

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

Bedeutung der Kontaktendoskopie mit Narrow Band Imaging in der Früherkennung von
Dysplasien und Karzinomen der Stimmlippen durch die Erkennung von Veränderungen
im vaskulären Muster

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 Lucas Schöninger

aus Karlsruhe

Magdeburg 2021

Bibliographische Beschreibung

Schöninger, Lucas:

Bedeutung der Kontaktendoskopie mit Narrow Band Imaging in der Früherkennung von Dysplasien und Karzinomen der Stimmlippen durch die Erkennung von Veränderungen im vaskulären Muster. - 2021. - 81 Bl., 3 Abb., 26 Tab., 3 Anl.

Kurzreferat

Karzinome des Larynx metastasieren spät und sind in frühen Stadien kurativ therapierbar. In der Dysplasie- und Karzinomentstehung führt die tumorinduzierte Neoangiogenese zur Entstehung charakteristisch gewundener Gefäßschleifen. Diese Arbeit stellt die Kombination aus Kontaktendoskopie und Narrow Band Imaging vor, die dazu dienen soll, diese Gefäßveränderungen früher und leichter zu erkennen. Beim Narrow Band Imaging werden über einen optischen Filter Wellenlängenspektren betont, die im Absorptionsmaximum des Hämoglobins liegen. Bei der Kontaktendoskopie berührt die Linse eines starren Endoskops die Schleimhaut, wodurch die Darstellung von mukosalen und submukosalen Strukturen möglich wird. Die Kombination beider Verfahren ermöglicht die Detailanalyse der veränderten Gefäßmuster in Läsionen der Stimmlippen. Diese Arbeit vergleicht die diagnostische Güte der Kombination aus Kontaktendoskopie und Narrow Band Imaging mit herkömmlichen Methoden. Sie zeigt, dass die Kontaktendoskopie mit Narrow Band Imaging es ermöglicht, perpendikuläre Gefäßveränderungen besser zu erkennen. So kann dieses Verfahren die Früherkennung von Larynxkarzinomen verbessern.

Schlüsselwörter

Larynxkarzinom, Laryngoskopie, Kontaktendoskopie, Narrow Band Imaging, Neoangiogenese, perpendikuläre und longitudinale Gefäßveränderungen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis.....	6
1 Einführung.....	7
1.1 Das Larynxkarzinom und seine Vorstufen	7
1.1.1 Ätiologie	7
1.1.2 Epidemiologie und Entwicklung.....	8
1.1.3 Histopathologie	9
1.1.4 Histologische Graduierung plattenepithelialer Dysplasien des Larynx.....	9
1.2 Laryngoskopie	11
1.2.1 Neue laryngoskopische Verfahren.....	11
1.2.2 Epitheldicke und Epitheldurchdringung optischer Verfahren	12
1.3 Narrow Band Imaging (NBI).....	12
1.4 Kontaktendoskopie (KE)	13
1.5 Kontaktendoskopie mit NBI (KEN)	14
1.6 Gefäßstruktur der Stimmlippen	14
1.7 Gefäßveränderungen in benignen Pathologien	15
1.8 Neoangiogenese in Läsionen der Stimmlippen	16
1.8.1 Neoangiogenese in Entzündungsherden	16
1.8.2 Neoangiogenese in Malignomen.....	17
1.9 Klassifikation von Gefäßveränderungen der Stimmlippen.....	17
1.9.1 Kapillarbilder nach Kleinsasser	18
1.9.2 IPCL-Klassifikation nach Inoue	18
1.9.3 Klassifikation von IPCL-Veränderungen nach Ni.....	19
1.9.4 Deskriptive Leitlinie der Europäischen Laryngologischen Gesellschaft.....	19
2 Material und Methoden.....	21
2.1 Studienplanung	21
2.1.1 Beteiligte Institutionen.....	21
2.1.2 Darstellung des diagnostischen Pfades	21
2.2 Untersucher und Material	22
2.3 Fallsammlung und Datenerfassung.....	23
2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	23
2.4 Bildersammlung.....	24
2.5 Goldstandard Histopathologie	24
2.6 Wahl des Trennpunktes	25
2.7 Fragebogengestaltung	26
2.7.1 Randomisierung und Verblindung.....	26
2.7.2 Fragebogen.....	26
2.8 Reader	27
2.9 Statistische Methoden	28
2.9.1 Auswertung der gesammelten Daten	28
2.9.2 Signifikanzniveau	28

2.9.3	Ermittlung der diagnostischen Güte.....	28
2.9.4	Ermittlung der Interrater-Variabilität.....	29
2.9.5	Ermittlung der Sicherheit.....	30
2.9.6	Deskriptive Analyse der Verteilung der Gefäßmuster.....	30
2.9.7	Vorkommen vaskulärer Muster in den Diagnosegruppen I und II.....	31
2.9.8	Vorkommen vaskulärer Muster in weiteren Gruppen.....	31
3	Ergebnisse.....	33
3.1	Häufigkeiten und Verteilungen.....	33
3.1.1	Patienten und Fälle.....	33
3.1.2	Häufigkeit der histopathologischen Diagnosen.....	33
3.1.3	Auswahl der Reader.....	34
3.2	Diagnostische Güte.....	35
3.2.1	Diagnostische Güte für die Erkennung von moderaten und schweren Dysplasien und Karzinomen nach Readern.....	35
3.2.2	Gemittelte diagnostische Güte für die Erkennung von moderaten und schweren Dysplasien und Karzinomen.....	36
3.2.3	Paarweise Vergleiche der Modi über alle Reader für die Erkennung von moderaten und schweren Dysplasien und Karzinomen.....	36
3.3	Interrater-Variabilität für die Erkennung von moderaten und schweren Dysplasien und Karzinomen.....	37
3.4	Sicherheit bei Diagnose und Gefäßbeurteilung.....	38
3.5	Gefäßmuster und ihre Assoziationen zu Pathologien.....	39
3.5.1	Verteilung der vaskulären Veränderungen.....	39
3.5.2	Verteilung von PGV auf die Diagnosegruppen I und II.....	40
3.5.3	Verteilung von PGV auf benigne, dysplastische und maligne Pathologien.....	41
3.5.4	Perpendikuläre Gefäßveränderungen bei Papillomen, moderaten und schweren Dysplasien und Karzinomen.....	43
3.5.5	Interrater-Variabilität bei der Erkennung der Gefäßmuster.....	44
4.	Diskussion.....	46
4.1	Bewertung der diagnostischen Güte.....	46
4.1.1	Wahl des Trennpunktes.....	46
4.1.2	Sensitivität und Spezifität.....	48
4.1.3	Positiver und negativer prädiktiver Wert.....	51
4.2	Interrater-Variabilität.....	52
4.3	Sicherheit.....	54
4.4	Bewertung der Verteilung vaskulärer Veränderungen.....	54
4.4.1	Detektion von PGV in den Diagnosegruppen I und II.....	56
4.4.2	Detektion von PGV in weiteren Diagnosegruppen.....	58
4.4.3	Interratervariabilität bei der Detektion von PGV.....	60
4.4.4	Differenzierung innerhalb der Gruppe der PGV.....	60
4.4.5	Bewertung der Ergebnisse.....	61
5	Zusammenfassung.....	62
6	Literaturverzeichnis.....	63
7	Danksagung.....	72

8	Ehrenerklärung	73
9	Darstellung des Bildungsweges	74
	Anhang	0

Abkürzungsverzeichnis

5-ALA	5-Aminolävulinsäure
ACC	Genauigkeit (Accuracy)
AFE	Autofluoreszenz-Endoskopie
ALC	Amended Ljubljana Classifikation
CIS	Carcinoma in situ
ELS	European Laryngological Society
HGD	High Grade Dysplasia
HGSIL	High Grade Squamous Intraepithelial Lesion
iAFE	Induzierte AFE
IPCL	Intrapapillary Capillary Loops
KE	Kontaktendoskopie
KEN	Kontaktendoskopie mit Narrow Band Imaging
KI	Konfidenzintervall
LC	Ljubljana Classifikation
LGD	Low Grade Dysplasia
LGSIL	Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion
LSD	Least significant difference
MLS	Mikrolaryngoskopie
NBI	Narrow Band Imaging
NIE	NBI-Endoskopie
NPW	Negativer prädiktiver Wert
PPW	Positiver prädiktiver Wert
PGV	Perpendikuläre Gefäßveränderungen
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of Interest (zu untersuchendes Areal)
SCC	Squamous Cell Carcinoma
SEER	Surveillance, Epidemiology and End-Results
SENS	Sensitivität
SIN I	Squamous Intraepithelial Neoplasia Grad I
SIN II	Squamous Intraepithelial Neoplasia Grad II
SIN III	Squamous Intraepithelial Neoplasia Grad III
SINC	Squamous Intraepithelial Neoplasia Classifikation
SL	Stimmlippen
SPEZ	Spezifität
SPIES	Storz Professional Image Enhancement System
STARD	Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies
TNM	Klassifikation maligner Tumoren
WHOC	World Health Organisation-Classifikation
WL	Weißlicht
WLE	Weißlichtendoskopie

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Histologische Graduierung plattenepithelialer Dysplasien des Larynx.....	10
Tabelle 2	Beispiele für laryngoskopische Neuerungen seit 1995	11
Tabelle 3	Vierfeldertafel zur diagnostischen Güte am Trennpunkt 1	29
Tabelle 4	Katalog histopathologischer Diagnosen	34
Tabelle 5	Erfahrung der Reader mit den Methoden.....	35
Tabelle 6	Diagnostische Güte am Trennpunkt 1 bei Reader 1	35
Tabelle 7	Diagnostische Güte am Trennpunkt 1 bei Reader 2	35
Tabelle 8	Diagnostische Güte am Trennpunkt 1 bei Reader 3	36
Tabelle 9	Diagnostische Güte am Trennpunkt 1 über alle Reader [95%-KI].....	36
Tabelle 10	Paarweise Vergleiche der ACC je Modus über alle Reader	37
Tabelle 11	Paarweise Vergleiche der SENS.....	37
Tabelle 12	Interrater-Variabilität über alle Reader	37
Tabelle 13	Sicherheit der Reader bei der Dignitäts- und Gefäßbeurteilung	38
Tabelle 14	Gemittelte Sicherheit, Getrennt nach Modus und Diagnosegruppe.....	38
Tabelle 15	Verteilung der Gefäßveränderungen am Trennpunkt 1 im Modus WLE	39
Tabelle 16	Verteilung der Gefäßveränderungen am Trennpunkt 1 im Modus NIE	39
Tabelle 17	Verteilung der Gefäßveränderungen am Trennpunkt 1 im Modus KEN.....	40
Tabelle 18	Relative Häufigkeit von PGV in den Gruppen I und II, modusweise über alle Reader gemittelt [mit Standardabweichung]	41
Tabelle 19	Paarweiser Vergleich der relativen Häufigkeit von PGV je Modus für alle Fälle.....	41
Tabelle 20	Relative Häufigkeit von PGV in den Gruppen A, B und C für alle Reader und Modi	42
Tabelle 21	Relative Häufigkeit von PGV in den Gruppen A, B und C modusweise für alle Reader [Standardabweichung]	43
Tabelle 22	Relative Häufigkeit von PGV in den Gruppen D und E für alle Reader und Modi	44
Tabelle 23	Relative Häufigkeit von PGV in den Gruppen D und E getrennt nach Readern und Modus	44
Tabelle 24	Interrater-Variabilität für die Erkennung von PGV	45

1 Einführung

Die Stimme ist zentraler Teil der Persönlichkeit und der Beziehung eines Menschen zu seiner Umwelt. Veränderungen an den empfindlichen Stimmlippen (SL), wie sie durch ein fortgeschrittenes Karzinom des Kehlkopfs und operative Eingriffe entstehen, können ihre Funktion nachhaltig beeinträchtigen. So können sich die Möglichkeiten zur Kommunikation und dadurch das Selbstbildnis des Patienten tiefgreifend verändern. Krebsvorstufen der SL können aber, wenn sie durch endoskopische Techniken sehr früh erkannt werden, durch gezielte mikrolaryngoskopische Eingriffe schonend entfernt werden. Ziel der laryngologischen Diagnostik ist es daher, Krebsvorstufen so früh wie möglich zu erkennen und bei Probeentnahmen so genau und schonend wie möglich vorzugehen. Dazu ist eine endoskopische Methode nötig, die frühe Marker der Entstehung einer Dysplasie erkennt. Die Gefäßarchitektur der SL bietet dabei besondere diagnostische Möglichkeiten, denn Karzinome und ihre Vorstufen beeinflussen ihre Gefäßmuster. Diese Veränderungen sind charakteristisch und endoskopisch darstellbar. In ihrer Detailanalyse liegt ein großes Potenzial für die Früherkennung des Larynxkarzinoms.

1.1 Das Larynxkarzinom und seine Vorstufen

1.1.1 Ätiologie

Alkohol- und Tabakrauchkonsum sind die beiden wichtigsten Risikofaktoren für das Larynxkarzinom. Männer erkranken deutlich häufiger als Frauen (1), was im höheren Alkohol- und Tabakkonsum begründet ist. Dass der Einfluss der Tabakrauchinhalation den des Alkohols zu überwiegen scheint, zeigt ein Vergleich der Ods Ratios für hohe Dosen: Exzessive Tabakrauchinhalation von 80 und mehr Packungsjahren führt zu einer Ods Ratio von 59,8 für alle Larynxkarzinome, während der Einfluss von Alkohol kleiner ist und selbst für hohe Tagesdosen von Ethanol zu einer Ods Ratio von 4,3 führt (2). In der Kombination verstärken sich beide Einflussfaktoren und überlagern andere Faktoren des Lebensstils (1).

Einen weiteren wichtigen Risikofaktor stellen Infektionen mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) dar. Insbesondere die HPV-Hochrisikotypen 16 und 18 sind als Faktoren in der Entstehung von Kopf-/Halstumoren bekannt. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2014 gibt die Prävalenz von HPV-Infektionen bei Fällen von Larynxkarzinomen für Europa mit 40 % an (3). Die internationale Datenlage ist sehr heterogen und zeigt deutliche lokale Unterschiede in der Prävalenz von HPV-Infektionen in Larynxkarzinomen zwischen 2,4 % bis 76,4 % mit einem Schwerpunkt in China (4). Dies kann mit der lokal unterschiedlichen Verteilung von HPV-

Hochrisikotypen, Impfprogrammen und abhängigen Risikofaktoren wie Tabakrauchinhalation erklärt werden. Die HPV-Infektion als Risikofaktor ist unter laryngoskopischen Gesichtspunkten besonders interessant, da sich in den hervorgerufenen Papillomen charakteristische Gefäßveränderungen zeigen, die ähnlich denen in Karzinomen sind.

1.1.2 Epidemiologie und Entwicklung

Die Globocan-Initiative schätzte für 2020 die weltweite Inzidenz von Larynxkarzinomen auf 184.615 Fälle mit 99.840 erwarteten Todesfällen (5). Aktuelle retrospektiven Analysen zum Larynxkarzinom für Deutschland stammen vom Zentrum für Krebsregisterdaten und berichten für das Jahr 2016 von einem Anstieg der Neuerkrankungen bei Männern auf 3130 und einem Rückgang bei Frauen auf 510 Neuerkrankungen (1). Betrachtet man aber die altersstandardisierten Erkrankungsrate bei Frauen über die letzten 20 Jahre, ist diese im Gegensatz zu der der Männer kaum rückläufig (6). In absoluten Zahlen wird sogar eine weitere Zunahme der Neuerkrankungen bei weiblichen Personen prognostiziert (1). Neben der veränderten Bevölkerungsstruktur kann dies auch mit dem intensiveren Rauchverhalten von Frauen zusammenhängen.

Die relativen Fünfjahresüberlebensraten betragen für die Jahre 2015 bis 2016 für Frauen 63 % und für Männer 61 % (1). Nur ungefähr die Hälfte aller an Kehlkopfkrebs Erkrankten überlebt die nächsten 10 Jahre. Die Überlebensraten haben sich damit in den letzten Jahren in Deutschland kaum verbessert. Das Gesamtüberleben ist stark abhängig vom Erkrankungsstadium nach der TNM-Klassifikation. Hierbei ist zu beachten, dass das Larynxkarzinom aufgrund der schwach ausgeprägten Lymphdrainage der SL spät metastasiert.

In Deutschland waren in den Jahren 2015 bis 2016 über die Hälfte (52 % bei Männern und 55 % bei Frauen) der Larynxkarzinome bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (T3 bis T4). 35 % der Larynxkarzinome befanden sich bei der Erstdiagnose in einem metastasierten Stadium (1). Daten aus der amerikanischen Surveillance, Epidemiology and End-Results-Datenbank (SEER-Datenbank) zeigen, dass mit dem Fortschreiten eines Larynxkarzinoms von einer lokalisierten Form bis zur Fernmetastasierung die 5-Jahres-Überlebensrate von 77,5 % auf 33,5 % sinkt (7). Dies unterstreicht die Bedeutung einer verbesserten Früherkennung des Larynxkarzinoms.

1.1.3 Histopathologie

Larynxkarzinome sind ganz überwiegend Plattenepithelkarzinome (SCC). Die Hauptlokalisation ist mit 75 % bis 80 % die Glottis (8). Seltener kommen auch Sarkome und kleinzellige Karzinome vor. Diese Arbeit umfasst nur Fälle von Plattenepithelkarzinomen der SL.

Um die diagnostische Güte verschiedener laryngoskopischer Verfahren vergleichen zu können, müssen sie gegen einen Goldstandard gemessen werden. Dies ist die histopathologische Beurteilung. Aber selbst unter erfahrenen Pathologen ist die Interrater-Variabilität für die Diagnose von Larynxkarzinomvorstufen hoch (Kappa-Werte von 0,40 bis 0,60 bei der Einteilung nach der WHO-Klassifikation von 2005 (WHOC-2005)) (9). Das liegt auch an unzureichenden Klassifikationssystemen (9, 10). Die Sensitivität der Histopathologie hängt jedoch auch von der Qualität und der Lokalisation der Probeentnahme ab. Insbesondere bei großen Läsionen können mehrere Dignitäten innerhalb eines Befundes vorliegen, was zu falsch negativen Biopsien führen kann (11). Die Probeentnahme an einer suspekten Stelle kann dem Kliniker durch Hyperkeratosen erschwert werden. Auch Biopsien aus nekrotischen Arealen können zu falsch negativen Befunden führen.

Die Schwingungseigenschaften der SL beruhen unter anderem auf der Verschiebbarkeit der Mukosa über der Lamina propria. Schleimhautbiopsien können die Verschiebbarkeit stören und die Stimmereigenschaften verändern (12). Dies unterstreicht den Bedarf für eine laryngoskopische Methode, die unnötige Probeentnahmen reduziert und geeignete vitale Abschnitte sicher identifiziert.

1.1.4 Histologische Graduierung plattenepithelialer Dysplasien des Larynx

Es existieren verschiedene konkurrierende Systeme, um den Grad einer laryngealen Dysplasie histopathologisch zu beurteilen. Die drei bedeutendsten sind die Ljubljana Klassifikation (LC) und die Klassifikation der WHO in den Versionen von 2005 und 2017. Diese Systeme berücksichtigen neben histologischen Kriterien, z. B. Dichte der Mitosefiguren, auch die Ausbreitungshöhe der dysplastischen Zellen. Diese weiten sich im Zuge der Dysplasieentwicklung von basalen Schichten bis zum oberen Drittel aus. Die oben genannte hohe Interrater-Variabilität konnte aber auch durch diese Klassifikationssysteme nicht ausreichend verbessert werden (9). Tabelle 1 stellt die gebräuchlichsten Systeme gegenüber.

Die 1971 vorgeschlagene und 1999 um Grading-Kriterien erweiterte Ljubljana-Klassifikation (LC) (13) berücksichtigt für die Einteilung in vier Grade neben histologischen auch prognostische

Elemente, denn insbesondere atypische Hyperplasien und Carcinomata in situ (CIS) weisen als fakultative bzw. obligate Präkanzerosen eine unterschiedliche Prognose auf (14).

Die Amended LC (ALC) vereinfachte diese Graduierung zu:

- Low-grade SIL (LGSIL) (entspricht Grad 1 und 2 der ursprünglichen LC)
- High-grade SIL (HGSIL) (entspricht Grad 3 der ursprünglichen LC)
- CIS.

Die prognostische Bedeutung dieser Unterteilung wird anhand eines Vergleichs von Kaplan-Mayer-Kurven der LGSIL und HGSIL deutlich: Gale et al. sahen nur in 1,6 % der LGSIL-Fälle, aber in 12,5 % der HGSIL-Fälle einen Progress zu einem SCC (Nachbeobachtungszeitraum 2 bis 15 Jahre bzw. 2 bis 26 Jahre) (15).

