

Aus der Kinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. C. P. Speer

**Zervikale Lymphadenitis durch nichttuberkulöse Mykobakterien in den
Würzburger Kinderkliniken im Zeitraum 1991 -2004**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Fabienne Lara Hanebutt
aus Düsseldorf
Würzburg, Dezember 2006

Referent: Prof. Dr. med. H.W. Kreth

Koreferent: Prof. Dr. med. U. Vogel

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 18.06.2007

Die Promovendin ist Ärztin.

INHALTSVERZEICHNIS

A	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.	Nichttuberkulöse Mykobakterien	1
1.1	Allgemeines	1
1.2	Taxonomie	2
1.3	Pathogenese	4
1.4	Immunreaktion	5
1.5	Klinik von Infektionen durch nichttuberkulöse Mykobakterien	5
1.5.1	Lokalisierte Infektionen	5
1.5.2	Generalisierte Infektionen	8
1.6	Diagnostik bei Infektionen durch nichttuberkulöse Mykobakterien	8
1.7	Defekte der IL-12-IFN- γ -Signalkaskade	10
2.	Fragestellung der Studie	13
B	<u>STUDIENDESIGN</u>	15
1.	Studiengebiet und Studienzeitraum	15
2.	Datenerfassung und Datenquellen	15
3.	Vermeidung einer Untererfassung	16
C	<u>DATENVERARBEITUNG UND STATISTISCHE METHODEN</u>	17
1.	Datenverarbeitung	17
2.	Statistische Methoden	17
D	<u>ERGEBNISSE</u>	19
1.	Rohdaten der Patienten mit MOTT-Lymphadenitis und deren Bewertung	19
1.1	Ort der Diagnosestellung	19

1.2	Zeitraum der MOTT-Infektionen	20
1.3	Geschlechts- und Altersverteilung	22
1.4	Geburtsgewicht und aktuelle Größen- bzw. Gewichts-Perzentilen	24
1.5	Risikofaktoren, prädisponierende Faktoren	26
1.6	Klinische Präsentationen	28
1.7	Bakteriologische Diagnostik	31
1.8	Weitere diagnostische Maßnahmen (Sonographie, Röntgen-Thorax, Tuberkulin-Testung)	32
1.9	Therapiemodalitäten	35
1.10	Rezidive und deren Therapie	44
E	<u>DISKUSSION</u>	47
1.	Studiendesign	47
1.1	Retrospektive Datenerhebung	47
1.2	Wege der Datenerhebung	47
1.3	Zuverlässigkeit der erhobenen Daten	48
2.	Studienergebnisse	49
2.1	Zeitlicher Verlauf, jahreszeitliche Häufung	50
2.2	Geschlechtsverteilung	51
2.3	Alter bei Erkrankungsbeginn	52
2.4	Geburtsgewicht und aktuelle Größen- bzw. Gewichts-Perzentilen	53
2.5	Risikofaktoren und andere prädisponierende Faktoren	53
2.6	Klinische Präsentationen	55
2.7	Erregerspektrum	56
2.8	Diagnostische Maßnahmen	57
2.9	Therapiemodalitäten	60
F	<u>Kasuistiken</u>	64
1.	1. Fall	64
1.1	Anamnese	64
1.2	Befund	64
1.3	Diagnose	65
2.	2. Fall	66
2.1	Anamnese	66
2.2	Befund	66
2.3	Diagnose	67
3.	3. Fall	68
3.1	Anamnese	68

3.2	Befund	68
3.3	Diagnose	69
G	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	70
H	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	71
I	<u>ANHANG</u>	81
1.	Studienfragebogen zu MOTT-Infektionen im Kindesalter	81

DANKSAGUNG

CURRICULUM VITAE

A Einleitung

1. Nichttuberkulöse Mykobakterien

1.1 Allgemeines

Nichttuberkulöse Mykobakterien sind schwach gram-positive, unbewegliche, nicht sporenbildende, säurefeste Stäbchenbakterien.

Sie werden von den „klassischen“ Tuberkelbakterien (M. tuberculosis-Komplex: M. tuberculosis, M. bovis und M. africanum) sowie von dem Lepraerreger M. leprae abgegrenzt. Die Bezeichnung umfasst eine große Gruppe ubiquitär vorkommender Arten. Synonyme für nichttuberkulöse Mykobakterien sind Umweltmykobakterien sowie im englischen Sprachraum auch „nontuberculous mycobacteria – NTM“ oder „mycobacteria other than tuberculosis – MOTT“.

Erstmals wurden die Umweltmykobakterien von Pinner et al. im Jahre 1935 unter dem Namen „atypical acid fast microorganisms“ beschrieben. Damals entdeckte diese Studiengruppe die unterschiedliche Morphologie der Kolonisation, Virulenz sowie Pigmentbildung von ubiquitären Mykobakterien im Gegensatz zu den klassischen Tuberkuloseerregern ¹.

Nichttuberkulöse Mykobakterien sind Saprophyten, die sich vor allem im Erdreich, in Gewässern sowie im Trinkwasser aufhalten. Der große Unterschied zu den klassischen Tuberkuloseerregern besteht darin, dass ubiquitäre Mykobakterien nicht obligat pathogen sind, welches eine kritische Einzelfallbewertung erfordert. Eine Übertragung von Mensch-zu-Mensch spielt in ihrer Pathogenese im Gegensatz zu den klassischen Tuberkuloseerregern wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle ^{2,3}.

Aktuell im Jahre 2004 umfasst die Gruppe der Umweltmykobakterien nach Erhebungen durch die Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) in Zusammenarbeit mit dem International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology 135 verschiedene Spezies ⁴.

1.2 Taxonomie

Die Familie der Mycobacteriaceae besteht aus nur einem Genus Mycobacterium (griech. Myces, Pilz; Namensgebung aufgrund des schimmelpilzartigen Wachstums in Flüssigkultur), der sich wiederum in mehr als 60 verschiedene Arten aufteilt. Eine erste Einteilung erfolgte im Jahre 1954 bzw. 1959 von E.H. Runyon et al. aufgrund der unterschiedlichen Wachstumsgeschwindigkeiten und der Fähigkeit, Pigmente zu bilden^{5,6}. Die Klassifikation nach Runyon zeigt Tabelle 1.

Gruppe	Pigmentierung	Wachstums- geschwindigkeit	potentiell pathogen	selten pathogen
I	Photochromogen	langsam * ¹	M. kansasii M. marinum M. simiae M. asiaticum	
II	Scotochromogen	langsam	M. scrofulaceum M. szulgai M. xenopi	M. gordonae
III	Nonchromogen	langsam	M. avium-intracellulare M. malmoense M. haemophilum M. ulcerans	M. gastri
IV	----	schnell * ²	M. fortuitum M. chelonae M. abscessus	M. smegmatis

Tabelle 1: Klassifizierung nichttuberkulöser Mykobakterien nach Runyon

*¹: Koloniebildung auf konventionellen Nährböden in > 7 Tagen

*²: Koloniebildung auf konventionellen Nährböden in < 7 Tagen

Das zentrale Problem dieser historischen Einteilung aus dem Jahre 1959 ist, dass sich aus den verschiedenen Gruppen keine Hinweise auf bestimmte klinische Präsentationen sowie

Antibiotikaresistenzen ergeben, weshalb die Verwendung heutzutage im klinischen Alltag weitestgehend verlassen wurde.

Bevorzugt findet heute eine modernere Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten Verwendung, die zusätzlich auch das unterschiedliche Pathogenitätspotential berücksichtigt:

- nicht pathogene, ubiquitäre, saprophytäre Mykobakterien, deren klinischer Nachweis praktisch keine klinische Relevanz hat;
- fakultativ pathogene, ubiquitär vorkommende Mykobakterien, deren Nachweis insbesondere bei Vorliegen typischer Krankheitszeichen und bestimmter Risikofaktoren Bedeutung erlangt;
- obligat pathogene, nicht-ubiquitär vorkommende, weitgehend auf den Mensch als Wirt beschränkte Mykobakterien, deren Nachweis konsekutiv eine Therapie bedeutet.

Die American Thoracic Society ⁷ hat diese Einteilung im Jahre 1997 noch weiter verfeinert und die verschiedenen klinischen Präsentationen sowie geographisch unterschiedliche Häufungen der verschiedenen Erreger mit einbezogen (Tabelle 2). Als häufigste Manifestationsformen von Infektionen durch nichttuberkulöse Mykobakterien wurden in dieser Klassifikation eine Lungenbeteiligung, Hauterkrankungen, disseminierte Verläufe sowie Lymphadenitiden herausgestellt.

Die geographischen Häufungen zeigen, dass durchaus spezifische Erreger in bestimmten Regionen dieser Welt zu erwarten sind, obwohl durch die Mobilität der heutigen Gesellschaft ein weltweites Auftreten bestimmter Spezies immer häufiger beobachtet werden kann.

Klinische Manifestation	Erreger	Vorkommen
Lungenbeteiligung	M. avium-Komplex	weltweit
	M. kansasii	USA, Europa
	M. abscessus	weltweit, meist USA
	M. xenopi	Kanada, Europa
	M. malmoense	Großbritannien, Nord-Europa
Hautinfektionen	M. marinum	weltweit
	M. fortuitum	weltweit, meist USA
	M. chelonae	weltweit, meist USA
	M. abscessus	weltweit, meist USA
	M. ulcerans	Australien, Tropen, Südost-Asien
disseminierte Infektion	M. avium-Komplex	weltweit
	M. kansasii	USA
	M. chelonae	USA
	M. haemophilum	USA, Australien
Lymphadenitis	M. avium-Komplex	weltweit
	M. scrofulaceum	weltweit
	M. malmoense	Großbritannien, Nord-Europa

Tabelle 2: Klassifikation von nichttuberkulösen Mykobakterien, Klinik und geographische Häufungen
(modifiziert nach der American Thoracic Society)

1.3 Pathogenese

Das Pathogenitätspotential von Mykobakterien beruht nicht auf der Bildung von Toxinen, sondern vor allem auf ihrer Fähigkeit intrazellulär überleben und sich dort vermehren zu können. Theoretisch kann jede körperliche Zelle von Mykobakterien befallen werden, wobei Makrophagen die wichtigsten Zielzellen darstellen. Faktoren, die ein intrazelluläres Überleben möglich machen, umfassen die lipidreiche Zellwand (bestehend aus: Cord-Faktor, Mykolsäuren, Wachsen, Lipopolysacchariden u.a.), die der Zerstörung durch Abwehrmechanismen (z.B. toxische Sauerstoffradikale) entgegenwirkt und bestimmte andere mykobakterielle Bestandteile (Glykolipide, NH^{4+} , Sulfatide), die die Phagolysosomenansäuerung und dadurch die Phagosom-Lysosom-Fusion hemmen.

1.4 Immunreaktion

Die Immunität gegen Mykobakterien beruht ausschließlich auf einer zellulären Immunabwehr. Die Antigene von intrazellulär überlebenden Mykobakterien werden in erster Linie von MHC-Klasse II-Molekülen präsentiert, welche zu einer Aktivierung von CD4⁺-T-Zellen führen, die die wichtigsten Vermittler der mykobakteriellen Abwehr sind. Die Aktivierung von Makrophagen durch CD4⁺-T-Zellen geschieht über die Sekretion verschiedener Interleukine, wobei IFN- γ eine entscheidende Rolle spielt^{8,9}. Eine Arbeit von O. Nylen et al.¹⁰ aus dem Jahre 2000 untersuchte 40 Kinder mit zervikalen Lymphadenitiden und fand bei der Mehrzahl eine stark erniedrigte IFN- γ -Sekretion, die als möglicher disponierender Faktor diskutiert wird. Die Folge einer erniedrigten IFN- γ -Sekretion ist, dass die Makrophagen nicht aktiviert werden können und so die intrazellulär lebenden Mykobakterien nicht abgetötet werden.

Die Immunreaktion, die von Mykobakterien ausgelöst wird, zählt zu den verzögerten Reaktionen (Typ IV-Allergie nach Coombs und Gell, Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp), die vornehmlich über CD4⁺-T-Zellen vermittelt wird. Diagnostische Anwendung findet dieses Prinzip als Tuberkulinreaktion im GT10-Test.

1.5 Klinik von Infektionen durch nichttuberkulöse Mykobakterien

Bei den klinischen Manifestationen durch Umweltmykobakterien kann man lokalisierte von generalisierten Infektionen unterscheiden.

1.5.1 Lokalisierte Infektionen

Die häufigste Erscheinungsform von Infektionen durch ubiquitäre Mykobakterien stellt weltweit die pulmonale Beteiligung dar. Bei nichtimmunkompromittierten Patienten findet sich dabei oft ein klinisch uncharakteristisches Bild mit persistierendem Husten,

Abgeschlagenheit, fehlendem Fieber und radiologisch nachweisbaren pulmonalen Veränderungen.

Begünstigend für das Erwerben einer Pneumonie durch nichttuberkulöse Mykobakterien sind lokale Vorschädigungen der Lunge, wie z.B. bei Cystischer Fibrose oder Silikose, oder auch eine generalisierte Immunschwäche. Zu den MOTT-Spezies, die häufig eine Pneumonie verursachen, zählen vor allem *M. avium* sowie seltener *M. kansasii*, *M. chelonae* und *M. xenopi*.

Durch nichttuberkulöse Mykobakterien ausgelöste lokale Haut- oder Weichteilinfektionen umfassen die Entitäten des Buruli-Ulkus, eine auf die Tropen beschränkte schwere Infektionskrankheit der gesamten Weichteile verursacht durch *M. ulcerans*, das Schwimmbadgranulom, verursacht durch *M. marinum* sowie posttraumatische oder auch iatrogen durch Katheter/Spritzen bedingte lokale Infektionen der Haut.

Den pädiatrisch wichtigsten Berührungspunkt mit nichttuberkulösen Mykobakterien stellt die lokalisierte meist zervikale MOTT-Lymphadenitis dar - sie ist die häufigste Manifestationsform ubiquitärer Mykobakterieninfektionen im Kindesalter und wird in den letzten Jahren vermehrt beobachtet^{11,12}. Betroffen sind dabei vor allem vorher gesunde Kinder zwischen einem und fünf Jahren. Jäckel et al. formulierten im Jahre 1999 mehrere klinisch-diagnostisch wegweisende Hinweise auf eine Lymphadenitis colli durch atypische Mykobakterien¹³. Es handelt sich laut Jäckel et al. bei den betroffenen Kindern danach um Patienten mit einer meist langen, oft mehrwöchigen Vorgeschichte, es finden sich meist keine Allgemeinsymptome und keine Schmerzen, bevorzugt sind die betroffenen Lymphknoten submandibulär oder präaurikulär lokalisiert, sie neigen zu Hautinfiltration, Fistelung und Einschmelzung und die antibiotische Therapie stellt sich oft als wenig erfolgsversprechend heraus. Bei der Diagnose müssen verschiedene andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Einen Überblick über wichtige Differentialdiagnosen / Ursachen einer Lymphadenopathie im Kindesalter zeigt Tabelle 3.

infektiös	Bakterien	S. aureus, S. pyogenes, Bartonella henselae, Anaerobier, Mykoplasmen, Borrelien, Aktinomyzeten
	Mykobakterien	M. tuberculosis, nichttuberkulöse Mykobakterien
	Viren	EBV, CMV, HIV, Masern, HHV-6, Adeno- und Rötelnvirus
	Protozoen	Toxoplasmose, Malaria
	Pilze	Cryptococcose, Aspergillose
neoplastisch	Lymphome, Leukämie solide Tumoren (Neuroblastom, Rhabdomyosarkom u.a.)	
Histiozytosen	Langerhanszellhistiozytose Sinushistiozytose	
autoimmun	juvenile rheumatoide Arthritis systemischer Lupus erythemathodes	
Speicher-krankheiten	M. Gaucher Niemann-Pick-Krankheit	
Verschiedene Ursachen	Sarkoidose Kawasaki-Krankheit Kikuchi`s-Krankheit Castleman-Krankheit Hämangiome Zystische Fehlbildungen	

Tabelle 3: Ursachen kindlicher Lymphadenopathie
EBV = Epstein-Barr-Virus, CMV = Cytomegalievirus, HIV = Human Immunodeficiency Virus, HHV-6 = Humanes Herpes Virus 6

1.5.2 Generalisierte Infektionen

Die Manifestation einer nichttuberkulösen Mykobakteriose ist in einigen Fällen stark abhängig von der Immunkompetenz des Patienten. So kann es z.B. bei unbehandelten Patienten mit der Immunschwäche AIDS in fortgeschrittenen Stadien mit geschwächtem T-Zell-abhängigen Immunstatus mit CD4-Zahlen von weniger als 100/ μ l oft zu schweren disseminierten Infektionen vornehmlich durch *M. avium* kommen. Das Keimreservoir stellt bei einer disseminierten *M. avium*-Infektion meist der Gastrointestinaltrakt dar. Dort kommt es im Rahmen der Immunschwäche zu einer verminderten Funktionsfähigkeit der Mukosa, die wiederum eine Invasion der Mykobakterien in die Blutbahn begünstigt. Assoziierte klinische Symptome umfassen erhöhte Körpertemperaturen, Nachtschweiß, Diarrhoe sowie Gewichtsverlust.

Weitere Faktoren, die eine generalisierte Mykobakteriose begünstigen, sind Diabetes mellitus, Erkrankungen aus dem autoimmunen Formenkreis sowie eine immunsuppressive Therapie.

1.6 Diagnostik bei Infektionen durch nichttuberkulöse Mykobakterien

Das grundsätzliche Problem in der Diagnostik von Infektionen durch nichttuberkulöse Mykobakterien besteht erstens in deren ubiquitärem Vorkommen, welches die Möglichkeit der Kontamination durch nicht sachgemäßen Transport nach sich zieht, und zweitens in der immer noch geringen Inzidenz.

Im Gegensatz zu *M. tuberculosis*, bei dem ein einziger Nachweis in der Kultur eine Therapie zur Folge hat, unterscheidet man bei den ubiquitären Mykobakterien sehr genau zwischen Kontamination, Kolonisation und manifester Erkrankung. Das bedeutet, dass der Nachweis von nichttuberkulösen Mykobakterien nicht zwangsweise pathologisch und therapiebedürftig ist. Wichtig ist deswegen einmal mehr, sich nicht alleine auf die mikrobiologischen Diagnostik zu stützen, sondern unter Berücksichtigung der klinischen Symptome, der Blutwerte und gegebenenfalls der histopathologischen Ergebnisse eine Diagnose in Form einer Synopsis aus allen diagnostischen Verfahren anzustreben.

Geeignete Untersuchungsmaterialien sollten primär steril sein. Bei einer MOTT-Lymphadenitis bietet sich operativ gewonnenes Lymphknotengewebe an, welches sowohl mikrobiologisch als auch histopathologisch aufgearbeitet werden muss.

Verschiedene Labormethoden finden zum Nachweis von Umweltmykobakterien Verwendung⁷. Die Färbung und der mikroskopische Nachweis erfolgen wie bei *M. tuberculosis* mit Hilfe der Carbol-Fuchsin- (Ziehl-Neelson) oder der Fluorochrom-Auraminfärbung. Rein mikroskopisch sind *M. tuberculosis* und nichttuberkulöse Mykobakterien allerdings nicht auseinanderzuhalten.

Der kulturelle Nachweis von Umweltmykobakterien erfolgt entweder auf Festnährböden (Löwenstein-Jensen) oder in Flüssigkultur. Bei langsam wachsenden ubiquitären Mykobakterien ist mit einem kulturellen Ergebnis im Löwenstein-Jensen-Medium in der Regel erst nach 2 - 4 Wochen und in der Flüssigkultur nach 1 - 2 Wochen zu rechnen. Diese lange Zeit bis das Ergebnis feststeht, stellt nicht nur den behandelnden Arzt auf eine Geduldsprobe, sondern bedeutet auch ein höheres Risiko für eine Kontamination der Probe und damit eine Verfälschung des Ergebnisses.

Die einfachste und schnellste Unterscheidung zwischen *M. tuberculosis* und ubiquitären Mykobakterien gelingt mit Hilfe bestimmter Gensonden, die spezies-spezifische Sequenzen des ribosomalen RNA-Gens detektieren. Die direkte Sequenzanalyse von hypervariablen Regionen des amplifizierten 16S rRNA-Gens ermöglicht die direkte und schnelle Identifikation der verschiedenen Mykobakterienspezies^{14, 15} (Abbildung 1).

Gegenwärtig wird nach den Sequenzen mit der höchsten Variabilität gesucht, um die Möglichkeiten zur Speziesunterscheidung weiter zu verbessern. Die genaue Kenntnis des Mykobakterien-Subtyps ist gerade im Hinblick auf die unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten bei den verschiedenen Spezies, die oft stark differieren können, ein wichtiger Faktor.

Einen weiteren wichtigen Pfeiler der MOTT-Diagnostik stellt die histopathologische Beurteilung von gewonnenem Material dar. Besonders bei zervikalen Lymphadenitiden ist die histopathologische Aufarbeitung von exstirpiertem Lymphknotenmaterial unabdingbar. Hierbei können sich verkäsende, nekrotisierende oder auch dimorphe Granulome zeigen¹⁶.

		10	20	30	40	50	
M. tuberculosis	1	GGGTGATCTG	CCCTGCACTT	CGGGATAAGC	CTGGGAAACT	GGGTCTAATA	50
M. celatum	1	T.....	50
M. genavense	1A....	50
M. avium	1	...CA...A	50
M. chelonae	1C	T.....	50
		60	70	80	90	100	
M. tuberculosis	51	CCGGATAGGA	CCACGGGATG	CATGTCTTCT	GGTGGAAAGC	GCTTTAGCGG	100
M. celatum	51T.....G	-T...T....	100
M. genavense	51T..A.C.T..G	--...T....	100
M. avium	51T.AA..C.	--...T....	100
M. chelonae	51ACAC.TGTGAG.C.....	--...T....	100
		110	120	130	140	150	

Abb. 1: Sequenzabschnitte des ribosomalen 16S rRNA-Gens verschiedener Mykobakterienarten (nach Rüsich-Gerdes¹⁷)

1.7 Defekte der IL-12-IFN- γ -Signalkaskade

Die klinisch heterogene Gruppe der IFN- γ oder IL-12-Defizienzen bewirkt eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Infektionen mit gering virulenten Mykobakterien wie Bacillus Calmette-Guerin (BCG) oder Umweltmykobakterien. In Abgrenzung zu anderen Immundefekten kommt es bei diesen Störungen typischerweise nicht zu multiplen opportunistischen Infektion mit Bakterien, Pilzen oder Viren. Neben der idiopathischen BCG- bzw. nichttuberkulösen mykobakteriellen Infektion gibt es meist, mit der Ausnahme einer gleichzeitigen Salmonelleninfektion, keine assoziierten symptomatischen Infektionen. Aufgrund von gehäuft vorliegender elterlicher Konsanguinität und familiären Formen der Erkrankung wird diese heterogene Gruppe unter dem Begriff Mendelsche Anfälligkeit für die Erkrankung an Mykobakterien (Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases, MSMD) zusammengefasst.

Mutationen wurden bis dato in fünf autosomalen Genen beschrieben: IFN γ R1, IFN γ R2, IL12B, IL12RB1, STAT-1)^{18, 19}.

