

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Endoskopische Diagnostik benigner und maligner Veränderungen des
Kehlkopfs: zwei Verfahren (Weißlicht und Narrow Band Imaging) im
Vergleich**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

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

vorgelegt von Nikolaos Davaris
aus Athen, Griechenland
Magdeburg 2018

Bibliografische Beschreibung:

Davaris, Nikolaos:

Endoskopische Diagnostik benigner und maligner Veränderungen des Kehlkopfs: zwei Verfahren (Weißlicht und Narrow Band Imaging) im Vergleich. - 2018. - 72 Bl., 10 Abb., 35 Tab.

Kurzreferat

Die Möglichkeiten der endoskopischen Diagnostik sind in den letzten Jahren durch innovative Ansätze erweitert worden. Narrow Band Imaging (NBI) ist eine moderne optische Modalität zur besseren Erkennung oberflächlicher Gefäße und optimierten Kontrastierung zwischen gesundem und pathologisch verändertem Gewebe.

In der Diagnostik von benignen und (prä-)malignen laryngealen Läsionen ist das aktuelle Standardverfahren die Weißlichtendoskopie des Kehlkopfs. In dieser Arbeit wird die Weißlichtdiagnostik mit der Diagnostik mittels Narrow Band Imaging verglichen. Basis dieses Vergleichs bilden 314 endoskopische prä- und intraoperative Bilder von laryngealen Läsionen im Weißlicht- und NBI-Modus. Diese wurden hinsichtlich der jeweiligen histopathologischen Diagnose verblindet von drei HNO-Fachärzten ausgewertet. Die Histologie diente als Goldstandard. Es konnte statistisch belegt werden, dass die NBI-Diagnostik im Hinblick auf die Erkennung zwischen benignen und (prä-)malignen Läsionen des Larynx der Weißlichtdiagnostik überlegen ist.

Schlüsselwörter

endoskopische Diagnostik, Narrow Band Imaging, Weißlicht, Larynxkarzinom, laryngeale Präkanzerosen, Krebsfrühdagnostik

Inhaltsverzeichnis

Kurzreferat	I
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einführung	1
1.1 Klinische Anatomie des Kehlkopfs	1
1.2 Kehlkopfmalignome	3
1.3 Differenzialdiagnosen und andere Pathologien des Kehlkopfs	5
1.3.1 Benigne Tumore und exsudative Veränderungen.....	5
1.3.2 Präkanzerosen	7
1.3.3 Infektionen	8
1.4 Endoskopisch bildgebende Verfahren zur Beurteilung des Kehlkopfs	9
1.4.1 Weißlichtendoskopie.....	9
1.4.2 Stroboskopie.....	10
1.4.3 Moderne endoskopisch bildgebende Verfahren.....	10
1.4.4 Narrow Band Imaging.....	11
1.5 Problemsetzung und Fragestellung.....	12
2 Material und Methoden	13
2.1 Datensammlung.....	13
2.2 Datenbankerfassung und Bildersammlung	13
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	15
2.4 Technische Ausstattung.....	15
2.5 Aufklärung und Einwilligung	15
2.6 Beurteilung der Bilder durch drei Bewerter	16
2.7 Statistische Auswertung.....	17
Deskriptive Statistik.....	17
Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit.....	18
Falsch klassifizierte Läsionen.....	19
Inter- und Intra-Rater-Reliabilität	20
Einfluss von Voroperationen	20
3 Ergebnisse	22
3.1 Gruppe A – präoperative Aufnahmen.....	22
3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	22
3.1.2 Lokalisation der Läsionen	22
3.1.3 Voroperationen	23
3.1.4 Histopathologische Diagnosen	23

3.1.5	Beurteilung der Bilder durch drei Bewerter	24
3.1.6	Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit für jeden Bewerter	27
3.1.7	Gemittelte Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit.....	28
3.1.8	Falsch positive Angaben	29
3.1.9	Falsch negative Angaben.....	29
3.1.10	Inter-Rater-Reliabilität.....	30
3.1.11	Intra-Rater-Reliabilität.....	31
3.1.12	Einfluss von Voroperationen	31
3.2	Gruppe B – intraoperative Aufnahmen	32
3.2.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	32
3.2.2	Lokalisation der Läsionen	32
3.2.3	Voroperationen	32
3.2.4	Histopathologische Diagnosen	32
3.2.5	Beurteilung der Bilder durch drei Bewerter.....	33
3.2.6	Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit für jeden Bewerter	36
3.2.7	Gemittelte Sensitivität und Spezifität	37
3.2.8	Falsch positive Angaben	38
3.2.9	Falsch negative Angaben.....	38
3.2.10	Inter-Rater-Reliabilität.....	39
3.2.11	Intra-Rater-Reliabilität.....	40
3.2.12	Einfluss von Voroperationen	40
4	Diskussion.....	42
4.1	Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit von WLE und NBI.....	42
4.2	Falsch klassifizierte Befunde	45
4.3	Intra- und Inter-Rater-Reliabilität	47
4.4	Einfluss von Voroperationen - Narbenbildung	49
4.5	Neoangiogenese, chronische Entzündung und Tumorentwicklung.....	50
4.6	Indikatoren laryngealer Malignität	52
4.7	Intraoperative versus präoperative Aufnahmen.....	54
4.8	Einsatz von NBI in Screeninguntersuchungen – Frühdiagnostik.....	55
4.9	Weitere Anwendungen von NBI in der Laryngologie	56
4.10	Methodische Stärken und Schwächen dieser Studie	56
4.11	Ausblick.....	57
5	Zusammenfassung.....	59
6	Literaturverzeichnis	60
7	Danksagungen	69

8 Ehrenerklärung	70
9 Darstellung des Bildungsweges	71

Abkürzungsverzeichnis

AF	Autofluoreszenz
CIS	Carcinoma in situ
EBV	Endoskopisch bildgebende Verfahren
EDV	elektronische Datenverarbeitung
ELS	European Laryngological Society (Europäische Laryngologische Gesellschaft)
FE	Fluoreszenzendoskopie
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
ID	Identifikationsnummer
IPCL	Intraepithelial Papillary Capillary Loops (intraepitheliale papilläre kapilläre Schleifen)
LIN	Laryngeal Intraepithelial Neoplasia (Laryngeale intraepitheliale Neoplasie)
MLS	Mikrolaryngoskopie
NBI	Narrow Band Imaging
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PE	Plattenepithel
SCC	Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom)
SIN	Squamous Intraepithelial Neoplasia (Plattenepitheliale intraepitheliale Neoplasie)
UICC	Union internationale contre le cancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs)
VEGF	vascular endothelial growth factor
WL	Weißlicht
WLE	Weißlichtendoskopie

1 Einführung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Thema der endoskopischen Diagnostik benigner und maligner Veränderungen des Kehlkopfs mittels zweier verschiedener optischer Verfahren, die miteinander verglichen werden. Zum einen handelt es sich um die Weißlichtendoskopie (WLE), eine längst etablierte optische Modalität, und zum anderen um das Narrow Band Imaging (NBI), ein modernes und vielversprechendes optisches Verfahren. Der Vergleich basiert auf der Auswertung von endoskopischen Weißlicht- und NBI-Bildern von unterschiedlichen laryngealen Läsionen durch drei Untersucher mit dem Ziel der Differenzierung zwischen maligner und benigner Dignität.

Im Rahmen der Einführung zum Thema wird einleitend auf die relevante klinische Anatomie des Kehlkopfs und auf aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie der Kehlkopfmalignome eingegangen. Weiter werden andere laryngeale Pathologien beziehungsweise Differenzialdiagnosen eines Kehlkopfmalignoms sowie eine kurze Übersicht der wichtigsten endoskopisch bildgebenden Verfahren (EBV) bei der Diagnostik von Kehlkopferkrankungen präsentiert. Anschließend werden sowohl die Prinzipien des NBI als auch die Problemsetzung und Fragestellung der Arbeit näher erläutert.

1.1 Klinische Anatomie des Kehlkopfs

Der Kehlkopf (Larynx) wird in drei anatomische Unterbezirke (Larynxetagen) unterteilt: Supraglottis, Glottis und Subglottis. Die Supraglottis besteht aus den Taschenfalten, den aryepiglottischen Falten, der Arythenoidregion und der laryngealen Epiglottis. Die Glottis besteht aus den Stimmlippen (Stimmfalten) und der Stimmritze. Die Subglottis fängt 1 cm unterhalb der Glottis an und reicht bis zum Unterrand des Krikoids. Die Subglottis setzt sich kaudal in die Trachea fort (Lenarz et al. 2012).

Der Kehlkopf ist überwiegend mit respiratorischem Flimmerepithel und mit eingelagerten Becherzellen ausgekleidet. Die Stimmlippen und andere Areale, altersspezifisch und individuell variierend, sind mit nicht verhorntem geschichtetem Plattenepithel bedeckt (Mor et al. 2015). Das wird unter anderem mit der starken

mechanischen Beanspruchung der Stimmlippen in Zusammenhang gebracht. Das gesunde Stimmlippenepithel weist in der Regel eine Schichtdicke von ca. 100–200 µm auf (Jelinek 1966, Arens et al. 2007). Subepithelial befindet sich die gut durchblutete Lamina propria, die keine Lymphgefäße besitzt (Mor et al. 2015). Die obere Schicht der Lamina propria (Lamina propria superficialis) entspricht dem Reinke-Raum. Der Reinke-Raum besteht aus lockeren Elastinfasern mit gallertartiger interstitieller Flüssigkeit und ermöglicht die Verschiebung des Epithels gegenüber dem Musculus vocalis beziehungsweise dem Ligamentum vocale (Stimmband) (Reiter et al. 2013). Die mittlere und die tiefe Schicht der Lamina propria (Lamina propria stratum intermedium und profundum) bestehen aus Elastin- und Kollagenfasern und bilden das Ligamentum vocale. Darunter befindet sich der M. thyroarytaenoideus (M. vocalis) (Cardesa et al. 2009).

Die arterielle Blutversorgung des Kehlkopfs erfolgt über die A. laryngea superior, den Ramus cricothyroideus der A. thyroidea superior und die A. laryngea inferior. Der venöse Abfluss erfolgt über die Vv. laryngeae superiores et inferiores, die parallel zu den Arterien verlaufen. In der Kehlkopfmukosa und subepithelial befindet sich ein Netzwerk von mehreren Arteriolen, Venolen und Kapillargefäßen. Die Veränderung der epithelialen und subepithelialen Gefäßarchitektur kann auf bestimmte laryngeale Pathologien hinweisen (Voigt-Zimmermann et al. 2014a, Arens et al. 2015). Für die Gefäßveränderungen der Stimmlippen sind unterschiedliche Klassifikationssysteme vorgeschlagen worden. Nach Empfehlung der Europäischen Laryngologischen Gesellschaft (European Laryngological Society, kurz: ELS) sollten diese primär in longitudinale (horizontale) und perpendikuläre Gefäßveränderungen unterteilt werden. Zu den longitudinalen Gefäßveränderungen gehören beispielsweise die Ektasien, die Meander, die Varikose, das Konvolut, die Verästelung und der Richtungswechsel. Zu den perpendikulären Gefäßveränderungen gehören die Gefäßschleifen, vergrößert (enlarged) oder punktförmig (dot-like), und die wurmartigen (worm-like) Gefäße (Arens et al. 2016b).

Die Supraglottis wird von einem dichten Netzwerk aus Lymphgefäßen durchzogen, die bilateral drainieren, was eine Erklärung für die häufige lymphatische Metastasierung supraglottischer Karzinome bietet (Mor et al. 2015). Dagegen besitzt die Glottis nur wenige Lymphgefäße. Die Lymphgefäße der Glottis und Subglottis drainieren im Gegensatz zu der Supraglottis unilateral (Kutta et al. 2007).

Die Tumorentstehung setzt bekanntlich die Formation neuer Kapillargefäße voraus. Diese werden erst gebildet, wenn die vorliegenden Gefäße den Tumor erreicht

haben, um ihn mit Nährstoffen zu versorgen. Die Bildung neuer Gefäße (Neoangiogenese) wird von proangiogenen Faktoren gesteuert und besitzt eine Kardinalrolle im Prozess der Tumorentwicklung (Mor et al. 2015, Hanahan et al. 2011).

1.2 Kehlkopfmalignome

Die Kehlkopfmalignome gehören zu den häufigsten malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich mit einer jährlichen Inzidenz in Deutschland von 5–10 pro 100.000 Einwohner. Es handelt sich dabei meistens (>90 %) um Plattenepithelkarzinome. Männer sind öfter betroffen als Frauen mit einem Geschlechterverhältnis von circa 7:1 (Mozet et al. 2010, Pantel et al. 2012). Trotz Weiterentwicklung der Behandlungsmöglichkeiten in den letzten Jahren wird aktuell in Deutschland von einer Mortalität von zwei pro 100.000 Einwohner für Männer und 0,3 pro 100.000 Einwohner für Frauen berichtet (Ferlay et al. 2013).

Es wird zwischen supraglottischen, glottischen und subglottischen Karzinomen unterschieden. Die häufigste Lokalisation ist für etwa zwei Drittel der Larynxkarzinome die Stimmlippe (Reiter et al. 2013). Die glottischen Plattenepithelkarzinome entstehen häufig aus der Schleimhaut des vorderen Drittels, oft mit Infiltration der vorderen Kommissur. Die supraglottischen Karzinome (ca. 33–45%) sind zunächst häufig symptomlos und werden daher oft spät erkannt (Lenarz et al. 2012).

Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines Larynxkarzinoms sind der Tabak- und der Alkoholkonsum, die einen synergistischen Effekt aufweisen (Mozet et al. 2010). Ein weiterer Risikofaktor ist die rezidivierende laryngeale Papillomatose (Peller et al. 2016, Schultz 2011).

Zu den selteneren Formen der Larynxmalignome zählen unter anderem das Adenokarzinom, das adenoidzystische Karzinom, das Melanom, das Lymphom und laryngeale Metastasen anderer maligner Tumoren (Mozet et al. 2010).

Die Prognose des Larynxkarzinoms ist unterschiedlich und hängt unter anderem von der anatomischen Lokalisation des Tumors, dem klinischen Stadium bei Erstdiagnose und der Wahl des therapeutischen Vorgehens ab (Pantel et al. 2012, Laitakari 2004, Steuer et al. 2017). Die Bezeichnung der Tumorgöße, der regionalen- und Fernmetastasierung sowie des klinischen Stadiums erfolgt nach dem

sogenannten TNM-Klassifikationssystem der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (Union internationale contre le cancer, kurz: UICC) (Wittekind 2017). In Deutschland wird lediglich bei einem Drittel der Larynxkarzinompatienten die Erkrankung im Frühstadium diagnostiziert. Bereits 58 % der Männer und 62 % der Frauen weisen bei Erstdiagnose eine Tumorgöße von T2 bis T4 nach UICC auf und haben hiermit eine deutlich schlechtere Prognose als Patienten mit einer Tumorgöße von T1 nach UICC (Wiegand 2016, Robert Koch-Institut 2015). Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten in der Gesamtgruppe der Larynxkarzinompatienten sind aktuell 62 % für Männer und 65 % für Frauen (Robert Koch-Institut 2015). Für Patienten mit einem T1 Tumor nach UICC beträgt dagegen die 5-Jahres-Überlebensrate 80 bis fast 100 % (Reiter et al. 2013), wobei Patienten mit einem glottischen Karzinom eine deutlich bessere Prognose haben als Patienten mit supraglottischen Karzinomen (Haapaniemi et al. 2016).

Ein anderer Faktor, der die Prognose des Larynxkarzinoms beeinflusst, ist die Entwicklung synchroner und metachroner Karzinome. Dabei spielt das Konzept der Feldkanzerisierung eine wichtige Rolle. Synchroner und metachrone Karzinome entstehen häufig im Kopf-Hals-Bereich beziehungsweise im Aerodigestivtrakt. 2 % der Patienten mit glottischen und 6 % der Patienten mit supraglottischen Larynxkarzinomen entwickeln ein synchrones oder metachrones Karzinom im Kopf-Hals-Bereich (Erkal et al. 2001).

Daher spielt die Früherkennung des Larynxkarzinoms eine wichtige Rolle. Leider vergehen in manchen Fällen mehrere Wochen bis zur Diagnosestellung und Einleitung der entsprechenden Behandlung. Besonders bei sub- und supraglottischen Karzinomen sucht der Patient bei zunächst fehlenden oder unspezifischen Symptomen den Arzt oft zu spät auf, was die Bedeutung der Früherkennung betont (Strutz et al. 2010).

Die klinische Unterscheidung zwischen maligner und nicht maligner Dignität erfolgt nach der klinischen Untersuchung inklusive Laryngoskopie durch den Hals-Nasen-Ohren-Arzt. Endoskopisch macht sich ein Larynxkarzinom durch seine unregelmäßige, knotige Oberfläche und unscharfe Begrenzung bemerkbar. Oft finden sich Exulzerationen der Schleimhaut, die auf die maligne Ursache hinweisen. Wenn das Karzinom die Glottis betrifft, fällt meistens eine deutliche Volumenzunahme der Stimmlippe auf. Die genaue Betrachtung der benachbarten Gefäße offenbart eine Irregularität mit Bildung vertikaler Gefäßschleifen (Davaris et al. 2017). Weitere Informationen über die Tiefeninfiltration und Operabilität liefern

die stroboskopische Untersuchung und bildgebende Schnittverfahren wie die Computertomografie und die Magnetresonanztomografie (Peretti et al. 2003).

Bei Verdacht auf eine (prä-)maligne Läsion im Kehlkopf wird in der Regel eine Mikrolaryngoskopie (MLS) mit Probeentnahme beziehungsweise Exzisionsbiopsie in Narkose zur histologischen Sicherung und Planung der weiteren Therapie durchgeführt.

Die Therapie der Larynxmalignome hängt von mehreren Faktoren ab. Für das häufigere Larynxkarzinom wird je nach klinischem Stadium in Deutschland eine chirurgische Resektion bevorzugt. Das Ausmaß der chirurgischen Therapie reicht von der transoralen Resektion bis zu transzervikalen Larynxteilresektionen und der Laryngektomie. Eine Alternative stellt die Radiotherapie ggf. in Kombination mit einer Chemo- oder Antikörpertherapie dar. Die Entscheidung über das geeignete Verfahren wird weiter von Komorbiditäten, der Präsenz von regionalen- und Fernmetastasen und dem Wunsch des Patienten beeinflusst (König et al. 2006, Eckel 2012, Schultz 2011).

1.3 Differenzialdiagnosen und andere Pathologien des Kehlkopfs

Andere häufig auftretende Pathologien im Bereich des Kehlkopfs sind benigne Tumore und exsudative Veränderungen. Weiter stellen Präkanzerosen (prä-maligne Veränderungen) eine inhomogene Gruppe epithelialer Veränderungen mit malignem Potenzial dar. Auch sollten Infektionen, akut oder chronisch, systemische Erkrankungen mit laryngealer Manifestation, Fehlbildungen, nervale Störungen und Traumafolgen differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden (Strutz et al. 2010, Lenarz et al. 2012). Auf bestimmte Aspekte der benignen Tumore, der Präkanzerosen und der laryngealen Infektionen wird im Folgenden näher eingegangen.

1.3.1 Benigne Tumore und exsudative Veränderungen

Topoanatomisch kann man zwischen benignen Stimmlippenerkrankungen des Epithels (z. B. Papillome), des Reinke-Raumes (bspw. Zyste, Stimmlippenpolyp, Stimmlippenknötchen, Reinke-Ödem) und Granulome des Processus vocalis unterscheiden (Pickhard et al. 2013, Dikkers et al. 1995). Polypen, Knötchen und das Reinke-Ödem werden nach Empfehlung der Europäischen Laryngologischen Gesellschaft (ELS) mit dem Überbegriff exsudative Läsionen des Reinke-Raumes

zusammengefasst (Hantzakos et al. 2009). Die meisten benignen laryngealen Pathologien betreffen die Stimmlippenregion und führen zu Dysphonie.

Die häufigste stimmstörende Veränderung stellen die Stimmlippenpolypen, meistens als Folge von Phonotraumen, dar (Dikkers et al. 1995). Auch sakkuläre, onkozytäre oder duktale Zysten treten häufig auf. Polypen und Zysten befinden sich vorwiegend im mittleren Stimmlippendrittel und sind meistens einseitig. Pseudozysten befinden sich im Epithel der Stimmlippe, Zysten dagegen unter dem Plattenepithel (Olthoff 2016). Endoskopisch fällt eine Zyste als rundliche Vorwölbung, scharf begrenzt, mit intaktem glatt bedeckendem Epithel auf. Ein Polyp kann breitbasig oder gestielt sein, ist lokal begrenzt und kann ödematös glasig, myxomatös grauweiß oder teleangiektatisch rötlich-gelblich erscheinen. Prominente Stimmlippengefäße vom horizontalen Typ oder Hämorrhagien sind oft mit Stimmlippenpolypen vergesellschaftet (Voigt-Zimmermann et al. 2014a, Gökcan et al. 2009). Stimmlippenknötchen stellen eine leichte Epitheliale Schwellung dar. Sie treten meistens im Übergang des mittleren zum vorderen Drittel auf und sind fast immer doppelseitig (Pickard et al. 2013, Cardesa et al. 2009).

Beim Reinke-Ödem handelt es sich um eine gallertartige Stimmlippenschwellung, meistens auf beiden Seiten, aufgrund einer chronischen Flüssigkeitsansammlung im Reinke-Raum (Dikkers et al. 1995, Hantzakos et al. 2009). Die Kapillargefäße fallen endoskopisch durch die Verdickung der Gefäßwände gut auf. Obwohl das Reinke-Ödem keine Präkanzerose darstellt, gibt es in der Literatur Beschreibungen von dysplastischen Veränderungen an dessen bedeckendem Epithel (Martins et al. 2009).

Alle diese benignen Veränderungen sind endoskopisch in der Regel gut von malignen Veränderungen zu differenzieren. Die Therapie ist konservativ mit Stimmrehabilitation und bei ausbleibender Besserung chirurgisch.

Bei der Larynxpapillomatose handelt es sich um den häufigsten laryngealen Tumor mit einem Anteil von ca. 10 % aller laryngealen Neubildungen bei Erwachsenen (Andratschke et al. 2008). Papillome sind benigne epitheliale Tumore, häufig multipel auftretend, durch humane Papillomviren vom Typ 6 und 11 hervorgerufen. Endoskopisch sind typischerweise himbeerartige Veränderungen, wenig über das Schleimhautniveau hinausragend, sichtbar. Es wird zwischen der juvenilen und der adulten Form unterschieden (Voigt-Zimmermann et al. 2014b, Pickhard et al. 2013). Häufig sind Papillome, vor allem im Erwachsenenalter, mit einer Verhornungsschicht mit dysplastischen Veränderungen bedeckt. Es handelt sich dabei in vielen Fällen um

eine fakultative Präkanzerose (Pickhard et al. 2013, Pagliuca et al. 2014, Papaioannou et al. 2017). Auch maligne Transformationen wurden beschrieben. Papillome sind häufig an der Grenze zwischen Platten- und Flimmerepithel zu finden (Andratschke et al. 2008). Die endoskopische Weißlichtdiagnostik erlaubt nicht immer eine sichere Unterscheidung zwischen einem reinen Plattenepithelpapillom und dysplastischen Veränderungen beziehungsweise einem Plattenepithelkarzinom (Davaris et al. 2017). Die Therapie der Larynxpapillomatose ist in der Regel chirurgisch. Bei Verdacht auf Malignität ist eine Biopsie unabdingbar.

1.3.2 Präkanzerosen

Präkanzerosen oder intraepitheliale Neoplasien sind potenziell maligne Plattenepithelveränderungen, die nach einer bestimmten Latenzzeit in ein invasives Plattenepithelkarzinom übergehen können (Kraft et al. 2008). Definitionsgemäß weisen intraepitheliale Neoplasien kein infiltratives Wachstum durch die Basalmembran auf (Eckel et al. 2008). Zur möglichen malignen Transformation werden in der Literatur sehr schwankende Daten (von 11–40 %) angegeben (Theodosiou et al. 2013, Lopez et al. 2013, Seiferth et al. 1971). Es handelt sich dabei um eine inhomogene Gruppe histopathologischer Diagnosen, die von einer einfachen Plattenepithelhyperplasie bis zum Carcinoma in situ reichen. Mittel- und hochgradige Dysplasien stellen sogenannte obligate Präkanzerosen dar (Kleinsasser 1963, Schroeder et al. 2012).