Die WHO-Klassifikation von 2005 (WHOC-2005, auch SIN-Klassifikation genannt) basierte auf einer vierstufigen Einteilung in milde und moderate sowie schwere Dysplasie und CIS (16). Die Einteilung erfolgte anhand gängiger histologischer und zytologischer Kriterien wie Schichtungsstörungen und Mitoseatypien. Die aktuelle Klassifikation der WHO von 2017 (WHOC-2017) unterscheidet bei den Vorstufen von Larynxkarzinomen nur noch zwischen hochgradigen und geringgradigen Dysplasien (17), analog zur ALC. Der Begriff des CIS wird dabei oft als einzeln stehende Dignitätsstufe verwendet, kann nach Gale et al. (10) aber auch in die Gruppe der High-Grade-Dysplasien integriert werden.

Dysplasiegrad	Histologische Beurteilung			
	LC	WHOC-2005	ALC	WHOC-2017
milde Dysplasie	b/pbH	SIN 1	LGSIL	LGD
moderate Dysplasie	b/pbH/aH	SIN 2	LGSIL/HGSIL	LGD/HGD
schwere Dysplasie	aH	SIN 3	HGSIL	HGD
Carcinoma in situ	CIS	CIS	CIS	CIS

Abkürzungen: b/pbH: basale/parabasale Hyperplasie, aH: atypische Hyperplasie, LGSIL: Low Grade Squamous Intraepithelial Neoplasia, HGSIL: High Grade Squamous Intraepithelial Neoplasia; (10, 16)

Tabelle 1 Histologische Graduierung plattenepithelialer Dysplasien des Larynx

Laryngoskopisch sind diese Gradeinteilungen nur begrenzt nachzuvollziehen. Hier sind andere Kriterien nötig, um den Grad einer Dysplasie beurteilen zu können. Im Zentrum dieser Arbeit steht daher die laryngoskopische Darstellung von Veränderungen in der Gefäßstruktur der SL.

1.2 Laryngoskopie

Die Grundlage der laryngologischen Diagnostik ist die Inspektion des Larynx mit Weißlicht (WL). Die Laryngoskopie kann als indirekte Laryngoskopie mit dem Kehlkopfspiegel, dem starren Endoskop, dem Lupen-Laryngoskop (mit 70°- oder 90°-Optik) oder mit dem flexiblen fiberoptischen Endoskop erfolgen. Diese Verfahren können am wachen Patienten ambulant durchgeführt werden. Ergibt sich eine zu biopsierende Läsion, folgt die operative Untersuchung. Hier stellt die direkte Weißlichtendoskopie (WLE) mit dem starren Operationslaryngoskop nach Kleinsasser den Standard da. Sie erfolgt unter Extension der Halswirbelsäule in Allgemeinanästhesie. Mit einem Operationsmikroskop können dann mikrochirurgische Eingriffe vorgenommen und Biopsien gewonnen werden.

1.2.1 Neue laryngoskopische Verfahren

Kritik an der standardmäßigen Weißlichtendoskopie zielt auf die Gefahr falsch negativer Befunde durch die ungenaue Wahl des Biopsieortes. Außerdem lässt sich der Rand einer Resektion nur aufgrund der Oberflächenbeschaffenheit und der klinischen Erfahrung des Operateurs auswählen, da die Weißlichtendoskopie keine Informationen über tiefere Epithelschichten liefert. Aufgrund der eingeschränkten Möglichkeiten die Dignität optisch zu beurteilen, kommt es auch zu vermeidbaren Biopsien an den empfindlichen Stimmlippen. In den letzten 20 Jahren kristallisiert sich daher in der laryngologischen Forschung das Ziel heraus, einer optischen Diagnostik mit der Möglichkeit zur Dignitätsbestimmung in vivo näher zu kommen. Beispiele für die seit 1995 vorgestellten Techniken der Laryngoskopie sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Jahr	Laryngoskopische Technik	Anwendung am Larynx	Ausbreitungsdiagnostik nach (18)
1995	Autofluoreszenz-Endoskopie	Harries et al., 1995 (19)	horizontal
1995	Kontakendoskopie (mit Anfärbung)	Andrea et al., 1995 (20)	zellulär (horizontal)
1997	Optische Kohärenztomographie (OCT)	Sergeev et al., 1997 (21)	vertikal
2006	Autofluoreszenz-Spektroskopie	Arens et al., 2006 (22)	horizontal
2007	Konfokale Mikroskopie	Just et al., 2007 (23)	vertikal
2011	Narrow Band Imaging (NBI)	Ni et al., 2011 (24)	horizontal

Tabelle 2 Beispiele für laryngoskopische Neuerungen seit 1995

Die verwendeten Methoden lassen sich danach einteilen, ob sie primär zur horizontalen oder zur vertikalen Ausbreitungsdiagnostik geeignet sind (18). Das heißt, ob sie zum Screening auf verdächtige Läsionen oder zur gezielten Bestimmung der Dignität einer Läsion eingesetzt werden. Die mit dieser Arbeit in Zusammenhang stehenden Techniken sollen im Folgenden genauer vorgestellt werden.

1.2.2 Epitheldicke und Epitheldurchdringung optischer Verfahren

Die aufgeführten Techniken werden limitiert durch die Eindringtiefe des verwendeten Lichts. Eine höhere Eindringtiefe optischer Verfahren geht mit einer geringeren Auflösung einher (25). Im Zuge der Tumorentstehung kommt es zu einer Epithelverdickung. Frühe invasive Plattenepithelkarzinome der SL können sechsfach dickere Epithelschichten (um 900 μm) aufweisen als unauffällige SL (100 bis 200 μm) (26, 27). NBI weist eine mittlere Eindringtiefe auf. Diese liegt bei 300 bis 500 μm für NBI mit blauem Licht und bei bis zu 1 mm mit grünem Licht (28). Die Spannweite der Eindringtiefe reicht bei den beschriebenen Verfahren von etwa 300 μm für die AF mit blauem Licht (26) bis hin zu einer Eindringtiefe bis 2 mm für die OCT (25).

1.3 Narrow Band Imaging (NBI)

Die zentralen Neuerungen in der Laryngoskopie der letzten 20 Jahre war die Einführung des NBI. Es steht auch im Zentrum dieser Arbeit. Zentrales Element dieser laryngoskopischen Methode ist ein optischer Filter zwischen Lichtquelle (meist eine Xenonlampe) und dem eigentlichen Endoskop. Das optische Filter betont zwei Spektren an Wellenlängen. Diese liegen bei 400 bis 430 nm (Spektrumszentrum bei 415 nm, blaues Licht) und 525 bis 555 nm (Spektrumszentrum bei 540 nm, grünes Licht) (28). Das auf 415 nm zentrierte Spektrum liegt in einem Absorptionsmaximum des Hämoglobins und dringt in die oberflächlichen Schleimhautschichten ein. Es kontrastiert dort insbesondere die oberflächlichen Kapillaren bräunlich. Das auf 540 nm zentrierte Spektrum dringt in tiefere Schleimhautschichten vor und betont die größeren Kapillaren, Arteriolen und Venolen dieser Schichten cyanfarben (29). Die Darstellung vaskulärer Veränderungen ist das zentrale Element in der NBI-Endoskopie (NIE). Aber auch eine bessere Kontrastierung epithelialer Prozesse (30), bindegewebiger Veränderungen (31) und der Grenzschichten zwischen Geweben (32) wird möglich.

NBI kann ambulant mit flexiblen Endoskopen mit der Chip-on-the-tip-Technologie oder mit starren Endoskopen mit 90°-Optik angewendet werden. Intraoperativ wird NBI während der

Stützlarngoskopie mit einem starren Endoskop, meist mit 0°-Optik und bis zu 150-facher Vergrößerung eingesetzt. Die Videoaufzeichnung und Fotodokumentation erfolgen aktuell mit HD- oder 4K-Kamerasystemen, bei denen dem reflektierten Licht durch einen Bildprozessor Falschfarben zugeordnet werden.

Zuerst wurde die NBI-Endoskopie (NIE) im Gastrointestinaltrakt erfolgreich getestet, insbesondere bei der Detektion von Intrapapillary Capillary Loops (IPCL) im Ösophagus (33). Inzwischen konnte auch für die Erkennung von Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx, Ösophagus und für Polypen des Kolons eine hohe Sensitivität gezeigt werden (34, 35). Auch in der Diagnostik von zervikalen Neoplasien (36) oder Urothelkarzinomen der Harnblase (37) wird von deutlichen Vorteilen einer NBI-unterstützten Diagnostik berichtet.

In der Diagnostik von Plattenepithelkarzinomen des Larynx, aber auch für Follow-up-Untersuchungen von Dysplasien und Präkanzerosen sowie von Papillomen der Glottis, scheint die Ergänzung der bisherigen Diagnostik durch die NIE einer reinen WLE überlegen (28, 38, 39). Eine breite klinische Implementierung der NIE konnte aber bisher nicht erreicht werden. Dies scheint vor allem auf die uneinheitliche Klassifizierung NBI-endoskopischer Befunde und die Notwendigkeit der Expertise des Operators bei der Interpretation zurückzuführen zu sein. Auch fehlen bisher Abrechnungsmöglichkeiten über die Kostenträger.

1.4 Kontaktendoskopie (KE)

Bei der laryngologischen Kontaktendoskopie wird ein starres Endoskoprohr mit Lichtleiter und Optik intraoperativ durch den Pharynx eingeführt und die Linse an der Spitze direkt auf die Schleimhaut aufgesetzt. Der erste Bericht über eine Anwendung am Larynx stammt von Andrea. Er verwendete 1994 ein Kontaktendoskop mit WL, um eine zelluläre Diagnostik in vivo an der mit Methylenblau angefärbten Larynxschleimhaut zu ermöglichen (40). Der Farbstoff reichert sich bei dieser Methode in den obersten Zellgrenzen und Zellkernen an, sodass zytologische Dysplasie-Kriterien beurteilt werden können. Tiefer gelegene submukosale Gefäßmuster und die Invasivität von Dysplasien bleiben dieser Methode aber verborgen, da die Penetrationstiefe des Farbstoffes nicht ausreicht (41). Damit ist die KE mit Methylenblaufärbung nicht geeignet, höhergradige Dysplasien oder ein CIS zu detektieren (42). Die Kombination mit einer Färbung wurde daher zunehmend aufgegeben.

Da die Kontaktendoskopie zur Detailanalyse kleiner Schleimhautareale geeignet ist, sollte sie im Anschluss an eine Methode eingesetzt werden, die es erlaubt, suspekta Mukosaareale in einer Übersichtsaufnahme zu identifizieren (z. B. WLE, AFE, NIE). In einem solchen Areal können

dann mit der KE verbessert kontrastierte Gefäßstrukturen beurteilt werden (42, 43). Hierzu kann die Lichtquelle des Kontaktendoskops um einen zuschaltbaren NBI-Modus ergänzt werden.

1.5 Kontaktendoskopie mit NBI (KEN)

Die Kombination aus KE und NBI stellt ein neues laryngoskopisches Verfahren dar. Sie soll die etablierten Verfahren ergänzen, indem sie Gefäßveränderungen, die auf höhergradige Dysplasien hinweisen, erkennt. Im Rahmen der Mikrolaryngoskopie (MLS) sollen mit der KEN Läsionen genauer untersucht werden, die zuvor mithilfe der WLE oder der NIE als suspekt beurteilt wurden. Die Beurteilung der Gefäßveränderungen mit der KEN anhand von Klassifikationssystemen soll helfen, einen Dysplasieverdacht zu erhärten oder zu entkräften. Insbesondere zur Erkennung von Gefäßschleifen, wie sie in Dysplasien vorkommen, ist die KEN gut geeignet (44). Suspekten Befunden sollen so früher erkannt, Biopsien zielgerichteter vorgenommen und Resektionsgrenzen genauer bestimmt werden.

Puxeddu et al. berichteten 2015 in einer der ersten Arbeiten über die Anwendung der KE mit kontrastverstärkenden optischen Systemen wie der NBI und des Storz Professional Image Enhancement Systems (SPIES) zur Untersuchung von mikrovaskulären Veränderungen in Dysplasien und Karzinomen des Cavum oris und des Oropharynx (45). Für die diagnostische Güte bei der Erkennung von Pathologien der Glottis liegen bisher kaum Daten vor. Arens und Voigt-Zimmermann berichteten 2015, dass mit Hilfe der KEN eine genaue Beschreibung von Gefäßveränderungen möglich sei (43).

1.6 Gefäßstruktur der Stimmlippen

Die Glottis weist ein charakteristisches Gefäßbild auf, das diagnostisch bedeutsam ist. Sie liegt im Stromgebiet der A. laryngea superior. Diese gibt, der Nomenklatur nach Imanishi folgend, einen aufsteigenden Ast und einen absteigenden Ast ab (46). Der absteigende Ast speist nach mehrmaliger Aufspaltung in Unteräste schließlich ein laterales des M. vocalis und ein mediales des M. vocalis gelegenes transversales Anastomosen-Netzwerk, in das auch der Ramus cricothyroideus der Arteria thyroidea superior einmündet (47). Dort verlaufen diese tieferliegenden Arterien und Venen wellenförmig gewunden entlang der Längsachse der SL. Dieser Verlauf ermöglicht die hypoxiefreie Versorgung während der Anspannung und Vibration im Rahmen der Phonation (48, 49). So laufen die versorgenden Gefäße vom anterioren und posterioren Ende der Stimmbänder entlang der Längsachse aufeinander zu. Die vordere Kommissur weist eine reduzierte Vaskularisation auf. Neben den dort spärlichen Lymphgefäßen erklärt auch dies das späte Übergreifen eines Karzinoms auf die andere SL (48).

Die spezielle, an die Vibration angepasste Struktur dieser paramuskulär verlaufenden tiefen Gefäße setzt sich in den darüber liegenden kleineren in der Mukosa fort (50). Hier findet sich subepithelial ein dichtes Kapillarnetz, das ebenfalls überwiegend entlang der Längsachse angeordnet ist (49). Am freien Rand der SL ist dieser parallele Verlauf besonders ausgeprägt. Geradlinige Gefäße mit geringerem Durchmesser herrschen vor, während sich am lateralen Rand größere Gefäße finden, die in Richtung kranial und kaudal abweichen (49). S-förmige arteriovenöse Anastomosen sind dort häufig. Sie verringern das Hypoxierisiko unter längerer Anspannung der SL. Besonders die oberflächlich in der Mukosa gelegenen Arteriolen sind reich an Verzweigungen (49, 50). Das Gefäßnetz der Mukosa und das tiefer liegende transversale Anastomosen-Netzwerk verändern sich durch Entzündungsreize und Dysplasieentwicklung auf charakteristische Weise. Dies zu erkennen, ist das Ziel der vorgestellten laryngoskopischen Methode.

1.7 Gefäßveränderungen in benignen Pathologien

Für die häufigsten benignen Pathologien des Larynx sind Gefäßmerkmale beschrieben, die mit der untersuchten laryngoskopischen Methode erkannt und von dysplasieverdächtigen Veränderungen unterschieden werden müssen. Nur so kann eine hohe diagnostische Güte erzielt werden. Diese Gefäßmuster in benignen Läsionen sind überwiegend longitudinal ausgerichtet. Entzündungsreize und mechanischer Stress führen zum Abweichen vom geradlinigen und gleichförmigen Verlauf entlang der Stimmlippenlängsachse und hin zu geschlängelt verlaufenden, ektatischen und stärker verzweigten Gefäßen. In der laryngoskopischen Gefäßdiagnostik, die im Zentrum dieser Arbeit steht, können diese gutartigen Gefäßveränderungen erkannt werden.

Zystische Läsionen weisen beispielsweise eine heterogene mikrovaskuläre Struktur auf. Diese reicht von geschlängelten Gefäßen über ektatische bis hin zu radiär verzweigten Gefäßen (51, 52). Punktförmige Gefäßveränderungen können differenzialdiagnostisch genutzt werden, da sie in Zysten kaum, in kontralateral reaktiv gebildeten Knötchen jedoch häufig anzutreffen sind (52).

Im Reinke-Raum liegen dagegen physiologischerweise nur wenige Kapillaren vor. Diese sind parallel der Stimmlippenlängsachse ausgerichtet. Die ödematöse Verbreiterung des Reinke-Raums korrespondiert mit dem Nachweis dilatierter, fragiler Gefäße mit Aufstau von Blutzellen und paravasalem Ödem. Die Ausrichtung der mukosalen Gefäße entlang der Längsachse geht bei Reinke-Ödemen am freien Rand der SL verloren, Richtungswechsel nehmen zu (53) und vermehrte Verzweigungen wurden in der Literatur beschrieben (51, 54).

Im Gegensatz zum verlangsamten Blutfluss, der kontaktendoskopisch im Reinke-Ödem (53) zu beobachten ist, lässt sich in Polypen ein erhöhter Blutfluss nachweisen (55). In der Umgebung von Polypen finden sich zudem fingerförmige ektatische Indikatorgefäße, welche aus tieferliegenden Schichten ektatisch auf einen Polypen zuziehen (51).

Einen Sonderfall von zentraler Bedeutung für die vorliegende Untersuchung stellen die perpendikulären Gefäßveränderungen in den gutartigen Papillomen dar. Betrachtet man ein Papillom in der Aufsicht, zeigt sich eine tumoröse Struktur, die aus vielen Papillen besteht. An der Spitze jeder Papille sieht man den Umkehrpunkt einer nach apikal ziehenden Gefäßschleife. Diese Gefäßschleifen zeigen sich auch in laryngealen Dysplasien, sind dort aber weniger geradlinig. Von einem Hinweis auf die Rolle der Angiogenese im Progress von HPV-assoziierten Dysplasien zu Larynxkarzinomen berichteten beispielsweise Andreu et al. Sie sahen, dass in HPV16-positiven Mäusen angiogenetische Faktoren entscheidend zu der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen beitragen (56). Hier zeigt sich also ein erster Zusammenhang zwischen Gefäßveränderungen, die von der horizontalen Ausrichtung abweichen, und der Dysplasieentstehung an den Stimmlippen. Unphysiologische Kapillarmuster entstehen aber nicht nur durch Veränderung bestehender Gefäße. Sie bilden sich einerseits im Rahmen von Entzündungsprozessen neu, andererseits entstehen sie auch durch Dysplasieentwicklung neu. Auf diesem Zusammenhang beruht die endoskopische Gefäßbeurteilung zur Dysplasiefrüherkennung.

1.8 Neoangiogenese in Läsionen der Stimmlippen

Entzündungsreize und Tumorentstehung können die physiologischerweise vorherrschende Ruhephase des Gefäßwachstums durchbrechen. Es entstehen neue charakteristische Muster.

1.8.1 Neoangiogenese in Entzündungsherden

Entzündungsreize aktivieren das Endothel der Gefäße und bewirken eine Permeabilitätssteigerung. In diesem Milieu zeigen sich an den Kapillaren dynamische Veränderungen: Der Durchmesser nimmt zu und sie werden permeabler (57). Bei chronischer Einwirkung von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Angiopoetin sowie Entzündungsmediatoren wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha) sprossen Kapillaren aus (58). Unter anderem wurde für Angiopoetin eine Assoziation zur Entstehung aberranter Gefäßformationen in Entzündungen gezeigt (59, 60). Es entstehen dann neue, irreguläre Gefäßverläufe mit einer Zunahme an Verzweigungen (61).

Neben der durch Entzündungsreize initiierten Angiogenese können beispielsweise auch chronische Tabakrauchinhalationen und rezidivierende Phonotraumen die Gefäßstruktur verändern (51).

1.8.2 Neoangiogenese in Malignomen

Während frühe Tumorzellaggregationen ihren Energiestoffwechsel noch per Diffusion bedienen können, ist ein Wachstum über eine Größe von 1 mm^3 (62, 63) nur möglich, wenn neue Gefäße einwachsen oder der Tumor Anschluss an ein Gefäßsystem erhält. Dass der sogenannte Angiogenetic Switch permanent aktiviert ist (64), bildet eine Voraussetzung für die Transformation von unbemerkt ruhenden Tumorzellnestern hin zu lebensbedrohlichem Tumorstadium (63). Bereits bei Vorstufen des Larynxkarzinoms wie schweren Dysplasien ist die Angiogenese erhöht. Durch Hypoxie und Wachstumsfaktoren wie die oben genannten VEGF (65) und Angiopoetin (66) entsteht ein Mikromilieu, in dem die proangiogenetischen Faktoren überwiegen.

Wichtig für die endoskopische Detektion veränderter Gefäßmuster ist, dass die proangiogenetischen Reize chemotaktisch ein sowohl zum Tumor hin gerichtetes Gefäßwachstum induzieren als auch chaotische und überschießende Gefäßbildung im Tumorgewebe selbst (62). Dort sind Endothelzellen von allen Seiten von Wachstumsreizen umgeben. In plattenepithelialen Tumoren des Kopf- und Halsbereichs und ihren Vorstufen nimmt die VEGF-Expression und die Kapillardichte mit dem invasiven Wachstum zu (67). Die so entstehenden Tumorgefäße sind fragiler und unterscheiden sich im Verlauf von physiologischen Gefäßen, was für die laryngoskopische Diagnostik genutzt werden kann: Abrupte Richtungsänderungen, atypische Verzweigungen, Ektasien und stark geschlängelte Verläufe nehmen zu (62). An rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen von Korrosionspräparaten der Gefäße in Larynxkarzinomen konnten Kuš et al. nachweisen, dass insbesondere die Kapillaren und Venolen in Karzinomen zunehmend Schleifen bilden und korkenzieherartig gewunden sind (68).