Abbildung 2 zeigt die pathophysiologischen Zusammenhänge, die durch die bekannten Mutationen beeinflusst werden. Mykobakterien als intrazelluläre Pathogene infizieren mononukleäre Zellen, die konsekutiv das heterodimere Zytokin IL-12 ausschütten. IL-12 ist

aus zwei Untereinheiten, p35 und p40, zusammengesetzt, die zusammen die biologisch aktive Form p70 bilden. IL-12 bindet an den IL-12-Rezeptor (IL-12R), der aus zwei Ketten besteht ($\beta 1$ und $\beta 2$) und selektiv auf T-Zellen und NK-Zellen exprimiert wird. Die Bindung von IL-12 bewirkt in diesen Zellen eine Phosphorylierung von STAT-4, und eine Ausschüttung von IFN- γ . IFN- γ , ein nicht-kovalent verbundenes homodimerisches glykosiliertes Protein, entfaltet seine Wirkung über den IFN-Rezeptor, der aus einer IFN-R1 Kette besteht, die die Liganden-Bindungs-Region enthält und einer IFN-R2 Kette, die für die Signaltransduktion verantwortlich ist. Nach der IFN- γ -Bindung am Rezeptor auf mononukleären Zellen wie z.B. Makrophagen und Monozyten, wird STAT-1 phosphoryliert und in den Nukleus transloziert, wo es als Transkriptionsfaktor direkten Einfluss auf die Transkription mehrerer Gene hat.

Klinisch zeichnen sich IL-12 und IL12R-Defekte im Vergleich zu IFN γ R-Defekten durch einen deutlich milderen Phänotyp aus.

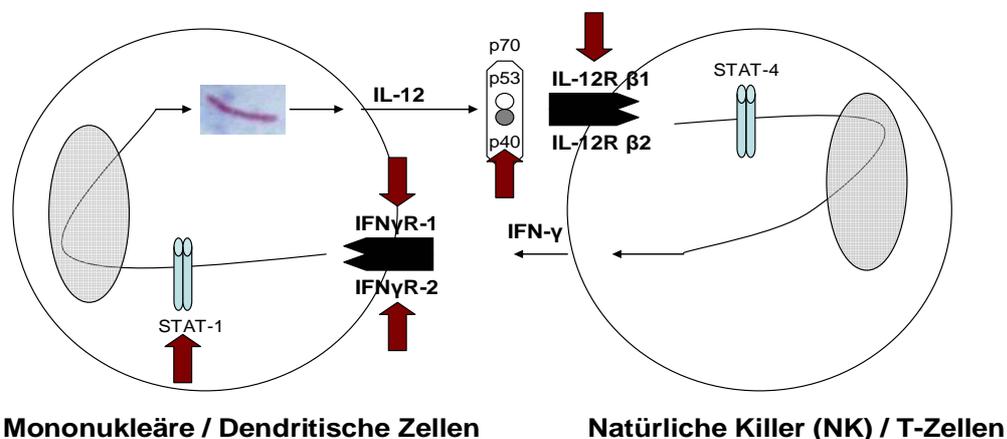


Abb. 2: IL-12 und IFN γ -Signaltransduktionswege
Die roten Pfeile zeigen die bekannten Mutationen an.

Diagnostische Strategien zum Nachweis dieser selektiven Immundefekte umfassen vor allem die Bestimmung der Serum-IFN- γ -Konzentrationen mittels eines Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Hohe IFN- γ -Konzentrationen sprechen dabei eher für einen direkten IFN- γ -Rezeptordefekt, wohingegen niedrige oder gar keine IFN- γ -Spiegel für einen IL-12, IL-12-Rezeptor- oder partiellen IFN- γ -Rezeptordefekt sprechen. Weiterhin ist die Untersuchung von IFN- γ -Rezeptor-Molekülen auf der Zelloberfläche von mononukleären Zellen aus peripherem Blut (PBMC) oder kultivierten EBV-transformierten B-Lymphozyten mittels Durchflusszytometrie (FACS) möglich. Eine endgültige Diagnose kann nur durch genetische Untersuchungen des IFN γ R1 bzw. IFN γ R2-Gens gestellt werden.

Solche genetischen Untersuchungen sollten bei allen ungewöhnlich schweren und generalisierten mykobakteriellen Infektionen in Erwägung gezogen werden. Sie sind allerdings nicht erforderlich bei der häufigen zervikalen Lymphadenitis durch nichttuberkulöse Mykobakterien, da man heutzutage der Meinung ist, dass dieser Erkrankung kein Zytokin-/Zytokinrezeptordefekt zugrunde liegt.

2. Fragestellung der Studie

Das Thema dieser Arbeit beschäftigt sich mit der retrospektiven Aufarbeitung der MOTT-Infektionen im Kindesalter, die in folgenden Einrichtungen diagnostiziert wurden: Kinderklinik, Klinik für Hals-, Nasen- Ohrenkranke, Chirurgische Klinik der Universität Würzburg und der Kinderklinik am Mönchberg, Würzburg. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die zervikale MOTT-Lymphadenitis gelegt, da diese unter den Infektionen mit Umweltmykobakterien eindeutig die häufigste Manifestationsform bei Kindern darstellt. Die Fälle wurden mit Hilfe eines selbst erstellten Fragebogens ausgewertet.

Dabei ging es um folgende Parameter:

- Altersverteilung und Geschlecht
- Risikofaktoren
- mögliche Vorerkrankungen
- klinische Präsentation
- Anzahl und Lokalisation des Lymphknotenbefalls
- Komplikationen
- diagnostische Maßnahmen
- Erregerspezies
- sowie therapeutisches Vorgehen.

Die konkreten Fragestellungen, die beantwortet werden sollten, waren:

- Ist die Häufigkeit von MOTT-Lymphadenitis zunehmend?
- Wie ist das optimale diagnostische und therapeutische Vorgehen?
- In welcher Häufigkeit kommt es bei den unterschiedlichen Therapieoptionen zu Restschäden?
- Gibt es eindeutige Risikofaktoren bzw. prädisponierende Faktoren?
- Wie ist die Prognose einer MOTT-Lymphadenitis insgesamt einzuschätzen?

Das hauptsächliche Einschlusskriterium für die Erfassung war der mikrobiologische Nachweis von nichttuberkulösen Mykobakterien aus Lymphknotenmaterial oder anderen Materialien (z.B. Sputum, bronchoalveoläre Lavage, Gelenkpunktat). Da der fehlende kulturelle Nachweis von nichttuberkulösen Mykobakterien nicht unbedingt gegen das Vorliegen einer MOTT-Lymphadenitis spricht, wurden in einigen Fällen als weitere Einschlusskriterien der histopathologische Nachweis einer granulomatösen Entzündung mit Nekrosen sowie die typische klinische Präsentation verwendet.

B Studiendesign

1. Studiengebiet und Studienzeitraum

Alle pädiatrischen Patienten, die im Zeitraum 1991 – 2004 an der Kinderklinik, Chirurgischen Klinik, Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkranke der Universität Würzburg sowie in der Kinderklinik am Mönchberg in Würzburg mit einer Infektion durch nichttuberkulöse Mykobakterien behandelt wurden, wurden in diese Studie mit einbezogen. 43 der 55 Patienten kamen aus der Stadt / dem Landkreis Würzburg (78 %). Die restlichen 12 Patienten (22 %) kamen aus Wohnorten, die maximal 110 km weit entfernt von Würzburg liegen.

2. Datenerfassung und Datenquellen

Die Daten wurden mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens erhoben. Grundlage für die Datengewinnung stellten primär die Patientenakten dar, die sich in den verschiedenen Klinikarchiven befanden. Folgende Daten wurden erhoben: Geschlecht, Geburtsdatum, Nationalität, Erstauftreten der Symptome, Kontakte zu Haustieren, Geburtsanamnese, Allergien und andere bekannte Grunderkrankungen (Immundefekt, Autoimmunkrankheiten, chronisch pulmonale Krankheiten), BCG-Impfung, Infektionen der Luftwege in den letzten vier Wochen vor Diagnose einer MOTT-Infektion, Familienanamnese, aktuelles Gewicht und Größe (Perzentilen), klinische Befunde inklusive Zahl, Lokalisation sowie Befallsmuster bei Lymphknotenbeteiligung, GT10- Test-Ergebnisse, Befunde der Bildgebung, Erregernachweise (inklusive Labor, Labornummer), Laborwerte (Leukozyten, BSG, CRP), Antibiogramme, Therapie (operativ *versus* antibiotisch) sowie mögliche Rezidive und deren erneute Therapie.

Die mikrobiologische NTM-Speziesbestimmung wurde von Frau Prof. Dr. Abele Horn im Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg durchgeführt.

Die Resistenzbestimmungen führte das Nationale Referenzzentrum für Mykobakterien in Borstel im Auftrag des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg durch.

3. Vermeidung einer Untererfassung

Zunächst konnten mit Hilfe von Datenrecherche durch das Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg die mikrobiologisch gesicherten MOTT-Fälle, die in der Universitäts-Kinderklinik in den Jahren 1991 – 2004 auftraten, festgestellt werden. Diese Patientendaten wurden wiederum durch mehrfache Kontrollen in den archivierten Patientenakten der Kinderklinik auf Ihre Richtigkeit geprüft und anhand des Fragebogens komplettiert. Allerdings war zu berücksichtigen, dass die Isolationsraten für nichttuberkulöse Mykobakterien oft gering sind, und deshalb durch alleinige Recherche über den mikrobiologischen Erregernachweis wahrscheinlich nicht alle Patienten entdeckt werden konnten. Um eine Untererfassung zu vermeiden, erschien es sinnvoll, in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke der Universität Würzburg mit Hilfe der Operationsprotokolle und gezielter Suche nach operativen kompletten Exstirpationen von Lymphknoten weitere Patienten zu finden. Außerdem wurde auch das Pathologische Institut der Universität Würzburg mit einbezogen und dort mit Hilfe von Diagnosemaschinen gezielt nach MOTT-verdächtigen mykobakteriellen histopathologischen Befunden gesucht. Dadurch, dass die Suche sich auf verschiedene Institutionen erweiterte, konnten auf diese Art und Weise entschieden mehr Patienten entdeckt werden.

C Datenverarbeitung und statistische Methoden

1. Datenverarbeitung

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Programms Epi-Info 2002 Revision 2 in anonymisierter Form gespeichert und weiterverarbeitet. Das Programm Epi-Info ist erstellt vom Epidemiology Program Office, Center for Disease Control (CDC) sowie der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Der große Vorteil dieses epidemiologischen Computerprogrammes liegt darin, dass es neben der Möglichkeit der Textverarbeitung und einer Datenbankfunktion auch als Statistikprogramm zwei Module STATCALC und EPITABLE enthält, mit denen u.a. statistische Analysen ausgezählter Häufigkeiten (mit exakten Tests), Fallzahlschätzungen für epidemiologische Fragestellungen und das Erzeugen von Random-Listen durchgeführt werden können. Zur statistischen Auswertung der Rohdaten kam weiterhin das Programm Microsoft EXCEL sowie zur graphischen Darstellung das Programm GraphPad Prism 4 Project der Firma GraphPad Software Inc. zur Anwendung.

2. Statistische Methoden

Zur deskriptiven Auswertung der erhobenen Daten wurden einfache Auszählverfahren verwendet. Hierbei interessierte vor allem die Errechnung des Mittelwertes sowie des Durchschnittes.

Als ein Maß, das gegenüber dem Auftreten von Ausreißern weniger empfindlich ist als der einfache Mittelwert, wurde weiterhin der Mediantest zur Errechnung des Medianwertes angewandt. Zur Komplettierung wurde das 25 %- (Q1) und das 75 % (Q3)-Quartil, der mittlere Quartilenabstand (IQR) sowie die Streubreite (Variationsweite) berechnet.

Der Fisher-Yates-Test ermöglichte den Vergleich z.B. zweier Operationsverfahren (vollständige Exstirpation / Inzision und Drainage) bezüglich ihres Erfolges (s. Kapitel

1.9). Beim Vergleichen von größeren Stichproben kam der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung.

Die errechnete Signifikanz ist wie folgt definiert:

$p > 0,05$	– nicht signifikant
$p \leq 0,01$	– signifikant
$p \leq 0,001$	– höchst signifikant

Tabelle 4: Bedeutung der Irrtumswahrscheinlichkeiten

Bei dem Vergleich der Erfolgchancen der oben genannten Therapieverfahren wurde mit Hilfe einer Vierfeldertafel zunächst überprüft, ob es signifikante Unterschiede gab. Da dies der Fall war, wurde eine weitere detailliertere statistische Auswertung angeschlossen. Es wurde berechnet, um welchen Faktor die Misserfolgswahrscheinlichkeit der Inzision und Drainage gegenüber der vollständigen Exstirpation erhöht war (relatives Risiko). Die Bestimmung der Misserfolgsreduktion (relative Erfolgsdifferenz) gab weiterhin Informationen bezüglich der Frage, wieviel Prozent der mit Inzision und Drainage erfolglos behandelten Patienten mit Hilfe der vollständigen Exstirpation theoretisch erfolgreich hätten behandelt werden können. Zur Abrundung wurde weiterhin die Odds-Ratio (Kreuzproduktquotient) berechnet, die das Chancenverhältnis einer erfolgreichen Behandlung mit Methode A (vollständige Exstirpation) im Vergleich zur Methode B (Inzision und Drainage) anzeigt.

D Ergebnisse

1. *Rohdaten der Patienten mit MOTT-Lymphadenitis und deren Bewertung*

1.1 Ort der Diagnosestellung

Von den 55 Patienten dieser Studie wurden 40 (73 %) primär in der Universitäts-Kinderklinik stationär aufgenommen, 6 (11 %) in der Klinik für Hals-, Nasen- Ohrenkrankheiten und 1 Patient (2 %) in der Chirurgischen Klinik.

Acht weitere Patienten (14 %) mit einer atypischen Mykobakterieninfektion befanden sich im Studienzeitraum 1991 - 2004 in der Kinderklinik am Mönchberg in Behandlung (Tabelle 5: Orte der primären stationären Aufnahme der Patienten und der Diagnosestellung). Die Datenerfassung erfolgte in allen 4 genannten Kliniken über EDV- oder Aktenrecherche und die Erhebung der relevanten Daten mittels des vorher erstellten Fragebogens.

Universitätsklinikum Würzburg			Kinderklinik am Mönchberg
Anzahl der Patienten	Kinderklinik	HNO	Chirurgie
	40	6	1
	73 %	11 %	2 %

Tabelle 5: Orte der primären stationären Aufnahme der Patienten und der Diagnosestellung (Zeitraum 1991 – 2004)

Von den 55 Patienten hatten 50 eine MOTT-Lymphadenitis. Hinzukommen 4 Jugendliche mit zystischer Fibrose, bei denen nichttuberkulöse Mykobakterien sporadisch im Sputum oder in der bronchoalveolären Lavage nachgewiesen wurden. Hierbei ist nicht eindeutig, ob es sich um eine Besiedlung oder um eine Pneumonie handelte. Außerdem trat während des Beobachtungszeitraums ein Fall von MOTT-Arthritis/Osteomyelitis auf. Es handelte sich um

einen dreijährigen immunkompetenten Knaben, bei dem *M. heckeshornensis* mehrfach in Gelenkpunktaten und –biopsien nachgewiesen werden konnte.

Da der Schwerpunkt dieser Arbeit auf der MOTT-Lymphadenitis liegt, werden die letztgenannten 5 Fälle – ausschließlich Patienten der Kinderklinik Würzburg – im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

1.2 Zeitraum der MOTT-Infektionen

Der Untersuchungszeitraum, der für diese Studie festgelegt wurde, umfasste die Jahre 1991 – 2004 (insgesamt 14 Jahre). Abbildung 3 zeigt eine Übersicht über alle Fälle von MOTT-Lymphadenitis in Würzburg. Die Fälle von jeweils zwei Jahren sind in einer Säule zusammengefasst.

Man erkennt eine deutliche Steigerung des Auftretens von MOTT-Lymphadenitis in den untersuchten 14 Jahren. In den Jahren 1991 - 1992 erkrankten nur vier Kinder. In den Jahren 1993 bis 1996 blieb die Zahl konstant, um sich danach in den folgenden zwei Jahren zunächst bis auf 6 erkrankte Kinder pro zwei Jahre und danach in den Jahren 1999 bis 2000 auf 10 bzw. 2001 bis 2002 bis auf 11 zu steigern.

In den Jahren 1999 bis 2004 ist das Auftreten von MOTT-Lymphadenitis relativ konstant geblieben.

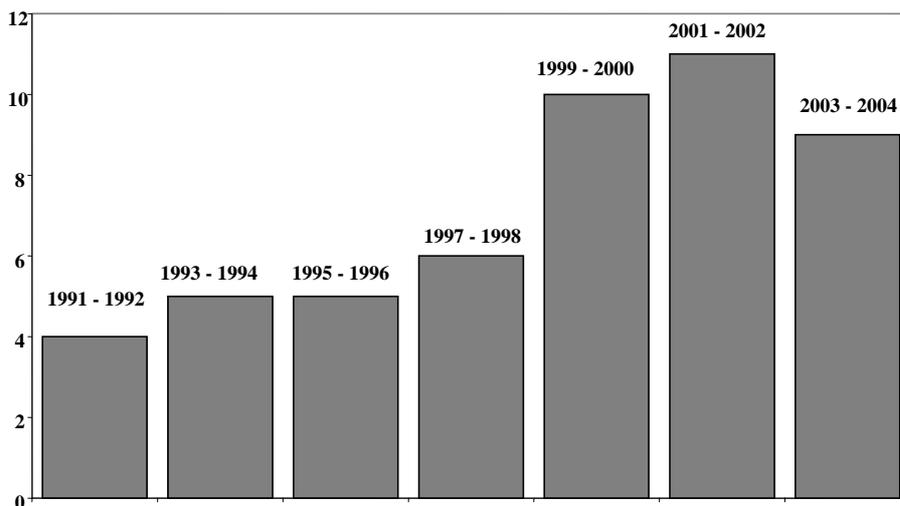


Abb. 3.: Zunahme der diagnostizierten Fälle von MOTT-Lymphadenitis im Zeitraum 1991 - 2004

Im Weiteren wurde die jahreszeitliche Verteilung der 50 Fälle von MOTT-Lymphadenitis untersucht. Es zeigte sich, dass es in dieser Studie eine Häufung der Erkrankungen im Frühling und im Winter gibt, wie in Abbildung 4 zu sehen ist.

36 % der MOTT-Lymphadenitiden wurden in den Monaten März - Mai (Frühling) diagnostiziert. Als zweithäufigster Zeitraum stellte sich die Zeit von Dezember - Februar (Winter) mit einer Häufigkeit an MOTT-Infektionen von 28 % heraus. Die Häufungen in gerade diesen Jahreszeiten könnten damit zusammenhängen, dass Infektionen des oberen Respirationstraktes - dieser gilt auch als Eintrittspforte für nichttuberkulöse Mykobakterien - in den kalten Monaten bevorzugt auftreten. Durch die geschwächte immunologische Barriere erhöht sich möglicherweise die Wahrscheinlichkeit für eine Invasion mit nichttuberkulösen Mykobakterien.

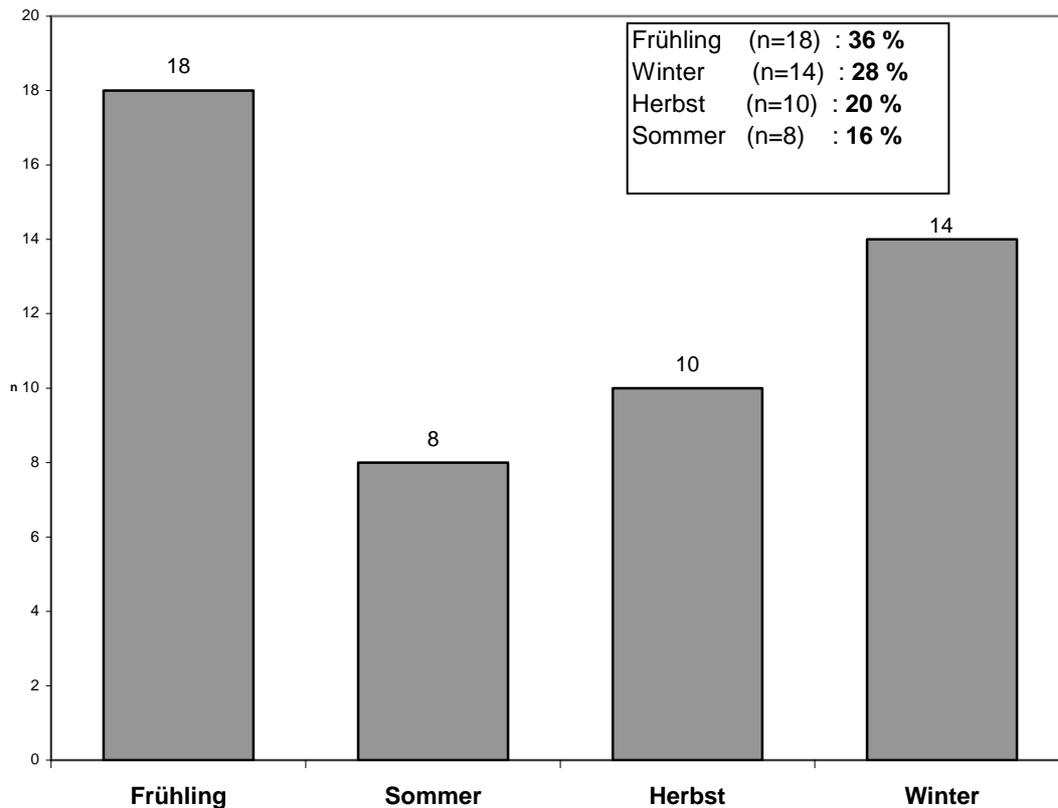


Abb. 4: Jahreszeitliche Verteilung der MOTT-Lymphadenitiden

1.3 Geschlechts- und Altersverteilung

Von den 50 Patienten mit MOTT-Lymphadenitis waren 62 % (n = 31) weiblichen und 38 % (n = 19) männlichen Geschlechts. Es lag ein Verhältnis Jungen zu Mädchen von 1:1,6 vor. Die Grunddaten des Bayerischen Landesamtes für Statistik und Datenverarbeitung für den Regierungsbezirk Unterfranken, Landkreis Würzburg vom 22.10.2004 zeigen folgendes Geschlechterverhältnis der Grundbevölkerung in der Altersgruppe 0 - 8 Jahre, gemittelt für die Jahre 1991 - 2004: 48,7 % der Kinder sind weiblichen und 51,3 % männlichen Geschlechts (Verhältnis Jungen:Mädchen 1:0.95).

Aus diesen Daten ist ersichtlich, dass Mädchen, in dieser Studie signifikant häufiger an einer MOTT-Lymphadenitis erkrankten als Jungen, obwohl sie in der Bevölkerung Unterfrankens im Vergleich zu Jungen laut Bayerischem Landesamtes für Statistik und Datenverarbeitung einen geringeren Anteil ausmachen (Abbildung 5).

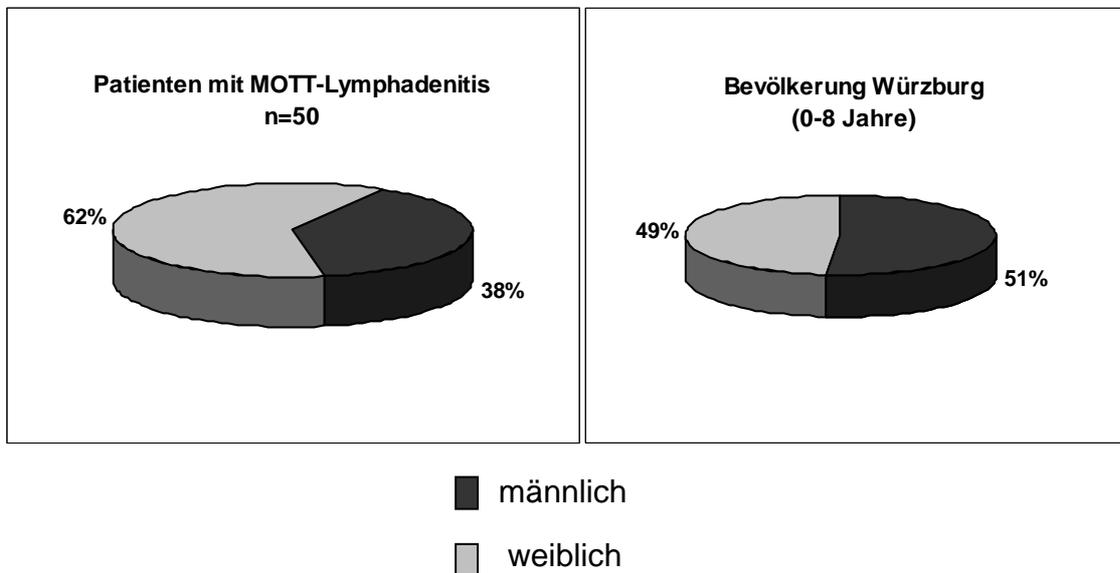


Abb. 5: Geschlechtsverteilung der Erkrankten im Vergleich zur Bevölkerung
50 Patienten mit MOTT-Lymphadenitis im Alter von 0 - 8 Jahren wurden mit der gemittelten Anzahl von Mädchen zu Jungen in derselben Altersgruppe im Regierungsbezirk Unterfranken, Kreis Würzburg verglichen (Quelle: Bayerisches Landesamt für Statistik und Datenverarbeitung, Stand 2.10.2004).

Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen zeigten sich auch hinsichtlich der Altersverteilung. Bei den 31 weiblichen Patientinnen mit MOTT-Lymphadenitis war das durchschnittliche Alter bei Erkrankung 2,4 Jahre (Streubreite: 0,5 – 6 Jahre, 25 % (Q₁)-Quartile 1 Jahr 10 Monate, 75 % (Q₃)-Quartile 3 Jahre 6 Monate) bei einem Median von 2 Jahren. Die männlichen Patienten (n = 19) hatten dagegen ein höheres durchschnittliches Alter von 3,05 Jahren (Streubreite: 0,5 - 8 Jahre, 25 % (Q₁)-Quartile 1 Jahr 11 Monate, 75 % (Q₃)-Quartile 4 Jahre 5 Monate) bei einem Median von 3 Jahren. Die Altersverteilung ist in Abbildung 6 dargestellt.

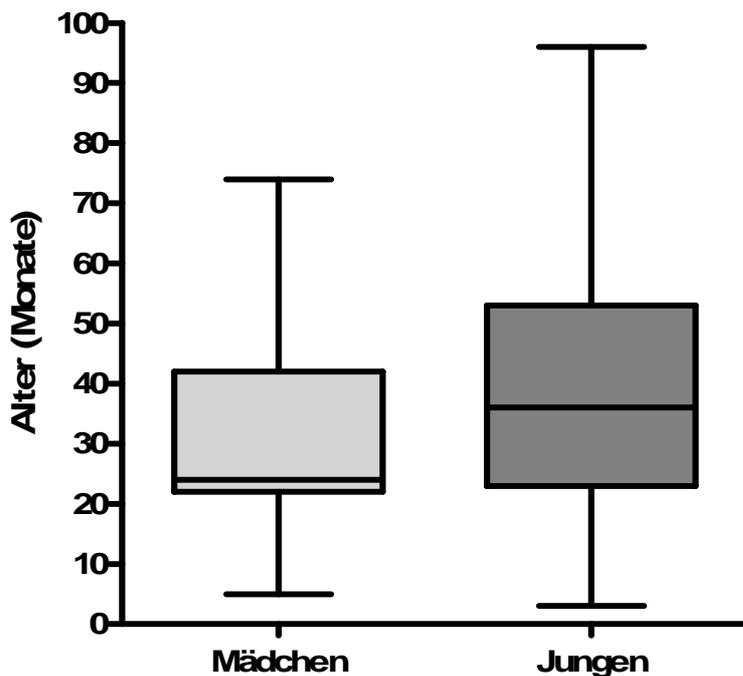


Abb. 6: Alter der Patienten mit MOTT-Lymphadenitis, aufgeschlüsselt nach Mädchen und Jungen
 Die horizontalen Kanten der *box* markieren das 25 (Q₁)- und das 75 % (Q₃)-Quartil und die Enden der *whiskers* die am weitesten außen liegenden „verbundenen“ Werte. Die Linie in den Boxen repräsentiert den Medianwert.

Die Ergebnisse zeigen, dass das Erkrankungsalter bei den weiblichen Patienten im Durchschnitt ca. 0,5 Jahre niedriger war als das der Jungen. Weiterhin lässt sich feststellen, dass der Großteil aller Patienten (82,3 %) im Alter zwischen einem und fünf Jahren erkrankten, wohingegen Erkrankungen vor dem ersten Lebensjahr (9,8 %) sowie Erkrankungen nach dem fünften Lebensjahr (7,8 %) deutlich seltener auftraten. Dass eine Lymphadenitis, verursacht durch nichttuberkulöse Mykobakterien, eine „Erkrankung des Kleinkindesalters“ ist, wird durch diese Ergebnisse bestätigt ^{16, 20, 21}.

1.4 Geburtsgewicht und aktuelle Größen- bzw. Gewichts-Perzentilen

Auf der Suche nach prädisponierenden Faktoren für eine Erkrankung mit nichttuberkulösen Mykobakterien wurden auch das Geburtsgewicht und die aktuellen Körpermaße (Länge und Gewicht) untersucht (Abbildung 7 und 8, Tabelle 6).

Es handelte sich größtenteils um reifgeborene Kinder. Es gab keine signifikante Häufung von Frühgeburten.

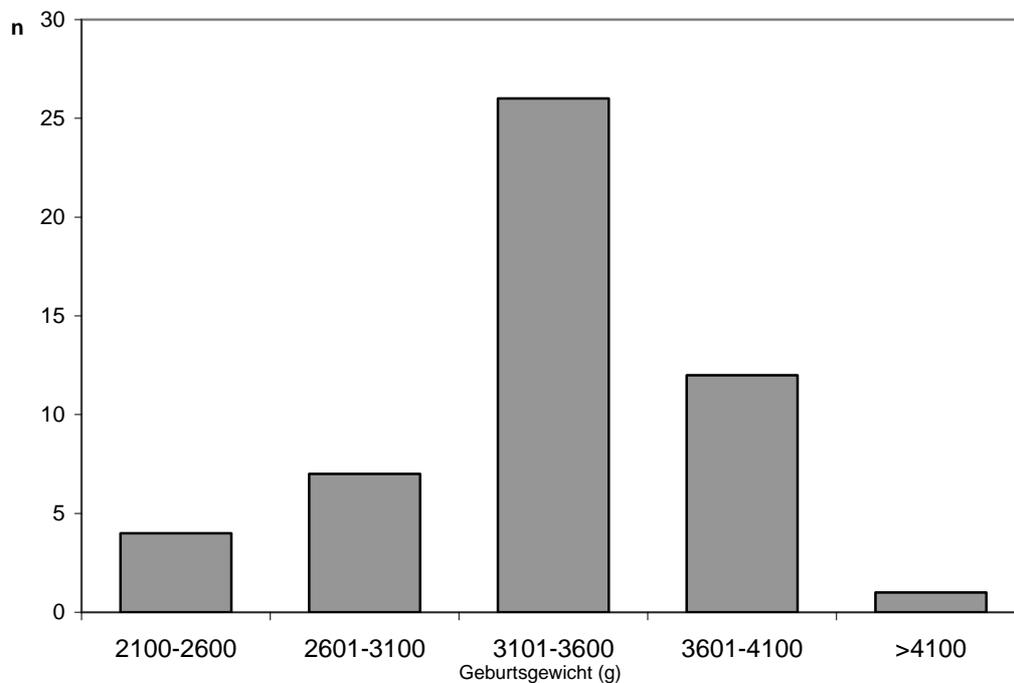


Abb. 7: Geburtsgewicht bei 50 Patienten mit MOTT-Lymphadenitis

Bezüglich der aktuellen Gewichte und Größen bei Diagnosestellung bot sich ein Vergleich der jeweiligen Perzentilen an.

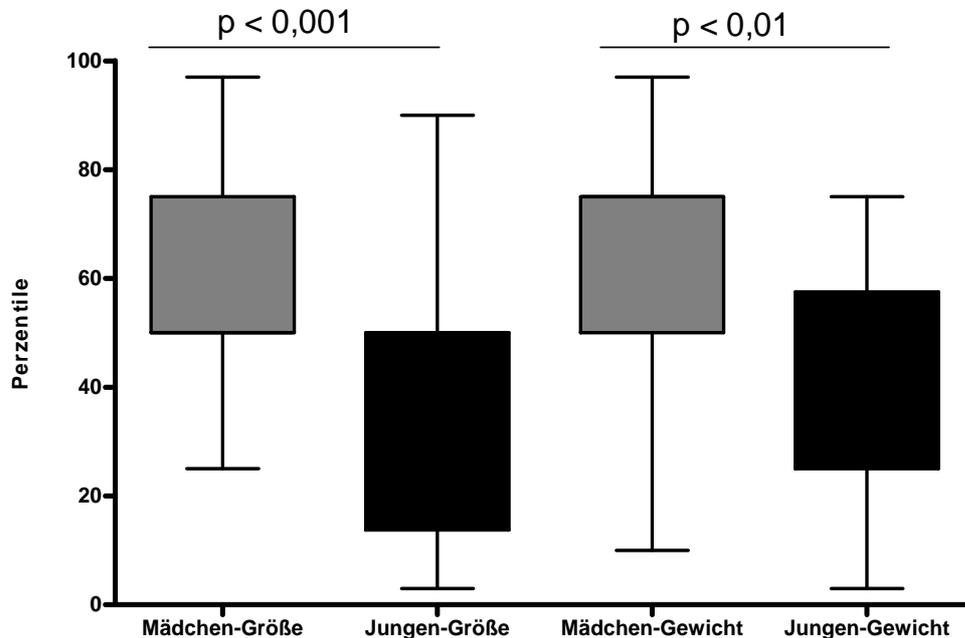


Abb. 8: Vergleich der Größen- und Gewichtsperzentilen bei Diagnosestellung, aufgeschlüsselt nach Mädchen (n=31) und Jungen (n=19)
 Die horizontalen Kanten der *box* markieren das 25- und das 75 %-Quartil und die Enden der *whiskers* die am weitesten außen liegenden „verbundenen“ Werte.

	Gewichts-Perzentilen (Mittelwert)	Längen-Perzentilen (Mittelwert)
Mädchen (n = 31)	57,7	66,3
Jungen (n = 19)	39,1	42,1

Tabelle 6: Darstellung der gemittelten Perzentilen bei 50 Patienten mit MOTT-Lymphadenitis, aufgeschlüsselt nach Mädchen und Jungen

Die statistische Auswertung ergibt, dass bezüglich Körperlänge und -gewicht ein signifikanter Unterschied zwischen Mädchen und Jungen besteht ($p > 0,001$, bzw. $p < 0,01$).

Damit waren die erkrankten Mädchen insgesamt deutlich größer und schwerer als die erkrankten männlichen Patienten, ohne allerdings adipös zu sein.

1.5 Risikofaktoren, prädisponierende Faktoren

Im Weiteren wurde mittels des standardisierten Fragebogens nach möglichen Risikofaktoren gefahndet.

Als erstes wurde die Beobachtungsgruppe der 50 erkrankten Patienten hinsichtlich vorhandener Grunderkrankungen untersucht (angeborene, erworbene Immundefizienzen, Autoimmunopathien, chronisch pulmonale und gastrointestinale Erkrankungen). Bis auf eine Ausnahme (1 Patientin mit cystischer Fibrose) konnten bei den anderen Patienten keine Risikofaktoren gefunden werden.

Eine MOTT-Lymphadenitis bleibt somit eine Erkrankung, die zum größten Teil völlig gesunde Kinder betrifft.

Als eine in der Literatur schon lange diskutierte Eintrittspforte für Umweltmykobakterien wird der Respirationstrakt angesehen^{12, 22}. In dem Zusammenhang wird vermutet, dass meistens eine Infektion der oberen Luftwege der Lymphadenitis vorausgeht, wobei durch eine Schädigung der Schleimhäute des oberen Respirationstraktes nichttuberkulösen Mykobakterien der Eintritt in den Körper ermöglicht wird. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie untersucht, welche Infektionen der oberen (und unteren) Luftwege der Erstmanifestation einer MOTT-Lymphadenitis zeitlich unmittelbar vorausgingen (Abbildung 9).

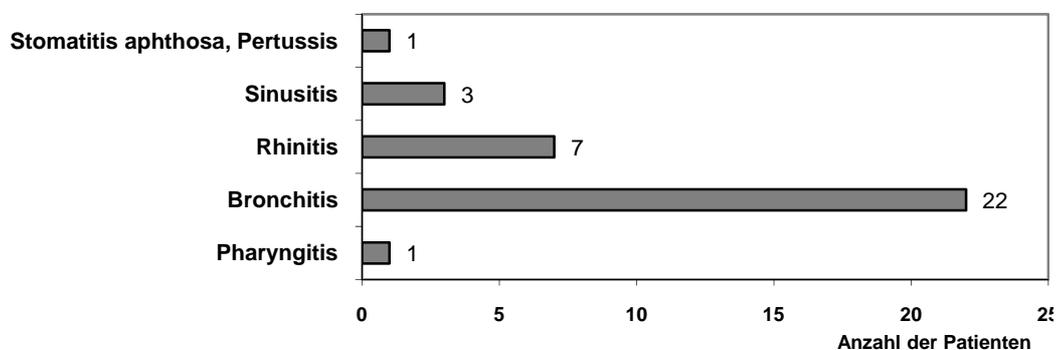


Abb. 9: Häufigkeit von Infektionen des oberen/unteren Respirationstraktes in den letzten vier Wochen vor Manifestation der MOTT-Lymphadenitis

Insgesamt hatten 34 der 50 Patienten (68 %) eine Infektion der oberen und/oder unteren Luftwege in der unmittelbaren Vorgeschichte.

In den Krankenakten war am häufigsten eine erst kürzlich durchgemachte Bronchitis (65 %) dokumentiert, gefolgt von Rhinitis (20 %), Sinusitis maxillaris (9 %), Pharyngitis (3 %) sowie Stomatitis aphthosa im Rahmen einer Pertussis-Erkrankung (3 %).

Um Aussagen über mögliche Infektionsquellen tätigen zu können, wurde der Kontakt der Patienten mit MOTT-Lymphadenitis zu Haustieren untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass 33 Patienten (66 %) Haustiere besaßen, davon zehn Patienten mehr als eins. Am häufigsten (60 %) handelte es sich hierbei um Katzen, gefolgt von Hunden mit 23 %, Hühnern mit 6 %, Vögeln und Pferden mit je 4 %. Ein Patient lebte auf einem Bauernhof und hatte täglichen Kontakt zu einer Kuh. Die Ergebnisse sind in Abbildung 10 zusammengestellt.

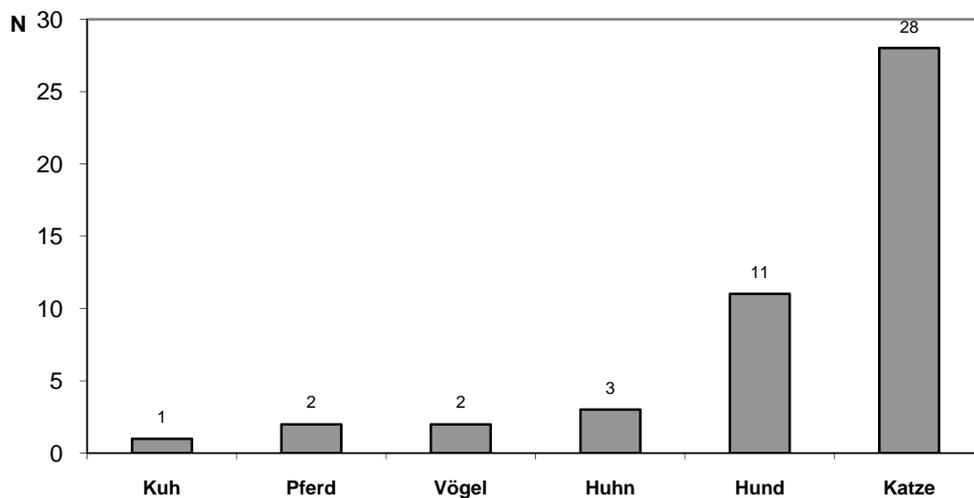


Abb. 10: Besitz von Haustieren bei 50 Patienten mit MOTT-Lymphadenitis

1.6 Klinische Präsentationen

Die Lokalisation der Lymphknotenschwellung umfasste bei 25 der 50 Patienten die submandibulären Lymphknotenpakete, bei 16 die zervikalen, bei 7 die präaurikulären und bei je einem Patienten die zervikalen und inguinalen sowie die zervikalen und submandibulären gleichzeitig.

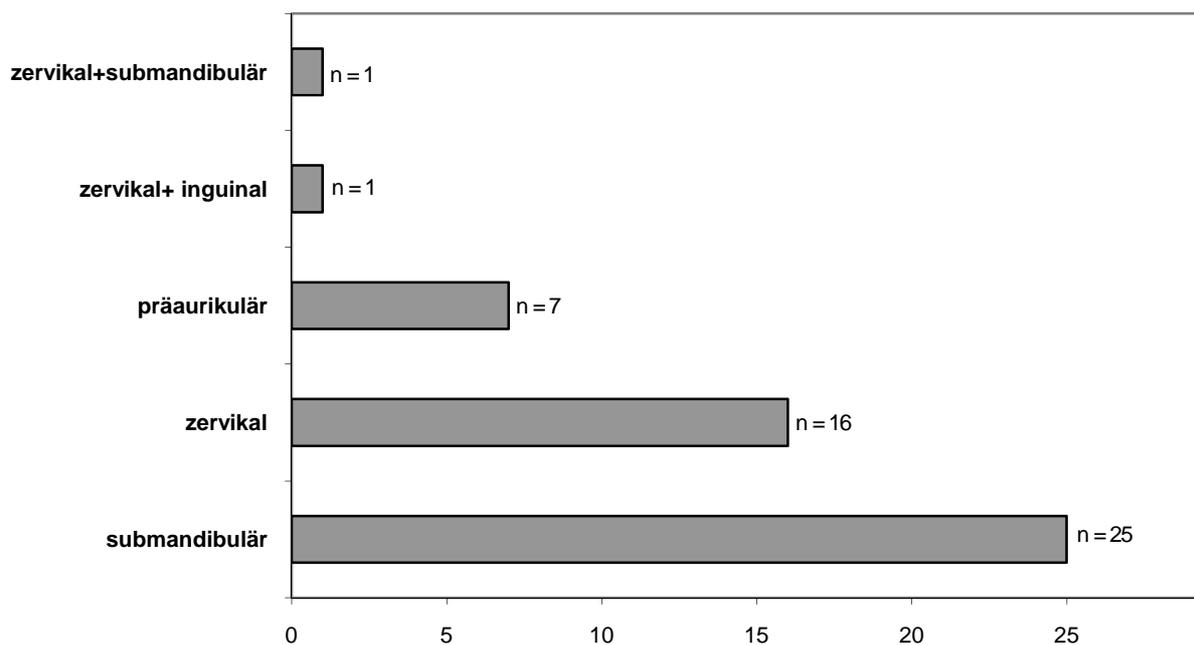


Abb. 11: Lokalisation der erkrankten Lymphknoten

Abbildung 11 zeigt, dass die submandibulären und zervikalen Lymphknotengruppen somit mit 50 % (submandibulär) bzw. 32 % (zervikal) eindeutig am häufigsten im Rahmen einer MOTT-Lymphadenitis betroffen waren. Bei 48 Patienten (96 %) waren es nur Lymphknoten aus einer Region; lediglich bei zwei Patienten (4 %) waren die zervikalen + inguinalen bzw. die zervikalen + submandibulären Lymphknoten gleichzeitig betroffen.

Bei 92 % der Kinder handelte es sich um einen unilateralen Lymphknotenbefall (Tabelle 7). Eine Seitenprädominanz konnte nicht festgestellt werden.

	Anzahl	Prozent
bilateraler Lymphknotenbefall	4	8 %
unilateraler Lymphknotenbefall	46	92 %

Tabelle 7: Seitenbefall bei 50 Kindern mit MOTT-Lymphadenitis

Außerdem wurde die Anzahl der befallenen Lymphknoten untersucht. Aussagen über Einschmelzungen und Fistelbildungen werden im Abschnitt 1.8 (weitere diagnostische Maßnahmen) abgehandelt.

Bei 34 von 50 Kindern (68 %) wurde nur ein palpatorisch vergrößerter Lymphknoten diagnostiziert, bei 11 (22 %) zwei und bei 5 Patienten (10 %) drei erkrankte Lymphknoten.

Bei den Kindern, bei denen mehrere Lymphknoten befallen waren (n = 16), lagen die befallenen Lymphknoten bei 13 (81 %) in einer Lymphknotenregion. Nur bei 3 Patienten (19 %) waren mehrere Lymphknoten an verschiedenen Stellen des Körpers gleichzeitig betroffen (Abbildung 12).

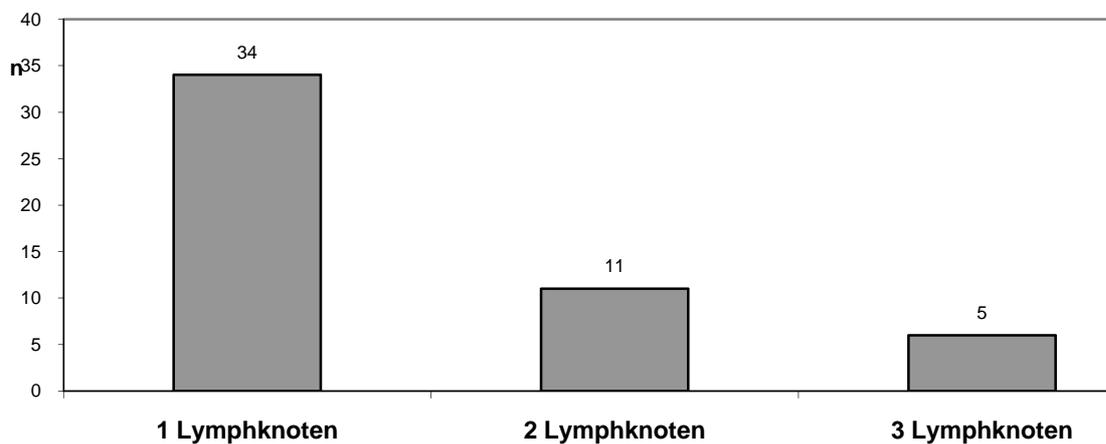


Abb. 12: Anzahl der palpatorisch vergrößerten Lymphknoten bei 50 Patienten mit MOTT-Lymphadenitis

Eine Mitbeteiligung der Speicheldrüsen fand sich insgesamt bei 8 Fällen (16 %). Bei diesen 8 Patienten handelte es sich in sieben Fällen um eine Beteiligung der Glandula parotis (87,5

%) und nur in einem Fall (12,5 %) um eine Beteiligung der Glandula submandibularis. Bei den restlichen 42 Patienten kam es auch im weiteren Verlauf zu keiner Beteiligung der Speicheldrüsen.

Die klinischen Symptome bei den 50 Patienten mit MOTT-Lymphadenitis waren in 18 Fällen (36 %) Schmerzen in der betroffenen Lymphknotenregion, sowie in 31 Fällen (62 %) eine lokale Hautrötung. Fieber als systemisches Zeichen trat nur bei sieben Patienten (14 %) auf. Dabei wurden in fünf der sieben Fälle Temperaturen $< 38,5^{\circ}\text{C}$ gemessen und nur bei zwei Patienten Temperaturen von $> 38,5^{\circ}\text{C}$ (Abbildung 13).