In diesem Kontext werden oft die Begriffe plattenepitheliale Metaplasie, plattenepitheliale Hyperplasie, Keratose, Orthokeratose, Parakeratose und Dyskeratose erwähnt. Diese histopathologischen Diagnosen sind keine Präkanzerosen und haben kein malignes Transformationspotenzial. Die keratotischen Veränderungen können jedoch an der Oberfläche einer Dysplasie oder eines Karzinoms auftreten. Auch kann die papilläre Keratose mit dem verrukösen Plattenepithelkarzinom verwechselt werden (Cardesa et al. 2009, Ferlito et al. 2012).

Durch die Zunahme kernhaltiger Zellen, die Vergrößerung der Zellkerne und die submuköse Entzündung von unterschiedlichem Ausmaß kommt es nach morphometrischen Untersuchungen bei den Präkanzerosen zu einer Zunahme der Epitheldicke von ca. 210–320 µm, bei der geringgradigen Dysplasie bis zu ca. 360–580 µm beim Carcinoma in situ. Im Gegensatz dazu beträgt die Epitheldicke einer gesunden Stimmlippe 110–186 µm (Arens et al. 2007, Kraft et al. 2008).

Von Pathologen werden verschiedene Klassifikationssysteme der Präkanzerosen verwendet. Die wichtigsten sind die Ljubljana-Klassifikation (1971), die Klassifikation

nach Kleinsasser und die WHO-Klassifikation (Kleinsasser 1963, Eckel et al. 2008, Gale et al. 2016). In dieser Arbeit wird hauptsächlich die WHO-Klassifikation mit ihrem 5-stufigen Schema verwendet: 1. Einfache Epithelhyperplasie, 2. Geringgradige Dysplasie, 3. Mäßiggradige Dysplasie, 4. Hochgradige Dysplasie und 5. Carcinoma in situ. Die Begriffe Dysplasie und Carcinoma in situ wurden mittlerweile überarbeitet und durch den Begriff intraepitheliale Neoplasie (Squamous intraepithelial neoplasia – SIN) ersetzt. Diese intraepitheliale Neoplasien werden je nach Schweregrad in Grad I-III (SIN 1-3 oder LIN 1-3, Laryngeal intraepithelial neoplasia) eingeteilt (Eckel et al. 2008, Gale et al. 2009). Die Begriffe Dysplasie und Carcinoma in situ finden aber noch in vielen Kliniken und pathologischen Instituten Verwendung. Alle histopathologischen Klassifikationssysteme für Präkanzerosen zeigen eine relativ breite Varianz in der Inter-Rater-Reliabilität, die Urteile sind also oft untersucherabhängig (Gale et al. 2016, Ferlito et al. 2012).

Die Präkanzerosen weisen verschiedene Schwierigkeiten sowohl bei der Diagnostik als auch bei der Therapie auf. Sie zeigen im Vergleich zu Frühkarzinomen häufiger Rezidive und sind manchmal ausgedehnter als zunächst endoskopisch darstellbar (Eckel 2012, Sadri et al. 2006, Schroeder et al. 2012). Dispenza et al. (2012) berichten von 13,2 % Rezidiven bei LIN-1 Neoplasien und 28,95 % Rezidiven bei LIN-2 Neoplasien.

Auch maligne Transformationen sind unterschiedlich häufig. Bei den geringgradigen Dysplasien ist der Übergang in ein invasives Karzinom eher selten. Daher wird in der Regel ein abwartendes Verhalten mit engmaschigen Kontrollen gewählt. Im Gegenzug wird bei hochgradigen Dysplasien in 11-24 % der Fälle eine maligne Transformation beobachtet. In den meisten Kliniken wird daher eine chirurgische Resektion der Läsion präferiert. Andererseits haben einfache Epithelhyperplasien, Metaplasien oder Keratosen kein Transformationspotenzial und bedürfen daher keiner engmaschigen Kontrollen (Devaney et al. 2004, Fleskens et al. 2009).

1.3.3 Infektionen

Akute und chronische Laryngitiden spielen eine wichtige Rolle als Differentialdiagnosen bei der Abklärung der Dysphonie. Die akute Laryngitis bei den Erwachsenen ist meistens viraler Genese und führt bei klassischer Anamnese schnell zur Diagnose. Endoskopisch fallen stark gerötete und geschwollene Stimmlippen beidseits mit deutlicher Gefäßzeichnung auf. Die Epitheloberfläche ist eher trocken, bei bakteriellen Infektionen häufig eitrig belegt (Davaris et al. 2017).

Chronische Laryngitiden sind auf inhalative Noxen und Stimmmissbrauch zurückzuführen. Hier ist die endoskopische Abgrenzung zum Larynxkarzinom oder dysplastischen Veränderungen häufig erschwert. Die Stimmlippen zeigen sich bei der einfachen Form mit unregelmäßiger Oberfläche gerötet und leicht verdickt. Die typische Elfenbeinfarbe der Stimmlippen wird bei der chronischen Laryngitis durch eine helle grau-rote Farbe ersetzt. Vereinzelt horizontale Gefäße zeigen sich erweitert; eine diffuse Kapillarisation wie bei der akuten Form ist eher nicht zu beobachten. Bei der chronisch hyperplastischen Laryngitis dominiert die Verdickung des Epithels; zusätzlich fällt häufig eine fleckförmige Verhornung auf (Seifert 1999). Bei der Reflux-induzierten Laryngitis betreffen diese Veränderungen die posterioren Larynxabschnitte (Voigt-Zimmermann et al. 2014b).

1.4 Endoskopisch bildgebende Verfahren zur Beurteilung des Kehlkopfs

1.4.1 Weißlichtendoskopie

Goldstandard der klinischen Diagnostik bei laryngealen Läsionen ist die Weißlichtendoskopie (WLE) (Manelli et al. 2016). Diese kann flexibel endoskopisch transnasal oder transoral mit dem Lupenlaryngoskop erfolgen. Der klassischen indirekten Spiegeluntersuchung des Kehlkopfs ist die Laryngoskopie mit dem Endoskop überlegen (Barker et al. 1991). Moderne endoskopische Systeme beinhalten eine Lichtquelle, eine Lichtleiter und das Endoskop (mit Bildleiter). Das Weißlichtspektrum entspricht einer sichtbaren Bandbreite von ca. 400–700 nm (Gono et al. 2015).

Bei der ambulanten Untersuchung kann die WLE wie erwähnt entweder starr endoskopisch transoral oder flexibel endoskopisch transnasal erfolgen. Dabei ist das Ziel, karzinomverdächtige Läsionen von benignen Veränderungen beziehungsweise Entzündungen zu differenzieren, um die entsprechende Therapie einzuleiten. Die von Kleinsasser entwickelte Mikrolaryngoskopie in Narkose ermöglicht die bessere Visualisierung der krankhaften Veränderungen, deren Abgrenzung vom gesunden Gewebe, die Palpation zur besseren Einschätzung der Dignität der Läsion und die optimierte Planung und Durchführung der Therapie (Arens et al. 2012, Kraft et al. 2008). Starre Weißlichtendoskope mit unterschiedlichen Blickwinkeln können im Rahmen einer solchen Operation benutzt werden.

Trotz der Weiterentwicklung der WLE in den letzten Jahren durch technische

Fortschritte, die die Bildauflösung deutlich erhöht haben, ist die Diagnosestellung anhand des makroskopischen Befundes häufig erschwert. Die Erkennung und klinische Einschätzung tumorverdächtiger Läsionen ist vom Untersucher und dessen Erfahrung abhängig (Arens et al. 2012).

Vor allem dysplastische Veränderungen können auch von erfahrenen Untersuchern schwer von Frühkarzinomen differenziert werden. Solche Befunde werden oft aufgrund fehlender oder minimaler Kontrastierung zum gesunden Gewebe übersehen (Gugatschka et al. 2008). Auch postoperative und/oder postradiogene Veränderungen beeinflussen das makroskopische Bild der Läsion und komplizieren weiter die klinische Diagnostik (Zabrodsky et al. 2014, Kothe et al. 2006).

1.4.2 Stroboskopie

Die Stroboskopie, als ergänzende Untersuchung, liefert Informationen über die mögliche funktionelle Beeinträchtigung der Stimmlippenvibration sowie über die Schwingungseigenschaften der Stimmlippen. Wichtig ist dabei die Beurteilung der Randkantenverschiebungen und der Schwingungsamplitude, wie bei Hirano und Bless im Jahr 1993 beschrieben. Es gibt aber weiterhin keine direkte Korrelation vibratorischer Muster mit bestimmten Pathologien (Reiter et al. 2013, Manelli et al. 2016, Peretti et al. 2003).

1.4.3 Moderne endoskopisch bildgebende Verfahren

In den letzten Jahren wurden mehrere endoskopisch bildgebende Verfahren (EBV) zur Verbesserung der Weißlichtdiagnostik benigner und (prä-)maligner laryngealer Läsionen entwickelt.

Prinzipiell kann zwischen horizontalen und vertikalen Verfahren unterschieden werden. Zu den horizontalen gehören Verfahren wie das Narrow Band Imaging (NBI, Fa. Olympus), die kontrastverstärkte Endoskopie im SPECTRA A/B-Modus des SPIES-Systems (Fa. Karl Storz GmbH) und die Fluoreszenzendoskopie (FE), mithilfe der Autofluoreszenz (AF) oder der Aminolävulinsäure-induzierten Fluoreszenz. Zu den vertikalen Verfahren gehören beispielsweise die konfokale Laser-Scanning-Endomikroskopie und die optische Kohärenztomografie (Betz et al. 2016, Arens et al. 2012). Weitere Verfahren zur optimierten in vivo Diagnostik sind die Kontaktendoskopie, gegebenenfalls in Kombination mit einem horizontalen Verfahren als sogenannte Kompaktendoskopie und die Endosonografie. Jedes der erwähnten Verfahren weist bestimmte Vor- und Nachteile in Bezug auf die Sensitivität und Spezifität bei der Diagnostik bestimmter Läsionen, den zeitlichen

und organisatorischen Aufwand und das Verhältnis von Kosten und Nutzen auf (Betz et al. 2016). Die detaillierte Beschreibung dieser Verfahren ist nicht Gegenstand dieser Arbeit. Es wird im Folgenden auf die Prinzipien des NBI näher eingegangen.

1.4.4 Narrow Band Imaging

Narrow Band Imaging (Fa. Olympus, Japan) ist ein optisches Verfahren zur verbesserten endoskopischen Darstellung der Mikroarchitektur der Schleimhaut und des epithelialen und subepithelialen Gefäßnetzwerkes. Nach dessen erstem Einsatz im Jahr 2005 hat NBI in unterschiedlichen Fachrichtungen, unter anderem in der Gastroenterologie, Urologie und Pneumologie, breite Anwendung gefunden (Gono et al. 2015). Auch bei der Implementierung in der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde wurden positive Erfahrungen publiziert (Irijala et al. 2011, Masaki et al. 2009, Piazza et al. 2008, Arens et al. 2012).

Beim Narrow Band (schmalbandigen) Imaging wird das Licht auf zwei spektrale Regionen, im blauen (400–430 nm, zentriert auf 415 nm) und grünen (525–555 nm, zentriert auf 540 nm) Anregungsbereich, reduziert. Diese wurden aufgrund der Lichtabsorptionseigenschaften von Hämoglobin gewählt. Dadurch werden sichtbare Gefäße viel stärker im Vergleich zum umliegenden Gewebe hervorgehoben. Das blaue Licht (415 nm) dient der Darstellung der oberflächlichen Gefäße direkt unterhalb des Epithels, während das grüne Licht (540 nm) zur Darstellung tieferer subepithelialer Gefäße führt (Muto et al. 2009, Gono et al. 2015).

Die damit erzielte verbesserte Konturanhebung erlaubt eine genaue Beurteilung der Morphologie der Gefäße. Es kann dadurch besser auf die Präsenz pathologischer Gefäßformationen eingegangen werden. Weiter kann durch die starke Kontrastierung besser zwischen gesundem Gewebe und pathologischen Veränderungen unterschieden werden. Auch kleinere, kaum detektierbare Schleimhautläsionen kommen dadurch deutlicher zum Vorschein (Shoffel-Havakuk et al. 2017). Die Eindringtiefe für blaues Licht bei 400 nm beträgt nach Wang und Gottschalk ca. 300–500 µm. Die Eindringtiefe des längerwelligen grünen Lichts wird auf bis zu 1 mm geschätzt. Eine bekannte visuelle Einschränkung ist die Präsenz stark verhornter Bereiche, die die Mukosa bedecken – der sogenannte ‚Umbrella-Effekt‘ (Davaris et al. 2017).

Der Wechsel vom Weißlicht- zum NBI-Modus erfolgt auf Knopfdruck. NBI ist bei Vorliegen der entsprechenden technischen Ausstattung sowohl im ambulanten als auch im stationären Setting und intraoperativ bei starren und flexiblen Endoskopen anwendbar.

1.5 Problemsetzung und Fragestellung

Das NBI ist eine relativ neue diagnostische Modalität in der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde sowie der Kopf-Hals-Chirurgie. Die bereits publizierten Daten stützen die Hypothese, dass NBI bestimmte Vorteile in der Laryngologie bieten kann.

Diese Daten basieren jedoch zum Teil auf Studien, in den laryngeale Läsionen durch Experten auf diesem Gebiet beurteilt wurden. Es handelt sich weiter in vielen Fällen um hochselektierte Patientenkollektive ohne Kontrollgruppen mit benignen Läsionen. Auch fehlen Daten über die Reproduzierbarkeit der jeweiligen Ergebnisse mittels Berechnung der Intra-Rater-Reliabilität der Methode.

Diesen Fragen wird sich diese Arbeit widmen. Es soll geklärt werden, ob die guten Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität der NBI-Modalität in der Diagnostik des Larynxkarzinoms und dessen Vorstufen in einem großen Patientenkollektiv mit dem gesamten Spektrum der möglichen Diagnosen reproduzierbar sind. Die Beurteilung der Läsionen soll getrennt für Weißlicht (WL) und NBI durch erfahrene Hals-Nasen-Ohren-Ärzte erfolgen, die aber keinen Expertenstatus besitzen. Weiter soll bei den errechneten Ergebnissen der Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit der jeweiligen Methode die Intra- und Inter-Rater-Reliabilität bestimmt werden.

Anhand der Ergebnisse soll schließlich geklärt werden, welchen Stellenwert das NBI in Vergleich zum Weißlicht in der laryngologischen Diagnostik, hat, insbesondere bei intraepithelialen Neoplasien und Karzinomen. Es soll auch erforscht werden, welche Faktoren im positiven oder negativen Sinne die endoskopische Diagnostik bei der Beurteilung laryngealer Läsionen beeinflussen. Damit soll diese Arbeit ihren Beitrag zur Verbesserung der Diagnostik und Früherkennung des Larynxkarzinoms sowie dessen Vorstufen leisten.

2 Material und Methoden

2.1 Datensammlung

Das untersuchte Patientengut beinhaltete alle Patienten, die zwischen dem 01.01.2012 und dem 31.12.2014 in der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde in Magdeburg eine Mikrolaryngoskopie mit Probeentnahme oder Exzisionsbiopsie einer laryngealen Läsion bekommen haben. Diese wurden retrospektiv aus dem EDV-System des Universitätsklinikums Magdeburg mittels Angabe der entsprechenden OPS-Codes (1-610: Diagnostische Laryngoskopie, 1-421: Biopsie ohne Inzision am Larynx, 1-549: Biopsie am Larynx durch Inzision) ermittelt. Doppelte Einträge wurden aus der erstellten Datenbank gelöscht.

2.2 Datenbankerfassung und Bildersammlung

Nach Sammlung der Patientendaten folgten die Aktenstudie und die Erfassung einer Datenbank mit den relevanten klinischen Informationen für die weitere Auswertung. Folgende Daten wurden für jeden Fall erfasst:

- a. Identifikationsnummer (ID- Nr.)
- b. Geschlecht
- c. Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation
- d. Lokalisation der laryngealen Läsion inklusive Seitenzugehörigkeit (rechtsseitig, linksseitig oder in der Mittellinie)
- e. Voroperationen an der Op.-Lokalisation
- f. histopathologische Diagnose

Nach Erfassung der Datenbank folgte das Aufsuchen von endoskopischen Bildern jeder zu studierenden laryngealen Läsion. Für jede Identifikationsnummer in der Datenbank wurden ein Weißlicht- und ein vergleichbares NBI-Bild der laryngealen Läsion aufgesucht. Diese Bilder wurden manuell aus eingespeicherten Video-Sequenzen erstellt und stammten aus der prä- und/oder intraoperativen videoendoskopischen Dokumentation.

Es wurden zwei, mit unterschiedlichen Gerätschaften aufgenommene Arten von Bildern berücksichtigt: zum einen Bilder aus der präoperativen Untersuchung und Dokumentation, die mittels flexibler transnasaler Endoskopie am Vortag der Operation aufgenommen wurden (ab jetzt *präoperative Aufnahmen/ Bilder*

genannt); zum anderen Bilder aus der intraoperativen Dokumentation in Narkose, die bei der Mikrolaryngoskopie mit einem starren Endoskop unmittelbar vor dem Eingriff aufgenommen wurden (ab jetzt *intraoperative Aufnahmen/ Bilder* genannt). Ein Beispiel für jede Aufnahmeart im Weißlicht- und NBI-Modus ist in Abbildung 1 und 2 zu sehen.



Abbildung 1 Weißlicht- (links) und NBI-Bild (rechts) einer rechtsseitigen laryngealen Läsion in präoperativen Aufnahmen



Abbildung 2 Weißlicht- (links) und NBI-Bild (rechts) einer linksseitigen laryngealen Läsion in intraoperativen Aufnahmen

Diese prä- und intraoperativen Bilder waren aufgrund der unterschiedlichen Aufnahmeart nicht direkt vergleichbar, daher erfolgte die Unterteilung der Datenbank in zwei Gruppen, nach der Art der verfügbaren Bilder. In der ersten Gruppe (Gruppe A) wurden Fälle erfasst, bei denen präoperative Bilder verfügbar waren. In der zweiten Gruppe (Gruppe B) wurden Fälle erfasst, bei denen intraoperative Bilder verfügbar waren. Ein Einschluss von Fällen in beiden Gruppen war ebenso möglich. Die Patientendaten sowie die Bildaufnahmen wurden pseudonymisiert in der elektronischen Datenbank gespeichert.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Für den Einschluss in die Studie war die Erfüllung von zwei Kriterien Voraussetzung: erstens, das Vorhandensein einer aussagekräftigen histopathologischen Befundung des Präparats durch das Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Magdeburg und zweitens, das Vorhandensein eines Bilderpaares bestehend aus einem Weißlichtbild der laryngealen Läsion sowie einem vergleichbaren NBI-Bild der Läsion.

Patienten, bei denen die Bildaufnahmen beziehungsweise die Videosequenzen von schlechter Qualität waren (z. B. verwackelte und unscharfe Bilder oder schlecht beleuchtete Bilder), sowie Patienten, bei denen die Biopsien aus anderen Lokalisationen als aus dem Larynx entnommen wurden (z. B. aus dem Hypopharynx), sind von der weiteren Auswertung ausgeschlossen worden. Bei Biopsien aus mehreren Lokalisationen im Larynx oder bei Folgeeingriffen bei demselben Patienten konnten Daten bei Vorhandensein der entsprechenden Videodokumentation mehrfach in die Studie eingeschlossen werden. Dies war möglich, weil gemäß Studiendesign die Auswertung bildbezogen und nicht patientenbezogen war.

2.4 Technische Ausstattung

Die präoperativen Bilder wurden mit einer Xenon-Lichtquelle mit integriertem NBI-Filter, einem flexiblen Videoendoskop mit ‚chip-on-the-tip‘-Technologie und der Video-Einheit Evis Exera III der Fa. Olympus aufgenommen. Für die intraoperativen Bilder wurden die gleiche Einheit sowie Lichtquelle verwendet. Als Endoskop diente ein starres 0-Grad-Videoendoskop der Fa. Olympus. Die Aufzeichnung erfolgte zunächst im Weißlichtmodus, auf Knopfdruck erfolgte der Wechsel in den NBI-Modus. Die Videosequenz wurde im rpSzene-Videodokumentationssystem aufgenommen, einem System zur digitalen Aufzeichnung, Nachbearbeitung und Archivierung von Filmsequenzen und Einzelbildern (Fa. Rehder/ Partner GmbH, Hamburg). Aus der Videosequenz wurden zum Zweck dieser Studie die entsprechenden Weißlicht- und NBI-Bilder manuell extrahiert. Alle Bildaufnahmen wurden mit der entsprechenden Identifikationsnummer versehen und in der elektronischen Datenbank pseudonymisiert gespeichert.

2.5 Aufklärung und Einwilligung

Im Rahmen dieser Studie wurden Daten aus den Patientenakten und dem EDV-

System des Universitätsklinikums Magdeburg retrospektiv erhoben. Alle Patienten erhielten präoperativ eine Aufklärung über die wissenschaftliche Auswertung der Daten in pseudonymisierter Form und willigten entsprechend ein. Nach Aktenstudie wurde das Vorhandensein einer solchen Einwilligung geprüft. Bei fehlender Einwilligung wurden die Patientendaten aus dieser Arbeit ausgeschlossen.

Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R. hat die übergebenen Unterlagen zu dieser Studie überprüft, in Ihrer Sitzung eingehend erörtert und hat eine zustimmende Bewertung erteilt (Zeichen 108/14). Das Studiendesign sowie die Durchführung der Arbeit stimmten mit den Kriterien der Deklaration von Helsinki, in der deutschen Fassung aus dem Jahr 2013, überein.

2.6 Beurteilung der Bilder durch drei Bewerter

Nach Erstellung der Datenbank und Sammlung der Weißlicht- und NBI-Bilder folgte die endoskopische Beurteilung dieser Aufnahmen. Die eingespeicherten Bilder (314 Bilder im Weißlicht- und 314 vergleichbare Bilder im NBI-Modus) wurden einzeln und in zufälliger Reihenfolge drei (3) dem histopathologischen Ergebnis verblindeten Hals-Nasen-Ohren-Fachärzten (ab jetzt Bewerter genannt) zur Beurteilung vorgelegt.

Die Bewerter verfügten über eine 10-jährige Erfahrung als Hals-Nasen-Ohren-Fachärzte, ohne einen Schwerpunkt in der Laryngologie, Phoniatrie oder Phonochirurgie zu besitzen. Sie hatten die in die Studie eingeschlossenen Patienten nicht operiert und waren mit den verwendeten Bildern nicht vertraut. Die Bewerter-Kenntnisse und -Erfahrungen sollten die eines Facharztes für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde widerspiegeln.

Die Bewerter wurden zunächst über die Grundlagen des NBI und mögliche Identifikationsmerkmale einer präkanzerösen oder kanzerösen Läsion geschult. Die Schulung beinhaltete unter anderem Beispiele mit Bilderpaaren von Weißlicht- und NBI-Aufnahmen bei gut- und bösartigen Läsionen des Kehlkopfs sowie bei Kehlkopfentzündungen. Schwerpunkt der Schulung waren die Gefäßveränderungen bei unterschiedlichen laryngealen Läsionen. Die unregelmäßige Oberfläche der Läsion sowie chaotisch um die Läsion herum geordnete Gefäße und eine irreguläre Volumenzunahme waren unter anderem als wichtige Indikatoren für Malignität definiert.

Die Bewerter wurden aufgefordert, mithilfe ihrer Vorkenntnisse in der Hals-Nasen-

Ohren-Heilkunde und den Erkenntnissen der Schulung für jedes Weißlicht- oder NBI-Bild eine Verdachtsdiagnose zu stellen. Die möglichen Verdachtsdiagnosen wurden den Bewertern nicht vorgegeben, sie wurden also nach Beurteilung jeder Läsion durch jeden Bewerter frei gewählt.

Nach Beurteilung aller Bilder wurden jedem Bewerter dieselben 126 Bilder, davon 63 im Weißlicht- und 63 im NBI-Modus, für eine zweite Auswertungsrunde präsentiert. Die Bilder für die zweite Auswertungsrunde wurden zufällig ausgewählt, wobei darauf geachtet wurde, dass der Anteil bösartiger Läsionen dem des Gesamtkollektives entspricht. Die Bewerter wurden erneut aufgefordert, eine Verdachtsdiagnose zu stellen.