Um die hier vorgestellten Gefäßveränderungen und Gefäßneubildungen aber effektiv diagnostisch nutzen zu können, bedarf es einer einheitlichen Klassifikation.

1.9 Klassifikation von Gefäßveränderungen der Stimmlippen

Zahlreiche Autoren haben konkurrierende Systeme zur Einteilung der Gefäßveränderungen der Stimmlippen eingeführt. Einen wichtigen Einfluss nahmen dabei gastroenterologische

Untersuchungen mit NBI an der Schleimhaut des Ösophagus. Dort wurden vor allem die vertikal von der normalen Gefäßstruktur abweichenden Gefäßschleifen beschrieben. Aktuelle Entwicklungen in den Klassifikationsbemühungen entfernen sich aber wieder von dieser Nomenklatur, da sie nur eingeschränkt übertragbar auf den Larynx erscheint (69).

1.9.1 Kapillarbilder nach Kleinsasser

Eine frühe Beschreibung der durch Tumorneoangiogenese induzierten aberranten Gefäße in den Stimmlippen stammt von Kleinsasser et al. (70). Bei gutartigen Läsionen wie Stimmlippenpolypen sah er subepitheliale Kapillaren, die sich gleichmäßig verzweigen und zur Peripherie hin verzüngen. Diesen stellte er die Veränderungen bei Präkanzerosen und Karzinomen gegenüber, bei denen er atypische Schleifen beschrieb, die korkenzieherartig gewunden waren und Kaliberschwankungen aufwiesen (70).

1.9.2 IPCL-Klassifikation nach Inoue

Solche atypischen Gefäßschleifen beobachteten Inoue et al. auch in der gesunden Ösophagusschleimhaut und prägten 2007 die Bezeichnung Intrapapillary Loops (71). Aufgrund der papillären Struktur der Schleimhaut und der jeweils in einer Papille eingeschlossenen Gefäßschleife erweiterten sie den Begriff später zu Intrapapillary Capillary Loops (IPCL) (72). Bei Carcinomata in situ (CIS) des Larynx beobachteten sie, dass diese Schleifen dilatierten sowie unregelmäßiger und gewundener erschienen (72). Dies mündete in eine Klassifikation der IPCL-Formen. Für flache Läsionen werden die IPCL-Klassen Typ I (unauffällige IPCL der gesunden Mukosa) bis Typ IV unterschieden, wobei die IPCL dabei zunehmend dilatieren und unregelmäßig werden. Für invasive Läsionen werden die IPCL-Formen in die Typen V-1 (mit dilatierten, mäandernden Schleifen) bis V-3 (mit fortgeschrittener Destruktion der IPCL) eingeteilt. Der zusätzliche Typ V_N enthält in der Tumorneoangiogenese komplett neu entstandene Gefäße (73).

Auf die Mukosa der Stimmlippen sind diese Begrifflichkeiten nur bedingt übertragbar. Sie weist physiologischerweise keine Papillen auf (51, 69). Die Gefäßschleifen sind hier ein Zeichen für ein pathologisches Geschehen wie Papillome oder Dysplasien. Methodisch relevant in diesen gastroenterologischen Arbeiten von Inoue et al. ist, dass sie in der einfachen WL-Endoskopie mit bis zu 80-facher Vergrößerung die Kapillarmorphologie nicht ausreichend beurteilen konnten, weil nur die Umkehrpunkte der Schleifen in der Aufsicht als Punkte sichtbar waren. Nur in der

Kombination aus bis zu 150-facher Vergrößerung und NBI war die Detail-Klassifikation möglich. NBI ermöglichte ihnen dabei die deutlich bessere Kontrastierung der Gefäße (74).

1.9.3 Klassifikation von IPCL-Veränderungen nach Ni

In die Nomenklatur der vaskulären Strukturen der Stimmlippen übertragen wurde der Begriff der IPCL durch Ni et al. Die Veränderungen an den Gefäßschleifen des Larynx klassifizierten sie in die Typen I bis V. Dabei waren in den Typen I bis III die IPCL kaum sichtbar, sodass die tieferliegenden, baumartig verzweigten Kapillaren beschrieben wurden. Die Typen IV und Va, Vb, Vc enthalten dann die eigentliche Klassifikation der veränderten IPCL. Eine Assoziation dilatierter IPCL zu Hyperkeratosen, Dysplasien und Karzinomen wurde gezeigt. Höhergradige Dysplasien und Karzinome gingen mit irreguläreren und dilatierteren IPCL-Formen einher (24). Der Umbrella-Effekt (75) wurde bei Ni et al. als Typ III bezeichnet und wurde dort bei Hyperkeratosen und milden Dysplasien beschrieben (24).

1.9.4 Deskriptive Leitlinie der Europäischen Laryngologischen Gesellschaft

Durch die Vielzahl an konkurrierenden Klassifikationsmodellen ergab sich der Bedarf für eine vereinheitlichte und an den klinischen Gebrauch angepasste Einteilung. Arens et al. präsentierten in einem Vorschlag der European Laryngological Society (ELS) für eine vereinheitlichte Nomenklatur die dichotome Einteilung in longitudinale und perpendikuläre Gefäßveränderungen (PGV).

Zur Gruppe der longitudinalen Veränderungen zählten sie Gefäßkonvolute, Varikosen, mäanderförmig-geschlängelte Verläufe, die Zunahme an komplexen Verzweigungen und Richtungswechseln sowie eine Zunahme der Gefäßdichte. Die Gruppe der PGV untergliederten sie in solche mit weitem Umkehrpunkt (wie bei Papillomen), solche mit engem Umkehrpunkt (wie bei Präkanzerosen) und in wurmartig gewundene Gefäßschleifen mit spiraliger Morphologie (wie in der Peripherie von SCC der SL) (75).

Mehlum et al. schlussfolgerten 2018 aus ihrer Metaanalyse zur Gefäßbeurteilung bei Larynxkarzinomen, dass sowohl die Ni-Klassifikation als auch die ELS-Klassifikation mit vergleichbarer Genauigkeit geeignet sind, vaskuläre Veränderungen in Larynxkarzinomen zu beurteilen (76). Die Klassifikation der ELS zeigt sich dabei aber deutlich einfacher in der klinischen Anwendung.

Mithilfe der vorgestellten laryngoskopischen Verfahren sind vaskuläre Veränderungen, die in der tumorinduzierten Neoangiogenese entstehen, erkennbar und nach dem Vorschlag der ELS kategorisierbar. Zu klären, ob sich hierdurch neue diagnostische Potentiale ergeben können, war das Ziel der vorliegenden Arbeit.

2 Material und Methoden

Die angewandten Methoden sollten die diagnostische Güte der drei untersuchten endoskopischen Verfahren erfassen. Darüber hinaus wurden Detektierbarkeit und Verteilung vaskulärer Muster in Pathologien der Stimmlippen untersucht.

2.1 Studienplanung

2.1.1 Beteiligte Institutionen

Alle hier genannten Einrichtungen sind Teil der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R. Das für diese Arbeit verwendete Daten- und Bildmaterial stammte von Patienten der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie (UK-HNO). Die Aufsicht über diese Studie führte Prof. Dr. med. Christoph Arens. Wissenschaftlich begleitet wurde diese Studie durch Prof. Dr. phil. Susanne Voigt-Zimmermann und Dr. med. Nikolaos Davaris (alle UK-HNO). Die histopathologische Befundung der Biopsien erfolgte durch das Institut für Pathologie der medizinischen Fakultät. Prof. Dr. rer. nat. Kropf aus dem Institut für Biometrie und Medizinische Informatik (IBMI) führte die statistische Beratung durch und begleitete die statistische Auswertung. Eine Beratung durch das Koordinierungszentrum Klinische Studien Magdeburg (KKS) fand durch Dr. rer. nat. Antje Wiede statt. Über den bei der zuständigen Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität eingereichten Ethikantrag beriet diese unter dem Aktenzeichen 49/18 und sprach eine positive Bewertung aus. Diese Arbeit wurde unterstützt durch ein Promotionsstipendium der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Es bestand keine sonstige externe Finanzierung.

2.1.2 Darstellung des diagnostischen Pfades

In einem exemplarischen Untersuchungsablauf bei Verdacht auf eine Pathologie des Larynx wird zunächst die flexible Endoskopie mit WL und NBI am wachen Patienten durchgeführt. Die Beurteilung der Funktionalität, auch unter Zuhilfenahme der Stroboskopie, kann integriert werden. Bei Verdacht auf eine histologisch abzuklärende Pathologie erfolgt die Untersuchung des gesamten einsehbaren Larynx mit einem starren Laryngoskop mit WL. Seit 2013 kommt anschließend in der UK-HNO routinemäßig ein starres Endoskop mit NBI-Filter zum Einsatz.

Nach Lagerung in Rückenlage mit rekliniertem Kopf wird dabei ein starres Rohr nach Kleinsasser eingeführt. Eine mikrolaryngoskopische Probeentnahme erfolgt anschließend. Bei Pathologien der Plicae vocales wird in beiden Modi zu Beginn eine Übersichtsaufnahme der Plicae vocales eingestellt. Anschließend wird die ROI in beiden Modi isoliert und vergrößert dargestellt. Die Detailinspektion suspekter Areale mit dem Kontaktendoskop schließt sich an. Dieses liefert beim Aufsetzen auf die Schleimhaut zunächst ein Bild unter Weißlicht. Ein integrierter NBI-Filter wird per Knopfdruck aktiviert. Anhang A zeigt eine Übersicht über den diagnostischen Pfad bei Verdacht auf eine Pathologie der Stimmlippen. Alle verwendeten Bilder und Daten entstammen diesem diagnostischen Pfad.

2.2 Untersucher und Material

Das Daten- und Bildmaterial stammt aus dem Zeitraum vom 01.01.2013 bis 01.05.2018. Die Erfassung erfolgte retrospektiv und fand zwischen April 2015 und Oktober 2018 statt.

Die laryngoskopische Betrachtung der Stimmlippen mit Video und Fotodokumentation sowie eventueller Biopsie oder Exzision einer Läsion fand intraoperativ in Allgemeinanästhesie statt. Alle Laryngoskopien wurden vom selben erfahrenen Operateur durchgeführt. Die für einen Fall verwendeten Bilder stammten aus derselben operativen Sitzung, in der auch die Biopsie entnommen wurde. Der Operateur selbst nahm an der Befundung der Bilder innerhalb der Studie nicht teil.

Die verwendete technische Einheit bestand aus einem Kontaktendoskop und einer Xenon-Lichtquelle. Das Kontaktendoskop (Karl Storz Kontaktendoskop 30° 7215AA, Tuttlingen, Deutschland) wurde an den Endoskopieturm EVIS EXERA III (Olympus, Tokio, Japan) angeschlossen. Ein NBI-Filter war integriert und zuschaltbar. Das Kontaktendoskop besteht aus einem starren Rohr von 5,5 mm Durchmesser und 230 mm Länge. Es enthält eine Fiberoptik zur Lichttransmission von einer Lichtquelle zur Spitze des Endoskops sowie zur Bildtransmission von der Spitze zu einem an der Basis konnektierbaren Kamerasystem. Das optische Linsensystem erlaubt die Darstellung in 60- bis 150-facher Vergrößerung. Die Linse an der Spitze des Endoskops wurde mit dem geringstmöglichen Druck direkt auf die Schleimhaut aufgesetzt, sodass eine Visualisierung der Gefäße ermöglicht, aber der Blutfluss nicht reduziert wurde.

Die Video- und Fotodokumentation erfolgte mit dem Aufzeichnungs- und Archivierungsprogramm RPSzene® (Rehder und Partner, Hamburg, Deutschland) durch den Operateur. Es wurden in allen drei Modi nach einem Weißabgleich sowohl Videosequenzen als auch einzelne Bilder aufgezeichnet. Lagen keine einzelnen Bilder der ROI nach den

Einschlusskriterien vor, wurden Standbilder aus den Videosequenzen extrahiert. Waren andere Pathologien auf einem Bild der ROI mit abgebildet, wurden sie nachträglich digital verdeckt.

2.3 Fallsammlung und Datenerfassung

Es wurde eine Diagnosestudie mit Clusterdaten aus Messungen an unterschiedlichen Stellen der SL durchgeführt. Die kleinste zu untersuchende Einheit in dieser Arbeit war ein Fall. Wurden von einem Patienten mehrere Fälle eingeschlossen, mussten sie sich sowohl in der ROI als auch in der histopathologischen Diagnose unterscheiden. So ergaben sich in der Fallsammlung 60 voneinander unabhängige Fälle von 52 Patienten. Die Anwendung der Indextests WLE, NIE und KEN fanden alle durch denselben Experten innerhalb einer Sitzung statt. In derselben Sitzung erfolgte die Probeentnahme zur Untersuchung mit dem Goldstandard.

Aus dem Krankenhausinformationssystem medico® (Cerner Deutschland GmbH, Idstein, Deutschland) wurden die Patientendaten, Operationsberichte und histopathologischen Befunde aller Patientenberichte abgerufen, die im Zeitraum 01.01.2013 bis 01.05.2018 in der UK-HNO eine intraoperative starre Laryngoskopie erhalten und der wissenschaftlichen Auswertung zugestimmt hatten. Die einzuschließenden Daten wurden in einer Datenbank im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA) pseudonymisiert und zugriffgeschützt auf einem Server des medizinischen Rechenzentrums der Otto-von-Guericke-Universität hinterlegt. Ein Flussdiagramm, das den Datenfluss der Fälle durch den Studienprozess darstellt, zeigt Anhang B.

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Zu Beginn wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die retrospektive Fallsammlung definiert. Eingeschlossen wurden nur Patienten, die in der UK-HNO wegen des Verdachts auf eine Pathologie der Plicae vocales nach rechtsgültiger Aufklärung und Einwilligung zu Operationsverfahren, Narkose und wissenschaftlicher Auswertung mit pseudonymisierter Publikation eine kontaktendoskopische Untersuchung der Plicae vocales erfahren hatten. Von diesen Patienten wurden nur Fälle aufgenommen, bei denen eine histopathologisch eindeutige Diagnose der Pathologie aus der ROI vorlag. Die Lokalisation der Biopsie musste anhand der Videodokumentation oder des Operationsberichtes nachvollziehbar sein.

Ausgeschlossen wurden nicht einwilligungsfähige Patienten. Des Weiteren wurden alle Fälle ausgeschlossen, die folgende Kriterien erfüllten:

-
- fehlende oder nicht verwertbare Video- oder Fotodokumentation in einem der zu untersuchenden Aufnahmemodi.
 - nicht eindeutige Zuordnung der Aufnahme zu ROI, Biopsieareal und Operationsdatum
 - nicht eindeutiger histologischer Befund
 - fehlende Begrenzung der ROI auf die Plicae vocales
 - intraoperative scharfe Manipulation am Biopsieareal vor der Aufnahme der verwendeten Bilder

2.4 Bildersammlung

Die Video- und Fotodokumentation zu den einzuschließenden Patienten wurde innerhalb des Aufzeichnungs- und Archivierungsprogramms RPSzene® (Rehder und Partner, Hamburg, Deutschland) anhand gesondert definierter Kriterien überprüft:

- Die Aufnahmen der ROI mussten in den drei zu untersuchenden Modi (WLE, NIE, KEN) vorliegen. Der Ausschluss von Bildern im Modus Kontaktendoskopie mit Weißlicht ergab sich aus dem unvollständigen Bildmaterial in diesem Modus.
- In den Modi WLE und NIE musste ein Bild der ROI vorliegen, das mit Aufnahmen aus dem jeweils anderen Modus deckungsgleich war (in dem Sinn, dass es dieselbe Struktur aus annähernd demselben Blickwinkel und derselben Entfernung darstellte).
- Die Aufnahmen im Modus KEN konnten methodenbedingt nicht deckungsgleich sein. Hier musste das im KEN-Bild abgebildete Areal in den ausgewählten Bildern aus den anderen beiden Modi enthalten sein.
- Die ROI musste in den Modi WLE und NIE komplett abgebildet sein.
- Im Modus KEN musste das Bild eine in dieser ROI enthaltene Gefäßformation darstellen. Lagen mehrere Bilder vor, die dieses Kriterium erfüllten, wurde das Bild ausgewählt, welches die vom physiologischen Muster abweichendste Gefäßalteration zeigte. Die Auswahl dieser Gefäßveränderung erfolgte nach der deskriptiven Leitlinie der ELS (75).

Entsprechend selektierte Bilder wurden digital dem Fall zugeordnet. Erfüllten mehrere Bilder die Kriterien, erfolgte die Selektion anhand der Abbildungsqualität.

2.5 Goldstandard Histopathologie

Die histopathologische Befundung einer Biopsie aus der ROI stellte den Goldstandard dar. Jede Biopsie, die eine Dysplasie oder ein Karzinom enthielt, wurde anhand der zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt gültigen Fassung der WHO-Klassifikation (WHOC-2005 bzw. WHOC-

2017) befundet (vergleiche Tabelle 1). Anhand der Übersicht von Gale et al. (77) wurden die histopathologischen Befunde, die eine Dysplasie ergaben, in die Gruppen milde Dysplasie, moderate Dysplasie oder schwere Dysplasie überführt. Die ausgewerteten histopathologischen Befunde enthielten darüber hinaus Informationen zu klinisch angegebenen Lokalisationen und Verdachtsdiagnosen, Fallnummern, Eingangsdaten, histopathologischen Diagnosen und Dignität. Alle histopathologischen Diagnosen zu den eingeschlossenen Fällen wurden in einem Katalog zusammengefasst. Den Readern wurden als Auswahlmöglichkeiten im Fragebogen die sich unmittelbar aus den histopathologischen Diagnosen ergebenden klinischen Diagnosen vorgelegt (s. 2.7.2). Die Gefäßmuster wurden nicht histopathologisch beurteilt.

2.6 Wahl des Trennpunktes

Die histopathologische Bewertung als Goldstandard erfolgte anhand der WHOC-2005. Die Einteilung in drei Dysplasie-Schweregrade wurde in einer analogen Form für die laryngologische Befundung in dieser Arbeit verwendet. Die laryngologischen Reader sollten anhand der Gefäßbeurteilung ein SIN-Korrelat auswählen. Anhand des Grades der Gefäßalterationen sollte für die Dysplasien eine Zuordnung zu den folgenden Diagnosen erfolgen:

- milde Dysplasie (entsprechend SIN I)
- moderate Dysplasie (entsprechend SIN II)
- schwere Dysplasie (entsprechend SIN III oder CIS)

Da die Einteilung anhand der vaskulären Veränderungen erfolgte und die Basalmembran nicht beurteilt werden konnte, wurde das CIS zu den schweren Dysplasien gezählt.

Für die Ermittlung der diagnostischen Güte der Verfahren musste ein Trennpunkt (cutoff) zwischen zwei Gruppen gewählt werden. Anhand der genannten prognostischen Bedeutung wurde der Trennpunkt 1 auf die Grenze zwischen milden und moderaten Dysplasien gelegt. Diese Grenze entspricht dem Umschlag von einem geringen in ein hohes Entartungspotential. Die Wahl des Trennpunktes wurde im Studienprotokoll festgelegt, um dem vorgesehenen Einsatz des Indextests gerecht zu werden.

Die KEN soll zukünftig die WLE und NIE ergänzen, um zwischen obligaten und fakultativen Präkanzerosen endoskopisch zu unterscheiden. Durch dieses Vorgehen sollen die richtige Lokalisation und der richtige Zeitpunkt zur Probeentnahme oder Exzision einer verdächtigen Läsion festgelegt werden.

2.7 Fragebogengestaltung

Da die Datenerfassung retrospektiv erfolgte, wurden die Bilder den Readern in einem standardisierten Fragebogen präsentiert. Zu jedem mit laufender Nummer pseudonymisiertem Fall wurde ein Bild aus jedem Modus präsentiert.

Der Fragebogen enthielt zu jedem Bild dieselben vier Fragen (s. 2.7.2) im Single-Choice-Design ohne Möglichkeit der nachträglichen Korrektur. Die Antwortvorgaben waren stets dieselben. Alle Diagnosen, die die Referenztestung ergeben hatte, waren auswählbar. Alle Reader reichten vollständig ausgefüllte Fragebögen innerhalb des vorgegebenen Zeitraums ein.

2.7.1 Randomisierung und Verblindung

Um Verzerrungen in der statistischen Bewertung der drei Modi zu verringern, wurde ein Multi-Reader/Multi-Case-Design verwendet. Alle Reader waren verblindet gegenüber Patientendaten und allen Befunden zum Patienten, außer gegenüber den zu beurteilenden laryngoskopischen Bildern. Alle Reader waren Fachärzte der UK-HNO. Der Fragebogen erfasste ihre Erfahrung in der Interpretation der Bilder aller Modi. In einem Handbuch wurden die Methoden erläutert und die deskriptive Leitlinie der ELS zusammengefasst.