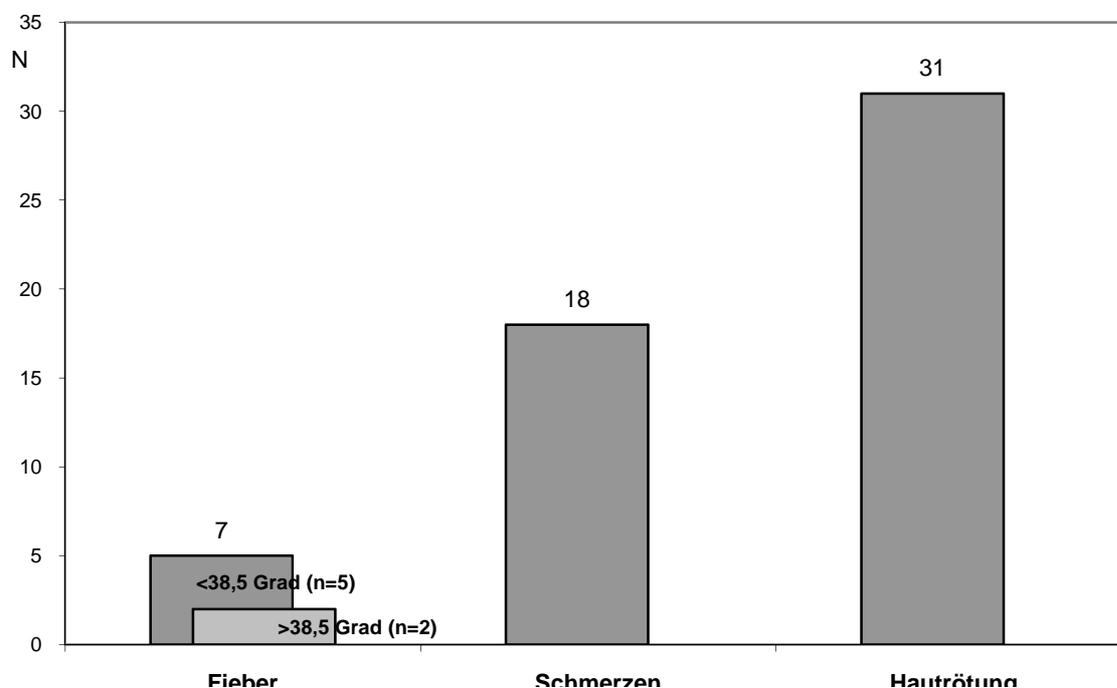


Abb. 13: Klinische Symptome bei 50 Patienten mit MOTT-Lymphadenitis

Als Laborparameter wurden bestimmt: C-reaktives Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG/h) und Leukozytenzahl. Die Ergebnisse waren wie folgt (Tabelle 8): Bei 49 Patienten (98 %) war das CRP $< 1\text{ mg/dl}$, d.h. nicht erhöht. Nur bei einem Patienten konnten Werte von $1,5\text{ mg/dl}$ nachgewiesen werden. 35 Patienten (69 %) hatten Leukozytenwerte von $< 10.000/\mu\text{l}$. Bei 15 Patienten lagen die Werte zwischen $10 - 15.000/\mu\text{l}$.

Die BSG betrug bei 8 Patienten (16 %) <10 mm/h, bei 40 Patienten (80 %) zwischen 10 – 20 mm/h und bei 2 erkrankten Kindern (4 %) zwischen 21 – 50 mm/h.

CRP	< 1mg/dl	1,1 - 5mg/dl	> 5mg/dl
	49	1	0
Leukozyten	<10.000 / μ l	10-15.000 / μ l	>15.000 / μ l
	35	15	0
BSG	1 – 9 mm / h	10 – 20 mm / h	21 – 50 mm / h
	8	40	2

Tabelle 8: Entzündungsparameter bei 50 Patienten mit MOTT-Lymphadenitis

1.7 Bakteriologische Diagnostik

Zum Beweis einer MOTT-Lymphadenitis kamen mikrobiologische Methoden (kultureller Nachweis), molekularbiologische Techniken (Nukleinsäureamplifikationsverfahren) sowie histopathologische Untersuchungen zur Anwendung.

Bei den 50 erkrankten Patienten gelang bei 46 (92 %) der Nachweis von nichttuberkulösen Mykobakterien; entweder die Bestimmung der genauen Sub-Spezies oder die Zuordnung zur Gruppe der nichttuberkulösen Mykobakterien (MOTT) ohne nähere Spezifizierung. In vier Fällen wurde kein Erreger nachgewiesen. Dies könnte durch falschen Transport oder eine nicht ausreichende Menge an Untersuchungsmaterial bedingt sein. Eine andere Möglichkeit ist, dass es sich um paucibacilläre Lymphadenitiden handelte. Da diese Fälle eine typische klinische Präsentation und einen typischen histopathologischen Befund aufwiesen, wurden sie (nach Ausschluss einer M. tuberculosis-Infektion durch die PCR) mit in das Kollektiv der MOTT-Lymphadenitiden aufgenommen („MOTT-Lymphadenitiden ohne direkten Erregernachweis“).

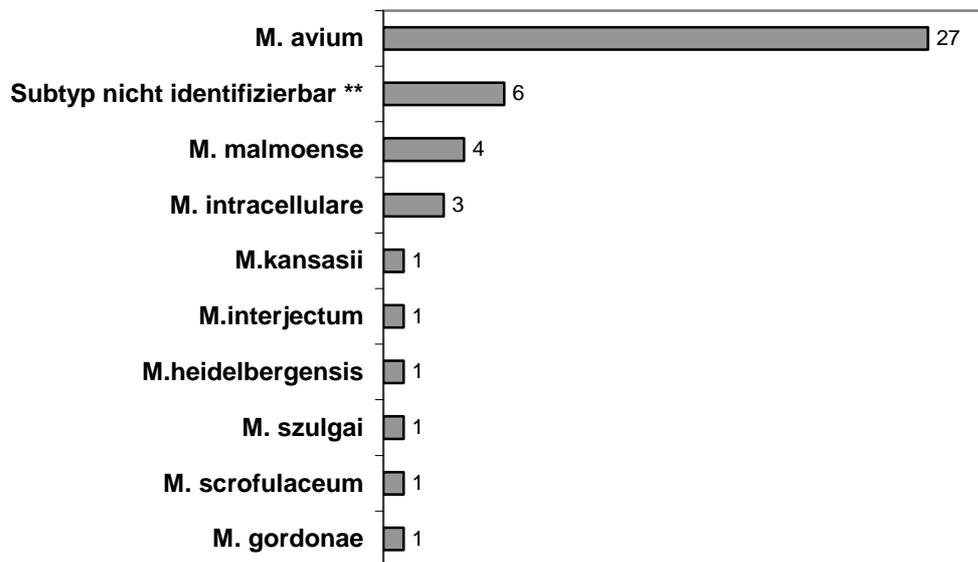


Abb. 14: Erregerspektrum bei 46 Patienten mit MOTT-Lymphadenitis

** Dies bedeutet, dass der Nachweis erbracht wurde, dass es sich bei dem Erreger um MOTT-Spezies handelte. Der genaue Subtyp konnte nicht identifiziert werden. Die Speziesdifferenzierung wurde vom Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg mit Hilfe der 16SrRNA-Sequenzierung vorgenommen.

Abbildung 14 zeigt, dass der häufigste Erreger der MOTT-Lymphadenitis in unserem Kollektiv *Mycobacterium avium* ist. Es folgten *M. malmoense* und *M. intracellulare* und im weiteren Abstand *M. kansasii*, *M. interjectum*, *M. heidelbergensis*, *M. szulgai*, *M. scrofulaceum* und *M. gordonae*.

1.8 Weitere diagnostische Maßnahmen (Sonographie, Röntgen-Thorax, Tuberkulin-Testung)

Die bildgebende Diagnostik umfasste primär eine sonographische Untersuchung und die Anfertigung eines Röntgen-Thorax-Bildes zum Ausschluss einer disseminierten Infektion.

Bei allen Patienten (n = 50) wurde sonographische Diagnostik angewandt. Dabei wurde vor allem die Größe der betroffenen Lymphknoten beurteilt, sowie die Lymphknotenstruktur (Einschmelzungen, Verkalkungen, Fistelbildungen). Die Auswertung der sonographischen Befunde erbrachte folgende Ergebnisse (Tabelle 9): Bei 49 Patienten (98 %) betrug die Größe der betroffenen Lymphknoten $\geq 1,0$ cm. Nur ein Patient wies eine Lymphknotengröße < 1 cm auf. Zu Einschmelzungen kam es im Verlauf der MOTT-Lymphadenitis bei 31 Patienten (62 %), Fistelbildungen wurden in sieben Fällen (14 %) dokumentiert, und nur bei einem Patienten wurde durch die sonographische Untersuchung eine Verkalkung der betroffenen Lymphknoten festgestellt.

	Anzahl	Prozent
Größe < 1cm	1	2 %
Größe ≥ 1cm	49	98 %
Einschmelzung	31	62 %
Verkalkung	1	2 %
Fistelbildung	7	14 %

Tabelle 9: Sonographische Befunde der betroffenen Lymphknoten bei 50 Patienten mit MOTT-Lymphadenitis

Eine Röntgenuntersuchung des Thorax wurde in insgesamt 25 Fällen durchgeführt. In zwei Fällen zeigten sich in der Bildgebung pulmonale Infiltrate, die sich auf dem Boden einer begleitenden Pneumonie entwickelt hatten. Bei einem weiteren Patienten wiesen peripher-pulmonale Zeichnungsvermehrungen auf eine stattgehabte Bronchitis hin. In allen Fällen wurden die pulmonalen Auffälligkeiten nicht auf eine disseminierte mykobakterielle Infektion zurückgeführt.

Außerdem ist eine Tuberkulin-Hauttestung in der Differentialdiagnostik einer chronischen Lymphadenopathie unverzichtbar.

Bei 48 von 50 Patienten wurde der Test mit der Methode nach Mendel-Mantoux mit 10 IE gereinigten Tuberkulin (GT10) durchgeführt und das Testergebnis nach Ablauf von 72 Stunden quantitativ in Millimeter abgelesen (als positiv gilt eine Induration von > 5 mm). Die Ergebnisse der Auswertung sind in Abbildung 15 dargestellt.

Die Mehrzahl der Patienten (n =27, 56 %) zeigten eine Induration von 10 -15 mm, 18 (37,5 %) hatten eine Induration von 5 – 10 mm und nur 2 Patienten (4 %) eine Starkreaktion von > 15 mm. Die genaue Messung der Induration wurde bei einem Patienten nicht durchgeführt. Dieser wird folglich als „qualitativ positiv“ bezeichnet.

Ein negatives Ergebnis des GT10-Tests (< 5 mm Induration) gab es bei keinem der *lege artis* untersuchten Patienten.

Keiner der in dieser Studiengruppe untersuchten Patienten hatte eine BCG-Impfung erhalten.

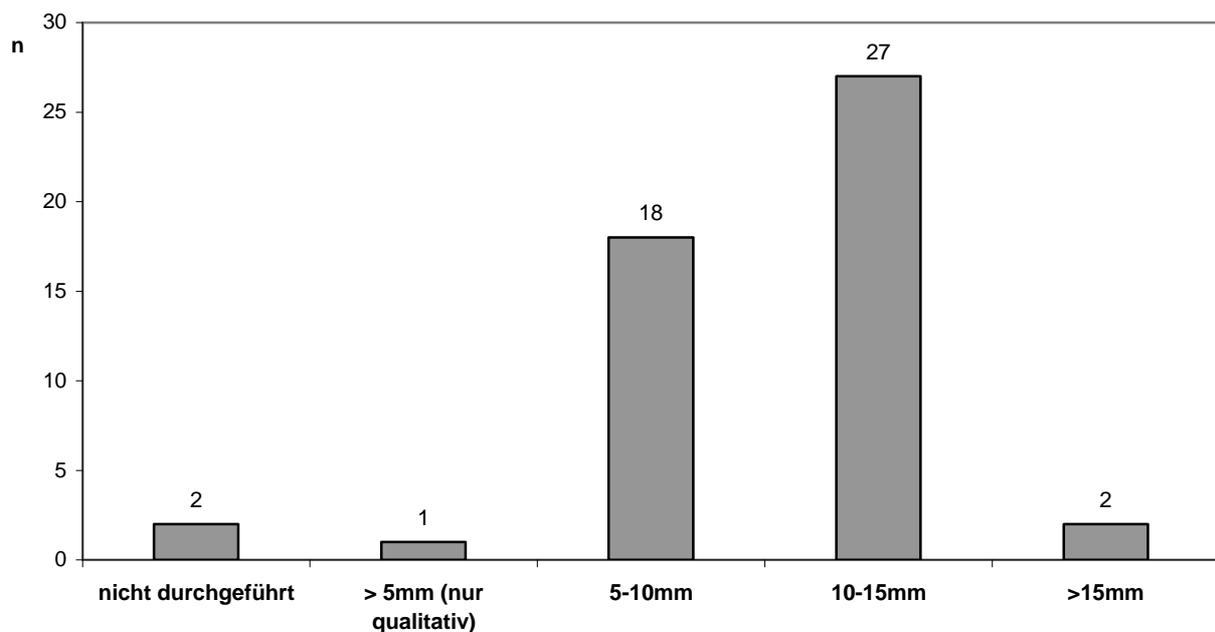


Abb. 15: Tuberkulin-Testung nach Mendel-Mantoux (GT10-Test) bei 48 Patienten mit MOTT-Lymphadenitis

Im Folgenden werden die einzelnen Testergebnisse nach der Art des Erregers (MOTT-Spezies) aufgeschlüsselt.

Wie die Tabelle 10 zeigt, ist eine genaue Zuordnung der Stärke der Hautreaktivität zu den einzelnen Subtypen nicht möglich. So kann z.B. eine Infektion mit *M. malmoense* sowohl zu

schwachen (5 – 10 mm) als auch mittleren (10 -15 mm) oder starken (>15 mm) Hautreaktionen im Tuberkulintest führen.

5 - 10 mm	10 – 15 mm	> 15 mm
11 x <i>M. avium</i> 2 x <i>M. intracellulare</i> <i>M. scrofulaceum</i> <i>M. malmoense</i> 3 x unbekannt	16 x <i>M. avium</i> <i>M. gordonae</i> 2 x <i>M. malmoense</i> <i>M. heidelbergensis</i> <i>M. kansasii</i> 6 x Subtyp nicht identifizierbar	<i>M. malmoense</i> <i>M. szulgai</i>
18	27	2

Tabelle 10: Stärke der GT10-Reaktion (Induration in mm), aufgeschlüsselt nach dem MOTT-Subtyp

1.9 Therapiemodalitäten

Zu den möglichen therapeutischen Optionen bei einer durch Umweltmykobakterien verursachten Lymphadenitis gehören die primär chirurgische Therapie in Form einer vollständigen Entfernung der/des betroffenen Lymphknoten (vollständige Exstirpation) oder bei schwierigen Operationsverhältnissen die partielle Inzision mit anschließender Drainage des Wundgebietes sowie die primär konservative kombinierte antibiotische Therapie nach empirischen oder kalkulierten Schemata.

In dieser Studie wurden insgesamt 40 von 50 Patienten (80 %) primär chirurgisch behandelt. Bei diesen 40 Patienten konnte in 30 Fällen (75 %) eine komplette Resektion der betroffenen Lymphknoten, mit direkter Gewinnung von Lymphknotenmaterial für die mikrobiologische

und histopathologische Diagnostik, durchgeführt werden. Bei den restlichen 10 Patienten (25 %) konnte wegen komplizierter Operationsverhältnisse und der Gefahr einer Schädigung von Ästen des N. facialis nur eine partielle Inzision des betroffenen Lymphknotengebietes mit nachfolgender Drainage erfolgen.

Alle chirurgischen Eingriffe wurden durch Ärzte aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten der Universität Würzburg durchgeführt.

Vollständige Exstirpation			Inzision und Drainage		
Rezidiv	Heilung		Rezidiv	Heilung	
6	24	insg. 30	8	2	insg. 10
20%	80%		80%	20%	

Vollst. Exstirpation + Antibiotika			Primär antibiotische Therapie		
Rezidiv	Heilung		Rezidiv	Heilung	
2	3	insg. 5	2	3	insg. 5
40%	60%		40%	60%	

Tabelle 11: Therapeutische Maßnahmen bei 50 Patienten mit MOTT-Lymphadenitis

Fünf von 50 Patienten (10 %) wurden kombiniert mit chirurgischer Intervention und gleichzeitiger antimikrobieller Chemotherapie behandelt. Die Gabe der Antibiotika korrelierte dabei mit dem Operationszeitpunkt.

Fünf weitere Patienten wurden konservativ mit alleiniger antimikrobieller Chemotherapie behandelt. (Die Diagnose einer MOTT-Lymphadenitis erfolgte in diesen Fällen durch Feinnadelbiopsien.)

Der Erfolg der verschiedenen therapeutischen Verfahren ist anschaulich in [Tabelle 11](#) und [Abbildung 16](#) dargestellt. Ein Rezidiv wurde klassifiziert als das erneute Auftreten von Symptomen nach einer therapeutischen Intervention nach anfänglicher Besserung der ursprünglichen klinischen Symptomatik.

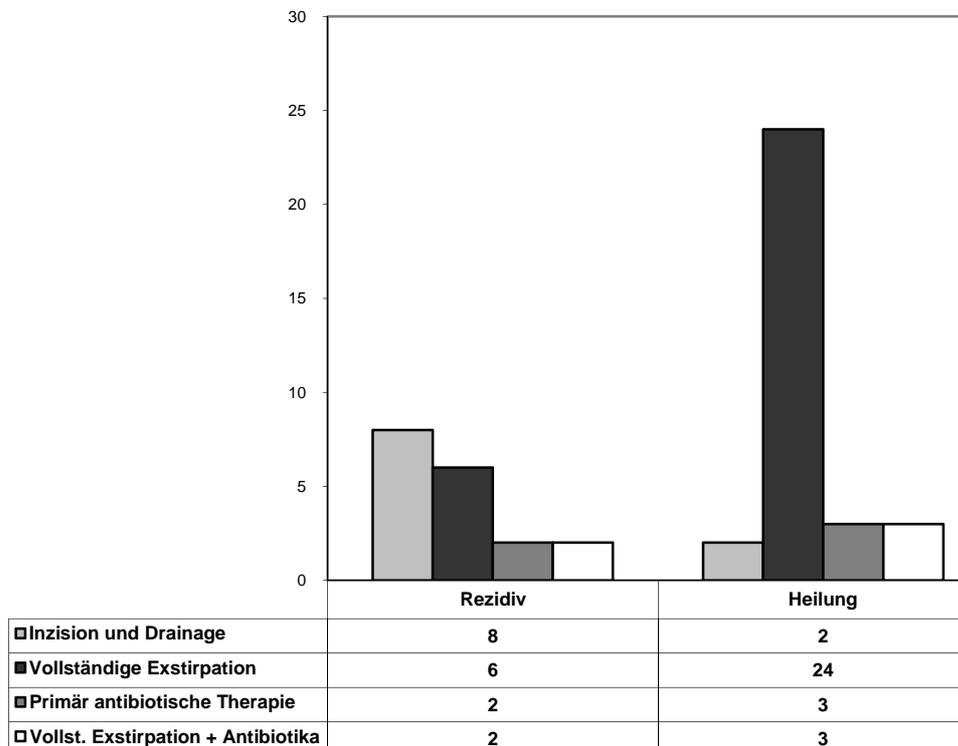


Abb. 16: Vergleich der Erfolgchancen der unterschiedlichen Therapieformen bei 50 Patienten mit MOTT-Lymphadenitis

Deutlich ist, dass die operative vollständige Exstirpation der erkrankten Lymphknoten mit einer Heilungsquote von 80 % die momentan erfolgsversprechendste Therapieform ist. Zusätzlich zu den guten Heilungschancen besteht bei diesem Verfahren der große Vorteil in der Möglichkeit der gleichzeitigen Gewinnung von genügend Lymphknotenmaterial für diagnostische Zwecke.

Das andere chirurgische Verfahren, die partielle Inzision und Drainage weist die oben genannte Erfolgsquote von 80 % der vollständigen Exstirpation im negativen Sinne auf – in den insgesamt zehn Fällen, in denen das Verfahren der Inzision und Drainage angewandt wurde, war die Rezidivhäufigkeit im Verlauf mit 80 % sehr hoch, bei einer Heilungschance von nur 20 %. Die beiden operativen Therapieoptionen verhalten sich somit bezüglich ihrer Heilungschancen exakt entgegengesetzt.

Durch Berechnung des relativen Risikos ist festzustellen, dass mit einer vierfach höheren Wahrscheinlichkeit mit einer Rezidiventwicklung nach Inzision und Drainage im Vergleich zur vollständigen Exstirpation zu rechnen ist. Durch Bestimmung der Misserfolgsreduktion

(= relative Erfolgsdifferenz) lässt sich zeigen, dass die Misserfolgsrate der Inzision und Drainage theoretisch um 75 % durch Anwendung der vollständigen Exstirpation hätte reduziert werden können. Schließlich lässt sich mit Hilfe der Odds-Ratio noch feststellen, dass die Methode der vollständigen Exstirpation insgesamt genau 16-mal so erfolgreich ist wie die Methode der Inzision und Drainage. Diese statistischen Werte sind noch einmal in Tabelle 12 aufgelistet.

<u>Strength of association</u>	
Relatives Risiko	4
95% Konfidenzintervall	1.143 - 14.00
Odds Ratio	16
95% Konfidenzintervall	2.672 - 95.80
relative Erfolgsdifferenz	0,75
P value	0,001

Tabelle 12: Errechnete statistische Daten für die operativen Behandlungsmethoden (vollständige Exstirpation *versus* Inzision und Drainage)
 (Die errechneten Werte beziehen sich auf die Erfolgchancen der zwei Verfahren gemessen an der Rezidivhäufigkeit.)

Um diese Ergebnisse noch besser in den Zusammenhang einordnen zu können, wurde untersucht, wie lange die Zeit zwischen dem Erstaufreten von Symptomen der Lymphadenitis und der chirurgischen Intervention bei den zwei unterschiedlichen operativen Therapieformen war (Tabelle 13 und Abbildung 17).

Hierbei ergab sich, dass bei der vollständigen Exstirpation (n = 30) die durchschnittliche Dauer zwischen Erstaufreten von Symptomen und chirurgischer Intervention bei 1,95 Monaten lag, mit einer Streubreite von 0,5 – 6 Monaten und einem Median von 1,5 Monaten. Bei den zehn Patienten, die mittels Inzision und Drainage behandelt wurden, ergaben sich durchschnittliche Werte von 2,6 Monaten, mit einer Streubreite von ebenfalls 0,5 – 6 Monaten und einem Median von 1,75 Monaten.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die unterschiedlichen Erfolgsquoten bei den zwei chirurgischen Therapieregimes nicht dadurch bedingt waren, dass unterschiedlich lange Zeiten zwischen dem Erstaufreten von Symptomen und der definitiven Therapie lagen.

Nach einem konservativen Regime wurden weitere fünf Patienten rein antibiotisch behandelt. Warum eine rein konservative Therapieform gewählt wurde, war aus den Krankenakten nicht ersichtlich. Zum Einsatz kamen das Makrolidantibiotikum Clarithromycin sowie die Ansamycinantibiotika Rifabutin und Rifampicin. In je zwei Fällen kam hierbei die Kombination der Antibiotika Clarithromycin und Rifabutin bzw. Clarithromycin und Rifampicin zur Anwendung. Bei einem Patienten wurde eine Monotherapie mit Clarithromycin durchgeführt.

Die Antibiotikatherapie wurde bei allen fünf Patienten im Mittel für 5,2 Monate durchgeführt, mit einer Streubreite von 4 – 6 Monaten und einem Median von 5 Monaten. Die errechnete Heilungsquote bei der primären alleinigen antimikrobiellen Therapie betrug insgesamt 60 %, d.h. drei von fünf Patienten wurden komplett geheilt und nur bei 2 Patienten (40 %) kam es zu einem Rezidiv. Die Daten der 5 Patienten sind in Tabelle 14 zusammengestellt.

