

Differenzialdiagnose bei mediastinaler und hilärer Lymphadenopathie mit Fokus auf berufsbedingte Krankheitsbilder*

Differential Diagnosis of Mediastinal and Hilar Lymphadenopathy with Focus on Occupational Diseases

Autoren

H. Lux¹, L. Barreira Cavalcante², X. Baur³

Institute

- 1 Institut für Arbeitsmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health
- 2 Pathologie, Hospital Alemao Oswaldo Cruz, Sao Paulo, Brasilien
- 3 European Society for Environmental and Occupational Medicine (EOM)

eingereicht 1.6.2017

akzeptiert nach Revision 13.9.2017

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-119647>

Online-Publikation: 18.10.2017 | Pneumologie 2018; 72: 423–436

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Harald Lux, Institut für Arbeitsmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Thielallee 69, 14195 Berlin
harald.lux@charite.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hiläre und mediastinale Lymphadenopathie stellen nicht selten eine klinisch-diagnostische Herausforderung dar. Diese systematische Darstellung relevanter Pathologien,

fokussiert auf berufsbedingte Krankheitsbilder, soll die Differenzialdiagnostik erleichtern.

Vergleichend werden u.a. Befunde der Tuberkulose, der chronischen Berylliose, der Sarkoidose, des Lungenkrebses, des malignen Lymphoms, der Epstein-Barr-Virusinfektion und der Histoplasmose gegenübergestellt.

Anamnese, Bildgebung und Labortests geben wichtige diagnostische Hinweise, aber auch invasive Methoden zum Ausschluss und Nachweis von Malignität, Infektion oder autoimmuner Genese können indiziert sein.

ABSTRACT

Hilar and mediastinal lymphadenopathy may represent a diagnostic challenge in clinical practice. This article is intended to facilitate differential diagnosis by a systematic description of relevant pathologies, notably with occupational etiology.

Clinical findings of relevant diseases, i.e. of tuberculosis, chronic beryllium disease, sarcoidosis, lung cancer, malignant lymphoma, Epstein-Barr virus infection, and histoplasmosis are compared.

Case history, imaging and laboratory tests have important diagnostic impact. But also invasive methods can be necessary in order to exclude and prove malignancy, infection or autoimmune disease.

Einleitung

Eine Vergrößerung hilärer und mediastinaler Lymphknoten (Lymphadenopathie) wird nicht selten im Rahmen der Abklärung pulmonaler und/oder systemischer Krankheitssymptome radiologisch festgestellt. Zum Teil findet sich ein solcher Befund auch bei Routineuntersuchungen asymptomatischer Personen, z.B. in der arbeitsmedizinisch-präventiven Versorgung. Die differenzialdiagnostische Abklärung erfordert eine einge-

hende Anamneseerhebung und weitergehende Untersuchungen.

Diese Übersicht soll durch Darstellung charakteristischer Befundkonstellationen eine diagnostische Eingrenzung im Einzelfall erleichtern. In Bezug auf ein berufliches Setting stehen Diagnosen wie Lungenkrebs [1], Pneumokoniosen (v.a. Silikose/Kohlenarbeiter-Pneumokoniose) [2] und chronische Berylliose [3] im Vordergrund. Andere, teils beruflich verursachte Differenzialdiagnosen, sind Lymphome [4], Tuberkulose und Epstein-Barr-Virusinfektion [5]. Die Abgrenzung der Sarkoidose von beruflichen Erkrankungen kann sehr schwierig sein [3, 6].

* Teile der Arbeit wurden vorgetragen: Vortrag, DGAUM – 57. Wissenschaftliche Jahrestagung 2017, Hamburg, am 15.03.2017.

Häufigkeiten der Differenzialdiagnosen

Unter den hier dargestellten Differenzialdiagnosen mit potenziell ähnlichen radiologischen Befunden einer vorzugsweise lokalisierten Lymphadenopathie werden maligne Erkrankungen in Deutschland am häufigsten diagnostiziert (detaillierte Angaben s. ► **Tab. 1**). Auf den Lungenkrebs mit einer Inzidenz von bis zu 87,9 Fällen/100 000 in der männlichen Bevölkerung [7] folgen die malignen Lymphome, insbesondere das Non-Hodgkin-Lymphom mit 20,6/100 000 [8]. Weniger häufig ist die Tuberkulose mit 5,6/100 000 Einwohnern bzw. absolut 4488 Fällen pro Jahr [9] und die Sarkoidose mit einer Prävalenz von 9/100 000 [10]. Unter den fast ausschließlich durch Staubexposition im Beruf erworbenen Erkrankungen mit hilärer und/oder mediastinaler Lymphadenopathie ist die Silikose/Kohlenarbeiter-Pneumokoniose mit aktuell ca. 700 als Berufskrankheit (BK) anerkannten Fällen pro Jahr die häufigste [11]. Nur vereinzelt werden Aluminiumstaublunge und chronische Berylliose diagnostiziert [11]. Selten importieren Rückkehrer aus Endemiegebieten eine überwiegend symptomatische Histoplasmose [12, 13]. Beruflich bedingte Auslandsaufenthalte und Tätigkeiten können auch mit erhöhten Risiken für bestimmte Infektionen wie die Tuberkulose und das weitverbreitete Epstein-Barr-Virus verbunden sein [5].

Des Weiteren stellen beruflich bedingte Expositionen gegenüber bestimmten chemischen Noxen meist dosisabhängig individuell und gruppenspezifisch erhöhte Erkrankungsrisiken dar (s. ff. Kapitel).

Anamnese und Erfassung der ursächlichen beruflichen Exposition

Neben der klinischen Anamnese können insbesondere Arbeitsanamnese und Reiseanamnese die Diagnose eingrenzen. Die Arbeitsanamnese konzentriert sich sowohl auf aerogene Noxen, die mit einem erhöhten Risiko für spezifische Krankheitsbilder einhergehen, als auch auf Kontakt mit Infektionserregern.

Staubbedingte Lungenkrankheiten manifestieren sich klinisch durch eine unspezifische Dyspnoe-Symptomatik [14]. Die einzelnen Pneumokoniosen lassen sich v. a. arbeitsanamnestisch über die speziellen Expositionen differenzieren.

Die Berufskrankheit Berylliose wird durch die inhalative Berylliumstaub-Exposition hervorgerufen, wie sie in bestimmten industriellen Fertigungsprozessen, z. B. in der Elektronik-, Militär- und Automobiltechnik sowie bei Verunreinigungen durch Beryllium in der Metallverarbeitung auftritt [15, 16]. Dabei kommt es unter disponierten Personen zu einer zellvermittelten spezifischen Sensibilisierung [3]. Ein Teil der Sensibilisierten entwickelt Krankheitssymptome [16]. Sehr selten ist die akute Berylliose zu beobachten, die mit trockenem Husten und progressiver Belastungsdyspnoe, Konjunktivitis, Dermatitis, Pharyngitis, Laryngotracheobronchitis und chemischer Pneumonitis einhergeht [16]. Im Vordergrund steht die chronische Berylliose. Longitudinale Studien ergaben, dass 1,0 bis 16,2% der Exponierten eine Sensibilisierung und davon 0,0 bis 11% eine Progression zur chronischen Berylliose entwickeln [17]. Das Risiko

der Progression scheint von genetischen Faktoren und dem Grad der Exposition abhängig zu sein [16].

Bei einem früher oder aktuell Beryllium-exponierten Patienten mit Lymphadenopathie muss v. a. die chronische Berylliose in die Differenzialdiagnostik einbezogen werden [3, 6].

Aerogenes kristallines Siliziumdioxid verursacht die Silikose [18]. Es entsteht u. a. beim Abbau und der Bearbeitung quarzhaltigen Gesteins, beim Sandstrahlen, bei der Produktion von Füllstoffen, Keramik und feuerfester Ziegel sowie der Gewinnung und Verwendung von Diatomeenerde (Kieselgur) [18].

Die Kohlenarbeiter-Pneumokoniose geht auf Inhalation von Quarz und Kohlenstaub mit unterschiedlichen Anteilen anderer Mineralien zurück [14]. Dies betrifft insbesondere hohe Belastungen, z. B. Tätigkeiten vor Kohle und Stein sowie Verladung und Transport von kohlehaltigem Erz [14].

Die Aluminose entsteht durch aluminiumhaltige Stäube, Dämpfe und Rauch [19]. Schmelzen von Aluminiumerz (Bauxit), Schleifen und Schweißen von Aluminium und Verarbeitung des pulverförmigen Metalls, Oxids oder Korunds sind gefährdende Expositionsquellen [20].

Auch bei der Talkose entwickelt sich gelegentlich eine hiläre Lymphadenopathie [2]. Vor allem in der Reifenherstellung kam es zu solch hohen Expositionen [21].

Anderweitig nicht erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10% in sechs Monaten, vermehrtes Schwitzen mit durchnässter Wäsche, vor allem nachts, erhöhte Körpertemperatur über 38°C und Leistungsminderung weisen auf Malignität oder Infektion [22] als mögliche Ursachen der Lymphadenopathie hin. Eine solche „B-Symptomatik“ geht häufig mit Lymphomen einher [23]. Auch Tumorentitäten extrapulmonalen Ursprungs mit metastatischer Ausbreitung in der Lunge sind mögliche neoplastische Ursachen einer Lymphknotenvergrößerung [24].

