

Aus der Hals-Nasen-Ohren-Klinik
der Medizinischen Fakultät
der Justus-Liebig-Universität Gießen
(Direktor: Prof. Dr. Hiltrud Glanz)

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
(Direktor: Prof. Dr. Christoph Arens)

**Wertigkeit der Endosonographie des Larynx
bei der Beurteilung des Larynxkarzinoms im
Vergleich zu CT und MRT**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-
Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Nina Bruns
aus Wilhelmshaven
Gießen 2015

Gewidmet meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1	Ausgangslage	5
1.2	Zielsetzung	7
2.	Literaturübersicht	8
2.1	Anatomie des Larynx	8
2.2	Physiologie des Larynx	9
2.3	Epidemiologie des Larynxkarzinoms	10
2.4	Ätiologie des Larynxkarzinoms	12
2.5	Klassifikation der Larynxkarzinome	13
2.6	Stadieneinteilung	14
2.7	Präkanzerosen / Leukoplakien	17
2.8	Klinische Diagnostik	18
2.9	Bildgebende Verfahren	19
2.9.1	Allgemeine Grundlagen und Funktionsprinzipien der Sonographie	21
2.9.2	Transzervikaler Ultraschall	22
2.9.3	Entwicklung und Besonderheiten der Endosonographie	23
2.9.4	Endosonographie des Larynx	24
3.	Material und Methoden	28
3.1	Demographische Daten	28
3.2	Endosonographie	28
3.3	Ergänzende Bildgebung	30
3.4	Vergleichsparameter	31
3.5	Statistische Auswertung	31
4.	Ergebnisse	32
5.	Diskussion	41
6.	Zusammenfassung	50
7.	Literaturverzeichnis	54
8.	Anhang	57
8.1	Abkürzungsverzeichnis	57
8.2	Tabellenverzeichnis	57
8.3	Abbildungsverzeichnis	58

9.	Erklärung	59
10.	Danksagung	60
11.	Lebenslauf	61

1. EINLEITUNG

1.1 Ausgangslage

Der Kehlkopf ist für den Menschen ein wichtiges Organ. Er bildet einen Teil des Atemweges und dient vor allem als Sprechorgan. Auch der Aufbau eines erhöhten intraabdominellen Druckes, wie z.B. beim Valsalva-Versuch, ist nur dank der Verschlussmöglichkeit auf Stimmlippenebene möglich. Der Verlust des Kehlkopfes bedeutet also nicht nur eine große Einschränkung im täglichen Leben, sondern auch eine Minderung der Lebensqualität. Der Kehlkopf besteht aus einem knorpeligen Gerüst, welches sich im Wesentlichen aus Schildknorpel, Ringknorpel und Epiglottis zusammensetzt. Der Ringknorpel bildet hierbei den kaudalen Teil des Larynx und sitzt kranial der Trachea auf, mit welcher er durch das Ligamentum crico-tracheale verbunden ist. Darauf folgt der Schildknorpel mit seinen beiden Laminae, die kielartig miteinander verbunden sind und durch den unterschiedlichen Verbindungswinkel den hauptsächlichsten Unterschied zwischen einem männlichen und weiblichen Larynx ausmachen. Beim weiblichen Kehlkopf beträgt dieser Winkel ungefähr 120° , beim männlichen hingegen nur etwa 90° , was den wesentlich prominenteren Adamsapfel der männlichen Bevölkerung erklärt. Schildknorpel und Ringknorpel sind vorne durch das Ligamentum conicum miteinander verbunden. Am weitesten kranial sitzt die Epiglottis, welche aus einem perforierten elastischen Knorpel besteht. Sie dient dem Verschluss des Kehlkopfes als Schutz gegen Aspiration bei der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme.

Bei Erkrankungen des Kehlkopfes, die ein chirurgisches Vorgehen erfordern, ist eine genaue Kenntnis der Ausbreitung nötig. Dies betrifft insbesondere das Larynxkarzinom, da hierbei bei frühzeitiger und adäquater Behandlung die Heilungschancen sehr günstig sind.¹ Das Larynxkarzinom stellt in Europa das häufigste Karzinom des oberen Aerodigestivtraktes dar. Plattenepithelkarzinome der Schleimhaut im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes stehen weltweit an sechster Stelle aller malignen Neubildungen mit einer Inzidenz von über 500.000 Fällen pro Jahr.² Die Geschlechterverteilung (m : w) beträgt in etwa 11,5 : 1, wobei seit den 80er Jahren eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit bei Frauen zu beobachten ist. Dies liegt an der zunehmenden Zahl der weiblichen Tabakkonsumentinnen, denn das Zigarettenrauchen wird als Hauptrisikofaktor für die Entstehung des Larynxkarzinoms angesehen. Seit der Einführung der Mikrolaryngoskopie durch Kleinsasser und der mikrolaryngoskopischen Technik durch denselben Autor in den 60er und 70er Jahren ist diese Technik zum Standardverfahren für die Diagnostik und Therapie des Kehlkopfkarzinoms geworden.³ Die Früherkennung und exakte Diagnose der Ausbreitung von malignen Kehlkopfveränderungen sind ausschlagge-

bend für den Therapieerfolg und ermöglichen eine angepasste und adäquate Therapie mit Erhalt, bzw. Wiederherstellung der Stimmfunktion. Denn gerade die bei fortgeschrittenen Karzinomen notwendige totale Laryngektomie bedeuten für den Patienten durch den Verlust der Stimme und die Anlage eines Tracheostomas eine starke Einschränkung der Lebensqualität und Belastung im Alltag.⁴ Besonders von jüngeren Patienten wird dieser Eingriff oftmals als Verstümmelung empfunden.

Die diagnostische Mikrolaryngoskopie wird in Intubationsnarkose durchgeführt und erlaubt einen mikroskopischen und/oder endoskopischen Blick auf die Oberfläche der laryngealen Strukturen. Unter Zuhilfenahme der Palpation lässt sich so die Größe und Infiltration eines Tumors grob abschätzen. Es fällt jedoch selbst dem erfahrenen Laryngologen gelegentlich schwer, die genaue Infiltrationstiefe oder eine Invasion des Kehlkopfskelettes im Rahmen der Mikrolaryngoskopie zu beurteilen.

Daher können bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) die Mikrolaryngoskopie bei größeren Tumoren ergänzen, um eine genauere prätherapeutische Diagnostik zu erlangen. CT und MRT sind jedoch Untersuchungen, die durch einen Radiologen und nicht durch den behandelnden HNO-Arzt vorgenommen werden. Zusätzlich sind sie im Falle der CT mit einer Strahlenbelastung und im Falle der MRT mit Schluck- und Atemartefakten verbunden. In den letzten drei Jahrzehnten ist die sonographische Untersuchung der Schilddrüse, der Speicheldrüsen, der Lymphknoten und der Weichteilgewebe des Halses eine standardisierte und weitverbreitete Untersuchungsmethode geworden. Der transzervikale Ultraschall wird hingegen nur selten zur Untersuchung des Kehlkopfes eingesetzt, da aufgrund des ossifizierten Larynxskeletts und der intralaryngealen Luft akustische Schallschatten entstehen, so dass eine komplette sonographische Untersuchung oft nicht möglich ist.

Innerhalb der letzten Jahre hat eine rapide technische Entwicklung zur Entstehung von hochauflösenden, sehr kleinen und flexiblen Ultraschallsonden geführt. Speziell für die endoluminale Untersuchung wurden hochauflösende Ultraschallsonden entwickelt, die an der Spitze von kleinen Kathetern sitzen. Dieser in der Katheterspitze sitzende Ultraschallkopf rotiert und verteilt dabei die Ultraschallwellen radiär, so dass ein axiales Querschnittsbild des untersuchten Organes entsteht. Dieses Verfahren wird bereits in der Kardiologie zur Untersuchung von vaskulären Veränderungen und Stentkontrolle bei herzkranken Patienten, sowie in der Gastroenterologie zur Bestimmung von Tumorgröße und Infiltrationstiefe erfolgreich eingesetzt.^{5,6}

Über die Anwendung der Endosonographie im Bereich des Kehlkopfes ist in der Literatur bislang nur wenig berichtet worden, obwohl sich diese Methode hervorragend für die Darstellung laryngealer Strukturen eignet. Im Gegensatz zur transzervikalen Sonographie kann die Endosonographie relativ einfach kritische Regionen wie den paraglottischen Raum oder den präepiglottischen Fettkörper darstellen. Die Darstellung einer Infiltration dieser Bereiche durch Tumormassen kann z.B. zeigen, dass ein klinisch eingeschätztes T2-Karzinom in Realität ein T3- oder T4-Karzinom ist und hat somit einen entscheidenden Einfluss auf die Therapieplanung. Die Endosonographie zeigt eine höhere Auflösung als die CT oder MRT und kann durch den behandelnden HNO-Arzt selber im Echtzeitverfahren durchgeführt werden.

1.2 Zielsetzung

In dieser Studie wurde bei 72 Patienten mit einem Kehlkopfkarzinom im Rahmen der obligatorisch durchgeführten Mikrolaryngoskopie in Intubationsnarkose eine endosonographische Untersuchung des Kehlkopfes durchgeführt. Bei 39 Personen wurde zusätzlich eine CT durchgeführt und bei 15 Personen eine MRT. Ziel dieser Studie ist es, die Wertigkeit der Endosonographie verglichen mit CT und MRT im Staging des Larynxkarzinoms zu untersuchen. Hierbei wurden die Aussagen über die Tumorgröße und die Infiltration vorher festgelegter Strukturen miteinander verglichen.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1 Anatomie des Larynx

Das Skelett des Kehlkopfes besteht im Wesentlichen aus Schildknorpel, Ringknorpel und Epiglottis. Diese Knorpel können durch die Kehlkopfmuskeln gegeneinander bewegt werden. Der Schildknorpel (*Cartilago thyroidea*) besteht aus zwei Anteilen, die im anterioren Teil kielartig miteinander verbunden sind und im oberen Anteil die *Prominentia laryngea*, den sogenannten Adamsapfel, bilden. Dieser weist bei Männern und Frauen bedingt durch den unterschiedlichen Verbindungswinkel des Schildknorpels mit seinen beiden *Laminae* einen anatomischen Unterschied auf – Frauen weisen diesbezüglich einen Winkel von ca. 120° auf, Männern hingegen lediglich 90°, wodurch der Adamsapfel bei der männlichen Bevölkerung entschieden prominenter wirkt. Über das *Cornu inferius* bildet der Schildknorpel mit der Ringknorpelplatte ein Scharniergelenk.

Der Ringknorpel (*Cartilago cricoidea*) bildet ventral einen Ring und dorsal eine Platte. An der dorsalen Oberkante des Ringknorpels sind die beiden Stellknorpel (*Cartilago arytaenoideae*) in einem Zylindergelenk beweglich verbunden, an deren anterioren Fortsatz wiederum das Stimmband (*Ligamentum vocale*) befestigt ist.

Die Epiglottis bildet die obere Begrenzung des Kehlkopfes und ist mit einem Stiel (*Petiolus*) am Schildknorpel befestigt. Mit dem Zungenbein (*Os hyoideum*) ist sie durch das *Ligamentum hyoepiglotticum* verbunden. So bildet sich ein keilförmiger Raum, oben begrenzt durch das *Os hyoideum* und das *Ligamentum hyoepiglotticum*, vorne durch die *Membrana thyrohyoidea* und hinten durch die Epiglottis. In diesem Raum befindet sich der präepiglottische Fettkörper.

Der Kehlkopffinnenraum lässt sich in drei Etagen einteilen: die Supraglottis, die Glottis und den subglottischen Raum.⁷

Die Kehlkopfmuskeln werden in innere und äußere unterschieden, wobei es nur einen einzigen äußeren Kehlkopfmuskel, den *Musculus cricothyroideus* gibt. Durch eine Kippung des Ringknorpels zum Schildknorpel hin ist dieser Muskel dafür zuständig, das Stimmband zu spannen. Die inneren Kehlkopfmuskeln können in drei Gruppen unterteilt werden:

- Es gibt einen Stimmritzenöffner (*M. cricoarytaenoideus posterior*).
- Es gibt vier Muskeln, die dem Verschluss der Stimmritze dienen (*M. cricoarytaenoideus lateralis*, *M. thyroarytaenoideus*, *M. arytaenoideus transversus* und *obliquus*).

- Es gibt Stimmritzenspanner (*M. vocalis*), dessen Muskelfasern teilweise vom Ligamentum vocale durchflochten werden, und, wie bereits erwähnt, den *M. cricothyroideus*

Die motorische Innervation der inneren Larynxmuskeln erfolgt durch den Nervus laryngeus inferior (*N. recurrens*), welcher aus dem *N. vagus* stammt, der äußere Kehlkopfmuskel wiederum wird vom Ramus externus des *N. laryngeus superior* innerviert.

2.2 Physiologie des Larynx

Der Kehlkopf dient als Teil des Atemweges einerseits der Stimmbildung, andererseits übt er die Funktion eines Sphinkters aus und ist dafür verantwortlich, eine Aspiration von Speichel und Speisen in die Trachea zu verhindern. Die Stimmbildung entsteht durch Stimmlippen-schwingungen, die durch den expiratorischen Luftstrom erzeugt werden.

Der Verschluss der Luftwege beim Schlucken geschieht zum einen durch einen Verschluss auf Ebene der Stimmlippen und der Taschenfalten, zum anderen wird beim Schluckakt die Epiglottis über den Kehlkopfeingang gedrückt. Zudem kommt dem Stimmlippenschluss eine große Bedeutung beim Vasalva-Versuch zu, da es nur durch diesen Verschlussmechanismus zum Aufbau eines erhöhten intraabdominellen Druckes kommen kann.⁷

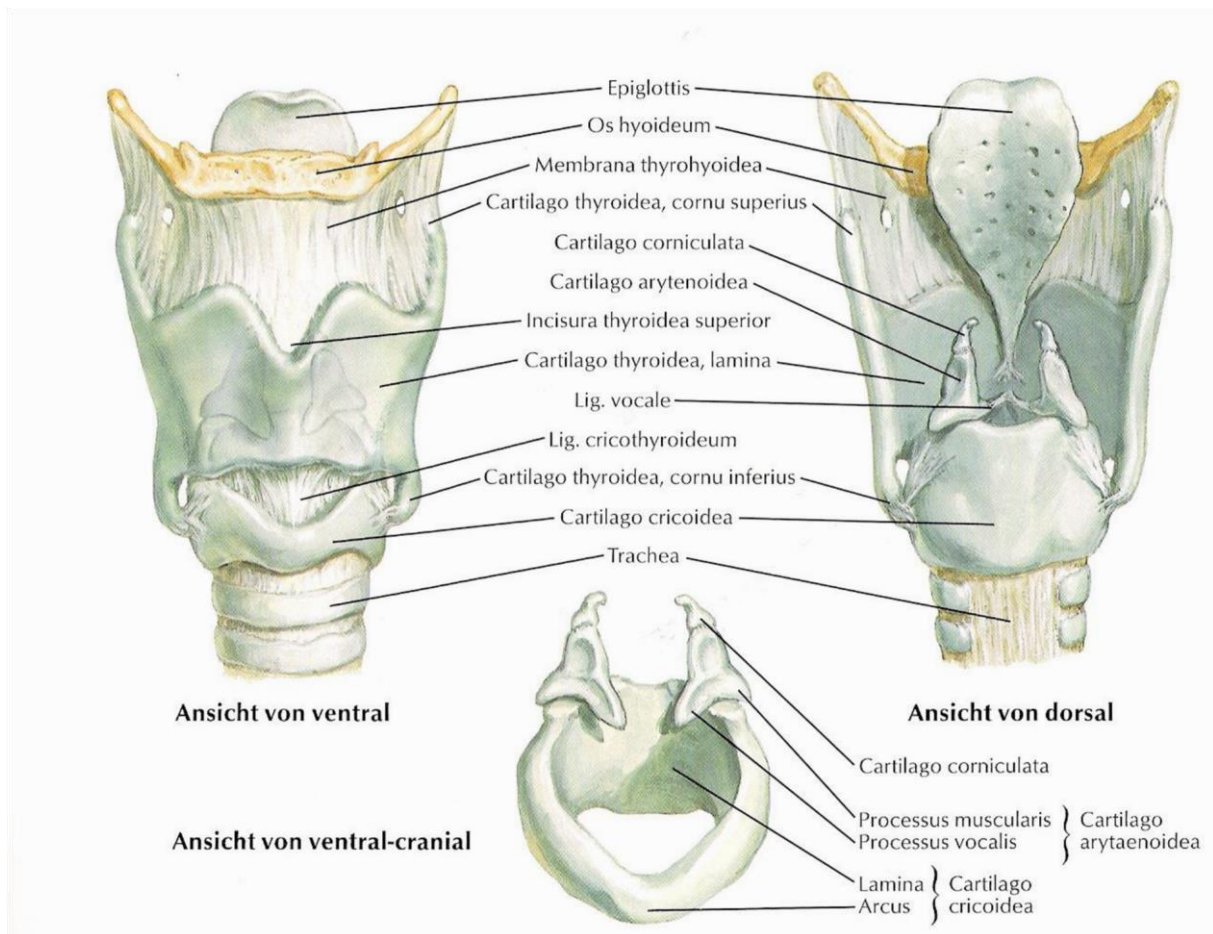


Abbildung 1: Das knorpelige Skelett des Larynx (aus Netter 1999)⁸

2.3 Epidemiologie des Larynxkarzinoms

Das Larynxkarzinom ist mit knapp 30% der häufigste bösartige Tumor des oberen Aerodigestivtraktes und stellt einen Anteil von 1,3% aller Malignome bei Männern. Es zeigt sich eine deutliche Betonung des männlichen Geschlechts, bei Frauen hat das Larynxkarzinom nur einen Anteil von 0,2% aller Malignome. In der Bundesrepublik Deutschland treten pro Jahr schätzungsweise 3400 Neuerkrankungen auf, wobei hiervon ca. 3000 auf das männliche Geschlecht entfallen.⁹ Durch zunehmende Rauchgewohnheiten des weiblichen Geschlechts ist bei diesem eine Zunahme des Auftretens von Larynxkarzinomen zu beobachten. Bei Betrachtung des Lebensalters bei Neuauftreten eines Larynxkarzinoms zeigt sich ein Altersgipfel zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr.¹⁰