Jede Verdachtsdiagnose wurde dokumentiert und für jedes Bild und Bewerter in einer der folgenden klinischen Kategorien eingestuft:

1. *endoskopisch suspekt für Malignität (klinische Kategorie 1)*
für folgende Verdachtsdiagnosen: Karzinom oder anderer maligner Tumor, Carcinoma in situ, hochgradige Dysplasie
oder:
2. *endoskopisch nicht suspekt für Malignität (klinische Kategorie 2)*
für alle anderen Verdachtsdiagnosen

Die Ergebnisse der Beurteilung der Bilder durch die drei Bewerter wurden ebenfalls in der Datenbank erfasst.

2.7 Statistische Auswertung

Nach Erfassung oben genannter Daten folgte die statistische Auswertung und Berechnung der Zielgrößen. Alle Berechnungen wurden getrennt für Gruppe A (präoperative Bilder) und Gruppe B (intraoperative Bilder) durchgeführt.

Deskriptive Statistik

Zunächst wurden die Charakteristika des Patientenguts beschrieben. Dies umfasste die Alters- und Geschlechtsverteilung, die Verteilung der Lokalisation der Läsionen und das Vorhandensein von Voroperationen an der Stelle der Biopsie.

Des Weiteren wurde die Verteilung der histopathologischen Diagnosen beschrieben. Zur Vereinfachung der Auswertung wurden die histopathologischen Diagnosen den folgenden histologischen Gruppen zugeordnet (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 Histologische Gruppen und dazugehörige histopathologische Diagnosen

Histologische Gruppe	Histopathologische Diagnosen
I	Chronische Entzündung, Hyper- und Parakeratose, Reinke-Ödem, Stimmlippenknötchen, Polypen
II	Benigne Tumoren und Veränderungen (Zyste, Papillom, Lipom, Hämangiom, Granulom)
III	Intraepitheliale Neoplasien SIN 1 und SIN 2 (bzw. gering- und mäßiggradige Dysplasien)
IV	Intraepitheliale Neoplasien SIN 3 (bzw. hochgradige Dysplasien, Carcinomata in situ)
V	Maligne Tumoren

Weiter wurden die von den drei Bewertern gestellten Verdachtsdiagnosen sowie die Bezeichnung der Läsionen als optisch makroskopisch suspekt für Malignität (klinische Kategorie 1) oder nicht (klinische Kategorie 2) aufgelistet. Da die möglichen Verdachtsdiagnosen nicht vorgegeben waren, wurde bei der Dokumentation auf eine einheitliche Nomenklatur geachtet beziehungsweise wurden synonyme Begriffe nach einer einheitlichen Art und Weise zusammengefasst. Es wurde auch darauf geachtet, dass dieser Prozess keinen Einfluss auf die Inhalte der angegebenen Verdachtsdiagnosen hat.

Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit

Primäres Ziel der Arbeit war das Ausrechnen der Sensitivität (sensitivity), Spezifität (specificity) und Treffergenauigkeit (accuracy) jeder optischen Modalität (WLE und NBI) bei der Erkennung (prä-)maligner Läsionen auf den prä- (Gruppe A) und intraoperativen (Gruppe B) Bildern. Für die Überprüfung der Richtigkeit der Verdachtsdiagnosen diente das jeweilige histopathologische Ergebnis als Goldstandard.

Bei den statistischen Berechnungen wurden die Einteilung in die histopathologischen Gruppen IV–V (hochgradige Dysplasie bis maligner Tumor) oder I–III (für alle anderen histopathologischen Diagnosen) sowie die Einteilung in die klinische Kategorie 1 (suspekt für Malignität) oder 2 (nicht suspekt für Malignität) verwendet. Diese beiden Parameter dienten als Ersatzparameter für die genauen histopathologischen Diagnosen sowie für die optisch-makroskopischen Verdachtsdiagnosen der Bewerter. Durch diese Verfahrensweise wurden beide für die Statistik wichtigen Klassifikatoren (histopathologische Diagnose und klinische Verdachtsdiagnose als binär, im Sinne von maligne oder nicht maligne, suspekt oder nicht suspekt) erachtet. Das diente zum einen der statistischen Vereinfachung der Berechnung und

war zum anderen an die klinische Relevanz der Urteile der Bewerter angelehnt. Diese Verfahrensweise wird in den meisten analogen Studien verwendet.

Die Bezeichnung jedes einzelnen Urteils der Bewerter als richtig oder falsch positiv, richtig oder falsch negativ erfolgte nach dem Schema siehe Tabelle 2. Daraus erfolgte die Ausrechnung von Sensitivität und Spezifität der WLE und NBI-Endoskopie für jeden der drei Bewerter für die Bilder der Gruppen A und B. Aus dem Anteil richtig positiver und richtig negativer Urteile wurde weiter die Treffergenauigkeit (Korrektklassifikationsrate) für jeden Bewerter für Weißlicht und NBI ausgerechnet.

Tabelle 2 Ausrechnen von Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit anhand der Verdachtsdiagnose der Bewerter und der histopathologischen Diagnose

Histopathologischer Befund	Verdachtsdiagnose des Bewerter	
	Klinische Kategorie 1 ,suspekt‘	Klinische Kategorie 2 ,nicht suspekt‘
Gruppe I, II oder III	Falsch positiv	Richtig negativ
Gruppe IV oder V	Richtig positiv	Falsch negativ
Sensitivität = Richtig-positiv-Rate		
Spezifität = Richtig-negativ-Rate		
Treffergenauigkeit = Anteil richtig-positiv und richtig-negativ		

Des Weiteren wurden die Anteile übereinstimmender Diagnosen zwischen klinischer Bewertung und histopathologischer Diagnose über alle drei Bewerter gemittelt, um eine gemittelte Berechnung der Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit für die Weißlicht- und NBI-Modalität für die Bilder der Gruppen A und B zu erzielen.

Diese gemittelten Werte wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon signed-rank test) verglichen und die berechneten Unterschiede von Weißlicht und NBI auf Signifikanz geprüft. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

Falsch klassifizierte Läsionen

Im Folgenden wird näher auf die falsch klassifizierten Befunde eingegangen. Hierfür wurden sogenannte Fehler 1. Art, also falsch positive Angaben, und Fehler 2. Art, also falsch negative Angaben analysiert. Es wurde erforscht, in welchen Fällen mindestens zwei der drei Bewerter diese Fehler gemacht haben. Die genauen Fälle, die Verdachtsdiagnose jedes Bewerter nach Auswertung der Weißlicht- und NBI-Bilder, die histopathologische Diagnose und die Information, ob der Patient an der Biopsiestelle voroperiert war, wurden aufgelistet.

Inter- und Intra-Rater-Reliabilität

Ein weiteres Ziel der Arbeit war die Berechnung der Übereinstimmung der Verdachtsdiagnosen zwischen den drei Bewertern (Inter-Rater-Reliabilität, inter-observer agreement) sowie die Reproduzierbarkeit des klinischen Urteils jedes Bewerbers in der zweiten Auswertungsrunde (Intra-Rater-Reliabilität, intra-observer agreement). Für die statistischen Berechnungen wurde hier erneut die Einteilung in die klinischen Kategorien 1 (suspekt für Malignität) oder 2 (nicht suspekt für Malignität) und die Einteilung der histopathologischen Befunde in die Gruppen I, II, III oder IV und V verwendet.

Als statistisches Maß für die Inter- und Intra-Rater-Reliabilität wurden die Kappas nach Cohen und Fleiss verwendet (Landis et al. 1977, Hallgren et al. 2012).

Für die Inter-Rater-Reliabilität wurden zunächst alle drei Bewerter miteinander für Weißlicht und NBI verglichen. Es resultierte der Kappa-Wert nach Fleiss für Weißlicht und NBI. Dieser kann Werte zwischen +1.0 (bei hoher Übereinstimmung) und ≤ 0 (bei niedriger Übereinstimmung) annehmen. Weiter wurden die Bewerter paarweise verglichen, sodass der Kappa-Wert nach Cohen für jedes Bewerterpaar für Weißlicht und NBI resultierte. Die Referenzwerte sind hier auch zwischen +1.0 (bei hoher Übereinstimmung) und ≤ 0 (bei niedriger Übereinstimmung) (Landis et al. 1977).

Es wurde weiter mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test hinsichtlich Signifikanz des Unterschieds zwischen Weißlicht und NBI geprüft. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

Für die Intra-Rater-Reliabilität wurde der Kappa-Wert nach Cohen verwendet. Dieser wurde für jeden Bewerter für Weißlicht und NBI nach den Urteilen der ersten und zweiten Auswertungsrunde berechnet. Mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde weiter hinsichtlich Signifikanz des Unterschieds zwischen Weißlicht und NBI geprüft. Als Signifikanzniveau wurde auch hier $p < 0,05$ festgelegt.

Nach dem Studiendesign sollten 65 von 314 Bildern (65 im Weißlicht- und 65 im NBI-Modus) für eine zweite Auswertung durch jeden Bewerter verwendet werden. Bei der Realisierung kam es hier teilweise zu minimalen Abweichungen. Diese konnten bei der gegebenen Fragestellung aus statistischer Sicht das Ergebnis nicht relevant beeinflussen.

Einfluss von Voroperationen

Das letzte Ziel der Arbeit war die Berechnung des Einflusses von Voroperationen auf

die ausgerechnete gemittelte Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit. Zu diesem Zweck wurden die über alle drei Bewerter gemittelten Hilfsgrößen für den Anteil der voroperierten und nicht voroperierten Läsionen ausgerechnet. Zur Signifikanz des ausgerechneten Unterschieds wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (Mann-Whitney-U-test) durchgeführt. Alle p-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant bezeichnet.

Für die statistischen Berechnungen im Rahmen dieser Arbeit wurde das Softwarepaket IBM SPSS Statistik (Version 24) verwendet. Die statistische Beratung fand durch Herrn Professor Dr. rer. nat. S. Kropf (Institut für Biometrie und Medizinische Informatik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät) statt. Außerdem begleitete Prof. Dr. rer. nat. S. Kropf die statistische Auswertung.

3 Ergebnisse

Die statistischen Analysen bezogen sich gemäß Studiendesign auf Bilder von laryngealen Läsionen, aufgenommen in den Zeitraum vom 01.01.2012 bis einschließlich 31.12.2014. Aus dem EDV-System der Uniklinik Magdeburg wurden retrospektiv Daten erhoben, die für den OPS-Code 1-610 (Diagnostische Laryngoskopie) 756 Fälle, für den OPS-Code 1-421 (Biopsie ohne Inzision am Larynx) 129 Fälle und für den OPS-Code 1-549 (Biopsie am Larynx durch Inzision) 20 Fälle betrafen.

Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden laryngeale Läsionen auf 314 Bilder im Weißlicht- und 314 vergleichbare Bilder im NBI-Modus in die Studie eingeschlossen. Von diesen 314 Bilderpaaren konnten 170 der Gruppe A (präoperative Aufnahmen) und 144 der Gruppe B (intraoperative Aufnahmen) zugeordnet werden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Auswertung präsentiert, zunächst für die präoperativen, danach für die intraoperativen Aufnahmen.

3.1 Gruppe A – präoperative Aufnahmen

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Insgesamt wurden 170 Bilderpaare der Gruppe A zugeordnet. Bei 95 von diesen handelte es sich um männliche (55,9 %), bei 75 um weibliche (44,1 %) Patienten. Das mittlere Alter betrug 56,5 Jahre. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 21 und der älteste 86 Jahre alt.

3.1.2 Lokalisation der Läsionen

Die Lokalisation der jeweiligen Läsion war in den meisten Fällen (151 Läsionen, 88,8 %) die Stimmlippe. Die zweithäufigste Lokalisation war mit 7,6 % (13 Läsionen) die Taschenfalte. Bei den übrigen Fällen handelte es sich in zwei (1,2 %) um die Arytenoidregion, in zwei (1,2 %) um die laryngeale Epiglottis, in einem (0,6 %) um die aryepiglottische Falte und in einem (0,6 %) um die subglottische Region. Bezüglich der Seitenzuordnung wurde Folgendes beobachtet: 74 Läsionen (43,5 %) stammten aus der linken Kehlkopfseite, 91 (53,5 %) aus der rechten und fünf (2,9 %) betrafen die Mittellinie.

3.1.3 Voroperationen

Bezüglich der Frage, ob der Patient an der Biopsiestelle voroperiert war, konnte anhand der Aktenstudie festgestellt werden, dass es sich bei 32 dieser Läsionen (18,9 %) um voroperierte Patienten handelte. Bei den übrigen 138 Patienten (81,1 %) handelte es sich um an gleicher Stelle nicht voroperierte Patienten.

3.1.4 Histopathologische Diagnosen

Aus der Aktenstudie und der Auswertung der Befundungen des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Magdeburg konnten die histopathologischen Diagnosen für jede Läsion erhoben werden. Für die Gruppe A (präoperative Aufnahmen) sind die histopathologischen Diagnosen in Abbildung 3 aufgeführt.

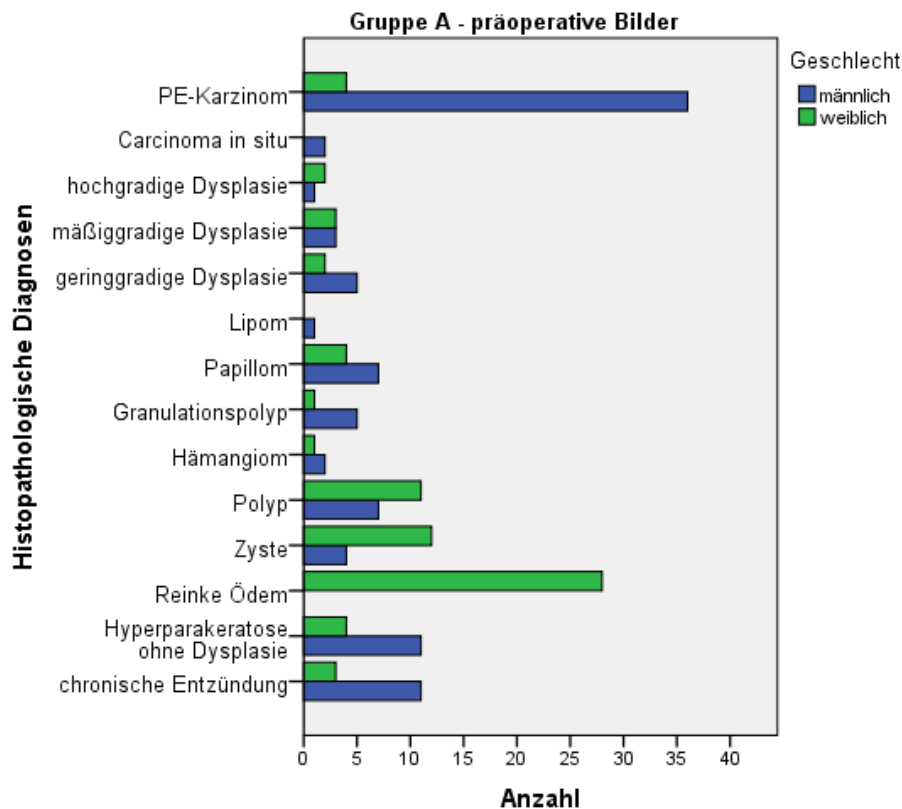


Abbildung 3 Histopathologische Diagnosen der Läsionen der Gruppe A (präoperative Bilder), getrennt nach Geschlecht

Oben genannte Diagnosen wurden den histologischen Gruppen I-V zugeordnet. Die Anzahl an Diagnosen pro histologischer Gruppe sowie deren Prozente werden in Tabelle 3 aufgezeigt.

Tabelle 3 Absolute Anzahl und Prozentzahl histopathologischer Diagnosen pro histologischer Diagnosegruppe (I–V) für die Läsionen der Gruppe A

Histologische Gruppe	Anzahl	Prozentzahl
I	75	44,1 %
II	37	21,8 %
III	13	7,7 %
IV	5	2,9 %
V	40	23,5 %
Summe	170	100 %

3.1.5 Beurteilung der Bilder durch drei Bewerter

Die makroskopisch-optische Beurteilung der Weißlicht- und NBI-Bilder durch die drei Bewerter hat unterschiedliche Verdachtsdiagnosen ergeben, die in den Abbildungen 4–6 aufgelistet werden. Jeder Bewerter beurteilte insgesamt 340 Bilder (170 im Weißlicht- und 170 im NBI-Modus) in zufälliger Reihenfolge.

Der erste Bewerter gab nach Auswertung der Weißlicht- und NBI-Bilder folgende Verdachtsdiagnosen an: Plattenepithelkarzinom, Carcinoma in situ, hochgradige Dysplasie, mäßiggradige Dysplasie, gutartiger Tumor, Papillom, Granulom, Varize, Polyp, Zyste, Reinke-Ödem, Hyperparakeratose ohne Dysplasie und chronische Entzündung. Die genaue Anzahl der Diagnosen, getrennt nach weiblichem und männlichem Geschlecht, sind in den Diagrammen der Abbildung 4 nachzulesen.

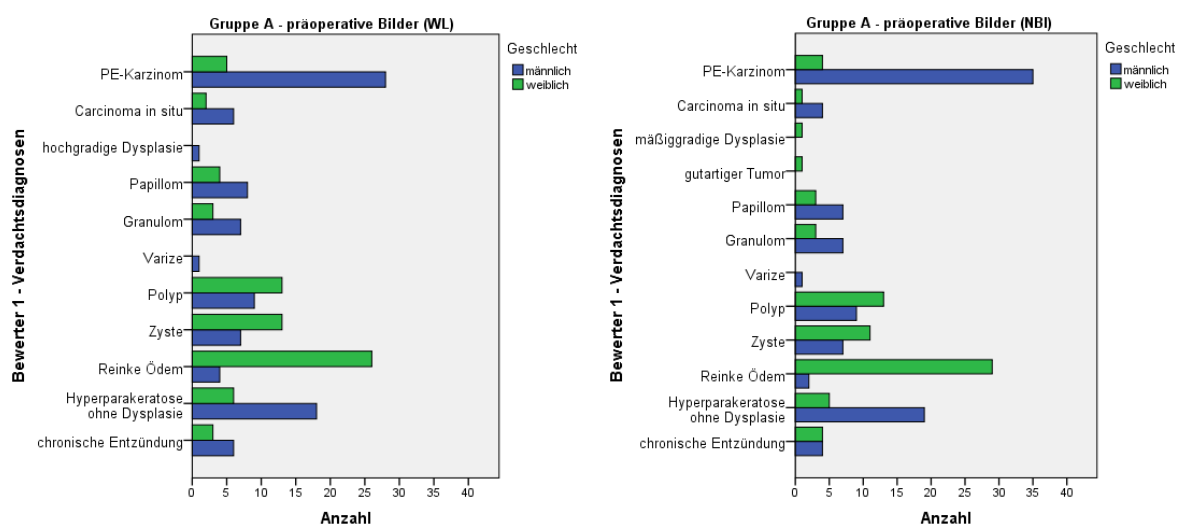


Abbildung 4 Diagramme der Verdachtsdiagnosen von Bewerter 1 nach Auswertung der WL-Bilder (links) und der NBI-Bilder (rechts) der Gruppe A (präoperative Bilder), getrennt nach Geschlecht

Der zweite Bewerter stellte nach Auswertung gleicher Weißlicht- und NBI-Bilder folgende Verdachtsdiagnosen: Plattenepithelkarzinom, Carcinoma in situ, hochgradige, mäßiggradige und geringgradige Dysplasie, Papillom, Granulom, Varize, Hämangiom, Polyp, Zyste, Reinke-Ödem, Hyperparakeratose ohne Dysplasie und chronische Entzündung.

Die genaue Anzahl der Diagnosen, getrennt nach weiblichem und männlichem Geschlecht, sind den Diagrammen der Abbildung 5 zu entnehmen.

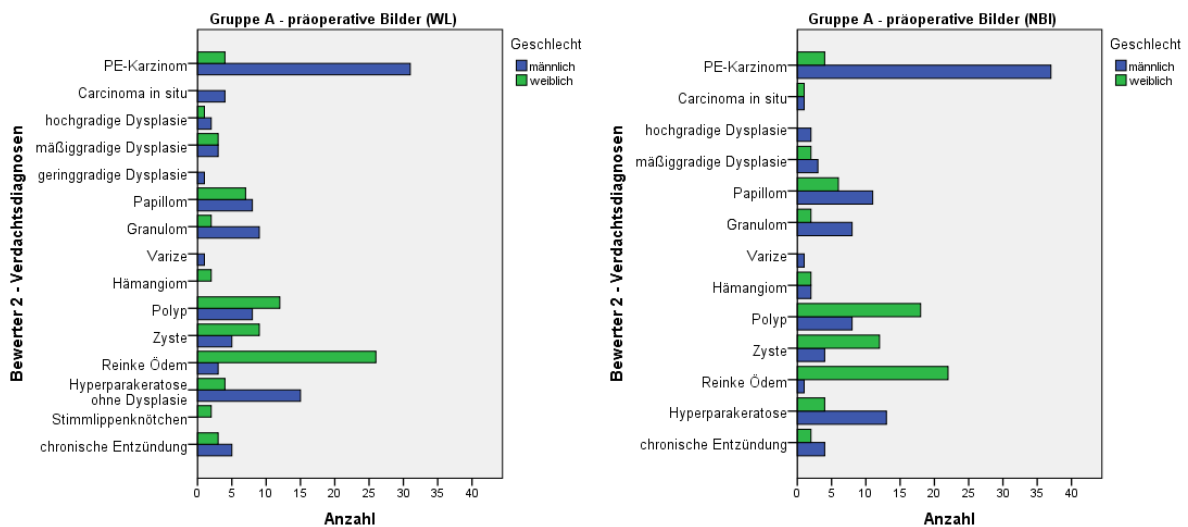


Abbildung 5 Diagramme der Verdachtsdiagnosen von Bewerter 2 nach Auswertung der WL-Bilder (links) und der NBI-Bilder (rechts) der Gruppe A (präoperative Bilder), getrennt nach Geschlecht

Anschließend wurden die präoperativen Bilder vom dritten Bewerter begutachtet. Nach Beurteilung der Weißlichtbilder wurden folgende Verdachtsdiagnosen gestellt: Plattenepithelkarzinom, Carcinoma in situ, Papillom, Granulom, Hämangiom, Polyp, Zyste, Reinke-Ödem, Hyperparakeratose ohne Dysplasie, Stimm lippenknötchen und chronische Entzündung.

Die Anzahl der jeweiligen Diagnosen, getrennt nach weiblichem und männlichem Geschlecht, sind in den Diagrammen der Abbildung 6 nachzulesen.

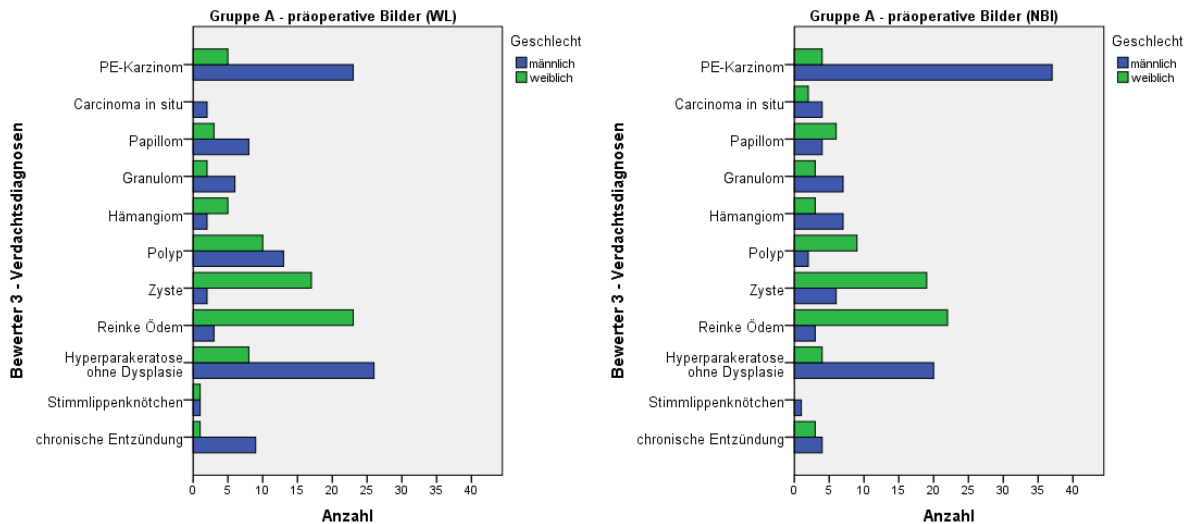


Abbildung 6 Diagramme der Verdachtsdiagnosen von Bewerter 3 nach Auswertung der WL-Bilder (links) und der NBI-Bilder (rechts) der Gruppe A (präoperative Bilder), getrennt nach Geschlecht

Die Zuordnung der Verdachtsdiagnosen der drei Bewerter in den klinischen Kategorien 1 und 2 (‚suspekt für Malignität‘ und ‚nicht suspekt für Malignität‘) in Abhängigkeit von den histopathologischen Diagnosegruppen wird in den Tabellen 4–9 für die Weißlicht- und NBI-Aufnahmen aufgezeigt.

