik	6
1.3.4.4 Differentialdiagnostische Unterschiede zwischen der Halslymphknotentuberkulose und der Lymphadenitis colli durch MOTT	7
1.3.5 Therapie	8
1.3.5.1 Allgemeines.....	8
1.3.5.2 Chirurgische Therapie.....	8

1.3.5.3	Medikamentöse Therapie	9
1.3.5.4	Wait-and-See-Therapie	10
1.4	Ziele der Studie	10
2	Methoden.....	11
2.1	Studiendesign	11
2.2	Studienablauf.....	11
2.2.1	Ethikvotum	11
2.2.2	Epidemiologische Erfassung	11
2.2.3	Retrospektive Datenanalyse.....	12
2.2.3.1	Erhobene Daten	12
2.2.3.2	Material	13
2.2.3.3	Einschlusskriterien.....	13
2.2.3.4	Ausschlusskriterien.....	14
2.2.3.5	Datenschutz	14
2.2.4	Prospektive Follow-up Studie.....	14
2.2.4.1	Ablauf der Studie	14
2.2.4.2	Material	15
2.2.4.3	Einschlusskriterien.....	15
2.2.4.4	Ausschlusskriterien.....	15
2.2.4.5	Klassifikation der Fazialisparesen	16
2.2.4.6	Datenschutz	16
3	Ergebnisse	17
3.1	Retrospektive Datenanalyse	17
3.1.1	Epidemiologie	17
3.1.1.1	Anzahl und Geschlechtsverteilung	17
3.1.1.2	Fallverteilung.....	17
3.1.1.3	Altersverteilung	18
3.1.1.4	Verteilung der Krankheitsfälle nach Monaten	18
3.1.1.5	Häufigkeit nach Klassifikation	19
3.1.2	Erstvorstellung	20
3.1.2.1	Symptombeginn vor Erstvorstellung am Grazer Kinderzentrum oder an der Univ.-Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde	20
3.1.2.2	Ort der Erstvorstellung.....	20

3.1.2.3 Antibiose vor Erstvorstellung am Kinderzentrum oder an der Univ.-Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde.....	21
3.1.2.4 Klinik bei Erstvorstellung am Kinderzentrum Graz oder an der Univ.-Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde.....	22
2.1.2.4.1 Klinik der Kinder, die auswärts noch nicht operiert wurden.....	22
2.1.2.4.1.1 Lymphknotenschwellung	22
2.1.2.4.1.2 Hautbefund im Bereich der Lymphknotenschwellung	23
2.1.2.4.1.3 Zusammenhang zwischen dem Hautbefund und der Dauer der Symptome	23
2.1.2.4.1.4 Allgemeinzustand seit Beginn der Lymphknotenschwellung	24
2.1.2.3.2 Klinik der Kinder, die bereits auswärts operiert wurden.....	24
3.1.2.5 BCG Impfung	24
3.1.3 Weiterführende Diagnostik.....	24
3.1.3.1 Tuberkulintest.....	24
3.1.3.2 Labordiagnostik.....	25
3.1.3.3 Bildgebende Diagnostik.....	25
3.1.3.3.1 Röntgen-Thorax	25
3.1.3.3.2 Sonographie	25
3.1.3.3.2.1 Erste Sonographie der befallenen Lymphknoten.....	25
3.1.3.3.2.2 Weitere Sonographie-Kontrollen präoperativ	26
3.1.3.3.3 MRT präoperativ	26
3.1.3.3.4 Zusammenfassung der Befunde (Maximalbefunde) in Sonographie und Magnetresonanztomographie-Verlaufskontrollen präoperativ:	27
3.1.3.3.5 Verlauf der Erkrankung in der Sonographie bei Kindern, die nicht operiert wurden anhand eines Fallbeispiels (das Kind erhielt nur eine medikamentöse Therapie)	27
3.1.3.4 Wundabstrich, Feinnadelpunktion.....	29
3.1.4 Management der MOTT.....	29
3.1.4.1 Management der MOTT Lymphadenitis in Bezug auf Publikation der Studie von Zeharia et al. im Oktober 2008 (42) und der Beobachtung schwerer Hirnnervenparesen im eigenen PatientInnenkollektiv	29
3.1.4.2 Vorstellung der Kinder mit MOTT Lymphadenitis colli beim Infektiologen der Univ.- Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz.....	31
3.1.4.3 Management der MOTT Lymphadenitis	31
3.1.4.3.1 Operation versus keine Operation	31
3.1.4.3.2 Medikamentöse Behandlung vs. nicht medikamentöse Behandlung	32

3.1.4.3.3 Operative Therapie mit oder ohne medikamentöse Therapie	32
3.1.4.3.4 Konservative Therapie.....	33
3.1.4.3.5 Therapeutisches Prozedere gesamt.....	33
3.1.4.3.6 Art und Anzahl der operativen Therapiemaßnahmen	34
3.1.4.3.6.1 Lymphknotenentfernung	34
3.2.3.6.1.1 Total- versus Teilresektion der befallenen Lymphknoten.....	34
3.2.3.6.1.2 Neck dissection	34
3.1.4.3.6.3 Anzahl der Lymphknotenentfernungen.....	34
3.1.4.3.6.4 Abszessspaltung.....	35
3.1.4.3.7 Konservatives Management.....	35
3.1.4.3.8 Medikamentöses Management.....	35
3.1.5 Erregernachweis (PCR/Kultur) und Histologie	35
3.1.5.1 Fixation mit Formalin	35
3.1.5.2 Nachweis von Mycobacterium tuberculosis in PCR/Kultur	36
3.1.5.3 Nachweis von atypischen Mykobakterien in PCR/Kultur	36
3.1.5.2 Histologie	37
3.1.5.2.1 Ziehl-Neelsen Färbung	37
3.1.5.2.2 Nekrosen, Epitheloidzellen, Granulome, Riesenzellen	37
3.2 Prospektive Follow-up Analyse	39
3.2.1 Kinder mit MOTT Lymphadenitis colli im prospektiven Follow-up der Studie.39	
3.2.1.1 Anzahl der Kinder, die in das prospektive Follow-up der Studie eingeschlossen werden konnten	39
3.2.1.2 Häufigkeit nach Klassifikation	39
3.2.1.3 Geschlechtsverteilung.....	40
3.2.1.4 Ethnische Herkunft	40
3.2.1.5 Gestationsalter	40
3.2.1.6 Alter bei Erstvorstellung am Kinderzentrum und/oder an der Univ.-Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde.....	40
3.2.1.7 Grunderkrankung vor der Lymphadenitis colli durch MOTT	40
3.2.2 Verlauf bis zur Diagnose MOTT	40
3.2.2.1 Zeitdauer bis zur Diagnose MOTT nach Einschätzung der Eltern.....	40
3.2.2.2 Arztkontakte bis zur Diagnose MOTT	41
3.2.3 Management der Kinder im prospektiven Follow-up	41
3.2.3.1 Operation vs. keine Operation.....	41

3.2.3.2	Medikamentöse Behandlung vs. Nicht medikamentöse Behandlung.....	41
3.2.3.3	Operative Therapie mit oder ohne medikamentöse Therapie	41
3.2.3.4	Art der konservativen Therapie	41
3.2.3.5	Therapeutisches Prozedere der Kinder im Follow-up gesamt	41
3.2.3.6	Art und Anzahl der operativen Therapiemaßnahmen.....	42
3.2.3.6.1	Lymphknotenentfernung.....	42
3.2.3.6.1.1	Total- versus Teilresektion der befallenen Lymphknoten.....	42
3.2.3.6.1.2	Neck dissection	42
3.2.3.6.1.3	Anzahl der Lymphknotenexstirpationen.....	43
3.2.3.6.4	Abszessspaltung	43
3.2.4	Komplikationen.....	43
3.2.4.1	Komplikationen nach Feinnadelbiopsie.....	43
3.2.4.1.1	Fistelung nach Feinnadelbiopsie	43
3.2.4.2	Komplikationen nach Lymphknotenexstirpation	44
3.2.4.2.1	Problematik der wiederholten Lymphknotenexstirpationen	44
3.2.4.2.2	Fisteln nach Lymphknotenentfernung	44
3.2.4.2.3	Wundheilungsstörungen nach der Lymphknotenexstirpation	46
3.2.4.2.5	Nervenschädigungen nach Lymphknotenentfernung	47
3.2.4.2.5.1	Häufigkeit von Nervenschädigungen nach der Lymphknotenentfernung.....	47
3.2.4.2.5.2	Art der Nervenschädigungen	47
3.2.4.2.5.3	Darstellung der Fälle mit Nervenschädigungen	48
3.2.4.2.5.3.1	Fall 1: Horner-Trias und passagere Fazialisparese.....	48
3.2.4.2.5.3.2	Fall 2: Accessoriusparese und Fazialisparese bis heute	48
3.2.4.2.5.3.3	Fälle 3-6, Fazialisparenen bis heute.....	50
3.2.4.2.5.3.4	Fall 7: Passagere Facialisparese	51
3.2.4.3	Verlauf und Komplikationen der Erkrankung unter der konservativen Therapie	51
3.2.4.3.1	Allgemeines	51
3.2.4.3.2	Verlauf unter der medikamentösen Therapie.....	51
3.2.4.3.3	Verlauf der Erkrankung unter Wait-and-See-Therapie	57
3.2.5	Narben	59
3.2.5.1	Narben nach Lymphknotenentfernungen.....	59
3.2.5.1.1	Anzahl und Größe der Narben nach Lymphknotenentfernung(en).....	59

3.2.5.1.2 Narbenkorrektur	63
3.2.5.1.3 Narbenkorrektur im späteren Alter.....	63
3.2.5.2 Narben nach der konservativen Therapie.....	63
3.2.5.2.1 Anzahl und Größe der Narben	63
3.2.5.2.2 Narbenkorrektur	63
3.2.5.2.3 Narbenkorrektur im späteren Alter.....	63
3.2.5.2.4 Fotobeispiele von Narben nach Wait-and-See-Therapie.....	63
3.2.5.2.5 Fotobeispiele von Narben nach medikamentöser Therapie	64
3.2.5 Heilungszeiten.....	65
3.2.5.1 Zeit von der Operation bis zur letzten ärztlichen Kontrolle.....	65
3.2.5.2 Konservative Behandlung: Zeit nach Abschluss der Behandlung bis zur letzten ärztlichen Kontrolle.....	65
3.2.6 Zufriedenheit der Eltern	65
3.2.6.1 Allgemeines.....	65
3.2.6.2 Zufriedenheit nach konservativer Therapie	66
4 Diskussion	67
4.1 Konklusion	70
Literaturverzeichnis	71
Anhang	77
Anhang 1: Ethikvotum.....	i
Anhang 2: Arztfragebogen.....	iv
Anhang 3: Einverständniserklärung für Eltern	xii
Anhang 4: Einverständniserklärung für Kinder von 8 bis 13 Jahre	xiv
Anhang 5: Einverständniserklärung für Kinder von 14-18 Jahre	xvii
Anhang 6: Fragebogen zum Outcome	xx
Anhang 7: Fragebogen Freiburg	xxvi
Curriculum vitae	xxxv

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Fälle pro Jahr.....	17
Abbildung 2 - Altersverteilung.....	18
Abbildung 3 - Saisonale Verteilung der MOTT.....	19
Abbildung 4 - Häufigkeit nach Klassifikation.....	20
Abbildung 5 - Art der Wirkstoffe und Anzahl der Kinder.....	22
Abbildung 6 - Lokalisation der Lymphknotenschwellung.....	23
Abbildung 7 - Auffälliger Hautbefund: Symptome.....	23
Abbildung 8 - Management der MOTT Lymphadenitis colli vor und nach Publikation der Studie von Zeharia et al. (42).....	30
Abbildung 9 - Überblick über das Management der MOTT Lymphadenitis colli.....	31
Abbildung 10 - Management der MOTT: Medikamentöse Therapie.....	32
Abbildung 11 - Management der MOTT: OP mit/ohne medikamentöse Therapie.....	32
Abbildung 12 - Management der MOTT: Konservative Therapie.....	33
Abbildung 13 - Management der MOTT: Prozedere gesamt.....	33
Abbildung 14 - Erregernachweis in PCR und/oder Kultur.....	37
Abbildung 15 - Histologie: Art der Riesenzellen.....	38
Abbildung 16 - Prospektives Follow-up: Prozedere gesamt.....	42
Abbildung 17 - Fistelung nach Feinnadelpunktion.....	43
Abbildung 18 - Hautbefund mit Fistelung 4,5 Monate nach der 1.Lymphknotenexstirpation.....	45
Abbildung 19 - Hautbefund nach erster Lymphknotenexstirpation auswärts, das Kind musste ein zweites und drittes Mal operiert werden.....	45
Abbildung 20 - Hautbefund mit Fistelung 3 Monate nach der ersten Lymphknotenexstirpation.....	45
Abbildung 22 - 2 Narben mit 3,5 cm und 3 cm Länge nach Lymphknotenexstirpation und Wundheilungsstörung (Bild 1).....	46
Abbildung 21 - Hautbefund mit Fistelung nach der ersten Lymphknotenentfernung.....	46
Abbildung 23 – Zwei Narben mit 3,5cm und 3 cm nach Lymphknotenexstirpation und Wundheilungsstörung (Bild 2).....	47
Abbildung 24 - Prospektives Follow-up: Häufigkeit von Nervenschädigungen nach der Lymphknotenentfernung.....	47
Abbildung 25 - Follow-up: Horner-Trias rechts 3 Jahre und 7 Monate nach der letzten Lymphknotenexstirpation.....	48
Abbildung 26 – Fazialisparese rechts nach Lymphknotenexstirpation.....	49
Abbildung 27 – Accessoriusparese nach Lymphknotenexstirpation (Bild 1).....	49
Abbildung 28 - Accessoriusparese nach Lymphknotenexstirpation (Bild 2).....	49
Abbildung 29 – Fazialisparese nach Lymphknotenexstirpation, Fallbeispiel 1.....	50
Abbildung 30 - Fazialisparese nach Lymphknotenexstirpation, Fallbeispiel 2.....	50
Abbildung 31 - Fazialisparese nach Lymphknotenexstirpation, Fallbeispiel 3.....	51
Abbildung 32 – Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1: Hautbefund bei Erstvorstellung.....	52

Abbildung 33 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1: Hautbefund 12 Tage nach Erstvorstellung	52
Abbildung 34 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1: Hautbefund 20 Tage nach Erstvorstellung	52
Abbildung 35 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1: Hautbefund 6 Wochen nach Erstvorstellung	53
Abbildung 36 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1: Hautbefund 8 Wochen und 1 Tag nach Erstvorstellung	53
Abbildung 37 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1: Hautbefund 10 Wochen und 6 Tage nach Erstvorstellung	53
Abbildung 38 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1: Hautbefund 16 Wochen und 6 Tage nach Erstvorstellung	54
Abbildung 39 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1: Hautbefund 28 Wochen und 6 Tage nach Erstvorstellung	54
Abbildung 40 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1: Hautbefund 41 Wochen und 6 Tage nach Erstvorstellung	54
Abbildung 41 - Verlauf medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1: Hautbefund etwa 1 Jahr nach Erstvorstellung	55
Abbildung 42 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 2: Erstvorstellung am 8.2.11	55
Abbildung 43 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 2: Hautbefund 7 Wochen nach Erstvorstellung	55
Abbildung 44 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 2: Hautbefund 30 Wochen nach Erstvorstellung	56
Abbildung 45 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 2: Hautbefund 47 Wochen und 1 Tag nach Erstvorstellung	56
Abbildung 46 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 2: Hautbefund 1 Jahr, 36 Wochen und 1 Tag nach Erstvorstellung	56
Abbildung 47 - Verlauf unter Wait-and-See-Therapie: Hautbefund bei Erstvorstellung	57
Abbildung 48 - Verlauf unter Wait-and-See-Therapie: Hautbefund 4 Wochen nach Erstvorstellung	57
Abbildung 49 - Verlauf unter Wait-and-See-Therapie: Hautbefund 5 Wochen und 5 Tage nach Erstvorstellung)	57
Abbildung 50 - Verlauf unter Wait-and-See-Therapie: Hautbefund 9 Wochen und 1 Tag nach Erstvorstellung	58
Abbildung 51 - Verlauf unter Wait-and-See-Therapie: Hautbefund 13 Wochen nach Erstvorstellung	58
Abbildung 52 - Verlauf unter Wait-and-See-Therapie: Hautbefund 25 Wochen nach Erstvorstellung	58
Abbildung 53 - Verlauf unter Wait-and-See-Therapie: Hautbefund 32 Wochen und 2 Tage nach Erstvorstellung	59
Abbildung 54 - Verlauf unter Wait-and-See-Therapie: Hautbefund 1 Jahr, 30 Wochen und 6 Tage nach Erstvorstellung	59

Abbildung 55 - Zwei Narben mit 3 und 7cm Länge nach Lymphknotenexstirpation 3 Mal im Jahr 2006	60
Abbildung 56 – Eine Narbe mit 7cm Länge nach Lymphknotenexstirpation im Jahr 2003	60
Abbildung 57 – Eine Narbe mit 3cm Länge nach Lymphknotenexstirpation 2 Mal im Jahr 2003.....	60
Abbildung 58 – Eine Narbe mit 4cm Länge nach Lymphknotenexstirpation im Jahr 2005	61
Abbildung 59 - Eine Narbe mit 6,5cm nach Lymphknotenexstirpation im Jahr 2006	61
Abbildung 60 – Eine Narbe mit 5cm nach Lymphknotenexstirpation im Jahr 2009	61
Abbildung 61 – Eine Narbe mit 4cm Länge nach Lymphknotenexstirpation im Jahr 2010	62
Abbildung 62 – Eine Narbe mit 7cm Länge nach Lymphknotenexstirpation im Jahr 2013	62
Abbildung 63 – Eine Narbe mit 5cm Länge nach Lymphknotenexstirpation im Jahr 2013	62
Abbildung 64 - Narbe nach Wait- and-See –Therapie, Fallbeispiel 1	64
Abbildung 65 - Narbe nach Wait-and-See-Therapie, Fallbeispiel 2	64
Abbildung 66 - Narbe nach medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1	64
Abbildung 67 - Narbe nach medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 2	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Atypische mykbakterielle Erreger der Lymphadenitiden im Kindesalter nach Mandell et al. (3).....	4
Tabelle 2 - Lymphadenitis colli durch MOTT versus unspezifische Lymphadenitis colli nach Göpel et al. (6).....	5
Tabelle 3- Lymphadenitis colli durch MOTT versus Lymphadenitis colli durch M. tuberculosis-Komplex nach Göpel et al. (6).....	7
Tabelle 4 - Management der Lymphadenitis colli bei Kindern: Eine aktuelle Literaturübersicht.....	8
Tabelle 5 - Klassifikation der MOTT	20
Tabelle 6 - Labordiagnostik	25
Tabelle 7 - Histologischer Befund	38
Tabelle 8 - Prospektives Follow-up: Klassifikation der MOTT.....	39
Tabelle 9 - Nervenschädigungen nach Lymphknotenexstirpationen im internationalen Literaturvergleich.....	67
Tabelle 10 - Nervenschädigungen nach Wait-and-See- Therapie im internationalen Literaturvergleich.....	68

Abkürzungsverzeichnis

Tbc	Tuberkulose
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
SLE	systemischer Lupus erythematodes
NTM	nicht tuberkulöse Mykobakterien
MOTT	Mycobacteria other than tuberculosis
EBV	Epstein-Barr-Virus
CMV	Cytomegalievirus
HSV	Herpes-simplex-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
PTLD	Posttransplant lymphoproliferative diseases
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytosen
LCH	Langerhans-Zell-Histiozytosen
SHML	Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie
JIA	juvenile rheumatoide Arthritis
ALPS	autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom
M	Mykobakterium

1 Einleitung

1.1 Lymphadenopathie

1.1.1 Allgemeines

Unter einer Lymphadenopathie werden alle Veränderungen der Lymphknoten betreffend Größe, Anzahl oder Konsistenz zusammengefasst (1). Vergrößerte periphere Lymphknoten (Lymphknotenschwellungen) gehören zu den häufigsten klinischen Symptomen im Kindesalter und sind das Leitsymptom von Lymphknotenerkrankungen entzündlicher oder neoplastischer Genese. Die Vergrößerungen der Lymphknoten können generalisiert, lokalisiert, uni- und bilateral auftreten (2). Eine generalisierte Lymphknotenschwellung bedeutet die Vergrößerung von Lymphknoten in zwei oder mehreren nicht zusammenhängenden Arealen des Körpers, eine lokalisierte Lymphknotenschwellung bedeutet eine Vergrößerung in einer einzigen, gezielten anatomischen Region (1). Palpable Lymphknoten im Kindesalter müssen aber nicht immer eine maligne Erkrankung nach sich ziehen. Inguinale und zervikale Lymphknotenschwellungen sind auch bei gesunden Kindern als Folge von lokalen, subklinischen Infektionen oder leichten Traumen oft zu tasten. Anderen Lokalisationen von Lymphknotenschwellungen (präaurikulär, postaurikulär, supraclavikulär, deltoideopectoral und pectoral) sollte jedoch immer eine genauere Beachtung geschenkt werden. Ihre Vergrößerung ist untypisch und als pathologisch anzusehen (3). Genauere Angaben darüber wann ein Lymphknoten im Kindesalter als vergrößert betrachtet wird sind schwer zu leisten, da Informationen in der Literatur sehr variieren. So sollten in der Abklärung einer Lymphadenopathie eine Vielzahl an Faktoren beachtet werden, um eine entsprechende Differentialdiagnose zu stellen. Dazu gehören Anamnese, Begleitsymptome, der lokale Tastbefund, die Lokalisation und die Unterscheidung einer lokalen und einer generalisierten Lymphadenopathie (2).

1.1.2 Differentialdiagnosen einer Lymphadenopathie

Ursachen einer Lymphadenopathie können bakterielle Infektionen durch Streptokokken, Staphylokokken, MOTT/NTM, die Tuberkulose, die Bartonellose, Lues, die Brucellose, Yersinien (Lymphadenitis mesenteralis), die Tularämie, die zervikale Aktinomykose und Chlamydien sein. Virale Infektionen, welche zu einer Lymphadenopathie führen sind EBV, CMV, HSV, HIV, Masern-, Rötelnvirus (auch nach Impfungen). Außerdem kommen Lymphadenopathien reaktiv bei anderen Virusinfektionen (z.B. der oberen Luftwege) vor.

Infektionen mit Pilzen, welche zum Symptom der Lymphadenopathie führen, sind die Histoplasmose, die Blastomykose, die Kokzidioidomykose, die Toxoplasmose, die Leishmaniose, Trypanosomen und Mikrofilarien. Differentialdiagnostisch ist auch an maligne Erkrankungen (Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphome, Hodgkin-Lymphome, Metastasen), Lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD, Morbus Castleman) und immunologische Erkrankungen zu denken. Zu den immunologischen Erkrankungen welche zu einer Lymphadenopathie führen gehören HLH, LCH, SHML, das Kawasaki-Syndrom, Autoimmunerkrankungen (SLE, JIA, periodisches Fieber, Aphthen, Pharyngitis, Adenitis, Sarkoidose, ALPS als Folge eines FAS-Defektes) und Immundefekte. Schwellungen der Lymphknoten kommen aber auch bei verschiedenen Stoffwechselerkrankungen (Speicherkrankheiten) und bei der Einnahme von bestimmten Medikamenten (z.B. Hydralazin, Procainamid, Isoniazid) vor (4).

1.1.3 Die zervikale Lymphadenopathie

Zervikale Lymphadenopathien werden bei Kindern häufig beobachtet und stellen meist eine Reaktion auf gutartige lokale oder generalisierte Infektionen dar, wobei die supraclavikulären und posterioren zervikalen Lymphknoten generell ein höheres Risiko für eine maligne Erkrankung aufweisen. Eine akute, bilaterale zervikale Lymphadenopathie wird in der Regel durch eine virale Infektion der oberen Atemwege oder durch eine Streptokokken-Pharyngitis verursacht. Tritt die zervikale Lymphknotenschwellung akut und unilateral auf, wird sie in bis zu 80 Prozent durch eine Streptokokken- oder Staphylokokkeninfektion verursacht. Eine subakute oder chronische Lymphadenopathie wird meist verursacht durch Toxoplasmose, durch die Katzenkratzkrankheit oder durch eine Mykobakterieninfektion. Eine generalisierte Lymphadenopathie wird meist durch virale Infektionen verursacht. Malignome, Kollagenosen und Medikamente sind eher seltenere Ursachen einer generalisierten Lymphadenopathie (5).

1.2 Zervikale Lymphadenopathie durch Mykobakterien

1.2.1 Allgemeines

Bei Vorliegen einer zervikalen Lymphadenopathie sollte grundsätzlich die Möglichkeit einer mykobakteriellen Infektion der Halslymphknoten durch typische oder nicht tuberkulöse Mykobakterien in Betracht gezogen werden, sie werden in den letzten Jahren bei Kindern, aber auch bei Erwachsenen häufiger beobachtet (6).

1.2.2 Mykobakterien

Mykobakterien sind grampositive, säurefeste Stäbchen, die einen sehr hohen Lipidanteil der Zellwand aufweisen. Der hohe Anteil an Lipiden in der Zellwand führt dazu, dass die Färbung der Bakterien in der GRAM-Färbung nur sehr schwach ausgeprägt ist. Mykobakterien werden eingeteilt in typische Mykobakterien und nicht tuberkulöse Mykobakterien. Zu den Krankheiten die durch Mykobakterien ausgelöst werden zählen die Tuberkulose, die Atypische Mykobakteriose (z.B. zervikale Lymphadenitis durch MOTT) und Lepra (7).

1.2.3 Typische Mykobakterien

Als typische Mykobakterien werden jene Mykobakterien bezeichnet, welche dem M.tuberculosis-Komplex angehören. Dazu gehören M.tuberculosis, M.bovis, M. africanum und M.microti, wobei M.microti keine Humanpathogenität und somit weniger Relevanz aufweist (8). Angehörige der typischen Mykobakterien sind die Erreger der Tuberkulose. In der Differentialdiagnose der zervikalen Lymphadenopathie sind sie die Erreger der zervikalen Halslymphknotentuberkulose. Diese kann als Primärtuberkulose des Kopf-Hals-Bereiches oder als Reinfektion (postprimäre Tbc) auftreten, wobei es sich in 95% der Fälle um eine Reinfektion handelt. Diese entsteht durch die Reaktivierung des Primärherdes (meist pulmonal) und/oder durch die hämatogene Streuung in andere Organe (9-10). Zervikale Lymphadenitiden durch typische Mykobakterien stellen somit meist eine lokale Manifestation einer systemischen Infektion dar, die klassische Halslymphknotentuberkulose ist eine Erkrankung, die in der Regel im Erwachsenenalter auftritt (6,10).

1.2.4 Nicht tuberkulöse Mykobakterien (MOTT,NTM)

Zu den nicht tuberkulösen Mykobakterien gehören alle Mykobakterien, die nicht die Erreger der Tbc (M.tuberculosis-Komplex) oder der Lepra (M.leprae) darstellen. Nicht tuberkulöse Mykobakterien, die auch als MOTT (Mycobacteria other than tuberculosis) oder NTM (Nontuberculous mycobacteria) bezeichnet werden, kommen ubiquitär in Böden, Tieren, Milch, im Essen und im Leitungswasser vor. Die klinischen Manifestationen von Infektionen mit atypischen Mykobakterien sind Lymphadenitiden, Lungeninfektionen und Haut-/Weichteilinfektionen. Während Lymphadenitiden durch MOTT im Kindesalter auftreten, werden Lungen-, Haut- und Weichteilinfektionen durch

MOTT für gewöhnlich erst ab dem 30. Lebensjahr beobachtet. Die Tabelle 1 zeigt die Art der nicht tuberkulösen Mykobakterien, die die (zervikale) Lymphadenitis (vor allem bei Kindern) hervorrufen. Infektionen durch nicht tuberkulöse Mykobakterien sind bei Kindern ohne Immunschwäche meist lokale Infektionen, bei Kindern mit geschwächtem Immunsystem beobachtet man opportunistische Infektionen durch nicht tuberkulöse Mykobakterien (6, 8, 11, 12).