Non-Hodgkin-Lymphome sowie akute und chronische lymphatische Leukämien treten nach hohen Benzol-Expositionen gehäuft auf [4]. Zur Expositionslast bei Tätigkeiten mit benzolhaltigen Substanzen (Ottokraftstoff, Waschbenzin, Beimischungen im Dieselmotorkraftstoff) trägt neben der inhalativen auch die dermale Aufnahme bei. Benzol wird u. a. in der Kunststoffherstellung verwendet [4].

Lungenkrebs äußert sich bei der Diagnosestellung in ca. 90% durch Krankheitssymptome [1]. Etwa ein Drittel davon verursacht der Primärtumor. Husten tritt am häufigsten auf. Weniger häufig sind Dyspnoe, Brustschmerzen und Hämoptysen. Ein weiteres Drittel wird systemisch mit Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Schwächegefühl auffällig. Das letzte Drittel leidet bereits an einer Metastasierung, wobei je nach Lokalisation unterschiedliche Beschwerdebilder festzustellen sind [1].

Neben aktivem und passivem Rauchen erhöhen mehrere der 29 human-kanzerogenen Substanzen (K 1) mit arbeits- und/oder umweltbedingter Exposition das Risiko für die Differenzialdiagnose Lungenkrebs [1, 25]. Die betroffenen Tätigkeitsbereiche sind vielfältig [26, 27].

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) sind beispielsweise karzinogene Substanzen in Teer und Mineralölen und werden in Gießereien, Mineralölraffinerien, Steinkohleverarbeitung, beim Kontakt mit Altöl, als Verbrennungsprodukte und früher auch bei der Holzimprägnierung frei [26–28].

► **Tab. 1** Differenzialdiagnose mediastinaler und hilärer Lymphknotenvergrößerungen.

Differenzialdiagnose	Epidemiologie und Patientenmerkmale	Begleitsymptome, -befunde und Verlauf	Bildgebung	Labor und Histopathologie
Lungenkrebs	<p>Inzidenz Deutschland 2013 rohe Erkrankungsrate m 87,9/100 000 f 45,7/100 000 [8] davon 9 – 15% durch kanzerogene Stoffe (ohne Rauchen) [7]</p> <p>anerkannte Fälle der Berufskrankheiten, die Lungenkrebs enthalten (BK 1103, 1104, 1108, 1110, 1310, 2402, 4104, 4109, 4110, 4112, 4113, 4114) 2015: 939 Fälle [11]</p>	<p>Symptome durch Primärtumor am häufigsten: veränderter Hustencharakter bei COPD, Dyspnoe, Brustschmerz, Hämoptysen [1]</p> <p>Verlauf abhängig von Lage und Ausbreitung des Primärtumors, Metastasierung und paraneoplastischen Komplikationen [1]</p> <p>intrathorakale Ausbreitung des Primärtumors und Lk-Befall nerval (z. B. Stimmbandparese, N. recurrens), Brustwand-, Gefäß- und viszerale Beteiligung [1]</p> <p>extrathorakale Ausbreitung Prädilektionsorgane Knochen, Leber, Nebennieren, Hirn, intraabdominelle, axilläre, supraklavikuläre und zervikale Lymphknoten. Symptome abhängig von Metastasierungsort: Schmerzen, Schwächegefühl, Gewichtsverlust, Ikterus, Übelkeit, fokale neurologische Manifestationen [1]</p> <p>paraneoplastische Syndrome organbezogene oder systemische Symptome (bspw. endokrinologisch Cushing-Syndrom, hämatologisch chronische Anämie und dermatologisch Erythema multiforme) [1]</p>	<p>initialer Verdacht im Röntgenthorax p.a und seitlich (Rundherde kleiner als 3 cm kaum erkennbar), folgend Spiral-CT Thorax (mit Oberbauch und Nebennieren), Bronchoskopie, Sonografie Abdomen [1]</p>	<p>Labor: keine spezialisierten Labortests für Routine-Primärdiagnostik geringe Sensitivität und Spezifität von Tumormarkern (CEA, NSE, CYFRA 21 – 1) [1]</p> <p>Histopathologie: mikroskopisch-morphologische Sicherung der Primärdiagnose (Tumor und/oder Lymphknoten) [66]</p> <p>HE-gefärbter Schnitt des Biopsie-Material (98% d. F. erfolgreich) [66]</p> <p>Immunhistochemie bei fraglichen Differenzialdiagnosen (bspw. kleinzelliges Karzinom vs. malignes Lymphom) [66]</p> <p>CT vor Bronchoskopie zur Planung einer Feinnadelbiopsie eines Lymphknotens (zytologische Sicherung zu 70%, mit zusätzlich endobronchiale Ultraschall 90% d. F. erfolgreich) [1]</p> <p>supraklavikuläre Lymphknoten für Diagnosesicherung einfacher zugänglich [1]</p> <p>Zytologie (u. a. BAL, Sputum) meist kombiniert mit Histopathologie [66]</p>

Auch die fibrogenen Mineralien Asbest und kristallines Siliziumdioxid weisen eine kanzerogene Wirkung auf [27]. Eine arbeitsanamnestisch verifizierte hohe kumulative Belastung sowie eine radiologisch objektivierbare Silikose, Asbestose bzw. asbestbedingte benigne Pleuraveränderungen als Expositionsmarker gehen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einher [27].

Für die Anerkennung des Lungenkrebses als Berufskrankheit fordert das Berufskrankheitenrecht für Siliziumdioxid das Vorliegen einer Silikose oder Silikotuberkulose und für Asbestverursachung eine Mindestexposition von 25 Faserjahren oder das Vorliegen einer Asbestose (Minimalasbestose reicht aus) oder von asbestbedingten Pleuraveränderungen [29].

Die Synkanzerogenese hingegen beschreibt das kumulative Zusammenwirken verschiedener Kanzerogene und ist im Berufskrankheitenrecht explizit beim Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbest und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) verankert [1].

Weitere, das Lungenkrebsrisiko erhöhende Arbeitsplatz- bzw. Umwelttoxine sind u. a. Chrom, Arsen, Nickel, Radon, ionisierende Strahlung, Chlormethyl-Methylether und seine Verunreinigung Bis(chlormethyl)ether und Dieselruß [26].

Für die einzelnen Kanzerogene bestehen jahrzehntelange Latenzzeiten, wie 21 – 25 Jahre für Chlormethyl-Methylether und Bis(chlormethyl)ether und im Mittel 37,6 Jahre für Arsen, weshalb auch bei mittlerweile verbesserter Prävention eine Verursachung infolge früherer Belastungen in Betracht zu ziehen ist [26].

► Tab. 1 (Fortsetzung)

Differenzialdiagnose	Epidemiologie und Patientenmerkmale	Begleitsymptome, -befunde und Verlauf	Bildgebung	Labor und Histopathologie
maligne Lymphome	<p>Inzidenz Non-Hodgkin-Lymphom in Deutschland 2013 rohe Erkrankungsrate 20,6/100 000 [8] mittleres Erkrankungsalter 60 – 70 Jahre [59]</p> <p>Inzidenz Hodgkin-Lymphom in Deutschland 2013 rohe Erkrankungsrate 2,9/100 000 [8] zwei Häufigkeitsgipfel 15 – 35 Jahre, 55 – 65 Jahre [59]</p>	<p>schmerzlose Lymphknotenschwellung, B-Symptomatik Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) Symptomatik und Verlauf subtypenabhängig, bei leukämischer Ausprägung u. a. Anämie, Petechien, Infektanfälligkeit [48]. bei 2/3 primär nodale Manifestation mit teilweise extranodulärer Besiedlung (v. a. Milz, Leber, KM und GIT); 1/3 primär extranodaler Verlauf. häufig Befall Waldeyer-Rachenring, mesenteriale Lymphknoten [59]</p> <p>Hodgkin-Lymphom Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß (häufiger als bei NHL) [59]. am häufigsten zervikale Lymphknoten betroffen (70 % d.F) [23]. bei jungen Patienten primär im Mediastinum [59] nach primärem Lymphknoten Ausbreitung über die Lymphknoten-Stationen mit prominenten, schmerzlosen Schwellungen [59] sekundär Milz-, Knochenmark- und Leberbefall möglich [23, 59]</p>	<p>NHL subtypenabhängig; mediastinale Lymphadenopathie v. a. bei Kindern möglich; jegliches lymphatische Gewebe kann betroffen sein [37, 48]</p> <p>Hodgkin-Lymphom mediastinale Lymphknoten in ca. 60 % betroffen [23]</p>	<p>Labor: Auffälligkeiten im Blutbild</p> <p>NHL subtypenabhängig, Leukämische Ausprägung möglich [48]</p> <p>Hodgkin Lymphom Veränderung bei Knochenmarkbefall [23]</p> <p>Histopathologie: NHL Neoplasie meist ausgehend von B-Lymphozyten (80 – 85 %), seltener T- oder NK-Zellen (15 – 29 %); zahlreiche entitätsspezifische Erscheinungsbilder [48, 59]</p> <p>Hodgkin-Lymphom (HL) zwei Hauptformen klassisches HL große Blasten (Hodgkin-Zellen) und mehrkernige Riesenzellen (Sternberg-Reed-Riesenzellen) mit begleitendem entzündlichem Infiltrat [59] noduläres Lymphozyten-prädominantes HL (5 % der HL; spart das Mediastinum aus; typische Sternberg-Reed-Riesenzellen werden kaum gefunden, jedoch „LP Cells“, die neoplastischen Zellen) [67]</p>
Tuberkulose	<p>Inzidenz in Deutschland 2015: 5,6/100 000 absolut 4488 Fälle [9]</p> <p>60 % aller Fälle 2015 in 6 Ländern: China, Indien, Indonesien, Nigeria, Pakistan und Südafrika [31]</p> <p>weltweit höchste Inzidenzen 2015 Afrika 275/100 000, insbesondere Südafrika 834/100 000; Südostasien 246/100 000, insbesondere Kambodscha 380/100 000 [31]</p>	<p>reduziertes Allgemeinbefinden, Appetitmangel, Gewichtsabnahme, leichtes Fieber, vermehrtes Schwitzen (insb. nachts) [30]</p> <p>pulmonale Manifestation 80 % d. F. mit Husten mit/ohne Auswurf, selten blutig, gelegentlich Brustschmerzen und Dyspnoe [30]</p> <p>postprimäre Tb Nach hämatogener Aussaat noch nach Jahren möglich [30]</p> <p>primäre Generalisation mit weiterem Organbefall Miliartuberkulose, tuberkulöse Meningitis (1 % d.F.) [30]</p>	<p>frühe Tb geringfügiger primärer parenchymaler Focus, starke unilaterale mediastinale Lymphadenitis; hiläre Adenopathie (in ≥ 80 % der d. F. unilateral) [37].</p> <p>Kalzifizierung bei später Diagnose oder zurückliegender Tuberkulose möglich [22, 37]</p> <p>allgemein 3 Elemente I. primärer Focus (70 % der primären Foci subpleural) II. intraparenchymale Lymphangitis III. regionale Lymphadenitis [37]</p>	<p>Labor: Tuberkulin-Hauttest (in vivo) nach Mendel-Mantoux [30]</p> <p>Interferon-Gamma-Test Blut (T-Lymphozyten), höhere Sensitivität und Spezifität als THT für Erwachsene [68]</p> <p>mikroskopischer Direktnachweis säurefester Stäbchen-Bakterien u. a. aus Sputum, BAL und Diagnosesicherung durch kulturellen Nachweis oder Nukleinsäureamplifikationstechnik [22, 30]</p> <p>Histopathologie: Epitheloidzellgranulome, zum Teil mit Nekrosen [48]</p>