Tabelle 4 Kontingenztafel der Verdachtsdiagnosen von Bewerter 1 im Weißlicht-Modus in Relation zum histopathologischen Befund

Bewerter 1 – WL			
Histopathologischer Befund	Klinische Kategorie 1 ‚suspekt‘	Klinische Kategorie 2 ‚nicht suspekt‘	Summe
Gruppe I, II oder III	4	121	125
Gruppe IV oder V	38	7	45
Summe	42	128	170

Tabelle 5 Kontingenztafel der Verdachtsdiagnosen von Bewerter 1 im NBI-Modus in Relation zum histopathologischen Befund

Bewerter 1 – NBI			
Histopathologischer Befund	Klinische Kategorie 1 ‚suspekt‘	Klinische Kategorie 2 ‚nicht suspekt‘	Summe
Gruppe I, II oder III	0	125	125
Gruppe IV oder V	44	1	45
Summe	44	126	170

Tabelle 6 Kontingenztabelle der Verdachtsdiagnosen von Bewerter 2 im Weißlicht-Modus in Relation zum histopathologischen Befund

Bewerter 2 – WL			
Histopathologischer Befund	Klinische Kategorie 1 ,suspekt‘	Klinische Kategorie 2 ,nicht suspekt‘	Summe
Gruppe I, II oder III	2	123	125
Gruppe IV oder V	40	5	45
Summe	42	128	170

Tabelle 7 Kontingenztabelle der Verdachtsdiagnosen von Bewerter 2 im NBI-Modus in Relation zum histopathologischen Befund

Bewerter 2 – NBI			
Histopathologischer Befund	Klinische Kategorie 1 ,suspekt‘	Klinische Kategorie 2 ,nicht suspekt‘	Summe
Gruppe I, II oder III	1	124	125
Gruppe IV oder V	44	1	45
Summe	45	125	170

Tabelle 8 Kontingenztabelle der Verdachtsdiagnosen von Bewerter 3 im Weißlicht-Modus in Relation zum histopathologischen Befund

Bewerter 3 – WL			
Histopathologischer Befund	Klinische Kategorie 1 ,suspekt‘	Klinische Kategorie 2 ,nicht suspekt‘	Summe
Gruppe I, II oder III	4	121	125
Gruppe IV oder V	26	19	45
Summe	30	140	170

Tabelle 9 Kontingenztabelle der Verdachtsdiagnosen von Bewerter 3 im NBI-Modus in Relation zum histopathologischen Befund

Bewerter 3 – NBI			
Histopathologischer Befund	Klinische Kategorie 1 ,suspekt‘	Klinische Kategorie 2 ,nicht suspekt‘	Summe
Gruppe I, II oder III	9	116	125
Gruppe IV oder V	38	7	45
Summe	47	123	170

3.1.6 Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit für jeden Bewerter

Aus genannten Daten wurden die Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit für jeden Bewerter im Weißlicht- und NBI-Modus berechnet. Die Ergebnisse werden in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10 Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit für jeden Bewerter im WL- und NBI-Modus für die präoperativen Bilder (Gruppe A)

Gruppe A – präoperative Aufnahmen			
		WL	NBI
Bewerter 1	Sensitivität	84,4 %	97,8 %
	Spezifität	96,8 %	100 %
	Treffergenauigkeit	93,5 %	99,4 %
Bewerter 2	Sensitivität	88,9 %	97,8 %
	Spezifität	98,4 %	99,2 %
	Treffergenauigkeit	95,9 %	98,8 %
Bewerter 3	Sensitivität	57,8 %	84,4 %
	Spezifität	96,8 %	92,8 %
	Treffergenauigkeit	86,5 %	90,5 %

3.1.7 Gemittelte Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit

Auf der Basis der Ergebnisse der Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit für jeden einzelnen Bewerter wurden die Sensitivität, die Spezifität und die Treffergenauigkeit über alle drei Bewerter gemittelt im Weißlicht- und NBI-Modus berechnet. Diese Ergebnisse betreffen die Beurteilung der Läsionen der Gruppe A (präoperative Bilder) und werden in den Tabellen 11 und 12 aufgeführt.

Tabelle 11 Gemittelte Sensitivität und Spezifität der WL-Bilder mit 95%-Konfidenzintervall, bezogen auf die Beurteilung der Bilder der Gruppe A durch alle drei Bewerter

Gruppe A – präoperative Aufnahmen		
Weißlicht		95 %-Konfidenzintervall (untere – obere Grenze)
Gemittelte Sensitivität	77,0 %	68,8–85,2 %
Gemittelte Spezifität	97,3 %	95,6–99,1 %
Gemittelte Treffergenauigkeit	92,0 %	89,1–94,8 %

Tabelle 12 Gemittelte Sensitivität und Spezifität der NBI-Bilder mit 95%-Konfidenzintervall, bezogen auf die Beurteilung der Bilder der Gruppe A durch alle drei Bewerter

Gruppe A – präoperative Aufnahmen		
NBI		95 %-Konfidenzintervall (untere – obere Grenze)
Gemittelte Sensitivität	93,3 %	87,9–98,8 %
Gemittelte Spezifität	97,3 %	95,6–99,1 %
Gemittelte Treffergenauigkeit	96,3 %	94,3–98,2 %

Diese Ergebnisse zeigen einen hochsignifikanten Unterschied zugunsten des NBI bei der gemittelten Sensitivität ($p < 0,05$) und keinen Unterschied bei der gemittelten Spezifität. Des Weiteren ist der Unterschied zugunsten des NBI bei der gemittelten Treffergenauigkeit hochsignifikant ($p = 0,001$).

3.1.8 Falsch positive Angaben

Aus den davor gelisteten Daten wurden die sogenannten Fehler 1. Art, also falsch positive Angaben analysiert. In diesen Fällen wurde nach Auswertung der Bilder die laryngeale Läsion als suspekt für Malignität (klinische Kategorie 1) eingestuft, obwohl der histopathologische Befund den Verdacht nicht bestätigte (histologische Gruppe I, II oder III). Es wurde nachgeforscht, in welchen Fällen mindestens zwei der drei Bewerter diesen Fehler gemacht haben. Die Ergebnisse für Weißlicht und NBI werden in Tabelle 13 präsentiert.

Tabelle 13 Falsch positive Verdachtsdiagnosen nach Auswertung der WL- und NBI-Aufnahmen der Gruppe A durch drei Bewerter sowie histopathologischer Befund und Information über Voroperationen

Gruppe A - präoperative Aufnahmen				
ID-Nr.	Verdachtsdiagnose - WL (Bewerter 1 - Bewerter 2 - Bewerber 3)	Verdachtsdiagnose - NBI (Bewerter 1 - Bewerber 2 - Bewerter 3)	Histologische Diagnose	Voroperiert
209	Plattenepithelkarzinom - Plattenepithelkarzinom - Hyperparakeratose	Hyperparakeratose - Plattenepithelkarzinom - Plattenepithelkarzinom	Mäßiggradige Dysplasie	nein

3.1.9 Falsch negative Angaben

Analog dazu wurden die sogenannten Fehler 2. Art, also falsch negative Angaben analysiert. Es wurde nachgeforscht, in welchen Fällen mindestens zwei der drei Bewerter diesen Fehler gemacht haben. Die Ergebnisse für Weißlicht und NBI werden in Tabelle 14 präsentiert.

Tabelle 14 Falsch negative Verdachtsdiagnosen nach Auswertung der WL- und NBI-Aufnahmen der Gruppe A durch drei Bewerter sowie histopathologischer Befund und Information über Voroperationen

Gruppe A - präoperative Aufnahmen				
ID-Nr.	Verdachtsdiagnose - WL (Bewerter 1 - Bewerter 2 - Bewerber 3)	Verdachtsdiagnose - NBI (Bewerter 1 - Bewerber 2 - Bewerter 3)	Histologische Diagnose	Voroperiert
218	Plattenepithelkarzinom - Hyperparakeratose - Hyperparakeratose	Plattenepithelkarzinom - Plattenepithelkarzinom - Plattenepithelkarzinom	Plattenepithelkarzinom pT1a	nein
219	Papillom - hochgradige Dysplasie - Hyperparakeratose	Carcinoma in situ - Carcinoma in situ - chronische Entzündung	Hochgradige Dysplasie	ja

232	Hyperparakeratose - Papillom - Hyperparakeratose	Plattenepithelkarzinom - Plattenepithelkarzinom - Plattenepithelkarzinom	Plattenepithelkarzinom pT1b	ja
355	Hyperparakeratose - Plattenepithelkarzinom - Hyperparakeratose	Plattenepithelkarzinom - Plattenepithelkarzinom - Plattenepithelkarzinom	Plattenepithelkarzinom pT2b	ja
372	Hyperparakeratose - Carcinoma in situ - Hyperparakeratose	Carcinoma in situ - Carcinoma in situ - Plattenepithelkarzinom	Plattenepithelkarzinom pT1a	nein
608	Papillom - Papillom - Papillom	Papillom - Papillom - Papillom	Hochgradige Dysplasie	nein

3.1.10 Inter-Rater-Reliabilität

Die Übereinstimmung der Urteile aller drei Bewerter bezüglich korrekter Unterscheidung zwischen (prä-)malignen und nicht malignen Befunden wurde zunächst mittels Berechnung des Kappa-Wertes nach Fleiss berechnet.

Der Kappa-Wert nach Fleiss für die Gruppe A (präoperative Aufnahmen) war für die Weißlichtendoskopie 0,661, für die NBI-Endoskopie 0,849.

Des Weiteren wurden die Urteile der Bewerter für die Weißlicht- und NBI-Bilder paarweise verglichen und der Kappa-Wert nach Cohen berechnet. Es zeigte sich dabei eine sehr hohe Übereinstimmung zwischen Bewerter 1 und 2 in Weißlicht und NBI. Im NBI-Modus war die Übereinstimmung der Ergebnisse für alle Bewerterpaare höher im Vergleich zum Weißlicht-Modus. Die berechneten Kappa-Werte werden in Tabelle 15 aufgezeichnet.

Tabelle 15 Inter-Rater-Reliabilität: Kappa-Wert nach Cohen nach Vergleich von Bewerterpaaren im Weißlicht- vs. NBI-Modus für die präoperativen Bilder

Gruppe A – präoperative Aufnahmen				
Bewerterpaare im Vergleich	Kappa nach Cohen			
	WL	Standard-abweichung	NBI	Standard-abweichung
Bewerter 1 – Bewerter 2	0,810	0,053	0,985	0,015
Bewerter 1 – Bewerter 3	0,580	0,076	0,775	0,055
Bewerter 2 – Bewerter 3	0,580	0,076	0,791	0,053

Die Ergebnisse der Inter-Rater-Reliabilität bei Weißlicht und NBI wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test miteinander verglichen. Der Kappa-Wert nach Cohen war bei NBI höher als bei Weißlicht, was wie schon erwähnt für eine höhere

Übereinstimmung der Bewerter bei den NBI-Bildern sprach. Dieser Unterschied war hochsignifikant ($p=0,008$).

3.1.11 Intra-Rater-Reliabilität

Durch die erneute Auswertung (zweite Auswertungsrunde) zufällig ausgewählter Bilder konnte die Intra-Rater-Reliabilität für jeden Bewerter berechnet werden. In der Tabelle 16 werden die Anzahl der doppelt ausgewerteten Bilder sowie die Kappa-Werte für jeden Bewerter präsentiert.

Tabelle 16 Intra-Rater-Reliabilität: Kappa-Wert nach Cohen und Standardabweichung für jeden Bewerter im Weißlicht- und NBI- Modus für die präoperativen Bilder

Gruppe A - präoperative Aufnahmen						
	WL			NBI		
	Anzahl	Kappa nach Cohen	Standardabweichung	Anzahl	Kappa nach Cohen	Standardabweichung
Bewerter 1	31	0,924	0,074	31	1,000	0,000
Bewerter 2	31	0,844	0,105	31	1,000	0,000
Bewerter 3	32	0,739	0,141	31	0,864	0,093

Die Übereinstimmung der Ergebnisse war dabei sowohl bei den Weißlicht- als auch bei den NBI-Bildern sehr hoch. Der Kappa-Wert zeigte sich sogar höher bei den NBI-Bildern bei allen drei Bewertern. Dieser Unterschied war aber nicht signifikant ($p>0,05$).

3.1.12 Einfluss von Voroperationen

Zur Berechnung des Einflusses einer Voroperation auf die korrekte Unterscheidung zwischen benignem und (prä-)malignem Befund wurden erneut Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit über alle drei Bewerter gemittelt und für die Bilder, bei denen der OP-Situs voroperiert oder nicht voroperiert war, ausgerechnet. Die Zielgrößen sowie die Signifikanz der Unterschiede werden für die Weißlichtbilder in der Tabelle 17, für die NBI-Bilder in der Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 17 Gemittelte Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit bei Weißlichtbildern von voroperierten und nicht voroperierten Läsionen

Gruppe A - präoperative Aufnahmen: Weißlicht			
	Voroperiert - WL	Nicht voroperiert - WL	Signifikanz
Gemittelte Sensitivität	63,9 %	81,9 %	0,042
Gemittelte Spezifität	95,0 %	97,8 %	0,149
Gemittelte Treffergenauigkeit	83,3 %	93,7 %	0,003

Tabelle 18 Gemittelte Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit bei NBI-Bildern von voroperierten und nicht voroperierten Läsionen

Gruppe A - präoperative Aufnahmen: NBI			
	Voroperiert - NBI	Nicht voroperiert - NBI	Signifikanz
Gemittelte Sensitivität	86,1 %	97,0 %	0,006
Gemittelte Spezifität	96,7 %	97,5 %	0,609
Gemittelte Treffergenauigkeit	83,3 %	93,7 %	0,009

3.2 Gruppe B - intraoperative Aufnahmen

3.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Der Gruppe B wurden insgesamt 144 Bilder zugeordnet. Es handelte sich dabei um 76 männliche (52,8 %) und 68 weibliche (47,2 %) Patienten mit einem mittleren Alter von 55 Jahren (22-85 Jahre alt).

3.2.2 Lokalisation der Läsionen

Die Lokalisation der jeweiligen laryngealen Läsion war bei 137 Bildern (95,1 %) die Stimmlippe, bei sechs Bildern (4,2 %) die Taschenfalte und bei einem Bild (0,7 %) die aryepiglottische Falte. Bezüglich der Seitenzuordnung handelte es sich bei 65 Biopsien (45,1 %) um die linke und bei 72 (50,0 %) um die rechte Kehlkopfseite. Die übrigen sieben Läsionen (4,9 %) stammten aus der Mittellinie.

3.2.3 Voroperationen

Aus der Aktenstudie ging hervor, dass bei 33 Läsionen (22,9 %) die Biopsiestelle voroperiert war, bei den übrigen 111 (77,1 %) nicht.

3.2.4 Histopathologische Diagnosen

Die histopathologischen Diagnosen der 144 laryngealen Läsionen für Gruppe B (intraoperative Aufnahmen) sind in Abbildung 7 aufgeführt.

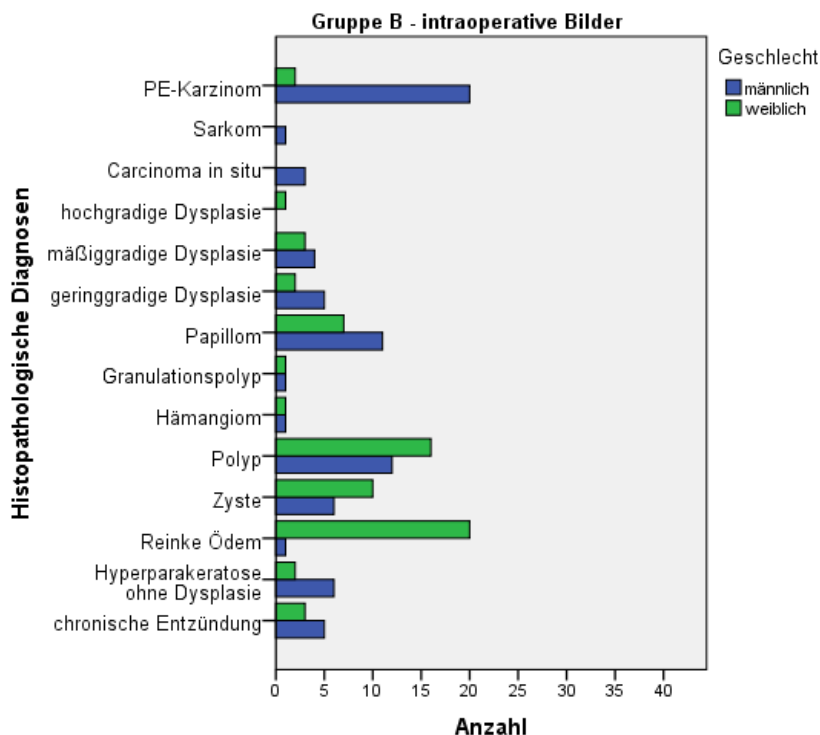


Abbildung 7 Histopathologische Diagnosen der Läsionen der Gruppe B (intraoperative Bilder), getrennt nach Geschlecht

Oben genannte Diagnosen wurden den histologischen Gruppen I-V zugeordnet. Die Anzahl an Diagnosen pro histologischer Gruppe sowie deren Prozente werden in Tabelle 19 aufgezeigt.

Tabelle 19 Absolute Anzahl und Prozentzahl histopathologischer Diagnosen pro histologischer Diagnosegruppe (I-V) für die Läsionen der Gruppe B

Histologische Gruppe	Anzahl	Prozentzahl
I	65	45,1 %
II	38	26,4 %
III	14	9,7 %
IV	4	2,8 %
V	23	16,0 %
Summe	144	100 %

3.2.5 Beurteilung der Bilder durch drei Bewerter

Die endoskopische Beurteilung der Weißlicht- und NBI-Bilder durch die drei Bewerter ergab unterschiedliche Verdachtsdiagnosen, die in den Abbildungen 4-6 aufgelistet werden. Jeder Bewerter hat insgesamt 288 Bilder (144 im Weißlicht- und 144 im NBI-Modus) in zufälliger Reihenfolge beurteilt.

Der erste Bewerter gab nach Auswertung der Weißlicht- und NBI-Bilder folgende Verdachtsdiagnosen an: Plattenepithelkarzinom, Carcinoma in situ, Papillom, Granulom, Polyp, Zyste, Reinke-Ödem, Hyperparakeratose ohne Dysplasie und chronische Entzündung.

Die genaue Anzahl der Diagnosen, getrennt nach weiblichem und männlichem Geschlecht, sind in den Diagrammen der Abbildung 8 nachzulesen.

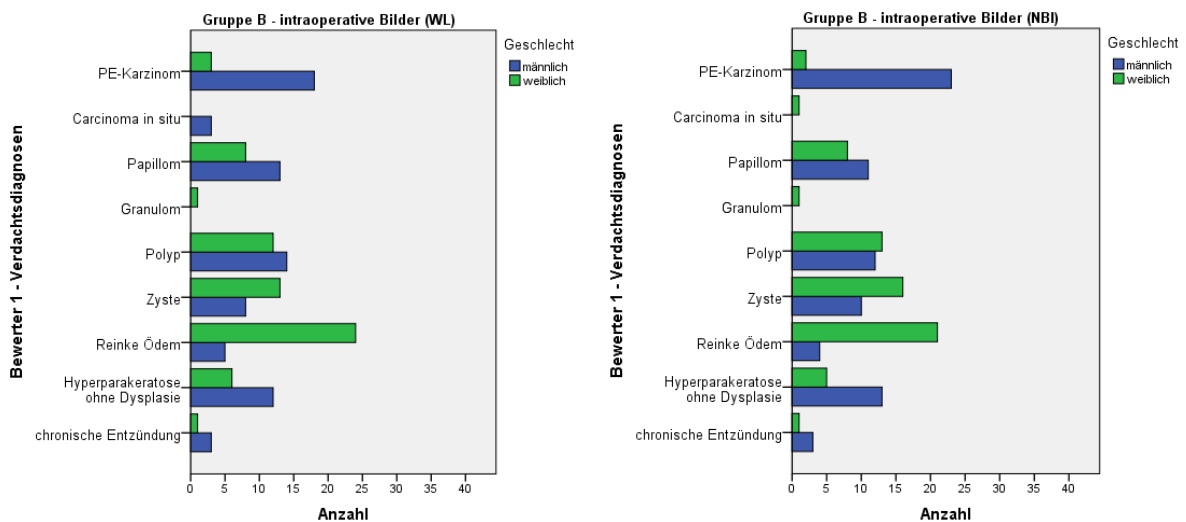


Abbildung 8 Diagramme der Verdachtsdiagnosen von Bewerter 1 nach Auswertung der WL-Bilder (links) und der NBI-Bilder (rechts) der Gruppe B (intraoperative Bilder), getrennt nach Geschlecht

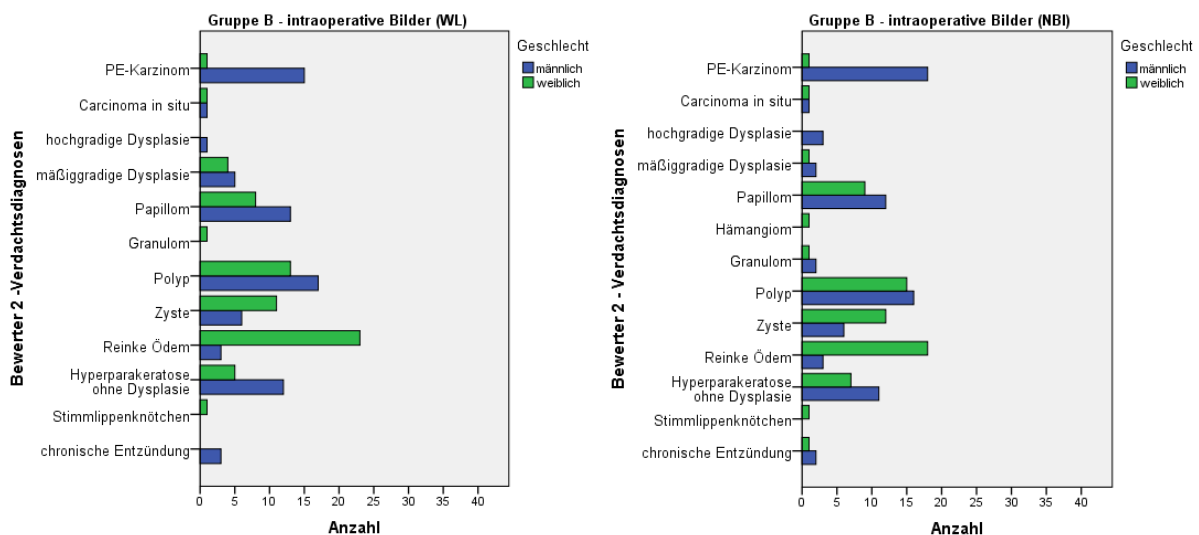


Abbildung 9 Diagramme der Verdachtsdiagnosen von Bewerter 2 nach Auswertung der WL-Bilder (links) und der NBI-Bilder (rechts) der Gruppe B (intraoperative Bilder), getrennt nach Geschlecht

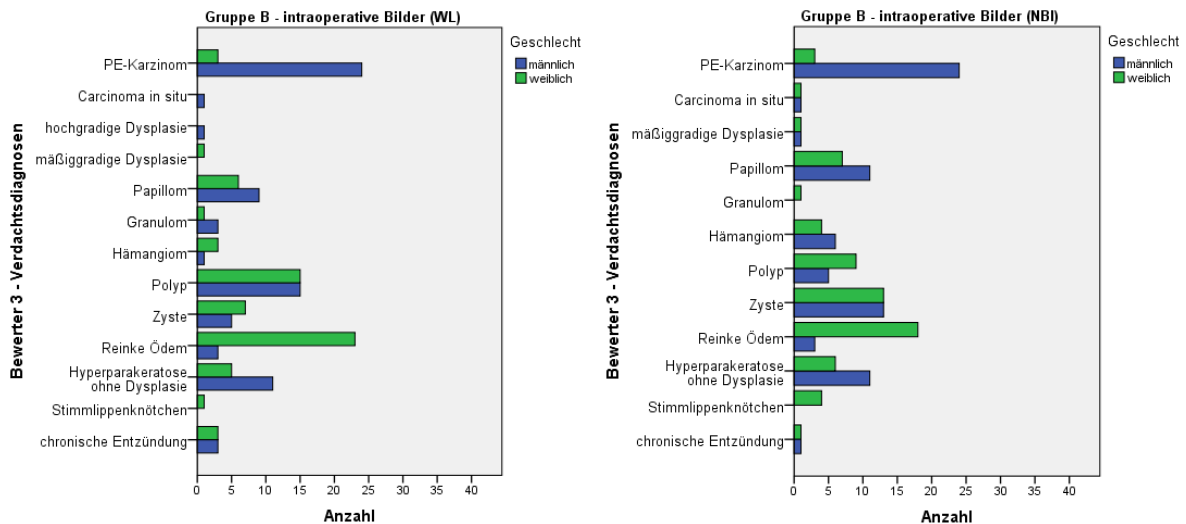


Abbildung 10 Diagramme der Verdachtsdiagnosen von Bewerter 3 nach Auswertung der WL-Bilder (links) und der NBI-Bilder (rechts) der Gruppe B (intraoperative Bilder), getrennt nach Geschlecht

Die Zuordnung der Verdachtsdiagnosen der verblindeten Bewerter in den klinischen Kategorien 1 und 2 in Abhängigkeit von den histopathologischen Diagnosen wird in den Tabellen 20–25 für die Weißlicht- und NBI-Aufnahmen aufgezeigt. Jeder Bewerter beurteilte insgesamt 288 Bilder in zufälliger Reihenfolge.