Tabelle 1 - Atypische mykbakterielle Erreger der Lymphadenitiden im Kindesalter nach Mandell et al. (3)

Häufige Erreger	Weniger häufige Erreger
M.avium Komplex (M.intracellulare, M.avium)	M. scrofulaceum, M.malmoense, M. abscessus, M.fortuitum, M. lentiflavum, M.tusciae, M.palustre, M.interjectum, M.elephantis, M.heidelbergense, M.parmense

1.3 Zervikale Lymphadenitis durch MOTT

1.3.1 Allgemeines

Während die klassische Halslymphknotentuberkulose im Erwachsenenalter auftritt, spielt im Kindesalter die Infektion durch nicht tuberkulöse Mykobakterien in der Differentialdiagnose einer zervikalen Lymphadenopathie eine wesentlichere Rolle. Die lokalisierte, zervikale Lymphadenitis durch nicht tuberkulöse Mykobakterien stellt die Hauptmanifestation von Infektionen durch MOTT bei Kindern dar, der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen ein und fünf Jahren (3,6).

1.3.2 Inzidenz

In Ländern mit einer niedrigen Inzidenz von Tuberkulose wurde in den letzten Jahrzehnten ein Anstieg von Kindern mit MOTT Infektionen beobachtet (13,14). Begonnen hat der Anstieg von jährlichen MOTT Fällen bei Kindern in den 1990er Jahren (15-18). Der Grund für den Anstieg ist weitgehend unklar (13-19). Eine schwedische Studie zeigte eine Assoziation zwischen BCG-Impfung und der Prävention von lokalen Infektionen mit MOTT bei Kindern (19). In einer prospektiven, zweijährigen Studie zur Häufigkeit von Infektionen mit nicht tuberkulösen Mykobakterien bei Kindern in den Niederlanden (20) ergab sich eine jährliche Inzidenz von Kindern mit MOTT mit 0,77 Fällen pro 100.000 Kinder im Alter von 0-18 Jahren (2,3 Fälle pro 100.000 Kinder im Alter von 0-4 Jahren, 0,5 Fälle pro 100.000 Kinder im Alter von 5-9 Jahren, 0,25 Fälle pro 100.000 Kinder im Alter von 10-14 Jahren und 0 Kinder im Alter von 15-19 Jahren) angegeben. In der Studie

wird beschrieben, dass die jährliche Inzidenz wahrscheinlich sogar etwas höher sein wird (etwa 1,4-fach höher: 1,15 Fälle pro 100.000 Kinder).

1.3.3 Klinik

Die kindliche zervikale Lymphadenitis durch MOTT verläuft subakut bis chronisch. Leitsymptome sind druckindolente, unilaterale Schwellungen von zervikalen Lymphknoten, die über längere Zeit bestehen (langandauernde Anamnese meist über mehrere Wochen). Die am häufigsten befallenen Lymphknoten sind die Nll.submandibulares, die Nll.praëauriculares, die Nll.submentales, die Nll. jugulodigastrici und die Lymphknoten im hinteren Halsdreieck. Die Größe der Lymphknoten kann zwischen ein und 6 cm variieren. Der Allgemeinzustand kann beeinträchtigt sein (Fieber, Unwohlsein), häufiger sind die Kinder aber asymptomatisch (10,21-24). Aufgrund der unspezifischen Klinik ist die Differenzierung zu Lymphadenitiden, die keine mykobakterielle Genese aufweisen, eine Herausforderung. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal der Lymphadenitis colli durch MOTT zu unspezifischen, viralen Infekten (wichtigste Differentialdiagnose) ist, dass unspezifische Lymphadenitiden oft einen akuten Charakter und eine Druckdolenz der Lymphknoten aufweisen. Die Abgrenzung zu anderen Differentialdiagnosen ist noch schwieriger, da diese, wie auch die MOTT Lymphadenitis colli, einen chronischen Charakter aufweisen (10,22,25). Die Tabelle 2 zeigt einen Überblick über die wichtigsten Unterschiede zwischen einer Lymphadenitis colli durch nicht tuberkulöse Mykobakterien und einer unspezifischen Lymphadenitis colli (6).

Tabelle 2 - Lymphadenitis colli durch MOTT versus unspezifische Lymphadenitis colli nach Göpel et al. (6)

Lymphadenitis colli durch MOTT	unspezifische Lymphadenitis colli
Symptomcharakter chronisch	Symptomcharakter akut
Allgemeinzustand normal	Allgemeinzustand beeinträchtigt
keine Druckdolenz	Durckdolenz
Abszesse (kalt), Einschmelzung, Fistelbildung	Abszesse(heiß),Einschmelzung, Entzündungszeichen
Anamnese zu HNO-Infektionen negativ	Anamnese zu HNO-Infektionen kann positiv sein
Keine Besserung unter Antibiose	Besserung unter Antibiose

1.3.4 Diagnostik

In der Diagnostik der zervikalen Lymphadenitis durch MOTT spielen die Klinik der Erkrankung, der Tuberkulin-Hauttest, bildgebende Verfahren, histologische Untersuchungen, aber vor allem der Erregernachweis mit PCR/Kultur eine Rolle. Bildgebende Untersuchungen und der Tuberkulin-Hauttest nehmen eine untergeordnete Rolle ein. Laborparameter liefern keine erkrankungsspezifischen Befunde (26).

1.3.4.1 Tuberkulin Hauttest

Der Tuberkulin Hauttest dient vor allem dazu, dass eine Wahrscheinlichkeit einer Tuberkuloseinfektion ermittelt wird, bzw. eine Tuberkulose ausgeschlossen werden kann. Lebt das Kind in einer Region mit einer niedrigen Prävalenz an Tbc, hatte es in der Anamnese keinen Kontakt zu Tbc kontaminierten Personen und ist das Thorax-Röntgen ohne Befund, so spricht das in Zusammenschau eher für eine MOTT Infektion (27).

1.3.4.2 Bildgebende Verfahren

Das Röntgen-Thorax dient in erster Linie zum Ausschluss einer Lungentuberkulose, liefert im Falle einer MOTT Lymphadenitis einen Normalbefund. Eine Studie mit einer Fallzahl von 145 Kindern beschreibt, dass die Befunde bei Kindern mit MOTT in der Sonographie nicht erkrankungsspezifisch sind (28). In frühen Stadien zeigten die befallenen Lymphknoten aller Kinder Hypoechogenitäten, in späteren Stadien kamen intranoduläre Flüssigkeitsansammlungen als Zeichen einer intranodalen Nekrose zur Darstellung. Die Diagnostik mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie ist spezifischer. Die befallenen Lymphknoten können einer genauen Lokalisation zugeordnet werden und somit in der präoperativen Planung eines chirurgischen Eingriffs unterstützen (6).

1.3.4.3 Histologische und bakteriologische Diagnostik

In der mikroskopischen Diagnostik kann zwischen einer Infektion mit typischen Mykobakterien und einer Infektion mit atypischen Mykobakterien nicht unterschieden werden. Anhand der Ziehl-Neelsen-Färbung oder der Auramin-Rhodamin-Färbung können säurefeste Stäbchen mikroskopisch nachgewiesen werden. Voraussetzung dafür ist eine hohe Dichte an Keimen, weswegen dieses Verfahren nur über eine geringe Sensitivität verfügt. Nicht tuberkulöse Lymphadenitiden zeigen insgesamt ein sehr variables Bild in

der Histologie. Dieses reicht von Epitheloidzellgranulomen mit mehrkernigen Langerhans'schen Riesenzellen, zentralen verkäsigen Nekrosen bis zur retikulozytär-abszedierenden Lymphadenitis mit histiozytär oder epitheloidzelligen Infiltraten. Kann dieses histologische Bild in der Mikroskopie dargestellt werden, so kommen neben der Infektion mit tuberkulösen (Halslymphknotentuberkulose) und nicht tuberkulösen Mykobakterien (MOTT Lymphadenitis colli) die Sarkoidose, die Toxoplasmose, die Aktinomykose und Bartonella henselae als Differentialdiagnosen in Frage (10,29,30). Als Referenzmethode in der diagnostischen Abklärung einer Infektion durch atypische Mykobakterien gilt der kulturelle Nachweis von nicht tuberkulösen Mykobakterien, sie lassen sich im Gegensatz zu Tuberkulosebakterien (Nachweis dauert oft mehrere Wochen) schon nach einer Woche nachweisen. Ein Nachweis von nicht tuberkulösen Mykobakterien in der Polymerasekettenreaktion ist nach 24-48h möglich, die PCR kann im Gegensatz zur Kultur aber nicht für die Therapiekontrolle eingesetzt werden (29).

1.3.4.4 Differentialdiagnostische Unterschiede zwischen der Halslymphknotentuberkulose und der Lymphadenitis colli durch MOTT

Die Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung über die wichtigsten Unterschiede in der Anamnese und der Diagnostik zur Unterscheidung einer MOTT Lymphadenitis colli von einer Halslymphknotentuberkulose (6).

Tabelle 3- Lymphadenitis colli durch MOTT versus Lymphadenitis colli durch M. tuberculosis-Komplex nach Göpel et al. (6)

	Lymphadenitis colli durch MOTT	Lymphadenitis colli durch M. tuberculosis Komplex
Vorkommen	ubiquitär	Mensch ist Reservoir (tlw. Rinder)
Übertragung	Aufnahme über Aerosole, Wasser, Nahrung, Staub	Tröpfcheninfektion
Pathogenität	große Bandbreite	Der Nachweis ist pathologisch.
Eintrittspforte	Läsionen in (Schleim-)Haut, oropharyngeal, lokale Infektion	Lokale Manifestation einer systemischen Erkrankung
Anamnese	Kleinkinder, keine Tbc-Vorgeschichte	Erwachsene, Tbc Kontakt oder in Anamnese
Klinik	Allgemeinzustand oft unauffällig	B-Symptomatik: Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust
Thorax-Röntgen	ohne Befund	Möglicherweise Kavernen, Primärkomplex, etc.
Tuberkulintest	positiv oder negativ	hoch positiv

1.3.5 Therapie

1.3.5.1 Allgemeines

Als therapeutische Maßnahmen bei MOTT Lymphadenitis colli im Kindesalter kommen die medikamentöse Therapie, die chirurgische Therapie und die Wait-and-See-Therapie in Frage. Die unterschiedlichen Therapieoptionen werden in der Literatur noch immer kontroversiell diskutiert. Die Tabelle 4 zeigt eine aktuelle Literaturübersicht zum Management der MOTT und beschreibt ob die Kinder operativ oder nicht operativ behandelt wurden.

Tabelle 4 - Management der Lymphadenitis colli bei Kindern: Eine aktuelle Literaturübersicht

Autor	Jahr	Ort	Fallzahl	Operation	Keine Operation
Schaad et al. (31)	1979	Dallas, Texas	380	368/380 (97%)	12/380 (3%)
Kennedy TL (32)	1992	Danville	7	7/7 (100%)	0/7 (0%)
Kuypers et al. (33)	1995	Groningen	43	43/43 (100%)	0/43 (0%)
Tunkel DE (34)	1999	Baltimore	25	25/25 (100%)	0/25(0%)
Flint et al. (35)	2000	Neuseeland	57	54/57(95%)	3/57 (5%)
Kvaerner et al. (36)	2001	Oslo	42	42/42(100%)	0/42(100%)
Mushtag et al. (37)	2002	Sydney	124	122/124(98%)	2/124(2%)
Saggese et al. (38)	2003	Bologna	45	45/45(100%)	0/45(0%)
Mandell et al. (39)	2003	Pittsburgh	30	25/30(83%)	5/30 (7%)
Knuf et al. (26)	2003	Mainz	51	15/51 (29%)	36/51 nicht bekannt
Luong et al. (40)	2005	Dallas, Texas	55	10/55(18%),	45/55(82%)
Lindeboom JA (41)	2007	Amsterdam	100	50/100(50%)	50/100(50%)
Zeharia et al. (42)	2008	Israel	92	0/92 (0%)	92/92(100%)
Harris et al. (43)	2009	London	16	11/16(69%)	5/16 (31%)
Lindeboom JA (44)	2011	Amsterdam	50	0/50 (0%)	50/50 (100%)
Claesson et al. (45)	2011	Stockholm	88	76/88(86%)	12/88(14%)
Parker et al. (46)	2012	Chicago	45	45/45 (100%)	0 (0%)
Lindeboom JA (47)	2012	Amsterdam	50	50/50 (100%)	0/50 (0%)
Scott et al. (48)	2012	Oxford	43	37/43 (86%)	6/43 (14%)
Iversen et al. (49)	2012	Dänemark	23	23/23 (100%)	0/23 (0%)

1.3.5.2 Chirurgische Therapie

Bis in das Jahr 2003 gab es ausschließlich Studien, in denen die chirurgische Behandlung die Therapie der Wahl der Lymphadenitis colli durch MOTT im Kindesalter darstellte, wobei die Schlussfolgerungen nicht auf der Basis von kontrollierten Studien basierten. Die chirurgische Therapie bestand aus Lymphknotenentfernung, Inzision und Drainage und Curettage (31-38). Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 1979 in Texas ergab (31), dass eine Inzision und Drainage oder eine Feinnadelpunktion in der chirurgischen Behandlung der MOTT in 84% der Fälle nicht zum gewünschten Therapieerfolg führte. Eine Entfernung der befallenen Lymphknoten wurde als Therapie der Wahl postuliert. Je nach Lokalisation der befallenen Lymphknoten, ging die radikale chirurgische Therapie mit dem

Risiko einer Nervenschädigung einher (34), demnach wurde in einer Studie aus dem Jahr 1992 die Curettage als Therapieoption bei Gefahr der Nervenverletzung postuliert (32). Die Curettage als Therapie der Wahl bei Lymphknotenbefall in Nervennähe hat sich in weiterer Folge nicht richtig durchgesetzt, eine Studie aus dem Jahr 1995 (33) verwies auf die Fähigkeiten eines guten Operateurs und die Lymphknotenentfernung als Therapie der Wahl. Die Studie ging auf die Wichtigkeit der frühzeitigen chirurgischen Therapiemaßnahmen ein, um eine weitere Morbidität zu verhindern und Heilung zu erlangen (33). In einer Studie im Jahr 2000 (35), wurden die Gruppe der Kinder mit Lymphknotenentfernung und die Gruppe der Kinder mit Inzision und Drainage und Inzision und Curettage retrospektiv analysiert und verglichen. Die Kinder mit einer primären Lymphknotenentfernung hatten weniger Reoperationen und eine höhere Heilungsrate als die Kinder der zweiten Gruppe. Im Jahr 2001 wurden wiederum die Lymphknotenentfernung und die Curettage verglichen, nach Lymphknotenentfernung musste es in 6/28 Fällen zu einer Reoperation kommen, nach der Curettage in 2/14 Fällen (36). Im Jahr 2002 wurde in einer Studie beschrieben, dass nicht nur die befallenen Lymphknoten zur Therapie der MOTT entfernt werden müssten, sondern auch diejenigen Lymphknoten, die die befallenen Lymphknoten umgeben (37). Letztendlich wurde im Jahr 2003 eine Studie von Mandell et.al publiziert (39), in der 4 Kinder durch die Wait-and-See-Therapie behandelt wurden. Die Studie beschrieb erstmals, dass eine alleinige Observanz eine mögliche Heilung der Erkrankung verspricht und plädierte auf ein individuelles Vorgehen in der Behandlung der MOTT Lymphadenitis colli im Kindesalter.

1.3.5.3 Medikamentöse Therapie

Bei kulturell positiven MOTT-Fällen können Resistenzbestimmungen erfolgen, diese haben in der Praxis jedoch wenig Bedeutung (29). Die meisten Studien beinhalteten kombinierte Therapieformen im Rahmen einer chirurgischen Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie. Im Jahr 2007 erschien eine randomisierte, kontrollierte prospektive Studie, die das Outcome von Kindern mit Lymphknotenexstirpation und Kindern mit medikamentöser Therapie untersuchte (41). Die Studie zeigte eine höhere Heilungsrate nach der chirurgischen Lymphknotenentfernung (96%) als unter der medikamentösen Therapie mit Clarithromycin und Rifabutin (66%). Die chirurgische Komplikationsrate lag bei 28%, im Gegensatz dazu neigten 78% der Kinder unter der medikamentösen Therapie zu Nebenwirkungen.

1.3.5.4 Wait-and-See-Therapie

Unter Wait-and-See-Therapie versteht man eine Therapieform, bei der die Kinder mit MOTT Lymphadenitis colli durch abwartendes Zuwarten ohne medikamentöse oder chirurgische Therapie behandelt werden. Bis in das Jahr 2008 wurden nur wenige Studien veröffentlicht, die diese Therapieform der MOTT Lymphadenitis im Kindesalter als Option beschrieben (39). Im Oktober 2008 wurde dann die Studie „Nontuberculous Mycobacterial-Induced Cervical Lymphadenitis with Observation Alone“ von einer israelischen Arbeitsgruppe publiziert (42), in der 92 Kinder mit MOTT Lymphadenitis colli durch die Wait-and-See-Methode behandelt wurden. In der Studie wurde der natürliche Verlauf einer MOTT Lymphadenitis colli unter Wait-and-See-Therapie beschrieben. Bei fast allen Kindern kam es im Verlauf der Erkrankung zu Hautverfärbungen im Gebiet der Lymphknotenschwellung und zu eitrigen Entleerungen für drei bis 8 Wochen. 71% der Kinder waren innerhalb von 6 Monaten gesund, der Rest der Kinder wurde innerhalb von 9-12 Monaten gesund. In der Studie wurden keine Komplikationen unter Wait-and-See beschrieben (42).

1.4 Ziele der Studie

Ziel dieser Studie war es, alle Kinder und Jugendlichen im Alter von 0-18 Jahren, die im Zeitraum von März 2000 bis August 2013 aufgrund einer Infektion durch nicht tuberkulöse Mykobakterien am Kinderzentrum und/oder an der Univ.-Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde behandelt wurden, zu erfassen. Aufgrund der kontroversiellen Literatur zur Therapie der MOTT Lymphadenitis im Kindesalter, sollten anhand einer retrospektiven Datenanalyse und prospektiven Follow-up Analyse Unterschiede in der Komplikationsrate in Abhängigkeit der Therapiewahl analysiert werden. Die Studie zielte darauf ab, zukünftige Therapieentscheidungen zu erleichtern. Die Ergebnisse der Studie könnten als Grundlage zur Hypothesengenerierung für weitere Studien dienen. Infolgedessen könnten Diagnostik und Therapie der MOTT Lymphadenitis colli verbessert werden.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie setzte sich aus drei Teilen zusammen:

1. Epidemiologische Erfassung aller MOTT PatientInnen von 0-18 Jahren, die ab Einführung des openMedocs am Grazer Kinderzentrum und/oder an der Univ.-Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde behandelt wurden.
2. Retrospektive Datenanalyse der PatientInnen mit Lymphadenitis colli durch nicht tuberkulöse Mykobakterien
3. Prospektive Follow-up Studie der PatientInnen mit Lymphadenitis colli durch nicht tuberkulöse Mykobakterien mit PatientInnenkontakt

Die Auswertung der Studie erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Für numerische Daten wurden abhängig von der Verteilung, Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane und Quartile berechnet. Kategorische Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Berechnungen (Signifikanz) wurden unter Verwendung des Statistikprogramms SPSS und MS Excel ausgewertet.

2.2 Studienablauf

2.2.1 Ethikvotum

Dieses Projekt wurde bei der Ethikkommission in Graz zur Begutachtung eingereicht und unter der Nummer 25-553 ex12/13 genehmigt (Anhang 1).

2.2.2 Epidemiologische Erfassung

Für diese Arbeit wurden alle Kinder und Jugendliche im Alter von 0-18 Jahren, die wegen einer MOTT Infektion im Zeitraum von März 2000 bis August 2013 stationär oder ambulant am Kinderzentrum und/oder an der Univ.- Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde in Behandlung waren, erfasst. Die retrospektive, epidemiologische Erfassung erfolgte anhand zweier Datenbanksysteme,

1. ICD 10 Kodierungssystem, Steiermärkische Krankenanstalt Gesmbh
2. Datenbank der Krankenanstaltenhygiene, AGES Graz

und anhand der Erfassung von PatientInnen mit einer MOTT Lymphadenitis colli durch den Studienleiter. Die Erfassung mittels Datenbanksysteme erfolgte anhand einer Freitextsuche der folgenden Begriffe: „nicht tuberkulöse zervikale mykobakterielle Lymphadenitis, „MOTT Lymphadenitis“, „NTM Lymphadenitis“, „non tuberculous mycobacterial cervical lymphadenopathy“, „zervikale Lymphadenitis durch nicht tuberkulöse Mykobakterien“, „zervikale Lymphadenitis durch atypische Mykobakterien“, „nicht tuberkulöse Lymphadenitis“, „MOTT“, „Mykobacterium avium“, „Mykobacterium bohemicum“, „non tuberculous lymphadenitis/lymphadenopathy“, „andere atypische Mykobakterien“. Eine Suche mittels ICD 10 Code konnte nicht durchgeführt werden, da PatientInnen, die nur in ambulanter und nicht in stationärer Behandlung waren, nicht im Datenbanksystem kodiert wurden. Die mit den Datenbanksystemen gefundenen Erkrankungsfälle wurden mit der Liste der MOTT Lymphadenitiden vom Studienleiter abgeglichen und führten so zu einem vollständigen Ergebnis aller behandelten PatientInnen mit MOTT Lymphadenitis colli im Kindesalter.

2.2.3 Retrospektive Datenanalyse

Für die retrospektive Datenanalyse aller PatientInnen mit MOTT Lymphadenitis colli wurde ein Datenformular (Arztfragebogen, Anhang 2) aus Freiburg verwendet. Es wurde anhand der PatientInnendaten aus dem openMedocs bearbeitet. Nach Bearbeitung wurde es pseudonymisiert an das Centrum für Chronische Immundefizienz in Freiburg versendet. Für Daten, die auch im Rahmen der Diplomarbeit von Bedeutung waren und retrospektiv ausgearbeitet werden sollten, wurde eine Excel Tabelle erstellt und relevante Daten ausgearbeitet.

2.2.3.1 Erhobene Daten

Die Daten wurden mit dem auf SAP basierenden System MEDOCS und direkt aus den archivierten Krankengeschichten erhoben und in pseudonymisierter Form in eine Excel Tabelle eingetragen.

An epidemiologischen Daten wurden das Geburtsdatum, das Behandlungsjahr, das Datum der Erstvorstellung, das Geschlecht, das Alter bei Erstvorstellung und der Ort der Erstvorstellung erhoben. An klinischen Daten wurden Vorerkrankungen, die Dauer von Symptombeginn bis zur Erstvorstellung, die Antibiose in der Anamnese, die Lokalisation der Lymphknotenschwellung, der Hautbefund im Bereich der Lymphknotenschwellung, der Allgemeinzustand der Kinder seit Beginn der Lymphknotenschwellung, eine Abszessbildung, der BCG Impfstatus und das Datum der Kontaktaufnahme mit dem Infektiologen erhoben. In der Erhebung von diagnostischen Daten, wurden die Induration des Tuberkulin- Hauttests, Sonographiebefunde, histologische Befunde, PCR- und Kulturbefunde, Befunde der Feinnadelbiopsie und die Fixation in Formalin herangezogen. An Verlaufsdaten wurden die Art der Therapie, das Datum der Operation, Operationsberichte, Komplikationen, die Art und Dauer der medikamentösen Therapie, die Zeit von der Erstvorstellung bis zur Diagnose (Keimnachweis), die Zeit von der Erstvorstellung bis zur letzten Kontrolle und die Zeit von der Operation bis zur letzten Kontrolle erhoben.

2.2.3.2 Material

Alle PatientInnen mit einer MOTT Lymphadenitis colli, die in der epidemiologischen Erfassung erfasst wurden und die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden für die retrospektive Datenanalyse herangezogen.

2.2.3.3 Einschlusskriterien

a) Gesicherte MOTT- Infektion: Die gesicherte MOTT Infektion lag vor bei typischer Klinik, typischer Histologie und positiver Kultur oder PCR.

Typische Klinik der MOTT Lymphadenitis (10,21-24): Einseitige Lymphknotenvergrößerung mit bläulich-livider Verfärbung bei hauptsächlich Kleinkindern. Allgemeinsymptome bestehen nur in kleinem Ausmaß oder gar nicht.

Typische Histologie der MOTT Lymphadenitis (30): Konfluierende Epitheloidzellgranulome mit mehrkernigen Langerhans'schen-Riesenzellen und zentralen verkäsigen Nekrosen

b) Wahrscheinliche MOTT- Infektion: Diese lag vor bei typischer Klinik, typischer Histologie, jedoch keine positive PCR und/oder Kultur)

c) Mögliche MOTT- Infektion: Dies war eine rein klinische Diagnose bei typischem Erscheinungsbild mit einseitig, bläulich-livider Lymphknotenverfärbung und Vergrößerung und typischer Verlaufsform, rezidivierend über Monate bei Weigerung der Eltern das Kind operieren zu lassen.

2.2.3.4 Ausschlusskriterien

Malignom/Lymphom oder lymphoproliferative Krankheit

2.2.3.5 Datenschutz

Alle PatientInnen wurden mit einer fortlaufenden Nummer kodiert (pseudonymisiert). Die auszuwertenden Daten wurden nur mit diesem Code versehen in einer Excel-Tabelle auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde gespeichert und anschließend ausgewertet.

2.2.4 Prospektive Follow-up Studie

Einverständniserklärungen für Eltern (Anhang 3), Kinder von 8-13 Jahren (Anhang 4) und für Kinder von 14-18 Jahren (Anhang 5) wurden angefertigt. Ziel der prospektiven Follow-up Studie war die Abnahme von Speichelproben für Freiburg und die Erarbeitung von zwei Fragebögen. Ein Fragebogen zum Outcome (Anhang 6) wurde im Rahmen der Diplomarbeit erarbeitet, ein zweiter Fragebogen stammte aus Freiburg und sollte Faktoren identifizieren, die zum Auftreten von MOTT Infektionen führen können (Anhang 7).

2.2.4.1 Ablauf der Studie

Die Eltern wurden zunächst schriftlich zur Studie eingeladen, in weiterer Folge erfolgte die telefonische Kontaktaufnahme der Eltern. Hierbei wurde eine etwaige Studienteilnahme erfragt und eine Terminvereinbarung besprochen. Eltern, die zwar an der Studie

teilnehmen wollten, aber nicht ambulant vorstellig werden wollten/konnten, wurden die Studienunterlagen (zwei Fragebögen, Speichelprobengefäß, Einverständniserklärungen) zugesendet und eine Studienaufklärung erfolgte telefonisch. In der Infektionsambulanz des Kinderzentrums erfolgte zum vereinbarten Termin eine ausführliche Aufklärung über die Studie und Einverständniserklärungen von den Eltern und auch von Kindern ab 8 Jahren wurden eingeholt. Zwei Versionen von Einverständniserklärungen (8-13 und 14-18) für Kinder ab 8 Jahren wurden unterschieden. Die zwei Fragebögen wurden erarbeitet. Fotos der Narben und von etwaigen Paresen wurden angefertigt, zusätzlich erfolgte die Abnahme einer Speichelprobe.

2.2.4.2 Material

In das prospektive Follow-up der Studie wurden alle Kinder eingeschlossen, deren Eltern einer Studienteilnahme zugestimmt haben und nach Aufklärung über die Studie die Einverständniserklärungen unterschrieben haben. Ein- und Ausschlusskriterien mussten erfüllt sein.

2.2.4.3 Einschlusskriterien

- a) die gesicherte MOTT- Infektion (typische Klinik, typische Histologie und positive Kultur oder PCR)
- b) die wahrscheinliche MOTT – Infektion (typische Klinik und typische Histologie)
- c) die mögliche MOTT – Infektion (nur klinische Diagnose mittels typischem Erscheinungsbild mit einseitig bläulich, livider Lymphknotenverfärbung und Vergrößerung und mittels typischer Verlaufsform, rezidivierend über Monate bei Weigerung der Eltern das Kind operieren und/ oder biopsieren zu lassen)

2.2.4.4 Ausschlusskriterien

- a) keine schriftliche Zustimmung des Elternteils und/oder des Kindes
- b) Malignom/Lymphom oder lymphoproliferative Krankheit

2.2.4.5 Klassifikation der Fazialispareesen

Eine Einteilung der Fazialispareesen erfolgte anhand des internationalen Schemas zur Einteilung der Fazialispareesen nach House-Brackmann (50).