Die bösartigen laryngealen Tumoren sind in über 90% Plattenepithelkarzinome. Weitaus selteneren Varianten sind das Spindelzellkarzinom, Adenokarzinome, neuroendokrine Tumore und das Melanom, die sich aus epithelialen Zellen entwickeln. Kleinzellige undifferenzierte

Oat-Cell-Karzinome werden hingegen als hochmaligne Variante der Karzinoide eingestuft. Zudem treten selten mesenchymale Tumoren wie das Fibro-, Chondro- und Myosarkom auf. Larynxneoplasien treten zu 60% im Stimmlippenbereich auf und zeigen als Frühsymptom eine Heiserkeit. Hier erfolgt die Ausbreitung zunächst entlang des Ligamentum vocale und es kommt häufig zu beidseitigen Veränderungen. Zu 35% treten die bösartigen laryngealen Tumoren supraglottisch auf und breiten sich oft durch vorgeformte Perforationen im Epiglottisknorpel in den klinisch stummen präepiglottischen Raum aus. Weitere Wachstumsrichtungen sind in Richtung Mesopharynx oder durch den paraglottischen Raum in Richtung Subglottis, so dass ein transglottisches Karzinom entsteht. Symptome treten hier erst spät auf und umfassen uncharakteristische Schluckstörungen, Schmerzen und Globusgefühl. Nur 5% aller Larynxmalignome haben einen subglottischen Sitz. Die Wachstumsrichtung erfolgt zum M. thyroarytaenoideus oder zur Membrana cricothyroidea hin. An dieser Stelle bricht der Tumor in die Halsweichteile ein. Auch die subglottischen Tumoren sind lange klinisch stumm und machen sich erst durch Spätsymptome wie Heiserkeit oder Luftnot bemerkbar. Häufigkeit und Inzidenz von Lymphknotenmetastasen hängen ab von der Lokalisation und dem Ausmaß des Primarius. Die supraglottische Region ist reich an Lymphgefäßen und Tumoren dieser Region metastasieren oft bilateral und Filiae finden sich in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung in 35 bis 45% der Fälle. Da die Glottis über nur wenige Lymphbahnen verfügt, tritt eine Lymphknotenfilialisierung bei Glottiskarzinom hier deutlich seltener auf – die Inzidenz wird mit weniger als 10% angegeben. Eine Besonderheit findet sich im Falle des subglottischen Larynxkarzinoms, da die Lymphgefäße der Subglottis zur Membrana cricothyroidea drainieren, über welcher der präalaryngeale (delphische) Lymphknoten liegt. Wird diese Lymphknotenregion befallen, geht dies mit einer deutlichen Prognoseverschlechterung einher. Klinisch relevant sind zudem Lymphknotenfiliae entlang der Trachea, die bilateral parallel zum Nervus recurrens verlaufen und eine hohe Rezidivneigung subglottischer Tumoren aufweisen. Weitere Lymphknotenstationen sind die mittleren und tiefen jugulären Lymphknoten.

Transglottische Larynxkarzinome zeigen häufig einen nodalen Befall und zeichnen sich durch ein hohes Risiko einer Schildknorpelinfiltration oder einer extralaryngealen Ausbreitung aus. Hieraus resultiert eine hohe Inzidenz von 26 bis 52% für Lymphknotenmetastasen.

Fernmetastasen sind bei Erstdiagnose eines Kehlkopfkrebsses selten und kommen nur in 1,5 bis 4% der Fälle vor. Im Rahmen von Autopsiestudien waren diese jedoch in 25% der Fälle nachweisbar und in Lunge, mediastinalen Lymphknoten, Knochen oder Leber lokalisiert. Für die

Erstdiagnostik oder das Staging ist ebenso wichtig, dass es in 10% der Fälle zu synchronen oder metachronen Mehrfachkarzinomen kommt.⁷

2.4 Ätiologie des Larynxkarzinoms

Ätiologisch geht man bei der Entstehung des Larynxkarzinoms von einem multifaktoriellen Geschehen aus. Wichtigster exogener Risikofaktor ist vor allem der Tabakkonsum, wobei das Risiko direkt von der Quantität und Dauer des Tabakkonsums abhängt und vor allem für die Stimmlippenkarzinome verantwortlich ist.^{11,12} Die Karzinomentstehung erklärt sich hierbei über eine direkte Ablagerung der Karzinogene (z. B. 3,4-Benzpyren) auf der Stimmlippe.⁷ Bei den supraglottischen Tumoren wiederum scheint die Kombination aus Alkohol- und Tabakkonsum eine Hauptursache zu sein, wobei dem Ethylalkohol eine multiplikative Wirkung zugeschrieben wird.¹³ Besonders kanzerogen ist hierbei das Acetaldehyd, welches beim Abbau des Alkohols entsteht. Starke Raucher entwickeln somit klassischerweise eher ein glottisches Karzinom, wohingegen supraglottische Karzinome bevorzugt bei dem gleichzeitigen Konsum von Nikotin und Alkohol entstehen. Zigarettenraucher haben ein 16-fach höheres Risiko an einem Larynxkarzinom zu erkranken als Nichtraucher. Das Risiko der Entstehung eines Larynx-Karzinoms bei Zigarren- oder Pfeifenrauchern ist im direkten Vergleich mit einem Nichtraucher hingegen um das 1,6 bis 4-fache erhöht.⁷ Weitere exogene Faktoren sind eine berufliche Exposition vor allem gegenüber Asbest und Chemikalien wie Chromaten, Benzol und anderen aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie sie zum Beispiel bei Hütten-, Gießerei- und Quarzarbeitern, aber auch bei Kraftfahrern, Chemikararbeitern und Personen mit Langzeitexposition gegenüber Zementstaub und Steinkohle-/Teerprodukten auftreten. Eine exakte Beurteilung dieser gewerblichen inhalativen Noxen als potentielle Kokarzinogene ist schwierig, da bei den Exponierten gehäuft Alkohol und Nikotin konsumiert werden und hierdurch konsekutiv eine chronische Laryngitis besteht. Betrachtet man sich das Patientengut, welches sich in vorausgegangenen Jahren im Rahmen einer Behandlung von Kehlkopfpapillomatosen oder eines tuberkulösen Halslymphknotens ionisierender Strahlung aussetzen musste, so findet man auch in diesem Kollektiv ein gehäuftes Auftreten von radiogenen Larynxkarzinomen, welche nach einer Latenzzeit von durchschnittlich 20 Jahren klinisch manifest werden.⁷ Auf dem asiatischen Kontinent spielen zusätzlich noch der Genuss von Kautabak und Betelnuss eine Rolle.¹⁴

Bezüglich endogener Faktoren ist insbesondere eine genetische oder familiäre Disposition zu nennen, jedoch ebenso hormonelle Einflüsse und auch diätische Faktoren wie ein Vitamin-A-

und -C-Mangel – dies betrifft oftmals junge Frauen im Alter von 20-30 Jahren, die auch ohne vorausgegangenen Nikotinabusus an einem Kehlkopfkrebs erkranken. Als weitere endogene Risikofaktoren sind ergänzend noch Laryngozyten und eine angeborene, bzw. erworbene Immunsuppression zu werten. Hauptfaktor für das Larynxkarzinom ist jedoch das Zigarettenrauchen, wie die geringe Inzidenz bei Nichtrauchern (unter 5% aller Larynxkarzinome) aufzeigt.⁷ Die 5-Jahres-Überlebensrate wird abhängig von Größe und Sitz mit 40-100% angegeben, wobei das Larynxkarzinom zu denjenigen Tumorarten gehört, die häufig gut therapierbar sind. Die höchsten 5-Jahres-Überlebensraten weisen glottische Karzinome mit rund 80% auf. Supraglottische Karzinome zeigen noch ein 5-Jahresüberleben von knapp 70% und subglottische Tumoren nur noch eines von 40%.

2.5 Klassifikation der Larynxkarzinome

Da die exakte Lokalisation des Karzinoms innerhalb des Kehlkopfes wie oben beschrieben sowohl die Ausbreitungswege, als auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer zervikalen Filiarisierung bestimmt, beeinflusst die Lokalisation somit auch das Therapiekonzept und die Prognose. Aus diesem Grunde unterteilt man Larynxkarzinome nach anatomischen Regionen ein:

- **Supraglottische Tumoren**

Die supraglottisch-glottische Grenze findet sich dabei in Höhe der Spitze des Ventriculus laryngis, auch bekannt unter dem Namen Sinus Morgagni. Der Übergang Glottis-Subglottis ist 10 mm unterhalb des freien Stimmlippenrandes anzusiedeln. Leider sind diese anatomischen Regionen nie exakt definiert worden, weshalb die Grenze zwischen Glottis und Subglottis in dem aktuell verwendeten TNM-Klassifikationssystem nicht exakt aufgeführt werden kann. Man bezieht sich deshalb im Allgemeinen auf Untersuchungen von Morris und Packer. Bemessen an diesen Kriterien besteht die Supraglottis aus der suprahyoidalen Epiglottis, dem laryngealen Anteil der aryepiglottischen Falte, der Arytaenoidgegend, der infrahyoidalen Epiglottis und den Taschenfalten.

- **Glottische Tumoren**

Der Glottis zugehörig sind die Stimmlippen, vordere und hintere Kommissur und der Boden des Ventriculus laryngis.

- **Subglottische Tumoren**

10 mm unterhalb des freien Stimmlippenrandes beginnt die Subglottis und erstreckt sich bis zum Oberrand der Trachea.

Abzugrenzen von diesen Etagen sind des Weiteren der präepiglottische und paraglottische Raum, welche für den lokalen Ausbreitungsmechanismus der Neoplasien verantwortlich sind. Erstgenannter ist kranial begrenzt durch das Ligamentum hyoepiglotticum und die Schleimhaut der Vallecula, kaudal durch das Ligamentum thyroepiglotticum, dorsal durch die Epiglottis und ventral durch die Membrana thyrohyoidea. Der paraglottische Raum hingegen ist begrenzt durch Schildknorpel, Conus elasticus, Membrana cricothyroidea, Membrana quadrangularis sowie dorsal durch die Schleimhaut des Sinus piriformis.⁷

2.6 Stadieneinteilung

Zur genauen Beschreibung der Tumorausbreitung bedient man sich der TNM Klassifikation (nach der UICC). Die anatomische Ausbreitung wird mittels folgender 3 Kriterien bestimmt:

- T (= Tumor): Sie charakterisiert die lokale Tumorausbreitung und gibt Größe bzw. Ausdehnung an (betroffene Strukturen des Larynx, Knorpelinfiltration, Überschreitung der Organgrenzen).
- N (= Nodes): Sie dient der Erfassung von Lymphknotenmetastasen im regionären Lymphabflußgebiet, d.h. vor allem im Bereich des Halses.
- M (= Metastases): Hiermit sollen Fernmetastasen beschrieben werden.

Diesen Buchstaben kann ein weiteres Zeichen hinzugefügt werden, welches den jeweiligen Aspekt des Tumors genauer beschreibt. Wenn der ursprüngliche Tumor nicht beurteilt werden kann, so wird dies mit Tx gekennzeichnet. Gibt es keinen Anhalt für einen ursprünglichen Tumor, so wird dies mit T0 gekennzeichnet. Mit Tis wird ein Carcinoma in situ beschrieben. Ein Carcinoma in situ gilt als Vorstufe zum invasiven Karzinom, wobei die entarteten Zellen auf die Epithelschicht begrenzt sind und die Basalmembran noch nicht durchbrochen haben. Bei der T1 bis T4 Einteilung wird unterschieden, ob der Tumor supraglottisch, glottisch oder subglottisch sitzt.

Supraglottis	
T1	Tumor auf einen Unterbezirk der Supraglottis (suprahyoidale Epiglottis, aryepiglottische Falte, Arythenoidgegend, infrahyoidale Epiglottis, Taschenfalten) begrenzt, mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit
T2	Tumor infiltriert Schleimhaut von mehr als einem benachbarten Unterbezirk der Supraglottis (siehe oben) oder Glottis (Stimmlippen, vordere Kommissur, hintere Kommissur) oder eines Areals außerhalb der Supraglottis (Zungengrund, Vallecula, mediale Wand des Sinus piriformis), ohne Larynxfixation
T3	Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation und/oder Infiltration der Postkrikoidgegend und /oder des präepiglottischen Gewebes und/oder geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)
T4	Infiltration des Schildknorpels und/oder Ausbreitung auf das Gewebe außerhalb des Larynx T4a Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus (Trachea, Halsweichteile, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus) T4b Tumor infiltriert den Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis interna

Tabelle 1: Klassifikation der supraglottischen Karzinome

Glottis	
T1	Tumor auf Stimmlippe(n) begrenzt, kann auch vordere oder hintere Kommissur befallen, mit normaler Stimmlippenbeweglichkeit T1a Tumor auf eine Stimmlippe begrenzt T1b Tumorbefall beider Stimmlippen
T2	Tumor breitet sich auf Supraglottis und/oder Subglottis aus, und/oder Tumor mit eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit
T3	Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation und/oder Infiltration der Postkrikoidgegend und/oder des präepiglottischen Gewebes und/oder des paraglottischen Raumes mit geringgradiger Erosion des Schildknorpels (innerer Kortex)
T4	Infiltration des Schildknorpels und/oder Ausbreitung auf das Gewebe außerhalb des Larynx T4a Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus (Trachea, Halsweichteile, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus) T4b Tumor infiltriert den Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis interna

Tabelle 2: Klassifikation der glottischen Karzinome

Subglottis	
T1	Tumor auf Subglottis begrenzt
T2	Tumor breitet sich auf eine oder beide Stimmlippen aus, diese mit normaler oder eingeschränkter Beweglichkeit
T3	Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation
T4	Infiltration des Schildknorpels und/oder Ausbreitung auf das Gewebe außerhalb des Larynx T4a Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und/oder breitet sich außerhalb des Kehlkopfes aus (Trachea, Halsweichteile, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse, Ösophagus) T4b Tumor infiltriert den Prävertebralraum, mediastinale Strukturen oder umschließt die A. carotis interna

Tabelle 3: Klassifikation der subglottischen Karzinome

Regionäre Lymphknoten	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Ipsilaterale solitäre Lymphknotenmetastase < 3 cm
N2	Lymphknotenmetastase(n) wie nachfolgend beschrieben: N2a Ipsilaterale solitäre Lymphknotenmetastase > 3-6 cm N2b Ipsilaterale multiple Lymphknotenmetastasen ≤ 6 cm N2c Bilaterale oder kontralaterale Lymphknotenmetastasen ≤ 6 cm
N3	Lymphknotenmetastase(n) > 6 cm

Tabelle 4: Klassifikation der regionären Lymphknoten

Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 5: Klassifikation der Fernmetastasen

2.7 Präkanzerosen / Leukoplakien

In diesem Zusammenhang sollten der Vollständigkeit halber ergänzend auch noch die Präkanzerosen genannt werden – also morphologisch verändertes Gewebe, in welchem sich definitionsgemäß mit größter anzunehmender Wahrscheinlichkeit ein Karzinom entwickelt. Die veralteten und ungenauen Bezeichnungen „Pachydermie“ und „Erythroplakie“ wurden verlassen, da sie lediglich deskriptiven Charakter haben und keine Aussage über die Dignität zulassen. Da es letztendlich keine verlässlichen makroskopischen Kriterien zur Beurteilung der Dignität gibt, sollten makroskopisch suspekta Befunde frühzeitig einer Mikrolaryngoskopie mit Probeexzision zugeführt werden, da nur hierdurch eine sichere Aussage bezüglich Malignität oder malignem Potential getroffen werden kann. Unter dem Ziel einer frühzeitigen Detektion von Präkanzerosen oder Frühkarzinomen hat Kleinsasser aus diesem Grunde eine Klassifikation der makroskopisch detektierten Veränderungen vorgeschlagen, welche auch mikroskopische Strukturen beschreibt.

- Plattenepitheldysplasie Grad 1:
Hyperplastische Verdickung des Plattenepithels mit regelmäßiger Schichtung und Zelldifferenzierung ohne Kernatypien, entsprechend einer *fakultativen* Präkanzerose
- Plattenepitheldysplasie Grad 2:
Verdicktes Plattenepithel mit gestörter Schichtung und Kernatypien in den basalen und mittleren Schichten, entsprechend einem reversiblen Stadium
- Plattenepitheldysplasie Grad 3:
Irreversible Schichtungsstörungen, Kernatypien und grobe Differenzierungsstörungen in allen Schichten bei noch intakter Basalmembran, entsprechend einem intraepithelialen Karzinom oder Carcinoma in situ – dies wird als *obligate* Präkanzerose gewertet, d.h. bei fehlender Therapieeinleitung kommt es mit hoher Wahrscheinlichkeit früher oder später zur Entwicklung eines Karzinoms

Abzugrenzen von einem Carcinoma in situ sind oberflächlich ausgedehnte Mikrokarzinome sowie mikroinvasive Karzinome, die eine nur diskrete Infiltration der Basalis aufweisen ohne z.B. den Muskelkörper an der Stimmlippe selbst zu infiltrieren.