Die Randomisierung erfolgte dabei entsprechend des diagnostischen Pfades im klinischen Alltag in der Reihenfolge: WLE, NIE, KEN. Dies entsprach der geplanten klinischen Anwendung der KEN im Anschluss an eine Übersichtsinspektion, um Detailinformationen zu ergänzen (vergleiche Anhang B). Zuerst wurde daher eine fall- und modusübergreifende Randomisierung über alle Bilder der Modi WLE und NIE zusammen vorgenommen. Dann folgte eine fallübergreifende Randomisierung innerhalb des Modus KEN. Im Modus KEN wurden sowohl das NIE-Bild (als Überblick über die ROI) als auch zusätzlich das KEN-Bild (als Detailinformation zu vaskulären Alterationen) präsentiert. Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines Rangordnungsalgorithmus im verwendeten Tabellenkalkulationsprogramm.

2.7.2 Fragebogen

Um die Modi untereinander und mit dem Goldstandard vergleichen zu können, mussten anhand dieser Bilder Diagnosen gestellt werden. Darüber hinaus sollte erfasst werden, inwieweit die Verfahren geeignet waren, vaskuläre Veränderungen zu beurteilen. Auch die subjektive Sicherheit der Reader sollte getrennt nach den Modi ermittelt werden.

Der Fragebogen umfasste daher zu jedem Fall in jedem der drei Modi vier Fragen:

1. Eine Frage nach dem Vorhandensein, nach der Erkennbarkeit und nach dem Muster der vaskulären Veränderungen gegenüber dem physiologischen Gefäßmuster der Stimmlippen. Die Antwortmöglichkeiten basierten auf einem Vorschlag der ELS zur Einteilung in perpendikuläre und longitudinale Gefäßveränderungen (75). In jedem Modus sollten die jeweils für den Reader auffälligsten Gefäßstrukturen eingeordnet werden in die Kategorien: longitudinale Veränderungen, perpendikuläre Veränderungen (PGV), keine vaskulären Veränderungen, Umbrella-Effekt (keine Aussage über die vaskulären Veränderungen möglich).
2. Die zweite Frage bezog sich auf die Dignität des Befundes. Zur Auswahl standen: benigne oder milde Dysplasie (entsprechend SIN I), moderate bis schwere Dysplasie oder CIS (entsprechend SIN II bis III), maligne Pathologie (entsprechend SCC).
3. Auf einer numerischen Analogskala sollte die Sicherheit der Antworten zu den Fragen 1 bis 2 angegeben werden. Diese reichte von 1 (ganz unsicher) über 2 (etwas unsicher) und 3 (moderate Sicherheit) bis zu 4 (ganz sicher).
4. Die Frage nach der laryngologischen Diagnose sollte dann durch die Reader anhand eines Katalogs mit den laryngologischen Äquivalenten der 12 gestellten histopathologischen Diagnosen beantwortet werden. Dieser enthielt folgende Diagnosen: keine Pathologie erkennbar, Ödem, Zyste, Polyp, Papillom, Hämangiom, (chronische) Entzündung, Leukoplakie bzw. Hyperkeratose ohne Dysplasie, milde Dysplasie (entsprechend SIN I), moderate Dysplasie (entsprechend SIN II), schwere Dysplasie (entsprechend SIN III) oder CIS, Karzinom.

2.8 Reader

Es nahmen drei Reader aus der UK-HNO teil. Alle waren Fachärzte für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, die Erfahrung mit laryngoskopischen Techniken hatten. Die subjektive Einschätzung der Erfahrung mit den verwendeten Techniken wurde ebenfalls abgefragt. Alle Reader waren doppelt verblindet. Die Präsentation der Fälle erfolgte unter einer laufenden Fallnummer ohne Angabe jeglicher weiterer Falldaten. Alle Bilder waren von einem Experten der Laryngologie (C.A.), unabhängig von der Planung dieser Studie, im klinischen Betrieb aufgenommen worden.

2.9 Statistische Methoden

2.9.1 Auswertung der gesammelten Daten

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit der Software IBM SPSS Statistics (IBM Co., Armonk, NY, USA). Die Auswertung der Daten fand statt mit statistischer Beratung durch Prof. Dr. rer. nat. S. Kropf (IBMI). Für alle Tests wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ festgelegt.

2.9.2 Signifikanzniveau

Drei Reader, die die Fälle in drei unterschiedlichen Modi befundeten, warfen das Problem multipler Tests auf. In dieser Arbeit wurde daher ein hierarchisches Prozedere nach dem Abschluss-Test Prinzip angewendet (78). Ließ die Testung auf Signifikanz der Unterschiede über alle Reader bzw. Modi es zu, die Nullhypothese zu verwerfen, so konnte für die folgende Testung auf Signifikanz der Unterschiede zwischen einzelnen Readern bzw. Modi auf eine Bonferoni-Korrektur verzichtet werden. Auch wurden alle untergeordneten Nullhypothesen verworfen, wenn das einfache, nicht adjustierte Signifikanzniveau im Test erreicht wurde.

2.9.3 Ermittlung der diagnostischen Güte

Ermittelt wurden Sensitivität (SENS), Spezifität (SPEZ), Genauigkeit (ACC), positiver prädiktiver Wert (PPW), negativer prädiktiver Wert (NPW) bei der Differenzierung zwischen den Diagnosegruppen I und II. Die Diagnosegruppe I umfasste dabei benigne Läsionen und milde Dysplasien. Die Diagnosegruppe II umfasste moderate und schwere Dysplasien inklusive Carcinomata in situ und Plattenepithelkarzinome.

Die Kennwerte der diagnostischen Güte ergeben sich anhand der Formelsammlung C-1 (Anhang C) aus einer Vierfeldertafel (Tabelle 3).

		Histopathologie (Goldstandard)		
		moderate bis schwere Dysplasie und SCC	benigne Läsion und milde Dysplasie	
Endoskopie	moderate bis schwere Dysplasie und SCC	a	b	a+b
	benigne Läsion und milde Dysplasie	c	d	c+d
		a+c	b+d	a+b+c+d

Tabelle 3 Vierfeldertafel zur diagnostischen Güte am Trennpunkt 1

Die Prävalenz für Plattenepithelkarzinome in der Stichprobe entsprach nicht der Prävalenz in der Grundgesamtheit. Die ermittelten PPW und NPW waren daher nur bedingt auf die Grundgesamtheit übertragbar. Zuerst wurden die Kennzahlen der diagnostischen Güte für jeden Reader einzeln in allen drei Modi bestimmt. Daraufhin erfolgte die Bestimmung über alle Reader gemittelt. Hierzu erfolgte die Auszählung der richtig positiven und richtig negativen sowie falsch positiven und falsch negativen Zuordnungen zu den Diagnosegruppen I und II, die in einem Modus von allen Readern gegeben wurden, und die Berechnung der Mittelwerte mit dem 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI). Zur Bestimmung der Signifikanz der ermittelten Unterschiede zwischen den drei bildgebenden Verfahren wurde als nichtparametrischer Test der Friedmantest für drei gepaarte Stichproben verwendet.

Die Nullhypothese nahm an, dass kein Unterschied der Kennzahlen in den einzelnen Modi bestand. Die zu testende Hypothese nahm an, dass die Parameter der diagnostischen Güte der KEN und der NIE höher als die der WLE waren.

Die Datensätze waren vollständig und die Werte zwischen den Stichproben gepaart und innerhalb einer Stichprobe unabhängig. Ergab sich hier ein p -Wert $< \alpha$ wurden die paarweisen Vergleiche zwischen den einzelnen Modi auf signifikante Unterschiede getestet.

2.9.4 Ermittlung der Interrater-Variabilität

Als Maß für die Reliabilität wurde die Interrater-Variabilität bestimmt. Die Anzahl der Reader betrug $n = 3$, sodass zur Bestimmung der Interrater-Reliabilität über alle Reader Fleiss' Kappa (79) verwendet wurde. Zur Kontrolle erfolgte die Bestimmung der paarweisen Interrater-Variabilität durch die Bestimmung von Cohens Kappa (80). Diese paarweisen Werte für Cohens Kappa wurden nicht aufgeführt, da sich keine maßgeblichen Abweichungen zu Fleiss' Kappa ergaben. Innerhalb der Statistiksoftware SPSS wurden Cohens Kappa und die Erweiterung zu

Fleiss' Kappa für drei Reader durch einen vorgegebenen Matrixbefehl ermittelt. Die Interrater-Reliabilität wurde ermittelt für jeden der drei zu untersuchenden Modi bei der Diagnose der Dignität am Trennpunkt 1. Außerdem wurde die Interratervariabilität bei der Klassifizierung einer Gefäßveränderung als PGV unter Nutzung der WLE, NIE und KEN bestimmt. Es wurde festgelegt, dass für den Vergleich der Interratervariabilitäten die Einteilung nach Landis und Koch verwendet werden sollte (81).

2.9.5 Ermittlung der Sicherheit

Die subjektive Sicherheit der Reader, für die Angabe der Entscheidung am Trennpunkt 1 und für die Zuordnung der Gefäßmuster zu den vorgegebenen Kategorien, wurde in jedem Modus erfasst. Zur Verringerung einer Tendenz zur Mitte wurde eine numerische Analogskala von eins bis vier für die Angabe der Sicherheit verwendet. Die Angaben wurden für jeden Modus über alle Reader gemittelt. Die Testung auf signifikante Unterschiede erfolgte durch den Friedmann-Test.

Im Anschluss erfolgte eine Analyse der Diagnosegruppe I und II. Hier sollte geprüft werden, ob sich die gemittelte Sicherheit aller Reader bei der Befundung von gutartigen Pathologien und milden Dysplasien signifikant von der Sicherheit bei der Diagnose höhergradiger Dysplasien oder Karzinome unterscheidet. Zur Signifikanztestung wurde der Mann-Whitney U-Test verwendet.

2.9.6 Deskriptive Analyse der Verteilung der Gefäßmuster

Einen weiteren Schwerpunkt stellte die Testung auf eine unterschiedliche Verteilung der Gefäßmuster in den untersuchten Pathologien der Stimmlippen dar. Zuerst wurde analysiert, ob ein bestimmtes vasculäres Muster signifikant häufiger bei höhergradigen Dysplasien oder Karzinomen beobachtet wurde. Die Testung der Verteilung erfolgte mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test. Dann wurde anhand in der Fallzahlplanung vordefinierter Gruppen A, B und C die Verteilung der Gefäßmuster auf gutartige Pathologien, Dysplasien und Karzinome untersucht. Außerdem wurden diese Verteilung auch in Gruppen untersucht, die berücksichtigten, dass IPCL sowohl bei höhergradigen Dysplasien und Karzinomen erwartet werden als auch bei Papillomen. Hierzu wurden die Gruppen D und E definiert.

- Gruppe A: benigne Pathologien ($n_A = 20$)
- Gruppe B: milde bis schwere Dysplasien (SIN I – SIN III bzw. CIS) ($n_B = 20$)
- Gruppe C: invasive Plattenepithelkarzinome ($n_C = 20$)
- Gruppe D: benigne Pathologien ohne Papillome, milde Dysplasien ($n_D = 21$)
- Gruppe E: moderate und schwere Dysplasien, CIS und Papillome ($n_E = 39$)

Die Fallzahlplanung ergab eine Mindestgruppengröße ($n_{A/B/C} = 20$), um eine ausreichende Power für den Vergleich der Gruppen A, B und C gewährleisten zu können. Die Fälle wurden ab Beginn des Einschlusszeitraums (01.01.2013) chronologisch auf Einschließbarkeit nach den genannten Kriterien überprüft. Falls sie die Anforderungen erfüllten, wurden sie der jeweiligen Gruppe zugewiesen. Die Gruppe C stellte sich in der Fallsammlung als limitierender Faktor heraus. Nachdem in der Gruppe C die angestrebte Fallzahl von $n_C = 20$ erreicht wurde, wurde die Fallsammlung beendet (01.05.2018). A, B und C wurden gleich groß geplant (Vergleiche Anhang B). So wurde gewährleistet, dass bei insgesamt 60 eingeschlossenen Fällen auch zu der sonst unterrepräsentierten Gruppe der Karzinome valide Aussagen möglich waren.

2.9.7 Vorkommen vaskulärer Muster in den Diagnosegruppen I und II

Weiter galt es zu untersuchen, ob sich für die Kategorie „perpendikuläre Veränderungen“ der neuen deskriptiven Leitlinie der ELS (75) ein direkter Bezug zur Dignität nachweisen lässt; also ob bei höhergradigen Dysplasien und Karzinomen PGV häufiger vorkommen als bei gutartigen Veränderungen und milden Dysplasien. Hierzu erfolgte die deskriptive, readerweise und modusweise Analyse des Datensatzes auf Unterschiede in der Verteilung der longitudinalen und perpendikulären Gefäßveränderungen unter den Diagnosegruppen I und II. Die Testung der Verteilung auf Signifikanz wurde mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Für den Vergleich der Detektionshäufigkeit perpendikulärer Veränderungen in den Gruppen I und II (über alle Reader gemittelt) wurde ein t-Test in der Welch-Variante benutzt (Tabelle 18). Ein U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney wurde zur Kontrolle angeschlossen.

Bei der Untersuchung des Anteils der detektierten PGV über alle Reader hatten mehrere Wechselwirkungen kategorialer Variablen Einfluss auf die Ergebnisse: einerseits unterschiedliche Detektionsquoten der einzelnen Reader, andererseits aber auch die Wechselwirkungen zwischen den Modi und den Diagnosegruppen. Die Prüfung der Signifikanz dieser Unterschiede mit multiplen Freiheitsgraden erfolgte mit einem Typ III-Test of Fixed Effects. Es zeigte sich, dass sich sowohl dem Modus ($p_{\text{Modus}} < 0,001$) als auch der Diagnosegruppe ($p_{\text{Diagnosegruppe}} < 0,001$) und auch der Kombination beider Variablen ($p_{\text{Modus und Diagnosegruppe}} = 0,030$) ein signifikanter Einfluss auf das detektierte Vorkommen der PGV zuschreiben ließ.

2.9.8 Vorkommen vaskulärer Muster in weiteren Gruppen

Die beschriebenen Gruppen A bis E wurden nun ebenfalls mit den drei Modi gezielt auf das Vorkommen perpendikulärer Veränderungen untersucht. Zuerst wurden die Gruppen A, B und C

auf den Anteil der Fälle, in denen perpendikuläre Veränderungen nachweisbar waren, über alle Reader und Modi hinweg analysiert. Die Signifikanztestung fand mittels Kruskal-Wallis-Test statt. Zur Detailanalyse wurden dann für die Gruppen A, B und C die Häufigkeit detektierter vaskulärer Muster nach Reader und Modus getrennt aufgeführt. Hier sollte ein Vorteil der KEN im Sinne einer Erhöhung der Detektion von PGV überprüft werden. Zur Signifikanztestung wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt.

Für die KEN wurde erwartet, dass sowohl erfahrene als auch unerfahrene Reader mit ihrer Hilfe in der Lage wären, perpendikuläre Gefäßveränderungen besser als mit herkömmlichen Verfahren zu erkennen. Daher wurde eine Untersuchung des Anteils der detektierten PGV in den drei Modi über alle Reader gemittelt angeschlossen. Für den Vergleich der Gruppen A, B und C wurde das Abschlusstestprinzip verwendet. In der ersten Stufe erfolgte die parametrische Testung mittels One-way ANOVA (mit einer Welch-Statistik, falls die Gruppen unterschiedliche Varianzen aufwiesen). Das Ergebnis wird in Tabelle 21 für jeden Modus getrennt ausgewiesen. Zur Überprüfung wurde in der zweiten Stufe der least significant difference test (LSD-Prozedur) verwendet. Als nicht parametrische Kontrollvariante wurde in der ersten Stufe der H-Test nach Kruskal und Wallis angewendet und in der zweiten Stufe nicht adjustierte U-Tests.

Da Papillome durch die enthaltenen IPCL zu einer Verzerrung führen konnten, wurden die Gruppen D und E auf die Verteilung perpendikulärer Muster hin analysiert. Dies erfolgte zuerst über alle Reader und Modi gemittelt und dann zur detaillierten Analyse für jeden Reader und Modus einzeln. Zur Testung wurden der Mann-Whitney U-Test (für die Ermittlung über alle Reader und Modi zusammen) und der Chi-Quadrat-Test (für die nach Reader und Modus getrennte Ermittlung) eingesetzt.

3 Ergebnisse

Die beiden Schwerpunkte dieser Arbeit waren der Vergleich der diagnostischen Güte der untersuchten laryngoskopischen Methoden und die Analyse der Verteilung der Gefäßmuster der Stimmlippen bei Pathologien unterschiedlicher Dignität.

3.1 Häufigkeiten und Verteilungen

3.1.1 Patienten und Fälle

60 Fälle von 53 Patienten wurden eingeschlossen. Das Alter des jüngsten eingeschlossene Patienten betrug zum Untersuchungszeitpunkt 26 Jahre, das des ältesten Patienten 89 Jahre. Der Mittelwert des Alters der Patienten aller Fälle lag bei 58,4 Jahren, der Median bei 57 Jahren. Die eingeschlossenen Fälle umfassten 35 männliche und 18 weibliche Patienten.

3.1.2 Häufigkeit der histopathologischen Diagnosen

Tabelle 4 zeigt die Häufigkeiten der eingeschlossenen histopathologischen Diagnosen. Dabei ergaben sich 25 Fälle von gutartigen Pathologien und milden Dysplasien (Diagnosegruppe I) und 35 Fälle von höhergradigen Dysplasien und Karzinomen (Diagnosegruppe II). Alle Karzinome waren dabei gemäß der Einschlusskriterien Plattenepithelkarzinome der Stimmlippen. Dabei enthielt die Diagnosegruppe I (mit $n_I = 25$) fünf Reinke Ödeme, vier Papillome, drei Zysten und drei Polypen, eine entzündlich veränderte Plattenepithel-Läsion ohne weitere Differentierung, vier Hyperkeratosen und fünf milde Dysplasien (entsprechend SIN I bzw. entsprechend Low-Grade Dysplasia). Die Diagnosegruppe II (mit $n_{II} = 35$) enthielt zwanzig Plattenepithelkarzinome und fünfzehn moderate bis schwere Dysplasien (entsprechend SIN II bis III bzw. High-Grade Dysplasia).

Histopathologische Diagnose	Gruppe	Prozent	n
keine Pathologie erkennbar	(I)	0,0	0
Ödem	(I)	8,33	5
Zyste	(I)	5,0	3
Polyp	(I)	5,0	3
Papillom	(I)	6,67	4
Hämangiom	(I)	0,0	0
Entzündung	(I)	1,67	1
Hyperkeratose	(I)	6,67	4
milde Dysplasie (SIN I)	(I)	8,33	5
alle Fälle Diagnosegruppe I		41,67	25
moderate Dysplasie (SIN II)	(II)	3,33	2
schwere Dysplasie (SIN III)	(II)	21,67	13
Platenepithelkarzinom	(II)	33,33	20
alle Fälle Diagnosegruppe II		58,33	35
Gesamt		100	60

Tabelle 4 Katalog histopathologischer Diagnosen

3.1.3 Auswahl der Reader

Alle drei Reader waren Fachärzte für HNO-Heilkunde aus dem Universitätsklinikum Magdeburg. Sie verfügten über unterschiedlich ausgeprägte Grade an Erfahrung mit den eingesetzten endoskopischen Methoden (Tabelle 5).

R.	Status	Nutzung der NIE	Nutzung der KEN	Nutzung der WLE	Auswertung laryngoskop. Bilder
1	Facharzt	seit 6 – 8 Jahren	Seit 4 – 6 Jahren	Seit 6 – 8 Jahren	jeden Arbeitstag
2	Facharzt	Seit 4 – 6 Jahren	Seit 2 – 4 Jahren	Seit 2 – 4 Jahren	mind. 1x wöchentlich
3	Facharzt	Seit 4 – 6 Jahren	nie zuvor	Seit 10 – 12 Jahren	mind. 1x wöchentlich

Tabelle 5 Erfahrung der Reader mit den Methoden

3.2 Diagnostische Güte

3.2.1 Diagnostische Güte für die Erkennung von moderaten und schweren Dysplasien und Karzinomen nach Readern

Es galt die diagnostische Güte der KEN gegen den Goldstandard zu messen und mit der der beiden etablierteren Verfahren WLE und NIE zu vergleichen. Ermittelt wurden die Kennzahlen für die diagnostische Güte bei der Differenzierung am Trennpunkt 1 zwischen den Diagnosegruppen I ($n_I = 25$) vs. II ($n_{II} = 35$). Für Reader 1, 2 und 3 ergaben sich für die einzelnen Modi die in Tab. 6, Tab. 7 und Tab. 8 aufgeführten Werte für SENS, SPEZ, ACC, PPW und NPW. Die Heterogenität der Erfahrung der Reader mit den Methoden spiegelte sich in der unterschiedlichen diagnostischen Güte der einzelnen Reader wieder.