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

► Tab. 1 (Fortsetzung)

Differenzialdiagnose	Epidemiologie und Patientenmerkmale	Begleitsymptome, -befunde und Verlauf	Bildgebung	Labor und Histopathologie
Sarkoidose	<p>Prävalenz in Deutschland 9/100 000 [10]</p> <p>altersabhängige Häufung im frühen Erwachsenenalter, Gipfel 20–29 Jahre; japanische und skandinavische Population: 2ter Gipfel bei Frauen älter als 50 Jahre [10]</p> <p>klinisches Bild variabel und u. a. abhängig von Population [10]</p>	<p>respiratorische Symptome oft asymptomatisch, chronischer Husten, Anstrengungs-Dyspnoe, pfeifendes Atemgeräusch [16]</p> <p>systemische Symptome Fieber leicht erhöht, Nachtschweiß, Fatigue, Arthralgie/Myalgie, Gewichtsverlust [16]</p> <p>asymptomatisch bei Diagnose in der Hälfte der Fälle [45].</p> <p>Lungenfunktion variabel: normal, Restriktion, Obstruktion, gemischt [16]</p> <p>extrapulmonale Befunde Erythema nodosum und Polyarthritiden gewöhnlich bei Löfgren-Syndrom [16]</p> <p>Lupus pernio: 17 % der Sarkoidose-Hautmanifestationen; in 2,7 % der Sarkoidose-Fälle hepatisch: 11,5 % splenisch: 6,7 % [16]</p> <p>Angaben bis 70 % [59]</p> <p>Nephrolithiasis und/oder Hyperkalzurie: ca. 15 % muskuloskeletal; 1 % (Knochen, Gelenk, Muskel) [16]</p> <p>kardial: variable Angaben; in Klinik seltener als in Sektion, ca. 10 % zu 25 % [45]</p> <p>neurologisch (CNS, PNS): 4,6 % LK außerhalb des Thorax: 15,2 % okulär: 11,8 % HNO, inkl. Speicheldrüsen: 3 % [16]</p> <p>asymptomatisch bei Diagnose in der Hälfte der Fälle [45].</p>	<p>bilaterale hiläre Lymphadenopathie in ca. 75 % d. F. [10], häufig kombiniert mit mediastinaler Lymphadenopathie [45]. Lymphknoten gelegentlich kalzifiziert [49]</p> <p>5 Röntgenthorax-Stadien</p> <p>0. keine Adenopathie oder Infiltrate</p> <p>I. nur hiläre und/oder mediastinale LK-Vergrößerung</p> <p>II. LK-Vergrößerung und Parenchymveränderungen</p> <p>III. nur Parenchymveränderungen</p> <p>IV. pulmonale Fibrose [69]</p> <p>intrapulmonal feine noduläre Infiltrate, oft in Oberlappen dominierend, diffus in bronchovaskulärer Verteilung [16]</p> <p>Milchglas-Zeichen, fibrotische Veränderungen mit oder ohne Bronchiektasien, perihiläre Konglomeratbildung. radiografische Progression variabel, Regression mit und ohne Therapie möglich [16]</p> <p>Stadium IV mit Fibrose und u. a. oft oberlappenbetont mit Honigwabemuster, Bullae und Zystenbildung [45]</p>	<p>Labor:</p> <p>ACE bei aktiver Sarkoidose in 40 % d. F. erhöht [10]</p> <p>BAL CD4/CD8-Quotient kann u. a. erhöht sein [47]</p> <p>Histopathologie: nicht nekrotisierende Epitheloidzellgranulome, Perigranulomfibrose [48]</p>

Auch die Tuberkulose kann die Symptomkonstellation der „B-Symptomatik“ aufweisen, die Temperatur ist hier aber typischerweise im subfebrilen Bereich [30]. In einer Reihe von Gesundheitsberufen ist ein erhöhtes Tuberkulose-Infektionsrisiko festzustellen [22]. Ein erhöhtes Risiko besteht u. a. bei Interventionen und Diagnostik mit engem Kontakt zum Respirationstrakt [22]. Die Versorgung geriatrischer Patienten, Tätigkeiten in der Pathologie sowie Umgang mit Risikogruppen und Be-

schäftigung im Ausland mit hoher Inzidenz sind weitere Risikobereiche [22]. Bei weltweiter Verbreitung der Tuberkulose sind die Inzidenzen in Afrika und Südostasien am höchsten, gefolgt vom östlichen Mittelmeerraum (275–116/100 000) [31].

Patienten mit Silikose und Kohlenarbeiter-Pneumokoniose haben ein erhöhtes Risiko für eine aktive Infektion (sog. Siliko-Tuberkulose als eigenständige Berufskrankheit) [2].

► Tab. 1 (Fortsetzung)

Differenzialdiagnose	Epidemiologie und Patientenmerkmale	Begleitsymptome, -befunde und Verlauf	Bildgebung	Labor und Histopathologie
EBV infektiöse Mononukleose/ Pfeiffer'sches Drüsenfieber ¹	Inzidenz-Gipfel 15. – 24. Lebensjahr [58] Durchseuchungsrate bei Erwachsenen 90 – 95 % [58]	Syndrom der infektiösen Mononukleose Adoleszenz und Erwachsenenalter in 25 – 70 % d. F. mit Triade: Fieber, Halsschmerzen und Lymphadenopathie – auch nur ein Symptom oder jede mögliche Kombination [58]. weitere Allgemeinsymptome Kopfschmerz, Malaise, Anorexie [58] körperliche Untersuchung gewöhnlich vergrößerte Tonsillen, pharyngeales Erythem, zervikale Lymphadenopathie; auch Spleno- und/oder Hepatomegalie [58] akute Symptome meist für 2 – 3 Wochen. Mehrzahl d. F. hat klinisch inapparenten Verlauf [58].	generalisierte Lymphadenopathie [24] kann auch Mediastinum betreffen [37]	Labor: Serologie im Akutstadium: positiver Titer der Early Antigen (EA)-Antikörper und/oder IgM gegen EBV Capsid Antigen (VCA), negativer Titer der EB Nuclear Antigen (EBNA)-Antikörper [63] Blutbild atypische Lymphozytose [58] Histopathologie: i. d. R. nicht gebräuchlich extensive lymphozytische Hyperplasie [37]
Histoplasmose ²	Reiseanamnese für Endemiegebiete außereuropäisches Vorkommen, u. a. im mittleren Westen d. USA, Zentral- und Südamerika, Afrika, Indonesien und Australien [12] Infektionsrisiken: Bauaktivitäten und Feldarbeit (hohe Erregerdichte im Erdreich um Hühnerställe, verrottende Bäume); Betreten von Fledermaushöhlen [12] Personengruppen mit besonderer Gefährdung: oft ältere Personen chronisch pulmonale Verlaufsform [35] Raucher und Emphysematiker akute Verlaufsform [35] besonders bei Immunschwachen disseminierte Verlaufsform [35]	Fieber, allgemeines Krankheits- und Schwächegefühl, Husten, thorakale Schmerzen, Erythema multiforme u. nodosum mgl. [35] Verlaufsformen: inapparent häufig [35] akut gutartig verlaufende pulmonale Infektion [35] chronisch pulmonal Infektion wie Tb, Bronchiektasien und Kavernen möglich [35] disseminiert Infektion extrapulmonaler Organe und Absiedlungen in Haut und Knochen mgl. u. a. Panzytopenie, Fieber, Pneumonie, Hepatitis bei Immunschwäche [35]	mediastinale und/oder hiläre Lymphadenopathie, auch unilateral möglich [24, 54] ausgeheilte Infektion hiläre Lymphknoten, Milz und Lunge können einzelne verkalkte Herde („Coin Lesions“) aufweisen [35]	Labor: Direktnachweis mikroskopisch oder kulturell aus Sputum, BAL, Blut, Knochenmark, Biopsaten [35] Serologie Antikörpernachweis mit Westernblot, Komplementbindungsreaktion und Immundiffusionstest [35] Histopathologie: intrazellulärer Erreger, ca. 2 – 4 µm. hefeähnlich [35]

¹ Andere virale Erkrankungen als Ursache generalisierter Lymphadenopathie sind u. a.: HIV [41]; Cytomegalievirus (CMV) [24].² Andere fungale Erkrankungen mit hilärer und/oder mediastinaler Lymphadenopathie und außereuropäischen Endemiegebieten sind u. a.: Kokzidioidomykose; Blastomykose [37, 38].