2.2.4.6 Datenschutz

Es wurden nur pseudonymisierte Daten und Proben an das Kooperationszentrum nach Freiburg verschickt. In Freiburg werden alle Daten und Proben nochmal kodiert. Fotos wurden keine nach Freiburg weitergeleitet. In der Einverständniserklärung hatten die Eltern/Kinder die Wahl zu entscheiden, ob Sie an der hier durchgeführten Studie teilnehmen möchten und ob sie einverstanden sind, dass das Probenmaterial für zukünftige nicht-kommerzielle Forschung, die sich ausschließlich auf MOTT Infektionen bezieht, genutzt werden kann.

3 Ergebnisse

3.1 Retrospektive Datenanalyse

3.1.1 Epidemiologie

3.1.1.1 Anzahl und Geschlechtsverteilung

Von März 2000 bis August 2013 waren 36 PatientInnen im Alter von 0-18 Jahren am Grazer Kinderzentrum und/oder an der Univ.-Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Graz mit einer nicht tuberkulösen mykobakteriellen Lymphadenitis in stationärer oder ambulanter Behandlung. 20/36 Kinder (56%) waren weiblich, 16/36 Kinder (44%) waren männlich.

3.1.1.2 Fallverteilung

Im Durchschnitt ergaben sich im beobachteten Zeitraum 2,7 Fälle pro Jahr. Die Fallzahlen waren relativ konstant mit null bis vier Kindern pro Jahr, eine Ausnahme bildete das Jahr 2010 mit 7 Kindern mit einer MOTT Lymphadenitis colli (Abbildung 1).

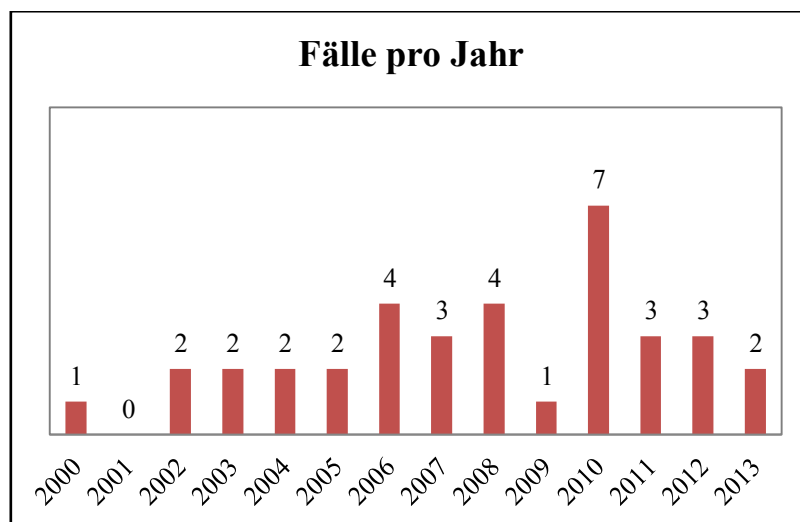


Abbildung 1 - Fälle pro Jahr

3.1.1.3 Altersverteilung

Der Altersmedian betrug 2,5 Jahre und das durchschnittliche Alter betrug 3,6 ($\pm 3,3$) Jahre, wobei es in der Altersverteilung zwischen den beiden Geschlechtern einen nicht signifikanten Unterschied gab (Durchschnittliches Alter Mädchen: 2,7 Jahre ($\pm 1,4$), Buben: 4,8 Jahre ($\pm 4,5$)). Im beobachteten Zeitraum waren 75% der Kinder mit einer Lymphadenitis colli durch nicht tuberkulöse Mykobakterien bei Erstvorstellung älter als 1,6 Jahre und jünger als 4,1 Jahre. Das jüngste Kind war bei Erstvorstellung ein Jahr alt, das älteste Kind war 14,1 Jahre alt. Die Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung der Mädchen und Buben mit einer MOTT Lymphadenitis colli mit dem Häufigkeitsgipfel zwischen 1 und 3 Jahren.

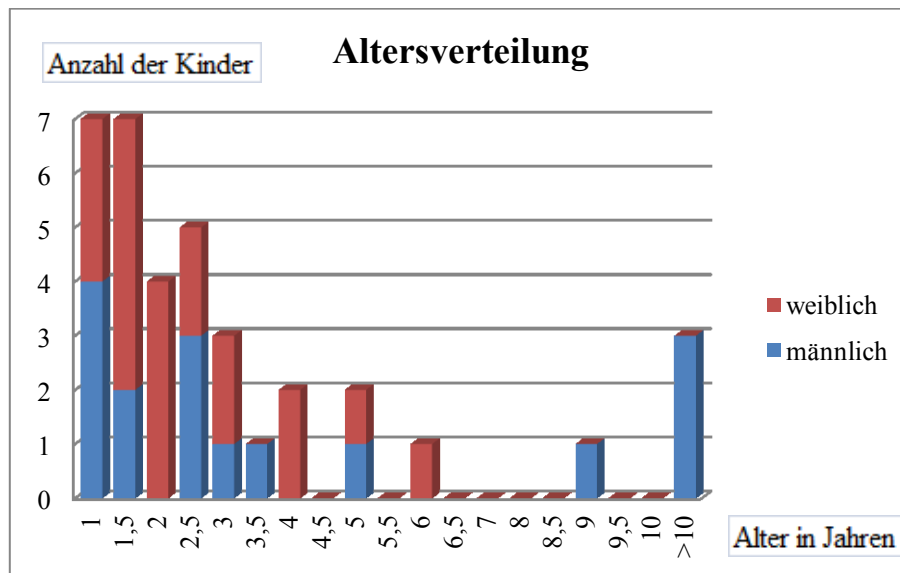


Abbildung 2 - Altersverteilung

3.1.1.4 Verteilung der Krankheitsfälle nach Monaten

Die Abbildung 3 zeigt, in welchen Monaten die Kinder erstvorstellig wurden. Kinder, die bereits auswärts operiert wurden ($n=4$), wurden in dieser Verteilungsanalyse ausgeschlossen. Der Großteil der Kinder (59%) wurde in den Winter- (10/32, 31%) oder Frühlingsmonaten (9/32, 28%) vorstellig. 8/32 Kinder (25%) wurden in den Herbstmonaten vorstellig und nur fünf der 32 Kinder (16%) wurden in den Sommermonaten vorstellig.

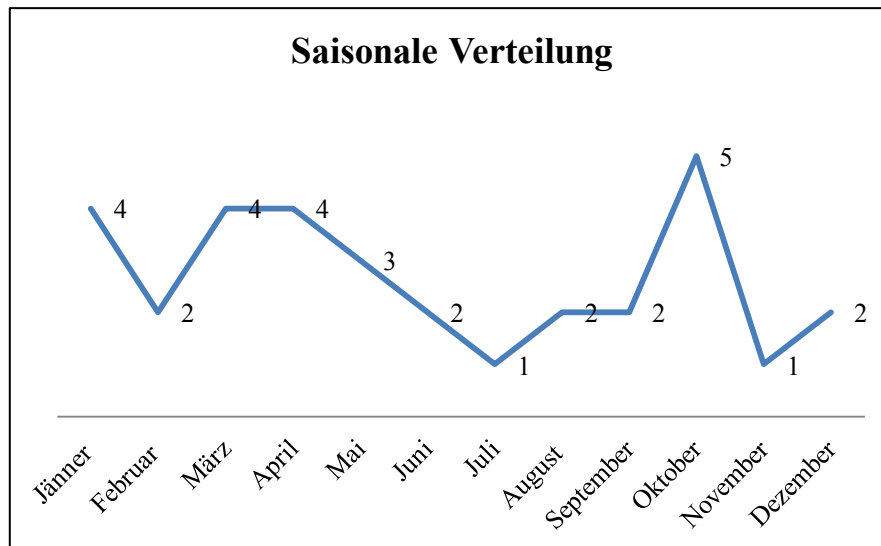


Abbildung 3 - Saisonale Verteilung der MOTT

3.1.1.5 Häufigkeit nach Klassifikation

75% der Fälle (27/36) wurden als eine gesicherte MOTT, 17% der Fälle (6/36) als eine wahrscheinliche MOTT und 8% der Fälle (3/36) als eine mögliche MOTT klassifiziert. Der Nachweis von atypischen Mykobakterien in der PCR und/oder Kultur konnte in 27 (n=36) Fällen erzielt werden. In 12/27 Fällen gab es einen positiven Nachweis in der PCR, in 11/27 Fällen gab es einen kulturellen Nachweis und in 4/27 Fällen waren die Kultur und PCR positiv auf atypische Mykobakterien. In 6 (n=36) Fällen gab es keinen Nachweis von atypischen Mykobakterien in der PCR und/oder Kultur, es fand sich der typische klinische Verlauf und die typische Histologie einer Erkrankung durch atypische Mykobakterien. In drei der 36 Fälle wurde weder eine Feinnadelbiopsie, noch eine operative Therapie durchgeführt. Demnach konnte weder ein Bakteriennachweis, noch eine Histologie stattfinden. Der klinische Verlauf war typisch für eine Infektion durch nicht tuberkulöse Mykobakterien, die drei Kinder wurden somit als mögliche MOTT klassifiziert (Tabelle 5, Abbildung 4).

Tabelle 5 - Klassifikation der MOTT

	Typische Klinik	Typische Histologie	PCR/Kultur	Anzahl
Gesicherte MOTT	vorhanden	vorhanden	positiv	27
Wahrscheinliche MOTT	vorhanden	vorhanden	negativ/nicht durchgeführt	6
Mögliche MOTT	vorhanden	nicht vorhanden	negativ/nicht durchgeführt	3

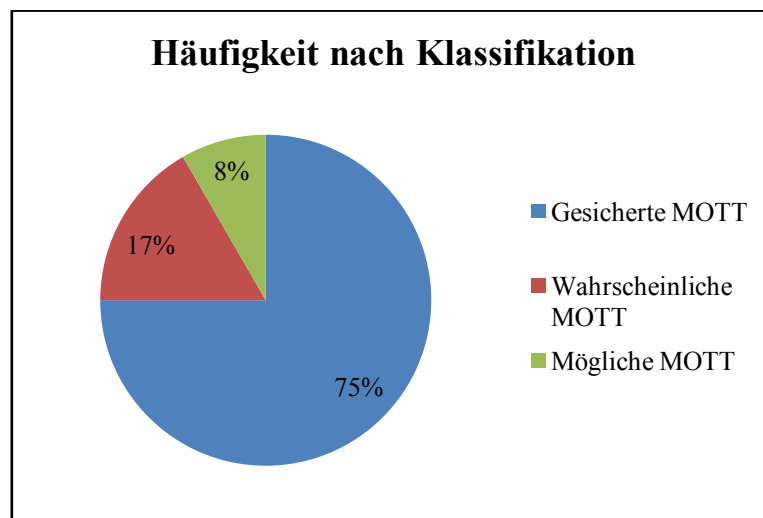


Abbildung 4 - Häufigkeit nach Klassifikation

3.1.2 Erstvorstellung

3.1.2.1 Symptombeginn vor Erstvorstellung am Grazer Kinderzentrum oder an der Univ.-Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

24/35 Kinder (68%) wurden innerhalb der ersten vier Wochen nach Symptombeginn vorstellig. 10/34 (29%) wurden innerhalb von vier Wochen bis 6 Monaten an unserer Klinik vorstellig, 1/35 Kind (3%) kam erst nach mehr als 6 Monaten nach Symptombeginn (für eine Zweitmeinung) an unsere Klinik in Graz. Von einem Kind konnte der Symptombeginn vor Erstvorstellung an unserer Klinik nicht ermittelt werden.

3.1.2.2 Ort der Erstvorstellung

Mehr als die Hälfte der Kinder (61%) wurden an der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde erstvorstellig, während 28% der Kinder an der Univ.-Klinik für Hals-,

Nasen- und Ohrenheilkunde erstvorstellig wurden und 11% an der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie ihre Erstvorstellung hatten. 6/36 Kinder waren vor Erstvorstellung am Kinderzentrum Graz oder an der Univ.-Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde auch schon an einem anderen Krankenhaus erstvorstellig. Vier dieser 6 Kinder wurden vor Erstvorstellung in Graz an einem anderen Krankenhaus operiert. Zwei dieser vier Kinder hatten auswärts bereits eine Lymphknotenentfernung, einem Kind wurden bereits zwei Mal die Lymphknoten entfernt und ein Kind wurde vorstellig, nachdem es bereits drei Mal eine Lymphknotenentfernung auswärts hatte.

3.1.2.3 Antibiose vor Erstvorstellung am Kinderzentrum oder an der Univ.-Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

23/33 Kinder (70%) erhielten vor Erstvorstellung bereits eine Antibiose. Von drei der 36 Kinder waren Daten zur Antibiose in der Anamnese nicht zu ermitteln. Die Abbildung 5 zeigt, welche Antibiose in welcher Kombination bei wie vielen Kindern verabreicht wurde. Am häufigsten wurden β -Laktam-Antibiotika (12 Kinder) und die Kombination β -Laktam-Antibiotika/ β -Laktamase-Inhibitoren (11 Kinder), gefolgt von Makroliden (8 Kinder) und Lincosamiden (zwei Kinder) verabreicht. Als Wirkstoffe wurden Cefaclor, Cefuroxim, Amoxicillin/Clavulansäure, Clarithromycin, Clindamycin, Josamycin und Cefixim eingesetzt. 11 Kinder erhielten eine Substanzklasse (β -Laktam-Antibiotika oder Makrolide), 8 Kinder erhielten zwei Substanzklassen (β -Laktam-Antibiotika und/oder Makrolide oder β -Laktam-Antibiotika/ β -Laktamase-Inhibitoren), drei Kinder erhielten drei Substanzklassen (β -Laktam-Antibiotika/ β -Laktamase-Inhibitoren und Lincosamide oder β -Laktam-Antibiotika/ β -Laktamase-Inhibitoren und Makrolide) und ein Kind erhielt vier Substanzklassen (β -Laktam-Antibiotika/ β -Laktamase-Inhibitoren und Makrolide und Lincosamide).

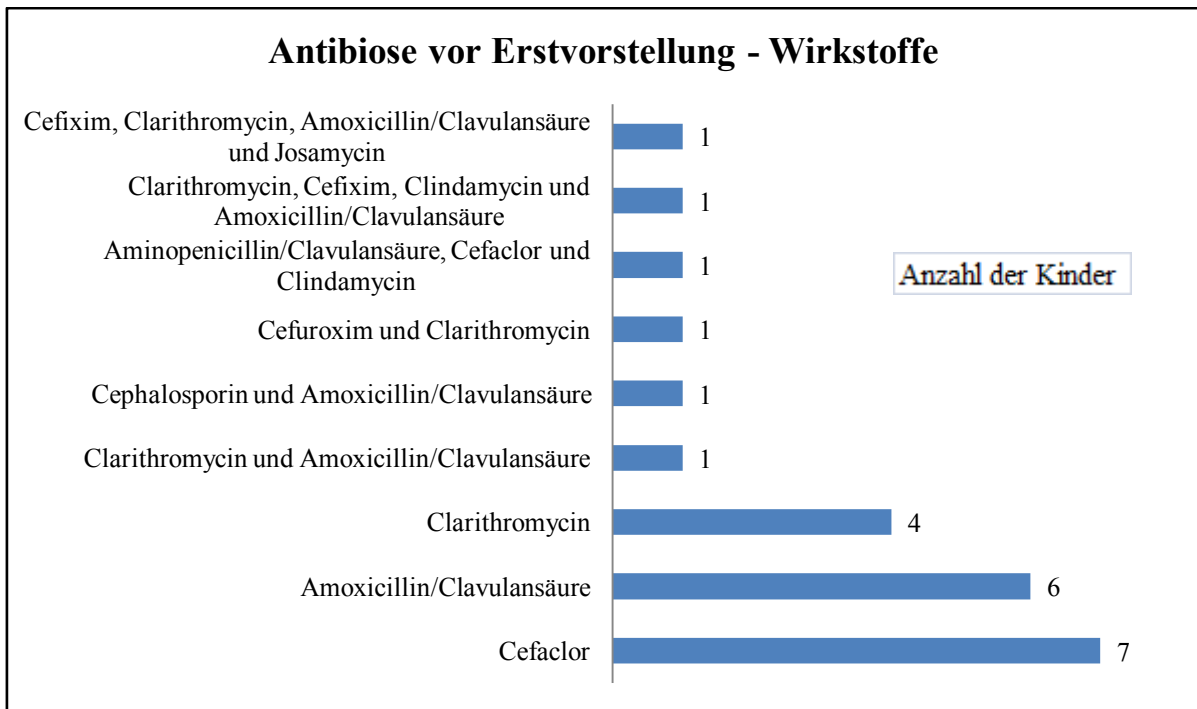


Abbildung 5 - Art der Wirkstoffe und Anzahl der Kinder

3.1.2.4 Klinik bei Erstvorstellung am Kinderzentrum Graz oder an der Univ.-Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

2.1.2.4.1 Klinik der Kinder, die auswärts noch nicht operiert wurden

2.1.2.4.1.1 Lymphknotenschwellung

Bei Erstvorstellung hatten alle Kinder ohne operative Maßnahme auswärts (n=32) unilaterale Lymphknotenschwellungen. In 18/32 Fällen (56%) war die Lymphknotenschwellung rechts lokalisiert, in 14/32 Fällen (44%) links. Die Abbildung 6 zeigt, dass der Großteil der Kinder vergrößerte submandibuläre/submentale [n=18, 56%] oder zervikale/juguläre [n=10, 31%] Lymphknoten hatte. Zwei Kinder (6%) hatten vergrößerte präaurikuläre Lymphknoten. Zwei Kinder (6%) hatten submandibuläre/submentale und zervikale/juguläre Lymphknotenschwellungen. Ein Kind hatte zusätzlich zur zervikalen Lymphadenopathie eine klinische inguinale Lymphknotenschwellung, diese stand jedoch nicht in Zusammenhang mit der MOTT Lymphadenitis colli. 10/28 Lymphknotenschwellungen (36%) waren bei Erstvorstellung druckdolent.

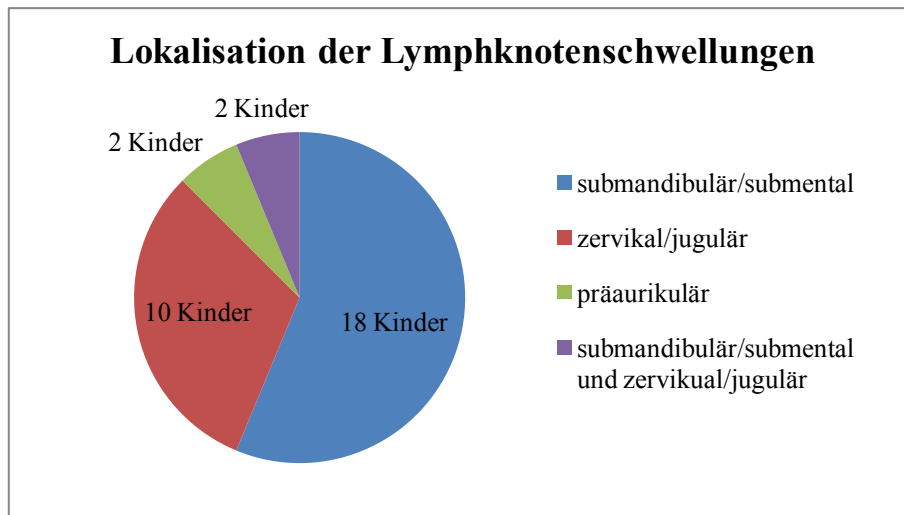


Abbildung 6 - Lokalisation der Lymphknotenschwellung

2.1.2.4.1.2 Hautbefund im Bereich der Lymphknotenschwellung

10/28 Kinder (36%) hatten einen unauffälligen Hautbefund im Bereich der Lymphknotenschwellung, 18 Kinder (64%) hatten Schmerzen und/oder Verfärbung und/oder lokale Überwärmung. Die Abbildung 7 zeigt, in welcher Form sich die auffälligen Hautbefunde präsentierten.

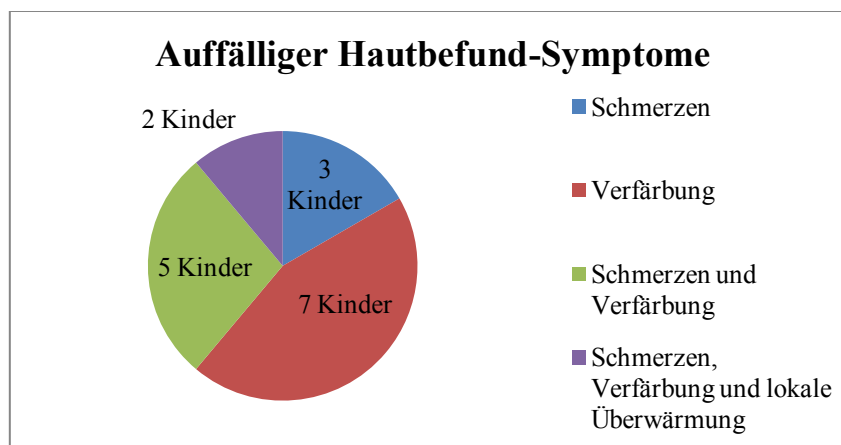


Abbildung 7 - Auffälliger Hautbefund: Symptome

2.1.2.4.1.3 Zusammenhang zwischen dem Hautbefund und der Dauer der Symptome

Je früher die Kinder vorstellig wurden, umso höher war die Wahrscheinlichkeit, eine Lymphknotenschwellung ohne auffälligen Hautbefund vorzufinden. 8 der 10 Kinder (80%), bei denen der Hautbefund im Gebiet der Lymphknotenschwellung unauffällig war, wurden innerhalb von vier Wochen nach Symptombeginn erstvorstellig.

Von den Kindern, die später als vier Wochen nach Symptombeginn vorstellig wurden (n=6), hatten vier Kinder (67%) bereits einen auffälligen Hautbefund, zwei Kinder (33%) hatten noch einen unauffälligen Hautbefund.

2.1.2.4.1.4 Allgemeinzustand seit Beginn der Lymphknotenschwellung

Bei 24/32 Kindern (75%) war der Allgemeinzustand seit Beginn der Lymphknotenschwellung unauffällig, sie wiesen keine weiteren Symptome wie Fieber oder Husten auf. 6/32 Kinder (19%) hatten im Verlauf seit der Lymphknotenschwellung Fieber (5/6 über 38,5 Grad, 1/6 therapieresistenten Fieber unbekanntes Grades). Bei zwei Kindern (6%) gab es auch andere Symptome, die Fieber hervorgerufen haben könnten.

2.1.2.3.2 Klinik der Kinder, die bereits auswärts operiert wurden

Von den Kindern, die bereits auswärts operiert wurden (n=4), zeigte ein Kind eine zwei bis drei Zentimeter große Nekrose, die einem fistelnden Lymphknoten entsprach und zwei Kinder hatten nach wie vor Lymphknotenschwellungen (ein Kind zervikal/jugulär, ein Kind submandibulär). In der klinischen Untersuchung fielen beim Kind mit submandibulärer Schwellung zusätzlich axilläre und inguinale Lymphknotenschwellungen auf, welche nicht mit der MOTT in Verbindung standen. Zum Kind das vor der Erstvorstellung drei Mal eine Lymphknotenentfernung hatte, lagen keine genauen Angaben vor.

3.1.2.5 BCG Impfung

18/36 Kinder hatten keine BCG-Impfung. In 18/36 Fällen konnten in der retrospektiven Datenerhebung keine Angaben bezüglich BCG Impfung gefunden werden. Da es in Österreich seit 1990 keine generelle Impfeempfehlung für BCG mehr gibt und die Impfung seit 2000 überhaupt nicht mehr empfohlen wird ist anzunehmen, dass auch diese 18 Kinder einen negativen Impfstatus hatten.

3.1.3 Weiterführende Diagnostik

3.1.3.1 Tuberkulintest

Die Ergebnisse des Tuberkulin-Hauttests konnten in 24/36 Fällen ermittelt werden. In 11/24 Fällen (46%) wurde das Ergebnis des Tuberkulin-Hauttests als negativ definiert, in 5/24 Fällen (21%) als positiv. In zwei von 24 Fällen (8%) wurde das Ergebnis als schwach

positiv beschrieben. In 6/24 Fällen wurde die Induration in der Krankengeschichte der Kinder und Jugendlichen genau angegeben (fünf Millimeter, fünf Millimeter, 6-7 Millimeter, 10 Mal 9 Millimeter, 14 Mal 15 Millimeter und 18 Mal 16 Millimeter).

3.1.3.2 Labordiagnostik

Die Tabelle 6 zeigt die untersuchten Laborparameter und die dazugehörigen Ergebnisse. In einem der Fälle konnte zusätzlich zum positiven Erregernachweis von atypischen Mykobakterien in der PCR eine akute EBV-Infektion festgestellt werden. Der Quantiferon-Test konnte in vier Fällen ermittelt werden, er war in allen vier Fällen negativ.

Tabelle 6 - Labordiagnostik

Laborparameter	Negativ	Positiv
Bartonella henselae IFT-IgG	20/20	
Toxoplasma gondii KBR, EIA-IgM	20/21	1/21 (normalisierte sich im Verlauf)
Toxoplasma gondii EIA-IgG	07/07	
Coxsackie A, B KBR	19/20	1/20 grenzwertig positiv
Cytomegalie KBR	21/21	
Cytomegalie EIA-IgG, EIA-IgM	3/3	
Mumps KBR, EIA-IGM	5/6	1/6 positiv bei Zustand nach Impfung
EBV-VCA IIFT-IgG, IgM	20/22	1/22 grenzwertig, 1/22 IgM positiv

3.1.3.3 Bildgebende Diagnostik

3.1.3.3.1 Röntgen-Thorax

Das Röntgen-Thorax lieferte in 15/16 Fällen einen Normalbefund (gegebenenfalls Zeichen der Bronchitis), in einem Fall wurden unspezifische akzentuierte Hili beschrieben.

3.1.3.3.2 Sonographie

3.1.3.3.2.1 Erste Sonographie der befallenen Lymphknoten

Die durchschnittliche Dauer von der Erstvorstellung bis zur ersten Sonographie betrug 3,5 Tage. Der Großteil der Kinder (17/23, 74%) erhielt noch am Tag der Erstvorstellung oder am Tag danach eine Sonographie, 3/23 (13%) hatten nach zwei bis drei Tagen die erste Sonographie und drei Kinder (13%) hatten erst nach 15, 26 und 28 Tagen (> zwei Wochen) die erste Sonographie der befallenen Lymphknoten. In der ersten Sonographie der

befallenen Lymphknoten kam in 11/26 Fällen ein Konvolut an Lymphknoten zur Darstellung, in 15/26 Fällen kamen einzelne oder multiple befallene Lymphknoten zur Darstellung. Das Parenchym der befallenen Lymphknoten war in 20/23 Fällen inhomogen. Die durchschnittliche Größe der Lymphknotenpakete betrug 2,2 Zentimeter. Die einzelnen/multiplen Lymphknoten hatten eine durchschnittliche Größe von 1,9 Zentimeter. Eine Einschmelzung der befallenen Lymphknoten fand sich in 4/14 Fällen, in einem der 14 Fälle war man sich der Einschmelzung nicht sicher und in 9/14 Fällen konnte keine Einschmelzung dargestellt werden. In zwei Fällen wurde auch der dazugehörige Ausführungsgang in der Sonographie dargestellt. Von 22 Sonographien wurde in einem Fall eine mögliche Verkalkung beschrieben, in zwei Fällen wurden Verkalkungen der befallenen Lymphknoten dargestellt. 20/20 hatten zusätzlich zu den befallenen vergrößerten zum Teil eingeschmolzenen, abszedierenden Lymphknoten reaktiv vergrößerte benachbarte Lymphknoten mit homogenem Parenchym.

3.1.3.3.2 Weitere Sonographie-Kontrollen präoperativ

In 8/9 Fällen kam es in der zweiten und in weiteren Sonographie-Kontrollen die präoperativ durchgeführt wurden, zur Befunderweiterung. Die befallenen Lymphknoten, deren Parenchym in der ersten Sonographie als homogen beschrieben wurde, (n=3) wiesen in der zweiten Sonographie bereits ein inhomogenes Parenchym auf. In 4/9 Fällen, kam eine Einschmelzung der Lymphknoten zur Darstellung, die in der ersten Sonographie auch noch nicht vorhanden war. Eines von 9 Kindern wies einen neu entstandenen Fistelgang in der zweiten Sonographie auf. 3/9 Fälle wiesen in der zweiten Sonographie Verdrängungsphänomene auf. Diese waren eine Eindellung der Vena jugularis, eine Verdrängung der Glandula submandibularis und eine Verkleinerung der Tonsille an der Seite der Lymphadenopathie.