Reader 1	ACC [%]	SENS [%]	SPEZ [%]	PPW [%]	NPW [%]
WLE	75,0	62,9	92,0	91,7	63,9
NIE	86,7	97,1	72,0	82,9	94,7
KEN	91,7	100,0	80,0	87,5	100

Tabelle 6 Diagnostische Güte am Trennpunkt 1 bei Reader 1

Reader 2	ACC [%]	SENS [%]	SPEZ [%]	PPW [%]	NPW [%]
WLE	63,3	42,9	92,0	88,2	53,5
NIE	61,7	42,9	88,0	83,3	52,4
KEN	76,7	71,4	84,0	86,2	67,7

Tabelle 7 Diagnostische Güte am Trennpunkt 1 bei Reader 2

Reader 3	ACC [%]	SENS [%]	SPEZ [%]	PPW [%]	NPW [%]
WLE	68,3	57,1	84,0	83,3	58,3
NIE	78,3	71,4	88,0	89,3	68,8
KEN	81,7	80,0	84,0	87,5	75,0

Tabelle 8 Diagnostische Güte am Trennpunkt 1 bei Reader 3

3.2.2 Gemittelte diagnostische Güte für die Erkennung von moderaten und schweren Dysplasien und Karzinomen

Über alle Reader gemittelt, ergaben sich für den Trennpunkt 1 für die einzelnen Modi die Werte aus Tabelle 9. Die ACC zeigte sich in der KEN den beiden anderen Verfahren gegenüber signifikant überlegen. Hinsichtlich der SENS war die Überlegenheit hochsignifikant. Für die Spezifität ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen.

Alle Reader	WLE	NIE	KEN	p(Δ_{gesamt})
ACC [%]	68,9 [60,2; 77,6]	75,6 [68,1; 83,0]	83,3 [76,9; 89,8]	0,016
SENS [%]	54,3 [42,5; 66,1]	70,5 [60,6; 80,4]	83,8 [76,3; 91,4]	< 0,001
SPEZ [%]	89,3 [81,7; 97,0]	82,7 [71,4; 94,0]	82,7 [70,7; 94,7]	0,405

Tabelle 9 Diagnostische Güte am Trennpunkt 1 über alle Reader [95%-KI]

Die Häufigkeit höhergradiger Dysplasien und Karzinomen in der Stichprobe war nicht repräsentativ für Feldprävalenz. PPW und NPW wurden dennoch ermittelt, um Tendenzen im Vergleich zwischen den Modi innerhalb der Stichprobe zeigen zu können. Dabei ergaben sich für WLE, NIE und KEN positive prädiktive Werte von 87,7 %, 85,1 % und 87,1 % sowie negative prädiktive Werte von 58,3 %, 66,7 % und 78,5 %.

3.2.3 Paarweise Vergleiche der Modi über alle Reader für die Erkennung von moderaten und schweren Dysplasien und Karzinomen

Die Unterschiede der Werte für die ACC über alle Reader waren hochsignifikant (vergleiche Tab. 9). Die paarweise Betrachtung des Unterschieds in der ACC zweier Modi ergab einen signifikanten Unterschied von 14,4 Prozentpunkten zugunsten der KEN gegenüber der WLE. Die Überlegenheit der KEN gegenüber der NIE war nicht signifikant (Tabelle 10).

Modi	NIE vs. WLE	KEN vs. WLE	KEN vs. NIE
Delta ACC [%]	75,6 – 68,9 = 6,7	83,3 – 68,9 = 14,4	83,3 – 75,6 = 7,7
p ($\Delta_{\text{paarweise}}$)		0,201	0,032

Tabelle 10 Paarweise Vergleiche der ACC je Modus über alle Reader

Der Friedman-Test ergab keine signifikanten Unterschiede der SPEZ, sodass für diese Kenngröße der diagnostischen Güte die paarweisen Vergleiche nicht durchgeführt wurden. Für die SENS ergaben sich jedoch hochsignifikante Unterschiede. Die paarweisen Vergleiche ergaben, dass dies auf signifikanten Unterschieden einerseits zwischen der SENS der NIE gegenüber der der WLE sowie andererseits der SENS der KEN gegenüber der der WLE beruhte (Tabelle 11).

Modi	NIE vs. WLE	KEN vs. WLE	KEN vs. NIE
Delta SENS [%]	70,5 – 54,3 = 16,2	83,8 – 54,3 = 29,5	83,8 – 70,5 = 13,3
p ($\Delta_{\text{paarweise}}$)		0,031	0,001

Tabelle 11 Paarweise Vergleiche der SENS

3.3 Interrater-Variabilität für die Erkennung von moderaten und schweren Dysplasien und Karzinomen

Die Übereinstimmungswerte der drei Reader bei der Diagnose der Dignität am Trennpunkt 1 wurden mit Hilfe von Fleiss' Kappa modusweise analysiert. Es ergab sich die in Tabelle 12 gezeigte Interrater-Variabilität. Es war eine deutliche Zunahme der Interrater-Variabilität durch die Verwendung der KEN zu verzeichnen. Hier wurde, der Einteilung nach Landis und Koch folgend (81), eine moderate Übereinstimmung der Reader erreicht im Gegensatz zu der lediglich ausreichenden Übereinstimmung in den Modi WLE und NIE („moderate agreement“ bei KEN vs. „fair agreement“ bei WLE und NIE nach Landis und Koch (81)).

Alle Reader	WLE	NIE	KEN
Fleiss' κ	0,326	0,377	0,526

Tabelle 12 Interrater-Variabilität über alle Reader

3.4 Sicherheit bei Diagnose und Gefäßbeurteilung

Die Reader gaben die subjektive Sicherheit der Diagnosefindung und Gefäßbeurteilung an. Da beide Angaben voneinander abhängig sein konnten, wurde die Sicherheit für die Kombination der Angaben erfasst. Die Sicherheit konnte auf einer Skala aus vier Optionen ausgewählt werden: „no certainty“, „poor certainty“, „moderate certainty“, „strong certainty“. Dies entsprach ganzen Zahlen von 1 bis 4. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 13.

Reader	Mittelwert der Sicherheit [95 %-KI]			p
	WLE	NIE	KEN	
1	2,93 [2,75; 3,11]	2,88 [2,71; 3,05]	2,92 [2,76; 3,07]	0,832
2	2,34 [2,14; 2,54]	1,98 [1,77; 2,19]	2,29 [2,05; 2,53]	0,007
3	2,42 [2,25; 2,59]	2,53 [2,36; 2,70]	2,29 [2,13; 2,45]	0,017
alle	2,57 [2,42; 2,71]	2,46 [2,33; 2,60]	2,50 [2,35; 2,65]	0,539

Tabelle 13 Sicherheit der Reader bei der Dignitäts- und Gefäßbeurteilung

Weiter wurde geprüft, ob sich die gemittelten modusweisen Angaben zur Sicherheit bei unterschiedlichen Dignitäten (Diagnosegruppe I vs. II) unterschieden. Die Sicherheiten wurden wieder für jeden Modus getrennt ermittelt. (Tabelle 14). Bei gutartigen Veränderungen und milden Dysplasien war die subjektive Sicherheit jedes Readers signifikant größer als bei höhergradigen Dysplasien und Karzinomen.

	Diagnose- gruppe	Mittelwert [95 %-KI]	p
Gemittelte Sicherheit WLE	I	2,87 [2,61; 3,12]	0,003
	II	2,34 [2,21; 2,48]	
Gemittelte Sicherheit Modus NIE	I	2,77 [2,55; 2,99]	< 0,001
	II	2,24 [2,10; 2,37]	
Gemittelte Sicherheit Modus KEN	I	2,80 [2,51; 3,09]	0,002
	II	2,27 [2,16; 2,39]	

Tabelle 14 Gemittelte Sicherheit, Getrennt nach Modus und Diagnosegruppe

3.5 Gefäßmuster und ihre Assoziationen zu Pathologien

3.5.1 Verteilung der vaskulären Veränderungen

Für jeden Reader wurde in jedem Modus ermittelt, welche vaskulären Veränderungen nach der deskriptiven Leitlinie der ELS erkannt wurden. Diese Angaben wurden in einer Kreuztabelle mit der Einteilung in die zwei Diagnosegruppen I und II ($n_{II} = 35$) am Trennpunkt 1 anhand der Diagnosen aus dem Goldstandard verglichen (Tabellen 15, 16, 17).

Modus WLE						
Vaskuläre Muster	Reader 1		Reader 2		Reader 3	
	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe I	Gruppe II
Keine	0 [0,0 %]	0 [0,0 %]	0 [0,0 %]	0 [0,0 %]	12 [48,0 %]	1 [2,9 %]
Long.	20 [80,0 %]	16 [45,7 %]	16 [64,0 %]	12 [34,3 %]	2 [8,0 %]	6 [17,1 %]
Perp.	4 [16,0 %]	16 [45,7 %]	6 [24,0 %]	19 [54,3 %]	8 [32,0 %]	16 [45,7 %]
Umbr.	1 [4,0 %]	3 [8,6 %]	3 [12,0 %]	4 [11,4 %]	3 [12,0 %]	12 [34,3 %]
ges.	25 [100 %]	35 [100 %]	25 [100 %]	35 [100 %]	25 [100 %]	35 [100 %]
p	0,024		0,057		< 0,001	

Tabelle 15 Verteilung der Gefäßveränderungen am Trennpunkt 1 im Modus WLE

Modus NIE						
Vaskuläre Muster	Reader 1		Reader 2		Reader 3	
	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe I	Gruppe II
Keine	0 [0,0 %]	0 [0 %]	0 [0,0 %]	0 [0,0 %]	13 [52,0 %]	1 [2,9 %]
Long.	16 [64,0 %]	4 [11,4 %]	13 [52,0 %]	13 [37,1 %]	1 [4,0 %]	2 [5,7 %]
Perp.	7 [28,0 %]	26 [74,3 %]	8 [32,0 %]	18 [51,4 %]	6 [24,0 %]	17 [48,6 %]
Umbr.	2 [8,0 %]	5 [14,3 %]	4 [16 %]	4 [11,4 %]	5 [20,0 %]	15 [42,9 %]
ges.	25 [100 %]	35 [100 %]	25 [100 %]	35 [100 %]	25 [100 %]	35 [100 %]
p	< 0,001		0,340		< 0,001	

Tabelle 16 Verteilung der Gefäßveränderungen am Trennpunkt 1 im Modus NIE

Modus KEN						
Vaskul. Muster	Reader 1		Reader 2		Reader 3	
	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe I	Gruppe II
Keine	0 [0,0 %]	0 [0 %]	0 [0,0 %]	0 [0,0 %]	16 [64,0 %]	5 [14,3 %]
Long.	16 [64,0 %]	2 [5,7 %]	14 [56,0 %]	5 [14,3 %]	1 [4,0 %]	0 [0,0 %]
Perp.	9 [36,0 %]	33 [94,3 %]	11 [44,0 %]	30 [85,7 %]	8 [32,0 %]	30 [87,5 %]
Umbr.	0 [0,0 %]	0 [0,0 %]	0 [0,0 %]	0 [0,0 %]	0 [0,0 %]	0 [0,0 %]
ges.	25 [100 %]	35 [100 %]	25 [100 %]	35 [100 %]	25 [100 %]	35 [100 %]
	p	< 0,001		0,001		< 0,001

Tabelle 17 Verteilung der Gefäßveränderungen am Trennpunkt 1 im Modus KEN

Die Testung der Verteilung auf Signifikanz erfolgte mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test.

Der Umbrella-Effekt war unter Nutzung der NIE stärker ausgeprägt als unter Nutzung der WLE. Mit der KEN konnten die meisten perpendikulären Veränderungen detektiert werden, auch in solchen Fällen, in denen dies mit den anderen Techniken aufgrund des Umbrella-Effekts nicht möglich war. Im Modus KEN zeigte sich die deutlichste Assoziation von perpendikulären Veränderungen zu höhergradigen Dysplasien und Malignomen (in 94 %, 86 % bzw. 86 % der Fälle bei Reader 1, 2, bzw. 3). Sie kommen jedoch zu einem deutlich geringeren Anteil auch bei gutartigen Pathologien vor. Diesem Umstand wurde durch Nachanalysen von gesondert definierten Gruppen Rechnung getragen (3.5.4).

3.5.2 Verteilung von PGV auf die Diagnosegruppen I und II

Die relative Häufigkeit von PGV wird anhand des Anteils der Fälle mit detektierten PGV an allen Fällen in den jeweiligen Modi dargestellt. In Tabelle 17 wurde bereits die Häufigkeit von PGV nach Reader und Modus getrennt mit der Häufigkeit anderer Gefäßveränderungen verglichen. Der Fokus dieser Arbeit lag aber auf den PGV. Deren Detektion in den Diagnosegruppen I und II wird über alle Reader gemittelt modusweise in Tabelle 18 dargestellt.

Modus	Anteil detektierter PGV in der Diagnosegruppe I	Anteil detektierter PGV in der Diagnosegruppe II	p
WLE	0,240 [0,354]	0,486 [0,438]	0,020
NIE	0,280 [0,405]	0,581 [0,391]	0,006
KEN	0,373 [0,465]	0,886 [0,255]	< 0,001

Tabelle 18 Relative Häufigkeit von PGV in den Gruppen I und II, modusweise über alle Reader gemittelt [mit Standardabweichung]

Der Modus war die relevanteste Variable mit der relevantesten Wirkung auf die Detektion von Gefäßveränderungen. Er wies einen signifikanten Einfluss auf die Detektion von PGV auf (Vergleiche 2.9.8). Daher wurde eine paarweise Prüfung der relativen Häufigkeit von PGV in den einzelnen Modi gemittelt über alle histopathologischen Diagnosen angeschlossen. Tabelle 19 belegt die besondere Stellung der KEN: Während sich die Detektion von PGV zwischen WLE und NIE nicht signifikant unterscheidet, ist der Unterschied zwischen WLE und KEN bzw. zwischen NIE und KEN jeweils hochsignifikant.

Modus	Vergleichsmodus	Mittlerer Unterschied	[95 %-KI]	p
WLE	NIE	-0,068	[-0,171; 0,360]	0,200
	KEN	-0,267	[-0,371; -0,163]	< 0,001
NIE	WLE	0,068	[-0,036; 0,171]	0,200
	KEN	-0,199	[-0,303; -0,095]	< 0,001
KEN	WLE	0,267	[0,163; 0,371]	< 0,001
	NIE	0,199	[0,095; 0,303]	< 0,001

Tabelle 19 Paarweiser Vergleich der relativen Häufigkeit von PGV je Modus für alle Fälle

3.5.3 Verteilung von PGV auf benigne, dysplastische und maligne Pathologien

Um das Vorkommen von PGV genauer zu analysieren, wurden Dignitätsgruppen definiert, die verschiedene histopathologische Diagnosen zusammenfassten. Die in der Fallzahlplanung vorgegebenen gleich großen Gruppen A, B, und C waren nach den Diagnosen des Goldstandards wie folgt definiert:

- Gruppe A: alle benignen Pathologien ($n_A = 20$)
- Gruppe B: alle Dysplasien (SIN I bis SIN III oder CIS) ($n_B = 20$)
- Gruppe C: alle invasiven Karzinome ($n_C = 20$)

Histologische Gruppen	Relative Häufigkeit von detektierten PGV	n	Std.-abweichung
A: Benigne	0,317	20	0,399
B: Dysplasien	0,506	20	0,289
C: SCC	0,689	20	0,271
Gesamt	0,504	60	0,354
p			0,003

Tabelle 20 Relative Häufigkeit von PGV in den Gruppen A, B und C für alle Reader und Modi

Es sollte belegt werden, dass das Vorkommen perpendikulärer Gefäßveränderungen mit Dysplasien und Karzinomen assoziiert ist. Tabelle 20 zeigt die relative Häufigkeit perpendikulärer Gefäße in den Gruppen A, B und C über alle Reader und Modi gemittelt. Der Kruskal-Wallis-Test ergibt die genannte Signifikanz.

Die hier gezeigte signifikant höhere relative Häufigkeit perpendikulärer Gefäße in Dysplasien und Plattenepithelkarzinomen sollte weiter analysiert werden. Insbesondere stellte sich die Frage, welcher der verwendeten Modi am besten geeignet ist, perpendikuläre Gefäße zu detektieren, und ob unter Verwendung dieses Modus die Assoziation perpendikulärer Gefäße zu Dysplasien und Karzinomen noch deutlicher gezeigt werden kann. Daher wurde die Detektion perpendikulärer Gefäßveränderungen in den Dignitätsgruppen A, B und C über aller Reader gemittelt modusweise dargestellt. Hier ergaben sich hochsignifikante Unterschiede in der Verteilung der perpendikulären Gefäßveränderungen. Diese sind in Tabelle 21 dargelegt.

Modus	A Benigne	B Dysplastisch	C Maligne
Anteil PGV – WLE	0,283 [0,379]	0,283 [0,409]	0,583 [0,417]
	p		0,030
Anteil PGV – NIE	0,317 [0,439]	0,400 [0,399]	0,650 [0,366]
	p		0,030
Anteil PGV – KEN	0,350 [0,465]	0,833 [0,333]	0,833 [0,315]
	p		< 0,001

Tabelle 21 Relative Häufigkeit von PGV in den Gruppen A, B und C modusweise für alle Reader [Standardabweichung]

Im Anschluss wurden anhand des Abschlusstestprinzips (vergleiche 2.9.8) die PGV-Detektionsquoten der Gruppen A, B und C paarweise miteinander verglichen. Im Modus WLE ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Dignitätsgruppen A und C ($p = 0,022$) und B und C ($p = 0,022$). Im Modus NIE waren die Unterschiede nur für den Vergleich der Gruppen A und C signifikant ($p = 0,011$). Im Modus KEN hingegen ergaben sich signifikante Unterschiede für den Vergleich zwischen den Gruppen A und B ($p < 0,001$) sowie A und C ($p < 0,001$). Die nicht parametrische Kontrolle bestätigte die hohe Signifikanz der genannten Unterschiede jeweils.

3.5.4 Perpendikuläre Gefäßveränderungen bei Papillomen, moderaten und schweren Dysplasien und Karzinomen

Es konnte gezeigt werden, dass perpendikuläre Veränderungen deutlich mit höhergradigen Dysplasien und Karzinomen assoziiert waren. Die Gruppe der benignen Veränderungen enthielt jedoch bei der Analyse im Modus KEN über alle Reader gemittelt in 35 % der eingeschlossenen Fälle ebenfalls perpendikuläre Gefäßformationen. Zu dieser Gruppe zählen auch Papillome. Sie weisen nahezu immer perpendikuläre Gefäßveränderungen (IPCL) auf. Daher wurden für eine Nachanalyse die zusätzlichen Gruppen D und E gebildet:

- Gruppe D: benigne Pathologie außer Papillome, milde Dysplasien ($n_D = 21$)
- Gruppe E: moderate und schwere Dysplasien, CIS, SCC und Papillome ($n_E = 39$)

Zuerst erfolgte die Ermittlung des Anteils perpendikulärer Gefäße in den Gruppen D und E über alle Modi und Reader hinweg gemittelt. Die Ergebnisse gibt Tabelle 22 wieder.

Histologische Gruppe	Relative Häufigkeit PGV	n	Standardabweichung
D: benigne Läsionen (außer Papillome), milde Dysplasien	0,169	21	0,224
E: moderate bis schwere Dysplasien, CIS, SCC und Papillome	0,684	39	0,270
Gesamt	0,504	60	0,354
	p		< 0,001

Tabelle 22 Relative Häufigkeit von PGV in den Gruppen D und E für alle Reader und Modi

Anschließend wurde reader- und modusweise die Detektionsquote für perpendikuläre Veränderungen ermittelt. Im Modus KEN war diese am höchsten. In der Gruppe D wurden im Modus KEN von allen Readern anteilig weniger perpendikuläre Gefäße nachgewiesen als in der Gruppe A. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 23.

Modus	Reader 1		Reader 2		Reader 3	
	D	E	D	E	D	E
Anteil PGV – WLE	0,048	0,487	0,095	0,590	0,190	0,513
	p	0,001		< 0,001		0,015
Anteil PGV – NIE	0,143	0,769	0,190	0,564	0,095	0,538
	p	< 0,001		0,005		0,001
Anteil PGV – KEN	0,238	0,949	0,333	0,872	0,19	0,872
	p	< 0,001		< 0,001		< 0,001

Tabelle 23 Relative Häufigkeit von PGV in den Gruppen D und E getrennt nach Readern und Modus

3.5.5 Interrater-Variabilität bei der Erkennung der Gefäßmuster

Da kein Goldstandard zum Erkennen der Gefäßmuster zur Verfügung stand, wurde die Interrater-Variabilität für die Detektion der PGV in jedem Modus bestimmt (Tabelle 24). Eine geringe Interrater-Variabilität (d.h. ein hohes Fleiss' κ) kann die externe Validität der Detektionsquoten unterstützen. Unter Nutzung der KEN war die Übereinstimmung hinsichtlich der Einstufung einer Gefäßveränderung als perpendikulär wesentlich höher als in den anderen Modi („substantial Agreement“ nach Landis und Koch (81) im Modus KEN).