Der Begriff der „Feldkanzerisierung“ erlangt eine große Bedeutung für das Verständnis der Karzinogenese – hierbei kommt es ausgehend von den oben genannten Präkanzerosen und Dysplasien verschiedenster Art und Ausprägung über die Entwicklung eines Carcinoma in situ und mikroinvasiven Karzinomen zum primär breitflächigen Wachstum von sogenannten

Tapetenkarzinomen – dies sind zumeist auf langjährige Schädigungen (wie zum Beispiel Zigarettenrauchen) zurückzuführende Reaktionen der Larynxschleimhaut, die auch nach Entfernung der selbigen zu einem erneuten malignen Prozess der ipsilateralen oder kontralateralen Stimmlippe führen kann. Da die oben genannten Leukoplakien oftmals mikrolaryngoskopische Zufallsbefunde darstellen, sollte genauestens auf Symptome wie Heiserkeit geachtet werden.⁷

2.8 Klinische Diagnostik

Der erste Untersuchungsschritt ist die indirekte Laryngoskopie im Rahmen der klinischen Untersuchung. Dabei werden auch heute noch die von Stuckrad und Lakatos 1975 entwickelten 90°-Lupenlaryngoskope verwendet.¹⁵ Auch der Einsatz einer 70°-Optik ist möglich, hier können insbesondere Veränderungen im ventralen Larynxbereich beurteilt werden. Der Begriff Lupenlaryngoskopie resultiert aus der geringen Vergrößerung, welche durch die Laryngoskope hervorgerufen wird. Weltweiter Standard für die weitere Diagnostik unklarer Kehlkopfbefunde ist die von Kleinsasser 1962 eingeführte direkte Stützlaryngoskopie.³ Dieses Verfahren wird in Intubationsnarkose durchgeführt, um die Oberfläche der laryngealen Strukturen und die Ausdehnung eines Tumors unter dem Operationsmikroskop zu beurteilen. Zur Einstellung des Larynx werden spezielle, in Form und Größe variable starre Laryngoskope benutzt. Diese besitzen einen Arbeitskanal und können über eine Haltevorrichtung auf dem Brustkorb des Patienten fixiert werden (Stützautoskopie). Eine Sonderform ist das Spreizlaryngoskop nach Weerda, welches durch die Möglichkeit der Verlagerung des hinteren Blattes nach dorsal einen besseren Überblick über die Postkrikoidregion erlaubt.⁷ Durch Palpation lässt sich die Infiltrationstiefe von Larynxtumoren grob einschätzen. Hierbei wird das unsichere Kriterium der Beweglichkeit von Strukturen zur Einschätzung herangezogen. Eine exakte Ausmessung des Tumors ist jedoch nicht möglich. Ebenso kann die Infiltration gewisser Strukturen, wie z.B. des knorpeligen Kehlkopfskeletts, des paraglottischen Raums oder des präepiglottischen Fettkörpers, nicht sicher beurteilt werden. Auch ein subglottisches oder extralaryngeales Tumorwachstum kann nicht sicher beurteilt werden, so dass insbesondere T4-Tumoren klinisch oft unterschätzt werden. In diesem Zusammenhang konnte Zbären zeigen, dass ein alleiniges klinisches Staging nur in ca. 55 % der Fälle richtig war.¹⁶ Obwohl eine genaue Kenntnis über Tumorausdehnung und infiltrierte Strukturen von immenser Bedeutung für die Diagnosestellung und Auswahl der bestmöglichen Therapie ist, fällt es selbst

erfahrenen Laryngologen mit großer Expertise oftmals schwer, die genaue Infiltrationstiefe oder eine Invasion in das Kehlkopfskelett mikrolaryngoskopisch zu beurteilen.



Abbildung 2: Darstellung eines supraglottischen Larynxkarzinoms während einer Mikrolaryngoskopie in ITN

2.9 Bildgebende Verfahren

Als Ergänzung zur Mikrolaryngoskopie werden oft bildgebende Verfahren wie CT und MRT herangezogen. Durch diese zusätzlich zur Mikrolaryngoskopie durchgeführten Untersuchungen kann die Tumorausdehnung und -größe besser abgeschätzt werden. Seit ihrer Einführung 1976 hat sich die Computertomographie als zuverlässige Untersuchungstechnik für die meisten Tumoren der Kopf- und Halsregion bewährt.¹⁶ Mehrere Studien zeigen, dass dieses Verfahren eine sensitive Methode zur Darstellung von Tumorwachstum paralaryngeal, präepiglottisch, im Bereich der vorderen Kommissur und subglottisch ist. Eine Beurteilung der Schildknorpelinfiltration ist hingegen weniger sensitiv. Hier wird die Ursache in der uneinheitlichen Struktur des Schildknorpels gesehen (verkalkte, verknöcherte und nicht verkalkte Anteile können unregelmäßig nebeneinander liegen). Durch diese uneinheitliche Struktur ist vor allem ein früher Tumoreinbruch in den Schildknorpel extrem schwierig zu erkennen, da weniger verkalkte Fenster eine Destruktion vortäuschen können. Ebenfalls wenige Informationen liefert die CT bei kleinen superfiziellen Läsionen.¹⁶⁻¹⁸

Im Gegensatz dazu scheint die MRT in Bezug auf einen neoplastischen Knorpelbruch sensibler zu sein und bereits eine frühe Tumordinvasion in den Schildknorpel darzustellen.¹⁹ Besonders in der T1-Wichtung erscheint dieses Verfahren ideal zur Darstellung der Anatomie und Pathologie des Larynx und zeigt einzelne Gewebeschichten wesentlich genauer auf als

die CT.²⁰ Hauptnachteil der MRT sind die durch die längere Untersuchungszeit entstehenden Bewegungsartefakte, die durch Atmen, Schlucken oder Husten des Patienten hervorgerufen werden. Dieses bildgebende Verfahren ist daher nur bei kooperativen Patienten ohne chronische Lungenerkrankungen möglich. Kontraindiziert ist die MRT hingegen bei Patienten mit Schrittmachern oder einer ernsthaften Klaustrophobie.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die MRT einen besseren Gewebekontrast als die CT aufweist, letztere sich dafür aber in dünneren Schichten fahren lässt und die Untersuchung in kürzerer Zeit durchgeführt werden kann. Bei beiden bildgebenden Verfahren ergeben sich Schwierigkeiten, Tumorgewebe von der umgebenden Entzündungsreaktion zu unterscheiden. Nicht zuletzt bedeutet eine CT für den Patienten auch eine nicht unerhebliche Strahlenbelastung. Diese tritt bei der MRT zwar nicht auf, dafür ist letztgenannte Untersuchung teurer und in der Verfügbarkeit eingeschränkt.

Lupenlaryngoskopie:



Computertomographie:

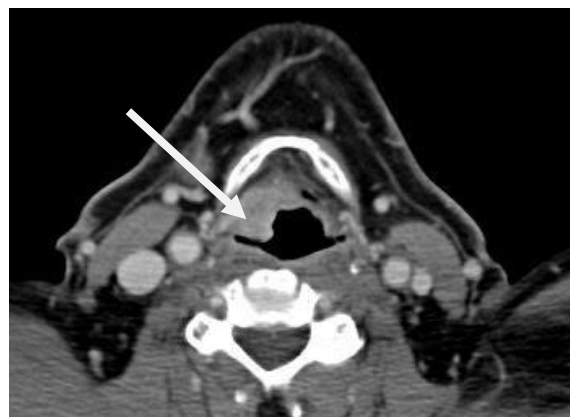
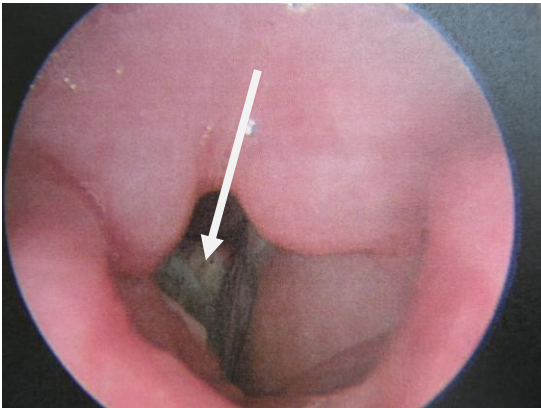


Abbildung 3: supraglottisches Larynxkarzinom, links ein lupenlaryngoskopisches Bild, rechts der korrespondierende Befund in der CT

Lupenlaryngoskopie:



Kernspintomographie:

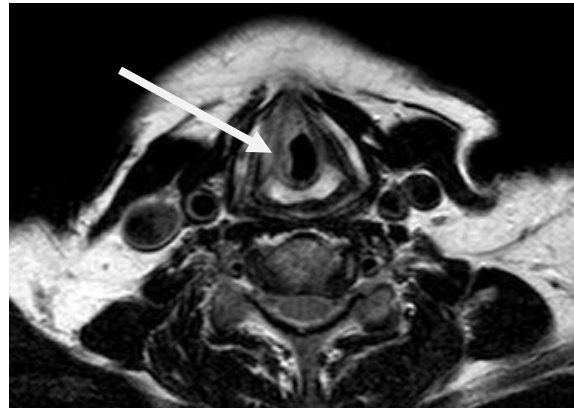


Abbildung 4: Subglottischen Larynxkarzinom, links ein lupenlaryngoskopisches Bild, rechts der korrespondierende Befund in der MRT

Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. H. Traupe, (Direktor der Abteilung Neuroradiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen)

2.9.1 Allgemeine Grundlagen und Funktionsprinzipien der Sonographie

Um ein Ultraschallbild zu erzeugen, müssen Kristalle durch elektrische Impulse zu mechanischen Schwingungen angeregt werden. Dieses Prinzip nennt man den „umgekehrten piezoelektrischen Effekt“. Durch diese initialisierten Schwingungen breiten sich Schallwellen von den Kristallen aus, vergleichbar mit der Ausbreitung von Schallwellen aus einem Lautsprecher. Ein großer Unterschied bezüglich des genannten Vergleiches besteht in den im Rahmen einer der Sonographie verwendeten Frequenzbereichen – hier kommt es in Abhängigkeit vom Anwendungsbereich zur Verwendung von Frequenzen von 2,0 bis ca. 15 MHz, die vom menschlichen Ohr nicht wahrgenommen werden können. Bei der transzervikalen Sonographie der Halsregion verwendet man üblicherweise Ultraschallsonden mit einer Frequenz von 10 MHz. Im Rahmen erster Veröffentlichungen über Endosonographien des Larynx wurden Ultraschallsonden mit einem Frequenzspektrum von 7,5 bis 30 MHz.

In einer Ultraschallsonde sind mehrere der oben genannten Kristalle untergebracht, die ausgesandten Schallwellen breiten sich durch die Gewebestrukturen aus, werden als Echo zum Schallkopf reflektiert und verformen dort letztendlich die Kristalle, die daraufhin wieder elektrische Impulse abgeben – hierbei spricht man dann vom sogenannten „piezoelektrischen Effekt“.

Die Schallwellen werden dann an den Grenzschichten zwischen zwei Gewebeschichten mit unterschiedlicher Gewebedichte (und hieraus resultierender unterschiedlicher Leitfähigkeit) reflektiert. Beim Vorliegen mittlerer Dichteunterschiede wird ein Teil des Schalls zum

Schallkopf reflektiert und der übrige Schall dringt weiter in die tieferen Gewebeschichten ein. Je höher der Dichteunterschied, desto höher ist auch der reflektierte Schallanteil und es gelangt weniger Restschallenergie in die darunter liegenden Schichten. Im Extremfall sind die Dichteunterschiede so groß, dass der gesamte Schall reflektiert wird und dahinter ein Schallschatten entsteht. Eine solche sogenannte „Totalreflexion“ tritt zum Beispiel hinter Knochen, Konkrementen und Luft auf.

In Regionen mit fehlenden akustischen Dichteunterschieden können auch keine Echos entstehen. Deshalb werden zum Beispiel homogene Flüssigkeiten komplett echofrei abgebildet.

Aus der zeitlichen Latenz zwischen dem Aussenden der Schallwellen bis zum Eintreffen des Echos kann der Rechner schließlich die Tiefe ermitteln, aus welcher das Echo stammt. Echos aus weniger tiefen Gewebeschichten treffen entsprechend früher ein als Echos aus tieferen Schichten.

Aufgrund des Vorliegens verschiedener Schallausbreitungsgeschwindigkeiten (Beispiel: 1570 m/sec in Lebergewebe, 3360 m/sec in Knochen, 331 m/sec in Luft) kann es beim Aneinanderliegen zweier Gewebearten mit stark abweichenden Werten zur Totalreflexion mit konsekutivem Schallschatten kommen. Um dies zu verhindern muss eine direkte Ankopplung des Schallkopfes an die Haut, bzw. die zu untersuchende Struktur gewährleistet sein. Aus diesem Grunde verwendet man bei der konventionellen Sonographie Kontaktgel, um zu gewährleisten, dass sich keine Luft zwischen Schallkopf und Haut befindet.²¹

2.9.2 Transzervikaler Ultraschall

Innerhalb der letzten Jahrzehnte ist die transzervikale Sonographie eine weitverbreitete Untersuchungsmethode in der Diagnostik von Kopf- und Halskrankungen geworden. Im Real-Time-B-Mode-Verfahren besitzt sie einen hohen Stellenwert bei der Untersuchung des Halses auf pathologisch veränderte Lymphknoten und hat sich beim präoperativen Staging und bei postoperativen Kontrolluntersuchungen von Tumorpatienten sehr bewährt. Auch wenn die transzervikale Sonographie in erster Linie zur Untersuchung der Halsweichteile eingesetzt wird, so lässt sich auch das Larynxskelett darstellen. Hierbei kann die typische Kielform ebenso wie die Intaktheit oder Destruktion des Knorpels direkt beobachtet werden. Mit dem routinemäßig eingesetzten 10 MHz Schallkopf ergeben sich jedoch Probleme, eine komplette sonographische Untersuchung des Larynx durchzuführen.²² Ein Hauptproblem hierbei ist das Auftreten eines akustischen Schattens, welcher dann entsteht, wenn an einer echoreichen Struktur ein großer Teil der Schallenergie reflektiert wird. Hinter der schattengebenden Struk-

tur zeigt sich dann nur eine dunkle Fläche, da die Schallenergie nicht mehr ausreicht, dahinter liegende Strukturen darzustellen. Grundsätzlich beeinflusst der Verknöcherungszustand des Larynx die sonographische Darstellung dieses Organs. Da der Ossifikationsprozess in der dritten Lebensdekade beginnt und ständig fortschreitet, wird eine sonographische Darstellung des Larynx mit zunehmendem Lebensalter schwieriger. Akustische Schatten treten jedoch nicht nur an Knochen und Kalk auf, sondern auch bei Luft. Aus diesem Grund stellt die intralaryngeale Luft ein weiteres Problem bei der transzervikalen Sonographie dar. Hierdurch ist vor allem die Beurteilung der Aryknorpel, der aryepiglottischen Falten und der Sinus piriformes erschwert.²³ Zusätzlich ergeben sich bei der Übersichtsdarstellung des kompletten Larynx im axialen Querschnitt durch die kielartige Form des Schildknorpels Schwierigkeiten beim Platzieren des Schallkopfes. Andererseits sind einige Bereiche des Larynx wie der präepiglottische Fettkörper oder der paraglottische Bereich ventral und lateral des Schildknorpels, die sich klinisch oder endoskopisch nicht richtig untersuchen lassen, relativ einfach im Ultraschall darstellbar. Eine Ausbreitung des Tumors in diese Strukturen kann durch den transzervikalen Ultraschall zuverlässig dargestellt werden, zu einem Upgrading der klinischen Befunde führen und die Therapiewahl entscheidend beeinflussen.^{23,24}

2.9.3 Entwicklung und Besonderheiten der Endosonographie

Anfang der 80er Jahre entwickelten japanische, deutsche und amerikanische Forscher die Endosonographie. Die ursprüngliche Intention bestand darin, das Pankreas besser beurteilen zu können, da sich dieses im transabdominellen Ultraschall bedingt durch Meteorismus oder Adipositas oftmals nur unzureichend darstellen ließ. Seit der literarischen Erstbeschreibung im Jahre 1981 ist es dank technischer Fortschritte und der Entwicklung hochfrequenter Ultraschallwandler zu einem mittlerweile kaum noch wegdenkbaren Diagnostikum und Therapeutikum in der modernen Medizin geworden.

1992 wurde von Wiersema et al. die erste endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion eines periösophagealen Lymphknoten bei Bronchialkarzinom beschrieben, in der Gastroenterologie erhielt die Endosonographie im Jahre 1995 Einzug.²⁵ Im Laufe der letzten gut 25 Jahre wurden immer ausgeklügeltere Ultraschallsonden oder Instrumentarien entwickelt, mit denen sich Endosonographie-gestützte Aspirationszytologien oder Histologien gewinnen lassen - die Endosonographie ist aus dem Staging maligner Erkrankungen nicht mehr wegzudenken. So findet sie beispielsweise Anwendung beim Staging von Ösophagus-, Pankreas-, Rektum-, Bronchial-, Magenkarzinom oder gynäkologischen Malignomen.²⁶

Das Funktionsprinzip der Endosonographie gleicht dem der konventionellen transkutanen Sonographie. Während man bei der Abdomensonographie bevorzugt in der Tiefe liegende Strukturen bestmöglich darstellen möchte, will man bei der Endosonographie zumeist eine detail- und realitätsgetreue Darstellung der Strukturen direkt unterhalb der Oberfläche. Hierzu sind hohe Frequenzen mit konsekutiv geringen Schallwellenamplituden und geringer Eindringtiefe vonnöten, um im Vergleich zur extrakorporalen Sonographie eine bessere Ortsauflösung zu erhalten. Beispielhaft seien hierbei der endobronchiale Ultraschall (EBUS), der rektale Ultraschall (REUS) oder die Endosonographie der Gallenwege bei Choledocholithiasis, bzw. des Pankreas bei Pankreasraumforderungen oder Erkrankungen des Ductus wirsungianus zu nennen.