3.1.3.3.3 MRT präoperativ

Die Magnetresonanztomographien wurden nach einer durchschnittlichen Zeit von 14,7 Tagen ab Erstvorstellung durchgeführt. In 3/10 Fällen wurde die Magnetresonanztomographie-Kontrolle innerhalb der ersten drei Tage ab Erstvorstellung und am selben Tag wie die erste Sonographiekontrolle durchgeführt. Der Großteil der Magnetresonanztomographien (7/10) wurde erst nach Durchführung der ersten Sonographie nach einer Dauer von 11,7 Tagen ab der ersten Sonographie durchgeführt. In fünf Fällen, in denen vorher keine Angabe zur Einschmelzung in der Sonographie gemacht

wurde, konnte in der Magnetresonanztomographie-Untersuchung eine Einschmelzung dargestellt werden. In einem Fall wurde vorher eine Einschmelzung in der Sonographie nicht gesehen, dieser Befund wurde durch Einschmelzungsareale in der Magnetresonanztomographie-Untersuchung erweitert. Des Weiteren konnten in zwei weiteren Fällen Kompressionsphänomene dargestellt werden, in einem Fall kam es zur Einengung des Oropharynx und in einem Fall zu Kompressionsphänomenen der Vena jugularis und Arteria carotis.

3.1.3.3.4 Zusammenfassung der Befunde (Maximalbefunde) in Sonographie und Magnetresonanztomographie-Verlaufskontrollen präoperativ:

In 15/19 Fällen konnte präoperativ eine Einschmelzung in der Sonographie und/oder Magnetresonanztomographie-Untersuchung dargestellt werden. In fünf Fällen kam es zu Verdrängungsphänomenen. In 16 Fällen kam es zur Beschreibung von Lymphknotenpaketen, in 11 Fällen wurden multiple befallene Lymphknoten beschrieben. In 23/23 Fällen war das Parenchym der befallenen Lymphknoten inhomogen. Die durchschnittliche Größe der einzelnen/multiplen vergrößerten Lymphknoten betrug in der Magnetresonanztomographie 3,1cm, die Größe der Expansionen/ betrug durchschnittlich 2,6 Zentimeter.

3.1.3.3.5 Verlauf der Erkrankung in der Sonographie bei Kindern, die nicht operiert wurden anhand eines Fallbeispiels (das Kind erhielt nur eine medikamentöse Therapie)

Die Sonographie-Verlaufskontrollen bei Kindern, bei denen keine operative Maßnahme durchgeführt wurde, soll anhand eines Fallbeispiels dargestellt werden. Das folgende Fallbeispiel zeigt den Verlauf der Erkrankung in der Sonographie beim Ausbleiben einer operativen Maßnahme. Das Kind wurde vier Tage nach Beginn der Lymphknotenschwellung links submandibulär/submental an der Kinderklinik vorstellig. Die Abbildungen 32-41 zeigen die dazugehörige Fotodokumentation dieses Kindes.

1.Sonographie, einen Tag nach Erstvorstellung, fünf Tage nach Symptombeginn:

In der Sonographie zeigten sich am Kieferwinkel beidseits (li>re) vergrößerte Lymphknoten, keine Einschmelzung, kein Abszess, die Halsgefäße zeigten einen normalen Verlauf.

2.Sonographie, fünf Tage nach Erstvorstellung, 9 Tage nach Symptombeginn:

Links hatten die Lymphknoten eine Größe von 1,6cm, sie hatten sich verkleinert. Rechts waren sie nur mehr diskret vergrößert. Keine Einschmelzung, keine Abszedierung. Die Halsgefäße zeigten einen normalen Verlauf.

3. Sonographie, 22, Tage nach Erstvorstellung, 26 Tage nach Symptombeginn:

Links zwei vergrößerte Lymphknoten mit 2cm Durchmesser (von außen schon ersichtlich), verdächtig auf Einschmelzung. Weitere vergrößerte Lymphknoten mit 1cm Durchmesser, diese ohne Einschmelzung. Rechts diskrete Vergrößerung der Lymphknoten.

4.Sonographie, 25 Tage nach Erstvorstellung, 29 Tage nach Symptombeginn:

Weiterer Lymphknoten links direkt unter dem Ohr mit 1,4*1,4cm Durchmesser. Dieser zentral eingeschmolzen.

5.Sonographie, 43 Tage nach Erstvorstellung, 47 Tage nach Symptombeginn:

Der knapp unter dem Ohr sitzende Lymphknoten idem zum Vorbefund. Die weiteren befallenen Lymphknoten von der Größe her idem, einer zeigte einen Ausführungsgang in eine Abszeshöhle, die knapp unter der Haut gelegen war. Der Lymphknoten zeigte weiters ein zentrales Granulom.

6.Sonographie, 72 Tage nach Erstvorstellung, 76 Tage nach Symptombeginn:

Keine wesentliche Befundänderung, der Kieferwinkellymphknoten (unter dem Ohr) hatte eine Größe von axial 1,7*1,7 und craniocaudal 1,8cm. Im Verlaufsvergleich war der Lymphknoten zentral progredient lytisch eingeschmolzen. Kein Hinweis auf innere Fistelbildung. Die 2 submentalen LK zeigten ein ähnliches Bild, beide nach subkutan durchgebrochen bei Zustand nach zwischenzeitlicher Fistelbildung und Entleerung nach außen.

7.Sonographie, 104 Tage nach Erstvorstellung, 108 Tage nach Symptombeginn:

Deutliche Befundbesserung. Am Kieferwinkel nur noch insuspekte Lymphknoten ohne Hinweis auf zentrale Einschmelzung. Weitere Lymphknoten, die kettenartig angeordnet sind und ein normales Parenchym aufweisen (reaktiv). Die einzelnen Lymphknoten hatten eine Größe von knapp über 1cm. Die Formation mit u-förmiger Fistulierung in das

subkutane Weichgewebe zeigte tendenziell eine geringe Größenregredienz. Vor allem der subkutane Anteil unter geringerer Spannung. In der Tiefe nach wie vor zwei Lymphknotenstrukturen, von denen die Fistelung ausgegangen ist.

8.Sonographie, 188 Tage nach Erstvorstellung, 192 Tage nach Symptombeginn:

Größe und Breite der Fistelgänge tendenziell regredient, auch die subkutane Verbindung der beiden Fistelgangausgänge noch rudimentär nachvollziehbar. Normalisierung jedoch noch nicht gegeben.

9.Sonographie, 292 Tage nach Erstvorstellung, 296 Tage nach Symptombeginn:

Im Vergleich zum Vorbefund geringe tendenzielle Regressionstendenz der beiden fistelnden Knoten submandibulär. Keine Fistelbildung.

3.1.3.4 Wundabstrich,Feinnadelpunktion

Für eine Feinnadelpunktion entschied man sich bei insgesamt 7/36 Kindern (19%). Bei einem der 7 Kinder wurde die Feinnadelbiopsie im Rahmen einer Abszessspaltung durchgeführt. Die durchschnittliche Dauer von der Erstvorstellung am Kinderzentrum und/oder an der Univ.-Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde bis zur Durchführung der Feinnadelbiopsie betrug 18 Tage. Der kürzeste Zeitraum bis zur Feinnadelbiopsie betrug 2 Tage, der längste Zeitraum beschränkte sich auf 42 Tage. In 6/7 Feinnadelbiopsien erfolgte der Nachweis von atypischen Mykobakterien in PCR und/oder Kultur. Somit konnte die Diagnose einer atypischen mykobakteriellen Infektion gesichert werden. In einem Fall konnte aufgrund von zu wenig Gewebematerial kein Nachweis erfolgen. Bei einem Kind wurde zusätzlich, noch vor der Feinnadelpunktion ein Wundabstrich durchgeführt, auch hier konnte der Nachweis von atypischen Mykobakterien und die Diagnosesicherung erfolgen. In einem anderen Fall wurde von der Mutter selbst von zu Hause aus Wundsekret nach Borstel verschickt.

3.1.4 Management der MOTT

3.1.4.1 Management der MOTT Lymphadenitis in Bezug auf Publikation der Studie von Zeharia et al. im Oktober 2008 (42) und der Beobachtung schwerer Hirnnervenparesen im eigenen PatientInnenkollektiv

20/36 Kinder wurden vor Publikation der Studie „Management of Nontuberculous Mycobacterial-Induced Cervical Lymphadenitis With Observation Alone“ (42) vorstellig. Bis zu diesem Zeitpunkt galt die operative Entfernung der Lymphknoten als Therapie der Wahl. Dementsprechend wurde in 18/20 Fällen eine operative Maßnahme zur Therapie der MOTT durchgeführt (4/18 bereits auswärts operiert). 15/18 erhielten eine operative Therapie in Kombination mit einer medikamentösen Therapie, 3/18 erhielten eine operative Maßnahme ohne eine medikamentöse Therapie. Zwei von 20 Kindern wurden bereits vor Publikation der Studie (42) konservativ behandelt. In einem Fall wurde die Behandlung von der Mutter abgebrochen und das Kind deswegen nicht operiert. Von den 16 Kindern, die nach Publikation der Studie vorstellig wurden, erhielten 6/16 (38%) Kinder eine konservative Therapie, 10/16 Kinder (62%) wurden operativ behandelt. Von den 10 operativ behandelten Kindern, erhielten 7 Kinder (70%) nur eine operative Maßnahme, zwei Kinder (20%) erhielten eine Operation und Medikamente und von einem der 10 Kinder ist über die medikamentöse Therapie nichts bekannt. Von den 6/16 konservativ behandelten Kindern, erhielten zwei Kinder eine medikamentöse Therapie und vier Kinder wurden durch die Wait-and-See-Methode behandelt. Die Abbildung 8 zeigt einen Vergleich der Therapie der MOTT vor und nach der Publikation der Studie von Zeharia et al. (42) und der Beobachtung schwerer Hirnnervenpareesen im eigenen PatientInnenkollektiv.

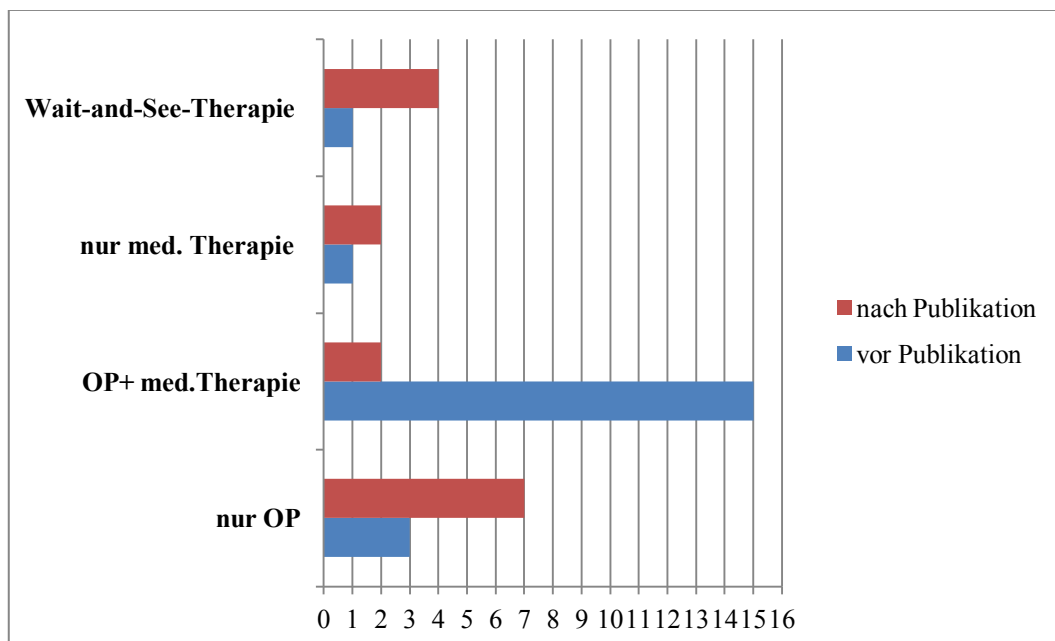


Abbildung 8 - Management der MOTT Lymphadenitis colli vor und nach Publikation der Studie von Zeharia et al. (42)

3.1.4.2 Vorstellung der Kinder mit MOTT Lymphadenitis colli beim Infektiologen der Univ.- Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

34/36 Kinder wurden in der Infektionsambulanz vorgestellt. In 17/34 Fällen erfolgte die Vorstellung erst nach einer bereits erfolgten operativen Therapiemaßnahme, darunter auch die drei Kinder, die bereits auswärts operiert wurden. Von den 17 Kindern, die vor Durchführung einer operativen Maßnahme vorgestellt wurden, erhielten 9 Kinder eine operative Maßnahme (Lymphknotenentnahme), 8 Kinder wurden konservativ behandelt. Von den 9 Kindern, die operativ behandelt wurden, stammten 7/10 aus den Jahren vor Publikation der Studie. In diesem Zeitraum war die operative Sanierung Therapie der Wahl.

3.1.4.3 Management der MOTT Lymphadenitis

3.1.4.3.1 Operation versus keine Operation

Die Abbildung 9 zeigt einen Überblick über das Management der Kinder mit MOTT Lymphadenitis colli am Grazer Kinderzentrum. Von den insgesamt 36 Kindern erhielten 28 Kinder (78%) eine operative Therapie, 8 Kinder (22%) wurden konservativ behandelt.

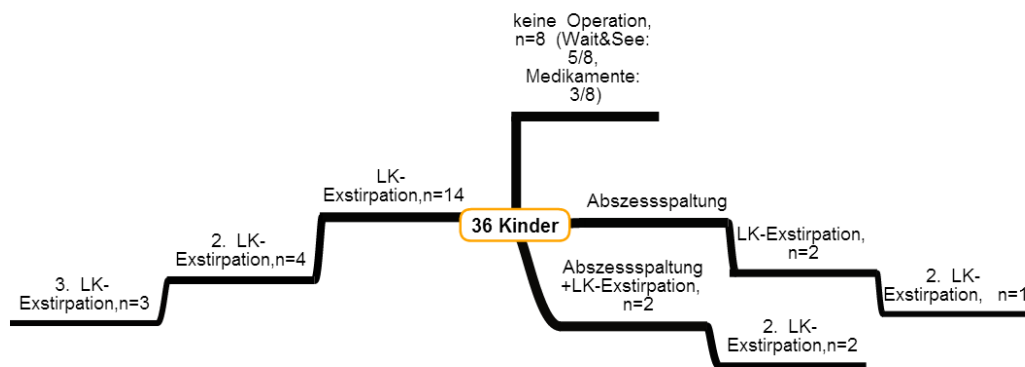


Abbildung 9 - Überblick über das Management der MOTT Lymphadenitis colli

3.1.4.3.2 Medikamentöse Behandlung vs. nicht medikamentöse Behandlung

Unabhängig davon, ob eine operative oder konservative Therapiemethode gewählt wurde, wurde in 20/35 Fällen eine Chemotherapie verabreicht (Abbildung 10).

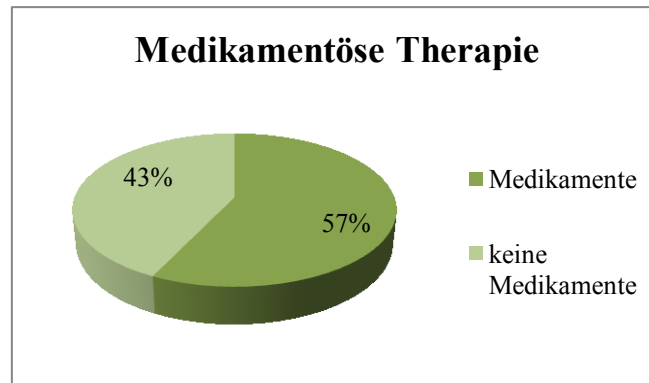


Abbildung 10 - Management der MOTT: Medikamentöse Therapie

3.1.4.3.3 Operative Therapie mit oder ohne medikamentöse Therapie

Von den 28 Kindern die operativ behandelt wurden, erhielten 17 Kinder auch eine medikamentöse Therapie. Von einem Kind, das auch operativ behandelt wurde, fehlen Angaben bezüglich medikamentöser Therapie (Abbildung 11).

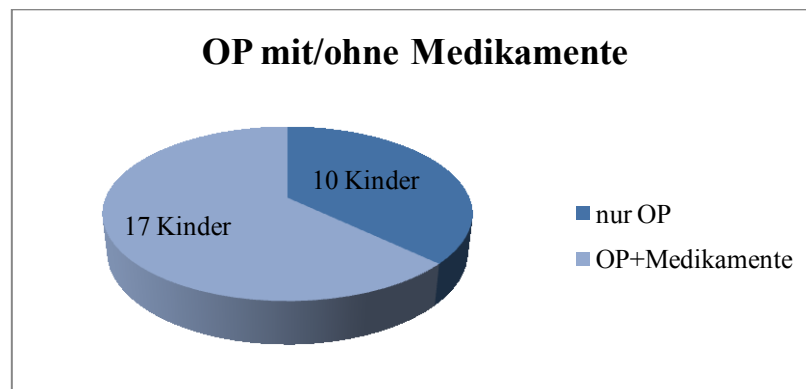


Abbildung 11 - Management der MOTT: OP mit/ohne medikamentöse Therapie

3.1.4.3.4 Konservative Therapie

Von den 8 Kindern, die konservativ behandelt wurden, hatten drei Kinder eine Chemotherapie, fünf Kinder wurden durch die Wait-and-See-Therapie behandelt (Abbildung 12).

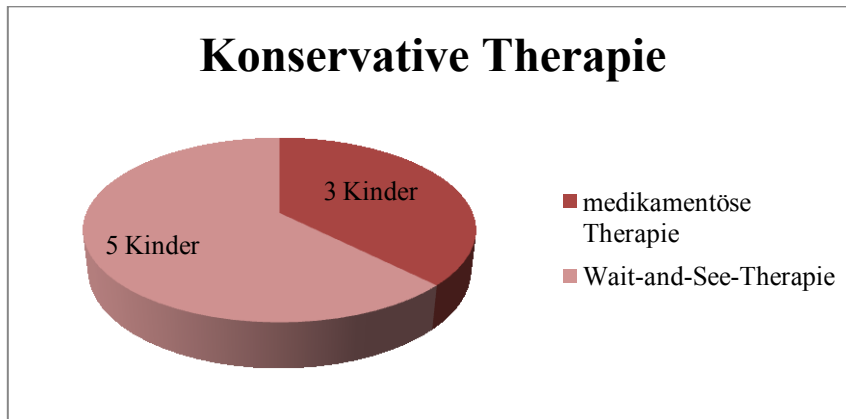


Abbildung 12 - Management der MOTT: Konservative Therapie

3.1.4.3.5 Therapeutisches Prozedere gesamt

Insgesamt erhielten 10 Kinder nur eine Operation, 17 Kinder erhielten eine Operation und Medikamente, drei Kinder erhielten Medikamente und fünf Kinder wurden durch die alleinige Observanz therapiert. Ein Kind erhielt eine operative Therapiemaßnahme, Details über die medikamentöse Therapie liegen nicht vor (Abbildung 13).

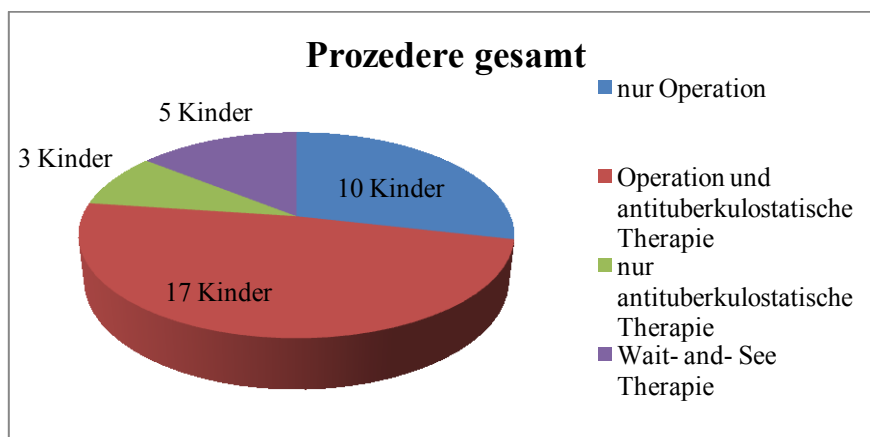


Abbildung 13 - Management der MOTT: Prozedere gesamt

3.1.4.3.6 Art und Anzahl der operativen Therapiemaßnahmen

3.1.4.3.6.1 Lymphknotenentfernung

In allen 28 Fällen wurden die Lymphknoten in Vollnarkose entfernt. Die durchschnittliche Zeit von der Erstvorstellung bis zur ersten Lymphknotenentfernung betrug 33,1 Tage. Bei 2/4 Kindern, die bereits auswärts operiert wurden, wurden bei uns wiederum die Lymphknoten entfernt. Dies geschah einmal nach 18 Tagen und einmal nach 63 Tagen nach Erstvorstellung an unserer Klinik.

3.2.3.6.1.1 Total- versus Teilresektion der befallenen Lymphknoten

Ziel der Operationen war, dass die befallenen Lymphknoten zur Gänze entfernt werden konnten. Laut den Operationsberichten war nicht immer klar nachvollziehbar, ob eine Entfernung aller befallenen Lymphknoten stattfinden konnte. 24/28 Kinder erhielten ihre erste Lymphknotenexstirpation in Graz. Von diesen 24 Kindern, wurde in den Operationsberichten der ersten Lymphknotenentnahme in 8/24 Fällen angegeben, dass alle befallenen Lymphknoten in toto entfernt werden konnten. In 5/24 Fällen war dem Operationsbericht klar zu entnehmen, dass die befallenen Lymphknoten nicht zur Gänze entfernt werden konnten. In den übrigen 11 Fällen ist anhand der Operationsberichte nicht klar definierbar, ob eine Entfernung aller befallenen Lymphknoten stattgefunden hat. Die Angaben lauteten beispielsweise lediglich: „Resektion der eingeschmolzenen Lymphknoten, 4cm Knoten entfernt“. Somit stellte sich die Frage: „Gab es auch andere befallene Lymphknoten, die nicht entfernt wurden?“.

3.2.3.6.1.2 Neck dissection

Insgesamt 9/22 Kinder wurden als „Neck dissection“ kodiert. Die restlichen 13 Kinder wurden anderwertig kodiert („Entfernung einzelner Lymphknoten“, „regionale Lymphadenektomie“). Von 6/28 Kindern fehlen genauere Angaben zur genauen Leistungscodierung in den Operationsberichten.

3.1.4.3.6.3 Anzahl der Lymphknotenentfernungen

In 28 Fällen wurde eine Lymphknotenentfernung durchgeführt, in 7/28 Fällen (25%) musste eine zweite Lymphknotenentfernung erfolgen und in 3/28 Fällen (11%) musste man sogar eine dritte Lymphknotenentfernung durchführen.

3.1.4.3.6.4 Abszessspaltung

Wie bereits erwähnt, wurde bei allen Kindern die operativ behandelt wurden, mindestens eine Lymphknotenentfernung durchgeführt. Bei 7/28 Kindern wurde zusätzlich zur Lymphknotenexstirpation eine Abszessspaltung in Vollnarkose durchgeführt. Diese erfolgte bei drei Kindern im Rahmen einer eigenen Operation vor der eigentlichen Lymphknotenexstirpation und bei vier Kindern wurde die Abszessspaltung intraoperativ im Rahmen der Lymphknotenentfernung durchgeführt.

3.1.4.3.7 Konservatives Management

Bei 8 Kindern wurde auf eine operative Maßnahme verzichtet. Bei vier der 8 Kinder erfolgte innerhalb einer durchschnittlichen Zeit von 22,5 Tagen (ab Erstvorstellung an unserer Klinik) eine Feinnadelbiopsie zur Diagnosesicherung.

3.1.4.3.8 Medikamentöses Management

Insgesamt 20 Kinder erhielten eine medikamentöse Therapie. 16/20 Kinder erhielten zwei oder drei Medikamente zur medikamentösen Therapie. 9/16 erhielten eine Dreiertherapie mit Clarithromycin, Rifampicin und Ethambutol. 4/16 erhielten eine Dreiertherapie mit Clarithromycin, Rifampicin und Protionamid. 2/16 erhielten eine Zweierkombination mit Clarithromycin und Rifampicin, 1/16 erhielt eine Zweierkombination mit Clarithromycin und Rifabutin. 4/20 erhielten mehr als drei Medikamente. 1/20 erhielt zusätzlich zur Dreiertherapie mit Clarithromycin, Rifampicin und Ethambutol eine 10-tägige Therapie mit Cefuroxim. 1/20 erhielt Clarithromycin, Rifampicin, Ethambutol, Protionamid und Rifabutin, 1/20 erhielt Clarithromycin, Rifabutin, Zithromax und Rifampicin, 1/20 erhielt Isoniazid, Rifampicin, Pyridoxin, Pyruvat. Die durchschnittliche Therapiedauer der medikamentösen Therapie betrug 6,2 Monate.

3.1.5 Erregernachweis (PCR/Kultur) und Histologie

3.1.5.1 Fixation mit Formalin

Im beobachteten Zeitraum erfolgte die erste Operation zur Therapie der Lymphadenitis colli im Jahr 2000. Zu diesem Zeitpunkt wurde weder eine PCR durchgeführt, noch eine Kultur auf atypische Mykobakterien angelegt. Dieses Kind wurde im Februar 2002 ein zweites Mal operiert, das Material wurde mit Formalin fixiert. Die PCR auf atypische Mykobakterien lieferte einen negativen Befund. Möglicherweise war dieser negative

Befund auf die Fixation mit Formalin zurückzuführen. Im Juni 2002 erfolgte wieder eine Operation (bei einem anderen Kind), das in Formalin fixierte Material lieferte wieder einen negativen PCR Befund auf atypische Mykobakterien. Ein weiteres Kind wurde im August 2002 operiert. In diesem Fall wurde das Material nicht mit Formalin fixiert, die PCR auf atypische Mykobakterien lieferte ein positives Ergebnis. Bezogen auf unsere PatientInnen könnte das bedeuten, dass in zumindest einem Fall eine negative PCR auf eine falsche Fixationstechnik zurückzuführen war (wahrscheinliche MOTT/gesicherte MOTT).

3.1.5.2 Nachweis von *Mycobacterium tuberculosis* in PCR/Kultur

Das Vorliegen einer Tuberkulose konnte mit dem Fehlen eines positiven Testergebnisses im Nachweis von *Mycobacterium tuberculosis* in PCR und/oder Kultur in allen Fällen ausgeschlossen werden. In einem Fall ergab sich ein grenzwertig positives Ergebnis auf *M.tuberculosis*.

3.1.5.3 Nachweis von atypischen Mykobakterien in PCR/Kultur

In 27/36 Fällen konnte die Diagnose einer Lymphadenitis colli durch nicht tuberkulöse Mykobakterien durch den Bakteriennachweis in der Kultur und/oder in der PCR verifiziert werden. In 20 Fällen erfolgte auch ein spezifischer Erregernachweis, in 17 Fällen (85%) handelte es sich um *M.avium*, in einem Fall (5%) um *M.avium* und *M.intracellulare*, in einem Fall (5%) handelte es sich um *M.kansasii* und in einem Fall (5%) handelte es sich um *M.bohemicum* (Abbildung 14). Die durchschnittliche Dauer von der Erstvorstellung bis zum Erregernachweis (Maximalbefund) lag bei 46.5 Tagen, der Median betrug 34 Tage. Die kürzeste Dauer bis zum Erregernachweis lag bei 10 Tagen, die längste Dauer lag bei 188 Tagen.