Erreger	Jahr	N1	N2	Dauer (Monate)	Rückbildung
Spezies nicht identifizierbar	1995	Clarithromycin	-	5	unvollständig
M. avium	1994	Clarithromycin	Rifampicin	6	unvollständig
M. avium	1998	Clarithromycin	Rifampicin	5	vollständig
M. avium	1996	Clarithromycin	Rifabutin	4	vollständig
M. gordonae	2000	Clarithromycin	Rifabutin	6	vollständig

Tabelle 14: Primär antibiotische Therapie bei 5 Patienten mit MOTT-Lymphadenitis

Um die Wirksamkeit der Antibiotika *in vitro* abschätzen zu können, wurden bei 16 von insgesamt 23 antibiotisch behandelten Patienten Antibiogramme angefertigt (Forschungsinstitut Borstel). Diese Gruppe von 16 erkrankten Kindern lässt sich aufteilen in Patienten, die primär antibiotisch behandelt wurden (n = 10; 5 primär nur antibiotisch und 5 antibiotisch + operativ), und 13 Patienten, deren antibiotische Therapie erst nach Auftreten eines Rezidives eingeleitet wurde.

Die Testergebnisse mit den Medikamenten Protionamid, Rifabutin, Ethambutol, Rifampicin, Clarithromycin und Isoniazid (INH) sind in Tabelle 15 dargestellt.

	sensibel	Erreger	resistent	Erreger
Protionamid	12	10 x <i>M. avium</i> <i>M. heidelbergensis</i> unbekannt	0	
Rifabutin	11	9 x <i>M. avium</i> <i>M. heidelbergensis</i> <i>M. malmoense</i>	1	<i>M. avium</i>
Ethambutol	10	7 x <i>M. avium</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. heidelbergensis</i> <i>M. malmoense</i>	3	2 x <i>M. avium</i> unbekannt
Rifampicin	3	<i>M. avium</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. malmoense</i>	10	9 x <i>M. avium</i> <i>M. heidelbergensis</i>
Clarithromycin	9	7 x <i>M. avium</i> <i>M. heidelbergensis</i> <i>M. malmoense</i>	4	4 x <i>M. avium</i>
INH	1	<i>M. avium</i>	8	6 x <i>M. avium</i> <i>M. malmoense</i> unbekannt

Tabelle 15: In-vitro-Sensibilitätstestungen der Erreger bei 23 antibiotisch behandelten Patienten mit MOTT-Lymphadenitis (Resistenzbestimmungen wurden vom Forschungszentrum Borstel (NRZ Mykobakterien) als Unterauftragnehmer des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg erstellt.)

Tabelle 15 und Abbildung 18 zeigen, dass Protionamid das Medikament ist, auf welches alle getesteten Subspezies nichttuberkulöser Mykobakterien sensibel reagieren. Bezüglich der *in-vitro*-Wirksamkeit folgen Rifabutin, Ethambutol, Clarithromycin und Rifampicin. Am schlechtesten schneidet Isoniazid ab.

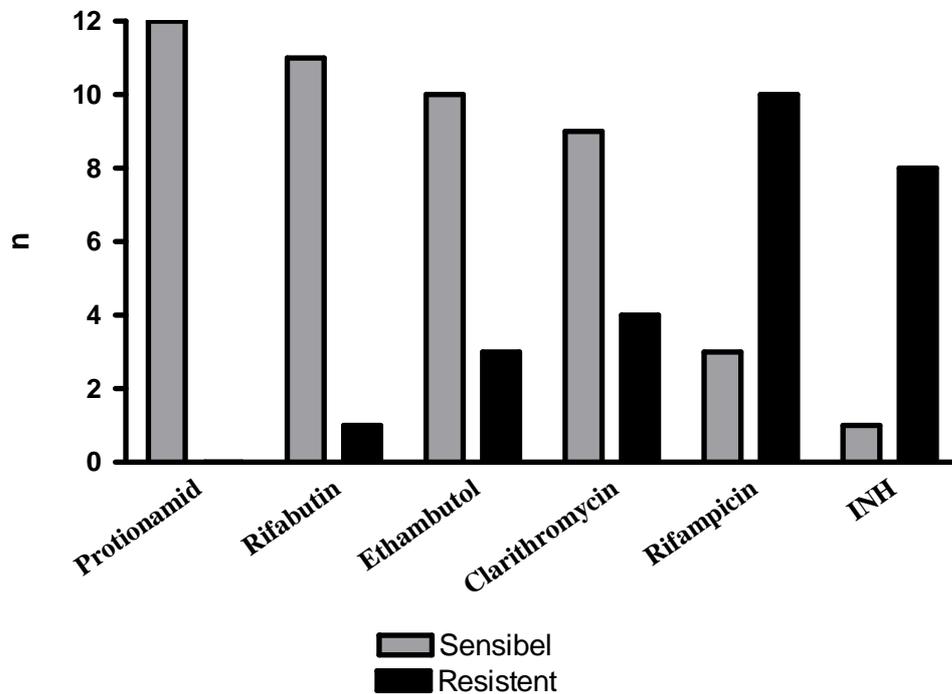


Abb. 18: In-vitro-Testung von atypischen Mykobakterien auf verschiedene antituberkulöse Chemotherapeutika (s. auch Tabelle 15)
 INH = Isoniazid

Dazu ist noch ergänzend anzumerken, dass Clarithromycin, mit akzeptablen Ergebnissen in den durchgeführten Antibiogrammen (9 x sensibel, 4 x resistent) und vor allem einem günstigen Nebenwirkungsprofil im Gegensatz zu den anderen antituberkulösen Medikamenten in dieser Studie die Standardmedikation war. In 21 von 23 durchgeführten antibiotischen Therapieregimes war Clarithromycin enthalten.

Die antibiotische Therapie wurde in 14 Fällen in Form einer Zweierkombination, in 8 Fällen als Tripletherapie und nur in einem Fall als Monotherapie durchgeführt. Die verschiedenen Medikamentenkombinationen während des Beobachtungszeitraums 1991 - 2004 zeigt Tabelle 16.

Behandlungsjahr	N 1	N 2	N 3
1991	Rifampicin	INH	
1994	Clarithromycin	Rifampicin	
1995	Clarithromycin		
1996	Clarithromycin Clarithromycin Clarithromycin	Rifabutin Rifabutin Rifabutin	Protionamid
1997	Clarithromycin Clarithromycin	Rifabutin Rifabutin	Ethambutol
1998	Clarithromycin	Rifampicin	
2000	Clarithromycin Clarithromycin Clarithromycin Clarithromycin	Rifabutin Rifabutin Rifabutin Rifabutin	Ethambutol Ethambutol Ethambutol
2001	Clarithromycin Clarithromycin Clarithromycin	Rifampicin Rifampicin Rifampicin	Protionamid Ethambutol
2002	Clarithromycin Clarithromycin Clarithromycin	Rifampicin Rifampicin Rifampicin	
2003	Clarithromycin Clarithromycin Protionamid	Protionamid Protionamid Ethambutol	Rifampicin
2004	Clarithromycin	Rifampicin	

Tabelle 16: Medikamentenkombinationen bei 23 antibiotisch behandelten Patienten mit MOTT-Lymphadenitis im Zeitraum 1991 - 2004

Wie aus Tabelle 16 hervorgeht, änderte sich das Ordnungsverhalten von antituberkulösen Medikamenten in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg Ende des Jahres 2000. Das bis dahin häufig verordnete nebenwirkungsreiche Rifabutin wurde von diesem Zeitpunkt an v.a. durch Rifampicin ersetzt. Inzwischen wird Rifabutin, das übrigens im Kindesalter nicht zugelassen ist, nur noch bei schweren disseminierten Verläufen eingesetzt.

1.10 Rezidive und deren Therapie

Zur Optimierung der therapeutischen Optionen bei MOTT-Lymphadenitis bedarf es einer näheren Betrachtung der möglichen Umstände, die zu einem Rezidiv nach einer erfolgten Therapie und einer begrenzten Zeit der Symptombefreiheit führten. Die Patienten wurden i.d.R. in vierwöchentlichen Abständen ambulant in der Sprechstunde vorgestellt.

Die Nachbeobachtungszeit aller Patienten mit MOTT-Lymphadenitis (n = 50) betrug durchschnittlich 5,75 Monate. Die Rezidivhäufigkeiten betragen nach vollständiger Exstirpation (n = 6/30) 20 %, nach Inzision und Drainage (n = 8/10) 80 %, nach kombinierter chirurgisch-antimikrobieller Therapie (n = 2/5) 40 % und nach konservativer alleiniger Antibiotikatherapie ebenfalls (n = 2/5) 40 %.

Dokumentiert wurden folgende zeitliche Intervalle zwischen vorangehender therapeutischer Intervention und Wiederauftreten von Beschwerden (Tabelle 17): Bei der vollständigen Exstirpation lagen im Mittel 3,8 Monate zwischen Operation und Auftreten eines Rezidives, bei einer Streubreite von 1 – 12 Monaten und einem Median von 2 Monaten. Gegenüber der alleinigen vollständigen Exstirpation zeigte sich bei der mit Antibiotika kombinierten chirurgischen Therapie ein Zeitraum von im Durchschnitt zwei Monaten bis zum Rezidiv (Streubreite 1 – 3 Monate, Median 2 Monate). Nach Inzision und Drainage kam es im Durchschnitt nach 2,06 Monaten zum Wiederauftreten von Beschwerden (Streubreite 0,5 – 6 Monate, Median 1,75 Monate). Nach alleiniger Antibiotikatherapie betrug dieses Intervall durchschnittlich 3 – 3,5 Monate (Streubreite 3 – 3,5 Monate, Median 3,25 Monate).

	Zeit zwischen vollständiger Exstirpation und Rezidiv (Monate)	Nachbeobachtung (Monate)	Zeit zwischen vollständiger Exstirpation + Antibiotika und Rezidiv (Monate)	Nachbeobachtung (Monate)	Zeit zwischen Inzision & Drainage und Rezidiv (Monate)	Nachbeobachtung (Monate)	Zeit zwischen alleiniger Antibiotika-Therapie und Rezidiv (Monate)	Nachbeobachtung (Monate)
Mittelwert	3,8	9,8	2	7	2,06	6,8	3,25	6
Range (Monate)	1 - 12	6 - 18	1- 3	6 - 8	0,5-6	4 - 12	3 -3,5	6 - 6
Median	2	9,5	2	7	1,75	6	3,25	6

Tabelle 17: Zeitliche Intervalle zwischen vorangehender therapeutischer Intervention und Auftreten eines Rezidives bei 50 Patienten mit MOTT-Lymphadenitis

Diese Daten zeigen, dass Rezidive nach Totalexstirpation deutlich später auftreten als nach den anderen Therapiemodalitäten. Möglicherweise hängt das damit zusammen, dass die Bakterienmasse („Bakterienlast“) durch die ausgedehnte Operation stärker reduziert wurde. Vergleichbare Zeitabstände zwischen Therapie und Rezidiv werden auch nach alleiniger konservativer Antibiotikatherapie beobachtet, bei der es im Durchschnitt 3,25 Monaten nach Therapiebeginn zu einem Rezidiv kam. Nach Inzision und Drainage bzw. kombinierter vollständiger Exstirpation und Antibiotikatherapie traten Rezidive ca. 1 Monat früher auf als nach kompletter Exstirpation und alleiniger konservativer antimikrobieller Therapie.

Bei der Behandlung der Rezidive kamen verschiedene Therapieoptionen zur Anwendung (Tabelle 18)

	Rezidive		erneute Operation	erneute Operation + Antibiotika	Antibiotika
	(Anzahl)	Prozent			
Vollständige Exstirpation	n = 6	20%	n = 1	n = 1	n = 4
V.E.* + Antibiotika	n = 2	40%	n = 2		
Inzision & Drainage	n = 8	80%	n = 2	n = 2	n = 4
Antibiotika	n = 2	40%		n = 2	

Tabelle 18: Therapieoptionen bei 18 Patienten mit einem Rezidiv der MOTT-Lymphadenitis (* V.E. = vollständige Exstirpation)

Wie aus Tabelle 18 zu ersehen ist, wurde bei den 18 Patienten mit einem Rezidiv der MOTT-Lymphadenitis als erneute Therapie am häufigsten die alleinige antibiotische Therapie durchgeführt (n = 8; 44 %).

Ein chirurgischer Eingriff sowie ein kombiniertes Regime bestehend aus einer erneuten Operation und gleichzeitiger Antibiotikagabe erfolgten in je fünf Fällen (je 28 %).

Alle Patienten, die ein Rezidiv erlitten hatten, wurden nach Durchführung der in Tabelle 18 aufgeführten Behandlungen und einer Therapiedauer von im Durchschnitt 5,5 Monaten (Range 3 – 10 Monate) aus der ambulanten Behandlung als geheilt entlassen. Nach Beendigung der Therapie erfolgten vierwöchentliche Kontrolluntersuchungen im Durchschnitt für weitere 5,75 Monate. Die Eltern der Patienten wurden angewiesen, sich bei Auftreten von erneuten Symptomen umgehend in der Kinderklinik wiedervorzustellen. Da dieses bei allen Patienten nicht der Fall war, muss davon ausgegangen werden, dass sich alle Patienten in anhaltender Remission befinden.

Als weitere Komplikation ist noch zu erwähnen, dass in 3 Fällen nach kompletter Exzision der befallenen Lymphknoten eine vorübergehende Schwäche des N. facialis auftrat. Diese stellte sich jedoch bei allen Patienten als transitorisch und komplett reversibel dar.

E Diskussion

1. Studiendesign

Bei der Durchführung von epidemiologischen Studien ist vor allem die retrospektive Datenanalyse anfällig für bestimmte Fehlerquellen und bedarf hier in diesem Zusammenhang einer näheren Diskussion.

1.1 Retrospektive Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte in dieser Studie retrospektiv, d.h. der Ausgangspunkt stellte die Gruppe der an einer nichttuberkulösen mykobakteriellen Infektion erkrankten Kinder im Beobachtungszeitraum 1991 – 2004 dar.

Einbezogen in diese Studiengruppe wurden alle erkrankten Kinder, die entweder in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg, in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten der Universität Würzburg, in der Chirurgischen Klinik der Universität Würzburg oder in der Kinderklinik am Mönchberg in Würzburg im Beobachtungszeitraum wegen einer MOTT-Infektion behandelt wurden (Tabelle 5).

Wegen einer im Vergleich zu anderen infektiösen Kinderkrankheiten immer noch relativ geringen Inzidenz von MOTT-Infektionen im Kindesalter wurde das Studienformat einer prospektiven Studie von vornherein durch den großen finanziellen Aufwand und die lange Zeit, die es dauern würde, bis man aussagekräftige Fallzahlen erreichen könnte, ausgeschlossen.

1.2 Wege der Datenerhebung

Zu Beginn der Studie stellte sich die Frage, auf welchem Weg man am besten die genaueste Anzahl an erkrankten Kindern herausfinden könnte.

Abgesehen von direkten Recherchen in den Kinderkliniken stellten sich vor allem die Erhebungen auf dem Boden der per kulturellen Erregernachweis gesicherten kindlichen MOTT-Infektionen in den Jahren 1991 – 2004 in den Informationssystemen des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg als hilfreich (aussagekräftig) dar. Durch die Patientendaten der mikrobiologisch gesicherten MOTT-Fälle konnte der Ort/ die Klinik der Behandlung eingesehen und somit ein zusätzlicher direkter Zugangsweg zu allen MOTT-Infektionen geschaffen werden.

Da zu berücksichtigen war, dass sich der mikrobiologische Erregernachweis bei Infektionen durch Umweltmykobakterien oft als schwierig erweist, bedurfte es einer weiteren Überprüfungsinstanz, um auch die Patienten zu erfassen, bei denen der Erregernachweis mikrobiologisch nicht gelungen war. Hierzu wurde der Weg der zusätzlichen elektronischen Datensuche über das Pathologische Institut der Universität Würzburg gewählt. Dies konnte erreicht werden über eine gezielte Suche nach histopathologisch beschriebenen charakteristischen mykobakteriellen Entzündungsprozessen im Bereich betroffener Lymphknoten. Die erhaltenen Daten mussten in der jeweiligen Klinik, in der der potentielle MOTT-Erkrankte behandelt wurde, anhand der dort liegenden Krankenakten noch verifiziert werden.

Eine andere Möglichkeit, weitere MOTT-Patienten zu identifizieren, war die direkte Suche nach operativen Eingriffen im Rahmen einer Lymphadenitis bei Kindern in den Operationsprotokollen der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke der Universität Würzburg. Die dort erhaltenen Ergebnisse mussten wiederum mit den Akten der Kinderkliniken abgeglichen werden.

Die Möglichkeit, erkrankte Patienten zu übersehen und nicht in diese Studie mit einzubeziehen, konnte durch die Überprüfung und Informationsgewinnung von verschiedenen Seiten aus minimiert, jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden.

1.3 Zuverlässigkeit der erhobenen Daten

Die Datenerhebung stützte sich vor allem auf die untersuchten Patientenakten der betroffenen Patienten in den verschiedenen Kliniken / Instituten.

Die Daten zu dem jeweilig genauen Erkrankungszeitpunkt, dem Geburtsdatum, den anthropomorphen Daten, den Laborwerten, dem mikrobiologischen / histopathologischen Erregernachweis, den Ergebnissen der Resistenztestung sowie zu dem therapeutischen Vorgehen sind als zuverlässig einzuschätzen.

Mögliche Fehlerquellen verstecken sich vor allem in der individuellen Beurteilung der klinischen Präsentation, Ablesung der Ergebnisse des GT10-Testes sowie in der sonographischen bzw. röntgenologischen Befundung, da diese Ergebnisse alle stark vom Erfahrungsschatz des jeweiligen Untersuchers abhängig sind. Die Tatsache, dass alle Patienten allerdings von mindestens einem erfahrenen Arzt untersucht wurden, lässt die Bezeichnung der erhobenen Daten als verlässlich dennoch durchaus zu.

2. Studienergebnisse

Infektionen durch nichttuberkulöse Umweltmykobakterien (NTM) zeigen sich bei immunkompetenten Kindern am häufigsten in Form einer zervikofazialen Lymphknotenentzündung²³. Diese Erkrankung scheint, wie in der Literatur beschrieben, in den letzten Jahrzehnten immer öfter aufzutreten^{11, 12, 24-26}.

In der Bundesrepublik Deutschland gibt es bis zum heutigen Zeitpunkt nur zwei retrospektive Studien, die versuchen, Häufigkeit, Risikofaktoren und Eigenheiten von MOTT-Lymphadenitiserkrankungen bei betroffenen Kindern in Deutschland näher zu beleuchten. Diese bundesweiten Erhebungen, wie sie z.B. von Knuf et al.²⁷ in Zusammenarbeit mit dem „Nationalen Referenzzentrum für Mykobakterien“ in Borstel, oder Mitarbeitern von Haas im Rahmen der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) in Düsseldorf anonymisiert durchgeführt wurden, geben lediglich grobe Anhaltspunkte, um die Inzidenz dieser Erkrankung für Deutschland abzuschätzen. (Die geschätzte Inzidenz der durch NTM verursachten zervikalen Lymphadenitiden für Deutschland wird demnach mit 0,9 Fällen pro 100.000 Kinder angegeben²⁸). Regionale Unterschiede bleiben hierbei genauso unberücksichtigt, wie eine ausführlichere Untersuchung von Risikofaktoren, diagnostischen Maßnahmen und

Therapiestrategien. Dies ist natürlich dadurch bedingt, dass diese Erhebungseinheiten ihre Ergebnisse durch die Versendung von Fragebögen an alle Kinderkliniken in Deutschland erhalten. Die relativ geringe Rücklaufquote schränkt den Informationswert allerdings erheblich ein.

Da die vorliegende Studie alle an einer MOTT-Lymphadenitis erkrankten Kinder in Würzburg und Umgebung erfasst, ist gerade aus den oben genannten Gründen eine intensive Diskussion der Ergebnisse notwendig.

2.1 Zeitlicher Verlauf, jahreszeitliche Häufung

Der zeitliche Verlauf der MOTT-Lymphadenitiden in Würzburg in den Jahren 1991 – 2004 ist in Abbildung 3 zu sehen. Man erkennt, dass in den Jahren 1991 – 1998 im Durchschnitt 5 Patienten pro 2 Jahre (Streubreite: 4 – 6) an einer Lymphadenitis erkranken, während sich die Häufigkeit in den Jahren 1999 – 2004 auf zehn Fälle pro 2 Jahre (Streubreite: 9 – 11) verdoppelt. Die Diagnose einer MOTT-Lymphadenitis wird also in den letzten Jahren vermehrt gestellt. Ursachen für dieses gehäufte Auftreten von nichttuberkulösen mykobakteriellen Infektionen umfassen einerseits eine gesteigerte Aufmerksamkeit durch das ärztliche Fachpersonal, ein sich veränderndes ökologisches Gleichgewicht²⁹ (z.B. das gesteigerte Auftreten von *M. avium* im Vergleich zum immer selteneren Auftreten von *M. scrofulaceum* durch die Wasserchloridierung³⁰) und somit die Entstehung von neuen ökologischen Nischen. Außerdem scheint es in Nordeuropa durch die sinkende Inzidenz und Prävalenz von Infektionen durch *M. tuberculosis* und den Wegfall der BCG-Impfung zu mehr nichttuberkulösen mykobakteriellen Infektionen aufgrund einer geringen kollateralen Immunität zu kommen³¹.

Unterfranken, wozu Würzburg gehört, ist eine Region mit einer ausgesprochen niedrigen Tuberkuloseinzidenz und -prävalenz. Es ist in diesen Zusammenhang bemerkenswert, dass in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg im Zeitraum 1991 – 2004 nur 9 Tuberkulosefälle auftraten. Darunter befindet sich ein einziger Fall von tuberkulöser Lymphadenitis (siehe

Fallbericht Nr. 3, Seite 70). Dieser kleinen Fallzahl stehen immerhin 50 Fälle von MOTT-Lymphadenitis gegenüber.

Möglicherweise wird die MOTT-Lymphadenitis wegen mangelnder klinischer Erfahrung oder wegen der oft symptomarmen Verläufe auch heutzutage immer noch unterdiagnostiziert^{32 33}. Auch andere MOTT-Manifestationsformen, neben der am häufigsten auftretenden zervikalen Lymphknotenbeteiligung, entziehen sich oft der klinischen Untersuchung und werden deshalb auch deutlich weniger häufig diagnostiziert^{34 35 36}.

Bezüglich einer jahreszeitlichen Häufung, ergab die Auswertung der Ergebnisse dieser Studie, dass sich die größte Zahl der berichteten Fälle von MOTT-Lymphadenitis im Frühling und im Winter ereignete (Abbildung 4). Hierbei handelt es sich um die Erkrankungszeitpunkte und nicht um die Zeitpunkte der Infektion. (Die Inkubationszeit einer MOTT-Infektion ist nicht bekannt).

Eine große Studie aus dem Jahr 1995 von Wolinsky et al¹⁶, in der 105 Kinder mit nichttuberkulöser mykobakterieller Lymphadenitis untersucht wurden, kam ebenfalls zu dem gleichen Ergebnis. Auch Panesar et al.³⁷ beschrieben, dass sich bei ihren Patienten 68 % der MOTT-Lymphadenitiden im Winter und Frühling ereigneten. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass die gesteigerte Infekthäufung im Winter und Frühling durch die Schädigung der natürlichen Schleimhautbarriere und Schwächung der immunologischen Abwehr, nichttuberkulösen Mykobakterien eine Invasion im Bereich des oberen (und unteren) Respirationstraktes oder der Konjunktiven erleichtert.

2.2 Geschlechtsverteilung

Diese Studie zeigte eine signifikante Mädchenwendigkeit in der Gruppe der untersuchten erkrankten Kinder (Abbildung 5).