► Tab. 1 (Fortsetzung)

Differenzialdiagnose	Epidemiologie und Patientenmerkmale	Begleitsymptome, -befunde und Verlauf	Bildgebung	Labor und Histopathologie
exogen allergische Alveolitis	<p>Inzidenz Anteil an interstitiellen Lungenerkrankungen in Deutschland in einer Studie über das Jahr 1995: 11 % [70]</p> <p>Inzidenz für UK ~0,9/100 000 [71]</p> <p>anerkannte Berufskrankheiten 2015 BK 4201 exogen-allergische Alveolitis: 57 Fälle [11]</p>	<p>häufigste Symptome (51 – 91 % d. F.) Grippe-symptomatik, Dyspnoe, Husten, Sklerophonie (Knister-rasseln), Fieber, Schüttelfrost, Frösteln, Auswurf [32]</p> <p>initial/akut im Zusammenhang mit Exposition rezurren-te, grippe-ähnliche Symptomatik: Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Husten, Brustenge, Dyspnoe, typisch 4 – 12 Stunden Latenz [72]</p> <p>subakut und chronisch undeutlicher zeitlicher Zusammenhang von Exposition und Symptomatik: Dyspnoe, oft unspezifische systemische Symptome Malaise, Fatigue und Gewichtsverlust [72]</p>	<p>hiläre und/oder mediastinale Lymphadenopathie im Röntgenthorax untypisch [55]; im CT mediastinale Lk-Vergrößerung in 53 % d. F. [56]</p> <p>intrapulmonal im Akutstadium im Röntgenthorax oft milchglas-artige Verschattungen in mittleren und basalen Lungenanteilen. Bei akuter EAA meist reversibel [32]</p> <p>chronischer Verlauf: progressives retikulo-noduläres Muster; im Spätstadium Emphysemzeichen [32].</p> <p>(HR-)CT sensiti-ver für interstitielle Veränderungen und Bronchiolitis [32]; Spätstadium durch Fibrose gekennzeichnet [33] teils mit Traktions-bronchiektasien und Honigwabenmuster [32]</p>	<p>Labor: Blut/Serum spezifische Antikörper IgG-Typ im Serum (65 % d. F.) CRP-Erhö-hung (72 % d. F.) BSG-Beschleunigung (46 % d. F.) Leukozytose (76 % d. F.) [32]</p> <p>BAL 50 % Lymphozytenanteil CD4/CD8 Quotient < 1 [33]</p> <p>Histopathologie: i. d. R. nicht gebräuchlich. Lungengewebe akut leukozytische Inflammation subakut und chronisch Lymphozyten-dominante interstitielle Infiltration, interstitielle, nicht nekrotisierende Epitheloidzellgranulome mit Riesenzellen chronisch interstitielles Pneumonie-ähnliches Muster, subpleurale, fleckige Fibrose, Zerstörung der Alveoli [33]</p>
Silikose/ Kohlenarbeiter-Pneumokoniose	<p>anerkannte Berufskrankheiten 2015 BK 4101 Quarzstaublungen-erkrankung (Silikose) 699 Fälle [11]</p> <p>BK 4102 Quarzstaublungen-erkrankung in Verbindung mit aktiver Lungentuberkulose (Siliko-Tuberkulose): 5 Fälle [11]</p>	<p>für COPD charakteristische Beschwerden [73]</p> <p>Frühstadium meist beschwerdefrei [73]</p> <p>Belastungsdyspnoe im fortgeschrittenen Stadium [73]</p> <p>Lungenfunktion oft kombinierte Ventilationsstörung und Gasaustauschstörung [73]</p> <p>Fortschreiten auch nach Ende der Exposition [74]</p>	<p>Silikose hiläre und mediastinale LK-Vergrößerung kann parenchymalen Veränderungen vorausgehen oder einzige wesentliche Veränderung [18], uniforme und seltener periphere Kalzifizierung der Lymphknoten („Eierschalenmuster“) [2, 50]</p> <p>Kohlenarbeiter-Pneumokoniose hiläre und mediastinale Lymphknotenvergrößerung im Röntgenthorax in 10 – 20 % d. F. (CT-Befund 30 % d. F.). Selten Eierschalenmuster [2]</p> <p>intrapulmonal vorwiegend kleine rundliche Verschattungen bis zu Verschwartungen im fortgeschrittenen Verlauf [73]</p>	<p>Labor: keine spezialisierte Labordiagnostik</p> <p>Histopathologie: i. d. R. nicht gebräuchlich Lungengewebe Initialstadium makrophagozytäre Entzündungsreaktion mit sekundärer interstitieller Fibrosierung, Silikosegranulome (zwiebschalentypig gelagerte Kollagenfasern in lockerem Staubzellsaum mit silikogenen Partikeln), kristalline Kieselsäure histologisch nachweisbar [74]</p>

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

► Tab. 1 (Fortsetzung)

Differenzialdiagnose	Epidemiologie und Patientenmerkmale	Begleitsymptome, -befunde und Verlauf	Bildgebung	Labor und Histopathologie
Aluminose/ Aluminiumstaublunge	<p>Diagnosedaten Krankenhäuser in Deutschland 2000–2015 J63.0 Aluminose (Lunge) 137 Fälle Fälle/Jahr (Mittelwert): 9,78 Männer : Frauen 5,57 : 8,43 [75]</p> <p>anerkannte Berufskrankheiten 2015: BK 4106 Erkrankungen der tieferen Atemwege und der Lungen durch Aluminium oder seine Verbindungen: 1 Fall [11]</p>	<p>klinisch relativ unspezifisch z. B. trockener Husten Auswurf zunächst Belastungs- dann Ruhedyspnoe rezidivierende Bronchitiden und gesteigerte Infektanfälligkeit [19]</p> <p>Lungenfunktion restriktive Ventilationsstörung mit Emphysemzeichen [19]</p> <p>Verlauf Latenzzeit nach Erstexposition wenige Monate bis mehrere Jahre [19] zunächst Belastungs- dann Ruhedyspnoe [19] bei Fortschreiten Spontanpneumothoraces; schließlich häufig kardiorespiratorische Insuffizienz mit chronischem Cor pulmonale [19]</p> <p>Fortschreiten auch nach Ende der Exposition [19]</p>	<p>gelegentlich hiläre und mediastinale Lymphadenopathie [51]</p> <p>intrapulmonal diffuse interstitielle Fibrose; bei Progression emphysematöse Veränderungen mit z.T. subpleuralen Bullae und Spontanpneumothoraces [19]</p> <p>Frühstadium konventionelle Röntgentechnik wenig sensitiv. im HRCT milchglasartige Trübungen, unscharf begrenzte Fleckschatten mit einem Durchmesser bis ca. 3 mm [19] fortgeschrittener Verlauf in konventioneller Röntgentechnik kleine, unregelmäßige, lineare Schatten unterschiedlicher Streuungskategorie, bevorzugt Ober- und Mittelfelder [19] in der CT retikuläre lineare Verschattungen, subpleural gelegene Bullae, ausgeprägte Fibrosierungen, im Bereich aller Lungfelder möglich [19]</p>	<p>Labor: Biomonitoring zusätzlicher Indikator interner Aluminium-Belastung, biologische Halbwertszeit Monate bis Jahre [19]</p> <p>Histopathologie: insbesondere bei hoher Staubbelastung (vorwiegend historisch) typische Fremdkörperreaktion mit alveolärer Proteinose, Wandverdickung, diffuser pulmonaler Fibrose und interstitiellem Emphysem und nodulären Formationen [76]</p>

Die exogen-allergische Alveolitis geht in der akuten Form mit einer typischen Symptomatik mit Dyspnoe, Hustenreiz, Fieber und thorakaler Beklemmung sowie allgemeinem Krankheitsgefühl mehrere Stunden nach Exposition einher [32]. Die hierfür ursächlichen Noxen sind mikrobielle oder tierische Proteine, selten auch chemische Noxen. Pilze und thermophile Aktinomyzeten können sich in verrottendem Material wie Heu, Luftbefeuchterablagerungen, Holzabfällen und Müll stark vermehren und antigenhaltige Sporen aerogen freisetzen [32, 33]. Ursächliche Tierproteine finden sich in Stäuben von Federn und Faeces verschiedener Vogelarten [32]. Chemikalien in Form von Dämpfen und Sprühnebeln aus Isocyanaten, selten anderen Chemikalien, sind weitere Ursachen [32].

Eine geografische Zuordnung des Aufenthaltsortes hilft bei der Diagnosestellung der Histoplasmose und Tuberkulose. Die Histoplasmose wird in Endemiegebieten Amerikas und Asiens erworben und kommt in Europa praktisch nur importiert vor [34]. Die niedrige Zahl der registrierten stationär behandelten Fälle in Deutschland bildet die Prävalenz jedoch nur teilweise

ab, denn die meisten dieser fungalen Infektionen verlaufen klinisch inapparent [35].