Tabelle 20 Kontingenztafel der Verdachtsdiagnosen von Bewerter 1 im Weißlicht-Modus in Relation zum histopathologischen Befund (intraoperative Bilder)

Bewerter 1 – WL			
Histopathologischer Befund	Klinische Kategorie 1 ,suspekt‘	Klinische Kategorie 2 ,nicht suspekt‘	Summe
Gruppe I, II oder III	2	115	117
Gruppe IV oder V	22	5	27
Summe	24	120	144

Tabelle 21 Kontingenztafel der Verdachtsdiagnosen von Bewerter 1 im NBI-Modus in Relation zum histopathologischen Befund (intraoperative Bilder)

Bewerter 1 – NBI			
Histopathologischer Befund	Klinische Kategorie 1 ,suspekt‘	Klinische Kategorie 2 ,nicht suspekt‘	Summe
Gruppe I, II oder III	1	116	117
Gruppe IV oder V	25	2	27
Summe	26	118	144

Tabelle 22 Kontingenztabelle der Verdachtsdiagnosen von Bewerter 2 im Weißlicht-Modus in Relation zum histopathologischen Befund (intraoperative Bilder)

Bewerter 2 – WL			
Histopathologischer Befund	Klinische Kategorie 1 ,suspekt‘	Klinische Kategorie 2 ,nicht suspekt‘	Summe
Gruppe I, II oder III	1	116	117
Gruppe IV oder V	18	9	27
Summe	19	125	144

Tabelle 23 Kontingenztabelle der Verdachtsdiagnosen von Bewerter 2 im NBI-Modus in Relation zum histopathologischen Befund (intraoperative Bilder)

Bewerter 2 – NBI			
Histopathologischer Befund	Klinische Kategorie 1 ,suspekt‘	Klinische Kategorie 2 ,nicht suspekt‘	Summe
Gruppe I, II oder III	1	116	117
Gruppe IV oder V	23	4	27
Summe	24	120	144

Tabelle 24 Kontingenztabelle der Verdachtsdiagnosen von Bewerter 3 im Weißlicht-Modus in Relation zum histopathologischen Befund (intraoperative Bilder)

Bewerter 3 – WL			
Histopathologischer Befund	Klinische Kategorie 1 ,suspekt‘	Klinische Kategorie 2 ,nicht suspekt‘	Summe
Gruppe I, II oder III	8	109	117
Gruppe IV oder V	21	6	27
Summe	29	115	144

Tabelle 25 Kontingenztabelle der Verdachtsdiagnosen von Bewerter 3 im NBI-Modus in Relation zum histopathologischen Befund (intraoperative Bilder)

Bewerter 3 – NBI			
Histopathologischer Befund	Klinische Kategorie 1 ,suspekt‘	Klinische Kategorie 2 ,nicht suspekt‘	Summe
Gruppe I, II oder III	7	110	117
Gruppe IV oder V	22	5	27
Summe	29	115	144

3.2.6 Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit für jeden Bewerter

Aus oben genannten Daten wurden Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit für jeden Bewerter im Weißlicht- und NBI-Modus berechnet. Die Ergebnisse werden in Tabelle 26 zusammenfassend aufgeführt.

Tabelle 26 Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit für jeden Bewerter im WL- und NBI-Modus für die intraoperativen Bilder (Gruppe B)

Gruppe B - intraoperative Aufnahmen			
		WL	NBI
Bewerter 1	Sensitivität	81,5 %	92,6 %
	Spezifität	98,3 %	99,1 %
	Treffergenauigkeit	95,1 %	97,9 %
Bewerter 2	Sensitivität	66,7 %	85,2 %
	Spezifität	99,1 %	99,1 %
	Treffergenauigkeit	93,0 %	96,5 %
Bewerter 3	Sensitivität	77,8 %	81,5 %
	Spezifität	93,2 %	94,0 %
	Treffergenauigkeit	90,2 %	91,7 %

3.2.7 Gemittelte Sensitivität und Spezifität

Auf Basis der Ergebnisse der Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit für jeden einzelnen Bewerter wurde die Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit über alle drei Bewerter gemittelt im Weißlicht- und NBI-Modus ausgerechnet. Diese Ergebnisse betreffen die Beurteilung von laryngealen Läsionen der Gruppe B (intraoperative Bilder) und werden in den Tabellen 27 und 28 aufgeführt.

Tabelle 27 Gemittelte Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit der Weißlichtbilder mit 95 %-Konfidenzintervall, bezogen auf die Beurteilung der Bilder der Gruppe B durch alle drei Bewerter

Gruppe B - intraoperative Aufnahmen		
WL		95 %-Konfidenzintervall (untere - obere Grenze)
Gemittelte Sensitivität	75,3 %	61,8-88,8 %
Gemittelte Spezifität	96,9 %	94,8-99,0 %
Gemittelte Treffergenauigkeit	92,8 %	89,6-96,1 %

Tabelle 28 Gemittelte Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit der NBI-Bilder mit 95 %-Konfidenzintervall, bezogen auf die Beurteilung der Bilder der Gruppe B durch alle drei Bewerter

Gruppe B - intraoperative Aufnahmen		
NBI		95 %-Konfidenzintervall (untere - obere Grenze)
Gemittelte Sensitivität	86,4 %	76,6-96,3 %
Gemittelte Spezifität	97,4 %	96,6-99,2 %
Gemittelte Treffergenauigkeit	95,4 %	93,0-97,8 %

Die Ergebnisse zeigen hier nur einen Trend zugunsten des NBI ($p=0,065$) bei der gemittelten Sensitivität und keinen signifikanten Unterschied bei der gemittelten Spezifität ($p=0,754$). Der Unterschied zugunsten des NBI bei der gemittelten Treffergenauigkeit ist fast signifikant ($p=0,052$).

3.2.8 Falsch positive Angaben

Aus den davor gelisteten Daten wurden die sogenannten Fehler 1. Art, also falsch positive Angaben analysiert. In diesen Fällen wurde nach Auswertung der Bilder die laryngeale Läsion als suspekt für Malignität (klinische Kategorie 1) eingestuft, der histopathologische Befund bestätigte jedoch den Verdacht nicht (histologische Gruppe I, II oder III).

Es wurde nachgeforscht, in welchen Fällen mindestens zwei der drei Bewerter diesen Fehler gemacht haben. Die Ergebnisse für Weißlicht und NBI werden in Tabelle 29 präsentiert.

Tabelle 29 Falsch positive Verdachtsdiagnosen nach Auswertung der WL- und NBI-Aufnahmen der Gruppe B durch drei Bewerter, sowie histopathologischer Befund und Information über Voroperationen

Gruppe B - intraoperative Aufnahmen				
ID-Nr.	Verdachtsdiagnose - WL (Bewerter 1 - Bewerter 2 - Bewerter 3)	Verdachtsdiagnose - NBI (Bewerter 1 - Bewerter 2 - Bewerter 3)	Histologische Diagnose	Voroperiert
520	Carcinoma in situ - mäßiggradige Dysplasie - Plattenepithelkarzinom	Chronische Entzündung - mäßiggradige Dysplasie - Plattenepithelkarzinom	Mäßiggradige Dysplasie	ja
611	Papillom - Plattenepithelkarzinom - Plattenepithelkarzinom	Papillom - Plattenepithelkarzinom - Papillom	Papillom	nein
710	Plattenepithelkarzinom - mäßiggradige Dysplasie - Hyperparakeratose	Plattenepithelkarzinom - Hyperparakeratose - Carcinoma in situ	Mäßiggradige Dysplasie	ja

3.2.9 Falsch negative Angaben

Analog dazu wurden die sogenannten Fehler 2. Art, also falsch negative Angaben analysiert. Es wurde nachgeforscht, in welchen Fällen mindestens zwei der drei Bewerter diesen Fehler gemacht haben. Die Ergebnisse für Weißlicht und NBI werden in der Tabelle 30 präsentiert.

Tabelle 30 Falsch negative Verdachtsdiagnosen nach Auswertung der WL- und NBI-Aufnahmen der Gruppe B durch drei Bewerter, sowie histopathologischer Befund und Information über Voroperationen

Gruppe B – intraoperative Aufnahmen				
ID-Nr.	Verdachtsdiagnose – WL (Bewerter 1 – Bewerter 2 – Bewerter 3)	Verdachtsdiagnose – NBI (Bewerter 1 – Bewerter 2 – Bewerter 3)	Histologische Diagnose	Voroperiert
029	Papillom – Plattenepithelkarzinom – Papillom	Plattenepithelkarzinom – Plattenepithelkarzinom – Plattenepithelkarzinom	Plattenepithelkarzinom pT1a	ja
429	Papillom – Hyperparakeratose – mäßiggradige Dysplasie	Papillom – Papillom – Hyperparakeratose	Plattenepithelkarzinom pT1b	ja
584	Plattenepithelkarzinom – Papillom – Granulom	Plattenepithelkarzinom – Plattenepithelkarzinom – Plattenepithelkarzinom	Plattenepithelkarzinom pT1a	nein
653	Papillom – Papillom – Papillom	Plattenepithelkarzinom – Papillom – Plattenepithelkarzinom	Carcinoma in situ	ja
656	Papillom – Papillom – Papillom	Papillom – Carcinoma in situ – Papillom	Carcinoma in situ	ja

3.2.10 Inter-Rater-Reliabilität

Die Übereinstimmung der Ergebnisse aller drei Bewerter bezüglich korrekter Unterscheidung zwischen (prä-)malignen und nicht malignen Befunden wurde zunächst mittels Berechnung des Kappa-Wertes nach Fleiss ermittelt.

Der Kappa-Wert nach Fleiss für die Gruppe B (intraoperative Aufnahmen) war für die WLE 0,700, für die NBI-Endoskopie 0,767.

Des Weiteren wurden die Ergebnisse aller Bewerter für Weißlicht und NBI paarweise verglichen und der Kappa-Wert nach Cohen berechnet. Diese Daten werden in der Tabelle 31 aufgeführt.

Tabelle 31 Inter-Rater-Reliabilität: Kappa-Wert nach Cohen nach Vergleich von Bewerterpaaren im Weißlicht- und NBI-Modus für die intraoperativen Bilder (Gruppe B)

Gruppe B – intraoperative Bilder				
Bewerterpaare im Vergleich	Kappa nach Cohen			
	WL	Standard- abweichung	NBI	Standard- abweichung
Bewerter 1 – Bewerter 2	0,700	0,084	0,855	0,058
Bewerter 1 – Bewerter 3	0,746	0,072	0,798	0,065
Bewerter 2 – Bewerter 3	0,653	0,084	0,654	0,082

Die Ergebnisse der Inter-Rater-Variabilität bei Weißlicht und NBI wurden durch den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test miteinander verglichen. Der Kappa-Wert nach Cohen war bei NBI höher als bei Weißlicht. Der Unterschied war aber für die intraoperativen Aufnahmen nicht signifikant ($p=0,648$).

3.2.11 Intra-Rater-Reliabilität

In gleicher Art und Weise wie für Gruppe A wurde zur Berechnung der Intra-Rater-Variabilität für Gruppe B der Kappa-Wert nach Cohen für Weißlicht und NBI berechnet. In der Tabelle 32 werden die Anzahl der doppelt ausgewerteten Bilder sowie die Kappa-Werte für die Weißlicht- und NBI-Aufnahmen für jeden Bewerter präsentiert.

Tabelle 32 Intra-Rater-Reliabilität: Kappa-Wert nach Cohen und Standardabweichung für jeden Bewerter im Weißlicht- und NBI-Modus für die intraoperativen Bilder

Gruppe B – intraoperative Bilder						
	WL			NBI		
	Anzahl	Kappa nach Cohen	Standardabweichung	Anzahl	Kappa nach Cohen	Standardabweichung
Bewerter 1	33	0,914	0,085	33	0,914	0,085
Bewerter 2	34	0,872	0,125	34	1,000	0,000
Bewerter 3	34	1,000	0,000	34	1,000	0,000

Die Übereinstimmung der Ergebnisse war auch in dieser Gruppe bei den Weißlicht- und bei den NBI-Bildern sehr hoch. Der Kappa-Wert zeigte sich bei Bewerter 2 sogar höher bei den NBI-Bildern. Dieser Unterschied war aber nicht signifikant ($p>0,05$). Bei den anderen zwei Bewertern war der Kappa-Wert zwischen Weißlicht und NBI unverändert.

3.2.12 Einfluss von Voroperationen

Zur Berechnung des Einflusses einer Voroperation auf die korrekte Unterscheidung zwischen benignem und (prä-)malignem Befund wurden erneut Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit über alle drei Bewerter gemittelt und für die Bilder, bei denen der OP-Situs voroperiert oder nicht voroperiert war, ausgerechnet.

Die Zielgrößen sowie die Signifikanz der Unterschiede werden für die Weißlichtbilder in der Tabelle 33, für die NBI-Bilder in Tabelle 34 dargestellt.

Tabelle 33 Gemittelte Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit bei Weißlichtbildern von voroperierten und nicht voroperierten Läsionen (Gruppe B)

Gruppe B - intraoperative Aufnahmen: Weißlicht			
	Voroperiert - WL	Nicht voroperiert - WL	<i>Signifikanz</i>
Gemittelte Sensitivität	90,7 %	98,6 %	0,009
Gemittelte Spezifität	45,8 %	87,7 %	0,001
Gemittelte Treffergenauigkeit	79,8 %	96,7 %	0,000

Tabelle 34 Gemittelte Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit bei NBI-Bildern von voroperierten und nicht voroperierten Läsionen (Gruppe B)

Gruppe B - intraoperative Aufnahmen: NBI			
	Voroperiert - NBI	Nicht voroperiert - NBI	<i>Signifikanz</i>
Gemittelte Sensitivität	94,7 %	98,2 %	0,087
Gemittelte Spezifität	70,8 %	93,0 %	0,236
Gemittelte Treffergenauigkeit	88,9 %	97,3 %	0,027

4 Diskussion

4.1 Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit von WLE und NBI

Die Sensitivität (Richtig-positiv-Rate), Spezifität (Richtig-negativ-Rate) und Treffergenauigkeit (Korrektklassifikationsrate) sind als statistische Gütekriterien bei der Beurteilung eines Klassifikators (Yerushalmy 1947, Feinstein 2002) allgemein anerkannt. In der vorliegenden Studie wurden diese Zielgrößen zur Beurteilung der endoskopischen Erkennung (prä-)maligner laryngealer Läsionen auf Weißlicht- und NBI-Bildern verwendet. Die Histologie diente in diesen Berechnungen als Goldstandard.

Die Weißlicht- und NBI-Bilder wurden drei Bewertern vorgelegt. Die Ergebnisse jedes Bewertern bezüglich Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit zeigen eine breite Varianz. Deutlich wird vor allem eine erheblich höhere Sensitivität im NBI-Modus im Vergleich zum Weißlicht. Zu einem besseren Vergleich der Modalitäten wurden diese Ergebnisse über alle drei Bewerter gemittelt. Dabei stellte sich, bezogen auf die präoperativen Bilder, ein hochsignifikanter Unterschied in der Sensitivität und Treffergenauigkeit zugunsten des NBI heraus. Die Spezifität hingegen blieb bei Weißlicht und NBI unverändert. Bezogen auf die intraoperativen Bilder zeigte sich bei der Sensitivität und Treffergenauigkeit ein Trend zugunsten des NBI. Die verbesserte Spezifität von NBI war statistisch nicht signifikant.

Da es sich bei den prä- und intraoperativen Bildern nicht um die gleichen Läsionen handelt, ist ein direkter Vergleich der berechneten Zielgrößen zwischen prä- und intraoperativen Aufnahmen nicht möglich. Folgende Anmerkungen können jedoch formuliert werden: Die Arbeitshypothese, dass NBI zur besseren Erkennung von (prä-)malignen Läsionen führen kann, ist bestätigt worden. Dieser Effekt ist bei den intraoperativen Bildern nicht so deutlich erkennbar. Eine mögliche Erklärung dafür wäre die Zusammensetzung des Patientenguts mit einer relativ niedrigen Anzahl maligner Tumore und SIN-3 Neoplasien (18,8 %). Eine weitere Erklärung wäre die hohe Qualität und Auflösung des Bildes bei den intraoperativen Weißlichtbildern, die in Narkose aufgenommen wurden, sodass eine weitere Optimierung der Beurteilung durch NBI nur bedingt möglich war. Bei den präoperativen Bildern ist dagegen die Spitze der flexiblen Optik in der Regel weiter von der Läsion entfernt, was einen negativen Einfluss auf die Qualität und Auflösung der Aufnahme hat. Interessant bleibt weiter der Fakt, dass, obwohl mehr Malignome und Präkanzerosen durch NBI

erkannt werden können, die Spezifität (Richtig-negativ-Rate) durch NBI nicht weiter verbessert werden konnte.

In den letzten Jahren wurden international ähnliche Arbeiten bezogen auf Kopf- und Hals-Tumore publiziert. Deren Ziel war auch die Berechnung statistischer Gütekriterien für die Erkennung (prä-)maligner Befunde mittels NBI und Weißlicht. Die Histologie diente auch in den meisten dieser Studien als Goldstandard. In der ersten publizierten Arbeit mit relativ großen Fallzahlen (n=35) über NBI in der Laryngologie berichteten Watanabe et al. (2009) von einer Sensitivität von 91,3 % und einer Spezifität von 91,6 %. Es ging dabei um die Differenzierung zwischen malignen (SCC und CIS) und nicht malignen Befunden in ein hochselektiertes Patientengut mit verdächtigen Läsionen bei der flexiblen weißlichtendoskopischen transnasalen Untersuchung. In einer anders konzipierten Studie versuchten Piazza et al. (2010), in einer Gruppe von 96 Patienten mit Larynxkarzinomen weitere bei der Aufnahmeuntersuchung mit Weißlicht nicht detektierte suspekte Befunde mit NBI zu erkennen. Aufgrund des Studiendesigns (nur suspekte Befunde wurden biopsiert) konnte die Spezifität primär nicht berechnet werden. Die Sensitivität lag im NBI-Modus ohne High-Definition-Endoskopie bei 61 %, im NBI-Modus mit High-Definition-Endoskopie bei 98 % und im Weißlicht-Modus mit High-Definition-Endoskopie bei 33 %.

Auch Ni et al. (2011) publizierten vergleichbar gute Ergebnisse für NBI versus Weißlicht (Sensitivität 88,9 % für NBI, 68,9 % für WL, Spezifität 93,2 % für NBI, 89,8 % für WL) in der endoskopischen Detektion von Karzinomen und CIS des Larynx unter unterschiedlichen laryngealen Läsionen (45 maligne, 59 nicht-maligne). Die verbesserte Sensitivität mittels NBI war statistisch signifikant. Die Untersuchungen erfolgten transnasal bei 85 Patienten mit einem flexiblen Bronchoskop mit hoher Auflösung (High Definition). Bertino et al. (2015) berichten in deren Arbeit über 217 untersuchte Fälle von einer Sensitivität im NBI-Modus von 98,1 % im Vergleich zu 98,7 % bei Weißlicht. Dabei zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Spezifität im NBI-Modus (56,0 % bei NBI versus 3,3 % bei WL). Das Patientengut war hier auch hochselektiert und beinhaltete Patienten mit bekanntem Verdacht auf eine maligne oder prä-maligne Läsion. Der auffallend niedrige Wert der Spezifität bei Weißlicht in dieser Studie habe methodologische Gründe, wie die Autoren berichten. Weiter handelt es sich in dieser Arbeit nicht ausschließlich um laryngeale Läsionen, da ca. 13,5 % der Befunde aus hypopharyngealen Bereichen stammten. Kraft et al. (2016) haben 205 präoperative Bilder von laryngealen Läsionen evaluiert und berichteten

von einer verbesserten Sensitivität von 97 % bei WLE und NBI zusammen im Vergleich zu 79 % bei WLE allein. Die Spezifität von 96 % bei WLE und NBI zusammen zeigte sich eher vergleichbar zur Spezifität von 95 % bei WLE allein. Da sowohl benigne als auch (prä-)maligne Läsionen in die Studie eingeschlossen wurden, wird eine mögliche Verzerrung durch Selektion von suspekten Befunden allein deutlich verringert. Die Untersuchungen erfolgten auch in dieser Studie transnasal mit einem flexiblen Endoskop.

Die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppen belegen die Hypothese, dass NBI eine hohe Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit bei der Erkennung (prä-)maligner laryngealer Befunde besitzt. Die berechneten Werte sind in vielen Fällen statistisch signifikant besser als die der WLE. Diese basieren jedoch meistens auf der Beurteilung von laryngealen Befunden durch einen einzigen Bewerter, der oft eine lange klinisch-operative Erfahrung in der Laryngologie besitzt. Das ist ein möglicher Verzerrungsfaktor (Bias), der die Ergebnisse mitbeeinflusst. Dippold et al. (2017) dagegen lassen 20 Bewerter laryngeale Läsionen beurteilen. Das Patientenkollektiv ist jedoch von der Anzahl her begrenzt (n=29) und die Studie basiert hauptsächlich auf der korrekten Klassifizierung benigner Befunde. Auch Shoffel-Havakuk et al. (2017) lassen sechs Bewerter laryngeale Läsionen beurteilen, wobei das Patientengut jedoch hochselektiv (nur suspekte Befunde) und von der Anzahl her klein (n=46) einzuschätzen ist. Eine weitere methodische Schwäche vieler publizierter Studien ist, dass keine benignen Befunde als ausreichende Kontrollgruppe einbezogen werden. Schließlich wird in kaum einer der oben genannten Arbeiten auf die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse mittels Berechnung der Inter- und Intra-Rater-Reliabilität geprüft.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung stimmen im Allgemeinen mit den publizierten Daten überein. Darüber hinaus handelt es sich dabei um die Beurteilung ausschließlich laryngealer Läsionen durch drei unabhängige Bewerter. Die laryngealen Läsionen betreffen das gesamte Spektrum der möglichen histopathologischen Diagnosen. Auch wurde in dieser Arbeit auf die Reproduzierbarkeit des Urteils jedes Bewerter geprüft, was die Relevanz der Ergebnisse erhöht und mögliche Verzerrungen vermindert.