Die Ursache, warum Mädchen im Gegensatz zu Jungen häufiger an einer MOTT-Lymphadenitis erkranken, ist unbekannt. In der Literatur werden ebenfalls häufigere Erkrankungszahlen von weiblichen Patienten beschrieben^{16 13, 20, 38-41 42}. Ausnahmen bilden

die Studie von Pumberger et al.²¹ aus dem Jahre 2004, in der eine genau gleich große Erkrankungshäufigkeit für Jungen und Mädchen beschrieben wurde und die Studien von Kanlikama et al.⁴³ sowie von Chao et al.⁴⁴, in denen eine höhere Erkrankungszahl unter den männlichen Patienten auffiel. Die beiden letztgenannten Studien umfassten allerdings Patienten im Alter von 3 – 75 Jahren (Kanlikama et al.⁴³) bzw. von 3 – 63 Jahren (Chao et al.⁴⁴). Die Ergebnisse der beiden Studien kann man nicht mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie vergleichen, weil hier ausschließlich pädiatrische Patienten untersucht wurden.

Der Grund für die Überrepräsentanz der Mädchen ist nicht bekannt.

2.3 Alter bei Erkrankungsbeginn

Das Alter der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten war im Durchschnitt bei den weiblichen Patienten um 0,5 Jahre geringer als bei den männlichen Patienten (Abbildung 6). Der Großteil der weiblichen und männlichen Patienten erkrankte im Alter zwischen einem und fünf Jahren, nur 9,8 % erkrankten vor dem ersten und nur 7,8 % nach dem fünften Lebensjahr. Die Ergebnisse zeigen, dass die MOTT-Lymphadenitis eine „Kleinkinderkrankung“ ist^{7, 16, 45, 46}. In einem Großteil der durchgeführten Studien wird beschrieben, dass die größte Wahrscheinlichkeit, an einer MOTT-Lymphadenitis zu erkranken, zwischen einem und fünf Jahren liegt⁴⁷⁻⁴⁹, was sich mit den hier beschriebenen Ergebnissen deckt. Die Untersuchungen von Saggese et al.⁵⁰ sowie von Evans et al.⁵¹ sind die einzigen Studien, die ein höheres durchschnittliches Alter von 5,5 bzw. 4,86 Jahren angeben.

Die MOTT-Lymphadenitis ist vermutlich dadurch eine „Kleinkinderkrankung“, da Kinder in dieser Altersgruppe einerseits häufig an Infektionen der oberen Atemwege erkranken, was die Mukosabarriere herabsetzt (siehe Punkt 2.2) und andererseits beim Spielen häufig mit Naturstoffen (wie z.B. Erde und Sand) in engen Kontakt kommen, in denen ubiquitäre

Mykobakterien vorkommen. Auch der Kontakt zu Haustieren ist in diesem Alter besonders ausgeprägt.

Warum Mädchen im Vergleich zu Jungen in einem früheren Alter erkranken, ist ebenfalls unklar.

2.4 Geburtsgewicht und Geburtsgewicht und aktuelle Größen- bzw. Gewichts-Perzentilen

In Abbildung 7 und 8 und in Tabelle 6 sind die Geburtsgewichte und die Größen- und Gewichts-Perzentilen der Patienten bei Erkrankungsbeginn dargestellt.

Die Auswertung zeigt, dass die verschiedenen Geburtsgewichte der Patienten normal verteilt sind. Somit ergibt sich kein Hinweis auf einen begünstigenden Faktor. Die Unterschiede in den Perzentilen zwischen den männlichen und weiblichen Patienten zeigen jedoch eindeutig, dass Mädchen im Durchschnitt signifikant schwerer und größer waren als Jungen. Da die Parameter in der Literatur bis jetzt nicht berücksichtigt wurden, gibt es keine vergleichbaren Daten. Über die Bedeutung dieser Ergebnisse kann folglich keine Aussage gemacht werden.

2.5 Risikofaktoren und andere prädisponierende Faktoren

Ein großer Schritt zum besseren Verständnis der Pathogenese der Lymphadenitis colli durch Umweltmykobakterien wäre die Identifizierung von Risikofaktoren. O'Brien et al.⁵² aus Australien beschrieben im Jahre 2000, dass sich nach Auswertung ihrer Ergebnisse keine nennenswerten Risikofaktoren fänden. Da es jedoch große regionale Unterschiede im Auftreten von MOTT-Lymphadenitiden gibt, und in dieser Studie der Blick auf bisher noch nicht untersuchte Faktoren gerichtet wurde, sollen die Ergebnisse hier diskutiert werden.

Nur bei einer Patientin konnte ein Risikofaktor identifiziert werden: und zwar eine cystische Fibrose als Grundkrankheit. Alle anderen Patienten dieser Studie sind aufgrund ihrer Vorgeschichte als immunkompetent zu bezeichnen, obwohl eine genaue immunologische Abklärung nicht erfolgte. Diese halten wir auch nicht für erforderlich; insbesondere ist es bei lokalisierten MOTT-Infektionen nicht notwendig, nach den (sehr seltenen) genetischen Defekten der IL-12/IFN- γ -Rezeptorachse zu suchen.

In einer kürzlich publizierten Arbeit von Nylen und Mitarbeitern¹⁰ wurden die hauptsächlichen Lymphozytensubpopulationen einschließlich der Aktivierungs- und Differenzierungsmarker bei 24 Kleinkindern mit nekrotisierender MOTT-Lymphadenitis untersucht. Die Ergebnisse lagen ausnahmslos im Bereich der altersentsprechenden Norm. Allerdings war in der Patientengruppe die Interferon- γ -Sekretion nach Stimulation mit Candida-Antigen und Concanavalin A gegenüber der gesunden Kontrollgruppe erniedrigt, während nach PPD (purified protein derivative) keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestanden. Ob dieses Ergebnis eine Bedeutung für die Pathogenese der MOTT-Lymphadenitis hat, ist fraglich. Unseres Erachtens sind es bisher völlig gesunde Kleinkinder, die an einer nichttuberkulösen mykobakteriellen Lymphadenitis erkranken.

Dies berichteten bereits Dunne et al.⁵³ im Jahre 2003, Lopez-Calleja et al.⁵⁴ 2004, Shimizu et al.⁵⁵ 1999 sowie Fleisch et al.⁵⁶ im Jahre 1997.

Da nichttuberkulöse Mykobakterien ubiquitär verbreitete Saprophyten sind, die sich in Wasserreservoirs, im Bodenreich sowie im Staub nachweisen lassen, und vor allem auch in Lebensmitteln vorkommen können, wird vermutet, dass das Eindringen der Bakterien über die Schleimhäute des oberen Respirationstraktes erfolgt^{12,22}. Eine Infektion der oberen Luftwege würde möglicherweise die Überwindung der Mukosabarriere durch NTM erleichtern. Deshalb wurde bei den Patienten dieser Studie eine genaue Infektionsanamnese in den letzten 4 -6 Wochen vor Diagnose der MOTT-Lymphadenitis erhoben. Es zeigte sich, dass bei insgesamt 68 % (34/50) eine Infektion vorlag. Eine aktuelle Untersuchung von Tröbs et al.⁵⁷ aus dem Jahr 2003 konnte bei 15 von 38 Patienten (39 %) eine Assoziation zwischen einer Infektion der oberen Luftwege und der Entwicklung einer MOTT-Lymphadenitis feststellen.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen (Abbildung 9), dass unter den aufgetretenen Infektionen eine Bronchitis mit 65 % am häufigsten vorlag.

Ein weiteres interessantes Ergebnis dieser Studie ist, dass die untersuchten Patienten im Vergleich zu einer bundesdeutschen Referenzgruppe im Durchschnitt mehr Kontakte zu Haustieren hatten. Es ist bekannt, dass NTM auch bei verschiedenen Tierspezies vorkommen (z.B. Vögeln, Hunden, Katzen, Schweinen u.a.). Nach heutiger Lehrmeinung ist im Gegensatz zu *M. tuberculosis* eine Übertragung von Mensch zu Mensch bei ubiquitären Mykobakterien nicht anzunehmen^{26, 3, 58, 59} und es wird eine Übertragung von Tier auf den Menschen als unwahrscheinlich angesehen^{60, 61, 62, 63}. Diese Hypothese ist jedoch wissenschaftlich bisher weder widerlegt noch bestätigt worden.

2.6 Klinische Präsentationen

Die klinischen Symptome, die bei den untersuchten Patienten auftraten, sind in Abbildung 13 dargestellt. Nur bei insgesamt sieben von 50 Patienten kam es zu Fieber, nur bei zwei Patienten zu Temperaturen von $> 38,5^{\circ}\text{C}$. Die Entzündungsparameter (CRP, Leukozyten, BSG) waren in den allermeisten Fällen nicht erhöht. Diese Befunde stimmen mit den Ergebnissen von Knuf et al.²⁷ überein. Im Gegensatz zu Studienergebnissen von Panesar et al.³⁷, in denen von einer kompletten Schmerzfreiheit aller Patienten berichtet wurde, zeigt unsere Studie, dass Schmerzen bei insgesamt 36 % der Patienten auftraten. Die am häufigsten befallenen Lymphknotengruppen waren die zervikalen und submandibulären³⁷. Es ist bekannt, dass eine Lymphadenitis colli typischerweise auf eine Seite beschränkt bleibt^{7, 21, 27, 35, 10, 64}, was sich bei den untersuchten Patienten in dieser Studie ebenfalls bestätigte (Tabelle 7). Am häufigsten wurde ein palpatorisch vergrößerter Lymphknoten gefunden, seltener zwei oder drei (Abbildung 12).

In insgesamt 8 der untersuchten Fälle kam es im Rahmen der Lymphadenitis colli zu einer direkten Beteiligung von Speicheldrüsen, wobei siebenmal die Glandula parotis und einmal die Glandula submandibularis befallen waren. Die Literaturrecherche bestätigt, dass eine

Speicheldrüsenbeteiligung bei MOTT-Lymphadenitis möglich, wenn auch im Vergleich zu einem solitären Lymphknotenbefall als eher selten anzusehen ist⁶⁵⁻⁶⁷.

Das Problem, das sich bei der Diagnose einer möglichen Parotisbeteiligung ergibt, besteht darin, dass es oft unmöglich ist, zwischen einem primären Lymphfollikelbefall in der Parotis selbst und einer direkten Beteiligung des Speicheldrüsenepithels zu unterscheiden. Es wird angenommen, dass wegen dieser Problematik oft Fehldiagnosen gestellt werden, und dass in manchen Fällen die Differenzierung nur noch durch histopathologische Aufarbeitung nach kompletter Exstirpation möglich ist.

2.7 Erregerspektrum

Der am häufigsten in der Literatur beschriebene Erreger einer MOTT-Lymphadenitis ist heutzutage *M. avium*^{20,68}. Entweder alleine oder zusammen mit *M. intracellulare* im sogenannten MAI-Komplex scheint dieser Erreger vor allem ab den 90er Jahren mit steigender Häufigkeit bei Kindern eine Lymphadenitis colli zu verursachen. Ein Wechsel der Erregerhäufigkeiten wurde von Wolinsky et al.¹⁶ 1995 beschrieben. Demnach wurde *M. scrofulaceum* in den Jahren 1958 – 1978 als häufigster Erreger gefunden, während ab dem Jahr 1979 *M. avium* am zahlreichsten als Verursacher einer MOTT-Lymphadenitis isoliert werden konnte. Gleichzeitig nahm das Vorkommen von *M. scrofulaceum* stark ab.

Auch in der Würzburger Studiengruppe war *M. avium* der bei weiten häufigste Erreger (Abbildung 14). Die Isolierungsrate betrug 59 % für *M. avium* alleine, und 65 % für den MAI-Komplex. In Einklang mit der Literatur konnte in dieser Studie nur bei einem Patienten *M. scrofulaceum* als Erreger isoliert werden. In den letzten Jahren wurden jedoch auch vermehrt andere MOTT-Spezies beschrieben, deren Anzahl und Auftreten im zunehmenden Maße praktische Bedeutung erlangt. Zu diesen Subtypen gehören *M. heidelbergensis*, beschrieben von Haas et al.⁶⁹ im Jahre 1997, *M. kansasii*, *M. interjectum* entdeckt von De Baere et al.⁷⁰ im Jahre 2001, *M. szulgai* sowie *M. gordonae*.

Ein weiterer relativ häufiger Erreger in dieser Studie war *M. malmoense*, der zuerst von Schröder et al. ⁷¹ im Jahre 1977 beschrieben wurde. Dieser langsam wachsende, nicht-photochromogene Keim scheint in den letzten Jahrzehnten vor allem in Nord- und Mitteleuropa vermehrt aufzutreten. Neben disseminierten Infektionen bei abwehrgeschwächten Patienten, wird besonders die Lymphknoteninfektion durch *M. malmoense* in letzter Zeit in zunehmenden Maße diagnostiziert ⁷².

2.8 Diagnostische Maßnahmen

Das Ziel der Beurteilung der verschiedenen diagnostischen Maßnahmen bei MOTT-Lymphadenitis ist, die Effizienz der Diagnosestellung bei MOTT-Infektionen zu verbessern. Eine sonographische Bildgebung wurde bei allen Patienten in dieser Studie veranlasst (Tabelle 9). Dabei wurden primär die entzündlich veränderten Lymphknoten beurteilt. Durch die Sonographie konnte Auskunft über Größe, Lokalisation und Einschmelzungen der einzelnen Lymphknotenstationen gegeben werden. Die Auswertung der in dieser Studie gewonnenen Daten zeigt, dass bei fast allen Kindern die entzündlich veränderte Größe der Lymphknoten sonographisch größer als 1 cm erschien. Weiterhin konnten fortgeschrittene Entzündungsstadien, die sich durch Fistelungen oder Einschmelzungen darstellen, diagnostiziert werden. Obwohl der Nutzen der Sonographie zur Differenzierung der verschiedenen infektiösen Lymphadenitiden eher gering ist, ist der Nutzen zur Unterscheidung einer malignen von einer infektiösen Lymphadenitis mit einer hohen Spezifität und Sensitivität als gut anzusehen. In letzter Zeit wurde durch die vermehrte Anwendung der Doppler-Sonographie die Abgrenzung der infektiösen *versus* malignen Lymphknotenschwellung noch weiter verbessert. Bei einer nichttuberkulösen Lymphadenitis stellen sich die Lymphknoten sonographisch typischerweise dar mit einer unscharfen Begrenzung, zystischen Nekrosen, entzündungsbedingter Ödembildung angrenzenden Gewebes, Einschmelzungen mehrerer Lymphknoten sowie nekrosebedingter Verdrängung der hilären Gefäße. Ein weiterer Vorteil der Sonographie ist die schnelle und unkomplizierte Verfügbarkeit, die Nicht-Invasivität und die fehlende Strahlenbelastung.

Eine weitere bildgebende Methode, die sich gut zur Differenzierung von MOTT-Lymphadenitiden und anderen bakteriellen Lymphadenitiden eignen soll, ist laut Hazra et al. die Durchführung einer Kontrast-verstärkten axialen CT-Aufnahme²⁰. Die Autoren beschrieben in ihrer Studie, dass sich in allen Fällen die betroffenen Lymphknoten als ringförmige enhancing Läsionen darstellten, in deren Umgebung wenig inflammatorische Reaktionen des subkutanen Fettgewebes zu sehen waren. Diese radiologischen Untersuchungen wurden allerdings bei den Patienten in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt. Vor allem in der Kinderheilkunde ist aufgrund der enormen Strahlenbelastung einer Computertomographie bei Lymphadenitis weiterhin zunächst nicht-invasiven Methoden der Vorzug zu geben. Außerdem gehört zur Diagnostik bei v.a. MOTT-Lymphadenitis auf jeden Fall ein Röntgen-Thorax-Bild, um nicht kleine pulmonale, Tb-verdächtige Veränderungen zu übersehen.

Zur Diagnostik einer MOTT-Lymphadenitis gehört insbesondere auch die Tuberkulindiagnostik. Standard ist der streng intrakutan zu applizierende Mendel-Mantoux-Test (GT10-Test) mit quantitativer Ablesung der Induration nach 72 Stunden. Prinzip des Testes ist eine zelluläre Immunantwort vom Typ der verzögerten Hypersensitivität auf iatrogen zugeführte Proteine (PPD = purified protein derivative, ein Antigengemisch von *M. tuberculosis*).

Durch die mehr oder minder starken antigenen Kreuzreaktionen zwischen *M. tuberculosis* und nichttuberkulösen Mykobakterien (MOTT) hat der Tuberkulintest v.a. in Ländern mit einer niedrigen Tuberkuloseinzidenz und –prävalenz nur eine geringe Spezifität. Durch setzen von „cut-offs“ ist versucht worden, zwischen MOTT- und Tbc-Lymphadenitis zu differenzieren. Nach Margileth und Mitarbeitern⁷³ soll eine Starkreaktion von > 15 mm mehr für eine Tuberkuloseinfektion sprechen, wohingegen bei MOTT-Infektionen eher Indurationen von 5 – 15 mm zu erwarten sind. Nach unseren Ergebnissen würden wir hier zur Vorsicht raten, da immerhin bei zwei nachgewiesenen MOTT-Lymphadenitiden eine Starkreaktion von > 15 mm beobachtet wurde. Ein Ausweg aus diesem Dilemma wäre die Anwendung von sog. Selektinen, Hauttestreagenzien aus nichttuberkulösen Mykobakterien, wie z.B. *M. avium*. Selektine werden aber mittlerweile nicht mehr hergestellt, sodass diese Möglichkeit entfällt.

Eine sichere Unterscheidung zwischen Tuberkulose und MOTT-Infektion in einem Tuberkulose-Niedrigprävalenzland wie Deutschland ist nur durch den Interferon-Test möglich. Dieser Test macht sich die Interferon- γ -Produktion durch CD4-Zellen nach *in vitro* Stimulation durch spezifische Antigene zunutze. Eine Weiterentwicklung des QuantiFERON-TB-Tests ist der QuantiFERON-TB-Gold-Test. Dieser wird in Europa von der Firma Cellestis mit Sitz in Darmstadt, Deutschland vertrieben. Bei dieser Weiterentwicklung werden als stimulierende Antigene spezifische Peptide, die die Aminosäuresequenz der Proteine der region of difference 1-Region (RD1) besitzen (ESAT-6; early secreted antigenic target 6 kD protein und CPF-10; culture filtrate protein 10) verwendet. Die neueren modifizierte Tests, die durch die spezifische Antigene erweitert wurden, welche in atypischen Mykobakterien nicht vorhanden sind, scheinen eine gute Sensitivität und Spezifität zu haben⁷⁴⁻⁷⁶. Spezifische RD1-Antigene sind in Umweltmykobakterien eigentlich nicht vorhanden. Dennoch konnten Gene, die für diese spezifischen Antigene kodieren, in einigen MOTT-Spezies (*M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*) nachgewiesen werden⁷⁷. Somit ist die T-Zell-vermittelte Antwort auf den QuantiFERON-TB-Gold-Test nicht automatisch spezifisch für eine *M. tuberculosis*-Infektion.

Ein fester Bestandteil zum Beweis einer MOTT-Infektion ist und bleibt deshalb der kulturelle Nachweis. Dies wird anschaulich im Fallbericht Nr.3 im Anhang verdeutlicht. Der Fall des 7-jährigen Mädchens zeigt, dass eine Erregeridentifizierung zur korrekten Diagnosestellung zwingend erforderlich ist. Es ist allerdings zu bedenken, dass es relativ lange dauern kann, besonders bei langsam-wachsenden Mykobakterienspezies wie z.B. *M. malmoense*, bis ein Ergebnis feststeht. Es gibt auch MOTT-Subtypen, die sich bisher noch nicht anzüchten lassen. Problematisch sind paucibacilläre Lymphadenitiden. Hier liegen nur sehr wenige Keime vor, sodass ein Erregernachweis oder Amplifikationstechniken zur Sequenzierung des 16S RNA-Gens versagen. In der Literatur wird über Isolationsraten von 50 – 75 % berichtet²¹. In dieser Studie wurden sogar Isolationsraten von 92 % erreicht. Zu den Verfahren, die das Warten auf die Diagnose deutlich verkürzen können, indem sie schnelle Ergebnisse liefern und gleichzeitig sensitiver sein sollen, zählen Nukleinsäureamplifikationsverfahren wie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR)^{78, 79}. Als

Mittel der ersten Wahl wird in der Leitlinie vom Forschungszentrum Borstel, Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien aus dem Jahre 1999 allerdings immer noch die kulturell Anzucht empfohlen, während Methoden wie die PCR eher als ergänzende Maßnahmen verwendet werden sollen ¹⁷.

2.9 Therapiemodalitäten

Die therapeutischen Optionen einer MOTT-Lymphadenitis umfassen ein primär operatives Vorgehen, eine primär konservative antibiotische Therapie oder eine Kombination aus beiden.

In 40 Fällen dieser Studie wurden operative Maßnahmen ergriffen, in 30 Fällen eine vollständige Lymphknotenexstirpation und in 10 Fällen eine Inzision und Drainage des betroffenen Wundgebietes. In der Literatur ist bereits bekannt, dass eine Inzision und Drainage meist keine befriedigenden Ergebnisse liefert und es in der Folge häufig bereits nach kurzer Zeit zu einem Rezidiv kommt ^{21, 40, 80}. Die vollständige Exstirpation wird von vielen Autoren immer noch als die Therapie der Wahl angesehen ^{40, 80-84 49}. Nach den Leitlinien (Evidenzgrad III) der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie ⁸⁵ wird die totale chirurgische Exstirpation der betroffenen Lymphknoten ebenfalls als Methode der Wahl empfohlen, und nur bei komplizierteren Verläufen die ergänzende zusätzliche Antibiotikagabe.

Der große Vorteil der vollständigen Exstirpation, zusätzlich zu den therapeutischen Resultaten, ist vor allem, dass eine gleichzeitige Sicherung der Diagnose durch kulturelle Erregeranzüchtung und histopathologische Untersuchung des gewonnenen Lymphknotenmaterials möglich ist. Die oben erwähnten positiven Bewertungen der vollständigen Exstirpation werden durch die Ergebnisse dieser Studie weiter gefestigt (Tabelle 11). Mit einer Erfolgsquote von 80 % war die vollständige Exstirpation bei den behandelten Patienten das erfolgsversprechendste Verfahren. Die Inzision und Drainage, die oft bei besonders schwierigen Operationsverhältnissen und bei gegebener Gefahr der

Schädigung von Ästen des N. facialis angewandt wird, hat sich mit einer Rezidivrate von 80 % als nicht erfolgsversprechend herausgestellt.

Bezüglich des Stellenwertes einer alleinigen antibiotischen Therapie werden in der Literatur verschiedene Meinungen vertreten. Pumberger et al.²¹ beschrieben im Jahre 2004, dass eine konservative antibakterielle Kombinationstherapie wegen möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen und prolongierter Heilungszeiten nur für besondere Fälle reserviert bleiben sollte. Andere Studienergebnisse berichten über positive Ergebnisse einer antibakterieller Therapie bei MOTT-Lymphadenitiden⁸⁶⁻⁸⁸. In einer Untersuchung von Hazra et al.²⁰ ergaben sich komplette Heilungsraten unter alleiniger Makrolidmedikation von 50 %.

Die Ergebnisse dieser Studie bezüglich des Erfolges einer Antibiotikabehandlung fallen positiv aus, auch wenn zu bedenken ist, dass die Fallzahl niedrig ist (Abbildung 16). Mit einer Erfolgsquote von 60 % zeigt sich die alleinige konservative Antibiotikatherapie in unserem Studienkollektiv (mit geringen Fallzahlen) als vielversprechende Therapie einer MOTT-Lymphadenitis. Die kombinierte Therapie mittels operativer Exzision und gleichzeitiger Antibiotikagabe erzielt vergleichbare Ergebnisse (60 % Heilung). Dieses Regime hat jedoch den großen Vorteil, dass die Gewebeentnahme zur kulturellen Anzucht möglich ist und somit eine sichere Diagnose gestellt werden kann.