Eine Besonderheit der Endosonographie besteht darin, dass hierbei oftmals flüssigkeitsgefüllte Ballons um die Schallsonde platziert sind, mit denen man eine direkte Ankopplung an das zu untersuchende Gewebe gewährleisten und Störartefakte im Sinne einer Totalreflexion auf ein Minimum reduzieren kann.

Eine weitere Besonderheit besteht in der Beschaffenheit des Schallkopfes selbst. Während man in der konventionellen Sonographie sogenannte Sektor-, Linear- oder Konvexschallköpfe verwendet, kommen in der Endosonographie je nach Einsatzgebiet Linear- und vor allem Radialschallköpfe zum Einsatz, wobei letztgenannte eine 360° Beurteilung des untersuchten Organes ermöglichen. Bei den im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Ultraschallsonden handelte es sich um Radialschallköpfe.

2.9.4 Endosonographie des Larynx

Der endoluminale Ultraschall ist innerhalb der letzten 20 Jahre zu einer wichtigen Untersuchungsmethode in verschiedenen Fachgebieten geworden. So existieren Publikationen über die Anwendung von intravaskulären 20 MHz-Ultraschallkathetern zur Untersuchung der Koronararterien vor und nach Stentimplantation.²⁷ Besonders in der Gastroenterologie wird die Endosonographie zur Untersuchung des Magendarmtraktes und der angrenzenden Organe genutzt, wodurch ein präziseres Tumorstaging ermöglicht wurde. Ein bereits präoperativ erfolgtes TNM-Staging wiederum ermöglicht die beste Therapieauswahl für den jeweiligen Patienten, entweder chirurgisch, chemotherapeutisch oder durch eine Bestrahlungstherapie.^{6,28} Auch in weiteren Fachgebieten wie der Urologie und Gynäkologie wurde der endoluminale Ultraschall angewandt.²⁸

Im Rahmen der Mikrolaryngoskopie wurden die ersten Versuche mit endoluminalen 7,5 MHz-Sonden von Zech durchgeführt und 1994 publiziert.²⁹ Auch im Bereich des Kehlkopfes geht es vor allem um eine genauere Einschätzung der Größe und Infiltration von Tumoren. Daher wurden kleindimensionierte Hochfrequenzultraschallsonden mit einer höheren Auflösung entwickelt. Diese ermöglichen eine verbesserte endolaryngeale Anwendung.^{22,30,31} Die Eindringtiefe in das Gewebe ist abhängig von der jeweils verwendeten Frequenz. Sie beträgt ungefähr 2 cm bei 20 MHz und knapp 3 cm bei 10 MHz. Die Endosonographie findet ihre Anwendung nicht nur beim Larynxkarzinom, auch benigne Läsionen können gut dargestellt werden. Die ersten klinischen Experimente wurden 1999 von Arens publiziert.²⁸ In dieser Studie wurden 38 Patienten einer Endosonographie des Larynx unterzogen, wovon 23 ein Larynxkarzinom und 15 eine benigne Läsion aufwiesen. 2001 publizierte Tamura eine retrospektive Studie mit 16 Patienten, von denen 2 eine maligne und 14 eine benigne Stimmlippenläsion aufwiesen.³² In der erstgenannten Publikation wurden 10 und 20 MHz-Sonden verwendet, in letzterem Fall eine 30 MHz-Sonde und in einer weiteren Studie von Tamura zur endosonographischen Untersuchung der Stimmlippen 20 und 30 MHz-Sonden.³³

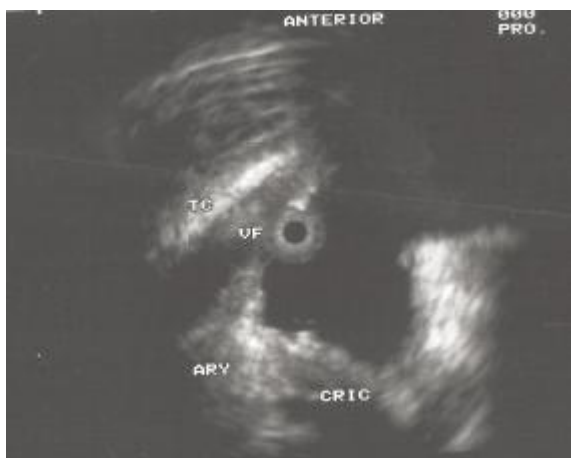


Abbildung 5: endosonographisches Larynxbild mit typischen Landmarken TC=Thyroid cartilage, VF=Vocal fold, ARY=Aryknorpel, CRIC=Cricoid

Neuere Studien aus dem Jahre 2008 und 2009 stammen von Kraft et al. und beschreiben die genaue Durchführung der Endosonographie im Larynx sowie die typischen anatomischen Landmarken an Leichenkehlköpfen.^{34,35} Hierzu wurde eine 10 MHz-Sonde verwendet. Die neueste Veröffentlichung aus dem Jahre 2011 von Arens zeigt die Möglichkeiten und Grenzen

der Sonographie des Larynx, Hypopharynx und oberen Ösophagus auf.³⁶ Unseres Wissens sind diese neun Veröffentlichungen die einzigen zum Thema der Endosonographie des Larynx.

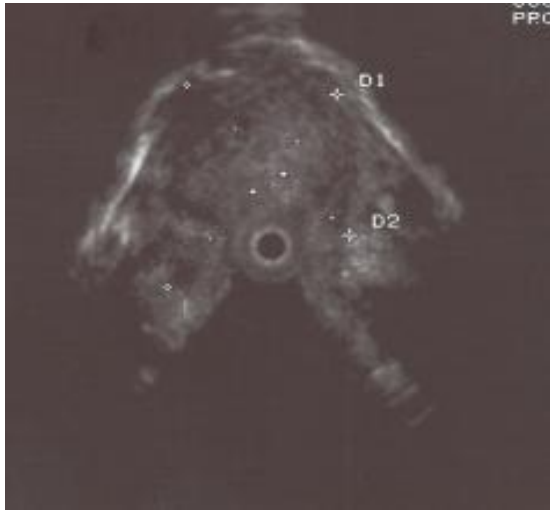


Abbildung 6: T4-Larynxkarzinoms im Endosonobild

D1=1. Tumordurchmesser,
D2= 2. Tumordurchmesser

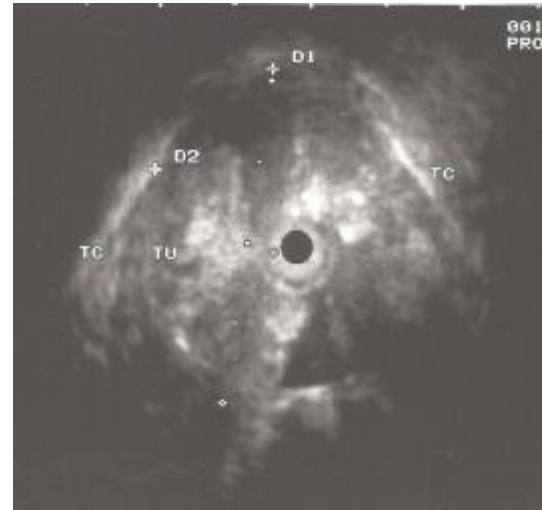


Abbildung 7: transglottisches T3-Larynxkarzinom im Endosonobild

TC=Thyroid cartilage, TU=Tumor,
D1+D2=Tumordurchmesser

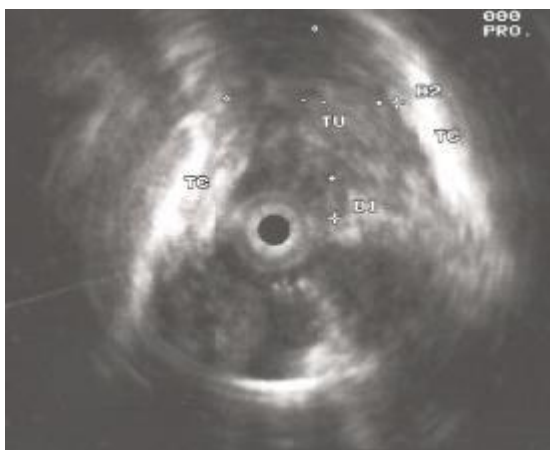


Abbildung 8: glotto-subglottisches T4-Larynxkarzinom im Endosonobild

D1=Längsdurchmesser, D2=Querdurchmesser,
TC=Thyroid cartilage, TU=Tumor

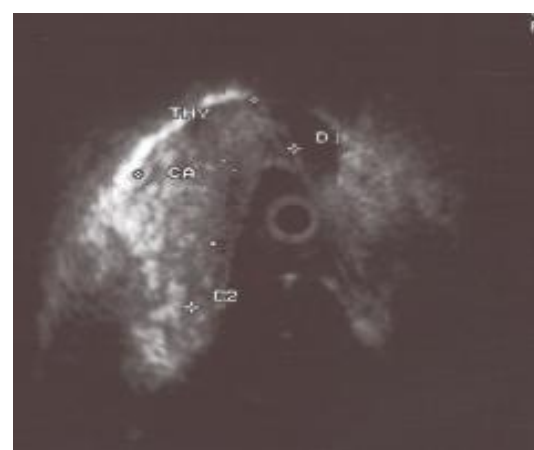


Abbildung 9: T2-Larynxkarzinom im Endosonobild

D1=Querdurchmesser, D2=Längsdurchmesser,
THY=Thyroid cartilage, CA=Carcinom

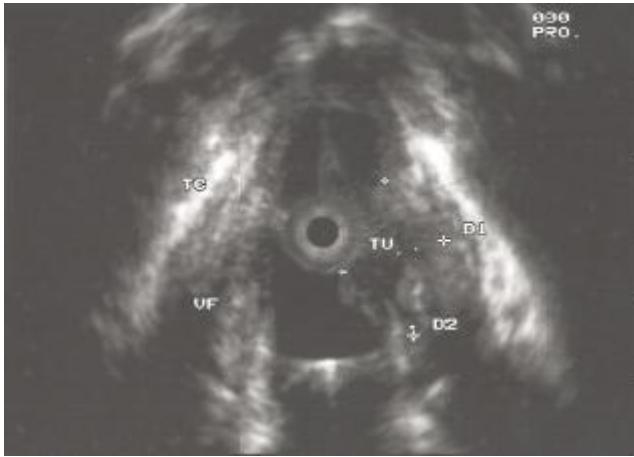


Abbildung 10: mittelgradig differenziertes myxoides Sarkom der rechten Stimmlippe T1-2

TC=Thyroid cartilage, VF=Vocal fold, TU=Tumor

D1+D2=Tumordurchmesser

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden 72 Patienten mit einem Larynxmalignom in die Studie aufgenommen. Alle Patienten wurden zuerst mithilfe der indirekten Laryngoskopie untersucht. Dann wurde eine Mikrolaryngoskopie in Narkose durchgeführt, in deren Rahmen die endosonographische Untersuchung stattfand. Bei allen Patienten konnte der jeweilige maligne Larynxtumor histologisch verifiziert werden. Von den 72 Personen wurden 64 chirurgisch behandelt, 7 Probanden erhielten eine Strahlentherapie und ein Patient lehnte eine Behandlung ab. Da die Histologien der Operationspräparate als Goldstandard im Vergleich der Untersuchungsergebnisse von CT, MRT und Endosonographie herangezogen wurden, galt eine nicht vorhandene Histologie als Ausschlusskriterium. Es verblieben somit 64 Patienten in der Studie.

Eine Genehmigung der Untersuchung wurde von der Ethik-Kommission der Justus-Liebig-Universität Gießen im Jahre 1998 erteilt. Alle beteiligten Patienten gaben nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung ihre schriftliche Einwilligung in die Teilnahme an dieser Studie. Die personenbezogenen Daten wurden allesamt vertraulich und entsprechend den Datenschutzvorschriften behandelt.

3.2 Endosonographie

Die endosonographische Untersuchung wurde bei allen Patienten im Rahmen der Mikrolaryngoskopie in Intubationsnarkose durchgeführt. Zuerst wurde der Cuff des Tubus geprüft, um ein Leck auszuschließen. Nach Einleitung der Anästhesie wurde der Tubus knapp oberhalb der Karina platziert. Dann wurde der Kehlkopf mithilfe eines an einer Aufhängung befestigten Laryngoskops eingestellt und der Tumor durch das Operationsmikroskop begutachtet, palpirt und fotodokumentiert. Vorbereitend für die Endosonographie wurde der Patient in der Anti-Trendelenburg-Position gelagert und der Larynx erneut mit dem Lindholm Laryngoskop (Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland) eingestellt. Zur Ankopplung des Ultraschalls an das Gewebe wurde der Kehlkopf mittels einer 50 ml Spritze mit physiologischer Kochsalzlösung geflutet. Um Luftartefakte zu vermeiden, wurden kleine Luftblasen durch vorsichtiges Klopfen auf das Krikoid von außen und anschließendem Absaugen von endolaryngeal entfernt. Grundsätzlich war kein erhöhter Cuffdruck notwendig um einen Übertritt der Kochsalzlösung in die Lunge zu verhindern. Der normalerweise verwendete Druck reichte in allen Fällen aus, um die Trachea suffizient abzudichten.

Zur endosonographischen Untersuchung des Kehlkopfes wurde ein Hitachi EUB 525 Ultraschallgerät (Hitachi medizinische Systeme, Wiesbaden, Deutschland) und eine 12 MHz-Endoluminalsonde (SP-501, Fujinon Europe GmbH, Willich, Deutschland) verwendet. Der flexible Hochfrequenzultraschallkatheter wurde an einem starren 30°-Endoskop (Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland) befestigt und durch das Lindholm Laryngoskop soweit wie möglich distal in den Larynx eingeführt. In der Katheterspitze befindet sich ein rotierender Ultraschallkopf, welcher die Ultraschallwellen radiär verteilt, so dass ein horizontales Schnittbild des Kehlkopfes entsteht.

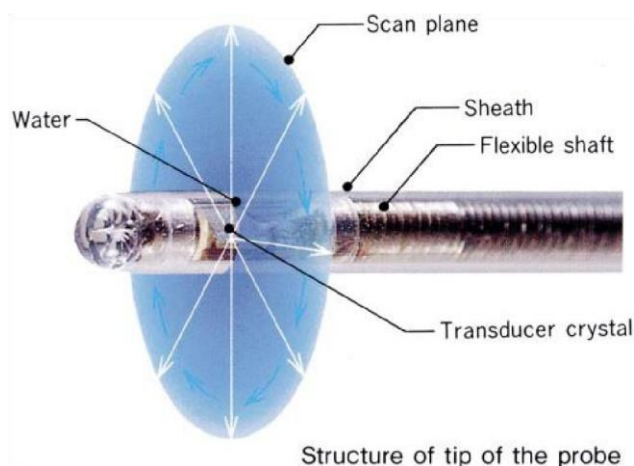


Abbildung 11: Aufbau der Katheterspitze

Durch die 30°-Optik besteht die Möglichkeit, jederzeit während der Untersuchung die Position der Sondenspitze zu kontrollieren, zusätzlich ermöglicht sie es dem untersuchenden Arzt eine Kombination aus Endoskopie und Sonographie vorzunehmen. Die Untersuchung wird im Echtzeitverfahren und standardisiert durchgeführt. Die Endosonographie des Larynx lässt sich leichter mit zwei Personen durchführen. Der Chirurg ist für das Positionieren und Halten der Sonde in der Mitte des laryngealen Lumens zuständig, während ein Assistent das Ultraschallgerät bedient und die Daten sichert. Bei einem gut eingespielten Team kommt es zu einer raschen Datenerfassung, so dass die zusätzliche Operationszeit weniger als 10 Minuten beträgt. Die Sonographie beginnt in der Trachea, kurz oberhalb des Cuffs. Dann wird die Sonde langsam nach kranial geführt, immer unter Sichtkontrolle entweder durch das Endoskop oder mithilfe des Ultraschallbildes auf dem Monitor. Die Trachea lässt sich leicht anhand der typischen Hufeisenform, hervorgerufen durch die nach dorsal unterbrochenen Trachealknorpel, erkennen. Der nächste Orientierungspunkt weiter kranial ist das Krikoid. Hier findet sich ein geschlossener Ring. Der Schildknorpel imponiert durch seine kielartige Form und ein unein-

heitliches Echomuster. Ossifizierte Knorpelanteile erscheinen echoreich, kleine Inseln aus hyalinem Knorpel hingegen echoarm. Dem Schildknorpel liegen innen der paraglottische Raum, der Musculus vocalis und das Stimmband an. Weiter kranial kommen die echoreichen Taschenfalten, der präepiglottische Raum und dorsal die Aryknorpel zur Darstellung. Zur Untersuchung von Läsionen im hinteren Kehlkopfbereich muss der Tubus zuerst mithilfe des Lindholm Laryngoskops aufgeladen werden. Mit der verwendeten 12 MHz-Sonde lassen sich anatomische Strukturen bis zu einer Tiefe von 2,5 cm und Karzinome ab einer Größe von 3-5 mm darstellen. Zum Abschluss der Untersuchung entfernt der Untersucher durch vorsichtiges Absaugen die zuvor eingebrachte Kochsalzlösung und fährt mit der Mikrolaryngoskopie fort.