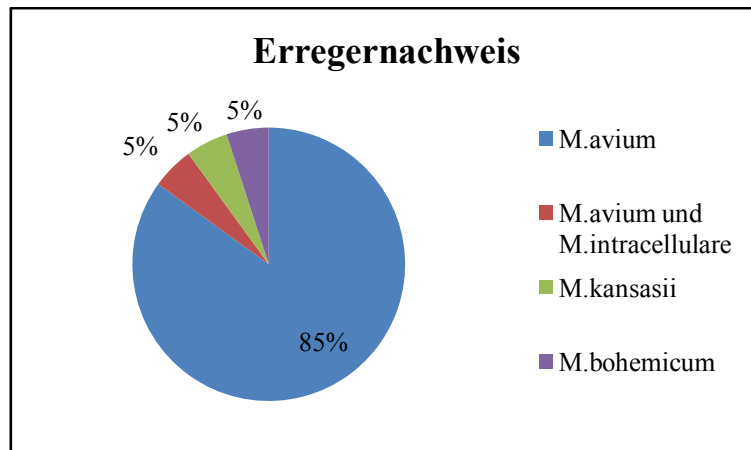


Abbildung 14 - Erregernachweis in PCR und/oder Kultur

3.1.5.2 Histologie

3.1.5.2.1 Ziehl-Neelsen Färbung

In der Ziehl-Neelsen Färbung kamen in 5/26 Fällen (19%) säurefeste Stäbchen zur Darstellung, einem der 26 Fälle war die Ziehl-Neelsen Färbung fraglich positiv, in 17/26 Fällen (65%) konnten keine säurefesten Stäbchen nachgewiesen werden. In zwei der 26 Fälle war die Ziehl-Neelsen Färbung in der ersten Operation positiv, nach der zweiten Operation negativ, in einem der 26 Fälle war die Ziehl-Neelsen Färbung in Operation eins negativ, in Operation zwei positiv.

3.1.5.2.2 Nekrosen, Epitheloidzellen, Granulome, Riesenzellen

Histologiebefunde liegen von 28/36 Kindern vor. In 8 Fällen wurde entweder keine Histologie durchgeführt, oder die Kinder wurden nicht operiert und hatten keine Feinnadelbiopsie und somit kein Material für einen histologischen Befund (n=3).

Tabelle 7 zeigt die Häufigkeit von Nekrosen, Epitheloidzellen, Granulomen und Riesenzellen. Abbildung 15 zeigt die Art der Riesenzellen. In allen 28 Fällen war der histologische Befund typisch für eine mykobakterielle Infektion.

Tabelle 7 - Histologischer Befund

	Vorhanden in Fällen:
Nekrose	25/28
Epitheloidzellen	27/28
Granulom	22/28
Riesenzellen	19/28

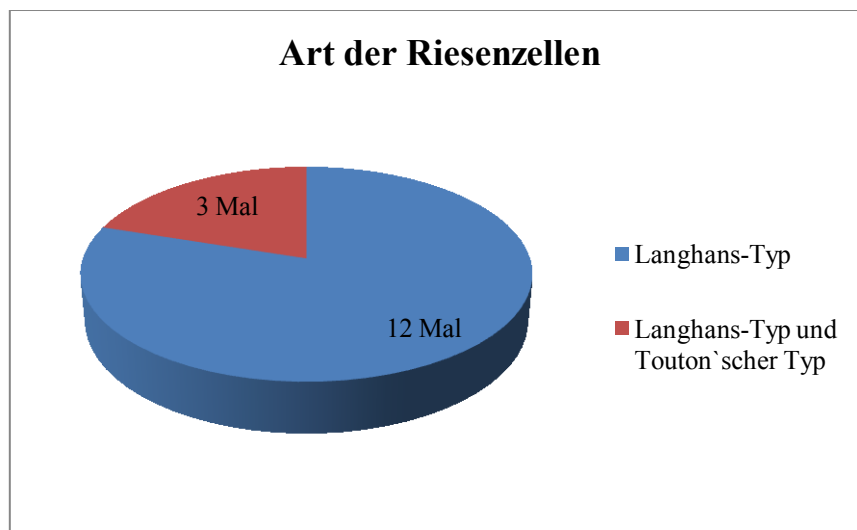


Abbildung 15 - Histologie: Art der Riesenzellen

3.2 Prospektive Follow-up Analyse

3.2.1 Kinder mit MOTT Lymphadenitis colli im prospektiven Follow-up der Studie

3.2.1.1 Anzahl der Kinder, die in das prospektive Follow-up der Studie eingeschlossen werden konnten

30/36 Kinder (83%) im Alter von 0-18 Jahren, die im Zeitraum von März 2000 bis August 2013 aufgrund einer Lymphadenitis colli in stationärer oder ambulanter Behandlung waren, konnten in das prospektive Follow-up der Studie eingeschlossen werden. 6/36 Kinder nahmen an der prospektiven Studie nicht teil. Zwei der 6 Eltern lehnten die Teilnahme an der Studie ausdrücklich ab, von drei der 6 Kinder konnten keine korrekten Kontaktdaten ausfindig gemacht werden und von den Eltern eines der 6 Kinder kamen die Fragebögen trotz Zusage zur Studienteilnahme per Telefon nicht auf unsere Klinik zurück. 16/30 Kinder wurden für die Studienteilnahme mit ihren Eltern in unserer Ambulanz vorstellig, in 14/30 Fällen erfolgte die Studienteilnahme anhand der Fragebögen per Post.

3.2.1.2 Häufigkeit nach Klassifikation

Im prospektiven Follow-up der Studie hatten 24/30 Kinder (80%) eine gesicherte MOTT; vier der 30 Kinder (13%) eine wahrscheinliche MOTT und zwei der 30 Kinder (7%) eine mögliche MOTT (Tabelle 8).

Tabelle 8 - Prospektives Follow-up: Klassifikation der MOTT

	Typische Klinik	Typische Histologie	PCR/Kultur	Anzahl
Gesicherte MOTT	vorhanden	vorhanden	positiv	24
Wahrscheinliche MOTT	vorhanden	vorhanden	negativ/nicht vorhanden	4
Mögliche MOTT	vorhanden	nicht vorhanden	negativ/nicht vorhanden	2

3.2.1.3 Geschlechtsverteilung

11/30 Kinder (37%) im Follow-up der Studie waren männlich, 19/30 Kinder (63%) waren weiblich.

3.2.1.4 Ethnische Herkunft

24/27 Kinder (89%) hatten eine deutsche bzw. österreichische Abstammung, 1/27 Kind (4%) hatte eine gemischte rumänisch/deutsche (österreichische) Abstammung und 2/27 (7%) hatten eine rumänische Abstammung.

3.2.1.5 Gestationsalter

26/27 Kinder (96%) waren Termingeburten, ein Kind (4%) wurde in der 33. Woche geboren und war somit eine Frühgeburt.

3.2.1.6 Alter bei Erstvorstellung am Kinderzentrum und/oder an der Univ.-Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Bei Erstvorstellung am Kinderzentrum oder an der Univ.-Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde betrug das Durchschnittsalter der 20 Kinder im Follow-up 3,1 (\pm 2,3) Jahre, der Median des Alters betrug 2,3 Jahre.

3.2.1.7 Grunderkrankung vor der Lymphadenitis colli durch MOTT

Kein Kind (n=30) hatte vor Beginn der Lymphadenitis colli durch MOTT eine bereits bestehende Grunderkrankung wie beispielsweise Diabetes mellitus oder Asthma bronchiale. 2/30 Kinder gaben in der Anamnese eine relevante Vorerkrankung an. Eines der zwei Kinder erlitt im Alter von 7,5 Monaten eine Meningokokkeninfektion und beim zweiten Kind besteht ein Herzklappenfehler seit der Geburt.

3.2.2 Verlauf bis zur Diagnose MOTT

3.2.2.1 Zeitdauer bis zur Diagnose MOTT nach Einschätzung der Eltern

50% (n=15) der Eltern gaben an, dass ein bis drei Monate vergingen, bis die Diagnose der MOTT gestellt wurde, während 27% (n=8) schon innerhalb eines Monats zur Diagnose kamen. In 23% (n=7) der Fälle dauerte es mehr als drei Monate, bis man zur Diagnose der MOTT kam.

3.2.2.2 Arztkontakte bis zur Diagnose MOTT

47% (n=14) hatten ein bis drei Arztkontakte, 40% (n=12) hatten drei bis 10 Arztkontakte und 13% (n=4) hatten über 10 Arztkontakte in der Zeit vom Auftreten der Lymphknotenschwellung bis zur endgültigen Diagnose der MOTT.

3.2.3 Management der Kinder im prospektiven Follow-up

3.2.3.1 Operation vs. keine Operation

Von den Kindern, die im Follow-up eingeschlossen wurden, wurden 24/30 (80%) operativ behandelt und 6/30 Kinder (20%) wurden konservativ behandelt.

3.2.3.2 Medikamentöse Behandlung vs. Nicht medikamentöse Behandlung

16/30 Kinder (53%) erhielten eine medikamentöse Therapie, 14/30 Kinder (47%) erhielten keine medikamentöse Therapie.

3.2.3.3 Operative Therapie mit oder ohne medikamentöse Therapie

Von den 24 Kindern die operativ behandelt wurden, erhielten 14/24 Kinder (58%) eine zusätzliche medikamentöse Therapie, während 10/24 Kinder (42%) operativ ohne medikamentöse Therapie behandelt wurden.

3.2.3.4 Art der konservativen Therapie

Von den 6/30 Kindern, die konservativ behandelt wurden, erhielten zwei Kinder (33%) eine medikamentöse Therapie, vier Kinder (67%) wurden durch die Wait-and-See-Methode behandelt.

3.2.3.5 Therapeutisches Prozedere der Kinder im Follow-up gesamt

Insgesamt erhielten 10/30 Kinder (33%) nur eine Operation und 14/30 Kinder (47%) erhielten additiv zur Operation eine medikamentöse Therapie. Zwei der 30 Kinder (6,7%) erhielten nur eine medikamentöse Therapie und bei vier Kindern (13%) wurde jedes therapeutische Zutun in Form einer Operation oder in Form von Medikamenten unterlassen, man entschied sich für die Wait-and-See-Therapie (Abbildung 16)

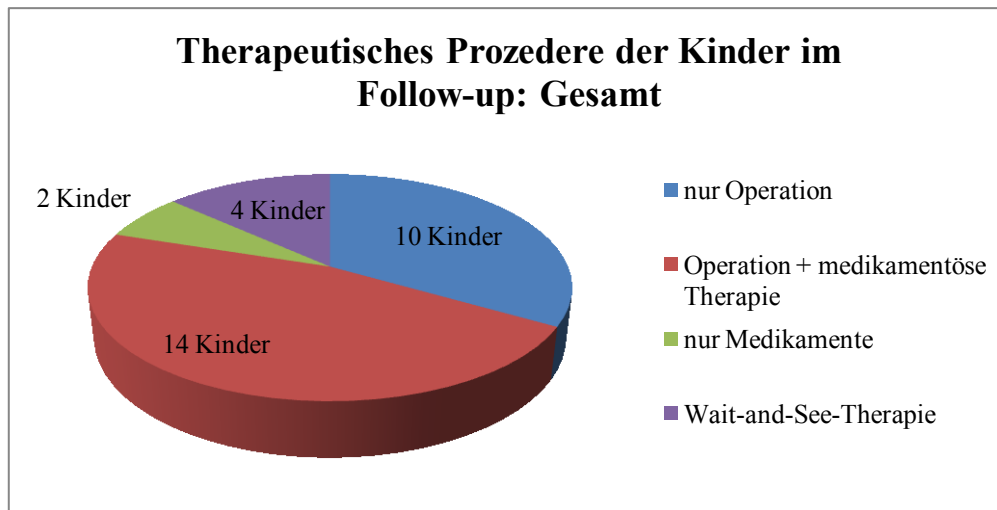


Abbildung 16 - Prospektives Follow-up: Prozedere gesamt

3.2.3.6 Art und Anzahl der operativen Therapiemaßnahmen

3.2.3.6.1 Lymphknotenentfernung

Bei allen 24/30 Kindern die operativ behandelt wurden, wurden die Lymphknoten in Vollnarkose entfernt.

3.2.3.6.1.1 Total- versus Teilresektion der befallenen Lymphknoten

Ziel der Operationen war, dass die befallenen Lymphknoten zur Gänze entfernt werden konnten. Laut den Operationsberichten war wie bereits erwähnt, nicht immer klar nachvollziehbar, ob eine Entfernung aller befallenen Lymphknoten stattfinden konnte. 21/24 Kinder im prospektiven Follow-up erhielten ihre erste Lymphknotenentfernung in Graz. Von diesen 21 Kindern, wurde in den Operationsberichten der ersten Lymphknotenentnahme in 8/21 Fällen angegeben, dass alle befallenen Lymphknoten in toto entfernt werden konnten. In 4/21 Fälle war dem Operationsbericht klar zu entnehmen, dass die befallenen Lymphknoten nicht zur Gänze entfernt werden konnten. In den übrigen 8 Fällen ist anhand der Operationsberichte nicht klar definierbar, ob eine Entfernung aller befallenen Lymphknoten stattgefunden hat.

3.2.3.6.1.2 Neck dissection

Im prospektiven Follow-up wurden 8/19 Kinder als „Neck dissection“ kodiert, 11 Kinder wurden anderwertig kodiert („Entfernung einzelner Lymphknoten“, „regionale Lymphadenektomie“). Von den restlichen fünf operierten Kindern fehlen genauere Angaben dazu.

3.2.3.6.1.3 Anzahl der Lymphknotenexstirpationen

Bei 10/24 Kindern (42%) reichte eine Operation zur Entfernung der Lymphknoten nicht aus. Es musste eine zweite Lymphknotenentfernung stattfinden. 3/10 Kinder mussten sogar ein drittes Mal operiert werden, bis die befallenen Lymphknoten entfernt werden konnten.

3.2.3.6.4 Abszessspaltung

Fünf der 24 operativ behandelten Kinder (21%) erhielten auch eine Abszessspaltung. Zwei der fünf Kinder erhielten die Abszessspaltung im Rahmen einer eigenen Operation noch vor der Lymphknotenentnahme und drei der fünf Kinder erhielten eine Abszessspaltung in einer gemeinsamen Operation zusammen mit der ersten Lymphknotenentfernung.

3.2.4 Komplikationen

3.2.4.1 Komplikationen nach Feinnadelbiopsie

3.2.4.1.1 Fistelung nach Feinnadelbiopsie

6/30 Kinder (20%), die in die prospektive Follow-up Studie eingeschlossen wurden, erhielten eine Feinnadelbiopsie. Bei einem der 6 Kinder (16,7%) kam es zu einer Fistelung nach der Feinnadelbiopsie. Die Abbildung 17 zeigt den Hautbefund nach der Feinnadelpunktion. Zu erkennen ist eine Fistelung des biopsierten Lymphknotens.



Abbildung 17 - Fistelung nach Feinnadelpunktion

3.2.4.2 Komplikationen nach Lymphknotenexstirpation

3.2.4.2.1 Problematik der wiederholten Lymphknotenexstirpationen

Von 24 Kindern erhielten 10 Kinder auch eine zweite oder dritte Lymphknotenentfernung. Damit liegt die Wahrscheinlichkeit für eine weitere Lymphknotenexstirpation nach bereits erfolgter Lymphknotenexstirpation bei 42%. 7/10 Kinder erhielten zwei Lymphknotenexstirpationen, 3/10 Kinder erhielten drei Lymphknotenexstirpationen. Eine genaue Korrelation zwischen unzureichender Entfernung der Lymphknoten und wiederauftretenden Lymphknotenschwellungen war aufgrund mangelnder Beschreibung zur Total- vs. Teilexstirpation in den Operationsberichten nicht möglich. Es ist jedoch anzunehmen, dass durch die unzureichende Entfernung der befallenen Lymphknoten ein Wiederauftreten von Lymphknotenschwellungen stattgefunden hat. Die durchschnittliche Zeit zwischen der ersten und der zweiten Lymphknotenexstirpation betrug 58,8 Wochen. Die kürzeste Dauer zwischen der ersten und zweiten Lymphknotenexstirpation betrug 4,9 Wochen, die längste Zeit zwischen erster und zweiter Lymphknotenexstirpation betrug 249,4 Wochen (im Jahr 2003). Der Median der Zeit zwischen der ersten und zweiten Lymphknotenexstirpation betrug 19,9 Wochen.

3.2.4.2.2 Fisteln nach Lymphknotenentfernung

Bei vier von 24 Kindern (17%) die eine Lymphknotenexstirpation erhielten, kam es zur Bildung von postoperativen Fisteln. Bei allen vier Kindern traten die Fisteln nach der ersten durchgeführten Lymphknotenexstirpation auf, es kam bei allen vier Kindern zu einer zweiten Lymphknotenexstirpation. Die Abbildungen 18-21 zeigen Hautbefunde nach bereits stattgefundener Lymphknotenexstirpation. Sie gingen alle mit einer weiteren Operation zur Entfernung der Lymphknoten einher.



Abbildung 18 - Hautbefund mit Fistelung 4,5 Monate nach der 1.Lymphknotenexstirpation



Abbildung 19 - Hautbefund nach erster Lymphknotenexstirpation auswärts, das Kind musste ein zweites und drittes Mal operiert werden.



Abbildung 20 - Hautbefund mit Fistelung 3 Monate nach der ersten Lymphknotenexstirpation



Abbildung 21 - Hautbefund mit Fistelung nach der ersten Lymphknotenentfernung

3.2.4.2.3 Wundheilungsstörungen nach der Lymphknotenexstirpation

Bei zwei von 24 operierten Kindern (8%) kam es postoperativ zu Wundheilungsstörungen und bei einem Kind (4%) ist die Narbe postoperativ aufgebrochen. Bei den Kindern mit Wundheilungsstörung nach der Operation kam es trotzdem zu einer schönen Narbenbildung und somit zu einem guten kosmetischen Outcome. Das Kind, bei dem die Narbe postoperativ aufgebrochen ist, hatte ein sehr schlechtes kosmetisches Outcome, wie die Abbildungen 22 und 23 zeigen.



Abbildung 22 - 2 Narben mit 3,5 cm und 3 cm Länge nach Lymphknotenexstirpation und Wundheilungsstörung (Bild 1)



Abbildung 23 – Zwei Narben mit 3,5cm und 3 cm nach Lymphknotenexstirpation und Wundheilungsstörung (Bild 2)

3.2.4.2.5 Nervenschädigungen nach Lymphknotenentfernung

3.2.4.2.5.1 Häufigkeit von Nervenschädigungen nach der Lymphknotenentfernung

Bei 7/24 operierten Kindern (29%) traten Nervenschädigungen als Komplikationen auf (Abbildung 24). Die Operationsmethode wurde in drei der 7 Fälle als „Neck dissection“ kodiert.

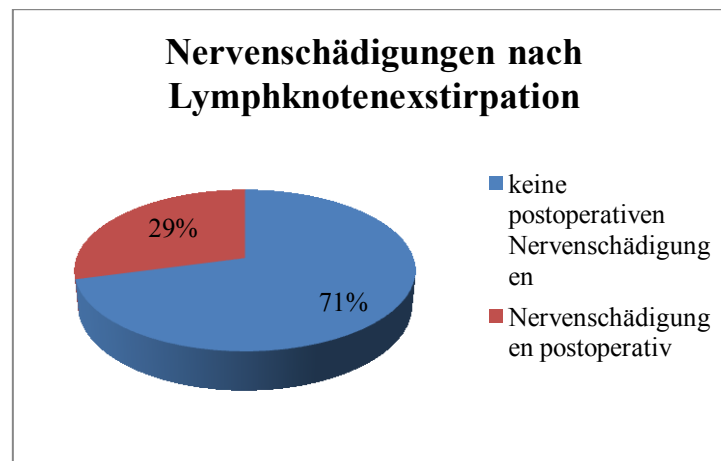


Abbildung 24 - Prospektives Follow-up: Häufigkeit von Nervenschädigungen nach der Lymphknotenentfernung

3.2.4.2.5.2 Art der Nervenschädigungen

Zwei der 7 Kinder hatten 2 Paresen als Komplikation der Lymphknotenentfernung, fünf der 7 Kinder hatten eine Parese. Als Komplikationen traten ein permanentes Horner-Syndrom, eine permanente Accessoriusparese, fünf permanente Fazialisparesen

(vier Grad II, eine Grad III nach House-Brackmann) und zwei passagere Fazialispareesen auf.

3.2.4.2.5.3 Darstellung der Fälle mit Nervenschädigungen

3.2.4.2.5.3.1 Fall 1: Horner-Trias und passagere Fazialisparese

Fall 1 wurde im Oktober 2008 erstvorstellig, fünf Wochen später erfolgte die erste Lymphknotenentfernung. 20 Wochen nach der ersten Lymphknotenentfernung erfolgte die zweite Lymphknotenentfernung („Neck dissection“). Nach der zweiten Operation kam es zur Manifestation eines Horner-Syndroms mit einseitiger Miosis, Ptosis, Enophthalmus und Anhidrosis. Weiters trat eine passagere Fazialisparese mit einer Dauer von einem Monat auf. Das Kind wurde für das Follow-up in der Infektionsambulanz vorstellig, die Dauer von der letzten Lymphknotenentfernung bis zum Follow-up betrug drei Jahre und 7 Monate. In der klinischen Untersuchung zeigte das Kind ein noch bestehendes Horner-Syndrom (Abbildung 25).



Abbildung 25 - Follow-up: Horner-Trias rechts 3 Jahre und 7 Monate nach der letzten Lymphknotenexstirpation

3.2.4.2.5.3.2 Fall 2: Accessoriusparese und Fazialisparese bis heute

Das Kind wurde bei bereits erfolgter Lymphknotenexstirpation auswärts in Graz vorstellig. 18 Tage nach Erstvorstellung erfolgte die zweite Lymphknotenexstirpation in Graz, 16 Wochen später erfolgte die dritte Lymphknotenexstirpation (Neck dissection). Nach der dritten Operation kam es zu einer Parese des N.accessorius und des N.facialis durch Verletzungen des N.accessorius und des N.facialis (Abbildungen 26-28). Der Patient schickte die Fragebögen zum Follow.up per Post auf unsere Klinik zurück. Die Parese des N.accessorius manifestiert sich bis heute im Rahmen einer Hypotrophie des M.trapezius und einem Schulterschiefstand. Die Fazialisparese zeigt sich durch einen herabhängenden

Mundwinkel der betroffenen Seite. Der Patient gab an, dass die Symptomatik der Fazialisparese immer bei Hebung des Armes über 90 Grad vorhanden sei.



Abbildung 26 – Fazialisparese rechts nach Lymphknotenexstirpation



Abbildung 27 – Accessoriusparese nach Lymphknotenexstirpation (Bild 1)



Abbildung 28 - Accessoriusparese nach Lymphknotenexstirpation (Bild 2)

3.2.4.2.5.3.3 Fälle 3-6, Fazialispareesen bis heute

Drei der vier Kinder, die eine Fazialisparese bis heute aufweisen, waren in der Infektionsambulanz vorstellig, ein Kind führte im Fragebogen zum Follow-up an, dass die Fazialisparese bis heute noch besteht. Von den insgesamt fünf permanenten Fazialispareesen (inklusive Fazialisparese von Fall 2) wurden vier Fazialispareesen als Grad II Fazialispareesen klassifiziert und eine Fazialisparese als Grad III nach House-Brackmann (Abbildungen 29-31). Eine der permanenten Fazialispareesen wurde im Operationsbericht als „Neck dissection“ kodiert.



Abbildung 29 – Fazialisparese nach Lymphknotenexstirpation, Fallbeispiel 1

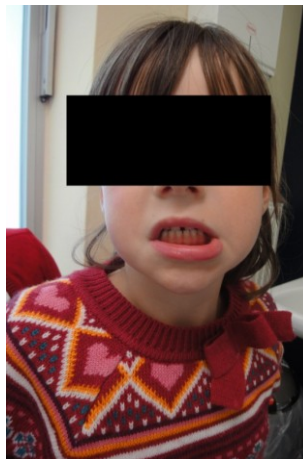


Abbildung 30 - Fazialisparese nach Lymphknotenexstirpation, Fallbeispiel 2



Abbildung 31 - Fazialisparese nach Lymphknotenexstirpation, Fallbeispiel 3

3.2.4.2.5.3.4 Fall 7: Passagere Facialisparese

Bei einem Kind kam es zu einer zweiwöchigen passageren Fazialisparese.

3.2.4.3 Verlauf und Komplikationen der Erkrankung unter der konservativen Therapie

3.2.4.3.1 Allgemeines

Im Verlauf unter der konservativen Therapie der MOTT (medikamentöse Therapie oder Wait-and-See-Therapie) kam es in fast allen Fällen zu Verfärbungen der Haut und eitrigen Entleerungen. Andere Komplikationen (Superinfektion, Nervenschädigungen) traten im Verlauf nicht auf und in allen Fällen kam es zur vollständigen Heilung der Erkrankung.

3.2.4.3.2 Verlauf unter der medikamentösen Therapie

Von den Kindern, die durch die medikamentöse Therapie behandelt wurden, kam es in allen Fällen (n=2) zu eitrigen Entleerungen. Eine Mutter gab an, dass es unter der medikamentösen Therapie zu Nebenwirkungen wie zum Beispiel Appetitverlust kam. Die Abbildungen 32 bis 46 präsentieren den Beginn der Erkrankung, Verlaufskontrollen und die Follow-up Kontrolle der Kinder, die durch die medikamentöse Therapie behandelt wurden (Fallbeispiel 1: Abbildungen 32-41, Fallbeispiel 2: Abbildungen 42-46)

Fallbeispiel 1:



Abbildung 32 – Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1: Hautbefund bei Erstvorstellung



Abbildung 33 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1: Hautbefund 12 Tage nach Erstvorstellung



Abbildung 34 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1: Hautbefund 20 Tage nach Erstvorstellung



Abbildung 35 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1: Hautbefund 6 Wochen nach Erstvorstellung

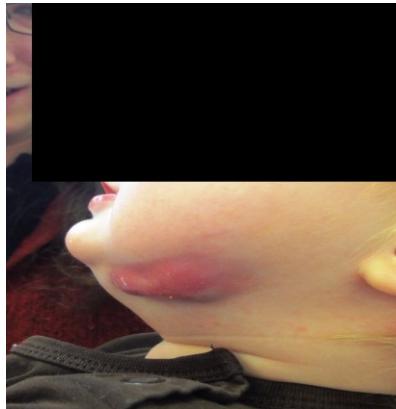


Abbildung 36 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1: Hautbefund 8 Wochen und 1 Tag nach Erstvorstellung



Abbildung 37 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1: Hautbefund 10 Wochen und 6 Tage nach Erstvorstellung

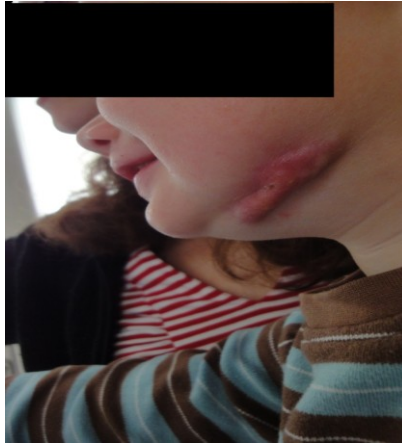


Abbildung 38 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1: Hautbefund 16 Wochen und 6 Tage nach Erstvorstellung

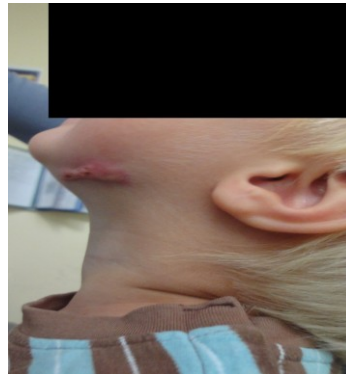


Abbildung 39 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1: Hautbefund 28 Wochen und 6 Tage nach Erstvorstellung



Abbildung 40 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1: Hautbefund 41 Wochen und 6 Tage nach Erstvorstellung



Abbildung 41 - Verlauf medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1: Hautbefund etwa 1 Jahr nach Erstvorstellung

Fallbeispiel 2:



Abbildung 42 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 2: Erstvorstellung am 8.2.11



Abbildung 43 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 2: Hautbefund 7 Wochen nach Erstvorstellung



Abbildung 44 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 2: Hautbefund 30 Wochen nach Erstvorstellung



Abbildung 45 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 2: Hautbefund 47 Wochen und 1 Tag nach Erstvorstellung



Abbildung 46 - Verlauf unter medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 2: Hautbefund 1 Jahr, 36 Wochen und 1 Tag nach Erstvorstellung

3.2.4.3.3 Verlauf der Erkrankung unter Wait-and-See-Therapie

Die Abbildungen 47-54 zeigen den Verlauf der Erkrankung unter Wait-and-See-Therapie.