Auch die aerogen pulmonal übertragenen Infektionen Blastomykose und Kokzidioidomykose mit Lymphadenopathie als möglichem Nebenfund sind außerhalb amerikanischer und einiger anderer außereuropäischer Endemiegebiete sehr selten [12].

Bestimmte Altersbereiche und Immunsuffizienz stellen ebenfalls Risikofaktoren für bestimmte Erkrankungen mit einer hilären und mediastinalen Lymphadenopathie dar. So findet sich ein früher Häufigkeitsgipfel bei Hodgkin-Lymphomen, EBV-Infektion und Sarkoidose. Lymphome und Sarkoidose haben einen zweiten Häufigkeitsgipfel in späteren Lebensjahren (s. ► Tab. 1). Immunsuffiziente Patienten sind auch für Infektionen mit fakultativ pathogenen Erregern wie nichttuberkulöse atypische Mykobakterien und Pneumocystis carinii anfällig [36]. Sie weisen außerdem ein erhöhtes Risiko für Dissemination mit z. T. schweren Verläufen wie die primäre Generalisation der Tuberkulose auf [30, 37]. Dabei sind auch medikamentöse

► Tab. 1 (Fortsetzung)

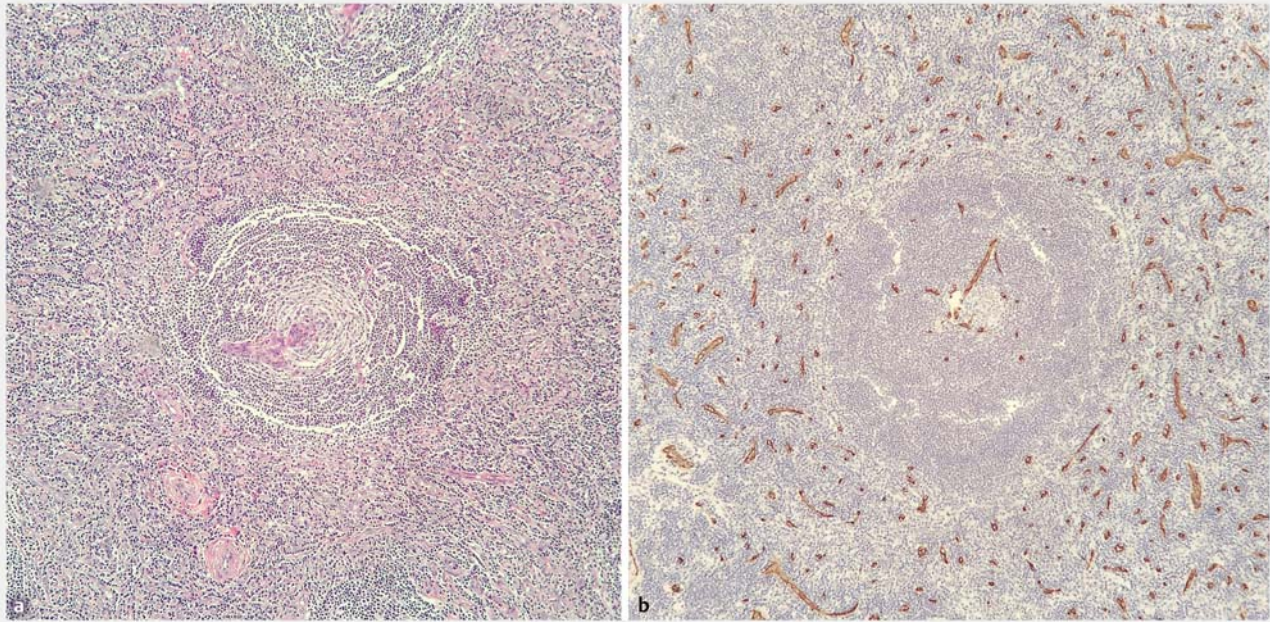
Differenzialdiagnose	Epidemiologie und Patientenmerkmale	Begleitsymptome, -befunde und Verlauf	Bildgebung	Labor und Histopathologie
chronische Berylliose (CBD)	<p>Prävalenz abhängig von Beryll-Sensibilisierungs-Rate (weniger 1,0–16,2%) und Progressrate zur CBD (0,0–11%) im Tätigkeitsbereich [17]</p> <p>Risiko für Beschäftigte der Industrie mit Beryllium-Exposition [16]</p> <p>keine klassische Dosis-Response-Beziehung, auch scheinbar gering Exponierte mit CBD [16]</p> <p>Diagnosedaten Krankenhäuser in Deutschland 2000–2015 J63.2 Berylliose 148 Fälle Fälle/Jahr (Mittelwert): 9,25 Männer : Frauen 6,75 : 3,33 [75]</p> <p>anerkannte Berufskrankheiten 2015 BK 1110 Erkrankungen durch Beryllium oder seine Verbindungen: 4 Fälle [11]</p>	<p>systemische Symptome Nachtschweiß, Fatigue, Arthralgie/Myalgie [16]</p> <p>respiratorische Symptome bei früher Form Knisterrasseln [3]; auch asymptomatisch, progressive Dyspnoe bei Anstrengung, chron. Husten, trockenes pfeifendes Atemgeräusch, Brustenge [16]</p> <p>Lungenfunktion normal, Restriktion (ungewöhnlich, auf fortgeschrittene Fibrose beschränkt), Diffusionseinschränkungen, auch Obstruktion [16]</p> <p>extrapulmonal Kontaktdermatitis, schlecht heilende Ulzerationen und chronische, noduläre granulomatöse Hautläsionen (heute selten) extrathorakaler LK-Befall ungewöhnlich, aber historisch dokumentiert [3, 16]</p> <p>klinisch Ähnlichkeit zur Sarkoidose [16]</p> <p>nach Beryllium-Sensibilisierung bei 6–8% d. F. pro Jahr Progression zur chronischen Berylliose [16] Latenzzeit: 4 Monate, meist 10–20 Jahre, bis zu 40 Jahre [16]</p>	<p>in etwa einem Drittel d. F. bilaterale Lymphadenopathie im Röntgenthorax [3]; bei historischen Fällen oft unilateral, stets mild [16]. Lymphknoten gelegentlich kalzifiziert [3].</p> <p>intrapulmonal im Röntgenthorax regelmäßig retikuläre, mikronoduläre Zeichnungsvermehrung, oft Oberlappenbetont, kraniale Traktionen und dichte Infiltrate [3, 16] in der HRCT Merkmale fortgeschrittener interstitieller Lungenerkrankung: Noduli (lymphangitisch oder subpleural verteilt), verdickte bronchovaskuläre Bündel, Septen und Bronchialwände und milchglasartige Trübungen [3, 16]</p> <p>radiologische Progression im Allgemeinen langsam, Jahre bis Jahrzehnte; historisch auch rapide; Lungenfibrose ist Kennzeichen fortgeschrittener Fälle [16]</p> <p>ruft in circa einem Drittel der rezenten Fälle eine bilaterale, in der CT milde Adenopathie hervor [3] In der Röntgenthorax-Aufnahme und auch klinisch ähnelt die Erkrankung der Sarkoidose [3, 16].</p>	<p>Labor: BeLPT (Beryllium-Sensibilisierungstest) mit BAL-Zellen oder Blutlymphozyten [15]</p> <p>Histopathologie: nicht nekrotisierendes Epitheloidgranulom, nicht unterscheidbar von Sarkoidose [16]</p>

Immunsuppression und immunkompromittierende Erkrankungen (z. B. HIV) zu berücksichtigen.

Der unspezifische Befund einer Lymphadenopathie mit hilärer und/oder mediastinaler Beteiligung kann auch hervorgerufen werden durch direkten Lymphknotenbefall einer Leukämie [37], die seltene Castleman-Krankheit [38] (weltweite Prävalenz von ca. 1:100 000 [39]) (s. ► **Abb. 1**), Infektionen wie Toxoplasmose [24,37] und Tularämie (Hasenpest) [40] sowie

eine chronische Infektion bei Bronchiektasie und Lungenabszess [37]. Bei generalisierter Lymphadenopathie mit thorakaler Beteiligung sind neben EBV weitere Viren wie HIV [41] und CMV [24] zu beachten.

Für die UIP (Usual Interstitial Pneumonitis) wurden im Verlauf verschiedener Grunderkrankungen auch ohne komplizierende Infektion und Malignität Fälle von Lymphadenopathie nachgewiesen [42].



► **Abb. 1** Lichtmikroskopische Bilder der Castleman-Krankheit des hyalin-vaskulären Typs (Pathologie, Hospital Alemao Oswaldo Cruz, Sao Paulo, Brasilien). Der solitäre, posteriore mediastinale Tumor (4,5 cm Durchmesser des Resektats) war ein radiologischer Zufallsbefund präoperativer Diagnostik bei einer 33-jährigen Frau vor Brustaugmentation. Die Läsion bestand aus lymphoiden Follikeln mit involuierten Keimzentren. In Bildmitte ein Follikel mit konzentrischer Mantelzone aus schichtartig angeordneten, kleinen Lymphozyten und dendritischen Zellen im Zwiebelschalen-Muster (Bild **a** HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung). Interfollikuläres Stroma zeigt Population kleiner Lymphozyten und Venulen mit hyalinisierten Wänden, die teilweise das Keimzentrum radiär penetrieren (Bild **b** CD34-Immunfärbung, 100-fache Vergrößerung).