3.3 Ergänzende Bildgebung

Bei insgesamt 43 der 64 Patienten lagen eine Computertomographie und/oder eine Magnetresonanztomographie vor. In der Gruppe der Männer wurde 36-mal eine CT durchgeführt und 14-mal eine MRT. Bei 10 dieser männlichen Patienten wurden beide Verfahren durchgeführt. In der Gruppe der Frauen wurden alle 3 einer Computertomographie unterzogen, eine Frau wurde zusätzlich durch eine MRT untersucht. Insgesamt gibt es in dieser Studie 21 Patienten ohne Durchführung, bzw. ohne Vorliegen einer Bildgebung. Bei 9 Personen lag ein T1-Tumor vor, welcher aufgrund seiner Größe eine Bildgebung überflüssig machte. Bei weiteren 8 Personen hat man sich bei einem T2-Tumor gegen eine CT oder MRT entschieden. Bei den restlichen 4 Patienten lagen je zweimal ein T3-Tumor und ein T4-Tumor vor. In dreien dieser Fälle war die Indikation zur Laryngektomie bereits klinisch gegeben (klarer Knorpeldurchbruch des Tumors, präalaryngeales oder subglottisches Wachstum), bei der vierten Person mit T4-Tumor war eine MRT in einer auswärtigen Klinik durchgeführt worden. Hier konnten uns leider weder Bilder noch Befund zur Verfügung gestellt werden.

Die verwendeten Computertomographen waren: dreimal ein GE High Speed Nx/i (GE Healthcare, München, Deutschland), einmal ein Toshiba Xpress GX (Toshiba, Medical Systems, Neuss, Deutschland), 5 mal ein GE High Speed NP, 12 mal ein GE Highspeed, 6 mal ein GE High Speed Nx, viermal ein GE High Speed Nxi NP, 7 mal ein GE Lightspeed und einmal ein Somatom (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Bei den verwendeten Kernspintomographen handelte es sich 14-mal um ein GE Sigma 1,5 T und einmal um ein Magnetom (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Korrelierend zu den axialen Bildern der Endosonographie wurden auch bei der CT und MRT ebenfalls die axialen Schichten aus-

gewertet. Die Auswertung der angefertigten Bilder erfolgte durch eine unabhängige Oberärztin der Neuroradiologie, der nur die klinischen Angaben des Anforderungscheines vorlagen.

3.4 Vergleichsparameter

Zur Auswertung wurde zunächst der maximale Durchmesser des Tumors (in mm) bestimmt, wobei 0 bedeutet, dass der Tumor mit der jeweiligen Bildgebung nicht zu erkennen war. Um einen Vergleich zwischen Endosonographie, CT und MRT anstellen zu können, wurden verschiedene anatomische Orientierungspunkte auf ihre Tumordinfiltration hin untersucht. Diese verschiedenen Orientierungspunkte sind: das Perichondrium des Schildknorpels, der Schildknorpel selber, der paraglottische Raum, der präepiglottische Raum, die Stimmlippen, die Taschenfalten, die Aryknorpel und die Epiglottis. Ein zusätzlicher Punkt war die Frage nach einer Mittellinienüberschreitung. Letzteres und die Frage nach einer Infiltration der verschiedenen anatomischen Strukturen wurde mit J oder N (J = Ja, Infiltration vorhanden; N = Nein, keine Infiltration; und im Falle der Mittellinienüberschreitung J = Ja, die Mittellinie wird überschritten; N = Nein, die Mittellinie wird nicht überschritten) dokumentiert.

3.5 Statistische Auswertung

Für alle drei Untersuchungsmethoden wurde die Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit und der positive und negative prädiktive Wert bei der Beurteilung des Larynxkarzinoms errechnet. Für die statistische Untersuchung wurde der Exakte Test nach Fisher verwendet. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen und ein p-Wert kleiner 0,01 als hochsignifikant eingestuft.

4. ERGEBNISSE

Im Rahmen dieser Studie wurde bei insgesamt 72 Patienten mit Larynxkarzinom eine Endosonographie durchgeführt. Da die Histologien der Operationspräparate als Goldstandard im Vergleich zu Untersuchungsergebnissen von Computertomographie und Kernspintomographie herangezogen wurden, mussten 7 Probanden ausgeschlossen werden, die sich anstelle einer Operation einer Strahlentherapie unterzogen und eine nicht vorliegende Histologie als Ausschlusskriterium definiert war. Ein weiterer Patient lehnte eine weiterführende Therapie ab. Die verbleibenden 64 Personen, bei denen eine komplette chirurgische Exzision des Tumors stattfand und somit eine Histologie vorlag, konnten in die Studie aufgenommen werden. Bei insgesamt 43 dieser 64 Patienten lag eine Computertomographie und/oder Kernspintomographie vor. Bei den 64 an einem Larynxkarzinom erkrankten Patienten handelte es sich um 61 Männer (95%) und 3 Frauen (5%). Das Durchschnittsalter betrug 63 Jahre (Frauen 75 Jahre, Männer 63 Jahre) mit einer Spannweite von 41-90 Jahre.

Insgesamt fanden sich 23 glottische Karzinome (36%), 13 supraglottische Tumoren (20%), jedoch keine rein subglottischen Malignome. Jeweils neun Tumoren zeigten eine glotto-subglottische oder glotto-supraglottische Ausdehnung (entsprechend je 14%), bei den restlichen zehn Tumoren handelte es sich um transglottische Karzinome (16%).

In Anlehnung an die TNM-Klassifikation zeigte sich in insgesamt 8 Fällen ein T1-Stadium (12%, 7 T1a- und 1 T1b-Tumor), sowie 21 T2- (33%), 19 T3- (30%) und 16 T4a-Tumoren (25%). Ein TNM-Tumorstadium 4b kam in dieser Studie leider nicht vor.

Bei genauerer Begutachtung der Geschlechterverteilung fiel je ein T2-, ein T3- und ein T4a-Tumor in die Gruppe der weiblichen Patienten, die übrigen 61 Malignome und ihre daraus resultierenden Tumorstadien betrafen die männlichen Studienteilnehmer.

Die jeweiligen Karzinome traten bei 28 Patienten bilateral auf (44%), in 21 Fällen auf der rechten Seite (33%) und 15-mal auf der linken Seite (23%). Die histopathologische Untersuchung ergab korrespondierend zu den für die Gesamtbevölkerung angegebenen Prozentzahlen 61 Plattenepithelkarzinome (96%) und drei seltenere Tumorentitäten (4%):

ein myxoides mittelgradig differenziertes Sarkom, ein fibröses Histiozytom und ein neuroendokrines kleinzelliges Karzinom.

Eine Gegenüberstellung von Sensitivität und Spezifität der Endosonographie, Computertomographie und Kernspintomographie bezogen auf die 10 Hauptkriterien Tumorerkrankung in das Perichondrium des Schildknorpels, den Schildknorpel selbst, den paraglottischen Raum,

den präepiglottischen Raum, die Stimmlippen, die Taschenfalten, die Aryknorpel, die Epiglottis, eine Mittellinienüberschreitung und den Tumordurchmesser ergab folgendes:

In Bezug auf die *Tumorinfiltration der Stimmlippen* zeigte die Endosonographie eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 93%, bei der CT ergaben sich Werte von 93% und 33%, und bei der MRT lagen die Werte bei 91% und 100%.

Die *Infiltration der Taschenfalten* wurde durch die Endosonographie mit einer Sensitivität von 81% und einer Spezifität von 95% angezeigt, bei der CT ergaben sich Werte von 61% und 69% und bei der MRT 50% und 100% für Sensitivität und Spezifität.

Bei der Detektion einer *Tumorinfiltration in die Aryknorpel* zeigte die Endosonographie eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 94%, während die CT eine Sensitivität von 22% und eine Spezifität von 73% aufwies. Bei der MRT fanden sich Werte von 60% für die Sensitivität und 100% für die Spezifität.

Die *Infiltration der Epiglottis* wurde durch die Endosonographie mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 100% angezeigt, bei der CT mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 100%. Bei der MRT ergaben sich Werte von 86% für die Sensitivität und 88% für die Spezifität.

Die Endosonographie konnte eine *präepiglottische Tumorinfiltration* mit einer Sensitivität von 67% und einer Spezifität von 96% nachweisen. Bei der CT liegen die Werte bei 67% für die Sensitivität und 93% für die Spezifität. Bei der MRT fanden sich eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 100%.

Die *paraglottische Infiltration* wurde durch die Endosonographie mit einer Sensitivität von 71% und einer Spezifität von 98% aufgedeckt. Bei der CT ergaben sich eine Sensitivität von 30% und eine Spezifität von 90%, bei der MRT wiederum lag die Sensitivität bei 0% und die Spezifität bei 92%.

Bei der *Perichondriuminfiltration* zeigte sich bei der Endosonographie eine Sensitivität von 67%, bei der CT von 40% und bei der MRT von 25%. Die Spezifität betrug bei der Endosonographie 79%, bei der CT 96% und bei der MRT 91%.

Die *Infiltration des Schildknorpels* wurde von der Endosonographie mit einer Sensitivität von 67% und einer Spezifität von 84% erkannt. Bei der CT betrug die Sensitivität 50% und die Spezifität 93%, während die MRT hierbei eine Sensitivität von 33% und eine Spezifität von 83% aufwies.

Die Endosonographie zeigte im Vergleich zur definitiven Histologie bei der Frage nach einer *Mittellinienüberschreitung des Tumors* eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 78%. Bei der CT ergaben sich eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 75%, bei der MRT betrug die Sensitivität 73% und die Spezifität 75%.

Der *Tumordurchmesser* konnte mit der Endosonographie mit einer Sensitivität von 72% und einer Spezifität von 90% erfasst werden. In der CT betragen die Werte 54% für Sensitivität und 20% für Spezifität, in der MRT jeweils 64% und 25%.

Alle 10 oben genannten Kriterien zusammengefasst ergaben für die Endosonographie eine Gesamtsensitivität von 82% und eine Gesamtspezifität von 91%. Für die CT errechneten sich eine Gesamtsensitivität von 66% und eine Gesamtspezifität von 79%, während die Gesamtsensitivität für die MRT 63% und die Gesamtspezifität 89% betragen. Somit konnte eine Überlegenheit der Endosonographie gegenüber den anderen bildgebenden Verfahren eindeutig nachgewiesen werden.

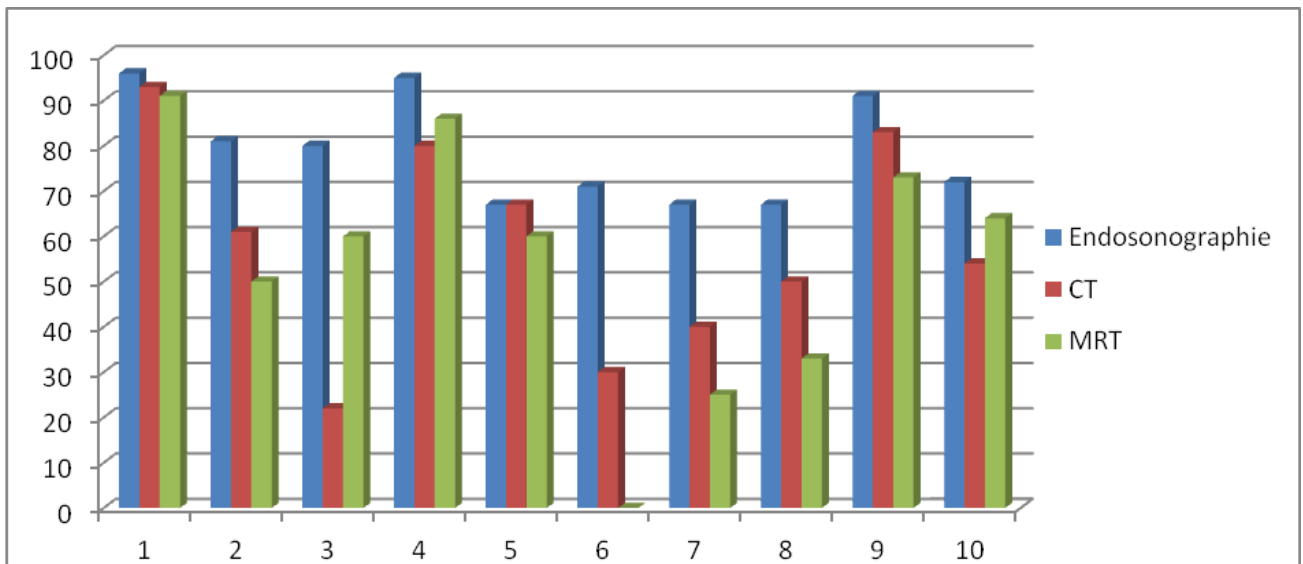


Abbildung 12: Sensitivitäten der einzelnen Lokalisationen für Endosonographie, CT und MRT (y-Achse in %)

1=Stimmrinne, 2= Taschenfalte, 3=Aryknorpel, 4=Epiglottis, 5=präepiglottisch,
 6=paraglottisch, 7=Perichondrium, 8=Schildknorpel, 9=Mittellinienüberschreitung,
 10=Tumordurchmesser

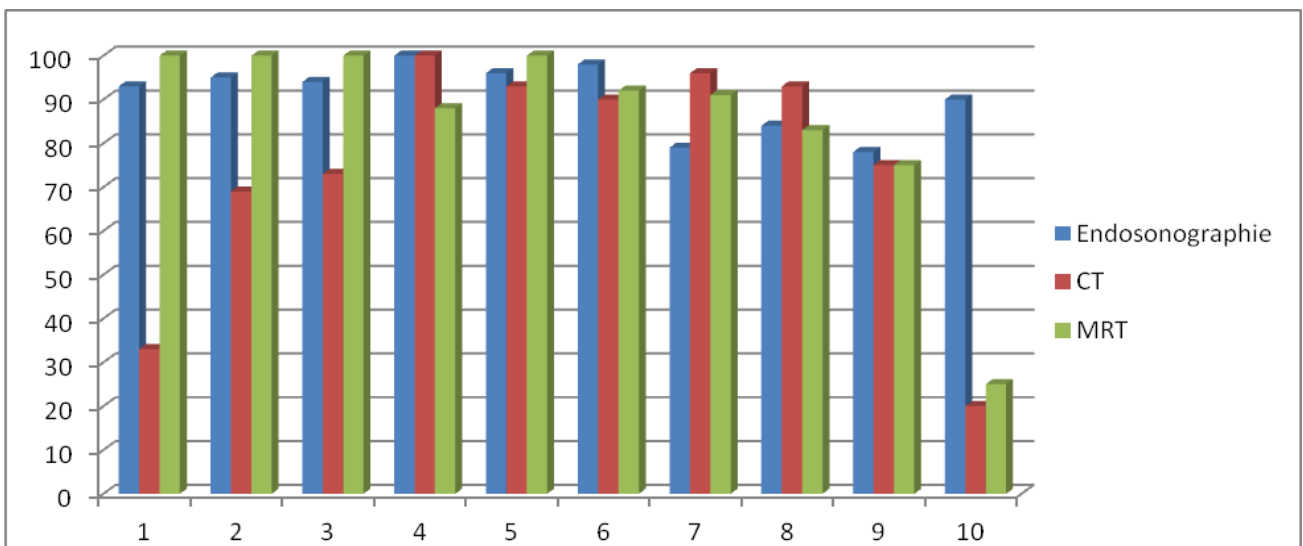


Abbildung 13: Spezifitäten der einzelnen Lokalisationen für Endosonographie, CT und MRT (y-Achse in %)

1=Stimmrinne, 2= Taschenfalte, 3=Aryknorpel, 4=Epiglottis, 5=präepiglottisch,
 6=paraglottisch, 7=Perichondrium, 8=Schildknorpel, 9=Mittellinienüberschreitung,
 10=Tumordurchmesser