Es lässt sich bezüglich der verschiedenen Therapieoptionen festhalten, dass diese Studie die gute Wirksamkeit der operativen kompletten Exstirpation von betroffenen Lymphknoten untermauert. Die Methode der Inzision und Drainage hat sich aufgrund der großen Rezidivhäufigkeit als nicht empfehlenswert herausgestellt. Eine antibiotische Therapie hat bei den untersuchten Kindern in diesem Kollektiv erfolgsversprechende Ergebnisse geliefert, wobei sich das kombinierte Regime bestehend aus vollständiger Exstirpation und gleichzeitiger Antibiotikagabe im Vergleich zu der alleinigen konservativen Antibiotikatherapie als genauso wirkungsvoll präsentierte.

Autor	Zeitraum	Fallzahl	Erreger	Therapie	empfohlene Therapie
Knuf et al. ²⁷	1985 - 1994	51	überwieg. MAI	VE(7), AB(8)	VE
Tunkel et al. ⁴⁰	1991 - 1998	25	MAI(21);MC(1); MX(1)	VE(14), I&D(11)	VE
Berger et al. ⁸⁹	1993 - 1995	8	überwieg. MAI	VE + AB	VE + AB
Clark et al. ⁸³	1989 - 1993	17	MAI(13), MM(1),MC(1)	VE(5), I&D(11), AB(10)	VE + AB
Losurdo et al. ³⁸	1992 - 1996	7	MAI(5), MK(2)	AB(7)	AB
Maltezou et al. ⁶⁸	1982 - 1997	47	MAI(33), MK(3)	VE(40), I&D(5), AB	VE
Suskind et al. ⁹⁰	10 Jahre	67		VE	VE
O`Brien et al. ⁵²	1989 - 1997	4	überwieg. MAI	VE	VE
Pumberger et al. ²¹	4 Jahre	16	MAI(14), MM(1)	VE, AB	VE
Hazra et al. ²⁰	1996 - 1997	19	überwieg. MAI	VE(15), AB(10)	VE, AB
vorliegende Studie	1991 - 2004	51	MAI(30), MM(4), MK(1), MI(1), MH(1), MG(1), MSC(1), MSZ(1)	VE(30), I&D(10), VE+AB(6), AB(5)	VE, VE+AB

Tabelle 22: Therapie bei Lymphadenitis colli durch atypische Mykobakterien, eine Übersicht

VE = vollständige Exstirpation; I&D = Inzision & Drainage; AB = Antibiotikatherapie; MAI = M. avium-intracellulare-Komplex; MC = M. chelonae; MX = M. xenopi; MM = M. malmoense; MK = M. kansasii; MI = M. interjectum; MH = M. heidelbergensis; MG = M. gordonae; MSC = M. scrofulaceum; MSZ = M. szulgai.

Die verschriebenen Antibiotika umfassten Clarithromycin, Rifabutin, Rifampicin, Protionamid und Ethambutol. Zum Großteil wurde eine Kombination aus je zwei verschiedenen Medikamenten angewandt, wobei das Makrolid Clarithromycin am häufigsten verschrieben wurde.

Empfindlichkeitstestungen der einzelnen Medikamente ergaben für die Würzburger Isolate die beste Wirksamkeit für Protionamid, Rifabutin, Ethambutol und Clarithromycin (Abbildung 19). Aufgrund bekannter, oft differierender *In-vitro*- und *In-vivo*-Wirksamkeiten ist noch nicht vollständig geklärt, inwieweit die Ergebnisse der Empfindlichkeitstestung übertragbar sind ⁹¹. Falls eine konservative antibakterielle Therapie bei einer MOTT-Lymphadenitis durchgeführt werden soll, werden von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) aktuell die Kombinationstherapie bestehend aus einem

Makrolid + Rifampicin empfohlen. Rifabutin sollte nur in Ausnahmefällen verabreicht werden, da es erstens im Kindesalter zurzeit nicht zugelassen ist und außerdem ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil (hohe Hepato- und Myelotoxizität, Gefahr der Uveitis) hat. Die Therapiedauer sollte entsprechend dem klinischen Verlauf zwischen 6 – 12 Monaten betragen.

Die Frage nach der besten Therapie, die die höchsten Heilungsquoten und die besten kosmetischen Ergebnisse liefert, kann derzeit nicht komplett geklärt werden. Einige Patienten wurden möglicherweise auch übertherapiert. Hier wäre eine alleinige antibakterielle Therapie evtl. ausreichend, insbesondere wenn noch keine Hautinfiltration und Einschmelzung vorliegt. Für diese Fragestellungen würde es sich anbieten, eine prospektive randomisierte klinische Studie durchzuführen, die allerdings wegen der relativen Seltenheit von MOTT-Lymphadenitiden aufwendig durchzuführen und kostspielig wäre. Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Studie sowie der Literaturrecherchen kann man letztendlich festhalten, dass die Therapie einer MOTT-Lymphadenitis individuell erfolgen sollte. Unter anderem sollten mögliche Verletzungen von Ästen des N. facialis, kosmetische Ergebnisse, Fortschreiten der Entzündung sowie Operationsverhältnisse berücksichtigt werden. Wichtig ist in diesem Zusammenhang die Aufklärung der Eltern über einen oft protrahierten Verlauf sowie Rezidive.

Im Hinblick auf eine wünschenswerte minimal-invasive Therapie, insbesondere bei Kindern, gilt es in zukünftigen Studien, die Wirksamkeit von antibiotischen Therapieprotokollen weiter zu optimieren.

F Kasuistiken

1. 1. Fall

1.1 Anamnese

Ein 3 ½ -jähriges Mädchen wurde zur Abklärung einer seit 2 Monaten bestehenden Raumforderung links submandibulär in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg vorgestellt. Die vorherige kindliche Entwicklung verlief normal. Bei Aufnahme bestand keine erhöhte Körpertemperatur, allerdings zeigte sich eine diskrete Rötung über dem vergrößerten Lymphknotengebiet submandibulär, und es wurden Schmerzen angegeben. Ein Kontakt zu Tuberkulosekranken bzw. Risikopopulationen wurde verneint.

1.2 Befund

Sonographisch zeigte sich links submandibulär ein auf ca. 2 cm Durchmesser vergrößerter Lymphknoten umgeben von einem Bezirk inhomogener Echogenität, der eine umschriebene Einschmelzung darstellte. Es fielen außerdem eine Überwärmung sowie provozierbare Schmerzen im Gebiet des erkrankten Lymphknotens auf.

Ein angefordertes Blutbild war unauffällig, bei den Laborwerten zeigten sich ein negatives CRP, normale Leberenzyme sowie ein unauffälliger Elektrolythaushalt.

Bei der Aufnahme der Patientin wurde ein Röntgenthoraxbild in zwei Ebenen angefertigt, in dem ein altersentsprechender knöcherner Thorax sowie normal konfigurierte Lungen zu sehen waren.

Der Mendel-Mantoux-Test mit 10 IE gereinigtem Tuberkulin zeigte eine Induration von 10 mm nach 72 Stunden.

In Absprache mit Operateuren der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkranke der Universität Würzburg wurde ein Termin für eine vollständige Exstirpation des betroffenen Lymphknotens zur histologischen Aufarbeitung und kurativen Therapie bei Verdacht auf Lymphadenitis colli durch nichttuberkulöse Mykobakterien vereinbart. Bei schlecht

zugänglicher Lage des Lymphknotens und Gefahr der Schädigung von Ästen des N. facialis konnte jedoch letztendlich nur eine subtotale Submandibulektomie durchgeführt werden. In den ersten postoperativen Tagen fiel eine leichte Ungleichheit der Mundwinkel auf, wahrscheinlich durch Reizung des N. facialis, die allerdings nur temporär und schnell rückläufig war. Ansonsten stellte sich der postoperative Verlauf zunächst komplikationslos dar.

In der mikrobiologischen Untersuchung des exzidierten Lymphknotens konnten mikroskopisch keine säurefesten Stäbchen nachgewiesen werden. Eine Flüssigkultur, die angelegt wurde, bestätigte dann allerdings drei Wochen später die Verdachtsdiagnose einer MOTT-Infektion. Bei dem Erreger handelte es sich um *M. avium*. Eine Empfindlichkeitstestung ergab Wirksamkeiten der Medikamente Clarithromycin, Rifampicin und Protionamid.

Die histopathologische Abklärung erbrachte die Diagnose einer ausgeprägten histiozytär-granulomatösen Lymphadenitis mit vorhandenen ausgedehnten Nekroseherden.

Nach ca. vier Wochen fielen bei einer erneuten Kontrolluntersuchung gelbliche Auflagerungen auf der Narbe auf, die extrem druckempfindlich waren.

Man entschied sich infolge dessen zum Beginn einer kombinierten Antibiotikatherapie mit den Medikamenten Clarithromycin und Rifampicin. Nach weiteren drei Wochen entwickelte das Kind ein stammnahes leicht-juckendes kleinfleckiges makulo-papulöses Exanthem.

Wegen einer wahrscheinlichen, allerdings nicht bewiesenen, Arzneimittelreaktion auf das Makrolid Clarithromycin wurde die Medikation auf Ethambutol (400 mg/d) und Protionamid (125 mg/d) umgestellt. Augenärztliche Kontrollen wegen einer möglichen Optikusatrophie durch Ethambutol erfolgten im Verlauf in regelmäßigen Abständen.

Unter engmaschiger Beobachtung wurde die antibiotische Therapie sechs Monate weitergeführt, bis die Patientin als geheilt aus der ambulanten Betreuung entlassen wurde. Die Nachbeobachtungszeit betrug ungefähr 10 Monaten. Das Kind ist bis jetzt rezidivfrei.

1.3 Diagnose:

Lymphadenitis colli durch Mykobakterien des *M. avium*-Komplexes.

Z.n. subtotaler Resektion

Antimikrobielle Therapie über 6 Monate

2. 2. Fall

2.1 Anamnese

Ein 1 4/12-jähriger Junge wurde wegen einer seit ca. 2 Monaten bestehenden Lymphknotenschwellung zervikal links in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg vorgestellt. Die bisherige frühkindliche Entwicklung war unauffällig. Das Kind hatte alle von der STIKO empfohlenen Impfungen erhalten. Eine BCG-Impfung war nicht erfolgt. Bei der Aufnahme bestanden weder Fieber noch konnte Nachtschweiß, ein Gewichtsverlust oder eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens festgestellt werden. Der Patient hatte laut Eltern in den letzten Monaten allerdings einen „hartnäckigen Schnupfen“. Auch in diesem Fall wurde der Kontakt zu Tuberkulosekranken oder Risikogruppen verneint.

2.2 Befund

Bei der körperlichen Untersuchung wurde links zervikal in Höhe des M. sternocleidomastoideus ein etwa 2 x 1 cm vergrößerter Lymphknoten mit deutlicher Fluktuation palpiert, die Haut erschien an dieser Stelle deutlich gerötet. Der übrige pädiatrische Untersuchungsbefund war altersentsprechend normal. Der Ernährungs- sowie der Allgemeinzustand waren gut.

Die Sonographie zeigte links zervikal vergrößerte Lymphknoten, allerdings ohne Zeichen von Einschmelzung oder Verkalkungen. Der Befund war mit einer Lymphadenitis vereinbar. Das Blutbild inklusive Differenzierung ergab einen normalen Befund. CRP war <1 mg/dl, die BSG war nicht erhöht.

Ein angefertigtes Röntgen-Thoraxbild in zwei Ebenen zeigte einen lokalen Befund vereinbar mit einer Peribronchitis. Der GT10-Test ergab nach 72 Stunden eine Induration von 10 mm. Nach einem HNO-ärztlichen Konsil wurde bei starkem Verdacht auf eine MOTT-Lymphadenitis eine vollständige Exstirpation des betroffenen Lymphknotens in Intubationsnarkose vorgeschlagen. Diese wurde komplikationslos durchgeführt und

gewonnenes Lymphknotenmaterial zum Institut für Hygiene und Mikrobiologie sowie zum Pathologischen Institut der Universität Würzburg zur weiteren Begutachtung geschickt.

Im Operationsmaterial fanden sich mikroskopisch keine säurefesten Stäbchen. Mit Hilfe der Nukleinsäureamplifikationsmethode konnte keine DNA von Mykobakterien aus dem Tuberkulosekomplex nachgewiesen werden. In der Flüssigkultur wurde schließlich der Nachweis von Mykobakterien des M. avium-Komplexes erbracht, die im Antibiogramm sensibel auf Clarithromycin, Rifabutin und Protionamid reagierten.

Die histopathologische Befundung des exstirpierten Lymphknotens ergab eine herdförmig nekrotisierende Entzündung mit Epitheloidzellgranulomen.

Im Verlauf erfolgten regelmäßige Kontrolluntersuchungen, in denen sich ein guter Heilungsprozess zeigte. Ohne zusätzliche antibiotische Therapie blieb der Patient in der bisherigen Nachbeobachtungszeit von drei Jahren rezidivfrei.

2.3 Diagnose:

Lymphadenitis colli durch Mykobakterien des M. avium-Komplexes.

Z.n. totaler Resektion

3. 3. Fall

3.1 Anamnese

Ein sieben jähriges Mädchen stellte sich in der Universitäts-Kinderklinik Würzburg wegen einer seit drei Monaten bestehenden Induration am Hals rechts infraaurikulär vor. Das Mädchen ist das 6. von insgesamt sieben Kindern der Familie. Ursprünglich kommen die Eltern aus dem Kosovo, vor sieben Jahren erfolgte die Umsiedlung nach Deutschland. Bei der Patientin traten bis zum Zeitpunkt der Aufnahme keine schweren Krankheiten auf. Die Geburt sowie die frühkindliche Entwicklung waren normal. Im Alter von einem Monat wurde die Patientin BCG-geimpft. Laut Elternbefragung habe die Patientin in der letzten Zeit keinen erinnerlichen Kontakt zu Tuberkuloseerkrankten gehabt.

3.2 Befund

Die Patientin präsentierte sich bei Aufnahme in gutem Allgemeinzustand und adipösen Ernährungszustand. Gewichtsverlust, Fieber oder Nachtschweiß konnten nicht diagnostiziert werden. Das Blutbild stellte sich als altersentsprechend normal heraus, die Werte für CRP waren $< 1\text{mg/dl}$. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit betrug $18/35\text{ mm n.W.}$. Eine durchgeführte HIV-Testung erbrachte einen negativen Befund.

Sonographisch zeigten sich rechts mit $1,4\text{ cm}$ ein deutlich pathologisch veränderter Lymphknoten am kaudalen Pol der Parotis sowie eine inhomogene Perfusion mit pathologischen Gefäßen vor allem im Randbereich. In der Abdomensonographie waren weder eine Organomegalie noch Hinweise auf Lymphknotenvergrößerungen nachweisbar. Eine kontrastmittelverstärkte kernspintomographische Aufnahme zeigt auf der rechten Seite eine Raumforderung in der Parotisloge mit deutlichem Enhancement.

Im Röntgenthoraxbild konnten keine pathologischen Veränderungen festgestellt werden, insbesondere ergab sich kein Verdacht auf eine tuberkulöse Lungenbeteiligung.

Der GT10-Test zeigte ein hoch-positives Ergebnis mit einer Induration von 18 mm .

Nach stationärer Aufnahme entschied man sich aufgrund des starken Verdachtes auf eine MOTT-Lymphadenitis zu einer kompletten Exstirpation des betroffenen Lymphknotens. Laut Operationsprotokoll befand sich der betroffene Lymphknoten nicht in der Parotis selbst, sondern war lediglich in engem räumlichem Kontakt zu dieser. Die Operation selbst sowie der postoperative Verlauf waren komplikationslos.

Bei der mikrobiologischen Untersuchung konnten Mykobakterien des Tuberkulosekomplexes im untersuchten Lymphknotengewebe nachgewiesen werden. Die Verdachtsdiagnose einer mykobakteriellen Infektion erhärtete sich auch durch die histopathologische Beurteilung des exzidierten Lymphknotens. Hier wurde das Vorliegen einer ausgedehnten, großherdigen granulomatösen Lymphadenitis mit zentralen Nekrosen und dem Nachweis von Langerhans'schen Zellen beschrieben. Aufgrund der nun gesicherten Diagnose einer Lymphknotentuberkulose wurden Antibiotikaempfindlichkeitstestungen durchgeführt, die für alle getesteten Medikamente eine Wirksamkeit beweisen konnten. Es wurde eine antituberkulostatische Therapie mit Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid für zunächst 2 Monate und danach mit Isoniazid und Rifampicin für 5 Monate eingeleitet. Regelmäßige Verlaufskontrollen erbrachten keine Auffälligkeiten bezüglich möglicher Rezidive der Lymphknotentuberkulose. Nach sieben Monaten konnte die antituberkulostatische Therapie erfolgreich beendet werden. Ein erneut angefertigtes Röntgenthoraxbild zeigte keine spezifischen Veränderungen. Nach Therapieende erfolgten weitere Kontrollen und es kam im Verlauf auch nach Therapieende nicht zu einem Rezidiv.

3.3 Diagnose

Lymphknotentuberkulose.

G Zusammenfassung

In dieser Studie wurden Infektionen durch nichttuberkulöse Mykobakterien im Kindesalter an den Kinderkliniken Würzburgs retrospektiv für den Zeitraum 1991 – 2004 ausgewertet. Es konnten 55 Kinder mit einer MOTT-Infektion identifiziert werden, wovon 50 Patienten (91 %) an einer MOTT-Lymphadenitis litten.

Die Tatsache, dass 82,3 % der Patienten im Alter von einem bis fünf Jahren an einer MOTT-Lymphadenitis erkrankten, zeigt, dass es sich primär um eine Erkrankung des Kleinkindesalters handelt. Neben einem charakteristischen Erkrankungsalter wurden weiterhin eine Mädchenwendigkeit sowie ein gehäuftes Auftreten im Frühjahr und Winter festgestellt. Die am häufigsten befallenen Lymphknotengruppen waren submandibulär sowie zervikal lokalisiert. Typischerweise war meist nur ein Lymphknoten auf einer Seite betroffen. Die klinischen Symptome sind weitestgehend unspezifisch. Auch die Blutuntersuchungen bezüglich der Entzündungsparameter waren meist unauffällig. Als diagnostisch wegweisend hat sich die mikrobiologisch-kulturelle Erregeranzucht erwiesen, die vor allem bei Aufarbeitung von exstirpiertem Lymphknotengewebe erfolgsversprechend ist. Die Isolierungsrate betrug insgesamt 92 %. In 65 % konnten Spezies des *M. avium-intracellulare*-Komplexes (MAI) identifiziert werden. Eine Tuberkulintestung (GT10-Test) zeigte am häufigsten eine Indurationsgröße von 10 – 15 mm. Die Testung war bei allen getesteten Patienten positiv. Keiner der Patienten war BCG-geimpft.

Die Therapie der Wahl bei Lymphadenitis colli durch Umweltmykobakterien ist die operative komplette Exstirpation der betroffenen Lymphknoten. Die Heilungsrate in dieser Studie betrug 80 %. Die inkomplette Inzision und Drainage erwies sich als nicht erfolgsversprechend, da es in acht von zehn Fällen zu einem Rezidiv kam. Eine alleinige antibiotische Therapie erreichte Heilungsquoten von 60 %.

Diese Resultate untermauern, dass die vollständige Exstirpation bei kindlichen MOTT-Lymphadenitiden als die Therapie der Wahl anzusehen ist. Falls ein operativer Eingriff sich wegen lokaler Besonderheiten als nicht durchführbar darstellt, ist alternativ eine medikamentöse Therapie gerechtfertigt. Hierbei sollten mindestens zwei Medikamente kombiniert werden (z.B. Clarithromycin + Protionamid/Rifampicin).

G Literaturverzeichnis

1. Pinner M. Atypical fast microorganisms. *Am. Rev. Tuberc.* 1935;32:424-445.
2. Woods GL, Washington JA, 2nd. Mycobacteria other than Mycobacterium tuberculosis: review of microbiologic and clinical aspects. *Rev Infect Dis.* 1987;9:275-294.
3. Wallace R, O'Brien, R, Glassroth J, Raleigh, J, Dutt, A. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142:940-953.
4. Euzéby JP. Approved List of Bacterial Names - Mycobacterium. <http://www.bacterio.cict.fr/m/mycobacterium.html>. 2004.
5. Timpe A, Runyon EH. The relationship of atypical acid-fast bacteria to human disease; a preliminary report. *J Lab Clin Med.* 1954;44:202-209.
6. Runyon EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med Clin North Am.* 1959;43:273-290.
7. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997. Medical Section of the American Lung Association. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:S1-25.
8. Murray HW. Interferon-gamma, the activated macrophage, and host defense against microbial challenge. *Ann Intern Med.* 1988;108:595-608.
9. Holland SM, Eisenstein EM, Kuhns DB, Turner ML, Fleisher TA, Strober W, Gallin JI. Treatment of refractory disseminated nontuberculous mycobacterial infection with interferon gamma. A preliminary report. *N Engl J Med.* 1994;330:1348-1355.

10. Nylen O, Berg-Kelly K, Andersson B. Cervical lymph node infections with non-tuberculous mycobacteria in preschool children: interferon gamma deficiency as a possible cause of clinical infection. *Acta Paediatr.* 2000;89:1322-1325.
11. Falkinham JO, 3rd. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9:177-215.
12. Kuth G, Lamprecht J, Haase G. Cervical lymphadenitis due to mycobacteria other than tuberculosis--an emerging problem in children? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1995;57:36-38.
13. Jackel MC, Witt O, Eber SW, Eiffert H, Laskawi R. [Postoperative antibiotic therapy of cervical lymphadenitis caused by nontuberculous, atypical mycobacteria]. *Laryngorhinootologie.* 1999;78:450-454.
14. Kirschner P, Springer B, Vogel U, Meier A, Wrede A, Kiekenbeck M, Bange FC, Bottger EC. Genotypic identification of mycobacteria by nucleic acid sequence determination: report of a 2-year experience in a clinical laboratory. *J Clin Microbiol.* 1993;31:2882-2889.
15. Edwards U, Rogall T, Blocker H, Emde M, Bottger EC. Isolation and direct complete nucleotide determination of entire genes. Characterization of a gene coding for 16S ribosomal RNA. *Nucleic Acids Res.* 1989;17:7843-7853.
16. Wolinsky E. Mycobacterial lymphadenitis in children: a prospective study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up. *Clin Infect Dis.* 1995;20:954-963.
17. Rüsç-Gerdes S. Moderne Aspekte der Mykobakteriendiagnostik. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz.* 1999;42:713-716.
18. Feinberg J, Fieschi C, Doffinger R, Feinberg M, Leclerc T, Boisson-Dupuis S, Picard C, Bustamante J, Chapgier A, Filipe-Santos O, Ku CL, de Beaucoudrey L, Reichenbach J, Antoni G, Balde R, Alcais A, Casanova JL. Bacillus Calmette Guerin triggers the IL-12/IFN-gamma axis by an IRAK-4- and NEMO-dependent, non-

- cognate interaction between monocytes, NK, and T lymphocytes. *Eur J Immunol.* 2004;34:3276-3284.
19. Remus N, Reichenbach J, Picard C, Rietschel C, Wood P, Lammas D, Kumararatne DS, Casanova JL. Impaired interferon gamma-mediated immunity and susceptibility to mycobacterial infection in childhood. *Pediatr Res.* 2001;50:8-13.
 20. Hazra R, Robson CD, Perez-Atayde AR, Husson RN. Lymphadenitis due to nontuberculous mycobacteria in children: presentation and response to therapy. *Clin Infect Dis.* 1999;28:123-129.
 21. Pumberger W, Hallwirth U, Pawlowsky J, Pomberger G. Cervicofacial lymphadenitis due to atypical mycobacteria: a surgical disease. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:24-29.
 22. Olson NR. Nontuberculous mycobacterial infections of the face and neck--practical considerations. *Laryngoscope.* 1981;91:1714-1726.
 23. Correa AG, Starke JR. Nontuberculous mycobacterial disease in children. *Semin Respir Infect.* 1996;11:262-271.
 24. Romanus V, Hallander HO, Wahlen P, Olinder-Nielsen AM, Magnusson PH, Juhlin I. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage. *Tuber Lung Dis.* 1995;76:300-310.
 25. Wolinsky E. Mycobacterial diseases other than tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 1992;15:1-10.
 26. Grange JM. Infection with non-tuberculous mycobacteria. *Br J Hosp Med.* 1995;53:355.
 27. Knuf M, Habermehl P, Zepp F, Schmidtke P, Mannhardt-Laakmann W, Huppertz HI, Rusch-Gerdes S, Erdnuss F, Kowalzik F, Schmitt HJ. Lymphadenitis colli due to

- non-tuberculous mycobacteria (NTM): a case-series and review of the literature. *Klin Padiatr.* 2003;215:9-15.
28. Wiese-Posselt M, Rademacher A et al. ESPED Studiengruppe. Krankheitsbezogene Daten zu Infektionen mit Nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) bei Kindern und Jugendlichen <15 Jahren. Deutschland 2002-2004. Poster anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie 2005 (DGPI), erschienen in *Monatsschrift Kinderheilkd.* 2005;152:797.
 29. Howell N, Heaton PA, Neutze J. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial lymphadenitis affecting New Zealand children 1986-95. *N Z Med J.* 1997;110:171-173.
 30. Primm TP, Lucero CA, Falkinham JO, 3rd. Health impacts of environmental mycobacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:98-106.
 31. Trnka L, Dankova D, Svandova E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination. 4. Protective effect of BCG vaccination against the *Mycobacterium avium intracellulare* complex. *Tuber Lung Dis.* 1994;75:348-352.
 32. Venkatesh V, Everson NW, Johnstone JM. Atypical mycobacterial lymphadenopathy in children--is it underdiagnosed? *J R Coll Surg Edinb.* 1994;39:301-303.
 33. Kvaerner KJ, Kvestad E, Orth M. Surgery required to verify atypical mycobacterial infections. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001;61:121-128.
 34. Moerman M, Dierick J, Mestdagh J, Boedts D, Van Cauwenberge P. Mastoiditis caused by atypical mycobacteria. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1993;28:69-76.
 35. Flint D, Mahadevan M, Gunn R, Brown S. Nontuberculous mycobacterial otomastoiditis in children: four cases and a literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999;51:121-127.