Radiologie

Unauffällige Lymphknoten weisen in der CT gewöhnlich einen Durchmesser unter 1 cm und eine glatte, gut definierte Begrenzung auf. Sie haben eine homogene Dichte und zentral meist einen Fetthilus [43].

Der Befund einer hilären und/oder mediastinalen Lymphknotenvergrößerung wird nahezu immer initial radiologisch erhoben, so bei einem Infekt- oder Tumorgeschehen im Bereich der Lunge und Pleura. Der pathologisch-anatomische Zusammenhang lässt sich hierbei durch die zentralwärts gerichtete Drainage der Lymphbahnen erklären [37]. Die viszerale Pleura der Apices hat als Ausnahme direkte Lymphbahnen in supraclaviculäre Lymphknoten [37].

Fällt die intrathorakale Lymphadenopathie in einem Thoraxröntgenbild auf, ist i. d. R. eine Spiral-Computertomografie (CT) mit Kontrastmittel indiziert [44].

Die bessere Darstellung der Strukturen und Malignitätsmerkmale erleichtert eine Differenzierung suspekter Befunde [43, 44].

Auch begleitende Lungenparenchym-Pathologien wie feine noduläre Infiltrate bei Sarkoidose und chronischer Berylliose lassen sich auf diese Weise besser wiedergeben [16, 45]. Die Computertomografie dient außerdem der Steuerung einer gezielten Gewebsbiopsie [46, 47].

Das Verteilungsmuster der Lymphadenopathie und mögliche Lungenparenchymveränderungen liefern differenzialdiagnostische Hinweise.

Eine chronische Berylliose, die eine immunologische Reaktion auf inhalativ aufgenommenes Beryllium darstellt, ruft in circa einem Drittel der rezenten Fälle eine bilobäre, in der CT milde Adenopathie hervor [3]. In der Röntgenthorax-Aufnahme und auch klinisch ähnelt die Erkrankung der Sarkoidose [3, 16]. Bei weniger starker Adenopathie imponieren bei chronischer Berylliose retikuläre, mikronoduläre, oft Oberlappen-betonte Infiltrate [16]. Zusätzlich sind in der CT oft septale Verdickungen sichtbar [16].

Die Sarkoidose, eine Erkrankung ohne bekannte Auslöser, zeigt sich nahezu immer in den Hili beider Seiten [10, 48], bei seltener mediastinaler Beteiligung (bis zu 16% anteriores Mediastinum) [48, 49]. Die CT ist sensitiver als der Röntgenthorax und stellt subtile parenchymale Manifestationen wesentlich besser dar; sie ist somit insbesondere bei atypischer Präsentation im Röntgenthorax indiziert [47, 49]. Typisch ist neben der bilateralen Adenopathie ein perilymphatisches mikronoduläres oder auch retikulomikronoduläres Muster der pulmonalen Infiltrate (20–25% d.F.) in den mittleren und oberen Lungenanteilen [49]. Mögliche fibrotische Veränderungen können die Lungenarchitektur verzerren [49]; Lymphknoten sind gelegentlich kalzifiziert [49].

Bei der einfachen Form der klassischen Silikose kann die hiläre und mediastinale Lymphknotenvergrößerung parenchymalen Veränderungen vorausgehen [2]. Dabei werden auch uniforme und seltener periphere Kalzifizierung der Lymphknoten mit dem Bild der typischen Eierschalenmuster beobachtet [2, 50]. Selten kann auch eine bilaterale hiläre Lymphadenopathie ohne Lungenparenchyembeteiligung das Erscheinungsbild einer Silikose sein [18].

Das Lungenparenchym zeichnet sich bei der einfachen Form der klassischen Silikose durch ein vorherrschend noduläres Muster aus, das bevorzugt die oberen Lungenanteile betrifft [2]. Bei der komplizierten Form, einer massiven progressiven Fibrose, stehen konfluierende parenchymale Verschattungen (Schwielen) im Vordergrund [2].

Die Kohlenarbeiter-Pneumokoniose ist der einfachen klassischen Silikose ähnlich. Eine hiläre und mediastinale Lymphknotenvergrößerung wird im Röntgenthorax in 10–20% d.F. (CT-Befund in 30% d.F.) beobachtet; selten findet sich das Eierschalenmuster bei Kalzifizierung der Lymphknotenperipherie [2].

Eine hiläre und mediastinale Lymphadenopathie ist auch bei der Aluminose gelegentlich nachweisbar [51]. Die konventionelle Röntgentechnik ist im Frühstadium wenig sensitiv und kann in fortgeschrittenen Fällen noduläre oder leicht irreguläre Verschattungen bevorzugt in den oberen und mittleren Lungefeldern darstellen [19]. Im Spätstadium werden schwere fibrotische Veränderungen mit Honeycombing und bullösem Lungenemphysem beschrieben [51].

Die umschriebene Lungentuberkulose geht meist mit einer unilateralen hilären Lymphadenopathie auf der Seite des Infektionsfokus einher [37]. Durch den Fluss der Lymphe aus beiden Lungen in die rechten paratrachealen Lymphknoten kann die oft rechts unilateral imponierende mediastinale Lymphadenopathie auch bei Tuberkulose der linken Lunge erklärt werden [37].

In der Diagnostik des Lungenkrebses ist nach hinweisendem Röntgenbild eine Computertomografie indiziert [1]. Neben Primärtumor und Metastasen sind mediastinale und hiläre Lymphknoten größer 1 cm hinsichtlich einer Metastasierung suspekt [1]. Im Röntgenthorax unsichtbare Primärläsionen sind oft in der CT erkennbar und lassen sich nach Malignitätskriterien beurteilen [52].

Bei Lymphomen werden je nach Entität und Krankheitsstadium auch mediastinale Manifestationen beobachtet (60% d.F. beim Hodgkin-Lymphom) [23, 48, 53].

Die CT erleichtert insbesondere bei Verdacht auf Thoraxbefall sowie bei Mediastinalverbreiterung die Differenzierung befallener Lymphknoten und Nachbarstrukturen beim Non-Hodgkin-Lymphom [53].

Wenn weitere Symptome und Krankheitszeichen neben der unilateralen hilären und mediastinalen Lymphadenopathie fehlen, können endemische fungale Infektionen eine Differenzialdiagnose zu Neoplasien sein [24, 54]. Die Histoplasmose kann mit mediastinaler und hilärer Lymphadenopathie auf einer Lungenseite einhergehen [24], wobei die abgelaufene Erkrankung nicht selten verkalkte Herde in Lungen und Hiluslymphknoten hinterlässt [12]. Die chronische Verlaufsform der Histoplasmose ähnelt radiologisch und auch klinisch der Tuberkulose [12].

Eine hiläre und/oder mediastinale Lymphadenopathie mit mediastinaler Verbreiterung ist bei exogen allergischer Alveolitis im Röntgenthorax eher untypisch [55]. Im CT hingegen kann eine mediastinale Lymphknotenvergrößerung (53% d.F.) bis ≤ 20 mm imponieren [56]. Für die Diagnosestellung der EAA ist die Lymphadenopathie ein Nebenbefund von nachgeordneter Bedeutung. Die für das akute und subakute Stadium der exogen allergischen Alveolitis typischen milchglasartigen Verschattungen des Lungenparenchyms zeigen sich eher in der (HR-)CT, 30% der Röntgenthorax-Aufnahmen sind hier insgesamt unauffällig (Details s. ► **Tab. 1**) [32].

Auch bei der Asbestose lassen sich in der CT in einem Teil der Fälle mediastinale Lymphknotenvergrößerungen nachweisen [57].

Die infektiöse Mononukleose (Epstein-Barr-Virus) wird selten primär durch eine Lymphadenopathie im Röntgenbild auffällig, die überwiegend asymptomatischen Verläufe weisen jedoch auf die Möglichkeit akzidentieller Befunde hin [58].

Begleitsymptome und -befunde

Extrapulmonale Begleitbefunde wie Hauterscheinungen, Vergrößerung von peripheren Lymphknoten, Milz und Leber ergeben differenzialdiagnostische Informationen.

Das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) befällt das lymphatische System meist inklusive des Waldeyer'schen Rachenrings [59]. Lungenkrebs breitet sich auf extrathorakale Lymphknoten bevorzugt axilär, supraklavikulär und zervikal aus [1].

Eine infektiöse Mononukleose (EBV) weist bei symptomatischem Verlauf häufig die spezifische Symptomkonstellation von Fieber, Lymphadenopathie und Pharyngitis auf [41] und bewirkt typischerweise eine symmetrische, generalisierte Lymphadenopathie, insbesondere oropharyngeal mit Tonsillenschwellung [24, 59].

Grundsätzlich ermöglichen bei der körperlichen Untersuchung entdeckte peripher gelegene auffällige Lymphknoten eine sonografische Evaluation hinsichtlich Malignität oder Infektion [60] und erleichtern eine Biopsie zur Diagnosefindung [1, 46].

Unter den extrathorakalen Organbeteiligungen stehen Milz und Leber im Vordergrund. Ein Sarkoidose-Befall von Leber und Milz mit Hepatosplenomegalie wird mit Häufigkeiten von 6,7% bis 70% der Fälle angegeben [16, 61].

Splenomegalie mit Rupturgefahr und Hepatomegalie treten bei EBV-Infektion auf [58]. Auch Lymphome können Leber und Milz sowie weitere Anteile des lymphatischen Systems befallen [59].

Daneben gibt es Leber- und Milzbeteiligungen bei den disseminierten Formen der Histoplasmose [35] und Tuberkulose [30].