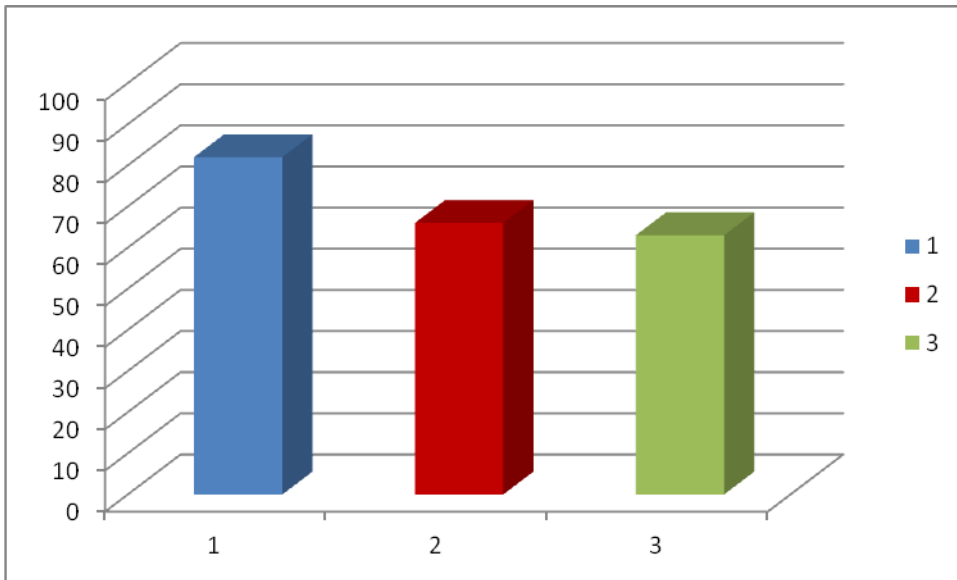


Abbildung 14: Gesamtsensitivitäten

1=Endosonographie, 2=CT, 3=MRT

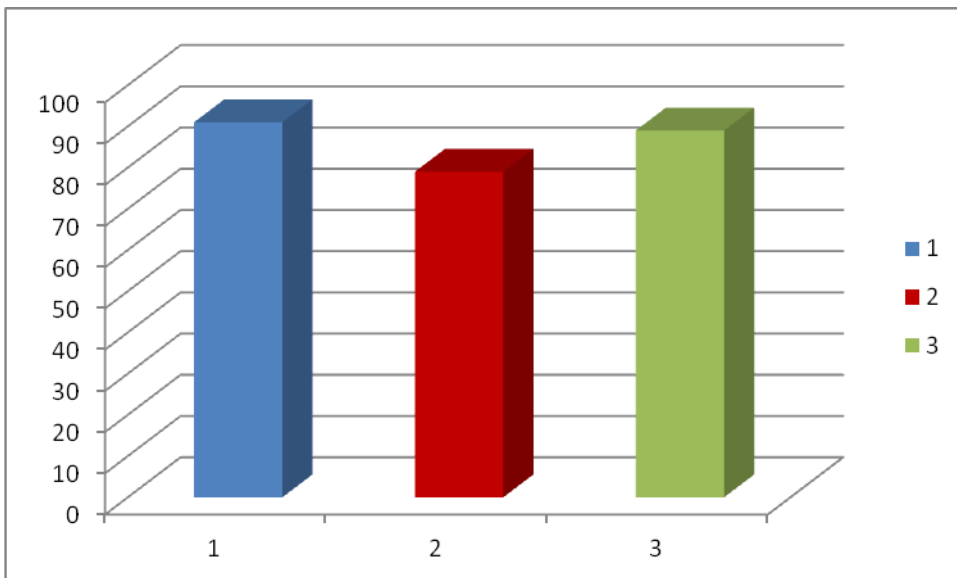


Abbildung 15: Gesamtspezifitäten

1=Endosonographie, 2=CT, 3=MRT

Infiltration	Richtig positiv	Falsch positiv	Falsch negativ	Richtig negativ	Total
Stimmlippe	48	1	2	13	64
Taschenfalte	22	2	5	35	64
Aryknorpel	12	3	3	46	64
Epiglottis	20	0	1	43	64
Präepiglottis	10	2	5	47	64
Paraglottis	10	1	4	49	64
Perichondrium	14	9	7	34	64
Schildknorpel	10	8	5	41	64
Mittellinie	42	4	4	14	64
Durchmesser	31	2	12	19	64
Gesamt	219	32	48	341	640

Tabelle 6: Ergebnisse der Endosonographie bei der Beurteilung des Larynxkarzinoms

Infiltration	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	PPW	NPW
Stimmlippe	96%	93%	95%	98%	87%
Taschenfalte	81%	95%	89%	92%	88%
Aryknorpel	80%	94%	91%	80%	94%
Epiglottis	95%	100%	98%	100%	98%
Präepiglottis	67%	96%	89%	83%	90%
Paraglottis	71%	98%	92%	91%	92%
Perichondrium	67%	79%	75%	61%	83%
Schildknorpel	67%	84%	80%	56%	89%
Mittellinie	91%	78%	88%	91%	78%
Durchmesser	72%	90%	78%	94%	61%
Gesamt	82%	91%	88%	87%	88%

Tabelle 7: Ergebnisse der Endosonographie bei der Beurteilung des Larynxkarzinoms

(PPW = positiver prädiktiver Wert, NPW = negativer prädiktiver Wert)

Infiltration	Richtig positiv	Falsch positiv	Falsch negativ	Richtig negativ	Total
Stimmlippe	25	8	2	4	39
Taschenfalte	14	5	9	11	39
Aryknorpel	2	8	7	22	39
Epiglottis	17	0	2	20	39
Präepiglottis	8	2	4	25	39
Paraglottis	3	3	7	26	39
Perichondrium	6	1	9	23	39
Schildknorpel	6	2	6	25	39
Mittellinie	29	1	6	3	39
Durchmesser	13	12	11	3	39
Gesamt	123	42	63	162	390

Tabelle 8: Ergebnisse der Computertomographie bei der Beurteilung des Larynxkarzinoms

Infiltration	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	PPW	NPW
Stimmlippe	93%	33%	74%	76%	67%
Taschenfalte	61%	69%	64%	74%	55%
Aryknorpel	22%	73%	62%	20%	76%
Epiglottis	89%	100%	95%	100%	91%
Präepiglottis	67%	93%	85%	80%	86%
Paraglottis	30%	90%	74%	50%	79%
Perichondrium	40%	96%	74%	86%	72%
Schildknorpel	50%	93%	79%	75%	81%
Mittellinie	83%	75%	82%	97%	33%
Durchmesser	54%	20%	41%	52%	21%
Gesamt	66%	79%	73%	75%	72%

Tabelle 9: Ergebnisse der Computertomographie bei der Beurteilung des Larynxkarzinoms (PPW = positiver prädiktiver Wert, NPW = negativer prädiktiver Wert)

Infiltration	Richtig positiv	Falsch positiv	Falsch negativ	Richtig negativ	Total
Stimm lippe	10	0	1	4	15
Taschenfalte	5	0	5	5	15
Aryknorpel	3	0	2	10	15
Epiglottis	6	1	1	7	15
Präepiglottis	3	0	2	10	15
Paraglottis	0	1	3	11	15
Perichondrium	1	1	3	10	15
Schildknorpel	1	2	2	10	15
Mittellinie	8	1	3	3	15
Durchmesser	7	3	4	1	15
Gesamt	44	9	26	71	150

Tabelle 10: Ergebnisse der Magnetresonanztomographie bei der Beurteilung des Larynxkarzinoms

Infiltration	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	PPW	NPW
Stimm lippe	91%	100%	93%	100%	80%
Taschenfalte	50%	100%	67%	100%	50%
Aryknorpel	60%	100%	87%	100%	83%
Epiglottis	86%	88%	87%	86%	88%
Präepiglottis	60%	100%	87%	100%	83%
Paraglottis	0%	92%	73%	0%	79%
Perichondrium	25%	91%	73%	50%	77%
Schildknorpel	33%	83%	73%	33%	83%
Mittellinie	73%	75%	73%	89%	50%
Durchmesser	64%	25%	53%	70%	20%
Gesamt	63%	89%	77%	83%	73%

Tabelle 11: Ergebnisse der Magnetresonanztomographie bei der Beurteilung des Larynxkarzinoms (PPW = positiver prädiktiver Wert, NPW = negativer prädiktiver Wert)

Technik	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit	PPW	NPW
Vergleich von EUS und CT					
EUS (n = 640)	82%**	91%**	88%**	87%**	88%**
CT (n = 390)	66%	79%	73%	75%	72%
Vergleich von EUS und MRT					
EUS (n = 640)	82%**	91%	88%**	87%	88%**
MRT (n = 150)	63%	89%	77%	83%	73%
Vergleich von CT und MRT					
CT (n = 390)	66%	79%*	73%	75%	72%
MRT (n = 150)	63%	89%	77%	83%	73%

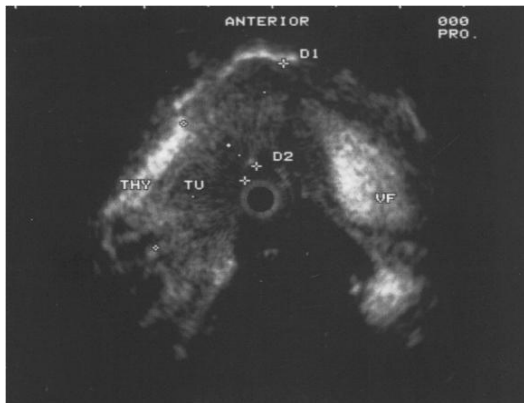
Tabelle 12: Ergebnisse aller Kriterien zusammen bei der Beurteilung des Larynxkarzinoms (PPW = positiver prädiktiver Wert, NPW = negativer prädiktiver Wert, EUS = Endosonographie, CT = Computertomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, * = signifikant, ** = hochsignifikant)

5. DISKUSSION

Das Larynxkarzinom stellt mit ca. 3400 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland die häufigste bösartige Neoplasie des oberen Aerodigestivtraktes dar und tritt mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr insbesondere beim männlichen Geschlecht auf. Hauptrisikofaktor für die Karzinogenese ist inhalativer Tabakkonsum; Alkohol wird bei gleichzeitigem Konsum als Ko-Risikofaktor betrachtet. Bedingt durch zunehmende Rauchgewohnheiten von Frauen zeichnet sich jedoch seit geraumer Zeit eine deutliche Zunahme der Larynxkarzinome beim weiblichen Geschlecht ab. Bei 90% der laryngealen Malignome handelt es sich um Plattenepithelkarzinome, die sich mit einem Prozentsatz von ca. 60% an den Stimmlippen manifestieren und eine konsekutive Heiserkeit auslösen, die sich als ein mögliches Frühsymptom manifestiert. Gut ein Drittel der Karzinome sitzt supraglottisch, nur ein kleiner Prozentsatz subglottisch – den beiden letztgenannten Tumorlokalisationen ist oftmals eine erst späte klinische Manifestation gemeinsam und sie werden entsprechend zumeist in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Weitere Unterschiede bezüglich der Tumorlokalisation bestehen in verschiedenen Metastasierungswegen und entsprechend unterschiedlichen Therapieansätzen und Prognosen. Allgemein gesprochen weist das Larynxkarzinom bei frühzeitiger Detektion jedoch verglichen mit anderen Tumor-entitäten eine gute Prognose auf. Larynxkarzinome werden entsprechend ihrer Lokalisation in supraglottische, glottische oder subglottische Karzinome eingeteilt und international nach dem TNM-System klassifiziert. Potentielle Vorstufen manifestieren sich als Leukoplakien, die als Präkanzerosen oder Carcinoma in situ über mikroinvasive Karzinome letztendlich in ein infiltrierendes Karzinom übergehen können.⁷

Zur Beurteilung eines Larynxkarzinoms wird üblicherweise die Mikrolaryngoskopie, welche durch den behandelnden HNO-Arzt durchgeführt werden kann, herangezogen. Die genaue Abschätzung der Infiltrationstiefe und der betroffenen Strukturen kann auch für den erfahrenen Laryngologen schwierig sein. Deshalb werden ergänzende Untersuchungen wie die Computertomographie oder Kernspintomographie eingesetzt. Durch diese bildgebenden Verfahren kann idealerweise eine Aussage über Tumorgröße, Infiltrationstiefe, Knorpelinfiltration und eine Mittellinienüberschreitung gemacht werden.³⁰

Endosonographie:



Computertomographie:

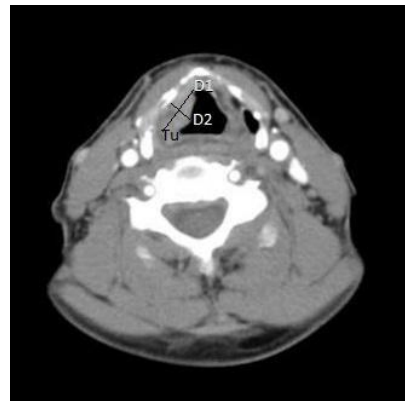


Abbildung 16: supraglottisches Larynxkarzinom links pT3 als endosonographisches Bild und rechts in der Computertomographie

(Tu=Tumor, D1=Längsdurchmesser, D2=Querdurchmesser, CT-Bild gespiegelt)

Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. H. Traupe, (Direktor der Abteilung Neuroradiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen)

Während T2-T4 Tumoren gut darstellbar sind, zeigen sowohl Computertomographie als auch Kernspintomographie Probleme bei der Darstellung von kleineren Tumoren wie einem Tis oder einem T1-Karzinom unter 10mm (CT) bzw. unter 9mm (MRT). Die MRT hat bezüglich der Darstellung von Larynxtumoren gegenüber der CT den Vorteil, dass sie Tumorgewebe besser von Muskelgewebe unterscheiden und einen Schilddrüseninbruch des Tumors früher nachweisen kann. Beide bildgebenden Verfahren können jedoch nicht während der Mikrolaryngoskopie und auch nicht durch den behandelnden Arzt durchgeführt werden.

In der Gastroenterologie hat die Endosonographie bei der Beurteilung von Tumoren des Magendarmtraktes bereits eine wichtige Stellung eingenommen. Durch den Einsatz von Radialschallköpfen werden horizontale Schnittbilder erstellt, die in etwa vergleichbar mit axialen Schnitten bei der CT oder MRT sind, jedoch mit einer weit besseren Auflösung. Die Endosonographie kann durch den behandelnden Arzt selbst durchgeführt werden und bereits Tumoren ab einer Größe von 3-5 mm erkennen. Im Rahmen des Stagings von Ösophaguskarzinomen hat die Endosonographie dank der guten Darstellung des lokalen Tumorwachstums und der regionalen Lymphknotenmetastasierung unterdessen die CT weitgehend abgelöst. Ein weiterer Vorteil der Endosonographie sind die signifikant niedrigeren Untersuchungskosten.

Die Kosteneffizienz einer Untersuchung spielt heutzutage in Zeiten großer Einsparungen im Gesundheitssystem ebenfalls eine bedeutsame Rolle, weshalb kostengünstigen Untersuchungen der Vorrang gegeben werden sollte, wenn dies medizinisch vertretbar ist. Die

Anschaffung einer Endosonographieeinheit mit der entsprechenden Ultraschallsonde und dem notwendigen Prozessor ist in der einmaligen Anschaffung auch ein zu berücksichtigender Kostenfaktor. Betrachtet man zum Beispiel das in der Pulmologie verwendete Ultraschallendoskop BF UC180F der Firma Olympus, belaufen sich die Kosten für ein neues Gerät mit Longitudialschallkopf, integrierter Videoeinheit und expandierbaren Ballonaufsätzen auf ca. 80.000 Euro – verglichen mit den Kosten eines Computer- oder Kernspintomographen ist dies ein noch vergleichsweise niedriger Preis. Die Untersuchungskosten betragen dann nur noch ein Drittel der Kosten für ein CT oder MRT. Aufgrund der Anschaffungskosten endosonographischer Geräte muss der klinische Nutzen dieser Methode natürlich dennoch kritisch hinterfragt werden. Allgemein gesprochen sollte ein anspruchsvolles präoperatives Diagnostikum immer dann eingesetzt werden, wenn aus den Resultaten und erhobenen Befunden eine direkte therapeutische Konsequenz erwächst. Im Falle einer Erkrankung, bei welcher eine chirurgische Intervention die einzig sinnvolle Behandlungsoption ist, profitieren selbst Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium von einem präoperativen Staging, wenn zum Beispiel eine komplette Laryngektomie konsekutiv vermieden werden und der Tumor durch eine Larynxteilresektion entfernt werden kann. Im Falle von stadienabhängigen oder multimodalen Therapiekonzepten ist wiederum ein sehr genaues Staging vonnöten, um Patienten einer primär chirurgischen Intervention oder einer präoperativen Radiochemotherapie zuzuführen.²⁷

Im Bereich des Larynx dient die Endosonographie vor allem der genauen Darstellung des Tumorwachstums und der Infiltrationstiefe, und weniger der Unterscheidung benignen von malignen Tumoren. Der Verdacht auf einen malignen Tumor lag im Patientenkollektiv dieser Studie bereits klinisch vor und wurde durch die Histopathologie bestätigt.

Bei der Gesamtauswertung dieser Studie (d.h. alle 10 in Kapitel 3.4 genannten Kriterien zusammen) zeigt sich die Endosonographie bezüglich Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit, sowie dem positiven und negativen prädiktiven Wert der Computertomographie und Kernspintomographie deutlich überlegen. So kann man die Gesamtsensitivität der Endosonographie beim Larynxkarzinom mit 82% und die Gesamtspezifität mit 91% berechnen. Für die Computertomographie liegen Gesamtsensitivität und –spezifität bei 66% und 79%, für die Kernspintomographie bei 64% und 25%.

Betrachtet man jedes einzelne Kriterium für sich, zeigt sich leider oftmals eine fehlende statistische Signifikanz, welche am ehesten auf die noch zu kleine Fallzahl in dieser Studie

zurückzuführen ist. Dieser Verdacht erhärtet sich, wenn man sich bezüglich der Endosonographie die Spannweite von Sensitivität und Spezifität vor Augen hält: so reicht die Sensitivität bezüglich der 10 Einzelkriterien von minimal 67% bis maximal 96% und die Spezifität von minimal 79 bis 100%. Erstaunlicherweise ist die Sensitivität bezüglich der Infiltration des Schildknorpels mit 67% am geringsten – dies ist erstaunlich, da es sich bei der Schildknorpelinfiltration um ein bereits fortgeschrittenes Stadium handelt, das sich entsprechend auch leichter detektieren lassen sollte. In der MRT erreicht die Sensitivität in diesem Punkt sogar nur einen Wert von 33%. Ebenso erstaunlich ist die Spannweite von Sensitivität und Spezifität der 10 Einzelkriterien bezüglich der MRT: hier bietet sich eine Spannweite von 0-100%. Jedoch ist auch dies am ehesten der geringen Fallzahl zu schulden.

Besonders niedrig war in unserem Patientenkollektiv die Fallzahl jener Patienten, bei welchen ein Vergleich zwischen Endosonographie und MRT durchgeführt werden konnte – hier lagen die Daten von lediglich 15 Probanden vor. Um auch bezüglich der unter 3.4 aufgelisteten einzelnen Kriterien eine statistische Signifikanz nachzuweisen, werden weitere zukünftige Untersuchungen mit einer deutlich höheren Fallzahl nötig sein (Richtwert 100-200 Patienten). Ein statistisch signifikanter Vorteil der Endosonographie gegenüber der CT fand sich beim Nachweis einer Infiltration des paraglottischen Raumes, der Taschenfalte, des Aryknorpels sowie bei der Bestimmung des Tumordurchmessers. Auch bei der Beurteilung der Perichondrium- und Stimmlippeninfiltration konnten v.a. bei kleineren Tumoren noch Vorteile gesehen werden. Beim Vergleich zwischen Endosonographie und MRT konnte ein klarer Vorteil der Endosonographie beim Nachweis einer Infiltration der Epiglottis und des Aryknorpels gesehen werden und ebenso bei der Bestimmung des Tumordurchmessers.