4.2 Falsch klassifizierte Befunde

Die Problematik der falsch klassifizierten Befunde stellt einen wichtigen Parameter in der Beurteilung jeder diagnostischen Modalität dar. Zum einen sind die Angaben der Bewerter, sowohl bei der WLE als auch beim NBI, untersucherabhängig. Zum anderen werden heutzutage, in der Ära der organerhaltenden Chirurgie, immer mehr Biopsien durchgeführt (Lim et al. 2016). Daher ist eine hohe Anzahl falsch positiver Befunde zu vermeiden, da sie zu vielen unnötigen Biopsien führen kann. Auch falsch negative Befunde sind zu vermeiden, da sie häufig den Zeitpunkt der Diagnosestellung verzögern und die Prognose verschlechtern.

In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zu den Gründen, die zu Verwechslungen in der endoskopischen Beurteilung einer Läsion führen können. In einer der ersten Publikationen über NBI in der Laryngologie berichten Watanabe et al. (2009) über zwei falsch negative und ein falsch positives Ergebnis. Die falsch negativen Ergebnisse waren histologisch ein Plattenepithelkarzinom und ein Carcinoma in situ. Die pathologischen Gefäßveränderungen sowie die Raumforderungen an sich waren in beiden Fällen von einer dicken Schicht aus Keratin maskiert. Das falsch positive Ergebnis zeigte sich histologisch als Plattenepithelpapillom (Watanabe et al. 2009). Auch Kraft et al. (2016) berichten von 14 falsch negativen (hochgradige Dysplasien bis invasive Karzinome) und fünf falsch positiven Ergebnissen (geringgradige Dysplasie, chronische Laryngitis, Exulzeration, Hyperkeratose, Plattenepithelpapillom).

Im Gegensatz zu den meisten Autoren berichten Qi et al. (2014) von nur zwei falsch klassifizierten Befunden nach Beurteilung von 1153 laryngealen Läsionen. Das Patientengut beinhaltet sowohl benigne als auch maligne und prä-maligne Läsionen. Diese Ergebnisse waren jedoch in keiner anderen Arbeit reproduzierbar.

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Weißlicht- und NBI-Bilder von drei Bewertern beurteilt. Die Fälle, bei denen mindestens zwei von drei Bewertern im WL- und/ oder NBI-Modus eine falsche Diagnose hinsichtlich der Malignität gestellt haben, wurden dokumentiert (siehe Tabellen 13, 14 und 29, 30).

Bei den präoperativen Aufnahmen handelte es sich um nur ein falsch positives Ergebnis, bei dem sowohl im Weißlicht- als auch im NBI-Modus eine mäßiggradige Dysplasie fälschlicherweise als Karzinom klassifiziert wurde. Auf den Bildern fiel eine ausgeprägte hyperkeratotische Ablagerung auf. Bei den intraoperativen Aufnahmen wurden drei solcher Fälle dokumentiert. In zwei dieser Fälle wurden die

Befunde mit Weißlicht fälschlicherweise als (prä-)maligne klassifiziert, mit NBI dagegen war die Klassifizierung korrekt. Histologisch handelte es sich um eine mäßiggradige Dysplasie und um ein Plattenepithelpapillom. Beim dritten Fall wurde mit NBI falsch klassifiziert, mit Weißlicht dagegen richtig. Histologisch handelte es sich um eine mäßiggradige Dysplasie.

Es konnten weiter einige falsch negative Ergebnisse dokumentiert werden. In der präoperativen Gruppe wurde in fünf Fällen mit Weißlicht kein Malignitätsverdacht gestellt, obwohl es sich bei diesen um Karzinome und eine hochgradige Dysplasie handelte. Die NBI-gestützte Auswertung führte dagegen zur korrekten Klassifizierung. In einem letzten Fall wurde sowohl im Weißlicht- als auch im NBI-Modus eine hochgradige Dysplasie als Papillom verkannt. In der intraoperativen Gruppe konnten drei Fälle dokumentiert werden, die mittels NBI als Karzinome und mittels Weißlicht als nicht maligne klassifiziert wurden. In zwei weiteren Fällen wurden sowohl im Weißlicht- als auch im NBI-Modus ein Carcinoma in situ und ein Karzinom nicht erkannt.

Wie diese Fälle zeigen, bestehen in der Regel bei der bildendoskopischen Auswertung von Läsionen keine Schwierigkeiten beim Erkennen der meisten benignen Läsionen oder fortgeschrittener Karzinome. Es handelt sich vor allem um Frühkarzinome, hochgradige Dysplasien und das Carcinoma in situ, die die endoskopische Diagnostik deutlich erschweren. Dabei maskiert oft eine hyperkeratotische Ablagerung die eigentliche Läsion (Umbrella-Effekt). In der Literatur werden dazu Lösungsansätze angegeben. Der Untersucher sollte sich in solchen Fällen an den Rändern der Läsion und auf die benachbarten Bereiche konzentrieren. Dort sind oft pathologische Gefäßveränderungen zu finden, die die endoskopische Diagnostik erleichtern (Watanabe et al. 2009, Kraft et al. 2016).

Eine Überdiagnose maligner Befunde im NBI-Modus aufgrund der hohen Kontrastierung und veränderten Farbdarstellung konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht beobachtet werden. Diesbezüglich haben andere Autoren bei NBI eine deutliche Lernkurve nachweisen können. So wurde in anderen Arbeiten die Anzahl falsch positiver Befunde im Verlauf deutlich reduziert (Piazza et al. 2012). In dieser Studie konnten sich die Bewerter mit der NBI-Technik im Rahmen einer Schulung, die konkrete Beispiele beinhaltete, vertraut machen. Der Einfluss einer möglichen Lernkurve wurde nicht weiter erforscht.

Die Auswertung falsch klassifizierter Befunde konnte weiter zeigen, dass die Unterscheidung von Papillomen und papillären Karzinomen vereinzelt schwierig sein

kann. Das ist auch von anderen Autoren berichtet worden (Lukes et al. 2014, Kraft et al. 2016). Die Problematik besteht vor allem bei niedriger Bildauflösung oder schlechter Beleuchtungssituation. In der Regel ist die genaue Betrachtung der Morphologie der Papillen und der Gefäße wegweisend. Als typischer Befund bei der Papillomatose gelten die perpendikulären Gefäße, die sich entlang einer zentralen Achse in jeder einzelnen Papille entwickeln („central-axis capillaries“) (Lukes et al. 2014, Davaris et al. 2017). Auch die Vernarbung des Gebietes nach früheren Operationen oder postradiogene Veränderungen sollen weitere Faktoren darstellen, die die endoskopische Diagnostik beeinflussen können (Zabrodsky et al. 2014, Kothe et al. 2006, Davaris et al. 2017). Insgesamt hat NBI sowohl in dieser Arbeit als auch in der Literatur, im Vergleich zum Weißlicht, zu einer geringeren Anzahl falsch klassifizierter Befunde geführt und damit – auch in dieser Hinsicht – die Diagnostik verbessert.

4.3 Intra- und Inter-Rater-Reliabilität

Auf die Problematik der fehlenden Prüfung der Reproduzierbarkeit der Bewerterurteile in publizierten Studien wurde bereits eingegangen. Die Reliabilität (reliability oder agreement) als wichtiges Maß der Güte einer Methode kann Hinweise über die Abhängigkeit eines Urteils vom Betrachter geben. Eine Kontrolle der Intra-Rater-Reliabilität durch wiederholte Beurteilung von Befunden durch denselben Bewerter ist in jeder Studie mit dem Ziel der Berechnung von Sensitivität und Spezifität wünschenswert (Feinstein 2002).

Nichtsdestotrotz fehlen solche Berechnungen aus den publizierten Ergebnissen der meisten Studien. Zwakenberg et al. (2016) ließen malignitätsverdächtige Befunde (n=100) in Weißlichtaufnahmen und in Aufnahmen im NBI- und Weißlicht-Modus zusammen von mehreren Bewertern mit unterschiedlicher Erfahrung beurteilen. Das Patientengut beinhaltete sowohl laryngeale (zu 81 %) als auch oro- und hypopharyngeale Befunde. Es konnte bewiesen werden, dass die Inter- und Intra-Rater-Reliabilität durch den zusätzlichen Einsatz von NBI erhöht wird. Auch Unterschiede, basierend auf der klinischen Erfahrung der Bewerter, konnten aufgezeigt werden. Es wurde jedoch gemäß Studiendesign nicht auf die Korrektheit der Bewertungen eingegangen.

Die vorliegenden Ergebnisse bezüglich der Intra-Rater-Reliabilität in Kombination zur Sensitivität und Spezifität sind die ersten publizierten Ergebnisse einer solchen

Studie in der Laryngologie. Es wird angemerkt, dass eine hohe Übereinstimmung im Sinne eines hohen Kappa-Wertes kein Maß für einen hohen Anteil richtiger Antworten ist. Diese Ergebnisse haben jedoch in Kombination mit einer hohen Treffergenauigkeit beziehungsweise Sensitivität und Spezifität eine besondere Bedeutung.

Für die Berechnungen der Intra-Rater-Reliabilität wurde ein repräsentativer Anteil (65 von 314) aller Weißlicht- und NBI-Bilder durch alle drei Bewerter erneut beurteilt. Es wurde dabei auf eine ausgewogene Verteilung maligner und benigner Befunde geachtet. Auch hier wurden die Angaben für die Statistik als binär erachtet, sodass die Bezeichnung einer Läsion als endoskopisch suspekt für Malignität oder nicht ausgewertet wurde. Nach statistischer Auswertung der Daten konnte in beiden Gruppen (prä- und intraoperative Befunde), sowohl bei Weißlicht als auch bei NBI, eine sehr hohe Übereinstimmung der Urteile (hohes Kappa) nachgewiesen werden. Der Kappa-Wert war in einigen Fällen bei NBI höher im Vergleich zu Weißlicht, jedoch ohne eine statistische Signifikanz. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass durch beide Modalitäten bei wiederholten Beurteilungen die gleiche Wertung erfolgt.

Die Inter-Rater-Reliabilität wurde in der vorliegenden Arbeit mithilfe der Kappa-Statistik berechnet. Hierbei wurden die binären Urteile (suspekt für Malignität oder nicht) aller drei Bewerter zusammen mittels Kappa nach Fleiss und dann paarweise mittels Kappa nach Cohen auf Übereinstimmung geprüft. Der berechnete Kappa-Wert war bei den NBI-Bildern stets höher als bei den Weißlicht-Bildern. Dieser Unterschied war bei den präoperativen Aufnahmen hochsignifikant, bei den intraoperativen nicht signifikant. Hier lässt sich vermuten, dass bei der hohen Auflösung der intraoperativen Bilder der Zugewinn der NBI-Technik bezüglich Inter-Rater-Reliabilität eher begrenzt ist. Insgesamt zeigten sich die Kappa-Werte sehr hoch, sowohl bei den Weißlicht- als auch bei den NBI-Bildern.

Wie bereits erwähnt, ist die Kappa-Statistik besonders interessant in Kombination mit den hohen Werten der Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit zu betrachten. Die Daten weisen darauf hin, dass die statistisch signifikante Überlegenheit der Beurteilung von laryngealen Läsionen durch NBI, zumindest bei den präoperativen Bildern, unabhängiger vom Bewerter ist, als die Beurteilung mit Weißlicht.

4.4 Einfluss von Voroperationen - Narbenbildung

Eine Reihe von Patienten mit laryngealen Läsionen wurde schon einmal oder mehrmals zuvor am Kehlkopf operiert. Oft betreffen diese Voroperationen die gleiche Lokalisation, in der die neue laryngeale Läsion entsteht. Das ist besonders häufig bei Patienten mit Plattenepithelpapillomen festzustellen, die oft Rezidive erleiden und erneut operiert werden müssen. Das Risiko der Narbenbildung ist dabei besonders hoch (Andratschke et al. 2008). Von Reoperationen bei Rezidiven sind auch häufig Tumorpatienten beziehungsweise Patienten mit Präkanzerosen betroffen (König et al. 2006, Dispenza et al. 2012).

Die Pathophysiologie der Narbenbildung ist in den letzten Jahren, vor allem am Tiermodell, gut erforscht worden. So ist bekannt, dass ausgeprägte Veränderungen in der Lamina propria und im Epithel stattfinden. Ein Teil dieser Veränderungen führt im Verlauf zu chronischen strukturellen Alterationen (Bless et al. 2010, Friedrich et al. 2013). In der Literatur gibt es aber kaum Hinweise zum Einfluss von Voroperationen und der Narbenbildung auf die richtige Erkennung und Klassifizierung laryngealer Befunde.

In der vorliegenden Arbeit wurde die über alle drei Bewerter gemittelte Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit für die Untergruppe der voroperierten und nicht voroperierten Patienten erneut berechnet. Bei den präoperativen Aufnahmen konnten bei der Sensitivität und Treffergenauigkeit sowohl bei Weißlicht als auch bei NBI hochsignifikante Unterschiede nachgewiesen werden. Diese Unterschiede traten zugunsten der nicht voroperierten Patienten auf, bei denen die Sensitivität und Treffergenauigkeit signifikant schlechter war. Bei den intraoperativen Aufnahmen zeigte sich das gleiche Phänomen für die Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit bei Weißlicht. Bei NBI dagegen war lediglich der Unterschied der gemittelten Treffergenauigkeit signifikant, auch hier zugunsten der nicht voroperierten Patienten.

Diese Ergebnisse sollten trotzdem mit Vorsicht interpretiert werden. Es wird deutlich, dass Voroperationen, die definitionsgemäß zu strukturellen Alterationen der epithelialen Struktur und Gefäßarchitektur führen, die optische Diagnostik erschweren. NBI scheint diese diagnostische Schwierigkeit in vielen Fällen zu überwinden, sodass die Untergruppen der voroperierten und nicht voroperierten sich nicht relevant unterscheiden. Die kleine Anzahl an Läsionen in manchen Untergruppen reduziert jedoch die Verlässlichkeit solcher Schlussfolgerungen.

Andere Vernarbungsursachen werden, bis auf die Voroperationen, nicht berücksichtigt. Weitere Studien könnten den Effekt der Narbenbildung zukünftig in detaillierter Art und Weise untersuchen.

4.5 Neoangiogenese, chronische Entzündung und Tumorentwicklung

Die geschätzte Überlegenheit von NBI bei der Beurteilung der Schleimhaut ist laut Literatur größtenteils auf die optimierte Kontrastierung der pathologischen Läsionen und der oberflächlichen Gefäßformationen zurückzuführen. Es gibt genug Evidenz, dass die Ausbildung neuer Gefäße einen Meilenstein der Tumorentwicklung darstellt (Hanahan et al. 2011).

Die Formation neuer Gefäße oder Neoangiogenese ist erforderlich für die Versorgung von Tumoren mit Sauerstoff und Nährstoffen sowie für das Abtransportieren deren metabolischer Produkte. In den frühen Phasen der Tumorentwicklung sind vorbestehende Gefäße zwar in der Lage, diese Aufgabe zu übernehmen, im Verlauf kommt es jedoch zur Formation neuer Tumorgefäße ('angiogenic switch' und Neoangiogenese). Voraussetzung dafür ist die Bioverfügbarkeit pro-angiogener Faktoren wie der VEGF (vascular endothelial growth factor) (Baeriswyl et al. 2009, Hanahan et al. 1996). Diese neu geformten Gefäße (Neo-Gefäße) weisen eine irreguläre Struktur auf und bilden abnorme Gefäßnetzwerke.

In mehreren publizierten Studien wurde gezeigt, dass die Analyse der Gefäßdichte im Tumor und die Expression angiogener Marker, wie beispielsweise der v.-Willebrand-Faktor (Faktor VIII), CD31, CD34 und CD105 (Endoglin), eine prognostische Bedeutung für unterschiedliche Tumorentitäten besitzen (Sharma et al. 2005, Hanahan et al. 2011). Die prognostische Bedeutung pro-angiogener Faktoren wurde auch in Studien zum Larynxkarzinom belegt (Lionello et al. 2012). Auch bei Präkanzerosen sind analoge Ergebnisse publiziert worden (Rodrigo et al. 2012).

Kleinsasser beschrieb erstmalig veränderte Kapillaren bei präkanzerösen und kanzerösen Stimmlippenläsionen (Kleinsasser 1962). Nakai et al. (1991) untersuchten die Mikrovaskulatur des Larynx in elektronmikroskopischen Studien am Tiermodell. Es wurde festgestellt, dass Stimmlippengefäße entlang der Stimmlippe mit wenigen Anastomosen und geringer Verästelung durchlaufen. In der

Studie von Kuś et al. wurden Kapillargefäße beim Larynxkarzinom mit dem Elektronenmikroskop untersucht. Es wurden unterschiedliche Gefäßpathologien, ausgehend von blind endenden distal erweiterten Röhrrchen bis hin zu Gefäßschlingen mit starker Verwindung und zusätzlichen Biegungen, festgestellt (Kuś et al. 1981).

In der pathologisch-anatomischen Arbeit von Laitakari wurde eine Zunahme der Gefäßanzahl bei laryngealen Dysplasien im Vergleich zum gesunden laryngealen Gewebe festgestellt. In der Gruppe der hochgradigen Dysplasie waren eine Zunahme der Gefäßdicke sowie eine sichtbare Verästelung nachweisbar. Die Irregularität im Gefäßverlauf und in dessen Morphologie wurde mit malignen Tumoren assoziiert. Die Verteilung der Gefäße und das vaskuläre Muster konnten in dieser Arbeit mit dem Differenzierungsgrad des Larynxkarzinoms korreliert werden (Laitakari 2004).

Interessanterweise wurden pathologische Gefäßcharakteristika wie die Zunahme der Gefäßanzahl und deren Größe schon vor der malignen Malformation beobachtet (Laitakari 2004). Popov et al. (2015) konnten in einer pathologisch-anatomischen Arbeit die Dichte der laryngealen Kapillaren mit der Präsenz einer Metastasierung assoziieren.

Diese Erkenntnisse stützen die Hypothese, dass die Betrachtung und Auswertung von pathologischen Gefäßmustern hilfreich bei der Differenzierung zwischen malignem und nicht malignem Gewebe sein kann. Voraussetzung dafür ist die gute optische Darstellung der oberflächlichen Gefäße. Diese wird zum einen durch die technologische Entwicklung mit immer höheren Auflösungsmöglichkeiten (High Definition, 4K), zum anderen durch das Hervorheben und die höhere Kontrastierung der Gefäße mittels optischer Darstellung des endoskopischen Bildes in neueren optischen Modalitäten, wie dem Narrow Band Imaging, erreicht.

Die chronische Entzündung ist ein weiterer Parameter, der beachtet werden soll. Zum einen ist die Assoziation chronischer Entzündung und Entwicklung maligner Tumoren in mehreren Studien, unter anderem bei Kopf-Hals-Tumoren, belegt worden. Mehrere Zytokine und inflammationsassoziierte Proteine wie Interleukin 1 β spielen dabei eine wichtige Rolle. Die genauen molekularen und immunologischen Mechanismen bleiben bisher ungeklärt (Aggarwal et al. 2014). Zum anderen soll jedoch die Präsenz einer reinen chronischen Entzündung vom Tumorgeschehen abgegrenzt werden. Die Präsenz entzündungsassoziiierter Charakteristika in malignen Läsionen kann in dieser Hinsicht die Differenzierung zwischen einer lokalen Entzündung und einer Präkanzerose oder einem Frühkarzinom erschweren.

4.6 Indikatoren laryngealer Malignität

Alle erwähnten Parameter sollen bei der endoskopischen Diagnostik berücksichtigt werden. Die genauen optischen Charakteristika vieler benigner oder maligner Läsionen sind dem Hals-Nasen-Ohren-Arzt bekannt. In vielen Fällen zeigt sich aber die Information aus der endoskopischen Diagnostik nicht ausreichend für eine präzise Diagnosestellung. Viel mehr gibt es für die makroskopische Erkennung einer malignen Läsion im endoskopischen Bild bisher keine sicheren Malignitätskriterien. Diese beruhen häufig auf der Erfahrung des Untersuchers und der Erkennung von Indikatoren, die mit der Raumforderung, dem benachbarten Epithel und den lokalen Gefäßveränderungen zusammenhängen. Bei Malignitätsverdacht ist auf jeden Fall eine Biopsie indiziert, um die Diagnose zu bestätigen. Um unnötige Operationen zu vermeiden und die Indikation zur Operation so früh wie möglich zu stellen, sind zuverlässige makroskopische Malignitätskriterien wünschenswert (Davaris et al. 2017).

In der publizierten Literatur gibt es diesbezüglich empirische Daten, die die Laryngologie betreffen. Watanabe et al. (2009) schlagen das Aufsuchen eines demarkierten bräunlichen Areals mit in der Läsion verstreuten braunen Punkten vor. Muto et al. (2010) benutzten in einer prospektiven Studie mit Ösophagus- und Kopf-Hals-Karzinomen die demarkierten bräunlichen Areale und das irreguläre Gefäßmuster als Indikator für Malignität. Die Beobachtung dieser bräunlichen Areale basiert jedoch auf älteren endoskopischen Bildern, die aus heutiger Sicht eine eher mäßige Qualität besitzen.

Ni et al. übertrugen (2011) eine optische Klassifikation ösophagealer Schleimhautgefäßmuster auf den Larynx. Die terminalen Kapillaren unterhalb des Epithels wurden IPCL (intraepithelial papillary capillary loops) genannt und die Erkennung bestimmter Muster mit der histologischen Diagnose assoziiert. Der Typ V des IPCL in unterschiedlichen Ausprägungen (Va-c) soll typisch für eine hochgradige Dysplasie, ein Carcinoma in situ oder ein Plattenepithelkarzinom sein. Ein IPCL-Gefäßmuster vom Typ II oder III ist laut Autoren typisch für narbiges oder entzündetes Gewebe.

Piazza et al. (2010) und Kraft et al. (2016) benutzen die Malignitätsindikatoren von Watanabe et al. in der NBI-Diagnostik, suchen zusätzlich eine Irregularität der Oberfläche der Läsion, submuköse Gefäße, die sich transversal zu der Läsion zeigen,

und afferente hypertrophe Gefäße, die sich in Gefäß-Loops (Schleifen) aufteilen oder plötzlich verschwinden. Auch Zwakenberg et al. (2016) benutzen das demarkierte bräunliche Areal mit den braunen, in der Läsion verstreuten Punkten als Malignitätsindikator. Die Problematik der größtenteils subjektiven Einschätzung wird weiterhin von mehreren Autoren thematisiert (Bertino et al. 2015, Zwakenberg et al. 2016).

Voigt-Zimmermann et al. (2014a) und Arens et al. (2015) entwickelten eine detaillierte Klassifizierung physiologischer und pathologischer Gefäßveränderungen der Stimmlippen nach Auswertung multipler, oft untereinander überschneidender Begriffe. Vor allem hat die Unterscheidung zwischen longitudinalen (horizontalen) und perpendikulären Gefäßveränderungen eine hohe klinische Relevanz, weil die letzteren überwiegend bei papillären, präkanzerösen und kanzerösen Läsionen der Stimmlippen auftreten. Die Erkennung solcher Gefäßformationen ist durch die moderne hochauflösende endoskopische Technik begünstigt und wird weiter durch Modalitäten wie das NBI deutlich erleichtert (Wong et al. 2016). So wurde in der Arbeit von Schossee et al. (2016) nachgewiesen, dass horizontale Gefäßmerkmale sich im NBI-Modus besser klassifizieren lassen. Auch andere Autoren haben gezeigt, dass die Gefäßmuster zur Klassifizierung von laryngealen Läsionen von Nutzen sein können (Turkmen et al. 2015).

Ein weiterer möglicher Ansatz ist die computerassistierte Klassifizierung von laryngealen Befunden anhand von bestimmten Algorithmen auf Basis des Gefäßmusters. Barbalata et al. (2016) und Pliske et al. (2016) publizierten diesbezüglich die ersten positiven Ergebnisse.

In einer weiteren Studie beurteilten Staníková et al. (2017) leukoplakische Läsionen der Stimmlippe (n=63) mittels NBI. Es handelte sich dabei um ein hochselektiertes Patientengut, wobei die endoskopischen Bilder anhand der Kriterien publiziert von Ni et al. (2011) und Arens et al. (2016b) ausgewertet wurden. Die Autoren berichteten von einer hohen Korrelation zwischen NBI-assistierter Evaluation und histopathologischer Befundung. Für die endoskopische Evaluation der Läsionen verwenden die Autoren den Begriff ‚optische Biopsie‘.