Lungenkrebs metastasiert prädilektiv in die Leber und weitere Organe wie Nebennieren und Gehirn. Paraneoplastische Effekte können zu systemischen und weiteren organbezogenen wie auch dermatologischen Symptomen führen [1].

Die Haut kann bei Histoplasmose in Form eines Erythema multiforme oder nodosum betroffen sein [35]. Letzteres findet sich auch beim Löfgren-Syndrom der Sarkoidose. Die Sarkoidose kann weiterhin mit einer granulomatösen Dermatitis einhergehen, die bei Läsionen an Nase und Wangen Lupus pernio genannt wird [59].

Dagegen sind bei einer EBV-Infektion nur 5% d. F. im natürlichen Verlauf von einem Exanthem in variabler Ausprägung betroffen. Unter Ampicillin-Gabe tritt hierbei jedoch in 90 bis 100% d. F. ein makulopapulöses Exanthem auf [58].

Bei der Berylliose sind verschiedene Hauterscheinungen wie granulomatöse Kontaktdermatitis und Ulzerationen möglich, die heute allerdings nur noch sehr selten beobachtet werden [16].

Labortests und Histopathologie

Mittels des In-vitro-Interferon-Gamma-Tests und Intrakutan-tests nach Mendel-Mantoux (Cave: Letzterer ist auch positiv bei Z. n. BCG-Impfung) [30] lässt sich im Kontext mit dem klinischen Befund eine Tuberkulose-Infektion diagnostizieren. Durch den mikroskopischen Direktnachweis können säurefeste Stäbchenbakterien nachgewiesen werden, z. B. im Sputum oder in der bronchoalveolären Lavage (BAL) [30]. Die Diagnose wird durch Kultur oder Nukleinsäureamplifikationstechnik (NAT) gesichert [22].

Auch ein mikroskopisch negativer Befund bei begründetem Verdacht auf Tuberkulose ist eine Indikation für den Nachweis der Erreger-DNA mit Nukleinsäureamplifikationstechnik; dies gilt insbesondere für anfällige Patienten und klinische Verläufe [30].

Mit einem Erregernachweis lässt sich die Tuberkulose von der Sarkoidose abgrenzen.

Die nicht invasive Labordiagnostik stellt v. a. bei Verdacht auf Sarkoidose eine Unterstützung dar. So ist hier das Angiotensin-konvertierende Enzym in 40% der Fälle erhöht [10] und in der BAL ist typischerweise neben einer Lymphozytose der Quotient aus CD4- und CD8-Lymphozyten erhöht [47].

Für die Diagnose der klinisch ähnlichen Berylliose steht der Lymphozytenproliferationstest (BeLPT) mit Blut- oder BAL-Zellen zur Verfügung [15]. Damit lässt sich eine Beryllium-Sensibilisierung verlässlich nachweisen [15]. Ein negatives Ergebnis schließt die Erkrankung jedoch nicht völlig aus [15].

Auch bei der exogen allergischen Alveolitis kann eine BAL hilfreich sein. Ein Lymphozytenanteil von über 50% weist auf diese Diagnose hin [62]. Ein erniedrigter CD4/CD8-Quotient (kleiner 1) gilt als weiterer Hinweis [33]. Gegen das ursächliche Antigen sind typischerweise hohe Konzentrationen spezifischer IgG-Antikörper im Serum nachzuweisen [32].

Eine akute EBV-Infektion mit atypischer Lymphozytose wird durch die charakteristische Serologie bestätigt [63]. Im Akutstadium sind Early Antigen-Antikörper und IgM-Antikörper gegen Capsid-Antigen detektierbar [63]. Nukleare Antigen-Antikörper werden erst nach dem Akutstadium gebildet [63]. Insbesondere bei generalisiertem Befall sind gegebenenfalls zusätzliche direkte und indirekte Nachweismethoden für andere Virusinfektionen mit HIV [41] und CMV [24] einzubeziehen.

Diese können ebenfalls eine Lymphadenopathie der Untergruppe der Viruslymphadenitiden verursachen [48].

Bleiben im Falle suspekter Lymphknotenvergrößerungen eindeutige Befunde oder ein Erregernachweis aus, ist eine Lymphknotenbiopsie i. d. R. indiziert. Jede ungeklärte Lymphknotenschwellung mit einer Dauer über 4 Wochen oder Progredienz kann auf Malignität hinweisen und sollte histologisch untersucht werden [23].

Neben der initialen transbronchialen Nadelaspiration im Rahmen der diagnostischen Bronchoskopie sind bei mediastinalem und hilärem Befall die Nadelaspiration mit endobronchialen oder auch endoskopisch ösophagealem Ultraschall (EBUS-TBNA und EUS-NA) übliche invasive Diagnostikverfahren [1, 46].

Eine Mediastinoskopie oder die videoassistierte mediastinoskopische Lymphadenektomie (VMLA) [64] sind bei schwierig zugänglicher Lokalisation indiziert, wenn, insbesondere bei Lymphom-Verdacht, eine Nadelbiopsie wegen der nötigen histologischen Deutung charakteristischer Architekturstörungen nicht ausreicht und wenn dies für therapeutische bzw. kausalpräventive Maßnahmen erforderlich ist [46].

Die Tuberkulose gilt bei nekrotisierenden Epitheloidzellgranulomen und entsprechendem klinischen Befund als nachgewiesen [48], während Sarkoidose und chronische Berylliose mit nicht nekrotisierenden Epitheloidzellgranulomen histologisch praktisch nicht voneinander zu unterscheiden sind [16]. Auch Mykosen können Epitheloidzellgranulome verursachen und gehören damit der Untergruppe der granulomatösen Lymphadenitiden an [48].

Hinsichtlich des weitergehenden speziellen diagnostischen Procedere mittels histologischer und immunhistochemischer Verfahren bei der heterogenen Gruppe der Lymphome wie dem diffusen großzelligen B-Zell- [65] und Hodgkin-Lymphom [23] wird auf die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (www.onkopedia.com) verwiesen.

FAZIT

Bei Vorliegen einer hilären und/oder mediastinalen Lymphadenopathie liefern die detaillierte Anamnese und gezielte klinische Untersuchungen wertvolle diagnostische und differenzialdiagnostische Hinweise. Computertomografie bzw. Magnetresonanztomografie können für die genauere Erfassung der Ausdehnung, die weitere Eingrenzung und Vorbereitung einer Biopsie notwendig sein. Letztere ist vor allem bei unspezifischen Laborbefunden, fehlenden Zeichen einer Infektion und Hinweisen auf eine behandlungsbedürftige maligne oder Systemerkrankung zur Diagnosesicherung indiziert.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der deutschen Krebsgesellschaft. *Pneumologie* 2010; 64: e1 – e164
- [2] Chong S, Lee KS, Chung M] et al. Pneumoconiosis: comparison of imaging and pathologic findings. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2006; 26: 59 – 77
- [3] Müller-Quernheim J, Gaede KI, Prasse A et al. [Chronic berylliosis]. *Pneumologie* 2007; 61: 109 – 116
- [4] Der ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales. Merkblatt zur Berufskrankheit Nummer 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin; 2009
- [5] Der ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales. Merkblatt zur BK Nr. 3101: „Infektionskrankheiten, wenn der Versicherte im Gesundheitsdienst, in der Wohlfahrtspflege oder in einem Laboratorium tätig oder durch eine andere Tätigkeit der Infektionsgefahr in ähnlichem Maße besonders ausgesetzt war“. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin; 2000
- [6] Baur X, Müller-Quernheim J. [Case Report with Differential Diagnostic Aspects of Sarcoidosis]. *Pneumologie* 2016; 70: 201 – 204
- [7] Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 10 ed. Berlin: 2015
- [8] Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Inzidenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100 000 Einwohner, Altersgruppen 0 – 85+, Diagnose: Lunge (C33-34), Morbus Hodgkin (C81), Non-Hodgkin-Lymphome (C82-C88). Jahr: 2013, 2017. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [Letzter Zugriff 15.05.2017]
- [9] Brodhun B, Altmann D, Hauer B et al. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2015. Berlin: Robert Koch-Institut; 2016
- [10] Dastoori M, Fedele S, Leao JC et al. Sarcoidosis – a clinically orientated review. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 2013; 42: 281 – 289
- [11] Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit 2015 – Unfallverhütungsbericht Arbeit. 1. ed. Dortmund, Berlin, Dresden: Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS); 2016
- [12] Robert Koch-Institut. Steckbriefe seltener und importierter Infektionskrankheiten. 2011: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/Steckbriefe/Steckbriefe_120606.pdf?__blob=publicationFile [Letzter Zugriff am 24.05.2017]
- [13] Erkens K, Lademann M, Tintelnot K et al. [Histoplasmosis group disease in bat researchers returning from Cuba]. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 21 – 25
- [14] Petsonk EL, Rose C, Cohen R. Coal mine dust lung disease. New lessons from old exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1178 – 1185
- [15] Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM), Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV). S3-Leitlinie Gesundheitsüberwachung bei Beryllium-Exposition und diagnostisches Vorgehen bei Beryllium assoziierter Erkrankung. AWMF; 2012
- [16] Mayer AS, Hamzeh N, Maier LA. Sarcoidosis and chronic beryllium disease: similarities and differences. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35: 316 – 329
- [17] Balmes JR, Abraham JL, Dweik RA et al. An official American Thoracic Society statement: diagnosis and management of beryllium sensitivity and chronic beryllium disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 34 – 59
- [18] Baldwin DR, Lambert L, Pantin CF et al. Silicosis presenting as bilateral hilar lymphadenopathy. *Thorax* 1996; 51: 1165 – 1167
- [19] Der ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales. Merkblatt zur Berufskrankheit Nummer 4106 „Erkrankung der tieferen Atemwege und der Lungen durch Aluminium und seine Verbindungen“. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin; 2009
- [20] Baur X. *Arbeitsmedizin*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013
- [21] Neumann V, Schulz F, Theile A et al. [Case report of a rare occupational disease: a during life non-recognised occupational disease – talcosis]. *Pneumologie* 2011; 65: 471 – 476
- [22] Nienhaus A, Schablon A, Preisser AM et al. Tuberculosis in healthcare workers – a narrative review from a German perspective. *J Occup Med Toxicol* 2014; 9: 9
- [23] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) e.V. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. In: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.; 2013
- [24] Rubinstein E, Levi I, Rubinovitch B. Lymphadenopathy. In: Cohen J, Opal SM, Powderly WG, Hrsg. *Infectious Diseases*. London: Elsevier; 2010: 164 – 173
- [25] Boffetta P. Epidemiology of environmental and occupational cancer. *Oncogene* 2004; 23: 6392 – 6403
- [26] Khuri F, Van Zandwijk N. Molecular Carcinogenesis and Chemoprevention of Lung Cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH et al. Hrsg. *Principles and Practice of Lung Cancer*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012: 275 – 284
- [27] Field RW, Withers BL. Occupational and environmental causes of lung cancer. *Clin Chest Med* 2012; 33: 681 – 703
- [28] Der ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales. Merkblatt zur Berufskrankheit Nummer 4113 „Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von 100 Benzo[a]pyren-Jahren [Mikrogramm/m³) × Jahre]“. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin; 2009
- [29] Baur X, Woitowitz HJ. [Lung Cancer as an Occupational Disease]. *Pneumologie* 2016; 70: 510 – 513
- [30] Robert Koch-Institut – Abteilung für Infektionsepidemiologie. RKI-Ratgeber für Ärzte Tuberkulose. *Epidemiologisches Bulletin*; 2013; 2: 9 – 16
- [31] World Health Organisation. *Global Tuberculosis Report 2016*. 2016: <http://www.who.int>
- [32] Sennekamp J, Müller-Wening D, Amthor M et al. [Guidelines for diagnosing extrinsic allergic alveolitis (hypersensitivity pneumonitis) (German Extrinsic Allergic Alveolitis Study Group)]. *Pneumologie* 2007; 61: 52 – 56
- [33] Baur X, Fischer A, Budnik LT. Spotlight on the diagnosis of extrinsic allergic alveolitis (hypersensitivity pneumonitis). *J Occup Med Toxicol* 2015; 10: 15