Durch die endosonographische Ultraschalluntersuchung kann eine Tumordinfiltration der Taschenfalte und des präepiglottischen Raumes gut dargestellt werden. Diese Bereiche sind jedoch auch durch den transzervikalen Ultraschall noch einsehbar. Glottische Karzinome gleichen in ihrer Echogenität dem Stimmlippenmuskel. Es findet sich im Vergleich zur normalen kontralateralen Seite eine Verdickung zwischen dem medialen Rand der Stimmlippe und dem inneren Perichondrium. So ergibt sich auch hier ein Unterscheidungskriterium. Eine Infiltration des inneren Perichondriums lässt sich durch die Unterbrechung der ansonsten echoreichen Linie vermuten, während der infiltrierte Schildknorpel eine wolkige Auflockerung zeigt. Die meisten Artefakte entstehen in der vorderen Kommissur durch dort angesammelte Luftblasen, so dass die Darstellung von Karzinomen in diesem Bereich erschwert sein kann.

Eine Überschätzung der Größe laryngealer Tumoren kann durch unverknöcherte Areale im Bereich des Schildknorpels auftreten und Tumoren unter 3 mm können nicht dargestellt werden.^{30,36} In der Literatur existieren nur wenige Studien zur Endosonographie des Larynx, welche in den meisten Fällen an Leichenkehlköpfen durchgeführt wurden.^{22,29,33} Die ersten klinischen Experimente wurden 1999 von Arens publiziert.³⁰ In dieser Studie wurden 38 Patienten einer Endosonographie des Larynx unterzogen, wovon 23 ein Larynxkarzinom und 15 eine benigne Läsion aufwiesen. 2001 publizierte Tamura eine retrospektive Studie mit 16 Patienten, von denen 2 eine maligne und 14 eine benigne Stimmlippenläsion aufwiesen.³² Ist die definitive Histologie jedoch zum Zeitpunkt der Durchführung des endolaryngealen Ultraschalles bekannt, so kann die Interpretation des sonographischen Bildes hiervon stark beeinflusst werden. Die Wertigkeit der Endosonographie kann somit nur mit einer prospektiven Studie, in welcher der Untersucher in Unkenntnis der definitiven Histopathologie ist, ermittelt werden. Unseres Wissens ist die vorliegende Studie die einzige prospektive klinische Untersuchung zur Wertigkeit der Endosonographie des Larynx im Vergleich zu CT und MRT im Staging des Larynxkarzinoms. Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit anderen Studien ist daher leider nicht möglich.

Die Endosonographie des Larynx weist viele Vorteile auf, und es gibt keine Kontraindikation für diese Untersuchung. Stellt man Nutzen und Risiken einander gegenüber, so dominiert der Nutzen. Es handelt sich um eine kosteneffiziente Untersuchung, die problemlos ergänzend zur ohnehin notwendigen Mikrolaryngoskopie durchgeführt werden kann. Zudem ist sie nicht zeitintensiv – für eine entsprechende Endosonographie kann man eine Untersuchungsdauer von gerade einmal 10 Minuten kalkulieren. Ein großer Vorteil besteht in der Möglichkeit, dass der behandelnde Arzt die Untersuchung selber durchführen, auswerten und eine entsprechende Therapie in die Wege leiten kann. Einzig hierfür notwendiges Instrumentarium ist eine Endosonographiesonde mit dem dafür entsprechend notwendigen Prozessor. Die Gefahr einer Aspiration scheint bei suffizientem Cuff des Trachealtubus gering, gleiches gilt für die Gefahr einer Schleimhautläsion im Untersuchungsgebiet. Die Risiken für eine iatrogene Stimmbandläsion sind denen der im gleichen Setting durchgeführten Mikrolaryngoskopie, bzw. Intubationsnarkose gleichzusetzen. Komplikationen, bzw. Nebenwirkungen einer alternativ durchführbaren Computertomographie wie zum Beispiel Anaphylaxie im Rahmen einer Kontrastmittelallergie, Strahlenbelastung, Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen, durch jodhaltiges Kontrastmittel ausgelöste Hyperthyreose/thyreotoxische Krise, etc. können vermieden werden. Auch die bezüglich einer Kernspintomographie möglichen Komplikationen

oder limitierenden Faktoren wie Bewegungsartefakte durch Husten, schlucken oder Atmen, lange Untersuchungsdauer, hohe Kosten, eingeschränkte Verfügbarkeit, fehlende Möglichkeit der Durchführung für beispielsweise Herzschrittmacherträger oder klaustrophobische Patienten können vernachlässigt werden. Insbesondere können die in der MRT auftretenden Schluck- oder Bewegungsartefakte vermieden werden, da der Patient narkotisiert ist. Weitere Vorteile bestehen darin, dass die Endosonographie im Echtzeitverfahren durchgeführt wird und einzelne Strukturen in hoher Auflösung zeigt. Der Untersucher hat die Möglichkeit, kritische Regionen wiederholt anzusehen.

Es gibt jedoch auch einige Nachteile dieser Methode. Wie bei jeder Sonographie ist auch die Interpretation der Endosonographie des Larynx stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig und die Lernkurve bis zur Erstellung eines validen und reproduzierbaren Befundes kann lang sein. Außerdem ist die Durchführung dieser Untersuchung nur in Kliniken möglich, welche die nötige Ausrüstung aufweisen. Sonographische Bilder sind schwieriger zu interpretieren als korrespondierende CT oder MRT Bilder, daher ist auch ein Austausch mit Kollegen anderer Abteilungen wie z.B. den Radioonkologen erschwert. Zusätzlich werden die sonographischen Untersuchungen in vielen Ländern durch Radiologen durchgeführt, so dass hier nicht der behandelnde Arzt, welcher auch Zugang zum Larynx hat, die Untersuchung durchführt. Ein weiterer Minuspunkt der Methode ist die Beschränkung der Durchführung im Rahmen einer Mikrolaryngoskopie in Intubationsnarkose.

Um eine ideale Untersuchung durchführen zu können, ist die Verwendung von kleindimensionierten Hochfrequenz-Ultraschallkathetern mit einer hohen Auflösung nötig. Die optimale Ultraschallsonde für den endolaryngealen Ultraschall sollte einen Durchmesser unter 5 mm aufweisen, um eine Untersuchung auch bei stenosierendem Tumorwachstum möglich zu machen. Größere Sonden könnten laryngeale Strukturen während der Untersuchung sogar schädigen.³⁶ Weiterhin sollte der Ultraschallkatheter starr sein, da flexible Katheter die Nachteile einer erschwerten Handhabung und einer verkürzten Lebensdauer haben. Auch ist eine Kombination mit dem Dopplerultraschall nur bei starren Sonden möglich.

Unsere Studie zeigt, dass die Endosonographie des Larynx eine hohe Aussagekraft beim Staging des Larynxkarzinoms hat und eine zusätzliche Untersuchungsmethode dieser Tumoren darstellt. So kann sie zum Beispiel durch die Darstellung einer Tumordinfiltration von konventionell oftmals schlecht untersuchbaren, kritischen Regionen - wie den paraglottischen Raum oder den präepiglottischen Fettkörper - aufzeigen, dass anstelle eines klinisch eingeschätzten T2-Karzinomes in Realität ein T3- oder gar T4-Karzinom vorliegt. In solchen beispielhaften Fällen hat der endosonographisch erhobene Befund einen entscheidenden Ein-

fluss auf die Entscheidungsfindung der richtigen Therapie. Sie erlaubt, insbesondere in Kombination mit dem transzervikalen Ultraschall, eine komplette Untersuchung des Larynxkarzinoms ab einer Größe von 3 mm und bietet im direkten Vergleich mit anderen Diagnostika wie der Computertomographie oder Kernspintomographie eine bessere Ortsauflösung und somit die Möglichkeit der Detektion früher Tumorstadien. Dem kommt eine besondere Bedeutung zugute, da eine Laryngektomie nicht nur eine große Einschränkung im täglichen Leben mit sich bringt, sondern auch eine erhebliche Minderung der Lebensqualität darstellt, da viele Patienten diese Operation als Verstümmelung empfinden. Hinzu kommt, dass Heilungschancen und Prognose bei frühzeitiger Detektion und adäquater Therapie ausgesprochen günstig sind und eben solche Frühstadien mit diagnostischen Tools wie der Mikrolaryngoskopie, der Computertomographie, der Kernspintomographie oder der transzervikalen Sonographie oftmals nur unzureichend erkannt werden können.

Bei der Planung und Durchführung neuer Studien mit größerem Stichprobenumfang sollte des Weiteren überlegt werden, ob es seitens der verwendeten Ultraschallsonde Optimierungsansätze gibt, ggf. kann man mittlerweile auf handelsübliche und deutlich modernere Ultraschallsonden zurückgreifen.

Wie im vorausgegangenen Text ausführlich beschrieben, wurde in der vorliegenden Arbeit mit einer improvisierten Konstruktion gearbeitet, bei welcher ein flexibler Hochfrequenzultraschallkatheter an einem starren Endoskop befestigt wurde. Somit handelt es sich im übertragenen Sinne um den „selbstkreierten Prototyp“ einer Larynxendosonographiesonde, deren bauliches Potential sicherlich noch nicht ausgeschöpft ist. Wie unter Punkt 3.2 erläutert, erfolgte die Endosonographie des Larynx im Rahmen einer intubationsgeschützten Mikrolaryngoskopie, wobei der Larynx unter suffizienter Abdichtung durch den Tubus-Cuff komplett geflutet und die Endosonographiesonde anschließend intralaryngeal platziert wurde.

Betrachtet man die derzeit verfügbaren kommerziellen Endosonographiesonden, finden sich zahlreiche Sonden, die einen via Ventil befüllbaren und um den Radialschallkopf herum platzierten Ballon aufweisen. Hiermit ist eine nahtlose Ankopplung an die Larynxschleimhaut möglich und erlaubt zudem einen 360 ° Scan rechtwinklig zur Endoskopachse. Hier sei beispielhaft der radiale Breitschallkopf GF-UE160 der Firma Olympus genannt, der zusätzlich über eine Schräg-Geradeausoptik verfügt und die Zielregion somit im Ultraschall- und Videobild darstellen kann. Nachteil solcher Modelle ist der zumeist zu dicke Gerätedurchmesser (ca. 12cm). Dieser qualifiziert ihn zwar für den Einsatz im oberen Gastrointestinaltrakt, macht einen Einsatz im Larynx jedoch unmöglich. Weitere verfügbare Sonden, wie zum Beispiel

EBUS-Minisonden, die durch den Arbeitskanal eines Endoskopes eingeführt werden, sind mit einem Außendurchmesser des Ballons von maximal ca. 3 mm zu dünnlumig und können nur fixiert an eine anderweitige starre Optik platziert werden – entsprechend dem in dieser Arbeit vorgestellten Prinzip. Starre Systeme, wie sie zur rektalen Endosonographie verwandt werden, sind hingegen ebenfalls zu dicklumig. Longitudinale Schallköpfe mit 60° oder 180° Scanbereich längs der Endoskopachse oder prograde Longitudinalendosonographiesonden werden stattdessen eher für Fragestellungen mit gleichzeitiger Punktion der Zielregion eingesetzt und haben im Bereich des Stagings des Larynxkarzinoms derzeit keinen sinnvollen Stellenwert. Gleiches gilt für Dual-Plane-Rekonstruktionssonden für eine dreidimensionale Darstellung. Erfolgversprechend und interessant klingen einige Weiterentwicklungen der bisher verwendeten Endosonographiesonden, die eine noch genauere Bilddatenlage und Diskrimination innerhalb der Gewebeschichten erwirken. Neue Entwicklungen, wie zum Beispiel Tissue Harmonic Echo (THE; Firma Olympus), erlauben eine verbesserte Auflösung mit hieraus resultierendem besseren Signal-Rausch-Verhältnis und einer Verringerung von Artefakten. Gleiches gilt für den High Resolution Flow zur Darstellung kleinerer Gefäßinjektionen im Rahmen einer tumorösen Neovaskularisation oder den Contrast Harmonic EUS-Modus, der mit speziell für die Darstellung harmonischer Oberflächenschwingungen entwickelter Technologie eine größere Sensitivität gegenüber Tumoren oder anderen Läsionen unterstützen soll.

Ein konkreter Ansatzpunkt für ergänzende Studien stellt die Verwendung von einem longitudinalen Ultraschallbronchoskop dar. Hier sei beispielhaft das Modell BF UC160F der Firma Olympus genannt. Dieses weist einen Außendurchmesser von gut 5 mm auf und kann die Stimmlippe problemlos passieren. Dies käme der Forderung nach, dass die Endosonographiesonde einen Außendurchmesser von 5 mm nicht erheblich überschreiten sollte, damit intralaryngeale Strukturen nicht beschädigt werden und auch stenosierende Prozesse noch atraumatisch passiert werden können. Zur besseren Ankopplung an die zu untersuchenden Strukturen kann ein am distalen Ende platzierter Ballon mit Kochsalzlösung geflutet und expandiert werden. Dieser Ballon kann auf einen Durchmesser von maximal 25-30 mm dilatiert werden und hätte so guten Wandkontakt zur ca. 2 cm durchmessenden subglottischen Trachea. Konsekutiv kann man auf die bis dato noch notwendige Flutung des Kehlkopfes verzichten und die Gefahr einer riskanten Aspiration bei Undichtigkeit des Cuffs vermindern. Ein weiterer Vorteil eines expandierbaren Ballons zur Ankopplung besteht darin, dass man eine lückenlose Beurteilung der angekoppelten Schleimhaut hat – im Falle der vorliegenden Arbeit kam es bedingt durch die Rückenlage des Patienten trotz geflutetem Larynx immer

wieder zum Aufsteigen von verbleibenden winzigen Luftbläschen, die sich in der vorderen Kommissur sammelten und dort zu einer suboptimalen Untersuchbarkeit führten. Aber hier fehlt der praktische Versuch, ob ein solcher Ballon in der Lage wäre in einem spitzen Winkel wie der vorderen Kommissur lückenlos anzukoppeln ohne zu großen Druck auf umliegende Strukturen, vor allem die der Stimmlippen, auszuüben. Zudem könnte man über eine am distalen Ende der Endosonographiesonde ebenfalls vorhandene Videokamera ergänzend zu den Ultraschallbildern auch Videobilder zur exakten Beurteilung des zu untersuchenden Areals gewinnen. Dies war bei der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten starren Optik nicht gleichzeitig möglich, da sie sich nach Flutung des Larynx unter Wasser befand und somit keine verwertbaren scharfen Bilder mehr liefern konnte.

Vielleicht kann die endosonographische Ultraschalluntersuchung des Larynx beim Staging des Larynxkarzinoms nach Durchführung weiterer umfangreicherer Studien in nicht allzu ferner Zukunft die heute angewendeten Techniken wie die CT und MRT ergänzen oder sogar teilweise ersetzen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Das Larynxkarzinom ist in Europa mit knapp 30% das häufigste Karzinom des oberen Aerodigestivtraktes. Bei einer adäquaten und frühzeitigen Behandlung bestehen gute Heilungschancen, so dass ein korrektes Staging zur Therapieplanung enorm wichtig ist.

Die Mikrolaryngoskopie ist das Standardverfahren zur Diagnostik des Larynxkarzinoms, jedoch kann die Infiltrationstiefe des Tumors oder der Einbruch in das Kehlkopfskelett durch Palpation nur grob abgeschätzt werden.³ Aus diesem Grunde können bei größeren Tumoren die CT und MRT als bildgebende Verfahren ergänzend hinzugezogen werden.

Der transzervikale Ultraschall erlaubt aufgrund des ossifizierten Larynxskelettes und der intralaryngealen Luft oft keine komplette Untersuchung des Larynx, meist können nur große Läsionen mit Knorpelinfiltration dargestellt werden.

In den letzten Jahren hat sich neben dem transkutanen Ultraschall die Technik des endoluminalen endoskopischen Ultraschalles entwickelt, welcher ein hochauflösendes axiales Schnittbild von Hohlorganen liefert. In dieser prospektiven Studie wurden 72 Patienten mit einem Malignom des Larynx während der Mikrolaryngoskopie in ITN endosonographisch untersucht. Verwendet wurde eine 12 MHz Endoluminalsonde (SP-501, Fujinon Europe GmbH, Willich, Deutschland). Acht Patienten, welche anstelle einer operativen Therapie einer Strahlentherapie unterzogen wurden, sind am Ende aus der Studie ausgeschlossen worden, da die Histopathologie als Goldstandard in dieser Studie galt und eine solche entsprechend nicht vorlag.

Der flexible Ultraschallkatheter wurde an einem starren 30° Endoskop befestigt und in den mit Kochsalzlösung gefluteten Larynx eingebracht. Der intubierte Patient wurde hierfür in einer Anti-Trendelenburg Position gelagert und der Larynx mit einem Lindholm Laryngoskop (Karl Storz, Tuttlingen, Deutschland) eingestellt. Die Untersuchung des Larynx wurde von kaudal nach kranial in einem standardisierten Verfahren durchgeführt, hierbei wurden der Tumordurchmesser, die Mittellinienüberschreitung und die Infiltration festgelegter Strukturen bestimmt.