Fallbeispiel 1:



Abbildung 47 - Verlauf unter Wait-and-See-Therapie: Hautbefund bei Erstvorstellung



Abbildung 48 - Verlauf unter Wait-and-See-Therapie: Hautbefund 4 Wochen nach Erstvorstellung



Abbildung 49 - Verlauf unter Wait-and-See-Therapie:
Hautbefund 5 Wochen und 5 Tage nach Erstvorstellung)



Abbildung 50 - Verlauf unter Wait-and-See-Therapie: Hautbefund 9 Wochen und 1 Tag nach Erstvorstellung



Abbildung 51 - Verlauf unter Wait-and-See-Therapie: Hautbefund 13 Wochen nach Erstvorstellung



Abbildung 52 - Verlauf unter Wait-and-See-Therapie: Hautbefund 25 Wochen nach Erstvorstellung



Abbildung 53 - Verlauf unter Wait-and-See-Therapie: Hautbefund 32 Wochen und 2 Tage nach Erstvorstellung



Abbildung 54 - Verlauf unter Wait-and-See-Therapie: Hautbefund 1 Jahr, 30 Wochen und 6 Tage nach Erstvorstellung

3.2.5 Narben

3.2.5.1 Narben nach Lymphknotenentfernungen

3.2.5.1.1 Anzahl und Größe der Narben nach Lymphknotenentfernung(en)

19/24 Kinder haben bis dato eine Narbe, vier der 24 Kinder haben bis dato zwei Narben und eines der 24 Kinder weist bis dato drei Narben nach Lymphknotenentfernung(en) auf. Die Größe der Narben betrug durchschnittlich 4,5cm. Kinder, bei denen die Lymphknotenentfernung in den ersten Jahren des beobachteten Zeitraums stattgefunden hat, wiesen zum Teil Narben mit schlechterem kosmetischem Outcome auf, wie die Abbildung 55 zeigt.

Kinder, die schon etwas später operiert wurden, zeigen eine deutlich bessere Narbenbildung mit deutlich besserem kosmetischen Outcome. Die Schnittführung wurde entlang der Hautfalten geführt, somit war eine Narbenbildung in einigen Fällen kaum zu erkennen. Die Abbildungen 55-63 zeigen die Narben von Kindern nach Lymphknotenentfernung(en).



Abbildung 55 - Zwei Narben mit 3 und 7cm Länge nach Lymphknotenexstirpation 3 Mal im Jahr 2006



Abbildung 56 – Eine Narbe mit 7cm Länge nach Lymphknotenexstirpation im Jahr 2003



Abbildung 57 – Eine Narbe mit 3cm Länge nach Lymphknotenexstirpation 2 Mal im Jahr 2003



Abbildung 58 – Eine Narbe mit 4cm Länge nach Lymphknotenexstirpation im Jahr 2005



Abbildung 59 - Eine Narbe mit 6,5cm nach Lymphknotenexstirpation im Jahr 2006



Abbildung 60 – Eine Narbe mit 5cm nach Lymphknotenexstirpation im Jahr 2009



Abbildung 61 – Eine Narbe mit 4cm Länge nach Lymphknotenexstirpation im Jahr 2010



Abbildung 62 – Eine Narbe mit 7cm Länge nach Lymphknotenexstirpation im Jahr 2013



Abbildung 63 – Eine Narbe mit 5cm Länge nach Lymphknotenexstirpation im Jahr 2013

3.2.5.1.2 Narbenkorrektur

In keinem der Fälle (n=24 Kinder, die operiert wurden), war bis dato eine Narbenkorrektur notwendig.

3.2.5.1.3 Narbenkorrektur im späteren Alter

In einem der 24 Fälle wurde von den Eltern angegeben, dass im späteren Alter noch eine Narbenkorrektur in Betracht gezogen werden könnte.

3.2.5.2 Narben nach der konservativen Therapie

3.2.5.2.1 Anzahl und Größe der Narben

Vier der 6 Kinder haben eine, ein Kind hat zwei und ein weiteres Kind hat keine Narbe durch die MOTT-Infektion. Die Länge der Narbe beträgt durchschnittlich 2,4cm.

3.2.5.2.2 Narbenkorrektur

Bei keinem der 6 Kinder, die konservativ behandelt wurden, war bis dato eine Narbenkorrektur notwendig.

3.2.5.2.3 Narbenkorrektur im späteren Alter

Vier der 6 Kinder gaben an, dass im späteren Alter noch eine Narbenkorrektur notwendig sein könnte, zwei der 6 Kinder hielten eine Narbenkorrektur im späteren Alter als nicht notwendig.

3.2.5.2.4 Fotobeispiele von Narben nach Wait-and-See-Therapie

Die Abbildungen 64 und 65 zeigen die Narben nach Wait-and-See-Therapie.



Abbildung 64 - Narbe nach Wait- and-See –Therapie, Fallbeispiel 1



Abbildung 65 - Narbe nach Wait-and-See-Therapie, Fallbeispiel 2

3.2.5.2.5 Fotobeispiele von Narben nach medikamentöser Therapie

Die Abbildungen 66 und 67 zeigen die Narben nach medikamentöser Therapie.



Abbildung 66 - Narbe nach medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 1



Abbildung 67 - Narbe nach medikamentöser Therapie, Fallbeispiel 2

3.2.5 Heilungszeiten

Da retrospektiv eine Analyse zu Heilungszeiten aufgrund der zu geringen Stichprobe und der Tatsache dass viele Kinder peripher weiterkontrolliert wurden nicht stattfinden konnte, da viele Kinder auswärts weiterkontrolliert wurden, wurden die Angaben der Eltern bezüglich Zeitdauer der Erkrankung (Heilungszeit) herangezogen.

3.2.5.1 Zeit von der Operation bis zur letzten ärztlichen Kontrolle

Die Zeitdauer von der letzten Operation bis zur letzten ärztlichen Kontrolle wurde durchschnittlich mit 11,6 Monaten angegeben.

3.2.5.2 Konservative Behandlung: Zeit nach Abschluss der Behandlung bis zur letzten ärztlichen Kontrolle

Die Zeit nach Abschluss der Behandlung bis zur letzten ärztlichen Kontrolle wurde durchschnittlich mit 16 Monaten angegeben.

3.2.6 Zufriedenheit der Eltern

3.2.6.1 Allgemeines

Da bis in das Jahr 2008 die chirurgische Behandlung die Therapie der Wahl darstellte, wurden nur die konservativ behandelten Kinder/Eltern bezüglich Zufriedenheit der Therapie befragt, da die früh operativ behandelten Kinder keine andere Option hatten.

3.2.6.2 Zufriedenheit nach konservativer Therapie

Die Eltern der Kinder, die durch die Wait-and-See- Therapie behandelt wurden, gaben alle an (n=4), dass sie mit der Behandlung zufrieden waren, sie alle würden sich wieder für die gleiche Therapieoption entscheiden. Die Eltern der Kinder, die durch die medikamentöse Therapie behandelt wurden (n=2), waren mit der Behandlung auch sehr zufrieden, eine Mutter gab an dass sie sich auch wieder für die gleiche Therapieoption entscheiden würde. Die zweite Mutter gab ausdrücklich an, dass sie sich wieder für eine konservative Therapie entscheiden würde, jedoch ohne medikamentöse Therapie. Die Eltern der Kinder, die durch die Wait-and-See-Methode behandelt wurden, wurden genauestens über die Möglichkeiten der Therapie (Operation oder Wait-and-See-Therapie) aufgeklärt, die Entscheidung wurde im Konsens mit der Hals-, Nasen und Ohrenheilkunde Graz gefällt.

4 Diskussion

Das primäre Ziel der Diplomarbeit war es, die verschiedenen Therapieoptionen untereinander zu vergleichen. Wie auch in der Literatur, wurden die meisten Kinder in Graz durch ein operatives Management im Rahmen einer Lymphknotenentfernung behandelt. Komplikationen nach dieser Operation waren nicht unbeträchtlich. Bei 29% der Kinder (n=7/24) kam es nach Lymphknotenentfernung zu postoperativen Nervenschädigungen. Im internationalen Studienvergleich zeigte sich dass die Angaben zu Nervenverletzungen als Komplikation der Lymphknotenentfernung variieren (Tabelle 9). Die Angaben reichten von null Kindern mit Nervenschädigungen nach Lymphknotenentfernung (33,37) bis hin zu Ergebnissen, dass es bei 36% der Kinder zu postoperativen Nervenschädigungen kam (46). Nervenschädigungen traten nur bei Kindern nach Lymphknotenexstirpationen auf, im Literaturvergleich (42) und auch in unserer Studie hatten Kinder unter Wait-and-See-Therapie keine Nervenschädigungen als Komplikationen (Tabelle 10).

Tabelle 9 - Nervenschädigungen nach Lymphknotenexstirpationen im internationalen Literaturvergleich

Autor	Zahl der Kinder mit Nervenschädigungen
Kuypers et al. (33)	0/43 (0%)
Tunkel DE (34)	4/14 (29%)
Kvaerner et al. (36)	2/28 (7%)
Mushtag I et al. (37)	0/28 (0%)
Saggese et al. (38)	3/43 (7%)
Mandell et al. (39)	1/8 (13%)
Lindeboom JA (41)	7/50 (14%)
Claesson et al. (45)	10/51 (29%)
Parker et al. (46)	16/44 (36%)
Lindeboom JA (47)	4/25 (16%)
Scott et al. (48)	3/20 (15%)
Iversen et al (49)	1/12 (8%)
Graz	7/24 (29%)
GESAMT	58/390 (15%)

Tabelle 10 - Nervenschädigungen nach Wait-and-See- Therapie im internationalen Literaturvergleich

Autor	Zahl der Kinder mit Nervenschädigungen
Zeharia et al. (42)	0/92
Graz	0/4
Gesamt:	0/96

Von den 7/24 Kindern in unserer Studie die eine Nervenschädigung als Komplikation hatten, hatten zwei Kinder zwei Paresen und die Operation die zur Nervenschädigung führte, wurde in drei der 7 Fälle als „Neck dissection“ kodiert. Insgesamt hatten drei der 8 Kinder (38%) deren Operationsmethode als eine „Neck dissection“ kodiert wurde, eine postoperative Parese und vier der 11 Kinder (36%), deren Operationsmethode nicht als „Neck dissection“ kodiert wurde. Unter den Paresen waren ein permanentes Horner-Syndrom, eine permanente Accessoriusparese, fünf permanente Fazialisparenen (vier Grad II, eine Grad III nach House-Brackmann) und zwei passagere Fazialisparenen. Im internationalen Studienvergleich zeigte sich, dass die 50/51 Kinder, die Nervenschädigungen nach Lymphknotenentfernungen hatten, Paresen des R.mandibularis des N.facialis hatten. (34,36,38,39,41,45,46,47,48,49). Eines der 51 Kinder hatte eine Parese des N.accessorius (45). Von den 51 Kindern mit Paresen des R.mandibularis des N.facialis, hatten 31/38 Kinder (82%) passagere Fazialisparenen, während 7/38 (18%) permanente Fazialisparenen hatten. Bei 12/50 Kindern mit Fazialisparenen wurde nicht näher bezeichnet, ob sie permanente oder passagere Paresen hatten. Vor allem in den älteren Studien hatten die Kinder Fazialisparenen mit passagerem Charakter (34,36,38,39). Das erste Kind mit einer permanenten Fazialisparese nach Lymphknotenexstirpation wurde im Jahr 2007 beschrieben (41). Das bisher einzige Kind mit einer (permanenten) Accessoriusparese wurde im Jahr 2011 publiziert (45). Die Horner-Trias als Komplikation der Lymphknotenexstirpation trat in unserer Studie erstmals auf. In unserer Studie mussten 25% der Kinder (7/28) nach der Lymphknotenentfernung ein zweites Mal operiert werden und 11% der Kinder (3/28) ein drittes Mal. Im Studium der Literatur kam es in 5/43 Fällen (12%) und in 6/28 Fällen (21%) zu Reoperationen nach Lymphknotenexstirpation (33,36). 17% der Kinder in unserer Studie hatten Fisteln nach Lymphknotenexstirpation, in der Literatur hatten 50% der Kinder (6/12) nach Lymphknotenentfernung Fisteln (49). Kinder die durch die Wait-and-See-Therapie behandelt wurden, hatten in unserer Studie längere Heilungsverläufe und die Narben waren kürzer, aber breiter (Abbildungen 64, 65) im

Gegensatz zu den Narben nach Lymphknotenexstirpationen (Abbildungen 55-63). Bei fast allen Kindern traten unter Wait-and-See-Therapie eitrig-e Entleerungen/Fistelungen auf, wie auch in der Literatur beschrieben (42).

In Zusammenschau mit anderen Studien zeigte sich, dass die Diagnostik und Therapie der MOTT Lymphadenitis colli im Kindesalter eine Herausforderung darstellt. Zum einen ist die Erkrankung selten (2,7 Fälle/Jahr am Klinikum Graz), zum anderen zeigt die Erkrankung keine spezifische Klinik. Vor allem in den frühen Stadien wurde die Erkrankung bei unseren Kindern oft auf eine unspezifische Lymphadenitis zurückgeführt, woraufhin eine erste Antibiose vom Hausarzt oder niedergelassenen Kinderfacharzt eingeleitet wurde (vorwiegend β -Laktam-Antibiotika und β -Laktam-Antibiotika/ β -Laktamase-Inhibitoren). Erst der lange Krankheitsverlauf, das Fehlen von Allgemeinsymptomen, die Druckindolenz der Lymphknoten, das fehlende Ansprechen auf eine Antibiose, aber vor allem die bräunlich-livide Verfärbung des Hautareals wurden in den meisten Fällen richtungsweisend. Das durchschnittliche Alter bei Erstvorstellung an unserer Klinik betrug 3,6 Jahre, der Geschlechtsunterschied im Durchschnittsalter erwies sich als nicht signifikant. 59% unserer Kinder wurden in den Winter- und Frühlingsmonaten vorstellig. Im Studienvergleich zeigte sich, dass Kinder ebenso häufiger in den Winter- und Frühlingsmonaten vorstellig wurden (51). Eine Verifizierung der MOTT war nur durch den Erregernachweis in PCR/Kultur möglich. Dazu war ein invasives Vorgehen die Voraussetzung. Ausnahmen bildeten eine Mutter, die Sekret aus dem fistelnden Lymphknoten nach Borstel schickte und ein Erregernachweis aus dem Wundabstrich. Bei 7/36 Kindern (19%) wurde eine Feinnadelbiopsie durchgeführt. Entscheidet man sich für eine Feinnadelbiopsie sollte man bedenken, dass auch dies einen invasiven Eingriff in Vollnarkose darstellen kann, wenn die Biopsie nicht in Sedierung erfolgt. Ebenso kann die Biopsie zu Fistelbildungen führen, wie es auch bei einem Kind in unserer Studie der Fall war. Bei den Kindern die keine Feinnadelbiopsie hatten, erfolgte der Erregernachweis im Rahmen der Lymphknotenentfernung. Von den 20 Fällen, in denen ein spezifischer Nachweis von atypischen Mykobakterien erfolgte, handelte es sich in 17 Fällen (85%) um *M. avium*, in einem Fall um *M. avium* und *M. intracellulare* (5%), in einem Fall um *M. intracellulare* (5%) und in einem Fall um *M. bohemicum* (52). In anderen Studien war ebenfalls *M. avium* die dominante Mykobakterienspezies (42,44,47,48). Nach *M. avium* kam in Studien *M. haemophilum* (42,44,47) als zweithäufigste Spezies vor. Andere nicht tuberkulöse Mykobakterien die ebenfalls als Erreger der Lymphadenitis colli

im Kindesalter nachgewiesen wurden, sind *M.kansasii* (26,44), *M.scrofulaceum* (26,42,44), *M.szulgai* (26), *M.malmonense* (26,48), *M.chelonae* (42,48), *M.simiae*, *M.gordonae*, *M.marinum* und *M.chelonae* (42).

4.1 Konklusion

Diese Arbeit konnte aufzeigen, dass die Therapie der Lymphadenitis colli durch nicht tuberkulöse Mykobakterien im Kindesalter mitunter schwierig ist und verschiedene Komplikationen mit sich bringen kann. Permanente und passagere Paresen als Komplikationen von Lymphknotenentfernungen konnten bestätigt werden. Für ein operatives Vorgehen sprechen kürzere Heilungszeiten und schönere Narben, wohingegen das Risiko der permanenten Hirnnervenparesen gegen eine operative Therapie spricht. Die Wait-and-See-Therapie geht mit langen, prolongierten Krankheitsverläufen und einem schlechteren kosmetischen Outcome einher. Nebenwirkungen der Wait-and-See-Therapie können Parapharyngealabszesse, Superinfektionen und Tetanus (bei ungeimpften Kindern) sein. Der Umgang mit der Erkrankung unter Wait-and-See-Therapie im sozialen Umfeld mit der Frage der Ansteckungsgefahr kann für Eltern und deren Kinder schwer zu meistern sein. Limitation der Studie war die zu geringe Fallzahl, für eine einheitliche Therapieempfehlung sind jedenfalls Studien mit größeren Fallzahlen notwendig. Die Ergebnisse dieser Studie können sehr hilfreich in der Planung weiterer Studien sein.

Literaturverzeichnis

- 1 Ferrer R, Lymphadenopathy: Differential Diagnosis and Evaluation. Am Fam Physician. 1998 Okt 15; 58(6):1313-20.
- 2 Benesch M, Kerbl R, Wirnsberger A, Stünzner D, Mangge H, Schenkeli R, et al. Periphere Lymphknotenschwellungen im Kindesalter-Empfehlungen für eine rationelle Diagnostik. Klin.Päd. 2000; 212(5):277-282.
- 3 Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett`s Principles and Practice of Infectious Diseases. 7. Auflage ed. Philadelphia : Churchill Livingstone Verlag; 2010.
- 4 AWMF online [Internet]. [Place unknown]: Claviez A, Laws HJ, Niehues T, Kaiser U, Schroten H, Schuster V; 1997 [updated 2012 May; cited 2014 February] Available from: URL http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-0201_S1_Lymphknotenvergr%C3%B6%C3%9Ferung_2012-05_01.pdf
- 5 Leung AK, Robson WL. Childhood cervical lymphadenopathy. J Pediatr Health Care. 2004; 18(1):3-7.
- 6 Göpel B, Götte K. Vorgehen bei Verdacht auf eine mykobakterielle Halslymphknoteninfektion. Laryngo-Rhino-Otol. 2005; 84:520-530.
- 7 Groß U. Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart-New York: Thieme; 2006,2009.
- 8 Feigin , Cherry , Demmler-Harrison, Kaplan. Feigin and Cherry`s Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6. Auflage ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
- 9 Kerbl R, Kurz R, Roos R, Wessel L. Checkliste Pädiatrie.4., überarbeitete Auflage ed. Stuttgart-New York: Thieme;1995,2011.

- 10 Jäckel MC, Satller B. Tuberkulose und nichttuberkulöse mykobakterielle Erkrankungen der Halslymphknoten. HNO 2001; 49:320-330.
- 11 O'Brien DP, Currie BJ, Krause VL. Nontuberculous mycobacterial disease in northern Australia: a case series and review of the literature. Clin Infect Dis 2000; 31:958-68.
- 12 Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. American Thoracic Society: diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175:367-416.
- 13 Woods G L, Washington II J A. Mycobacteria other than Mycobacterium tuberculosis: review of microbiologic and clinical aspects. Rev Infect Dis. 1987; 9:275-294.
- 14 Du Moulin G C, Sherman I H, Haglin D C, Stottmeier K D. Mycobacterium avium-complex, an emerging pathogen in Massachusetts. J Clin Microbiol. 1985; 22: 9-12.
- 15 Grange JM, Yates MD, Pozznaik A. Bacteriologically confirmed nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in south east England: a recent increase in number of cases. Arch Dis Child. 1995; 72: 516-17.
- 16 Sigalet D. Lees G, Fanning A. Atypical tuberculosis in the pediatric patient: implications for the pediatric surgeon. J Pediatr Surg. 1992; 27: 1381-4.
- 17 Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in children. Pediatr Infect Dis J. 1999; 18: 968-70.
- 18 Vu TT, Daniel SJ, Quach C. Nontuberculous mycobacteria in children: a changing pattern. J Otolaryngol. 2005; 34: Suppl 1.

- 19 Romanus V, Hallander HO, Wahlen P, Olinder-Nielsen AM, Magnusson PHW, Juhlin I. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG vaccination coverage. *Tub Lung Dis.* 1995; 76:300-310.
- 20 Haverkamp MH, Arend SM, Lindeboom JA, Hartwig NG, van Dissel JT. Nontuberculous mycobacterial infection in children: a 2-year prospective surveillance study in the Netherlands. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:450-6.
- 21 Jäckel MC, Witt O, Eber SW, Eiffert H, Laskawi R. Die postoperative antibiotische Therapie von zervikalen Lymphadenitiden durch nichttuberkulöse, atypische Mykobakterien. *Laryngorhinootologie.* 1999; 78:450-454.
- 22 Munck K, Mandpe AH. Mycobacterial infections of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003; 36: 569-576.
- 23 Al-Serhani AM. Mycobacterial infections of the head and neck: presentation and diagnosis. *Laryngoscope* 2001; 111:2012-2016.
- 24 Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2. Auflage ed. Philadelphia: Elsevier Science: 2003.
- 25 Mandpe AH, Lee KC. Tuberculous infections of the head and neck. *Current opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 1998; 6: 190.
- 26 Knuf M, Habermehl P, Zepp F, Schmidtke P, Mannhardt-Laakmann W, Huppertz HI et al. Lymphadenitis colli due to non-tuberculous mycobacteria (NTM): a case-series and review of the literature. *Klin Päd* 2003; 215(1):9-15.
- 27 Manuel O, Kumar D. QuantiFERON-TB GOLD assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Expert Rev Mol Diagn* 2008; 8: 247-55.

- 28 Lindeboom JA, Smets AMJB, Kuijper EJ, van Rijn RR, Prins JM. The sonographic characteristics of nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 1063-7.
- 29 Kiehl W, Fehrmann S. RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten-Merkblätter für Ärzte. In: Robert Koch-Institut (Hrsg). *Epidemiologisches Bulletin Nr.11*. Berlin: Vertriebs- und Versand GmbH, 2002:86-91.
- 30 Chetchotisakd P, Mootsikapun P, Davis T et al. Disseminated infection due to rapidly growing mycobacteria in immunocompetent hosts presenting with chronic lymphadenopathy; a previously unrecognized clinical entity. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 29-34.
- 31 Schaad UB, Votteler TP, McCracken GH Jr, Nelson JD. Management of atypical mycobacterial lymphadenitis in childhood: a review based on 380 cases. *J Pediatr*. 1979; 95(3):356-60.
- 32 Kennedy TL. Curettage of nontuberculous mycobacterial cervical lymphadenitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 759-62.
- 33 Kuypers FY, Zwierstra RP, de Langen ZJ. Surgical treatment of lymphadenitis caused by non-tuberculous mycobacteria in children. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1995; 139(40):2036-9.
- 34 Tunkel DE. Surgery for cervicofacial nontuberculous mycobacterial adenitis in children: an update. *Arch otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 125(10):1109-13.
- 35 Flint D, Mahadevan M, Barber C, Grayson D, Small R. Cervical lymphadenitis due to non-tuberculous mycobacteria: surgical treatment and review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000; 53(3):187-94.
- 36 Kvaerner KJ, Kvestad E, Orth M. Surgery required to verify atypical mycobacterial infections. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001; 61(2):121-8.

- 37 Mushtag I, Martin HC. Atypical mycobacterial disease in children: a personal series. *Pediatr Surg Int.* 2002; 18(8):707-11.
- 38 Saggese D, Compadretti GC, Burnelli R. Nontuberculous mycobacterial adenitis in children: diagnostic and therapeutic management. *Am J Otolaryngol.* 2003; 24(2): 79-84.
- 39 Mandell DL, Wald ER, Michaels MG, Dohar JE. Management of nontuberculous mycobacterial cervical lymphadenitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 129(3):341-4.
- 40 Luong A, McClay JE, Jafri HS, Brown O. Antibiotic therapy for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis. *Laryngoscope.* 2005; 115(10):1746-51
- 41 Lindeboom JA, Kuijper EJ, Bruijnesteijn van Coppenraet ES, Lindeboom R, Prins JM. Surgical excision versus antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children: a multicenter, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2007; 55(8):1057-64.
- 42 Zeharia A, Eidlitz-Markus T, Haimi-Cohen Y, Samra Z, Kaufman L, Amir J. Management of nontuberculous mycobacteria-induced cervical lymphadenitis with observation alone. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27(10):920-2.
- 43 Harris RL, Modayil P, Adam J, Sharland M, Health P, Planche T et al. Cervicofacial nontuberculous mycobacterium lymphadenitis in children: is surgery always necessary? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009; 73(9):1297-301.
- 44 Lindeboom JA. Conservative wait-and-see therapy versus antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(2):180-4.
- 45 Claesson G, Bennet R, Eriksson M, Petrini B. Nerve dysfunction following surgical treatment of cervical non-tuberculous mycobacterial lymphadenitis in children. *Acta Paediatr.* 2011; 100(2):299-302.

- 46 Parker NP, Scott AR, Finkelstein M, Tibesar RJ, Lander TA, Rimell FL et al. Predicting surgical outcomes in pediatric cervicofacial nontuberculous mycobacterial lymphadenitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2012; 121(7):478-84.
- 47 Lindeboom JA. Surgical treatment for nontuberculous mycobacterial (NTM) cervicofacial lymphadenitis in children. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 70(2):345-8.
- 48 Scott CA, Atkinson SH, Sodha A, Tate C, Sadig J, Lakhoo K et al. Management of lymphadenitis due to non-tuberculous mycobacterial infection in children. *Pediatr Surg Int.* 2012; 28(5):461-6.
- 49 Iversen RH, Illum P. Cervicofacial nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in children. *Dan Med J.* 2012; 59(1):A4349.
- 50 House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryn Head Neck Surg.* 1985; 93: 146-147
- 51 Wolinsky E. Mycobacterial lymphadenitis in children: a prospective study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up. *Clin Infect Dis.* 1995; 20(4):954-63.
- 52 Huber J, Richter E, Binder L, Maass M, Eberl R, Zenz W. *Mycobacterium bohemicum* and cervical lymphadenitis in children. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14(7):1158-9.

Anhang

Anhang 1: Ethikvotum	i
Anhang 2: Arztfragebogen.....	iv
Anhang 3: Einverständniserklärung für Eltern.....	xii
Anhang 4: Einverständniserklärung für Kinder von 8 bis 13 Jahre	xiv
Anhang 5: Einverständniserklärung für Kinder von 14-18 Jahre	xvii
Anhang 6: Fragebogen zum Outcome.....	xx
Anhang 7: Fragebogen Freiburg	xxvi

Anhang 1: Ethikvotum

Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

VOTUM gültig bis 18.10.2014

EK-Nummer: 25-553 ex 12/13
Studientitel: Nicht tuberkulöse myobakterielle Lymphadenitis im Kindesalter- eine retrospektive Studie und prospektive Follow-up Analyse an der Univ.Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz
Prüfer: Prof.Dr. Werner Zenz
Univ.Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Sponsor: -
CRO: -
Antragsteller: Univ.Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Ansprechpartner: Prof.Dr. Werner Zenz, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 34

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals in der Sitzung 12-12/13 am 16.09.2013 behandelt.

Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Stimmberechtigte bzw. anwesende Mitglieder bei der Behandlung waren: Siehe beiliegende Liste vom 16.09.2013.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 01.08.2013, begutachtet in der Sitzung 12-12/13 am 16.09.2013

✓ Cover Letter	26.07.2013
✓ Antragsformular	31.07.2013
Originalprotokoll MOTT 01	24.07.2013
Informed Consent Form Eltern 02	26.07.2013
Informed Consent Form Jugendliche 14-18 Jahre 02	26.07.2013
Informed Consent Form Kinder 8-14 Jahre 02	26.07.2013
✓ Conflict of Interest Erklärung Zenz	23.06.2013
✓ Fragebögen Eltern - Outcome 01	05.06.2013
✓ Fragebögen Elternfragebogen - Anfälligkeit undatiert	
✓ Fragebögen Arztfragebogen 5.0	09.06.2011
✓ Votum von anderer EK: Universität Freiburg	11.07.2012
✓ CV Prüfer	23.06.2013
✓ Sonstiges: Anschreiben	24.07.2013

Dokumente eingegangen am 09.10.2013, begutachtet im 'expedited Review' am 18.10.2013

✓ Cover Letter	07.10.2013
✓ Originalprotokoll Freiburg 02	30.05.2013
✓ Informed Consent Form Eltern 03	23.09.2013
✓ Informed Consent Form Jugendliche 14-18 Jahre 03	23.09.2013
✓ Informed Consent Form Kinder 8-13 Jahre 03	23.09.2013

Die Ethikkommission geht – rechtlich unverbindlich – davon aus, dass es sich um ein Projekt mit genetischen Untersuchungen handelt.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 18. Oktober 2013



Univ. Prof. Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ. Prof. Dr. Hans-Peter Kapfhammer
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!



Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

Liste der stimmberechtigten bzw. anwesenden Mitglieder

am 16. September 2013

Univ.Prof.DI Dr.Andrea Berghold
Univ.Prof.Dr.Josef Donnerer
Univ.Prof.DI Dr.Josef Haas
Univ.Prof.Dr.Wolfgang Holzer
Univ.Prof.Mag.Dr.Helga Jesser-Huß
Univ.Prof.Dr.Ekkehard Ring
Univ.Prof.Dr. Michael Speicher
Univ.Prof.Dr.Rudolf Stauber
Univ.Prof.Dr.Hermann Toplak
Ursula Vennemann
Univ.Prof.Dr.Kurt Weber
OSr.DGKS Marianne Wilfing, MSc
Ing.Franz Deutschmann
Univ.Prof.DDr.Hans-Peter Kapfhammer
Univ.Prof.Dr.Wolfgang Kröll
Univ.Prof.Dr. Leopold Neuhold
Univ.Prof.DI Dr.Peter H. Rehak
Mag.Renate Skledar
Univ.Prof.Dr.Andreas Zimmer

Beigezogene Fachärzte

Univ.Prof.Dr.Thomas Bauernhofer
Univ.Prof.Dr.Franz Payer

Bitte beachten Sie die Hinweise zum Ausfüllen des Fragebogens:

- Verwenden Sie bitte einen schwarzen oder blauen Kugelschreiber zum Ausfüllen der Seiten.
- Bei Fragen zum Ankreuzen markieren Sie bitte deutlich den zutreffenden Kreis.
 Nein Ja
- Tragen Sie bitte Ziffern rechtsbündig ein.

	7	5
--	---	---
- Bitte schreiben Sie leserlich in DRUCKBUCHSTABEN.
- Fehlende, nicht vorhandene Werte können Sie kennzeichnen mit z.B. ‚ND‘ für nicht durchgeführt oder ‚UB‘ für unbekannt.

1. Aufnahme eines Patienten mit Lymphadenitis und Verdacht auf

NTM

Geschlecht Männlich Weiblich

Geburtsmonat und Geburtsjahr

Monat							Jahr

Datum der schriftlichen Einverständniserklärung

Tag	Monat				Jahr				

	Nein	Ja
Alle Einschlusskriterien sind erfüllt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Keines der Ausschlusskriterien trifft zu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Einschlusskriterien NTM-Lymphadenitis

- 1) Verdacht auf NTM-Lymphadenitis mit
 - * einseitig vergrößertem Lymphknoten (≥ 2 cm)
 - * Persistenz des Lymphknotens (≥ 3 Wochen)
 - * positivem Tuberkulin-Hauttest (> 5 mm)
- 2) NTM-Infektion
 - * kultureller NTM-Nachweis aus primär sterilem Gewebe oder positiver PCR-Nachweis
 - * LK-Biopsie mit NTM-typischer Histologie oder Lymphadenitis mit Fistelung

Ausschlusskriterien

- * kein schriftliches Einverständnis der Eltern, keine Zustimmung des Patienten
- * maligne oder lymphoproliferative Erkrankung

2. Erster Klinikbesuch wegen der Lymphknotenschwellung

Datum der Erstvorstellung
Monat Jahr

Symptombeginn vor Erstvorstellung

- < 4 Wochen 4 Wochen bis 6 Monate > 6 Monate

Körpergewicht kg

Körperlänge cm

3. Aktuelle klinische Symptome

3.1 Lymphknotenschwellung

(Alle betroffenen Lymphknoten > 1 cm sowie inguinale Lymphknoten > 2 cm)

Einzelner Lymphknoten Nein Ja

Konfluierende Lymphknoten Nein Ja

Unilateral Bilateral

Bitte alle betroffenen Stationen ankreuzen:

- Präaurikulär Zervikal / jugulär Nuchal Inguinal
 Submandibulär / submental Supraklavikulär Axillär
 Sonstiger Lokus (z. B. Intraabdominell)

3.2 Ist oder war der Hautbefund im Gebiet der Lymphknotenschwellung jemals auffällig?

- Nein

 Ja
 Verfärbung
 Schmerzen
 Lokale Überwärmung

3.3 Gibt es Hinweise auf Infektion im Lymphabflussgebiet des betroffenen Lymphknotens (z. B. Wunde, Narbe, Dermatoze)?

- Nein

 Ja
 Welche?

4. Der Allgemeinzustand seit Beginn der Lymphknotenschwellung ist:

Unbeeinträchtigt (Bitte weiter mit 5.)

Beeinträchtigt

Nein Ja

↳ Fieber (> 38,5 °C, länger als 1 Woche an mehr als 5 Tagen)

Gewichtsverlust (≥ 10 % des Körpergewichts)

Husten (≥ 3 Wochen)

Weitere klinische Symptome, welche?

.....

5. Wurde das Kind bisher geimpft?

Nein (Bitte weiter mit 6.)

Ja



5.1 Lebendimpfungen

Nein Nicht bekannt

Ja

↳ Masern Röteln Mumps Varizellen
 ↳ 1 x 2 x

5.2 BCG-Impfung

Nein Nicht bekannt

Ja

↳ Im Alter von Jahren

5.3 Nebenwirkungen (bezogen auf alle bisherigen Impfungen)

Nein Nicht bekannt

Ja

↳ Bei welcher Impfung traten Nebenwirkungen auf?

Welche Nebenwirkungen traten auf?

Anmerkungen:

.....

6. Hat oder hatte das Kind Vorerkrankungen?

Nein (Bitte weiter mit 7.)

Ja

☞ Bitte kreuzen Sie alle bisherigen Vorerkrankungen an:

Chronische Herzkreislauf- oder Lungenerkrankungen, welche?

.....

Gedeihstörung, welche?

.....

Zeichen einer Vitamin-D-Mangelerkrankung (z.B. Rachitis, rezidivierende Knochenbrüche, schlechter Zahnstatus), welche?

.....

Schwere neurologische Erkrankungen, Entwicklungsretardierung, welche?

.....

Erworbene oder angeborene Immundefizienz (z. B. HIV-AIDS, malige Erkrankungen, Immunsuppressive Therapie; Antikörpermangel-Syndrom, SCID), welche?

.....

Schwere oder rezidivierende virale Infekte (z. B. Herpes, Varizellen), welche?

.....

Abszesse Das erste Mal im Alter von Jahren

Lokalisation?

Tuberkulose Im Alter von Jahren

Organmanifestation?

Sonstige relevante Vorerkrankungen, welche?

.....

.....

7. Wurde ein Tuberkulin-Hauttest durchgeführt?

Nein (Bitte weiter mit 8.)

Ja

☞ Positiv Negativ Nicht auswertbar

Induration mm

8. Labordiagnostik

8.1 *Mycobacterium tuberculosis*

Nein

Ja

Quantiferon

Nein

Ja

↳ Ergebnis: Positiv Negativ Nicht auswertbar

ELISPOT

Nein

Ja

↳ Ergebnis: Positiv Negativ Nicht auswertbar

8.2 *Bartonella henselae*

Nein

Ja

↳ Ergebnis: IgM positiv IgG < 1: 512 IgG ≥ 1: 512
 4-facher IgG-Titeranstieg Serokonversion

8.3 EBV

Nein

Ja

↳ Frische Infektion Nein Ja definiert als EBNA-1-IgG negativ und IgG, IgM positiv

Chronische Infektion Nein Ja definiert als EBNA-1-IgG positiv und Viruslast ≥ 16 000 Kopien / ml Vollblut über ≥ 6 Monate

8.4 Andere Erreger

Nein

Ja

↳ Nachweis von: _____

Mikrobiologische/virologische/serologische Befunde: _____

9. Bildung (Maximalbefund, der bisher gefunden wurde)

MRT

Nein

Sonographie

Nein

(Falls weder MRT noch Sonographie durchgeführt wurden: bitte weiter mit 10.)

Ja

Ja



Maximale Lymphknotengröße < 2 cm ≥ 2 cm

Lymphknotenmorphologie

Hinweise auf Einschmelzung Nein Ja

Hinweise auf Kalzifizierung Nein Ja

Splenomegalie Nein Ja

Hepatomegalie Nein Ja

10. Röntgen-Thorax

Nein (Bitte weiter mit 11.)

Ja



Normalbefund

Hiliäre Lymphadenopathie

Infiltrat, wo? _____

Sonstiges _____

11. Erfolgte im Verlauf eine Operation des / der betroffenen Lymphknoten?

Nein (Bitte weiter mit 12.)

Ja



Methode: Inzision Drainage Feinnadelbiopsie

Teilresektion Vollständige Exstirpation

Andere Operation _____

Datum der Operation

Monat					Jahr				

Reoperation

Nein

Ja

Datum der Reoperation

Monat					Jahr				

Histologische Befunde (Bitte markieren Sie alle zutreffenden Befunde)

Fibrose Nekrose Granulierendes Infiltrat

Granulom Riesenzellen Sonstiges _____

Säurefeste Stäbchen Andere Bakterien _____

Konnte ein Erreger nachgewiesen werden?

Nein

Ja

↳ Untersuchungs-material: Gewebe (Resektion, Exstirpation, Biopsie) Abstrich (Inzision, Spontanperforation)
 Sonstiges _____

Wieviele Wochen nach erster Lymphknotenschwellung wurden Erreger identifiziert? Wochen

Erregernachweis mittels Mikroskopie Kultur PCR
 Sonstige Methode _____

Ergebnis

Nicht-tuberkulöse Mykobakterien, welche? *Mycobacterium tuberculosis*
 M. avium *M. intracellulare* Sonstige _____
 M. abscessus

12. Erfolgt(e) eine medikamentöse Therapie?

Nein (Bitte weiter mit 13.)

Ja

↳ Wirkstoffe	Therapiebeginn (Monat / Jahr)	Therapieende (Monat / Jahr)
_____	<input type="text"/>	<input type="text"/>
_____	<input type="text"/>	<input type="text"/>
_____	<input type="text"/>	<input type="text"/>
_____	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Umstellung der antibiotischen Therapie nach Resistogramm? Nein Ja

13. Verlauf seit Beschwerdenbeginn (Mehrfachnennungen möglich)

Gesamtdauer des klinischen Verlaufs: Monate seit initialer Lymphknotenschwellung

- Spontane Fistelung
- Spontanremission
- Gute primäre Wundheilung nach Operation
- Wundheilungsstörung nach Operation (z. B. Fistelung), welche?

- Andere Komplikationen (z. B. Fazialisparese), welche?

- Bis dato keine Restitution

Ich versichere, dass alle Einträge der Seiten 2 bis 8 korrekt und vollständig sind.

Datum

Unterschrift Prüfarzt / -ärztin
oder VertreterIn

Anhang 3: Einverständniserklärung für Eltern



Nicht tuberkulöse Lymphadenitis im Kindesalter - eine retrospektive Studie und prospektive Follow-up Analyse

Informationsblatt für Eltern/Erziehungsberechtigte
Studienleiter: Univ.-Prof. Dr. Werner Zenz

Liebe Eltern/gesetzliche Vertreter!

Ihrem Kind und Ihnen wird die Teilnahme am Studienprojekt „**nicht tuberkulöse Lymphadenitis im Kindesalter – eine retrospektive Studie und prospektive Follow-up Analyse**“ angeboten.

Dieses Studienprojekt wird an der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz gemeinsam mit dem Centrum für Chronische Immundefizienz Freiburg geführt.

• Warum wird diese Studie durchgeführt?

Ihr Kind war oder ist am Grazer Kinderzentrum oder an der Univ.-Klinik f. Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde wegen einer MOTT Lymphadenitis in Behandlung. Die MOTT Lymphadenitis ist eine Schwellung der Lymphknoten in der Halsregion, die beinhaltet, dass eine Entzündung eines oder mehrerer Lymphknoten vorliegt. Diese Erkrankung wird durch sogenannte nicht-tuberkulöse Mykobakterien (MOTT) hervorgerufen. Womöglich erhielt Ihr Kind eine medikamentöse Therapie oder es wurden bei Ihrem Kind die Lymphknoten operativ entfernt. Eine weitere Therapiemöglichkeit ist die Wait-and-See Methode, bei der der Krankheitsverlauf abwartend beobachtet wird.

Die Entscheidung, welche Therapie durchgeführt werden soll, ist nicht immer leicht zu treffen. Deswegen ist es wichtig in Erfahrung zu bringen, wie es den PatientInnen mit der erhaltenen Therapie ergangen ist bzw. geht. Dazu führen wir diese Studie durch.

• Was wird in der Studie erfasst?

Um zu wissen, wie es Ihrem Kind nach der erhaltenen Therapie ergangen ist, möchten wir in dieser Studie alles über den Verlauf der Erkrankung bei Ihrem Kind in Erfahrung bringen. Dazu haben wir zwei Fragebögen angefertigt. Wir bitten Sie, diese zusammen mit Ihrem Kind auszufüllen.

Die verwendeten Daten werden mit einem Code versehen, sodass eine Erkennung der Identität Ihres Kindes unmöglich ist. Im Falle, dass während des Krankenhausaufenthaltes

Ihres Kindes oder bei Untersuchungen danach Fotos gemacht worden sind, werden diese so verändert, dass man Ihr Kind nicht mehr erkennen kann.

Weiters wird eine Speichelprobe entnommen. Wenn Sie damit einverstanden sind, werden wir Ihrem Kind auch Blut abnehmen. Die Abnahme dieser geringen Blutmenge (2-3 Esslöffel = 3-6 ml) wird Ihrem Kind nicht schaden. Falls Ihr Kind operiert wurde und noch Gewebeproben der entfernten Lymphknoten aufgehoben wurden, würden wir diese auch gerne untersuchen. Der Speichel, das Blut oder Gewebe wird dann ganz genau untersucht. Es ist geplant, die Probe bzw. das hieraus gewonnene Material genetisch zu untersuchen, um herausfinden zu können, warum manche Kinder eine MOTT Infektionen bekommen und andere nicht. Diese Untersuchungen sind innerhalb einer Forschungs Kooperation mit Freiburg geplant.

Speichel-, Blut- oder Gewebeproben von Kindern sind etwas sehr Wertvolles und alles, was aus den Erstuntersuchungen übrig bleibt, wollen wir aufbewahren, damit wir es in Zukunft für weitere von der Ethik-Kommission genehmigte Studien zur MOTT Infektion verwenden können. Für zukünftige Studien werden die Proben irreversibel anonymisiert.

- **Welchen persönlichen Nutzen und welche Risiken hat Ihr Kind auf Grund der Teilnahme an dem Studienprojekt?**

Durch die alleinige Teilnahme an der Studie wird kein persönlicher Gesundheitsnutzen für Ihr Kind entstehen. Durch die Teilnahme an dieser Studie können Sie aber Kindern, die zukünftig an einer MOTT Lymphadenitis erkranken, helfen. Diese Studie hat zum Ziel, die optimale Therapie für Kinder mit MOTT Lymphadenitis zu identifizieren.

Ihrem Kind entstehen keine gesundheitlichen Risiken und keine zusätzlichen Kosten durch die Teilnahme an der Studie. Eine finanzielle Entschädigung für die Teilnahme an dieser Studie ist nicht vorgesehen.

Da das Blut von erfahrenen ÄrztInnen abgenommen wird, wird das Risiko für allfällige Komplikationen durch die Blutabnahme (Nachblutungen, Traumatisierung eines Nervs, Durchstechen oder Platzen der Vene) minimiert. Eine Blutabnahme wird nur durchgeführt, wenn Sie und Ihr Kind damit einverstanden sind.

Wichtig ist aber für Sie die Information, dass auf jeden Fall zahlreiche Gene, für die kein Zusammenhang mit einer MOTT Lymphadenitis besteht, nicht näher untersucht werden. Deshalb könnte es sein, dass wir vielleicht eine Veränderung in einem Gen übersehen, die zwar nicht im Zusammenhang mit einer MOTT Lymphadenitis steht, aber für eine andere Erkrankung von Bedeutung sein könnte oder eine Anlage für eine bestimmte Erkrankung, die zu einem späteren Zeitpunkt bei Ihrem Kind ausbrechen könnte oder die vielleicht in Ihrer Familie vorkommt und weitervererbt werden kann. Aus den erhobenen Sequenzierungs-Daten kann auch nicht unmittelbar eine solche Gen-Veränderung identifiziert werden, vielmehr wären hier weiterführende, aufwändige Analysen unabdingbare Voraussetzung. Da diese aber nicht Zielsetzung dieser Studie sind, bleiben unsere Analysen auf Gene, die im Zusammenhang mit einer MOTT Lymphadenitis, beschränkt.

Wenn Sie künftig Informationen über den Ausgang der Studie wünschen, können wir Ihnen diese gerne mitteilen. Aufgrund des Umfangs der Studie kann es aber mehrere Jahre dauern, bis aussagekräftige Ergebnisse vorliegen. Personenbezogene Ergebnisse können nicht mitgeteilt werden.

Anhang 4: Einverständniserklärung für Kinder von 8 bis 13 Jahre



Nicht tuberkulöse Lymphadenitis im Kindesalter - eine retrospektive Studie und prospektive Follow-up Analyse

Informationsblatt für Kinder von 8 bis 13 Jahren

Studienleiter: Univ.-Prof. Dr. Werner Zenz

Liebe Patientin, lieber Patient!

Wie du weißt, warst du einmal an deinem Hals sehr geschwollen. Deswegen bist du mit deinen Eltern zum Grazer Kinderzentrum oder zur Univ.-Klinik f. Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Graz gekommen. Dort hat man festgestellt, dass diese **Schwellung an deinem Hals** durch Bakterien verursacht wird. Es kann sein, dass du Medikamente bekommen hast oder sogar operiert wurdest. Es kann auch sein, dass man die Schwellung an deinem Hals immer wieder kontrolliert und beobachtet hat.

Wie du bestimmt auch weißt, bist du nicht alleine mit dieser Krankheit. Auch andere Kinder haben eine solche Schwellung am Hals. Für die Ärzte und Ärztinnen ist es nicht immer einfach zu entscheiden, **wie man alle Kinder mit dieser Erkrankung am besten behandeln kann**. Deswegen wollen wir genau wissen, wie es den Kindern nach der Behandlung der Schwellung am Hals gegangen ist.

Dazu wollen wir eine sogenannte Studie durchführen. In dieser Studie wird alles was wir zu deiner Erkrankung aufgeschrieben haben, genau durchgelesen. Wir wollen vor allem wissen, wie es dir jetzt geht. Dazu haben wir einige **Fragen für dich und deine Eltern** vorbereitet.

Wenn wir die Antworten auf die Fragen durchlesen und anderen darüber erzählen, werden wir eine **Geheimzahl** für dich verwenden, sodass niemand herausfinden kann, dass du es bist. Zusätzlich nehmen wir von dir eine **Speichelprobe**. Dies tut nicht weh und ist ganz einfach. Wenn du damit einverstanden bist, werden wir auch **etwas Blut** (2-3 Esslöffel Blut) bei dir abnehmen. Du kannst aber auch jeder Zeit NEIN sagen.

Falls du operiert wurdest und noch **Gewebeproben der entfernten Lymphknoten** aufgehoben wurden, würden wir diese auch gerne untersuchen. Der Speichel, das Blut oder die Gewebeproben werden dann ganz genau untersucht. Auch das Erbgut wird untersucht, um herauszufinden, was Kinder und Jugendliche krank macht. Diese Untersuchungen sollen uns helfen herauszufinden, was Kinder krank macht.

Es kann auch sein, dass während deines Krankenhausaufenthaltes oder bei Untersuchungen danach **Fotos** von dir gemacht worden sind. Wenn dies der Fall ist, werden wir diese so verändern, dass man dich auf dem Foto nicht mehr erkennen kann.

Wenn du einverstanden bist, dass wir alles was mit deiner Schwellung am Hals zu tun hat, genauer durchlesen, und auch, dass wir deine Speichel-, Blut und Gewebeproben speziell untersuchen, kannst du dabei anderen kranken Kindern helfen.

Wenn du damit nicht einverstanden bist, dass wir deine Daten und Fotos verwenden dürfen, ist dir niemand böse.

Wir danken dir für deine große Hilfe!

Wenn du irgendwelche Fragen hast, frag bitte deine Eltern oder uns!

Einwilligungserklärung

Ich habe diese Informationen gelesen und bin damit einverstanden, dass meine Daten und Fotos für diese Studie verwendet werden dürfen. Weiters bin ich damit einverstanden, dass die Daten der Fragebögen für diese Studie verwendet werden dürfen und dass eine Speichel- oder Blutprobe entnommen und genetisch untersucht wird. Ich bin auch damit einverstanden, dass Gewebeproben der herausoperierten Lymphknoten untersucht werden dürfen.

Alles wird mit einer Geheimzahl beschriftet, sodass man mich nicht erkennen kann.

Patient/Patientin

Vorname: _____

Nachname: _____

Datum: _____

Arzt/Ärztin

Vorname: _____

Nachname: _____

Unterschrift: _____

Datum: _____

Im Falle, dass während deines Krankenhausaufenthaltes oder bei Untersuchungen **Fotos** von dir gemacht worden sind, verändern wir diese auch so, dass man dich nicht mehr erkennen kann.

Du wirst durch diese Studie leider keinen direkten Nutzen haben, aber wir wollen durch diese Studie Erkenntnisse für die zukünftige Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer MOTT Lymphadenitis gewinnen.

Wenn du damit nicht einverstanden bist, dass wir deine Daten und Fotos verwenden dürfen, ist dir niemand böse.

Wir danken dir für deine große Hilfe!

Wenn Du noch weitere Fragen hast, wende dich bitte an uns:

Prof. Dr. Werner Zenz	0316 / 385 84139
Dr. Georg Hammer	0316/ 385 81340
Dr. Daniela Klobassa	0316 / 385 14989

Vielen Dank, dass du dich für unsere Studie interessierst!

Anhang 5: Einverständniserklärung für Kinder von 14-18 Jahre



Nicht tuberkulöse Lymphadenitis im Kindesalter - eine retrospektive Studie und prospektive Follow-up Analyse

Informationsblatt für Kinder von 14 bis 18 Jahren

Studienleiter: Univ.-Prof. Dr. Werner Zenz

Liebe Patientin, lieber Patient!

Wie du weißt, warst oder bist du aufgrund einer sogenannten **MOTT Lymphadenitis** bei uns am Grazer Kinderzentrum oder an der Univ.-Klinik f. Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde in Behandlung. Die MOTT Lymphadenitis ist eine Infektionserkrankung, die durch Bakterien die den Namen MOTT haben, hervorgerufen wird. Es kann sein, dass du Medikamente bekommen hast oder dass eine Operation durchgeführt wurde, bei der ein oder mehrere Lymphknoten entfernt wurden. Eine weitere Therapiemöglichkeit ist das abwartende Beobachten des Krankheitsverlaufs.

Für die Ärzte und Ärztinnen ist es nicht immer einfach zu entscheiden, **wie man diese Erkrankung am besten behandeln soll**. Deswegen wollen wir genau wissen, wie es den Kindern und Jugendlichen nach der Behandlung der MOTT Lymphadenitis gegangen ist. Dazu möchten wir eine Studie durchführen und alle Informationen, die wir zu deiner Erkrankung haben, genau analysieren. Wir wollen vor allem wissen, wie es dir jetzt geht. Dazu haben wir **einige Fragen für dich und deine Eltern** vorbereitet. Alles was wir für die Studie verwenden, wird mit einem **Code** versehen, sodass niemand herausfinden kann, dass du gemeint bist.

Zusätzlich nehmen wir von dir eine **Speichelprobe**. Wenn du damit einverstanden bist, werden wir auch **etwas Blut** (2-3 Esslöffel = 3-6 ml) bei dir abnehmen. Du kannst aber auch jeder Zeit NEIN sagen. Die Abnahme der sehr geringen Menge Blut wird dir nicht schaden.

Falls du operiert wurdest und noch **Gewebeproben der entfernten Lymphknoten** aufgehoben wurde, würden wir diese auch gerne untersuchen. Der Speichel, das Blut oder Gewebe wird dann ganz genau untersucht. Auch das Erbgut wird untersucht, um herauszufinden, was Kinder und Jugendliche krank macht.

Speichel-, Blut- oder Gewebeproben von Kindern und Jugendlichen sind etwas sehr Wertvolles und alles, was aus den Erstuntersuchungen übrig bleibt, wollen wir aufbewahren, damit wir es in Zukunft für weitere Studien die MOTT Infektion betreffend verwenden können. Für zukünftige Studien werden die Proben speziell codiert, sodass man nie mehr nachvollziehen kann, dass die Proben von dir stammen.

Im Falle, dass während deines Krankenhausaufenthaltes oder bei Untersuchungen **Fotos** von dir gemacht worden sind, verändern wir diese auch so, dass man dich nicht mehr erkennen kann.

Du wirst durch diese Studie leider keinen direkten Nutzen haben, aber wir wollen durch diese Studie Erkenntnisse für die zukünftige Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer MOTT Lymphadenitis gewinnen.

Wenn du damit nicht einverstanden bist, dass wir deine Daten und Fotos verwenden dürfen, ist dir niemand böse.

Wir danken dir für deine große Hilfe!

Wenn Du noch weitere Fragen hast, wende dich bitte an uns:

Prof. Dr. Werner Zenz	0316 / 385 84139
Dr. Georg Hammer	0316/ 385 81340
Dr. Daniela Klobassa	0316 / 385 14989

Vielen Dank, dass du dich für unsere Studie interessierst!

Einwilligungserklärung

Ich habe diese Informationen gelesen und bin damit einverstanden, dass meine Daten und Fotos für diese Studie verwendet werden dürfen.

Weiters bin ich damit einverstanden, dass die Daten der Fragebögen für diese Studie verwendet werden dürfen und dass eine Speichel- oder Blutprobe entnommen und genetisch untersucht wird. Ich bin auch damit einverstanden, dass Gewebeproben der herausoperierten Lymphknoten untersucht werden dürfen.

Alles wird mit einem Code beschriftet, sodass man mich nicht erkennen kann.

Ich bin damit einverstanden, dass das Probenmaterial auch für zukünftige Forschung zum Thema MOTT Infektion für mindestens 15 Jahre gelagert und genutzt wird.

Ja, ich bin einverstanden, dass meine Speichel-, Blut und Gewebeproben mindestens 15 Jahre gelagert werden und in zukünftigen von der Ethikkommission genehmigten Studien zur MOTT Infektion untersucht werden dürfen. Die Proben werden dabei speziell codiert, sodass man nie mehr nachvollziehen kann, dass diese Proben von mir stammen.

Nein, ich gebe mein Einverständnis nur für die hier beschriebene Studie.

Patient/Patientin

Vorname: _____

Nachname: _____

Unterschrift: _____

Datum: _____

Arzt/Ärztin

Vorname: _____

Nachname: _____

Unterschrift: _____

Datum: _____

Anhang 6: Fragebogen zum Outcome



PatientInnenCODE:

Elternfragebogen - Outcome MOTT

Wir möchten nochmals darauf hinweisen, dass alle Ihre Angaben von uns streng vertraulich behandelt werden. Bitte informieren Sie uns, wenn Unklarheiten bezüglich einer Frage auftreten/bestehen.