Über alle Reader	WLE	NIE	KEN
Fleiss' κ	0,600	0,552	0,773

Tabelle 24 Interrater-Variabilität für die Erkennung von PGV

4. Diskussion

Die Ergebnisse zeigen die Vorteile, die die KEN gegenüber den etablierten laryngoskopischen Verfahren bietet. Es fehlen jedoch große doppelblind-randomisierte Studien, um die diagnostischen Güte der KEN für das Erkennen von Larynxkarzinomen besser beurteilen zu können. Außerdem ist zwar mit der deskriptiven Leitlinie der ELS eine einheitliche Klassifikation von Gefäßveränderungen vorgestellt worden, die Evidenz der dichotomen Unterscheidung laryngealer Gefäßveränderungen und ihre prognostische Bedeutung müssen aber erst noch nachgewiesen werden.

Neben der diagnostischen Güte sollen hier auch Kriterien besprochen werden, die den Blick über die Studienphase hinaus auf die klinische Rolle des Indextests werfen: die Interrater-Variabilität, die Sicherheit der Reader in der Anwendung sowie die Korrelation von PGV mit benignen Pathologien, Dysplasien und Karzinomen der Stimmlippen.

4.1 Bewertung der diagnostischen Güte

4.1.1 Wahl des Trennpunktes

Um die diagnostische Güte der Methoden zu ermitteln, müssen dichotome Antworten aus den endoskopischen Befunden generiert werden im Sinne einer Unterscheidung in krank und gesund. Die Karzinomentstehung im Plattenepithel stellt aber ein Kontinuum dar. Dysplasien können sich zurückbilden, fortbestehen oder zu invasiven Neoplasien werden. Es muss also in diesem Kontinuum ein sinnvoller Trennpunkt gefunden werden. Dieser liegt für die Unterscheidung gesund versus krank in dieser Arbeit zwischen milden und moderaten Dysplasien.

Auch die aktuelle WHO-Klassifikation von 2017 unterscheidet nur noch zwischen „Low Grade Dysplasia“ und „High Grade Dysplasia“. Im Vergleich zur WHO-Klassifikation von 2005 enthält die neue Gruppe der „High Grade Dysplasia“ die alten Gruppen „Moderate Dysplasia“, „Severe Dysplasia“ und „Carcinoma in situ“ (CIS) (82). In dieser Arbeit wurden die histologischen Diagnosen moderate Dysplasie und schwere Dysplasie (entsprechend SIN II, SIN III und CIS) zusammen mit den Karzinomen als positive Befunde gewertet. Die milden Dysplasien (entsprechend SIN I) wurden zusammen mit den benignen Läsionen als negative Befunde gewertet. Zwar müssen alle laryngealen Dysplasien kontinuierlich reevaluiert werden, der Indextest soll aber solche Dysplasien erkennen, bei denen ein abwartendes und beobachtendes Prozedere nicht zu rechtfertigen ist, sondern exzidiert werden muss. So lässt sich der in dieser

Arbeit gewählte Trennpunkt zur Früherkennung des Larynxkarzinoms und seiner Vorstufen anhand der prognostischen Bedeutung begründen: Bei geringgradigen Dysplasien wird nur sehr selten ein Progress zu invasiven Neoplasien festgestellt, während bei hochgradige Dysplasien in circa jedem achten Fall ein solcher Progress auftritt (1,6 % respektive 12,5 %) (10, 83).

Einen anderen Diskriminierungspunkt ganz am Ende des Spektrums laryngealer Dysplasien wählten Watanabe et al. in ihrer Arbeit zur flexiblen Laryngoskopie mit NBI zur Larynxkarzinom-Erkennung. Sie werteten nur Karzinome und CIS als positive Befunde (39). Sie erreichten für die NIE eine SENS von 91,3 % und eine Spezifität von 91,6 %. Durch die Wertung von milden bis moderaten Dysplasien als negative Befunde konnten sie so im Vergleich zu anderen Arbeiten eine höhere SPEZ auf dem Niveau der SENS erzielen. Der in der vorliegenden Arbeit gewählte Diskriminierungspunkt kann aber als relevanter für die möglichst frühe Erkennung von Karzinomvorstufen angesehen werden. Insbesondere entspricht der Einsatz der KEN in Kombination mit der NIE eher dem eines Screening-Instruments. Hier überwiegt also die Bedeutung einer hohen SENS gegenüber der einer hohen SPEZ. Ein suspektes Gefäßmuster sollte mit der KEN nicht übersehen werden. Die Befundbestätigung kann dann durch die Histopathologie mit hoher SPEZ erfolgen.

Watanabe et al. berücksichtigten in ihrer Arbeit zur NIE bereits die Analyse von Gefäßveränderungen. Eine echte Detailanalyse kann aber nur mit der KE gelingen. Puxedu et al. wandten die KE am Larynx an, unterstützt durch das digitale Bildaufbereitungsmodul SPIES (Storz Image Enhancement System) (45). SPIES basiert auf einer konventionellen Weißlichtquelle und verändert je nach Modus digital die Helligkeit und Kontrastierung bzw. die Wellenlängen entsprechend des Absorptionsspektrums des oxygenierten Hämoglobins (84). SPIES ist mit der Kontaktendoskopie kombinierbar. Die diagnostische Güte scheint im Bereich der von NBI zu liegen (85). Auch wenn sich die Methodik hinsichtlich Indextest und Klassifikationssystem unterscheidet, liegt das Studiendesign näher an dem der vorliegenden Arbeit. Als Diskriminierungspunkt wählten Puxedu et al. aber die Grenze zwischen Hyperplasie und milder Dysplasie. So maßen sie die Genauigkeit in der Erkennung der ersten Krebsvorstufen. Es gilt dabei zu beachten, dass aus dem ganz überwiegende Anteil der milden Dysplasien keine Karzinome entstehen: So entwickelten sich beispielsweise im Beobachtungszeitraum der größten diesbezüglich publizierten retrospektiven Studie 98,4 % der „Low Grade SIL“ nicht zu Karzinomen (10, 83). Puxedu et al. konnten so keine Aussage treffen zur Eignung der vorgestellten Methode, um unnötige Biopsien zu vermeiden (z. B. bei Hyperplasien ohne Dysplasie) oder um den richtigen Zeitpunkt festzulegen, an dem sinnvollerweise von einem abwartenden Vorgehen hin zu einem radikaleren gewechselt werden sollte.

Gale et al. fassten in Ihrer Metaanalyse zum Potenzial einer Karzinomentwicklung unterschiedlicher laryngealer Läsionen die heterogene Datenlage zusammen. Für die

Dysplasiegruppe mit den geringsten Alterationen (Mild Dysplasia / SIN I / LIN I / Basal-/Parabasal Hyperplasia) fanden sie publizierte Progressionen zum SCC in 0 % bis 11,5 % der Fälle. Bei der mittleren Dysplasiegruppe mit bereits moderaten Veränderungen (Moderate Dysplasia / SIN II / LIN II) sahen sie jedoch einen Anteil von Progressionen zum SCC in 4 % bis 24 % (77).

Bei dem in der vorliegenden Arbeit gewählten Trennpunkt 1 zwischen milden und moderaten Dysplasien ist also auch bei einer negativen Diagnose eine Progression nie auszuschließen und es müssen immer Nachbeobachtungen erfolgen. Dies betont die Bedeutung der Entwicklung flexibler und für die ambulante Untersuchung am wachen Patienten geeigneter Formen der Kontaktendoskopie. Hierzu stehen größere randomisierte, kontrollierte Studien weiterhin aus.

Die gezeigte signifikante Erhöhung der Sensitivität am Trennpunkt 1 durch Nutzung der KEN im Vergleich zu den etablierten laryngoskopischen Verfahren wurde auf Kosten einer geringeren Spezifität erreicht (Tabelle 9). Weitere Untersuchungen an anderen Punkten auf der Grenzwertoptimierungskurve (ROC-Kurve) für die KEN müssen folgen, um den optimalen Trennpunkt zu definieren. Hierbei müssen sowohl die vorgesehene klinische Rolle der KEN als auch das Potenzial verschiedener Dysplasiestufen zur Entwicklung invasiver Formen berücksichtigt werden.

4.1.2 Sensitivität und Spezifität

Unter den verschiedenen Parametern der diagnostischen Güte profitierten vor allem die SENS und der NPW von der zusätzlichen Nutzung der KEN (Tabelle 9). Dies betont die mögliche Rolle der KEN, die eher zum Ausschluss als zur Diagnose einer höhergradigen Dysplasie oder eines Karzinoms dienen wird. Sie soll so helfen, unnötige Biopsien zu vermeiden und den Ort der Biopsie gezielter auszuwählen. Dies gelingt ihr unter anderem über die Identifizierung dysplasiesuspekter vaskulärer Muster, wie die weiteren Ergebnisse zeigen. Die diagnostische Güte schwankte in dieser Arbeit jedoch deutlich zwischen den Readern. Sie wurde durch die unterschiedliche Vorerfahrung und Übung der Reader beeinflusst (Tabelle 5).

Bei allen Readern erhöhte die Nutzung der KEN die Sensitivität. Die readerweise Auswertung (Tabellen 6 bis 8) zeigte sogar, dass sowohl erfahrene als auch unerfahrene Reader von der Nutzung der KEN profitierten. Ein in der Technik erfahrener Reader erreichte mit der KEN für die Detektion höhergradiger Dysplasien und Karzinome eine Sensitivität von 100 %. Bei dem Reader mit der schlechtesten Sensitivität unter Nutzung der WLE und der NIE (jeweils 43 %) ließ sich durch den Einsatz der KEN ein Zuwachs von 28 % (auf 71 %) erzielen.

Über alle Reader gemittelt bestätigte sich diese positive Tendenz (Tabelle 9). Der Zuwachs der ACC und SENS war hochsignifikant. Für die SPEZ ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Bei einem positiven Befund einer laryngoskopischen Methode schließt sich jedoch die histopathologische Beurteilung einer Probeentnahme an. Zukünftige Arbeiten sollten eine genauere Korrelation einzelner Untergruppen perpendikulärer Gefäßveränderungen zu den jeweiligen histopathologischen Diagnosen vornehmen. So könnte die SPEZ weiter erhöht werden, als es in der vorliegenden Arbeit gelang (86). Die Rolle der KEN könnte sich so hin zu einem Bestätigungstest der in der NIE erhobenen Befunde verschieben. Die histopathologische Befundung würde weiter in den Hintergrund rücken.

Beim Vergleich über alle Reader weist die KEN mit 83,3 % eine signifikant höhere ACC auf als die anderen beiden Modi (Tabelle 9). Dieser Test der Treffergenauigkeit belegt, dass die KEN das präziseste Instrument zur Unterscheidung am Trennpunkt 1 ist. Die Unterschiede in der ACC wurden jedoch noch genauer, nämlich in paarweisen Vergleichen zwischen den Modi untersucht (Tabelle 10). Hier war der Unterschied zwischen KEN und WLE signifikant, zwischen KEN und NIE aber nicht. Ein ähnliches Bild ergibt sich auch für die paarweisen Vergleiche der SENS zwischen den Modi (Tabelle 11). Da zum KEN-Bild immer noch das NIE-Bild zur Lokalisation der Gefäßveränderung in der ROI präsentiert wurde, war eine solche Unschärfe zu erwarten. Diese fällt im Fazit für die Praxis weniger ins Gewicht, da die KEN klinisch in Kombination mit der Übersichtsdiagnostik im Modus NIE verwendet werden soll. Relevant für die Praxis ist aber, dass die KEN eine signifikant höhere Genauigkeit und Sensitivität als das aktuelle Standardverfahren WLE aufweist.

Die prozentualen Werte für SENS und SPEZ können zwischen den publizierten Studien nur bedingt verglichen werden, da sich diese u.a. in Fallzahlen, Studienkollektiv, Readerauswahl und Trennpunkt deutlich unterscheiden. Viele relevante Studien zur diagnostischen Güte der NIE haben aber gemeinsam, dass sie gegen den Referenzstandard histopathologischer Begutachtung messen. Einige bestimmen, wie die vorliegende Arbeit, die Güte der WLE im selben Setting als Vergleichswert. Für Studien zur KE mit Anfärbung der Schleimhaut im Cavum oris wird oft keine andere endoskopische Versuchsreihe zum Vergleich mitgeführt (87, 88). Zudem sind die Versuchsmethoden mindestens einfach verblindet und randomisiert konzipiert. Zwischen den Studien vergleichen lässt sich somit vor allem die jeweils gezeigte Überlegenheit des Indextestes gegenüber der WLE oder die Unterlegenheit des Indextestes gegenüber der Histopathologie.

Die Analyse der Daten dieser Arbeit ergab eine SENS für die KEN von 83,8 % über alle Untersucher gemittelt und damit 29,5 % über der der WLE und 13,3 % über der der NIE (Tabelle 9). Damit lagen die über alle Reader ermittelten Sensitivitäten insgesamt unter dem Niveau, das in der vergleichbaren Literatur für die SENS einer KE-Methode gezeigt werden konnte (45, 86,

87, 89). Dies könnte durch die Methodik mit drei unterschiedlich erfahrenen Readern bedingt sein.

Betrachtet man jedoch die SPEZ für jeden Reader einzeln, so zeigt sich, dass die SPEZ der KEN unter der SPEZ der WLE lag und bei Reader 2 und 3 auch unter der SPEZ der NIE. Die SPEZ für die KEN über alle Reader lag bei 82,7 % und damit auf dem Niveau der SPEZ der NIE. Die insgesamt eher niedrigere SPEZ entspricht aber der klinischen Rolle der KEN. Sie wird erst eingesetzt, nachdem schon ein Test mit einer relativ hohen SENS (die NIE) durchgeführt worden ist. Ein hoher Anteil an richtig negativen Ergebnissen ist in dieser Gruppe unwahrscheinlich. Die Abwesenheit perpendikulärer Veränderungen müsste hierzu als Kriterium für benigne Läsionen herangezogen werden. Diese entstehen aber nicht nur in der tumorinduzierten Neoangiogenese, sondern sind auch charakteristisch für benigne Papillome. Es bedarf hierzu also einer genaueren Analyse der Form perpendikulärer Gefäßveränderungen in benignen versus malignen Befunden. Hinzu kommt, dass Betrachter dazu neigen, Befunde in den ungewohnten, dunkleren Falschfarben der NIE oder auch der KEN eher als maligne einzuschätzen (30). Auch hierin kann ein Grund für die geringere Anzahl richtig negativer Befunde liegen. Auch werden Gefäßmerkmale auf NBI-Bildern häufiger als höhergradig verändert bewertet als auf WL-Bildern (90). Die KEN präsentiert vor allem diese Gefäßmerkmale stark vergrößert und in Falschfarben. Dies kann also eine Erklärung für falsch positive Befunde sein.

Für die KE stammen wichtige Daten aus Studien über die Erkennung von Plattenepithelkarzinomen des Cavum oris und des Oropharynx. Mishra et al. berichteten für die KE nach Anfärbung mit Methylenblau von einer SENS von 84,2 % und einer SPEZ von 94,4 % (88). Der hohe Anteil an richtig negativen Befunden dürfte allerdings dadurch mitbedingt sein, dass nur zwischen Karzinomen und nicht invasiven Befunden des Cavum oris unterschieden wurde, aber Dysplasien nicht weiter unterteilt wurden.

Dowthwaite et al. zeigten an Oropharynx und Cavum oris für die Erkennung von SCC eine SENS von 89 %. Jedoch wurden nur 50 % der Dysplasien und 50 % der benignen Befunde richtig erkannt. Die Fallzahlen scheinen zu gering für einen Vergleich ($n_{\text{SCC}} = 9$, $n_{\text{Dysplasien}} = 5$, $n_{\text{Benigne}} = 20$) (87).

Für die durch NBI und SPIES unterstützte KE des Larynx liegen Daten einer kleinen und selektiveren Stichprobe ($n = 44$) von Puxedu et al. von 2015 vor. Die Reader gaben dort mit der KE allerdings keine Diagnosen aus einem Katalog der histologischen Diagnosen ab, sondern beurteilten ausschließlich das vaskuläre Muster. Die Methodik differiert von der vorliegenden Arbeit auch hinsichtlich der Vermeidung von Informationsübertragung zwischen den Modi und der Readerauswahl. Puxedu et al. verwendeten Trennpunkte, für die eine sehr hohe diagnostische Güte für das Erkennen vaskulärer Muster erreicht werden konnte (SENS und SPEZ zwischen 97,6 % und 100 %).

Mehlum et al. belegten 2020, dass die diagnostische Güte laryngoskopischer Diagnostik dysplastischer und maligner Läsionen der Stimmlippen am meisten von einem kombinierten Ansatz profitiert, der die KEN zur Detailanalyse beinhaltet (91). In der vorliegenden Arbeit interpretierten die Reader daher die KEN-Detailaufnahme in Zusammenschau mit einer erneuten Analyse der NIE-Übersichtsaufnahme. Kritisch anzumerken ist, dass somit die angegebene diagnostische Güte im Prinzip nur für die Kombination aus KEN und NIE gilt. Eine alleinige Nutzung der KEN ist aber in der klinischen Anwendung einer Kombination unterlegen und nicht praktikabel (43, 91).

4.1.3 Positiver und negativer prädiktiver Wert

Die Abhängigkeit der prädiktiven Werte von der Prävalenz in der Grundgesamtheit begrenzt eine Übertragbarkeit auf andere Kollektive. Diese Einschränkung zeigt sich auch in zwei wichtigen Studien zur flexiblen NBI-Endoskopie und KE.

Piazza et al. berichteten 2010 anhand eines hochselektiven Kollektivs von Patienten mit Larynxkarzinom oder Zustand nach Larynxkarzinom von hohen prädiktiven Werten der flexiblen präoperativen NBI-Endoskopie. Der PPW betrug 83 % respektive 86 % für die Erkennung eines Rezidivs oder metachronen Karzinoms, während die WLE mit dem flexiblen Endoskop einen PPW von 85 % erreichte (92). Die potenziell hohe statistische Power durch verhältnismäßig große Fallzahlen ($n = 279$) wurde reduziert durch die Aufteilung in Subgruppen mit und ohne Einsatz von High Definition Aufnahmetechnik (HDTV). Die prädiktiven Werte sind durch das vergleichsweise seltene prospektive Design nur auf Follow up-Kollektive von Patienten mit bereits bekannten Larynxkarzinom oder dem Zustand nach einem solchen zu übertragen.

Mishra et al. zeigten an einem indischen Kollektiv für die KE mit Anfärbung der Mukosa in der Erkennung von Malignomen der oralen Mukosa einen hohen PPW von 94,1 %. Hierbei ist zu beachten, dass die Ergebnisse nicht auf westliche Populationen übertragbar sind, da Indien eine der weltweit höchsten Inzidenzen von oralen Neoplasien aufweist, die unter anderem mit dem Kauen von Betelnüssen assoziiert wird (93).

Das auch die Erfahrung der Reader die prädiktiven Werte beeinflusst, zeigt eine Untersuchung von Warnecke et al. über die Anwendung der KE mit und ohne Anfärbung an der Larynxmukosa. Hier erreichte ein unerfahrener Reader einen PPW bzw. NPW von 70 % bzw. 91 %, ein erfahrener Reader jedoch Werte von 82 % bzw. 97 % (89).

Der in dieser Arbeit nachgewiesene NPW für die KEN von 78,5 % lag deutlich über denen der WLE und NIE. Ein negativer Befund mit der KEN war also verlässlicher als ein negativer Befund mit der WLE oder der NIE. Dies unterstreicht, dass die Bedeutung der KEN eher im Ausschluss

höhergradiger Dysplasien und Karzinome liegt. Da die Häufigkeit positiver Befunde in der Stichprobe nicht repräsentativ für die Prävalenz in der Grundgesamtheit war, können die prädiktiven Werte dieser Arbeit aber nur einen Anhalt für die innere Konsistenz der ermittelten Kennzahlen der diagnostischen Güte geben.

Die Reader waren angehalten, die Diagnose im Modus KEN auf der Grundlage der Gefäßbeurteilung zu stellen. Durch die hohe Vergrößerung der Bilder und die sehr deutliche Kontrastierung der enthaltenen Gefäße kann angenommen werden, dass die Gefäßveränderungen den Großteil der in den KEN-Bildern enthaltenen Informationen ausmachten. Das Fehlen perpendikulärer Veränderungen sollte dabei als Hinweis auf benigne Läsionen gewertet werden. Deutlich zeigte sich in der Analyse der prädiktiven Werte eine Verbesserung des NPW vom Modus WLE über den Modus NIE hin zum Modus KEN. Die Diagnose einer benignen Läsion oder höchstens milden Dysplasie war mit der KEN also verlässlicher als in den etablierteren Modi. Dies lässt den Schluss zu, dass die Abwesenheit von perpendikulären Gefäßveränderungen im Modus KEN einen besseren Anhalt für die Gutartigkeit der Läsion bot als andere Informationen, die in den Modi WLE oder NIE gewonnen werden konnten.