Bei insgesamt 43 der 64 Patienten lag eine CT und/oder MRT vor, welche durch eine unabhängige Oberärztin der Neuroradiologie ausgewertet wurden. Dieser lagen lediglich die klinischen Angaben des Anforderungsscheines vor. Ziel dieser Studie ist es, die Wertigkeit der Endosonographie verglichen mit CT und MRT im Staging des Larynxkarzinoms zu untersuchen. Hierfür wurden für die drei Untersuchungsmethoden Sensitivität, Spezifität, Genauig-

keit sowie der positive und der negative prädiktive Wert berechnet. Für die statistische Untersuchung wurde der Exakte Test nach Fisher verwendet.

Verglichen mit CT und MRT zeigt die Endosonographie einen klaren Vorteil bei der Darstellung kleiner Tumore ($T1 > 3\text{mm}$) und bei der Ermittlung des Tumordurchmessers bei gerade mal einem Drittel der Kosten.

Bei der Auswertung aller Kriterien zusammengenommen zeigt die Endosonographie einen statistisch signifikanten Vorteil beim Staging des Larynxkarzinoms, jedoch fehlt diese statistische Signifikanz oft bei der Analyse der Einzelkriterien. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die noch zu kleine Fallzahl in dieser Studie, so dass weitere Untersuchungen nötig sind um die Stellung der Endosonographie zu festigen.

Summary:

At almost 30%, the laryngeal carcinoma constitutes the most frequent type of cancer of the upper aerodigestive tract. If treated adequately and at an early stage, there is a good chance of achieving a complete cure. This means that precise staging is of utmost importance for planning the treatment. Microlaryngoscopy is the standard measure for diagnosing carcinomas of the larynx. However, palpation can only provide a rough estimate of the infiltration depth of the tumor or, of how deep the tumor has penetrated into the laryngeal skeleton. This is why for bigger tumors CT and MRI scans are used as additional imaging diagnostic measures.

Often transcervical ultrasound does not allow examination of the entire larynx due to ossification of the laryngeal skeleton and the air column in the larynx. In most cases, only large lesions with cartilage infiltration can be depicted.

Over the past years, the method of endoluminal endoscopic ultrasound has developed in addition to transcutaneous ultrasound, with the first one providing a high-resolution axial tomogram of hollow organs. Within the scope of this prospective study, 72 patients with malignant tumors of the larynx were examined endosonographically during microlaryngoscopy under general anesthesia. For this, an endoluminal probe with 12 MHz (SP-501, Fujinon Europe GmbH, Willich, Germany) was used. Eight patients who received radiation therapy instead of surgical therapy were finally excluded from the study since histopathology was considered gold standard for this study.

The flexible ultrasound catheter was fixed to a 30-degree endoscope and inserted into the larynx which had been flooded with saline solution. For this purpose, the intubated patient was laid in an anti-Trendelenburg position and the larynx adjusted by means of a Lindholm laryngoscope (Karl Storz, Tuttlingen, Germany). A standard measure was used to examine the larynx from caudal to cranial, with the diameter of the tumor, the midline crossing and the infiltration of defined structures being determined.

For 43 out of 64 patients CT and/or MRI scans had been made which were evaluated by an independent Assistant Medical Director of Neuroradiology. She had only been provided with the clinical data on the request form. This study aims at investigating the significance of endosonographic examination in the staging of laryngeal carcinomas as compared to CT and MRI scans. For this purpose, sensitivity, specificity, accuracy and positive and negative predictive values were calculated for the three given examination methods. For performing the statistical tests, Fisher's Exact test procedure was used.

Compared to CT and MRI scans, the endosonographic examination clearly shows an advantage in depicting small tumors ($T1 > 3\text{mm}$) and in determining the tumor diameter, with related costs amounting to only one third of those accruing from the other diagnostic measures.

When evaluating all criteria, the endosonographic examination, under statistical aspects, shows a significant advantage in the staging of the laryngeal carcinoma which, however, is often missing when analyzing the individual criteria. This might be due to the relatively small number of cases included in this study which means that further examinations are necessary in order to confirm the value of endosonography.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- ¹Glanz H, Kimmich T, Eichhorn T, Kleinsasser O. Behandlungsergebnisse bei 584 Kehlkopfcarcinomen an der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Marburg. *HNO* 1989; 37: 1-10
- ²Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80: 827-841
- ³Kleinsasser O. Die Laryngomikroskopie (Lupenlaryngoskopie) und ihre Bedeutung für die Erkennung der Vorerkrankungen und Frühformen des Stimmlippenkarzinoms. *Arch Ohrenheilkd* 1962; 180: 724-727
- ⁴Relic A., Mazemda P., Arens C., Koller M., Glanz H.: Investigating quality of life and coping resources after laryngectomy . *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2001) 258: 514-517
- ⁵Essop A.R., Scott P.J., Tweddle A.C., Rees M.R., Williams G.J.: The surgical implications of endoluminal coronary ultrasound. *Am Heart J* (1993), 125:882-884
- ⁶Snady H.: Endoscopic ultrasonography: an effective new tool for diagnosing gastrointestinal tumors. *Oncology (Williston Park)*. 1992 Jul;6(7):63-74
- ⁷Strutz J., Mann W.(Hrsg) Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie 2001 Georg Thieme Verlag
- ⁸Netter, Frank H. M.D. Atlas der Anatomie des Menschen. zweite Ausgabe, Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz, Stuttgart; New York: Thieme, 1999
- ⁹Robert Koch Institut, www.rki.de
- ¹⁰Kleinsasser O.: Tumoren des Larynx und Hypopharynx, New York, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1987
- ¹¹Keane W.M., Atkins J.P., Wetmore R., Vidas M.: Epidemiology of head and neck cancer. *Laryngoskope*, 1981, 91:2037-2045
- ¹²Hedberg K., Vaughan T.L., White E., Davis S., Thomas D.B.: Alcoholism and cancer of the larynx: a case-control study in western Washington (United States). *Cancer Causes Control*. 1994 Jan; 5:3-8
- ¹³Tuyns A.J., Esteve J., Raymont L., Berrino F., Benhamou E., Blanchet F., Boffetta P., Crosignani P., del Moral A., Lehmann W., et al.: Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol. *Int. J. Cancer* 1988; 41:483-491
- ¹⁴Arens C.: Die Bedeutung der Autofluoreszenz in der Frühdiagnose des Larynxkarzinoms. Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi, (2005)

- ¹⁵Stuckrad H., Lakatos I.: Über ein neues Lupenlaryngoskop (Epipharyngoskop) *Laryngol Rhinol Otol* (Stuttg). 1975 Apr;54(4):336-40
- ¹⁶Zbären P., Becker M., Läng H.: Staging of laryngeal cancer: endoscopy, computed tomography and magnetic resonance versus histopathology *Eur arch Otorhinolaryngol* (1997) 254 (Suppl.1): S117-122
- ¹⁷Kazkayasi M., Önder T., Özkaptan Y., Can C., Pabusçu Y.: Comparison of preoperative computed tomographic findings with postoperative histopathological findings in laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (1995) 252:325-331
- ¹⁸Archer C.R., Yeager VL., Herbold DR.: Computed tomography vs. histology of laryngeal cancer: their value in predicting laryngeal cartilage invasion *Laryngoscope* 1983 Feb;93(2):140-7
- ¹⁹Castelijns J.A., Gerritsen G.J., Kaiser M.C., Valk J., van Zanten T.E., Golding R.G., Meyer C.J., van Hattum L.H., Sprenger M., Bezemer P.D., et al.: Invasion of laryngeal cartilage by cancer: Comparison of CT and MR Imaging. *Radiology* 1987;166:199-206
- ²⁰Castelijns J.A., Hermans R., van den Brekel M.W., Mukherij S.K.: Imaging of Laryngeal cancer. *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI*, Vol 19, No6 (Dec), 1998:492-504
- ²¹ Hofer, M., (1999) Physikalische Grundlage. In: Sono Grundkurs – Ein Arbeitsbuch für Einsteiger. Thieme, Stuttgart: 6-7
- ²²Arens C., Eistert B., Glanz H., Waas W.: Endolaryngeal high-frequency ultrasound *Eur Arch Otorhinolaryngol* (1998) 255:250-255
- ²³Loveday E.J., Bleach N.R., Van Hasselt C.A., Metreweli C.: Ultrasound Imaging in laryngeal cancer: a preliminary Study. *Clinical radiology* (1994)49,676-682
- ²⁴Gritzmann N., Traxler M., Grasl M.H., Pavelka R.: Advanced laryngeal cancer: sonographic assessment. *Radiology* 1989;171:171-175
- ²⁵ Wiersema MJ, Hawes RH, Tao LC, Wiersema LM. Endoscopic ultrasonography as an adjunct to fine needle aspiration cytology of the upper and lower gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 35-39.
- ²⁶ Nowak, C., Häussinger, D. (2004) Diagnostischer und therapeutischer Wert der endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion und Pankreaspseudozystendrainage; 6-12
- ²⁷Laskey W.K., Brady S.T., Kussmaul W.G., Waxler A.R., Krol J., Herrmann H.C., Hirshfeld J.W. Jr, Sehgal C.: Intravascular ultrasonographic assessment of the results of coronary artery stenting. *Am Heart J.*, 1993 Jun; 125(6):1576-83
- ²⁸Liu J.B., Goldberg B.B.: 2-D and 3-D endoluminal ultrasound. *Ultrasound in Med. & Biol.*, 2000, Vol. 26, Supplement 1, 137-139

- ²⁹Zech M., Scherer M., Maier H., Heppt W.: Endosonographie des Larynx. *Europ Arch Otorhinolaryngol*, 1994; Suppl: 136
- ³⁰Arens C., Glanz H.: Endoscopic high-frequency ultrasound of the larynx
Eur Arch Otorhinolaryngol (1999) 256:316-322
- ³¹Arens C., Mahl Zahn K., Dias O., Andrea M., Glanz H.: Endoskopische bildgebende Verfahren in der Diagnostik des Kehlkopfkarcinoms und seiner Vorstufen. *Laryngo-Rhino-Otol.* 78 (1999) 685-691
- ³²Tamura E., Kitahara S., Kohno N.: Clinical Assessment of intralaryngeal Ultrasonography. *Laryngoscope*, October 2001; Volume 111(10):1767-70
- ³³Tamura E., Kitahara S., Kohno N.: Intralaryngeal application of a miniaturized ultrasonic probe. *Acta Otolaryngol*, 2002; 122:92-95
- ³⁴Kraft M., Arens C.: Technique of high-frequency endolaryngeal ultrasound
The Journal of Laryngology & Otology (2008), 122, 1109-1111
- ³⁵Kraft M., Mende S., Arnoux A., Arens C.: Anatomical landmarks for endosonography of the larynx. *Head Neck* 2010; 32 (3): 326-332
- ³⁶Arens C., Weigt J., Schumacher J., Kraft M.: Ultraschall des Larynx, Hypopharynx sowie des oberen Ösophagus. *HNO* (2010), 59:145-154

8. ANHANG

8.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	-	Abbildung
bzw.	-	beziehungsweise
CT	-	Computertomographie
d.h.	-	das heißt
EBUS	-	endobronchialer Ultraschall
EUS	-	endolaryngealer Ultraschall
ggf.	-	gegebenenfalls
ITN	-	Intubationsnarkose
M.	-	Musculus
MRT	-	Magnetresonanztomographie
N.	-	Nervus
REUS	-	rektaler endoskopischer Ultraschall
sog.	-	sogenannte
Tab.	-	Tabelle
z.B.	-	zum Beispiel

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der supraglottischen Karzinome

Tabelle 2: Klassifikation der glottischen Karzinome

Tabelle 3: Klassifikation der subglottischen Karzinome

Tabelle 4: Klassifikation der regionären Lymphknoten

Tabelle 5: Klassifikation der Fernmetastasen

Tabelle 6: Ergebnisse der Endosonographie bei der Beurteilung des Larynxkarzinoms

Tabelle 7: Ergebnisse der Endosonographie bei der Beurteilung des Larynxkarzinoms

Tabelle 8: Ergebnisse der Computertomographie bei der Beurteilung des Larynxkarzinoms

Tabelle 9: Ergebnisse der Computertomographie bei der Beurteilung des Larynxkarzinoms

Tabelle 10: Ergebnisse der Magnetresonanztomographie bei der Beurteilung des Larynxkarzinoms

Tabelle 11: Ergebnisse der Magnetresonanztomographie bei der Beurteilung des Larynxkarzinoms

Tabelle 12: Ergebnisse aller Kriterien zusammen bei der Beurteilung des Larynxkarzinoms

8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das knorpelige Skelett des Larynx (aus Netter 1999)

Abbildung 2: Darstellung eines supraglottischen Larynxkarzinoms während einer Mikrolaryngoskopie in ITN

Abbildung 3: Supraglottisches Larynxkarzinom, links ein lupenlaryngoskopisches Bild, rechts der korrespondierende Befund in der CT

Abbildung 4: Subglottisches Larynxkarzinom, links ein lupenlaryngoskopisches Bild, rechts der korrespondierende Befund in der MRT

Abbildung 5: Endosonographisches Larynxbild mit typischen Landmarken

Abbildung 6: T4-Larynxkarzinoms im Endosonobild

Abbildung 7: Transglottisches T3-Larynxkarzinom im Endosonobild

Abbildung 8: Glotto-subglottisches T4- Larynxkarzinom im Endosonobild

Abbildung 9: T2-Larynxkarzinom im Endosonobild

Abbildung 10: Mittelgradig differenziertes myxoides Sarkom der rechten Stimmlippe T1-2

Abbildung 11: Aufbau der Katheterspitze

Abbildung 12: Sensitivitäten der einzelnen Lokalisationen für Endosonographie, CT und MRT (y-Achse in %)

Abbildung 13: Spezifitäten der einzelnen Lokalisationen für Endosonographie, CT und MRT (y-Achse in %)

Abbildung 14: Gesamtsensitivitäten

Abbildung 15: Gesamtspezifitäten

Abbildung 16: Supraglottisches Larynxkarzinom links pT3 als endosonographisches Bild und rechts in der Computertomographie

9. ERKLÄRUNG

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität in Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel Wertigkeit der Endosonographie des Larynx bei der Beurteilung des Larynxkarzinoms im Vergleich zu CT und MRT in der Justus-Liebig-Universität in Gießen mit der Unterstützung durch Prof. Dr. med. Arens und PD Dr. med. Kraft ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Gießen, den 20.03.2015

10. DANKSAGUNG

Ich möchte allen Menschen danken, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben. In erster Linie gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Christoph Arens, der mir das Thema der Endosonographie des Larynx nähergebracht hat und mich in all den Jahren exzellent betreut und unterstützt hat. Ein riesiges Dankeschön an meinen Betreuer PD Dr. med. Marcel Kraft, der mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und eine wahrhaftig unendliche Geduld bewiesen hat. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Auch an Frau Dr.med. Hügens-Penzel geht mein großer Dank – sie hat in stundenlanger Arbeit mit mir CT- und MRT-Bilder ausgewertet und mir einen nicht unerheblichen Teil ihrer Freizeit geopfert. Ebenfalls ein großes Dankeschön an Frank Langer und Jan de Laffolie für ihre Hilfe bei der Statistik und die sehr geduldigen Erklärungen. Auch Dir Toepi vielen Dank für Deine Unterstützung, Dein stets offenes Ohr und die Rückendeckung. Du hast es immer wieder geschafft, mich zu motivieren! Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern die mich über meine komplette Laufbahn immer uneingeschränkt unterstützt und an mich geglaubt haben – ihr seid die Besten! Herzlichen Dank allen Patienten, welche die Entstehung dieser Arbeit mit Ihrer Teilnahme an dieser Studie überhaupt erst ermöglichten.

11. LEBENS LAUF

Name: Nina Bruns
Anschrift: 35392 Gießen, Alter Wetzlarer Weg 15
Geburtsdatum: 05.08.1972
Geburtsort: Wilhelmshaven
Konfession: Evangelisch
Nationalität: Deutsch

Schul Ausbildung

1979 – 1983 Grundschule Nieder-Roden
1983 – 1989 Integrierte Gesamtschule Neu-Anspach
1989 – 1992 Christian-Wirth-Gymnasium Usingen
Abschluss: allgemeine Hochschulreife

Studium und studiumbegleitende Tätigkeiten

1992 -1994 Studium der Biologie an der Justus-Liebig-Universität in Gießen
1994 – 2001 Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen
- 09/1996 Ärztliche Vorprüfung in Gießen
- 09/1997 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Gießen
- 09/2000 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Gießen
- 10/00 – 09/01 Praktisches Jahr
- 10/2001 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1992 – 1998 Regelmäßige Nebentätigkeit als Sitz- und Sonderwache auf verschiedenen Stationen der Justus-Liebig-Universität Gießen (Gynäkologie, Strahlenklinik, Neurologie)
1998 – 2001 Regelmäßige Nebentätigkeit als Sitz- und Sonderwache auf der Medizinischen Intensivstation der Justus-Liebig-Universität Gießen
1996 -1998 Studentische Aushilfskraft im Ärztlichen Notdienst in Großen Linden

Beruflicher Werdegang

11/02 – 05/03 Ärztin im Praktikum in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätsklinikums Gießen (*Direktorin: Frau Prof. Dr. med. H. Glanz*)
05/03 – 03/07 Assistenzärztin in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätsklinikums Gießen (*Direktorin: Frau Prof. Dr. med. H. Glanz*)

Ab 17.04.07 Fachärztin für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
05/07-11/11 Freiberufliche Tätigkeit in zwei HNO-Praxen in Gießen und in Lich
Seit 12/2011 Eintritt in HNO-Gemeinschaftspraxis Dres. Hammermann u. Thörmer
mit belegärztlicher Tätigkeit am St. Josefs-Krankenhaus in Gießen

Gießen, den 20.03.2015