1. In welcher Form hat sich die MOTT bei Ihrem Kind manifestiert?			
a) Lymphknotenschwellung(en) am Hals		<input type="checkbox"/>	
b) Lymphknotenschwellung(en) im Bereich der Ohrspeicheldrüse (vor/unter dem Ohr)		<input type="checkbox"/>	
c) Parapharyngealabszess (um den Rachen)		<input type="checkbox"/>	
d) Andere Welche: _____		<input type="checkbox"/>	
2. Wie viel Zeit verging bis zur Diagnose MOTT?			
	< 1 Monat	1-3 Monate	>3 Monate
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Wie viele Arztkontakte gab es in der Zeit vom Auftreten der Lymphknotenschwellung bis zur endgültigen Diagnose MOTT-Lymphadenitis?			
	1-3	3-10	>10
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Hatte Ihr Kind vor dem Beginn der MOTT eine bereits bestehende Grunderkrankung, wie z.B. Diabetes mellitus, Asthma bronchiale etc.? _____			
5. Welche Behandlung der MOTT wurde durchgeführt?			
a) Operation		<input type="checkbox"/>	
b) Medikamentöse Therapie		<input type="checkbox"/>	
c) Beobachtung und Zuwarten		<input type="checkbox"/>	
Im Falle einer Kombinationstherapie mit Operation und Medikamenten bitte beide Optionen ankreuzen.			

A: Wenn bei Ihrem Kind eine Operation durchgeführt wurde (die Lymphknoten entfernt wurden):

6. Wie oft wurde Ihr Kind wegen der MOTT operiert? 1 Mal 2 Mal > 3 Mal

7. Wie viel Zeit verging von der Operation bis zur letzten ärztlichen Kontrolle?

- a) 6 Monate
- b) 1 Jahr
- c) 2 Jahre
- d) 3 Jahre
- e) länger

8. Wurde der Gesichtsnerv (N. facialis) verletzt?

Ja	Nein	
----	------	--

9. Ist Ihnen bei Ihrem Kind ein schiefer Mundwinkel aufgefallen?

10. Ist Ihnen der schiefe Mundwinkel vor, oder nach der OP aufgefallen?

vor OP	nach OP
--------	---------

11. Wenn der schiefe Mundwinkel nach der OP aufgetreten ist, wie lange hat es gedauert?

1 Monat	3 Monate	6 Monate	bis heute
---------	----------	----------	-----------

12. Hat Ihr Kind Schwierigkeiten beim Schließen der Augen?

Ja	Nein	
----	------	--

13. Hatte Ihr Kind diese Schwierigkeit bereits vor der Operation, oder ist dies erst nach der Operation aufgetreten?

vor OP	nach OP
--------	---------

14. Wenn diese Schwierigkeit nach der OP aufgetreten ist, wie lange hat es gedauert?

1 Monat	3 Monate	6 Monate	bis heute
---------	----------	----------	-----------

	Ja	Nein		
15. Hat Ihr Kind Schwierigkeiten beim Pfeifen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
16. Hatte Ihr Kind diese Schwierigkeiten beim Pfeifen bereits vor der Operation, oder ist dies erst danach aufgetreten?	vor OP <input type="checkbox"/>	nach OP <input type="checkbox"/>		
17. Wenn diese Schwierigkeit nach der Operation aufgetreten ist, wie lange hat dies gedauert?	1 Monat <input type="checkbox"/>	3 Monate <input type="checkbox"/>	6 Monate <input type="checkbox"/>	bis heute <input type="checkbox"/>
	Ja	Nein		
18. Sind Ihnen bei Ihrem Kind ungleichgroße Pupillen aufgefallen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
19. Sind Ihnen diese ungleichgroßen Pupillen bereits vor, oder erst nach der Operation aufgefallen?	vor OP <input type="checkbox"/>	nach OP <input type="checkbox"/>		
20. Wenn die ungleichgroßen Pupillen nach der Operation aufgetreten sind, wie lange hat es gedauert?	1 Monat <input type="checkbox"/>	3 Monate <input type="checkbox"/>	6 Monate <input type="checkbox"/>	bis heute <input type="checkbox"/>
	Ja	Nein		
21. Ist Ihnen bei Ihrem Kind ein herabhängendes Oberlid aufgefallen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
22. War das herabhängende Oberlid bereits vor der OP vorhanden, oder ist es erst nach der Operation aufgetreten?	vor OP <input type="checkbox"/>	nach OP <input type="checkbox"/>		
23. Wenn das herabhängende Oberlid nach der Operation aufgetreten ist, wie lange hat es gedauert?	1 Monat <input type="checkbox"/>	3 Monate <input type="checkbox"/>	6 Monate <input type="checkbox"/>	bis heute <input type="checkbox"/>
	Ja	Nein		
24. Ist Ihnen bei Ihrem Kind ein einseitiges Schwitzen aufgefallen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
25. Hatte Ihr Kind dieses einseitige Schwitzen bereits vor der OP, oder ist es erst nach der OP aufgetreten?	vor OP <input type="checkbox"/>	nach OP <input type="checkbox"/>		
26. Wenn das einseitige Schwitzen nach der OP aufgetreten ist, wie lange hat es gedauert?	1 Monat <input type="checkbox"/>	3 Monate <input type="checkbox"/>	6 Monate <input type="checkbox"/>	bis heute <input type="checkbox"/>

	Ja	Nein		
27. Ist Ihnen bei Ihrem Kind ein Schulterschiefstand aufgefallen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
28. War dieser Schulterschiefstand bereits vor, oder erst nach der OP vorhanden?	vor OP <input type="checkbox"/>	nach OP <input type="checkbox"/>		
29. Wenn der Schulterschiefstand nach der OP aufgetreten ist, wie lange hat dies gedauert	1 Monat <input type="checkbox"/>	3 Monate <input type="checkbox"/>	6 Monate <input type="checkbox"/>	bis heute <input type="checkbox"/>
<hr/>				
	Ja	Nein		
30. Ist Ihnen eine andere Veränderung der Schultermuskulatur aufgefallen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
31. War diese Veränderung bereits vor der OP, oder erst nach der OP vorhanden?	vor OP <input type="checkbox"/>	nach OP <input type="checkbox"/>		
32. Wenn diese Veränderung der Schultermuskulatur nach der Operation aufgetreten ist, wie lange hat dies gedauert?	1 Monat <input type="checkbox"/>	3 Monate <input type="checkbox"/>	6 Monate <input type="checkbox"/>	bis heute <input type="checkbox"/>
<hr/>				
	Ja	Nein		
33. Weicht die Zungenspitze Ihres Kindes beim Herausstrecken zu einer Seite ab?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
34. War dieses Abweichen der Zunge bereits vor, oder erst nach der Operation vorhanden?	vor OP <input type="checkbox"/>	nach OP <input type="checkbox"/>		
35. Wenn dies nach der Operation aufgetreten ist, wie lange hat es gedauert?	1 Monat <input type="checkbox"/>	3 Monate <input type="checkbox"/>	6 Monate <input type="checkbox"/>	bis heute <input type="checkbox"/>
<hr/>				
36. Wie viele Narben hat ihr Kind von der Operation/den Operationen wegen der MOTT?	_____			
<hr/>				
37. Wie groß in cm sind die Narben? Bei mehreren Narben bitte für jede Narbe eine cm Angabe.	_____			
<hr/>				

	Ja	Nein	
38. Musste aufgrund der Narben eine wiederholte Operation durchgeführt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
39. Wird im späteren Alter noch eine Narbenkorrektur notwendig sein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
40. Gibt es andere Operationskomplikationen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
41. Wenn ja, welche?	_____		
42. Gab es andere Probleme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
43. Wenn ja, welche Probleme? (Wundheilungsstörung, etc.)	_____		

B: Wenn bei Ihrem Kind keine Operation durchgeführt wurde:

	Beobachtung	Medikamente
44. Welche Therapie wurde durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45. Wie viel Zeit verging nach Abschluss der Behandlung bis zur letzten ärztlichen Kontrolle?		
a) 6 Monate	<input type="checkbox"/>	
b) 1 Jahr	<input type="checkbox"/>	
c) 2 Jahre	<input type="checkbox"/>	
d) 3 Jahre	<input type="checkbox"/>	
e) länger	<input type="checkbox"/>	
46. Wie viele Narben hat ihr Kind durch die MOTT-Infektion?		

47. Wie groß in cm sind die Narben?		
Bei mehreren Narben bitte für jede Narbe eine cm Angabe.		

	Ja	Nein
48. Musste aufgrund der Narben eine Operation durchgeführt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49. Wird im späteren Alter noch eine Narbenkorrektur von Nöten sein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50. Gibt es andere Komplikationen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51. Wenn ja, welche:		

52. Sind Sie zufrieden mit der Entscheidung, dass Ihr Kind nicht operiert wurde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
53. Würden Sie sich wieder für dieselbe Therapieoption entscheiden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anhang 7: Fragebogen Freiburg



Elternfragebogen

Lymphadenitis durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien im Kindesalter

Nur von der Studienzentrale auszufüllen!

Studien-spezifische Identifikationsnummer	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Land	Zentrum	Patient

Heutiges Datum

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tag	Monat	Jahr

Wir möchten nochmals darauf hinweisen, daß alle Ihre Angaben von uns streng vertraulich behandelt werden.

Bitte informieren Sie uns, wenn Unklarheiten bezüglich einer Frage auftreten/bestehen.

Bitte beachten Sie die Hinweise zum Ausfüllen des Fragebogens

- Verwenden Sie bitte einen schwarzen oder blauen Kugelschreiber zum Ausfüllen der Seiten.
- Bei Fragen zum Ankreuzen markieren Sie bitte deutlich den zutreffenden Kreis.
 Nein Ja
- Tragen Sie bitte Ziffern rechtsbündig ein.

	7		5
--	---	--	---
- Bitte schreiben Sie leserlich in DRUCKBUCHSTABEN.

Zunächst möchten wir Sie um einige Angaben zu Ihrem Kind bitten.

1. Geschlecht des Kindes Männlich Weiblich

2. Geburtsmonat und Geburtsjahr

Monat					Jahr				

3. Angaben zur Geburt des Kindes

In der wievielten Schwangerschaftswoche ist Ihr Kind zu Welt gekommen?

--	--

 SSW

Wie viel hat Ihr Kind bei der Geburt gewogen?

--	--	--	--	--	--

 g

Wie groß war Ihr Kind bei der Geburt?

--	--

 cm

Wo wurde Ihr Kind geboren? Ort _____

Land _____

4. Welcher Herkunft / Abstammung ist Ihr Kind? (Mehrfachnennung möglich)

- | | | | |
|--|--|---------------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="radio"/> Deutsch | <input type="radio"/> Französisch | <input type="radio"/> Griechisch | <input type="radio"/> Italienisch |
| <input type="radio"/> Nordafrikanisch | <input type="radio"/> Persisch | <input type="radio"/> Polnisch | <input type="radio"/> Russisch |
| <input type="radio"/> Serbisch | <input type="radio"/> Spanisch | <input type="radio"/> Südostasiatisch | <input type="radio"/> Türkisch |
| <input type="radio"/> Ukrainisch | <input type="radio"/> Zentralasiatisch | | |
| <input type="radio"/> Andere Herkunft, welche? _____ | | | |

5. Aktueller Wohnort des Kindes?

Postleitzahl des Wohnorts

--	--	--	--	--	--	--	--

Seit wann lebt das Kind an o.g. Wohnort? Jahr

--	--	--	--	--

6. Wie viele Kinder leben in Ihrem Haushalt einschließlich dem an der Studie teilnehmenden Kind?

- 1 2 3 4 Mehr als 4

7. Ist Ihr Kind Zwilling bzw. Mehrling?

Nein

Ja

↳ Falls ja, ist Ihr Kind einzeliger Zwilling?

Nein

Ja

8. Wie viele ältere und wie viele jüngere Kinder leben im gleichen Haushalt wie das an der Studie teilnehmende Kind? (Bitte ggf. 0 für keine eintragen.)

Ältere Kinder

Jüngere Kinder

9. Besucht Ihr Kind derzeit oder besuchte es früher eine Kinderkrippe oder einen Kindergarten?

Nein

Ja

↳ Wenn ja, wie alt war das Kind als es das erste Mal in die Kinderkrippe / den Kindergarten ging?

Jünger als 1 Jahr

1 - 3 Jahre

3 - 6 Jahre

Wie häufig hat das Kind im Durchschnitt die Einrichtung besucht?

Wie viele Tage pro Woche?

Wie viele Stunden waren das pro Tag?

Jetzt möchten wir gerne mehr über den Kontakt Ihres Kindes zu Tieren erfahren.

10. Hat oder hatte Ihr Kind regelmäßigen Kontakt - mindestens 2 x pro Woche - zu Haustieren wie Hund, Katze, Vogel, Meerschweinchen etc.?

Nein

Ja

↳ Wenn ja, zu welchem Tier besteht/bestand Kontakt? (Mehrfachnennungen möglich)

Hund

Katze

Meerschweinchen

Fische

Vogel

Kaninchen

Hamster

Andere, welche? _____

11. Hat oder hatte Ihr Kind regelmäßigen Kontakt - mindestens 2 x pro Woche - zu Großtieren oder Nutztieren einschließlich Pferden?

Nein

Ja

↳ Wenn ja, zu welchem Tier besteht/bestand Kontakt? (Mehrfachnennungen möglich)

Pferd

Schwein

Kuh

Schaf

Andere, welche? _____

Nun eine Frage zur Infektanfälligkeit in der Familie.

12. Besteht in Ihrer Familie eine erhöhte Infektanfälligkeit oder gab es Infektions-bedingte Todesfälle in Ihrer Familie oder der Familie des anderen leiblichen Elternteils?

	Weiß nicht	Nein	Ja		Verwandtschaftsverhältnis zum Kind
Gehäufte und schwerwiegende Infekte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	⇒	_____
Infektions-bedingte Todesfälle	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	⇒	_____
					In welchem Alter ist der Angehörige verstorben?
					<input type="text"/> Jahre alt

Jetzt möchten wir von Ihnen einige Informationen zu Krankheiten, die Ihr Kind eventuell einmal gehabt hat.

13. Welche der folgenden Erkrankungen hat oder hatte Ihr Kind?

Diabetes mellitus Typ I	Nein	Ja				
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
<hr/>						
	Nein	Ja		Wie häufig hatte das Kind im letzten Jahr die Erkrankungen?		
				< 1 x	1 - 4 x	> 4 x
Wiederkehrende Lippenherpes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	⇒	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Aphthen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	⇒	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wiederkehrende Pilzerkrankung im Alter von mehr als 6 Monaten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	⇒	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mandelentzündung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	⇒	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nasennebenhöhlenentzündung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	⇒	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mittelohrentzündung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	⇒	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(Obstruktive) Bronchitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	⇒	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<hr/>						
Lungenentzündung	Nein	Ja	⇒	Wieviele mit Antibiotika behandelte Lungenentzündungen hatte Ihr Kind?		
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/> Keine	<input type="radio"/> 1 - 2	<input type="radio"/> 3 - 6
				<input type="radio"/> Mehr als 6	<input type="radio"/> Weiß nicht	
<hr/>						
Heuschnupfen	Nein	Ja		Hausstaubmilbenallergie	Nein	Ja
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Allergie gegen Nahrungsmittel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		Neurodermitis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Asthma	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
Andere Allergien	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	⇒	Welche? _____		

14. Hatte Ihr Kind eine Erkrankung - außer Lungenentzündung - die mit Antibiotika behandelt werden musste?

Nein Ja

↳ **Wenn ja**, um welche Infekte handelte es sich und wie häufig wurden diese im letzten Jahr mit Antibiotika behandelt?

Welche Infekte?

- 1 = Mittelohrentzündung
- 2 = Halsentzündung
- 3 = Anderer Infekt

Wie häufig wurden diese Infekte im letzten Jahr mit **Antibiotika** behandelt?

- 0 = Im letzten Jahr nicht
- 1 = 1 - 3 Mal
- 2 = Mehr als 3 Mal

↓ Bei anderer Infektion, welcher?	↓ Weiß nicht
<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>

15. Wurde Ihr Kind operiert?

Nein Ja

↳ **Wenn ja**, wurde Ihr Kind am **Blinddarm** operiert? (Appendektomie)

Nein Ja ⇨ Wie alt war Ihr Kind? Jahre

Wurde Ihr Kind an den **Rachenmandeln** operiert? (Tonsillektomie)

Nein Ja ⇨ Wie alt war Ihr Kind? Jahre

Wurde Ihr Kind an den **Gaumenmandeln/Polypen** operiert?

Nein Ja ⇨ Wie alt war Ihr Kind? Jahre

Ist bei Ihrem Kind eine **Paukenröhrcheneinlage** erfolgt?

Nein Ja ⇨ Wie alt war Ihr Kind? Jahre

Welche andere(n) Operation(en) wurden bei Ihrem Kind durchgeführt?

Wie alt war Ihr Kind?

<input type="text"/>	<input type="text"/> Jahre
<input type="text"/>	<input type="text"/> Jahre
<input type="text"/>	<input type="text"/> Jahre

16. Bitte beantworten Sie bezogen auf das letzte Jahr folgende Fragen:

	Trifft ganz zu	Trifft teilweise zu	Trifft überhaupt nicht zu	Weiß nicht
Mein Kind hatte häufiger Infekte als Gleichaltrige.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mein Kind hatte seltener Infekte als Gleichaltrige.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Falls Ihr Kind Geschwister hat:				
Mein Kind hat häufiger als seine Geschwister Antibiotika eingenommen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mein Kind hat häufiger als seine Geschwister Medikamente (außer Antibiotika) eingenommen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Jetzt geht es um Reisen ins Ausland, die Ihr Kind unternommen hat.

17. Ist Ihr Kind je ins Ausland gereist?

- Nein Ja

↳ **Wenn ja**, wie häufig ist Ihr Kind **in den letzten zwei Jahren** ins Ausland gereist?

- Keine Auslandsreise in den letzten zwei Jahren 1 - 5 Auslandsreisen
 Mehr als 5 Auslandsreisen

Bitte geben Sie alle Regionen an, die Ihr Kind **in den letzten zwei Jahren** besucht hat.

- Nord-Europa (z. B. N, S, DK, SF) Süd-Europa (z. B. P, E, I, GR, BG)
 West-Europa (z. B. IR, GB, F, D, B) Ost-Europa (z. B. PL, CS, H, SU)
 USA, Kanada Mittel- und Südamerika Afrika Asien
 Andere Regionen, welche? _____

Jetzt möchten wir einige Informationen zu der Augenfarbe, dem Hauttyp Ihres Kindes und der Reaktion auf Sonneneinwirkung erheben.

18. Welche Farbe beschreibt am besten die Farbe der Augen Ihres Kindes?

- Schwarz / dunkelbraun
 Haselnußbraun / grün
 Blau / grau

19. Wie würden Sie am ehesten den Hauttyp Ihres Kindes beschreiben?

- Sehr hell
 Hell
 Mittelhell
 Matt, bräunlich
 Dunkel

20. Hat oder hatte Ihr Kind Sommersprossen?

- Nein
- Ja, viele
- Ja, wenige

21. Wie würde die Haut Ihres Kindes auf wiederholte Sonnenbestrahlung im Sommer reagieren?

- Mit starker Bräunung
- Mit leichter Bräunung
- Ohne Bräunung

22. Neigt Ihr Kind zu Sonnenbränden?

- Nein
- Ja
- Weiß nicht

Nun möchten wir Sie zu den Ernährungsgewohnheiten Ihres Kindes befragen.

23. Wurde Ihr Kind gestillt?

- Nein
- Ja

↳ **Wenn ja**, über wie viele Monate wurde Ihr Kind voll gestillt? Monate

Über wie viele Monate wurde Ihr Kind insgesamt gestillt? Monate

24. Welche Säuglingsflaschennahrung hat Ihr Kind im ersten Lebensjahr erhalten?

- Industrielle Säuglingsmilchnahrung
- Hydrolysatnahrung (HA - Milch)
- Selbst hergestellte Milch
- Kuhmilch
- Keine, mein Kind wurde ausschließlich gestillt

25. Welche Ernährung bekommt Ihr Kind?

- Mischkost, einschliesslich Fleisch
- Vegetarisch
- Vegan
- Andere, welche?

26. Nimmt Ihr Kind eine tägliche Vitamin-D-Prophylaxe ein oder hat diese nach der Geburt eingenommen (D-Fluoretten, Vigantoletten etc.)?

- Nein
- Ja

↳ **Wenn ja**, über wie viele Monate?

- Weniger als 6 Monate
- 6 bis 12 Monate
- Mehr als 12 Monate

Wir möchten jetzt noch einige Gewohnheiten Ihres Kindes kennen lernen.

27. Hat bzw. hatte Ihr Kind die Angewohnheit - über das übliche Maß eines Kleinkindes hinaus - Alltagsgegenstände außer Nahrungsmittel und Spielsachen in den Mund zu nehmen (z. B. Verpackungen, Stifte, Erde, Blätter ...)?

Nein Ja

☞ **Wenn ja**, welche Gegenstände nimmt bzw. nahm Ihr Kind in den Mund?

In welchem Lebensalter hat Ihr Kind mit dieser Angewohnheit begonnen? Monate

28. Beschäftigt sich Ihr Kind bzw. hat sich Ihr Kind mit folgenden Aktivitäten im F r ü h j a h r oder S o m m e r beschäftigt?

	Nein Ja		⇒	Wie häufig im Durchschnitt?		
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		Täglich	Wöchentlich	Monatlich oder weniger
Im Sand/Sandkasten spielen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	⇒	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Im Garten helfen/spielen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	⇒	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Im Schwimmbad/Pool baden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	⇒	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
In natürlichen Gewässern (Badesee, Meer, Fluss) baden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	⇒	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Whirlpool/Jakuzzi nutzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	⇒	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

29. Wie häufig und wie lange war Ihr Kind im letzten Jahr draußen?

	Durchschnittliche Häufigkeit			Durchschnittliche Dauer		
	Täglich	2 - 4 Tage pro Woche	1 Tag pro Woche oder weniger	Mehr als 5 Stunden	1 - 5 Stunden	Weniger als 1 Stunde
Im Sommer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Im Winter	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Nun möchten wir Sie um einige Angaben zu den zwei wichtigsten Bezugspersonen des Kind bitten.
(z. B. Eltern des Kindes bzw. Mutter oder Vater des Kindes und deren Lebenspartner)

30. Welchen höchsten Bildungsabschluss haben die zwei wichtigsten Bezugspersonen des Kindes?

Angaben zur ersten Bezugsperson	Angaben zur zweiten Bezugsperson
<input type="radio"/> Keinen	<input type="radio"/> Keinen
<input type="radio"/> Volks- / Hauptschule	<input type="radio"/> Volks- / Hauptschule
<input type="radio"/> Mittlere Reife / Realschulabschluss	<input type="radio"/> Mittlere Reife / Realschulabschluss
<input type="radio"/> Abitur / (Fach-) Hochschulreife	<input type="radio"/> Abitur / (Fach-) Hochschulreife
<input type="radio"/> (Fach-) Hochschulabschluss	<input type="radio"/> (Fach-) Hochschulabschluss
<input type="radio"/> Unbekannt	<input type="radio"/> Unbekannt

31. Welcher Form der Erwerbstätigkeit gehen die Bezugspersonen derzeit nach?
(Mehrfachnennung möglich)

Angaben zur ersten Bezugsperson

- Vollzeit (≥ 35 Stunden/Woche)
- Teilzeit (15 bis < 35 Stunden/Woche)
- Stundenweise (< 15 Stunden/Woche)
- Vorruhestand/Ruhestand/Früherente
- Arbeitssuchend
- Keine Erwerbstätigkeit
(Hausfrau/Hausmann, Mutterschafts-/
Erziehungsurlaub, in Ausbildung, etc.)
- Unbekannt

Angaben zur zweiten Bezugsperson

- Vollzeit (≥ 35 Stunden/Woche)
- Teilzeit (15 bis < 35 Stunden/Woche)
- Stundenweise (< 15 Stunden/Woche)
- Vorruhestand/Ruhestand/Früherente
- Arbeitssuchend
- Keine Erwerbstätigkeit
(Hausfrau/Hausmann, Mutterschafts-/
Erziehungsurlaub, in Ausbildung, etc.)
- Unbekannt

32. Hat die leibliche Mutter während der Schwangerschaft geraucht?

- Nein Unbekannt
- Ja
- ↳ Wie viele Zigaretten waren das durchschnittlich pro Tag?
 Weniger als 2 2 - 10 Mehr als 10

33. Wie sind die Rauchgewohnheiten der zwei wichtigsten Bezugspersonen des Kindes?

Angaben zur ersten Bezugsperson

Hat die Bezugsperson im Beisein des Kindes
geraucht als das Kind im **Säuglingsalter** war?

- Nein Unbekannt
- Ja
- ↳ Wie viele Zigaretten durchschnittlich pro Tag?
 < 2 2 - 10 > 10

Angaben zur zweiten Bezugsperson

Hat die Bezugsperson im Beisein des Kindes
geraucht als das Kind im **Säuglingsalter** war?

- Nein Unbekannt
- Ja
- ↳ Wie viele Zigaretten durchschnittlich pro Tag?
 < 2 2 - 10 > 10

Raucht die Bezugsperson **derzeit** im Beisein
des Kindes?

- Nein Unbekannt
- Ja
- ↳ Wie viele Zigaretten durchschnittlich pro Tag?
 < 2 2 - 10 > 10

Raucht die Bezugsperson **derzeit** im Beisein
des Kindes?

- Nein Unbekannt
- Ja
- ↳ Wie viele Zigaretten durchschnittlich pro Tag?
 < 2 2 - 10 > 10

34. Raucht jemand anderes regelmäßig im Beisein Ihres Kindes?

- Nein Ja

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Pörtl Stefanie
Telefon: 0664/9304918
Email: stefanie.poertl@gmx.at
Geburtsdatum: 01.01.1989

Ausbildung

seit Oktober 2008: **Diplomstudium Humanmedizin**

Famulaturen/Praktika

Juni 2014: 5W **Neonatologie-Intensiv**, LKH Graz
März 2014: 5 W **Allgemeinmedizin**, Bad Gleichenberg
Dezember 2013: 10 W **Neurologie**, LKH Graz
Oktober 2013: 10 W **Kinder- und Jugendchirurgie**, LKH Graz
September 2012: 3 W **Innere Medizin**, LKH Feldbach
August 2012: 4 W **Pädiatrie**, Hospital Universitario Antonio Pedro Niteroi/ Brasilien
Februar 2012: 3 W **Neurologie**, LKH Feldbach
September 2011: 4 W **Innere Medizin**, LKH Feldbach
September 2010: 2 W **Anästhesiologie und Intensivmedizin**, LKH Feldbach

Spezielle Module/vertiefte Ausbildung:

2012: Modernste Methoden zur Messung der Body Composition

2011:	Bindegewebserkrankungen
2011:	Case based learning in Klinik und Praxis
2010:	Von der Theorie zur Praxis: Chirurgische Operationslehre
2009:	Klinisch-topografische Anatomie der Extremitäten
September 2007-Juni 2008:	Diplomstudium Psychologie an der Karl Franzens Universität Graz
September 2003- Juni 2007:	Oberstufenrealgymnasium mit Schwerpunkt Sport, Jennersdorf
September 1999 bis Juni 2003:	Realschule , Fehring
September 1995 bis Juni 1999:	Volksschule , Kapfenstein

Zusatzqualifikationen

- Sprachen:
 - Deutsch: Muttersprache
 - Englisch: Sehr gut in Wort und Schrift
 - Latein: Maturaniveau
 - Spanisch: Grundkenntnisse
 - Französisch: Grundkenntnisse
- First Certificate of Cambridge/University of Cambridge (Grade C)
- Ausbildung zur Rettungssanitäterin
- Lehrwart für Fittest/Jugend
- Rettungsschwimmerausbildung

Auszeichnungen

- Leistungsstipendium 1.Studienabschnitt Humanmedizin
- Stipendium für Auslandsfamulatur im Hospital Antonio Pedro in Niteroi/Rio de Janeiro
- Reifeprüfung (Matura) mit ausgezeichnetem Erfolg
- Reifeprüfung Sport mit ausgezeichnetem Erfolg
- Fitlehrwart mit ausgezeichnetem Erfolg
- Rettungssanitäterausbildung mit ausgezeichnetem Erfolg
- Alle Jahreszeugnisse in Volks-, Realschule und Oberstufenrealgymnasium mit ausgezeichnetem Erfolg