4.2 Interrater-Variabilität

Von den Zulassungsbehörden werden für Diagnosestudien multiple, unabhängige und verblindete Reader gefordert (94). Diese Anforderungen wurden erfüllt. In vergleichbaren Studien werden oft weniger als drei Reader eingesetzt. Teilweise nimmt auch der Untersucher oder der Hauptautor die Bewertung vor, was eine echte Verblindung bei retrospektiven Studien unwahrscheinlich macht.

Die STARD-Empfehlungen von 2015 fordern darüber hinaus, über den Trainingsgrad der Reader im Umgang mit dem Indextest zu berichten (95). In dieser Arbeit wird die Erfahrung aller Reader mit allen Modi beschrieben. Es kamen drei Reader mit unterschiedlicher Erfahrung zum Einsatz. Alle drei waren Fachärzte für HNO-Heilkunde und werteten regelmäßig intraoperativ entstandenen WLE-Aufnahmen aus. Sie hatten ähnlich lange Erfahrung mit der NIE. Die Erfahrung mit der KEN unterschied sich erheblich, nämlich zwischen vier Jahren, sechs Jahren und gar keiner Erfahrung.

Der „QUADAS-2“-Fragebogen stellt ein Instrument zur Qualitätsbeurteilung von Diagnosestudien dar. Er fordert, dass die Begutachtung des Indextestes ohne Kenntnis der Ergebnisse des Referenztestes erfolgen soll (96). Die Reader dieser Arbeit waren in diesem Sinne verblindet.

Der Reader ist stets als ein potentieller Verursacher eines Bias in die Interpretation von Diagnosestudien mit einzubeziehen (81). Insbesondere in Studien, die eine Bildbeurteilung erfordern, sollte die Interrater-Variabilität berücksichtigt werden. Nach Tackmann et al. soll dies unter Bezug auf die Methoden zur Testreproduzierbarkeit aus der STARD-Checkliste von 2003 durch die Berechnung einer Kappa-Statistik für die Interrater-Variabilität erfolgen (97, 98), wie in dieser Arbeit realisiert (Tabellen 12 und 24).

Zur Beurteilung der Interrater-Variabilität bei der Diagnosestellung am Trennpunkt 1 wurde Kappa nach Fleiss über alle Reader für jeden Modus berechnet (Tabelle 12). Zur Interpretation der Kappa-Werte können die Empfehlungen von Landis und Koch verwendet werden (81). Fleiss' Kappa war für die KEN deutlich höher (Moderate Agreement nach Landis und Koch) als in den anderen Modi (jeweils Fair Agreement nach Landis und Koch). Obwohl die Reader erst maximal zwei Jahre Erfahrung in der Anwendung der Gefäßklassifikation hatten sammeln können und ein Reader keine KEN-Bilder befundet hatte (Tabelle 5), erhöhte die Hinzunahme der KEN-Bilder zu den NIE-Bildern die Übereinstimmung der Reader.

Diese positive Tendenz wurde durch die Kontrolle des Fleiss' Kappa mit der Bestimmung von Cohens Kappa für Readerpaare bestätigt. Während für Reader 3 und 2 die Übereinstimmung durch die Hinzunahme der KEN abnahm (jeweils Moderate Agreement), verbesserte sie sich für Reader 1 und 2 und Reader 1 und 3. Über keine Erfahrung mit der KEN verfügte Reader 3, was zu einer jeweils schlechteren paarweisen Übereinstimmung mit den Readern 1 und 2 führte.

Die Tendenz, dass die Hinzunahme der KEN bei ausreichender Erfahrung die Übereinstimmung von Readern bei der Diagnose laryngealer Pathologien erhöht, muss in multizentrischen Studien mit größeren Readergruppen bestätigt werden und mit dem jeweiligen Trainingsgrad in der Methode korreliert werden, um weitergehende Schlüsse für die Praxistauglichkeit der KEN zu ziehen.

Die Interrater-Variabilität wird in vergleichbaren Arbeiten zur KE oft nicht ermittelt (45, 88, 99). Hingegen legten Shoffel-Havakuk et al. für die NBI-Endoskopie ein aufwendiges Studiendesign mit gepaarten Fällen und sechs Readern vor und berechneten für diese als Maß für die Interrater-Variabilität eine Intra-Klassen-Korrelation (ICC), zumindest zur Angabe der Größe und Lokalisation glottischer Läsionen. Mit NBI wurden Läsionen mit einer geringen Interrater-Variabilität vergleichsweise größer eingeschätzt als mit WL (30).

Einen zukunftsweisenden Ansatz zur Reduzierung der Interrater-Variabilität stellten Esmaeili et al. 2019 bzw. 2020 vor. Sie verglichen Verfahren der automatisierten Mustererkennung bei der Auswertung von KEN-Bildern mit Pathologien der Stimmlippen (100). Sie empfahlen, automatisierte Verfahren insbesondere dann zu nutzen, wenn Reader Gefäßmuster uneinheitlich beurteilen (101).

4.3 Sicherheit

Die Sicherheit der Reader war bei der Diagnose von gutartigen Veränderungen und milden Dysplasien signifikant höher als bei der Diagnose von höhergradigen Dysplasien und Karzinomen (Tabelle 14). Auch für die KEN war dieser Unterschied signifikant. Dies weist erneut auf das mögliche Einsatzgebiet der KEN hin: Durch genaue Inspektion der vaskulären Muster kann ein Untersucher sicherstellen, dass sich kein Hinweis auf Pathologien ergibt und dass aufgrund der Analyse der vaskulären Veränderungen eine gutartige laryngeale Läsion vorliegt. So kann diese neue Technik dazu beitragen, unnötiger Biopsien am empfindlichen Stimmlippensystem zu vermeiden. Das subjektive Sicherheitsgefühl der Reader erhöhte sich allerdings durch die Anwendung der KEN insgesamt nicht (Tabelle 13). Die KEN stellte ein neues und das für die Reader am wenigsten vertraute Verfahren dar. Um ihren Nutzen ganz bewerten zu können, wird es nötig sein, weitere Untersuchungen nach breiterer klinischer Implementierung der Methode durchzuführen. Die regelmäßige Anwendung der KEN ist bisher vor allem laryngologischen Experten vorbehalten.

4.4 Bewertung der Verteilung vaskulärer Veränderungen

In dieser Arbeit fand ein Anwendungstest der deskriptive Leitlinie der ELS statt. Die Einteilung der vaskulären Veränderungen in longitudinale und perpendikuläre Muster wurde aufgrund von Expertenmeinungen, klinischen Beobachtungen und ersten Studienergebnissen bereits von der Fachgesellschaft empfohlen. Die Validierung dieser Unterteilung stand aber noch aus.

Um mithilfe dieser Unterteilung verlässliche Diagnosen treffen zu können, musste zuerst gewährleistet sein, dass die vaskulären Veränderungen überhaupt sicher erkannt werden können. Dann galt es zu überprüfen, ob perpendikuläre Veränderungen signifikant häufiger bei höhergradigen Dysplasien oder Karzinomen vorkamen. Als problematisch erwiesen sich dabei die Papillome, die zu den gutartigen Pathologien zählen, jedoch regelmäßig Gefäßschleifen aufwiesen. Diesem Problem wurde durch Analysen begegnet, die das Vorkommen von PGV speziell in Papillomen, höhergradigen Dysplasien und Karzinomen untersuchten. Ein weiteres Problem ergab sich dadurch, dass die Entstehung perpendikulärer Veränderungen ein schleichender Prozess in Dysplasien ist. Es lagen auch in Karzinomen noch Gefäße mit longitudinalem Muster und Orientierung entlang der Längsachse der Stimmlippen vor. Dieser methodischen Herausforderung wurde begegnet, indem die Reader aufgefordert waren, bei Erkennen einer perpendikulären Veränderung diese als jeweiliges Muster anzugeben, auch wenn zusätzlich noch unveränderte longitudinale Muster vorlagen.

Reader 1 und 2 entdeckten in allen Modi vaskuläre Veränderungen. Reader drei verfügte über die geringste Erfahrung mit der KEN. Er sah in deutlichem Kontrast zu den anderen Readern in den Modi WLE, NIE und KEN 13, 14 bzw. 21 Fälle, die er als frei von vaskulären Veränderungen wertete. Gleichzeitig gab er aber einen niedrigen Anteil durch die mit der KEN detektierten longitudinalen Gefäßveränderungen an. Die beiden anderen Reader klassifizierten alle Gefäßmuster als longitudinal oder perpendikulär verändert oder als durch den Umbrella-Effekt verborgen (Tabellen 15, 16, 17). Dies weist möglicherweise auf eine Definitionsunschärfe der deskriptiven Leitlinie hin. Insbesondere bei einem undulierenden Verlauf der Gefäße um die Längsachse kann die Zuordnung zu longitudinalen Veränderungen oder unauffälligem Gefäßmuster für unerfahrene Reader schwierig sein. Auch Davaris et al. berichten in einer aktuellen Arbeit von der deutlichen Abhängigkeit der Detektion perpendikulärer Gefäße mithilfe der KEN von der Erfahrung der Reader mit der Technik (86). Muster-Erkennungstechnologien könnten hier zukünftig unterstützen. Turkmen et al. zeigten 2015 vielversprechende Ansätze für das Erkennen suspekter vaskulärer Muster in benignen Pathologien der Stimmlippen. Sie erstellten hierzu Vektorfelder für die Richtungsänderungen von Stimmlippengefäßen und nutzten feste Algorithmen zur Klassifizierung von Gefäßmustern (102). Ein solcher Entscheidungsalgorithmus hätte auch in dieser Arbeit die Gefäßklassifikation weiter vereinheitlichen können.

In der Diskussion über die Methodik dieser Arbeit muss beachtet werden, dass die Stichprobe klein ist. Als limitierender Faktor in der Fallzahlplanung erwies sich die Anzahl der einschließbaren KEN-Aufnahmen. Zu Gunsten einer höheren Power mussten auch mehrere unabhängige Fälle vom selben Patienten eingeschlossen werden. So konnten zwei Untersuchungsareale an zwei Stimmlippen eingeschlossen werden, wenn kein Hinweis darauf vorlag, dass es sich um zusammenhängende Befunde handelte. In der Präsentation der Bilder für die Untersucher wurde dann jeweils nur eine ROI dargestellt und die andere digital verdeckt, auch wenn die Aufnahmen von der anderen ROI von einem anderen Zeitpunkt stammten. Es wurden so 60 unabhängige Fälle von 52 Patienten eingeschlossen.

Eine Herausforderung der Gefäßdiagnostik in der Laryngoskopie ist der Umbrella-Effekt. Die Hyperkeratose kann es unmöglich machen, mit optischen Mitteln eine Gefäßdiagnostik vorzunehmen. In der konventionellen WLE zählten Reader 1, Reader 2, und Reader 3 vier, sieben bzw. fünfzehn Fälle, in denen ein Umbrella-Effekt die Gefäßdiagnostik unmöglich machte (Tabellen 15, 16, 17). Alle Reader sahen unter der Nutzung der NIE sogar mehr Fälle eines Umbrella-Effekts als unter Nutzung der WLE (sieben, acht, bzw. zwanzig Fälle). Ursächlich hierfür kann eine durch den NBI-Filter ausgelöste grün bis cyanblaue Spektrumsverschiebung bei hyperkeratotischem Plattenepithel sein. Diese Falschfarbe stellt ein zusätzliches Hindernis für die visuelle Gefäßbeurteilung dar. Unter Anwendung der KEN konnte der Umbrella-Effekt in den untersuchten Fällen überwunden werden und eine Gefäßdiagnostik wurde möglich. Beispielhaft

sei hier Reader 3 genannt, dem die KEN half, in allen 15 bzw. 20 Fällen (WLE bzw. NIE) vorher nicht sichtbare Gefäße zu detektieren. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht repräsentativ. Bedingung für den Einschluss eines Falls war es, dass im Modus KEN zumindest ein Bild der ROI vorlag, in dem ein Gefäß zu erkennen war. Ob der Untersucher, falls es im Modus KEN nicht gelang den Umbrella-Effekt zu überwinden, ein Bild aufzeichnete oder solche Fälle nicht dokumentiert wurden, ließ sich retrospektiv nicht nachvollziehen. Das Studiendesign erweist sich daher als nicht dazu geeignet, die Fähigkeit der KEN zur Überwindung des Umbrella Effekts auch über die untersuchten Fälle hinaus zu belegen. Es zeigt jedoch, dass die KEN in dieser Untersuchung das Potential dazu besaß.

Die zentrale Frage hinsichtlich der Gefäßkategorisierung war jedoch, inwieweit sich die vermutete Assoziation perpendikulärer Gefäßveränderungen zu höhergradigen Dysplasien und Karzinomen belegen lässt und ob die KEN Vorteile beim Erkennen solcher Veränderungen bietet.

In 50,37 % aller untersuchten Bilder konnten die Reader perpendikuläre Veränderungen erkennen. Sie nehmen eine Schlüsselrolle in der Erkennung von Dysplasien, Karzinomen und Papillomen ein.

Die Reader konnten aber jeweils nur ein Muster angeben. Wurden perpendikuläre Veränderungen gesehen, sollten immer diese als Gefäßdiagnose gewählt werden, unabhängig davon, ob zugleich longitudinale Veränderungen vorlagen. Die Abnahme der Anzahl longitudinaler Veränderungen bei höhergradigen Dysplasien und Karzinomen, wie sie mit der KEN angegeben wird, konnte daher nur unter Berücksichtigung des Konfundierungseffekts der PGV interpretiert werden. Der Anteil der detektierten perpendikulären Veränderungen ließ sich aber sicher auswerten. Die Diagnosegruppen I und II wurden zuerst untersucht.

4.4.1 Detektion von PGV in den Diagnosegruppen I und II

Perpendikuläre Veränderungen im Gefäßmuster waren klar mit höhergradigen Dysplasien assoziiert. Dem in der Kontaktendoskopie erfahrensten Reader gelang der Nachweis von PGV mit der KEN in 94 % der Fälle der höhergradigen Dysplasien. Dagegen sah er nur in 36 % der benignen Fälle, einschließlich milder Dysplasien und Papillome, perpendikuläre Formationen (Tabellen 17). Diese Ergebnisse werden auch unterstützt durch eine aktuelle Arbeit von Davaris et al., die ebenfalls mit der KEN in Dysplasien, Karzinomen, und Papillomen eine deutlich erhöhtes Vorkommen der PGV zeigen konnten (86). Dabei spielt der Verzerrungseffekt durch Papillome in Untersuchungen zu dieser Frage stets eine wichtige Rolle. Auch Davaris et al. sahen aber, dass die diagnostischen Güte der KEN von der Erfahrung der Reader abhängt (86).

Mit der KEN gelang die Detektion der PGV besser als mit den anderen Modi. Für Reader 1 konnte der Anteil der detektierten perpendikulären an allen Gefäßveränderungen durch die KEN im Vergleich zur WLE mehr als verdoppelt werden. Auch die beiden anderen Readern konnten mit der KEN deutlich mehr PGV detektieren als mit den anderen beiden Modi. Dies zeigt den Zusatznutzen der KEN.

Durch NBI-Endoskopie ohne Kontakt zur Schleimhaut konnte im Vergleich zur WLE jedoch kein konstanter Vorteil bei der Detektion von PGV gezeigt werden. Das direkte Aufsetzen des Endoskops auf die Schleimhaut bei der KEN ermöglicht eine neue Art der Gefäßanalyse, die über die Möglichkeiten der NIE hinausgeht.

Das mit der NIE detektierte Vorkommen von PGV in Karzinomen ist im Vergleich zu den publizierten Daten niedriger. So gelangen Sifrer et al. 2018 der Nachweis von perpendikulären Veränderungen in 100 % der malignen Läsionen mit der NIE (103). Auch wenn dabei von einer verzerrten Darstellung auszugehen ist, da die Autoren die Befundung der NBI-Bilder selbst vornahmen und dann eine Konsensus-Entscheidung trafen.

Die Untersuchung der Verteilung anhand der über alle Reader gemittelten Detektionsquoten für PGV in den Diagnosegruppen I und II ergab hochsignifikante Unterschiede (Tabelle 18): In jedem Modus wurden PGV signifikant häufiger bei höhergradigen Dysplasien und Karzinomen detektiert. Mit der KEN gelang es wiederum am besten PGV zu detektieren. In 37 % der benignen Pathologien und milden Dysplasien und in 89 % der höhergradigen Dysplasien und Karzinome gelang mit der KEN der Nachweis von PGV.

Es zeigt sich deutlich, dass höhergradige Dysplasien mit dem vermehrten Auftreten von PGV einhergehen. Insbesondere, wenn man die anzunehmende Abnahme von PGV in fortgeschrittenen Karzinomen mit nekrotischen Anteilen und das Vorkommen von PGV in gutartigen Papillomen berücksichtigt. Die KEN ist besser als die NIE oder die WLE zur Detektion dieser Veränderungen geeignet (Detektion in 89 % vs. 58 % vs. 49 % der Fälle). Dies gilt, wie in der über alle Reader gemittelten Untersuchung dargelegt, auch in einem inhomogenen Readerfeld mit unterschiedlichen Graden an Erfahrung.

Da mehrere kategoriale Variablen Einfluss auf die detektierte relative Häufigkeit der PGV in den Diagnosegruppen I und II haben konnten, wurde die Signifikanz dieser Einflüsse gesondert geprüft. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Unterschiede in den Detektionsquoten sowohl auf einer signifikant unterschiedlichen Häufigkeit der PGV in den beiden Diagnosegruppen als auch auf einer signifikant unterschiedlichen Fähigkeit der Modi zur Detektion der PGV beruhten (Vergleiche 2.9.8 und 3.5.2).

Tabelle 18 belegt einerseits die Überlegenheit der KEN beim Erkennen von PGV in höhergradigen Dysplasien und Karzinomen. Andererseits zeigt sie aber auch, dass mit der besten

Methode in höhergradigen Dysplasien und Karzinomen in 89 % der Fälle PGV nachgewiesen werden, während in benignen Läsionen nur in 37 % der Fälle PGV detektiert werden. Hier sind wiederum die benignen Papillome in der Diagnosegruppe I als potentielle Verzerrung enthalten. Eine Assoziation von PGV zu höhergradigen Dysplasien und Karzinomen wird dennoch deutlich.

4.4.2 Detektion von PGV in weiteren Diagnosegruppen

Anschließend folgte die Auswertung weiterer Diagnosegruppen hinsichtlich des detektierten Vorkommens von PGV. In den Gruppen A, B und C erwies sich die KEN erneut als am verlässlichsten zur Detektion perpendikulärer Veränderungen (Tabelle 21). Mit der KEN konnten je nach Reader in 80 % bis 90 % der Plattenepithelkarzinome (Gruppe C) perpendikuläre Gefäße nachgewiesen werden. Über alle Reader gemittelt gelang dies in 83 % der Fälle.

In der Gruppe aller Dysplasien (milde bis schwere Dysplasien, Gruppe B) zeigte sich aber ein genauso hoher Anteil an perpendikulären Gefäßen (Tabelle 21). Dies galt sowohl für jeden Reader einzeln als auch im Vergleich der über alle Reader gemittelten Daten in den Gruppen B und C. Für die gemittelten Werte konnten in beiden Gruppen in jeweils 83 % der Fälle PGV detektiert werden. PGV sind demnach kein für Karzinome spezifisches Merkmal. Sie müssen vielmehr als Marker der Dysplasieentwicklung betrachtet werden. Eine quantitative Zunahme der PGV mit gleichzeitiger morphologischer Veränderung hin zu atypischen Gefäßformationen ist anzunehmen. Diese schreitet aber in der Karzinomentstehung nicht ungehindert weiter fort. In diesem Fall hätten in der Gruppe C deutlich mehr PGV detektiert werden müssen. Vielmehr scheinen Gefäßstrukturen bei sehr fortgeschrittenem Tumorwachstum, beispielsweise durch Nekroseprozesse und Verlust der Differenzierung, auch wieder zerstört zu werden.

Dieses Ergebnis wird unterstützt durch eine aktuelle Arbeit von Rzepakowska et al. Sie berechneten immunhistologische Indizes für die Dichte kleinster Gefäße in laryngealen Läsionen und korrelierten sie mit den Ergebnissen einer NBI-gestützten Beurteilung dieser Gefäße nach der deskriptiven Leitlinie der ELS. Sie sahen so die höchste Dichte an Kapillaren in den perpendikulären Gefäßläsionen von Dysplasien und nicht von Plattenepithelkarzinomen (104). Die KEN erkennt PGV wie dargestellt auch schon in frühen Dysplasieformen. In der Zusammenschau der vaskulären mit den in derselben Sitzung erhobenen morphologischen laryngoskopischen Befunden kann dann die Entscheidung zur Biopsie, Exzision oder engmaschigen Beobachtung getroffen werden.