Bei der Charakterisierung laryngealer Läsionen unklarer Dignität schlugen Arens et al. (2016a) die endoskopische Beurteilung einer Trias bestehend aus epithelialen, vaskulären und bindegewebigen Veränderungen vor. Auf Basis der Auswertung dieser Trias auf mehreren hochauflösenden endoskopischen Bildern von laryngealen

Läsionen wurde eine Reihe von makroskopischen Indikatoren publiziert, die die Differenzialdiagnostik erleichtern sollen (siehe Tabelle 35, aus Davaris et al. 2017).

Tabelle 35 Endoskopische Merkmale epithelialer Veränderungen des Kehlkopfs (Davaris et al. 2017)

Epitheliale Tumoren	Epitheliale Veränderungen	Bindegewebige Veränderungen in der Lamina propria	Perpendikuläre Gefäßveränderungen
Papillom	Unverhornende epitheliale Verdickung	Blumenkohlartig, teilweise Niveauwechsel	Aus dem Niveau herausreichende Gefäßschleifen
Intraepitheliale Neoplasie-SIN 1	Epithelverdickung, scharf abgegrenzte homogene Leukoplakie	Normale Architektur, keine Erhabenheit	Mögliche horizontale Gefäßveränderung und Umbrella-Effekt
Intraepitheliale Neoplasie-SIN 2	Beginnende Auflösung der scharf umrissenen, abgegrenzten homogenen Leukoplakien	Normale Architektur, keine Erhabenheit	Z. T. Umbrella-Effekt und beginnende Gefäßschleifenentwicklung
Intraepitheliale Neoplasie-SIN 3	Inhomogene fleckenförmige, unscharf begrenzte Leukoplakie	Papillenförmige subepitheliale Ausstülpungen im Zusammenhang mit Entstehung von Gefäßschleifen	Punktförmige Gefäßschleifen (dots) in einer Ebene
Plattenepithelkarzinom	Epitheliale Volumenzunahme und Irregularität, Ulzeration und Infiltration des subepithelialen Bindegewebes	Irreguläre dreidimensionale Volumenzunahme	Irreguläre, chaotische Gefäßveränderung (dots) und Gefäßverdichtung, Gefäßschleifen am Rand

Die Berücksichtigung der Präsenz epithelialer Veränderungen, der Volumenzunahme durch bindegewebige Veränderungen in der Lamina propria und des Musters der perpendikulären Gefäßveränderungen kann die optische Beurteilung sowohl im prä- als auch im intraoperativen Setting deutlich erleichtern. Auch hier ist die Voraussetzung eine hochauflösende Technik und eine minimale Distanz zwischen der Optikspitze und der zu untersuchenden Läsion. NBI kann durch das Hervorheben der Gefäße und Erhöhung der Kontrastierung die epithelialen Veränderungen und die pathologischen Gefäßformationen viel besser als Weißlicht darstellen.

4.7 Intraoperative versus präoperative Aufnahmen

Die technischen Gegebenheiten waren bei den präoperativen sowie den intraoperativen Aufnahmen in dieser Arbeit unterschiedlich. Bei den präoperativen handelte es sich um Befunde, die flexibel endoskopisch transnasal aufgenommen worden waren. Eine hochauflösende Aufnahme war zu dem Zeitpunkt der Untersuchungen aus technischen Gründen nicht möglich. Ein weiteres Problem war die Entfernung zwischen laryngealer Läsion und Spitze der Optik. In einigen Fällen ist diese Entfernung aufgrund des Würgereflexes oder der mangelnden Compliance

des Patienten zu groß, um eine gute Beurteilung der Läsion zu erlauben. Für eine adäquate und genaue Beurteilung ist das Minimieren dieser Entfernung, ohne die Läsion zu berühren, zielführend (Ni et al. 2016).

Bei der intraoperativen Endoskopie war dagegen im Rahmen der vorliegenden Untersuchung eine hochauflösende Aufnahme möglich. Dabei konnten die Läsionen aus minimaler Entfernung betrachtet und detaillierte Informationen über die Veränderung des Epithels und die Muster der pathologischen Gefäßformationen erzielt werden. Dies war auch im Weißlicht-Modus möglich. Jedoch ist auch hier aufgrund der besseren Kontrastierung mit NBI von einer besseren Visualisierung dieser Veränderungen auszugehen. Weiter war das Patientengut in beiden Gruppen unterschiedlich, sodass ein direkter Vergleich der prä- mit den intraoperativen Aufnahmen aus den vorliegenden Daten nicht möglich war. De Vito et al. (2017) berichteten bei der Sensitivität und Spezifität der Karzinomdiagnostik von einer Überlegenheit der intraoperativen NBI-Endoskopie im Vergleich zur präoperativen (in-office) NBI-Endoskopie, jedoch ohne statistische Signifikanz.

4.8 Einsatz von NBI in Screeninguntersuchungen – Frühdiagnostik

Eine verspätete Diagnose des Larynxkarzinoms führt bekanntlich zu einer schlechteren Prognose aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums. Dies ist häufig bei Karzinomen der Supraglottis der Fall, da diese in vielen Fällen in den Anfangsstadien symptomlos verlaufen. Andererseits können Frühkarzinome und Präkanzerosen minimalinvasiv und funktionserhaltend behandelt werden. Teppo et al. (2009) berichten nach durchgeführter Kohortenstudie, dass eine diagnostische Verzögerung durch den behandelnden Arzt von sechs Monaten einen unabhängigen ungünstigen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben darstellt.

Der Einsatz von Screeninguntersuchungen oder Früherkennungsmaßnahmen in Risikogruppen kann prinzipiell die Inzidenz und Mortalität von Karzinomen reduzieren. Eine solche Risikogruppe könnte für Karzinome der oberen Atem- und Speisewege Männer über 40 Jahre mit erheblichem Nikotin- und Alkoholkonsum beinhalten (Ambrosch 1996). Da NBI nach den vorliegenden Ergebnissen und publizierter Literatur eine hohe Sensitivität, Spezifität und Treffsicherheit besitzt, wäre dieses Verfahren primär als Screeningverfahren geeignet. De Vito et al. (2017) konzipierten mit dieser Absicht für die Diagnostik des Larynxkarzinoms eine prospektive Studie. In einer Risikogruppe (n=381) von Patienten mit Dysphonie und/

oder Refluxbeschwerden und langjähriger Tabak- und/ oder Alkoholexposition konnten NBI-assistiert mit einer Sensitivität von 97 % und einer Spezifität von 92,5 % maligne und prä-maligne laryngeale Läsionen diagnostiziert werden. Weitere prospektive Studien sollten das Kosten-Nutzen-Verhältnis eines breiten Einsatzes der WLE, gegebenenfalls mit NBI im Screeningsetting, berechnen.

4.9 Weitere Anwendungen von NBI in der Laryngologie

In der Literatur wird von weiteren möglichen Anwendungen von NBI in der Laryngologie berichtet, deren Auswertung jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit war. So berichten beispielsweise Tateya et al. (2015) von der Möglichkeit des Voraussagens der Tumordinfiltrationstiefe beim oberflächlichen Larynxkarzinom anhand der Evaluation der Läsion mit NBI. Pan et al. (2013) benutzten NBI zur genauen Identifikation der Biopsiestelle bei der Mikrolaryngoskopie bei Patienten mit schwierigen Atemwegen. Auch Yang et al. (2017) konnten eine Überlegenheit von NBI bei der Suche nach der geeigneten Biopsiestelle nachweisen.

Andere Autoren verwenden NBI im Rahmen der onkologischen Tumornachsorge oder bei der Primumsuche im Larynx und Hypopharynx bei Karzinomen unklaren Primums (Zabrodsky et al. 2014). Auch in den Leitlinien der ELS für die Untersuchung von Patienten mit Larynxkarzinom wird der Einsatz von NBI im onkologischen Follow-up empfohlen (Simo et al. 2014). Auch Anwendungen bei der Diagnostik benigner Läsionen und insbesondere bei der Suche nach kleinen papillomatösen Läsionen werden in der Literatur beschrieben (Tjon Pian Gi et al. 2012, Dippold et al. 2017).

4.10 Methodische Stärken und Schwächen dieser Studie

Bei der Konzipierung und Durchführung der vorliegenden Arbeit wurde darauf geachtet, ausgewählte Verzerrungsfaktoren bewusst auszuschließen, um die Verlässlichkeit der Ergebnisse positiv zu beeinflussen. Aus diesem Grund erfolgte der Ausschluss des Doktoranden sowie der beteiligten Operateure von der Rolle des Bewerter. Es wurden daher drei unabhängige, dem histologischen Ergebnis verblindete Bewerter für die Beurteilung der Bilder ausgewählt. Es wurden keine histologischen Diagnosen ausgeschlossen, sodass den Bewertern Bilder aus dem

gesamten Spektrum möglicher laryngealer Veränderungen vorgelegt wurden. Weiter wurden alle Bilder in zufälliger Reihenfolge präsentiert. Bei den statistischen Berechnungen wurden die Daten der Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit durch Angaben über die Intra- und Inter-Rater-Reliabilität ergänzt, um die Wertigkeit der Ergebnisse weiter zu stärken. Auch wurden relevante Quelldaten präsentiert, beispielsweise bei den falsch klassifizierten Angaben, um die Fehldiagnosen zu dokumentieren und die möglichen Gründe zu beleuchten.

Zu den methodischen Schwächen dieser Arbeit zählen das retrospektive Design und die Auswertung statischer Bilder. Das retrospektive Design stellt stets eine Verzerrung dar, da nur ein Teil der verfügbaren Daten studienkonform sind und viele Patienten ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für die vorliegende Arbeit bei Patienten mit fehlender Weißlicht- oder NBI-Fotodokumentation. Andererseits werden im retrospektiven Design eine Reihe ethischer Schwierigkeiten umgangen. Beispielsweise werden keine unnötigen Operationen durchgeführt, um histologische Ergebnisse für die Kontrollgruppe zu generieren. Eine weitere Schwäche der Studie ist die Auswertung statischer Bilder im Gegensatz zu Videosequenzen oder anderen funktionellen Untersuchungen. Bei der Auswertung statischer Bilder fehlen wichtige Informationen über die Dynamik und Funktion der untersuchten Läsion. Für die Stimmlippenregion ist diese Information im Rahmen des diagnostischen Vorgehens von großer Bedeutung. Für andere laryngeale Areale ist es jedoch möglicherweise nicht wesentlich relevant. Andererseits ist bei der Auswertung von Bildern eine bessere Standardisierung möglich, die bei einer retrospektiven Studie sonst kaum erreichbar ist.

4.11 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen mit der Literatur überein und belegen die multiplen Vorteile des Einsatzes von NBI in der Diagnostik benigner, prämaligener und maligner laryngealer Läsionen. NBI kann nach diesen Daten wesentlich dazu beitragen, suspekte laryngeale Läsionen so früh wie möglich zu identifizieren, ohne unnötige Biopsien durchführen zu müssen. Die Einbeziehung dieser Modalität in die klinische Routine ist daher als vielversprechend zu bewerten.

Besondere Einsatzgebiete in der Zukunft sollen die Diagnostik laryngealer Präkanzerosen oder des laryngealen Frühkarzinoms, die endoskopische Erkennung von Rezidiven nach Kehlkopfchirurgischen Eingriffen oder Bestrahlung maligner laryngealer Tumore, die Bestimmung chirurgischer Grenzen intraoperativ, die Suche

nach Zweitkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich und das Screening nach Herden rezidivierender respiratorischer Papillomatose sein.

Weitere Studien sollten die konkreten Vorteile von NBI in diesen Gebieten erforschen. Ziel all dieser Bestrebungen ist die Optimierung der Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten für die Patienten.

5 Zusammenfassung

In der Diagnostik von benignen und (prä-)malignen laryngealen Läsionen ist das aktuelle Standardverfahren die Weißlichtendoskopie des Kehlkopfs. Narrow Band Imaging ist eine moderne optische Modalität zur besseren Erkennung oberflächlicher Gefäße und optimierten Kontrastierung zwischen gesundem und pathologisch verändertem Gewebe. Die vorliegende Arbeit widmete sich dem Vergleich der diagnostischen Aussagekraft beider optischer Verfahren. Basis dieser Vergleiche waren 314 endoskopische prä- und intraoperative Bilder von laryngealen Läsionen im Weißlicht- und NBI-Modus. Die Bilder wurden zwischen dem 01.01.2012 und dem 31.12.2014 in der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde in Magdeburg aufgenommen. Diese wurden von drei der jeweiligen histopathologischen Diagnose nicht in Kenntnis gesetzten HNO-Fachärzten ausgewertet. Anhand der endoskopischen Bilder wurden von ihnen Verdachtsdiagnosen gestellt. Die Sensitivität, Spezifität und Treffergenauigkeit jedes optischen Verfahrens bei der Erkennung (prä-)maligner Läsionen auf prä- und intraoperativen Bildern wurde ausgerechnet. Die Histologie diente als Goldstandard. Weiter konnten die Inter- und Intra-Rater-Reliabilität und der Einfluss von Voroperationen auf die oben genannten Parameter berechnet werden. Die Auswertung erfolgte getrennt für die prä- und intraoperativen Bilder. Für die präoperativen Bilder zeigte sich die Auswertung mit NBI hinsichtlich Sensitivität und Treffergenauigkeit signifikant besser. Die Spezifität war vergleichbar gut. Für die intraoperativen zeigte sich dabei ein Trend zugunsten des NBI ohne statistische Signifikanz. Die Inter- und Intra-Rater-Reliabilität war ebenso höher bei der Auswertung mit NBI, wobei der Unterschied bei der Inter-Rater-Reliabilität in der Gruppe mit den präoperativen Bildern signifikant war. Weiter konnte gezeigt werden, dass Voroperationen am Larynx einen relevanten Einflussfaktor bei der endoskopischen Diagnostik darstellen und dass der Einsatz von NBI in dieser Subgruppe von Vorteil sein kann. Auf die falsch klassifizierten Befunde und die Gründe einer misslungenen Zuordnung wurde näher eingegangen. Sowohl die Qualität der Aufnahmen, die Erfahrung der Bewerter und physikalische Gründe spielen dabei eine wichtige Rolle. Insgesamt führte die Auswertung der endoskopischen Bilder im NBI-Modus zu einer besseren Abgrenzung zwischen (prä-) malignen und benignen laryngealen Läsionen. Narrow Band Imaging stellte sich als valides Verfahren bei der Beurteilung suspekter laryngealer Läsionen mit erkennbaren Vorteilen gegenüber der Weißlichtendoskopie dar.

6 Literaturverzeichnis

1. Aggarwal, BB.; Sung, B.; Gupta, SC (2014): Inflammation and Cancer 816. DOI: 10.1007/978-3-0348-0837-8.
2. Ambrosch, P. (1996): Screeninguntersuchungen zur Früherkennung von Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege. In: HNO 44 (11), S. 609–611.
3. Andratschke, M.; Betz, C.; Leunig, A. (2008): Larynxpapillomatose. Ätiologie, Diagnostik und Therapie. In: HNO 56 (12), S. 1190–1196. DOI: 10.1007/s00106-008-1711-4.
4. Arens, C.; Betz, C.; Kraft, M.; Voigt-Zimmermann, S. (2016): "Narrow band imaging" zur Früherkennung epithelialer Dysplasien und mikroinvasiver Karzinome im oberen Luft-Speise-Weg. In: HNO 64 (1), S. 19–26. DOI: 10.1007/s00106-015-0108-4.
5. Arens, C.; Glanz, H.; Wönckhaus, J.; Hersemeyer, K.; Kraft, M. (2007): Histologic assessment of epithelial thickness in early laryngeal cancer or precursor lesions and its impact on endoscopic imaging. In: European archives of oto-rhino-laryngology 264 (6), S. 645–649. DOI: 10.1007/s00405-007-0246-8.
6. Arens, C.; Glanz, H.; Voigt-Zimmermann, S. (2015): Gefäßveränderungen der Stimmlippen – Teil 2. Perpendikuläre Gefäßveränderungen. In: Laryngorhinootologie 94 (11), S. 738–744. DOI: 10.1055/s-0035-1564185.
7. Arens, C.; Piazza, C.; Andrea, M.; Dikkers, FG.; Tjon Pian Gi, REA.; Voigt-Zimmermann, S.; Peretti, G. (2016): Proposal for a descriptive guideline of vascular changes in lesions of the vocal folds by the committee on endoscopic laryngeal imaging of the European Laryngological Society. In: European archives of oto-rhino-laryngology 273 (5), S. 1207–1214. DOI: 10.1007/s00405-015-3851-y.
8. Arens, C.; Vorwerk, U.; Just, T.; Betz, C. S.; Kraft, M. (2012): Fortschritte der endoskopischen Diagnostik von Dysplasien und Karzinomen des Larynx. In: HNO 60 (1), S. 44–52. DOI: 10.1007/s00106-011-2428-3.
9. Baeriswyl, V.; Christofori, G. (2009): The angiogenic switch in carcinogenesis. In: Seminars in cancer biology 19 (5), S. 329–337. DOI: 10.1016/j.semcancer.2009.05.003.
10. Barbalata, C.; Mattos, LS. (2016): Laryngeal Tumor Detection and Classification in Endoscopic Video. In: IEEE journal of biomedical and health informatics 20 (1), S. 322–332. DOI: 10.1109/JBHI.2014.2374975.
11. Barker, M.; Dort, J. C. (1991): Laryngeal examination. A comparison of mirror examination with a rigid lens system. In: The Journal of otolaryngology 20 (2), S. 100–103.
12. Bertino, G.; Cacciola, S.; Fernandes, WB., Jr; Fernandes, CM.; Occhini, A.; Tinelli, C.; Benazzo, M. (2015): Effectiveness of narrow band imaging in the detection of premalignant and malignant lesions of the larynx. Validation of a new endoscopic clinical classification. In: Head & neck 37 (2), S. 215–222. DOI: 10.1002/hed.23582.
13. Betz, CS.; Kraft, M.; Arens, C.; Schuster, M.; Pfeffer, C.; Ruhm, A.; Stepp H.; Englhard A.; Volgger V. (2016): Optische Diagnoseverfahren zur

- Tumorfrühdiagnostik im oberen Luft-Speise-Weg. Quo vadis? In: HNO 64 (1), S. 41–48. DOI: 10.1007/s00106-015-0104-8.
14. Bless, DM.; Welham, NV. (2010): Characterization of vocal fold scar formation, prophylaxis, and treatment using animal models. In: Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery 18 (6), S. 481–486. DOI: 10.1097/MOO.0b013e3283407d87.
 15. Cardesa, A.; Rudolph, P.; Mentzel, T.; Slootweg, PJ. (Hg.) (2009): Pathologie. Kopf-Hals-Region, Weichgewebstumoren, Haut. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
 16. Davaris, N.; Voigt-Zimmermann, S.; Roessner, A.; Arens, C. (2017): "Narrow band imaging" zur Beurteilung laryngealer Schleimhautläsionen. In: HNO. DOI: 10.1007/s00106-017-0336-x.
 17. Devaney, KO.; Rinaldo, A.; Zeitels, SM.; Bradley, PJ.; Ferlito, A. (2004): Laryngeal dysplasia and other epithelial changes on endoscopic biopsy. What does it all mean to the individual patient? In: ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties 66 (1), S. 1–4. DOI: 10.1159/000077225.
 18. De Vito, A.; Meccariello, G.; Vicini, C. (2017): Narrow band imaging as screening test for early detection of laryngeal cancer. A prospective study. In: Clinical otolaryngology 42 (2), S. 347–353. DOI: 10.1111/coa.12728.
 19. Dikkers, FG.; Nikkels, PG. (1995): Benign lesions of the vocal folds. Histopathology and phonotrauma. In: The Annals of otology, rhinology, and laryngology 104 (9 Pt 1), S. 698–703. DOI: 10.1177/000348949510400905.
 20. Dippold, S.; Nusseck, M.; Richter, B.; Echternach, M. (2017): The use of narrow band imaging for the detection of benign lesions of the larynx. In: European archives of oto-rhino-laryngology 274 (2), S. 919–923. DOI: 10.1007/s00405-016-4300-2.
 21. Dispenza, F.; De Stefano, A.; Marchese, D.; Martines, F.; Dispenza, C. (2012): Management of laryngeal precancerous lesions. In: Auris, nasus, larynx 39 (3), S. 280–283. DOI: 10.1016/j.anl.2011.08.002.
 22. Eckel, HE. (2012): Aktuelle Therapieoptionen bei Larynx- und Hypopharynxkarzinomen. In: HNO 60 (1), S. 6–18. DOI: 10.1007/s00106-011-2422-9.
 23. Eckel, HE.; Raunik, W.; Rogatsch, H. (2008): Laryngeale intraepitheliale Neoplasien. In: Laryngorhinootologie 87 (6), 425–38. DOI: 10.1055/s-2008-1077288.
 24. Erkal, HS.; Mendenhall, WM.; Amdur, RJ.; Villaret, DB.; Stringer, SP. (2001): Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. In: Journal of clinical oncology 19 (5), S. 1358–1362. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.5.1358.
 25. Feinstein, AR. (2002): Misguided efforts and future challenges for research on "diagnostic tests". In: Journal of epidemiology and community health 56 (5), S. 330–332.
 26. Ferlay, J.; Steliarova-Foucher, E.; Lortet-Tieulent, J.; Rosso, S.; Coebergh, JWW.; Comber, H.; Forman D.; Bray F. (2013): Cancer incidence and mortality patterns in Europe. Estimates for 40 countries in 2012. In: European journal of cancer 49 (6), S. 1374–1403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.

27. Ferlito, A.; Devaney, KO.; Woolgar, JA.; Slootweg, PJ.; Paleri, V.; Takes, RP.; Strojan P.; Bradley PJ.; Rinaldo A. (2012): Squamous epithelial changes of the larynx. Diagnosis and therapy. In: *Head & neck* 34 (12), S. 1810–1816. DOI: 10.1002/hed.21862.
28. Fleskens, S.; Slootweg, P. (2009): Grading systems in head and neck dysplasia. Their prognostic value, weaknesses and utility. In: *Head & neck oncology* 1, S. 11. DOI: 10.1186/1758-3284-1-11.
29. Friedrich, G.; Gugatschka, M. (2013): Stimmlippennarben. Pathogenese, Diagnostik, Therapie. In: *HNO* 61 (2), 94, 96–101. DOI: 10.1007/s00106-012-2510-5.
30. Gale, N.; Gnepp, DR.; Poljak, M.; Strojan, P.; Cardesa, A.; Helliwell, T.; Šifrer R.; Volavšek M.; Sandison A.; Zidar N. (2016): Laryngeal Squamous Intraepithelial Lesions. An Updated Review on Etiology, Classification, Molecular Changes, and Treatment. In: *Advances in anatomic pathology* 23 (2), S. 84–91. DOI: 10.1097/PAP.000000000000106.
31. Gale, N.; Michaels, L.; Luzar, B.; Poljak, M.; Zidar, N.; Fischinger, J.; Cardesa, A. (2009): Current review on squamous intraepithelial lesions of the larynx. In: *Histopathology* 54 (6), S. 639–656. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03111.x.
32. Gökcan, KM.; Dursun, G. (2009): Vascular lesions of the vocal fold. In: *European archives of oto-rhino-laryngology* 266 (4), S. 527–533. DOI: 10.1007/s00405-008-0792-8.
33. Gono, K. (2015): Narrow Band Imaging. Technology Basis and Research and Development History. In: *Clinical endoscopy* 48 (6), S. 476–480. DOI: 10.5946/ce.2015.48.6.476.
34. Gugatschka, M.; Kiesler, K.; Beham, A.; Rechenmacher, J.; Friedrich, G. (2008): Hyperplastic epithelial lesions of the vocal folds. Combined use of exfoliative cytology and laryngostroboscopy in differential diagnosis. In: *Archiv f. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilkunde* 265 (7), S. 797–801. DOI: 10.1007/s00405-007-0549-9.
35. Haapaniemi, A.; Koivunen, P.; Saarilahti, K.; Kinnunen, I.; Laranne, J.; Aaltonen, LM.; Närkiö M.; Lindholm P.; Grénman R.; Mäkitie A.; Atula T. (2016): Laryngeal cancer in Finland. A 5-year follow-up study of 366 patients. In: *Head & neck* 38 (1), S. 36–43. DOI: 10.1002/hed.23834.
36. Hallgren, KA. (2012): Computing Inter-Rater Reliability for Observational Data. An Overview and Tutorial. In: *Tutorials in quantitative methods for psychology* 8 (1), S. 23–34.
37. Hanahan, D.; Folkman, J. (1996): Patterns and Emerging Mechanisms of the Angiogenic Switch during Tumorigenesis. In: *Cell* 86 (3), S. 353–364. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80108-7.
38. Hanahan, D.; Weinberg, RA. (2011): Hallmarks of cancer. The next generation. In: *Cell* 144 (5), S. 646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
39. Hantzakos, A.; Remacle, M.; Dikkers, FG.; Degols, JC.; Delos, M.; Friedrich, G.; Giovanni A.; Rasmussen N. (2009): Exudative lesions of Reinke's space. A terminology proposal. In: *European archives of oto-rhino-laryngology* 266 (6), S. 869–878. DOI: 10.1007/s00405-008-0863-x.