- [34] Bahr NC, Antinori S, Wheat LJ et al. Histoplasmosis infections worldwide: thinking outside of the Ohio River valley. *Curr Trop Med Rep* 2015; 2: 70–80
- [35] Robert Koch-Institut. Infektionskrankheiten A–Z Histoplasmose. 2008: <https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/P/Pilzinfektionen/Histoplasmose.html> [Letzter Zugriff am 24.05.2017]
- [36] Höffken G, Bähge G, Kiderlen AF. [Pathogenesis of pneumocystis carinii pneumonia]. *Pneumologie* 1999; 53: 530–538
- [37] Jackson MA, Chesney PJ, Fitch SJ. Mediastinal and Hilar Lymphadenopathy. In: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 4. Aufl. London: 2012: 148–155
- [38] Nin CS, de Souza VV, do Amaral RH et al. Thoracic lymphadenopathy in benign diseases: A state of the art review. *Respir Med* 2016; 112: 10–17
- [39] Orphanet Berichtsreihe. Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten. 2016: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf [Letzter Zugriff am 30.05.2017]
- [40] Robert-Koch-Institut. RKI-Ratgeber für Ärzte Tularämie (Hasenpest). *Epidemiologisches Bulletin*; 2016; 12: 95–100
- [41] Hurt C, Tammaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med* 2007; 120: 911.e911–918
- [42] Bergin C, Castellino RA. Mediastinal lymph node enlargement on CT scans in patients with usual interstitial pneumonitis. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154: 251–254
- [43] Torabi M, Aquino SL, Harisinghani MG. Current concepts in lymph node imaging. *J Nucl Med* 2004; 45: 1509–1518
- [44] Alkadi H, Russi EW. [Imaging of the chest]. *Ther Umsch* 2009; 66: 18–24
- [45] Miller BH, Rosado-de-Christenson ML, McAdams HP et al. Thoracic sarcoidosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America*, Inc 1995; 15: 421–437
- [46] Kritek P. Mediastinal Lymphadenopathy. In: *Mushlin SB, Greene HL Hrsg. Decision Making in Medicine*. 3. Aufl. Philadelphia: Mosby; 2010: 494–495
- [47] Israel-Biet D, Valeyre D. Diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Current opinion in pulmonary medicine* 2013; 19: 510–515
- [48] Riede U-N, Werner M, Schäfer H-E. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 5. Aufl., Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2004
- [49] Nunes H, Uzunhan Y, Gille T et al. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *Eur Respir J* 2012; 40: 750–765
- [50] Ooi CG, Khong PL, Cheng RS et al. The relationship between mediastinal lymph node attenuation with parenchymal lung parameters in silicosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 1199–1206
- [51] Smolková P, Nakládalová M, Tichý T et al. Occupational pulmonary aluminosis: a case report. *Ind Health* 2014; 52: 147–151
- [52] Harders SW. LUCIS: lung cancer imaging studies. *Dan Med J* 2012; 59: B4542
- [53] Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Non-Hodgkin-Lymphome im Kindes- und Jugendalter. In: *Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF*. 2009
- [54] Guimarães MD, Marchiori E, Meirelles GS et al. Fungal infection mimicking pulmonary malignancy: clinical and radiological characteristics. *Lung* 2013; 191: 655–662
- [55] Lacasse Y, Selman M, Costabel U et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 952–958
- [56] Niimi H, Kang EY, Kwong JS et al. CT of chronic infiltrative lung disease: prevalence of mediastinal lymphadenopathy. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 305–308
- [57] Sampson C, Hansell DM. The prevalence of enlarged mediastinal lymph nodes in asbestos-exposed individuals: a CT study. *Clin Radiol* 1992; 45: 340–342
- [58] Schooley RT. Epstein-Barr Virus Infection. In: *Goldman L, Schafer AI Hrsg. Goldman's Cecil Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012: 2133–2136
- [59] Feller AC, Herbst H, Marx A. Lymphatisches System. In: *Böcker W, Denk H, Heinz PU et al., Hrsg. Pathologie*. München: Urban u. Fischer Verlag; 2008: 555–589
- [60] Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Lymphknotenvergrößerung. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.*; 2012
- [61] Höfler G, Müller C, Kirchner T. Immunerkrankungen. In: *Böcker W, Denk H, Heinz PU et al., Hrsg. Pathologie*. München: Urban u. Fischer Verlag; 2008: 1149–1161
- [62] Meyer KC, Raghu G, Baughman RP et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1004–1014
- [63] Jones JF. Epstein-Barr Virus Infections. In: *Leung DYM, Sampson HA, Geha R et al., Hrsg. Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 2. Aufl. Edinburgh: W.B. Saunders; 2010: 179–186
- [64] Witte B, Wolf M, Huertgen M et al. Video-assisted mediastinoscopic surgery: clinical feasibility and accuracy of mediastinal lymph node staging. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1821–1827
- [65] Dührsen U, Fridrik MA, Schmitz N. *Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom*. Berlin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2014
- [66] Müller K. *Empfehlungen zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Lungentumoren*. Berufsverband Deutscher Pathologen e.V., Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V.; 2005
- [67] Eberle FC, Mani H, Jaffe ES. Histopathology of Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009; 15: 129–137
- [68] Priwitzer M. Lieferengpass Tuberkulin PPD RT 23 SSI: Empfehlungen zum Einsatz anderer diagnostischer Möglichkeiten – Stellungnahme des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose. *Epidemiologisches Bulletin* 2016; 3: 25–26
- [69] Mambretti J. Chest x-ray stages of sarcoidosis. *Journal of insurance medicine (New York, NY)* 2004; 36: 91–92
- [70] Thomeer MJ, Costabe U, Rizzato G et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J Suppl* 2001; 32: 114s–118s
- [71] Solaymani-Dodaran M, West J, Smith C et al. Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population. *QJM* 2007; 100: 233–237
- [72] Glazer CS, Rose CS, Lynch DA. Clinical and radiologic manifestations of hypersensitivity pneumonitis. *J Thorac Imaging* 2002; 17: 261–272
- [73] Baur X. Berufskrankheiten der 4er-Gruppe der BKV-Anlage (Atemwege/Lunge). In: *Arbeitsmedizin*. Heidelberg: Springer-Verlag; 2013: 123–135
- [74] Baur X, Heger M, Köhler D et al. Diagnostik und Begutachtung der Berufskrankheit Nr. 4101 Quarzstaublunenerkrankung (Silikose). *Pneumologie* 2008; 62: 659–684
- [75] Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnung- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer, ICD10-4-Steller) für J63.2 Berylliose und J63.0 Aluminose (Lunge) [Stand 24.11.2016]. In: *Statistisches Bundesamt Zweigstelle Bonn. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. 2016: <http://www.gbe-bund.de> [Letzter Zugriff am 15.05.2017]
- [76] Krewski D, Yokel RA, Nieboer E et al. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007; 10 (Suppl. 01): 1–269