36. Kuipers EJ, Hazenberg HJ, Ploeger B, Smit FW, de Jong A. Nontuberculous mycobacterial sternal osteomyelitis in a patient without predisposing condition. *Neth J Med.* 1991;38:122-125.
37. Panesar J, Higgins K, Daya H, Forte V, Allen U. Nontuberculous mycobacterial cervical adenitis: a ten-year retrospective review. *Laryngoscope.* 2003;113:149-154.
38. Losurdo G, Castagnola E, Cristina E, Tasso L, Toma P, Buffa P, Giacchino R. Cervical lymphadenitis caused by nontuberculous mycobacteria in immunocompetent children: clinical and therapeutic experience. *Head Neck.* 1998;20:245-249.
39. Jervis PN, Lee JA, Bull PD. Management of non-tuberculous mycobacterial perisialadenitis in children: the Sheffield otolaryngology experience. *Clin Otolaryngol.* 2001;26:243-248.
40. Tunkel DE. Surgery for cervicofacial nontuberculous mycobacterial adenitis in children: an update. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125:1109-1113.
41. 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;95:356-360.
42. Spark RP, Fried ML, Bean CK, Figueroa JM, Crowe CP, Jr., Campbell DP. Nontuberculous mycobacterial adenitis of childhood. The ten-year experience at a community hospital. *Am J Dis Child.* 1988;142:106-108.
43. Kanlikama M, Mumbuc S, Bayazit Y, Sirikci A. Management strategy of mycobacterial cervical lymphadenitis. *J Laryngol Otol.* 2000;114:274-278.
44. Chao SS, Loh KS, Tan KK, Chong SM. Tuberculous and nontuberculous cervical lymphadenitis: a clinical review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;126:176-179.
45. Lai KK, Stottmeier KD, Sherman IH, McCabe WR. Mycobacterial cervical lymphadenopathy. Relation of etiologic agents to age. *JAMA.* 1984;251:1286-1288.

46. Margileth AM. Management of nontuberculous (atypical) mycobacterial infections in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis.* 1985;4:119-121.
47. Hebestreit A, Pistner H., Marx A., Schuster V., Bartels H. Rezidiv einer Lymphadenitis colli durch atypische Mykobakterien. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1998;146:669-672.
48. Kentrup H, Biesterfeld, S, Haase G. Nichttuberkulöse Mykobakterien als Ursache zervikaler Lymphadenitiden im Kindesalter. *Deutsches Ärzteblatt.* 1997;94.
49. Joshi W, Davidson PM, Jones PG, Campbell PE, Robertson DM. Non-tuberculous mycobacterial lymphadenitis in children. *Eur J Pediatr.* 1989;148:751-754.
50. Saggese D, Compadretti GC, Burnelli R. Nontuberculous mycobacterial adenitis in children: diagnostic and therapeutic management. *Am J Otolaryngol.* 2003;24:79-84.
51. Evans MJ, Smith NM, Thornton CM, Youngson GG, Gray ES. Atypical mycobacterial lymphadenitis in childhood--a clinicopathological study of 17 cases. *J Clin Pathol.* 1998;51:925-927.
52. 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;31:958-967.
53. Dunne AA, Kim-Berger HS, Zimmermann S, Moll R, Lippert BM, Werner JA. Atypical mycobacterial tuberculosis--a diagnostic and therapeutic dilemma? Case reports and review of the literature. *Otolaryngol Pol.* 2003;57:17-23.
54. Lopez-Calleja AI, Lezcano MA, Samper S, de Juan F, Revillo MJ. Mycobacterium malmoense lymphadenitis in Spain: first two cases in immunocompetent patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:567-569.
55. Shimizu T, Furumoto H, Takahashi T, Yasuno H, Muto M. Lymphadenitis due to Mycobacterium terrae in an immunocompetent patient. *Dermatology.* 1999;198:97-98.

56. Fleisch F, Pfyffer GE, Thuring C, Luthy R, Weber R. [Cervical lymphadenitis in an immunocompetent patient: Mycobacterium gordonae as the cause?]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1997;122:51-53.
57. Tröbs RB GG, Müller P, Handrick W. Bakterielle Lymphadenitis colli im Kindesalter - kinderchirurgische Aspekte. *Klin Padiatr.* 2003;215:208-212.
58. Saitz EW. Cervical lymphadenitis caused by atypical mycobacteria. *Pediatr Clin North Am.* 1981;28:823-839.
59. Schaad UB. Nichttuberkulöse Mykobakteriosen. *Pädiatrische Infektiologie, 2. Aufl. Marseille, München.* 1997:349-350.
60. Brooks RW, Parker BC, Gruft H, Falkinham JO, 3rd. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. V. Numbers in eastern United States soils and correlation with soil characteristics. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130:630-633.
61. Meissner G, Anz W. Sources of Mycobacterium avium complex infection resulting in human diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1977;116:1057-1064.
62. Ahrens P, Giese SB, Klausen J, Inglis NF. Two markers, IS901-IS902 and p40, identified by PCR and by using monoclonal antibodies in Mycobacterium avium strains. *J Clin Microbiol.* 1995;33:1049-1053.
63. Guerrero C, Bernasconi C, Burki D, Bodmer T, Telenti A. A novel insertion element from Mycobacterium avium, IS1245, is a specific target for analysis of strain relatedness. *J Clin Microbiol.* 1995;33:304-307.
64. Konietzko N LR. "Tuberkulose", Stuttgart; New York: Thieme Verlag, 1999.
65. Rieu PN, van den Broek P, Pruszczyński M, de Wilde PC, Festen C. Atypical mycobacterial infection of the parotid gland. *J Pediatr Surg.* 1990;25:483-486.
66. Stanley RB, Fernandez JA, Peppard SB. Cervicofacial mycobacterial infections presenting as major salivary gland disease. *Laryngoscope.* 1983;93:1271-1275.

67. Shah MB, Haddad J, Jr. Nontuberculous mycobacteria-induced parotid lymphadenitis successfully limited with clarithromycin and rifabutin. *Laryngoscope*. 2004;114:1435-1437.
68. Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:968-970.
69. Haas WH, Butler WR, Kirschner P, Plikaytis BB, Coyle MB, Amthor B, Steigerwalt AG, Brenner DJ, Salfinger M, Crawford JT, Bottger EC, Bremer HJ. A new agent of mycobacterial lymphadenitis in children: *Mycobacterium heidelbergense* sp. nov. *J Clin Microbiol*. 1997;35:3203-3209.
70. De Baere T, Moerman M, Rigouts L, Dhooge C, Vermeersch H, Verschraegen G, Vaneechoutte M. *Mycobacterium interjectum* as causative agent of cervical lymphadenitis. *J Clin Microbiol*. 2001;39:725-727.
71. Schröder KH JI. *Mycobacterium malmoense* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol*. 1977;27:241-246.
72. Zaugg M, Salfinger M, Opravil M, Luthy R. Extrapulmonary and disseminated infections due to *Mycobacterium malmoense*: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1993;16:540-549.
73. Margileth AM, Chandra R, Altman RP. Chronic lymphadenopathy due to mycobacterial infection. Clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Am J Dis Child*. 1984;138:917-922.
74. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:65-69.
75. Detjen A, Wahn U, Magdorf K. Immunologische Diagnostik der Tuberkulose-Interferon-gamma-Tests. *Monatsschrift Kinderheilkd*. 2006;154:152-159.

76. Hauer B, Loddenkemper R, Detjen A, Forssbohm M, Haas W, Loytved G, Magdorf K, Mauch H, Nienhaus A, Rieder HL, Sagebiel D, Schaberg T. [Interferon-gamma assays -- description and assessment of a new tool in the diagnosis of tuberculosis]. *Pneumologie*. 2006;60:29-44.
77. Arend SM, van Meijgaarden KE, de Boer K, de Palou EC, van Soolingen D, Ottenhoff TH, van Dissel JT. Tuberculin skin testing and in vitro T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with *Mycobacterium marinum* or *M. kansasii*. *J Infect Dis*. 2002;186:1797-1807.
78. Iralu JV, Sritharan VK, Pieciak WS, Wirth DF, Maguire JH, Barker RH, Jr. Diagnosis of *Mycobacterium avium* bacteremia by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 1993;31:1811-1814.
79. April MM, Garelick JM, Nuovo GJ. Reverse transcriptase in situ polymerase chain reaction in atypical mycobacterial adenitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;122:1214-1218.
80. Kennedy TL. Curettage of nontuberculous mycobacterial cervical lymphadenitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;118:759-762.
81. Stewart MG, Starke JR, Coker NJ. Nontuberculous mycobacterial infections of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120:873-876.
82. Sigalet D, Lees G, Fanning A. Atypical tuberculosis in the pediatric patient: implications for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg*. 1992;27:1381-1384.
83. Clark JE, Magee JG, Cant AJ. Non-tuberculous mycobacterial lymphadenopathy. *Arch Dis Child*. 1995;72:165-166.
84. Pang SC. Mycobacterial lymphadenitis in Western Australia. *Tuber Lung Dis*. 1992;73:362-367.

85. Magdorf K, Fehn T, Griese M, Haas WH, Harms D, Höger P. Tuberkulose und nichttuberkulöse mykobakterielle Krankheiten. *Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie, DGPI Handbuch, Futuramed München*. 2003: 699-719.
86. Tessier MH, Amoric JC, Mechinaud F, Dubesset D, Litoux P, Stalder JF. Clarithromycin for atypical mycobacterial lymphadenitis in non-immunocompromised children. *Lancet*. 1994;344:1778.
87. Green PA, von Reyn CF, Smith RP, Jr. Mycobacterium avium complex parotid lymphadenitis: successful therapy with clarithromycin and ethambutol. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:615-617.
88. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, Phillips P, Salit I, Walmsley SL, Fong IW, Gill MJ, Rachlis AR, Lalonde RG, Fanning MM, Tsoukas CM. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335:377-383.
89. Berger C, Pfyffer GE, Nadal D. Treatment of nontuberculous mycobacterial lymphadenitis with clarithromycin plus rifabutin. *J Pediatr*. 1996;128:383-386.
90. Suskind DL, Handler SD, Tom LW, Potsic WP, Wetmore RF. Nontuberculous mycobacterial cervical adenitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 1997;36:403-409.
91. Ellner JJ, Goldberger MJ, Parenti DM. Mycobacterium avium infection and AIDS: a therapeutic dilemma in rapid evolution. *J Infect Dis*. 1991;163:1326-1335.
92. Appling D, Miller RH. Mycobacterium cervical lymphadenopathy: 1981 update. *Laryngoscope*. 1981;91:1259-1266.

H Anhang

1. Studienfragebogen zu MOTT-Infektionen im Kindesalter

Epidemiologische Untersuchungen zu Infektionen durch atypische

Mykobakterien

1. Patientendaten

Unterlagen	Fallnummer:	
	vollständig	
	unvollständig	
	abgeschlossen	

Vorname: _____

Nachname: _____

Geschlecht:	männlich	<input type="checkbox"/>
	weiblich	<input type="checkbox"/>

Geburtstag: _____

Alter bei

Adresse: _____

Aufnahme: _____

PLZ: _____

Wohnort: _____

Telefon-Nr: _____

Geburtsland: _____

Nationalität: _____

Datum der stationären Aufnahme: _____

Station: _____

Klinik: _____

	Erstaufreten der Symptome:	<input type="text"/>
Jahreszeit:	Frühling	<input type="checkbox"/>
	Sommer	<input type="checkbox"/>
	Herbst	<input type="checkbox"/>
	Winter	<input type="checkbox"/>

Haustiere ?	ja	<input type="checkbox"/>
	nein	<input type="checkbox"/>

Welche ? _____

2. Anamnese

Geburt

Spontangeburt	<input type="text"/>
Kaiserschnitt	<input type="text"/>

Geburtsgewicht(g)

Frühgeborenes	ja	<input type="text"/>
	nein	<input type="text"/>

wenn ja, Gestationsalter: _____
(Wochen, Tage)

Gestillt

ja	<input type="text"/>
nein	<input type="text"/>

wenn ja, wieviele Monate ? _____

Kuhmilch vor dem 4LM

ja	<input type="text"/>
nein	<input type="text"/>

Eltern Raucher

ja	<input type="text"/>
nein	<input type="text"/>

Allergien

ja	<input type="text"/>
nein	<input type="text"/>

wenn ja, welche _____

Risikofaktoren

angeborene/erworbene
Immundefizienz

ja	<input type="text"/>
nein	<input type="text"/>

wenn ja, _____

Autoimmunerkrankung

ja	<input type="text"/>
nein	<input type="text"/>

welche _____

Chronisch pulmonale
Erkrankungen

ja	
nein	
wenn ja,	

Tuberkulose

ja		Wann ?
nein		

BCG-Impfung

ja	
nein	

Sicherung:	Impfnarbe	
	Impfpass	
	Anamnese	

Andere Erkrankungen

ja	
nein	
wenn ja,	

Infektionen der oberen
Luftwege in den letzten 3
Monaten

ja	
nein	
wenn ja,	

Medikamente in den
letzten 3 Monaten

ja		
nein		
	Steroide	
	Antibiotika	
	AB-Verbrauch	
	andere	

Familienanamnese

Geschwister

ja	
nein	
Alter	

Erkrankung durch Mykobakterien

	Jahr	Manifestation	Erreger
Mutter			
Vater			
Geschwister			

Familiäres Auftreten von M. Crohn

ja

nein

Anzahl der Betroffenen

Wer ? _____

3. Klinik

Gewicht (g) _____ Perzentile _____

Körpergröße (cm) _____ Perzentile _____

Symptome

Schwellung der Lymphknoten

ja

nein

Anzahl _____

Lokalisation	zervikal-fazial	<input type="text"/>
	submandibulär	<input type="text"/>
	epitrochlear	<input type="text"/>
	axillär	<input type="text"/>
	inguinal-femoral	<input type="text"/>
	mediastinal	<input type="text"/>
	unilateral	<input type="text"/>
	bilateral	<input type="text"/>

Speicheldrüsenbeteiligung

ja

nein

wenn ja, _____

Schmerzen

ja

nein

Fieber	ja	<input type="text"/>	
	nein	<input type="text"/>	
	> 38,5	<input type="text"/>	
Fisteln	ja	<input type="text"/>	
	nein	<input type="text"/>	
TINE-Hauttest	ja	<input type="text"/>	
	nein	<input type="text"/>	
	wenn ja,	positiv	<input type="text"/>
		negativ	<input type="text"/>
GT10-Test	ja	<input type="text"/>	
	nein	<input type="text"/>	
	wenn positiv	>5-10mm	<input type="text"/>
		>10-15mm	<input type="text"/>
		>15mm	<input type="text"/>
		qualitativ	<input type="text"/>
Hautrötung	ja	<input type="text"/>	
	nein	<input type="text"/>	
Hepatomegalie	ja	<input type="text"/>	
	nein	<input type="text"/>	
Splénomegalie	ja	<input type="text"/>	
	nein	<input type="text"/>	
Andere Manifestationen	_____		
<u>Bildgebung</u>			
auffälliges Rö-Thorax	ja	<input type="text"/>	
	nein	<input type="text"/>	
	wenn ja, welche Auffälligkeit	_____	
Sonographie	Größe	<1cm	<input type="text"/>
		>1cm	<input type="text"/>
	unilateral	<input type="text"/>	

bilateral

Einschmelzung	<input type="text"/>
Verkalkung	<input type="text"/>
Fistelbildung	<input type="text"/>
Doppler-Speicheldrüsen	<input type="text"/>

Andere Bildgebung _____

Labor

Erregernachweis ja
nein

wenn ja, Labornummer: _____

Name des Labors: _____

PLZ,Ort: _____

Material	BAL	<input type="text"/>
	Sputum	<input type="text"/>
	Magensaft	<input type="text"/>
	Aspirat	<input type="text"/>
	Liquor	<input type="text"/>
	Lk-Gewebe	<input type="text"/>
	anderes	<input type="text"/>

Methode	kulturell	<input type="text"/>
	mikroskopisch	<input type="text"/>
	PCR	<input type="text"/>
	Histopathologie	<input type="text"/>

Spezies	M. avium	<input type="text"/>
	M. intracellulare	<input type="text"/>
	M. malmoense	<input type="text"/>
	M. scrofulaceum	<input type="text"/>
	M. fortuitum	<input type="text"/>
	M. chelonae	<input type="text"/>
	M. abscessus	<input type="text"/>
	M. haemophilum	<input type="text"/>
	andere	<input type="text"/>
	unbekannt	<input type="text"/>
nicht identifizierbar	<input type="text"/>	

Mischinfektion mit TBC

ja	<input type="text"/>
nein	<input type="text"/>

Leukozyten	<10.000/ μ l	<input type="text"/>
	10.000-15.000/ μ l	<input type="text"/>
	>15.000/ μ l	<input type="text"/>

BKS/h	0-9mm	<input type="text"/>
	10-20mm	<input type="text"/>
	21-50mm	<input type="text"/>
	>50mm	<input type="text"/>

CRP	<1mg/dl	<input type="text"/>
	bis 5mg/dl	<input type="text"/>
	5-10mg/dl	<input type="text"/>
	>10mg/dl	<input type="text"/>

Antibiogramm

ja	<input type="text"/>
nein	<input type="text"/>

	resistent	sensibel
Clarithromycin	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Azithromycin	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Protionamid	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Rifabutin	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Rifampicin	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ethambutol	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Isoniazid	<input type="text"/>	<input type="text"/>

4. Therapie

1. **OP**

ja	<input type="text"/>
nein	<input type="text"/>

Inzision und Drainage	<input type="text"/>
vollständige Exstirpation	<input type="text"/>

Zeit zwischen Erstaufreten und OP (Monate)	<input type="text"/>
--	----------------------

Fazialisparese	ja	<input type="text"/>
	nein	<input type="text"/>

Rückbildung	vollständig	<input type="text"/>
	unvollständig	<input type="text"/>

Nachoperation	ja	<input type="text"/>
	nein	<input type="text"/>

2. Antibiotika-Therapie

ja	<input type="text"/>
nein	<input type="text"/>

Beginn _____

	Dauer (m)	
Medikamente	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2.	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3.	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Nebenwirkungen der Therapie: _____

Gründe für den Abbruch: _____

5. Rezidiv

nach vollständiger Exstirpation	Ja	<input type="text"/>
	Nein	<input type="text"/>

nach unvollständiger Exstirpation	ja	<input type="text"/>
	nein	<input type="text"/>

Nach antimikrobieller Kombinationstherapie	ja	<input type="text"/>
	nein	<input type="text"/>

6. Besonderheiten

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. H.W. Kreth für die exzellente Betreuung dieser Arbeit bedanken. Er hat durch zahlreiche fachliche Anregungen entscheidende Verbesserungen an der Struktur der Arbeit bewirkt. Ich wurde von ihm in dieser Zeit mit vielen fruchtbaren Diskussionen und fachkundigen Kommentaren in hervorragender Weise unterstützt. Ich bin ihm sehr dankbar, dass durch die Arbeit im Spezialgebiet der pädiatrischen Immunologie und Infektiologie in mir die Faszination für diesen spannenden Teilbereich der Kinderheilkunde geweckt wurde.

Prof. Dr. med. U. Vogel möchte ich herzlich für die Übernahme des Zweitgutachtens danken.

Prof. Dr. med. J. Helms und Prof. Dr. med. F. Hoppe sei gedankt für die organisatorische Unterstützung bei der Erschließung der Patienten aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkranke der Universität Würzburg; ebenso Herrn Prof. Dr. med. B. Höcht aus dem Bereich Kinderchirurgie für die Erfassung der chirurgischen Patienten.

Erst durch die freundliche Überlassung der Patientenlisten mit mikrobiologisch gesicherter MOTT-Infektion durch Frau Prof. Dr. med. M. Abele-Horn aus dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie konnte diese Studie überhaupt erst durchgeführt werden.

Ein besonders herzlicher Dank sei auch gerichtet an Herrn Prof. Dr. med. A. Marx aus dem Pathologischen Institut. Durch sein Engagement und seine ansteckende Faszination für den Bereich der pädiatrischen Infektiologie und darüber hinaus, konnten weitere Patienten erschlossen werden.

In der Klinik am Mönchberg unterstützen mich Frau Prof. Dr. med. C. Kohlhauser-Vollmuth und Herr Oberarzt Dr. M. Doerck. Für die lehrreiche neonatologische Röntgen-Lehrstunde nebenbei sei Letztgenanntem besonders gedankt.

Frau Sabrina Bischoff danke ich für die grandiose Organisation im Hintergrund, ihre ermunternden Sprüche bezüglich aller Lebenslagen sowie die vielen erheiternden Momente.

Zuletzt gilt ein ganz besonders herzlicher Dank meinen lieben Eltern und meinem Freund, die alle auf ihre ganz spezielle Weise zum Gelingen dieser Arbeit entscheidend beigetragen haben.

CURRICULUM VITAE

Fabienne Lara Hanebutt

Persönliche Angaben

Name: Hanebutt
Vorname: Fabienne Lara
Geboren: 15.02.1980 in Düsseldorf
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung

1986-1990 Grundschole, Meerbusch
1990-1999 Gymnasium, Meerbusch
1996-1997 Leola High School, Senior Class, in Leola/South Dakota, USA
07/1999 Abschluss „ Bilinguales Abitur “ (Englisch und Deutsch)

Studium der Humanmedizin

1999-2001 Studium der Humanmedizin (vorklinischer Teil)
06/2001 Ärztliche Vorprüfung
2001-2002 Studium der Humanmedizin, 1. klinischer Abschnitt
08/2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2002-2004 Studium der Humanmedizin, 2. klinischer Abschnitt
08/2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
06/2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
07/2006 ärztliche Approbation

seit 07/2006 Assistenzärztin in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden

Dresden, 20.12.2006