40. Irjala, H.; Matar, N.; Remacle, M.; Georges, L. (2011): Pharyngo-laryngeal examination with the narrow band imaging technology. Early experience. In: *European archives of oto-rhino-laryngology* 268 (6), S. 801–806. DOI: 10.1007/s00405-011-1516-z.
41. Jelínek, R. (1966): Die Ausbreitung des Platten- und Flimmerepithels im Kehlkopf. In: *Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie, Otologie und ihre Grenzgebiete* 45 (1), S. 1–5.
42. Kleinsasser, O. (1962): Laryngomicroscopy (lens laryngoscopy) and its importance in the diagnosis of premorbid diseases and early forms of carcinoma of the labium vocale. In: *Archiv für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde* 180, S. 724–727.
43. Kleinsasser, O. (1963): The classification and differential diagnosis of epithelial hyperplasia of the laryngeal mucosa on the basis of histomorphological features. II. In: *Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie, Otologie und ihre Grenzgebiete* 42, S. 339–362.
44. König, O.; Bockmühl, U.; Haake, K. (2006): Glottische Larynxkarzinome. Tis, T1 und T2--Langzeitergebnisse nach Laserresektion. In: *HNO* 54 (2), S. 93–98. DOI: 10.1007/s00106-005-1281-7.
45. Kothe, C.; Fleischer, S.; Grundmann, T.; Hess, M. (2006): Flächig weiße Stimmlippen und Kapillarektasien. Spätfolgen der Bestrahlung. In: *HNO* 54 (4), S. 312–314. DOI: 10.1007/s00106-005-1364-5.
46. Kraft, M.; Fostiropoulos, K.; Gurtler, N.; Arnoux, A.; Davaris, N.; Arens, C. (2016): Value of narrow band imaging in the early diagnosis of laryngeal cancer. In: *Head & neck* 38 (1), S. 15–20. DOI: 10.1002/hed.23838.
47. Kraft, M.; Luerssen, K.; Lubatschowski, H.; Woenckhaus, J.; Schoberlein, S.; Glanz, H.; Arens, C. (2008): Schleimhautveränderungen im Kehlkopf. Prädiktionswert neuerer bildgebender Verfahren für eine histologische Diagnose. In: *HNO* 56 (6), S. 609–613. DOI: 10.1007/s00106-007-1619-4.
48. Kuś, J.; Miodoński, A.; Olszewski, E.; Tyrankiewicz, R. (1981): Morphology of arteries, veins, and capillaries in cancer of the larynx. Scanning electron-microscopical study on microcorrosion casts. In: *Journal of cancer research and clinical oncology* 100 (3), S. 271–283.
49. Kutta, H.; Knipping, S.; Claassen, H.; Paulsen, F. (2007): Update Larynx. Funktionelle Anatomie unter klinischen Gesichtspunkten: Teil II: Kehlkopfschleimhaut, Blutgefäßversorgung, Innervation, Lymphabfluss, Altersveränderungen. In: *HNO* 55 (8), 661–75; DOI: 10.1007/s00106-007-1557-1.
50. Laitakari, J. (2004): Size, shape, structure, and direction of angiogenesis in laryngeal tumour development. In: *Journal of Clinical Pathology* 57 (4), S. 394–401. DOI: 10.1136/jcp.2002.004978.
51. Landis, J. R.; Koch, GG. (1977): The measurement of observer agreement for categorical data. In: *Biometrics* 33 (1), S. 159–174.
52. Lenarz, T.; Boenninghaus, HG. (Hg.) (2012): *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. 14., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer.
53. Lim, S.; Sau, P.; Cooper, L.; McPhaden, A.; MacKenzie, K. (2016): Laryngeal biopsies. Are we doing more, and why? A decade of results. In: *The Journal of*

laryngology and otology 130 (1), S. 100–103. DOI:
10.1017/S0022215115002972.

54. Lionello, M.; Staffieri, A.; Marioni, G. (2012): Potential prognostic and therapeutic role for angiogenesis markers in laryngeal carcinoma. In: *Acta oto-laryngologica* 132 (6), S. 574–582. DOI: 10.3109/00016489.2011.652308.
55. Lopez, F.; Alvarez-Marcos, C.; Alonso-Guervos, M.; Dominguez, F.; Suarez, C.; Hermesen, MA.; Llorente, JL. (2013): From laryngeal epithelial precursor lesions to squamous carcinoma of the larynx. The role of cell cycle proteins and beta-catenin. In: *European archives of oto-rhino-laryngology* 270 (12), S. 3153–3162. DOI: 10.1007/s00405-013-2476-2.
56. Lukes, P.; Zabrodsky, M.; Lukesova, E.; Chovanec, M.; Astl, J.; Betka, JA.; Plzak, J. (2014): The role of NBI HDTV magnifying endoscopy in the prehistologic diagnosis of laryngeal papillomatosis and spinocellular cancer. In: *BioMed research international* 2014, S. 285–486. DOI: 10.1155/2014/285486.
57. Mannelli, G.; Cecconi, L.; Gallo, O. (2016): Laryngeal preneoplastic lesions and cancer. Challenging diagnosis. Qualitative literature review and meta-analysis. In: *Critical reviews in oncology/hematology* 106, S. 64–90. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.07.004.
58. Martins, RH.; Fabro, AT.; Domingues, MA.; Chi, AP.; Gregorio, EA. (2009): Is Reinke's edema a precancerous lesion? Histological and electron microscopic aspects. In: *Journal of voice* 23 (6), S. 721–725. DOI: 10.1016/j.jvoice.2008.03.001.
59. Masaki, T.; Katada, C.; Nakayama, M.; Takeda, M.; Miyamoto, S.; Seino, Y.; Koizumi W.; Tanabe S.; Horiguchi S.; Okamoto M. (2009): Narrow band imaging in the diagnosis of intra-epithelial and invasive laryngeal squamous cell carcinoma. A preliminary report of two cases. In: *Auris, nasus, larynx* 36 (6), S. 712–716. DOI: 10.1016/j.anl.2009.01.008.
60. Mor, N.; Blitzer, A. (2015): Functional Anatomy and Oncologic Barriers of the Larynx. In: *Otolaryngologic clinics of North America* 48 (4), S. 533–545. DOI: 10.1016/j.otc.2015.04.002.
61. Mozet, C.; Dietz, A. (2010): Malignome des Larynx. In: *Laryngorhinootologie* 89(5):295–315.
62. Muto, M.; Horimatsu, T.; Ezo, Y.; Morita, S.; Miyamoto, S. (2009): Improving visualization techniques by narrow band imaging and magnification endoscopy. In: *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 24(8):1333–46. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05925.x.
63. Muto, M.; Minashi, K.; Yano, T.; Saito, Y.; Oda, I.; Nonaka, S.; Omori T.; Sugiura H.; Goda K.; Kaise M.; Inoue H.; Ishikawa H.; Ochiai A.; Shimoda T.; Watanabe H.; Tajiri H.; Saito D. (2010): Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging. A multicenter randomized controlled trial. In: *Journal of clinical oncology* 28 (9), S. 1566–1572. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4680.
64. Nakai, Y.; Masutani, H.; Moriguchi, M.; Matsunaga, K.; Sugita, M. (1991): Microvascular structure of the larynx. A scanning electron microscopic study of microcorrosion casts. In: *Acta oto-laryngologica. Supplementum* 486, S. 254–263.
65. Ni, XG.; He, S.; Xu, ZG.; Gao, L.; Lu, N.; Yuan, Z.; Lai SQ.; Zhang YM.; Yi JL.; Wang XL.; Zhang L.; Li XY.; Wang GQ. (2011): Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer

- and precancerous lesions by narrow band imaging. In: *The Journal of laryngology and otology* 125 (3), S. 288–296. DOI: 10.1017/S0022215110002033.
66. Ni, XG.; Wang, GQ. (2016): The Role of Narrow Band Imaging in Head and Neck Cancers. In: *Current oncology reports* 18 (2), S. 10. DOI: 10.1007/s11912-015-0498-1.
67. Olthoff, A. (2016): Chirurgie gutartiger Stimmlippenbefunde. In: *HNO* 64 (9), S. 683–694. DOI: 10.1007/s00106-016-0221-z.
68. Pagliuca, G.; Martellucci, S.; Degener, AM.; Pierangeli, A.; Greco, A.; Fusconi, M.; De Virgilio A.; Gallipoli C.; de Vincentiis M.; Gallo A. (2014): Role of Human Papillomavirus in the Pathogenesis of Laryngeal Dysplasia. In: *Otolaryngology--head and neck surgery* 150 (6), S. 1018–1023. DOI: 10.1177/0194599814525749.
69. Pan, CT.; Lee, LA.; Fang, TJ.; Li, HY.; Liao, CT.; Chen, IH. (2013): NBI flexible laryngoscopy targeted tissue sampling in head and neck cancer patients with difficult airways. In: *European archives of oto-rhino-laryngology* 270 (1), S. 263–269. DOI: 10.1007/s00405-012-1989-4.
70. Pantel, M.; Guntinas-Lichius, O. (2012): Larynxkarzinom. Epidemiologie, Risikofaktoren und Überleben. In: *HNO* 60 (1), S. 32–40. DOI: 10.1007/s00106-011-2423-8.
71. Papaioannou, VA.; Lux, A.; Voigt-Zimmermann, S.; Arens, C. (2017): Behandlungsergebnisse bei rezidivierender respiratorischer Papillomatose. Retrospektive Analyse juveniler und adulter Fälle. In: *HNO*. DOI: 10.1007/s00106-017-0378-0.
72. Peller, M.; Katalinic, A.; Wollenberg, B.; Teudt, I. U.; Meyer, JE. (2016): Epidemiology of laryngeal carcinoma in Germany, 1998–2011. In: *European archives of oto-rhino-laryngology* 273 (6), S. 1481–1487. DOI: 10.1007/s00405-016-3922-8.
73. Peretti, G.; Piazza, C.; Berlucchi, M.; Cappiello, J.; Giudice, M.; Nicolai, P. (2003): Pre- and intraoperative assessment of mid-cord erythroleukoplakias. A prospective study on 52 patients. In: *European archives of oto-rhino-laryngology* 260 (10), S. 525–528. DOI: 10.1007/s00405-003-0584-0.
74. Piazza, C.; Cocco, D.; De Benedetto, L.; Del Bon, F.; Nicolai, P.; Peretti, G. (2010): Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer. A prospective study on 279 patients. In: *European archives of oto-rhino-laryngology* 267 (3), S. 409–414. DOI: 10.1007/s00405-009-1121-6.
75. Piazza, C.; Del Bon, F.; Peretti, G.; Nicolai, P. (2012): Narrow band imaging in endoscopic evaluation of the larynx. In: *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* 20 (6), S. 472–476. DOI: 10.1097/MOO.0b013e32835908ac.
76. Piazza, C.; Dessouky, O.; Peretti, G.; Cocco, D.; Benedetto, L. de; Nicolai, P. (2008): Narrow-band imaging: a new tool for evaluation of head and neck squamous cell carcinomas. Review of the literature. In: *Acta otorhinolaryngologica Italica* 28 (2), S. 49–54.
77. Pickhard, A.; Reiter, R. (2013): Benigne Stimmlippentumore. In: *Laryngorhinootologie* 92 (5), S. 304–312. DOI: 10.1055/s-0032-1331162.
78. Pliske, G.; Voigt-Zimmermann, S.; Glasser, S.; Arens, C. (2016): Objective quantification of the vocal fold vascular pattern. Comparison of narrow band

- imaging and white light endoscopy. In: *European archives of oto-rhino-laryngology* 273 (9), S. 2599–2605. DOI: 10.1007/s00405-016-4071-9.
79. Popov, TM.; Dikov, T.; Goranova, TE.; Stancheva, G.; Kaneva, RP.; Todorov, S.; Stoyanov O.; Rangachev J.; Marinov T.; Popova DP.; Mitev VI.; Konov D. (2015): Macrophageal infiltration and microvessel density in laryngeal carcinoma. Study of 52 cases. In: *Acta otorhinolaryngologica Italica* 35 (5), S. 321–324. DOI: 10.14639/0392-100X-588.
80. Reiter, R.; Brosch, S.; Smith, E.; Pickhard, A. (2013): Management des T1a Stimmlippenkarzinoms. In: *Laryngorhinootologie* 92 (12), S. 797–807. DOI: 10.1055/s-0033-1349085.
81. Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 10. Ausg. 2015: RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut).
82. Rodrigo, JP.; Garcia-Pedrero, JM.; Suarez, C.; Takes, RP.; Thompson, LDR.; Sloomweg, PJ.; Woolgar JA.; Westra WH.; Brakenhoff RH.; Rinaldo A.; Devaney KO.; Williams MD.; Gnepp DR.; Ferlito A. (2012): Biomarkers predicting malignant progression of laryngeal epithelial precursor lesions. A systematic review. In: *European archives of oto-rhino-laryngology* 269 (4), S. 1073–1083. DOI: 10.1007/s00405-011-1831-4.
83. Sadri, M.; McMahon, J.; Parker, A. (2006): Management of laryngeal dysplasia. A review. In: *European archives of oto-rhino-laryngology* 263 (9), S. 843–852. DOI: 10.1007/s00405-006-0078-y.
84. Schossee, A.; Voigt-Zimmermann, S.; Kropf, S.; Arens, C. (2016): Evaluation eines Klassifikationsmodells horizontaler Gefäßveränderungen der Stimmlippen. In: *Laryngorhinootologie* 95 (4), S. 245–250. DOI: 10.1055/s-0035-1559677.
85. Schroeder, U.; Gebhard, MPE.; Wollenberg, B. (2012): Dysplasien und Carcinomata in situ des Larynx. In: *HNO* 60 (1), S. 41–43. DOI: 10.1007/s00106-011-2424-7.
86. Schultz, P. (2011): Vocal fold cancer. In: *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* 128 (6), S. 301–308. DOI: 10.1016/j.anorl.2011.04.004.
87. Seifert, G. (Hg.) (1999): *HNO-Pathologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
88. Seiferth, LB.; Glanz, H. (1971): Carcinoma in situ laryngis. Klinik und Pathologie. In: *Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie, Otologie und ihre Grenzgebiete* (12), S. 827–854.
89. Sharma, S.; Sharma, MC.; Sarkar, C. (2005): Morphology of angiogenesis in human cancer. A conceptual overview, histoprognotic perspective and significance of neoangiogenesis. In: *Histopathology* 46 (5), S. 481–489. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02142.x.
90. Shoffel-Havakuk, H.; Lahav, Y.; Meidan, B.; Haimovich, Y.; Warman, M.; Hain, M.; Hamzany Y.; Brodsky A.; Landau-Zemer T.; Halperin D. (2017): Does narrow band imaging improve preoperative detection of glottic malignancy? A matched comparison study. In: *The Laryngoscope* 127 (4), S. 894–899. DOI: 10.1002/lary.26263.
91. Simo, R.; Bradley, P.; Chevalier, D.; Dikkers, F.; Eckel, H.; Matar, N.; Peretti G.; Piazza C.; Remacle M.; Quer M. (2014): European Laryngological Society. ELS recommendations for the follow-up of patients treated for laryngeal cancer. In:

- European archives of oto-rhino-laryngology 271 (9), S. 2469–2479. DOI: 10.1007/s00405-014-2966-x.
92. Staníková, L.; Šatanková, J.; Kučová, H.; Walderová, R.; Zeleník, K.; Komínek, P. (2017): The role of narrow-band imaging (NBI) endoscopy in optical biopsy of vocal cord leukoplakia. In: European archives of oto-rhino-laryngology 274 (1), S. 355–359. DOI: 10.1007/s00405-016-4244-6.
93. Steuer, CE.; El-Deiry, M.; Parks, JR.; Higgins, KA.; Saba, NF. (2017): An update on larynx cancer. In: CA: a cancer journal for clinicians 67 (1), S. 31–50. DOI: 10.3322/caac.21386.
94. Strutz, J.; Mann, WJ; Arndt, O. (Hg.) (2010): Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. Stuttgart: Thieme.
95. Tateya, I.; Morita, S.; Muto, M.; Miyamoto, S.; Hayashi, T.; Funakoshi, M.; Hirano S.; Kitamura M.; Morita M.; Muto M.; Ito J. (2015): Magnifying endoscope with NBI to predict the depth of invasion in laryngo-pharyngeal cancer. In: The Laryngoscope 125 (5), S. 1124–1129. DOI: 10.1002/lary.25035.
96. Teppo, H.; Alho, OP. (2009): Comorbidity and diagnostic delay in cancer of the larynx, tongue and pharynx. In: Oral Oncology 45(8):692–5.
97. Theodosiou, MG.; Yiotakis, J.; Dikoglou, C.; Lazaris, AC.; Athanasiadis-Sismanis, A.; Xenellis, J. (2013): Laryngeal dysplasia. A long-term follow-up study. In: Journal of B.U.ON. 18 (3), S. 683–688.
98. Tjon Pian Gi, REA.; Halmos, GB.; van Hemel, BM.; van den Heuvel, ER.; van der Laan, BFAM.; Plaat, BEC.; Dikkers, FG. (2012): Narrow band imaging is a new technique in visualization of recurrent respiratory papillomatosis. In: The Laryngoscope 122 (8), S. 1826–1830. DOI: 10.1002/lary.23344.
99. Turkmen, HI.; Karsligil, ME.; Kocak, I. (2015): Classification of laryngeal disorders based on shape and vascular defects of vocal folds. In: Computers in biology and medicine 62, S. 76–85. DOI: 10.1016/j.combiomed.2015.02.001.
100. Voigt-Zimmermann, S.; Arens, C. (2014): Gefäßveränderungen der Stimmlippen – Teil 1. Horizontale Gefäßveränderungen. In: Laryngorhinootologie 93 (12), S. 819–830. DOI: 10.1055/s-0034-1385947.
101. Voigt-Zimmermann, S.; Lampe, K.; Arens, C. (2014): Differenzialdiagnostik der Heiserkeit. In: Laryngorhinootologie 93 (4), 263–84; DOI: 10.1055/s-0034-1370937.
102. Watanabe, A.; Taniguchi, M.; Tsujie, H.; Hosokawa, M.; Fujita, M.; Sasaki, S. (2009): The value of narrow band imaging for early detection of laryngeal cancer. In: European archives of oto-rhino-laryngology 266 (7), S. 1017–1023. DOI: 10.1007/s00405-008-0835-1.
103. Wiegand, S. (2016): Evidence and evidence gaps of laryngeal cancer surgery. In: GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery 15, Doc03. DOI: 10.3205/cto000130.
104. Wittekind, C. (Hg.) (2017): TNM – Klassifikation maligner Tumoren. Union for International Cancer Control; Wiley-VCH. 8. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
105. Wong, BJF.; Ilgner, J. (Hg.) (2016): Biomedical Optics in Otorhinolaryngology. New York, NY: Springer New York.

106. Qi, X.; Yu, D.; Zhao, X.; Jin, C.; Sun, C.; Liu, X.; Cheng, J.; Zhang, D. (2014): Clinical experiences of NBI laryngoscope in diagnosis of laryngeal lesions. In: International Journal of Clinical and Experimental Medicine 7(10), S. 3305–3312.
107. Yang, Y.; Liu, J.; Song, F.; Zhang, S. (2017): The clinical diagnostic value of target biopsy using narrow-band imaging endoscopy and accurate laryngeal carcinoma pathologic specimen acquisition. In: Clinical otolaryngology 42 (1), S. 38–45. DOI: 10.1111/coa.12654.
108. Yerushalmy, J. (1947): Statistical problems in assessing methods of medical diagnosis, with special reference to X-ray techniques. In: Public health reports (Washington, D.C.: 1896) 62 (40), S. 1432–1449.
109. Zabrodsky, M.; Lukes, P.; Lukesova, E.; Boucek, J.; Plzak, J. (2014): The role of narrow band imaging in the detection of recurrent laryngeal and hypopharyngeal cancer after curative radiotherapy. In: BioMed research international 2014, S. 175–398. DOI: 10.1155/2014/175398.
110. Zwakenberg, MA.; Dijkers, FG.; Wedman, J.; Halmos, GB.; van der Laan, BFAM.; Plaat, BEC. (2016): Narrow band imaging improves observer reliability in evaluation of upper aerodigestive tract lesions. In: The Laryngoscope 126 (10), S. 2276–2281. DOI: 10.1002/lary.26008.

7 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich in den vergangenen Jahren bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

In erster Linie danke ich Herrn Professor Dr. med. C. Arens, Direktor der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Magdeburg für die Vergabe des Themas, die fachliche Betreuung und die ständige Motivation, die er mir von Anfang an gab.

Des Weiteren bedanke ich mich bei der ehemaligen Mitarbeiterin unserer Klinik, Frau Professor Dr. phil. habil. S. Voigt-Zimmermann für ihre Unterstützung bei der Planung dieser Arbeit und ihre Hilfestellung immer wenn ich diese gebraucht habe und bei Professor Dr. rer. nat. Siegfried Kropf vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik für die statistische Beratung und seine hilfreichen Hinweise bei der Auswertung der Daten.

Ein besonderer Dank gilt den Kollegen, die als Gutachter viel Zeit in der Auswertung der videoendoskopischen Aufnahmen investiert haben und mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglichten. Herzlichen Dank auch an die ärztlichen Kollegen, Schwestern und Pfleger, Sekretärinnen und übrige Mitarbeiter der Magdeburger HNO-Universitätsklinik, die mich stets motiviert und unterstützt haben.

Diese Dissertation wird meiner Familie in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

8 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Endoskopische Diagnostik benigner und maligner Veränderungen des Kehlkopfes: zwei Verfahren (Weißlicht und Narrow Band Imaging) im Vergleich

in der Klinik für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde (Direktor: Prof. Dr. med. C. Arens) des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. C. Arens und Prof. Prof. Dr. rer. nat. S. Kropf

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel verwendet 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.

Magdeburg, den 07.02.2018

Nikolaos Davaris

9 Darstellung des Bildungsweges

Name: Nikolaos Davaris
Geburtsdatum: 25. Januar 1986
Geburtsort: Athen (Cholargos), Griechenland
Familienstand: ledig

Schulbildung

09/1990–08/2003 „Erasmios“ Griechisch-Deutsche Schule Athen, Griechenland
Grundschule und Gymnasium

Hochschulbildung

09/2003–09/2009 Aristoteles-Universität Thessaloniki, Medizinische Fakultät,
Thessaloniki, Griechenland
Studiengang Humanmedizin

03/2008–08/2008 Rheinisch-Westfälische Universität Aachen, Medizinische Fakultät
Life Long Learning – Erasmus Programm

Seit 2014 Universität Leipzig, Zentrum für Klinische Studien
MSc Clinical Research and Translational Medicine

Berufliche Tätigkeit

02/2011–08/2016 Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde,
Universitätsklinikum Magdeburg.
Arzt in Weiterbildung

Seit 09/2016 Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde,
Universitätsklinikum Magdeburg
Facharzt für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Relevante Vorträge

- 10/2017 4. Congress of the European ORL-HNS, Barcelona, Spanien
Increasing the sensitivity and specificity of endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precursor lesions through narrow band imaging: a single institution study
- 05/2017 88. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Erfurt, Deutschland
Narrow Band Imaging versus Weißlicht in der Beurteilung laryngealer Läsionen durch HNO-Fachärzte: Auswertung von 314 Fällen
- 06/2016 11. Congress of the European Laryngological Society, Genua, Italien
Interrater reliability in the evaluation of benign and malignant laryngeal lesions using white light versus Narrow-Band-Imaging (NBI) endoscopy

Magdeburg, den 07.02.2018

Nikolaos Davaris