Unter Nutzung der WLE lag in der Gruppe der Dysplasien (B) die relative Häufigkeit von PGV über alle Reader nur bei 28,3 %. Unter Nutzung der NIE wurden in 40,0 % PGV detektiert. Mit der KEN konnte dieser Wert jedoch auf 83 % erhöht werden. In Dysplasien wurden mit der KEN

somit in mehr als doppelt so vielen Fällen PGV detektiert als mit der NIE. Sie ist daher am besten für die Gefäßdiagnostik in laryngealen Dysplasien geeignet, die von der deskriptiven Leitlinie der ELS vorgeschlagen wird.

Zudem galt es zu zeigen, dass die PGV in Dysplasien und Karzinomen auch signifikant häufiger vorkamen als in benignen Läsionen. Hierzu wurden paarweise Vergleiche der Detektionsquoten der PGV zwischen den Gruppen A, B und C angestellt (siehe 3.5.3). Diese ergaben für die WLE und NIE keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Vorkommen der PGV in benignen Läsionen und Dysplasien. Im Modus KEN gelang es jedoch, in dysplastischen Läsionen signifikant mehr PGV als in dysplasiefreien Läsionen nachzuweisen. Eine solche Zunahme an perpendikulären Mustern kann also mit der KEN detektiert werden und zukünftig ein wichtiges Unterscheidungskriterium zwischen benignen Läsionen und Dysplasien sein.

Es wurden jedoch auch in dysplasiefreien Läsionen PGV nachgewiesen. Einen wichtigen verzerrenden Einfluss könnten dabei Papillome gehabt haben. Diese weisen IPCL auf, werden aber zu den benignen Veränderungen gezählt. Daher wurden die Gruppen D und E gebildet, um Verzerrungseffekte auszugleichen. Hier wurde bei der nach Modi getrennten Untersuchung nicht über alle Reader gemittelt, da bei dieser detailliertesten Aufschlüsselung eine Verzerrung durch die unterschiedliche Vorerfahrung der Reader nicht übersehen werden sollte. Zur Bildung der Gruppen D und E wurden im Vergleich zur Differenzierung am Trennpunkt 1 nur durch die Verschiebung von vier Papillomen zwei neue Gruppen gebildet.

Bei dieser Nachuntersuchung, die Papillome mit höhergradigen Dysplasien und Karzinomen in der Gruppe E zusammenschloss, konnte die Assoziation der perpendikulären Gefäßveränderungen zu diesen Läsionen noch deutlicher gezeigt werden: Es lagen je nach Reader in 19 % bis 33 % der Fälle benigner Läsionen ohne Papillome Gefäßschleifen vor, die mit der KEN nachweisbar waren. PGV kommen also auch in papillomfreien benignen Läsionen vor. Den beiden unerfahreneren Reader gelang der Nachweis von PGV mit der KEN in 87,2 % der Fälle mit höhergradigen Dysplasien, Karzinomen und Papillomen. Dem mit der KEN erfahrensten Reader gelang dies sogar in 94,9 % dieser Fälle (Tabelle 23). So konnte die Zunahme an PGV von gutartigen Läsionen und milden Dysplasien hin zu Papillomen, höhergradigen Dysplasien und Karzinomen eindeutig gezeigt werden. Entscheidend für die Früherkennung von verdächtigen Läsionen ist somit nicht ihr Vorhandensein, sondern ihre starke Zunahme im Rahmen der Dysplasieentstehung.

4.4.3 Interratervariabilität bei der Detektion von PGV

Ein Goldstandard zur Gefäßbeurteilung lag nicht vor. Eine immunhistochemische Beurteilung der Gefäßdichte sollte in zukünftigen Arbeiten verwendet werden. Die Korrelation eines solchen Parameters mit der ELS-Klassifikation konnte in der Literatur bereits demonstriert werden: Die immunhistochemisch nachgewiesene Kapillardichte nimmt von longitudinalen zu perpendikulären Gefäßveränderungen hin signifikant zu (104).

In der vorliegenden Arbeit konnte die Reliabilität der Detektion perpendikulärer Veränderungen durch Bestimmung der Interratervariabilität abgeschätzt werden (Tabelle 24). Die KEN war der Modus mit dem die höchsten Übereinstimmung bei der Detektion von PGV erreicht werden konnte. Es kann eine substantielle Übereinstimmung (Fleiss' $\kappa = 0,773$) erreicht werden. Insbesondere wenn man das heterogene Feld der Reader berücksichtigt, kann man die KEN somit als gut geeignetes Werkzeug zur Detektion perpendikulärer Gefäße werten.

4.4.4 Differenzierung innerhalb der Gruppe der PGV

Diese Arbeit beschränkte sich auf die Erfassung des Merkmals „perpendikuläre Gefäßveränderungen“, ohne hier weiter zu unterteilen. Wäre im Fragebogen zwischen papillom- und dysplasietyptischen Gefäßschleifen unterschieden worden, hätte dies Verzerrungen in der Verteilung von PGV vermindern können. Die deskriptive Leitlinie der ELS benennt selbst bereits ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal: die Weite des Umkehrpunktes der Gefäßschleifen. Dieser ist bei HPV-assoziierten Papillomen weiter als bei höhergradigen Dysplasien oder Karzinomen (75). In der Arbeit von Sifrer et al. wurde dieses Kriterium bereits erfolgreich durch Experten zur Differenzierung verwendet (103). In dieser Arbeit werteten jedoch unterschiedlich erfahrene Reader die Bilder aus. Automatisierte optische Messverfahren, auch automatisiert und unterstützt durch Machine-Learning, können in solchen Fällen hilfreich sein (100). Eine rein visuelle Einschätzung hätte einen höheren Grad an Erfahrung der Interpretierenden in der laryngealen Gefäßdiagnostik erfordert. Der Ansatz der deskriptiven Leitlinie ist aber insgesamt eher im Sinne einer Vereinheitlichung und Vereinfachung der Gefäßklassifikation zu sehen. In dieser Arbeit wurde auf eine solche Unterscheidung verzichtet. Nach weiterer Validierung der Klassifikation sollte dieser Punkt aber zusätzlich untersucht werden.

Carta et al. unterschieden beispielsweise in ihrer Arbeit zur Erkennung von Hyperplasien, Dysplasien und Karzinomen im Cavum oris und im Oropharynx drei Typen perpendikulärer Gefäßveränderungen (99). Von Typ II zu Typ IV entfernten sich die Schleifen dabei immer mehr von parallel angeordneten haarnadelförmigen Schleifen hin zu einem Konvolut aus irregulären

Schleifen. Sie erreichten unter Nutzung dieser Klassifikation dabei mit der KEN und der mit SPIES-kombinierten Kontaktendoskopie eine hohe diagnostische Güte (SENS = 96,6 %, SPEZ = 93,3 %). Der einzige Reader war hierbei aber der nicht als verblindet aufgeführte Hauptautor selbst. In der vorliegenden Arbeit wurde dagegen ein heterogenes Multi-Reader-Design gewählt. Dies begrenzt zwar die Höhe der diagnostischen Güte, kann jedoch die Überlegenheit der KEN selbst unter diesen Bedingungen zeigen.

4.4.5 Bewertung der Ergebnisse

Insgesamt wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit das große Potential der Musteranalyse mit der Kontaktendoskopie mit Narrow Band Imaging in der Diagnostik höhergradiger laryngealer Dysplasien deutlich. Unter den Parametern der diagnostischen Güte überzeugte vor allem die signifikante Zunahme der SENS und des NPW durch die zusätzliche Nutzung der KEN. Die Vorerfahrung und der Trainingsgrad der Reader könnten Faktoren sein, die zu der unterschiedlich hohen diagnostischen Güte der einzelnen Reader beitragen. Aber auch bei einem wenig erfahrenen Readern lies sich ein großer Zuwachs der SENS durch die KEN erreichen. Der Umbrella-Effekt konnte in dieser Arbeit mit der KEN stets überwunden werden und perpendikuläre Veränderungen konnten besser detektiert werden als mit der NIE oder der WLE. Es wird deutlich, dass perpendikuläre Gefäßveränderungen mit Dysplasien, Karzinomen aber auch Papillomen assoziiert sind. Die Beurteilung der vaskulären Muster mit der KEN ist somit ein zukunftsweisender Weg zur Verbesserung der Früherkennung von Larynxkarzinomen.

5 Zusammenfassung

Larynxkarzinome metastasieren spät. Die Früherkennung von Vorstufen bietet daher ein hohes Potenzial für die Verbesserung der Überlebensraten. In der tumorinduzierten Neoangiogenese verändern sich die Gefäßmuster auf charakteristische Weise: Es bilden sich enge, spiralförmig gewundene Gefäßschleifen. Diese perpendikulären Gefäßveränderungen (PGV) sind mit Dysplasien, Karzinomen, aber auch mit Papillomen assoziiert. Abhängig vom Untersucher konnten in dieser Arbeit in bis zu 95 % dieser Pathologien perpendikuläre Veränderungen nachgewiesen werden.

Mithilfe der Narrow Band Imaging (NBI)-Endoskopie können solche Gefäßveränderungen durch besondere Kontrastierung der Blutgefäße früh erkannt werden. Die Kontaktendoskopie (KEN) ermöglicht die genaue Darstellung von epithelialen Läsionen. Werden die beiden Verfahren zur Kontaktendoskopie mit NBI (KEN) kombiniert, gelingt eine Detailanalyse von PGV.

Diese Arbeit zeigt, dass perpendikuläre Veränderungen im vaskulären Muster mit der KEN besser detektiert werden als mit der Weißlicht- oder NBI-gestützten Laryngoskopie allein. Auch der Grad der Übereinstimmung der Untersucher bei der Gefäßdiagnostik wird durch die Nutzung der KEN gesteigert. Hierdurch kann eine signifikant höhere Sensitivität bei der Erkennung von Plattenepithelkarzinomen und höhergradigen Dysplasien der Stimmlippen erreicht werden. So lag die Sensitivität der KEN bei 83,8 % und damit 29,5 % über der SENS der WLE und 13,3 % über der SENS der NIE. Dabei kann der Trainingsgrad der Untersucher die diagnostische Güte beeinflussen, denn der mit der KEN erfahrenste Reader erreichte mit ihr eine Sensitivität von 100 %. Aber auch bei dem mit der KEN unerfahrensten Reader ließ sich mit ihr ein Zuwachs der Sensitivität um 28 % erzielen. Die Kontaktendoskopie mit Narrow Band Imaging stellt somit eine zukunftsweisende Technik zur Früherkennung höhergradiger Dysplasien und Plattenepithelkarzinome der Stimmlippen dar.

6 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (Hrsg), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2020(12):56-9.
2. Ramroth H, Dietz A, Becher H. Interaction effects and population-attributable risks for smoking and alcohol on laryngeal cancer and its subsites. A case-control study from Germany. *Methods Inf Med.* 2004;43(5):499-504. Epub 2005/02/11. PubMed PMID: 15702209.
3. Abogunrin S, Di Tanna GL, Keeping S, Carroll S, Iheanacho I. Prevalence of human papillomavirus in head and neck cancers in European populations: a meta-analysis. *BMC cancer.* 2014;14(1):968. Epub 2014/12/18. doi: 10.1186/1471-2407-14-968. PubMed PMID: 25515630; PubMed Central PMCID: PMC4320477.
4. Yang D, Shi Y, Tang Y, Yin H, Guo Y, Wen S, et al. Effect of HPV Infection on the Occurrence and Development of Laryngeal Cancer: A Review. *Journal of Cancer.* 2019;10(19):4455-62. Epub 2019/09/19. doi: 10.7150/jca.34016. PubMed PMID: 31528209; PubMed Central PMCID: PMC6746124.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021. Epub 2021/02/05. doi: 10.3322/caac.21660. PubMed PMID: 33538338.
6. Wienecke A, Kraywinkel K. Epidemiologie von Kopf-Hals-Tumoren in Deutschland. *Der Onkologe.* 2019;25(3):190-200. doi: 10.1007/s00761-019-0534-0.
7. Noone AM., Howlander N., Krapcho M., Miller D., Brest A., Yu M., et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, based on November 2017 SEER data submission. In: National Cancer Institute Bethesda, editor. SEER Cancer Statistics Review. veröffentlicht April 2018 auf https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/ abgerufen am 11.03.2019: Surveillance Research Program of the National Cancer Institut; 2017.
8. Pantel M, Guntinas-Lichius O. Larynxkarzinom: Epidemiologie, Risikofaktoren und Überleben. *HNO.* 2012;60(1):32-40. Epub 2012/01/28. doi: 10.1007/s00106-011-2423-8. PubMed PMID: 22282008.
9. Mehlum CS, Larsen SR, Kiss K, Groentved AM, Kjaergaard T, Moller S, et al. Laryngeal precursor lesions: Interrater and intrarater reliability of histopathological assessment. *Laryngoscope.* 2018;128(10):2375-9. Epub 2018/05/08. doi: 10.1002/lary.27228. PubMed PMID: 29729029.
10. Gale N, Hille J, Jordan RC, Nadal A, Williams MD. Regarding Laryngeal precursor lesions: Interrater and intrarater reliability of histopathological assessment. *The Laryngoscope.* 2019;129(3):E91-E2. Epub 2019/01/15. doi: 10.1002/lary.27813. PubMed PMID: 30637764.
11. Volgger V, Arens C, Kraft M, Enghard AS, Betz CS. Optische Kohärenztomographie zur Früherkennung epithelialer Dysplasien und mikroinvasiver Karzinome im oberen Luft-

Speise-Weg. HNO. 2016;64(1):34-40. Epub 2015/12/17. doi: 10.1007/s00106-015-0102-x. PubMed PMID: 26666557.

12. Fleischer S, Hess M. Neue Verfahren und Techniken der Stimmlippenchirurgie. HNO Nachrichten. 2016;46(3):22-7. doi: 10.1007/s00060-016-5241-5.

13. Hellquist H, Cardesa A, Gale N, Kambic V, Michaels L. Criteria for grading in the Ljubljana classification of epithelial hyperplastic laryngeal lesions. A study by members of the Working Group on Epithelial Hyperplastic Laryngeal Lesions of the European Society of Pathology. *Histopathology*. 1999;34(3):226-33. Epub 1999/04/27. doi: 10.1046/j.1365-2559.1999.00581.x. PubMed PMID: 10217563.

14. Gale N, Kambic V, Michaels L, Cardesa A, Hellquist H, Zidar N, et al. The Ljubljana Classification: A Practical Strategy for the Diagnosis of Laryngeal Precancerous Lesions. *Advances in Anatomic Pathology*. 2000;7(4):240-51. Epub 2000/07/25. doi: 10.1097/00125480-200007040-00006. PubMed PMID: 00125480-200007040-00006.

15. Gale N, Blagus R, El-Mofty SK, Helliwell T, Prasad ML, Sandison A, et al. Evaluation of a new grading system for laryngeal squamous intraepithelial lesions--a proposed unified classification. *Histopathology*. 2014;65(4):456-64. Epub 2014/04/03. doi: 10.1111/his.12427. PubMed PMID: 24689850.

16. Gale N, Pilch BZ, Sidransky D, Westra W, Califano JA, editors. Pathology and genetics of head and neck tumours. World Health Organization Classification of tumours / International Agency for Research on Cancer Editorial and Consensus Conference 2003 July 16 - 19, 2003; Lyon, Frankreich: IARC Press; 2007.

17. Gale N, Poljak M, Zidar N. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: What is New in the 2017 WHO Blue Book for Tumours of the Hypopharynx, Larynx, Trachea and Parapharyngeal Space. *Head and Neck Pathology*. 2017;11(1):23-32. Epub 2017/03/02. doi: 10.1007/s12105-017-0788-z. PubMed PMID: 28247231; PubMed Central PMCID: PMC5340729.

18. Arens C, Vorwerk U, Just T, Betz CS, Kraft M. Fortschritte der endoskopischen Diagnostik von Dysplasien und Karzinomen des Larynx. HNO. 2012;60(1):44-52. Epub 2012/01/28. doi: 10.1007/s00106-011-2428-3. PubMed PMID: 22282010.

19. Harries ML, Lam S, MacAulay C, Qu J, Palcic B. Diagnostic imaging of the larynx: autofluorescence of laryngeal tumours using the helium-cadmium laser. *J Laryngol Otol*. 1995;109(2):108-10. Epub 1995/02/01. doi: 10.1017/s002221510012941x. PubMed PMID: 7706913.

20. Andrea M, Dias O, Santos A. Contact endoscopy during microlaryngeal surgery: a new technique for endoscopic examination of the larynx. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1995;104(5):333-9. Epub 1995/05/01. doi: 10.1177/000348949510400501. PubMed PMID: 7747902.

21. Sergeev AM, Gelikonov VM, Gelikonov GV, Feldchtein FI, Kuranov RV, Gladkova ND, et al. In vivo endoscopic OCT imaging of precancer and cancer states of human mucosa. *Opt Express*. 1997;1(13):432-40. Epub 1997/12/22. doi: 10.1364/OE.1.000432. PubMed PMID: 19377567.

-
22. Arens C. Die Bedeutung der Autofluoreszenz in der Frühdiagnose des Larynxkarzinoms [Habilitation]. Gießen: Justus-Liebig-Universität Gießen; 2006.
23. Just T, Stave J, Stachs O, Witt G, Guthoff R, Pau HW. Rigid Confocal Endoscopy of the Larynx. In: Wang C-C, editor. Laser Scanning, Theory and Applications. 1. Rijeka, Kroatien: InTech; 2011. p. 97-112.
24. Ni XG, He S, Xu ZG, Gao L, Lu N, Yuan Z, et al. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. *J Laryngol Otol.* 2011;125(3):288-96. Epub 2010/11/09. doi: 10.1017/S0022215110002033. PubMed PMID: 21054921.
25. Betz CS, Kraft M, Arens C, Schuster M, Pfeffer C, Ruhm A, et al. Optische Diagnoseverfahren zur Tumorfrühdiagnostik im oberen Luft-Speise-Weg: Quo vadis? *HNO.* 2016;64(1):41-8. Epub 2015/12/17. doi: 10.1007/s00106-015-0104-8. PubMed PMID: 26666558.
26. Arens C, Glanz H, Wonckhaus J, Hersemeyer K, Kraft M. Histologic assessment of epithelial thickness in early laryngeal cancer or precursor lesions and its impact on endoscopic imaging. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264(6):645-9. Epub 2007/02/13. doi: 10.1007/s00405-007-0246-8. PubMed PMID: 17294207.
27. Jelinek R. Die Ausbreitung des Platten- und Flimmerepithels im Kehlkopf. *Z Laryngol Rhinol Otol.* 1966;45(1):1-5. Epub 1966/01/01. PubMed PMID: 5976289.
28. Arens C, Betz C, Kraft M, Voigt-Zimmermann S. Narrow band imaging for early diagnosis of epithelial dysplasia and microinvasive tumors in the upper aerodigestive tract. *Hno.* 2016;65(S1):5-12. Epub 2016/11/24. doi: 10.1007/s00106-016-0284-x. PubMed PMID: 27878600.
29. Ni XG, Wang GQ. The Role of Narrow Band Imaging in Head and Neck Cancers. *Current oncology reports.* 2016;18(2):10. Epub 2016/01/16. doi: 10.1007/s11912-015-0498-1. PubMed PMID: 26769115.
30. Shoffel-Havakuk H, Lahav Y, Meidan B, Haimovich Y, Warman M, Hain M, et al. Does narrow band imaging improve preoperative detection of glottic malignancy? A matched comparison study. *Laryngoscope.* 2017;127(4):894-9. Epub 2016/10/19. doi: 10.1002/lary.26263. PubMed PMID: 27753087.
31. Davaris N, Voigt-Zimmermann S, Roessner A, Arens C. „Narrow band imaging“ zur Beurteilung laryngealer Schleimhautläsionen. 2017;65(6):527-42.
32. Gono K, Yamazaki K, Doguchi N, Nonami T, Obi T, Yamaguchi M, et al. Endoscopic observation of tissue by Narrowband Illumination. *Optical Review.* 2003;10(4):211-5. doi: 10.1007/s10043-003-0211-8.
33. Muto M, Nakane M, Katada C, Sano Y, Ohtsu A, Esumi H, et al. Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer.* 2004;101(6):1375-81. Epub 2004/09/16. doi: 10.1002/ncr.20482. PubMed PMID: 15368325.

34. Goda K, Dobashi A, Tajiri H. Perspectives on narrow-band imaging endoscopy for superficial squamous neoplasms of the oropharynx and esophagus. *Dig Endosc.* 2014;26 Suppl 1:1-11. Epub 2014/01/01. doi: 10.1111/den.12220. PubMed PMID: 24372999.
35. McGill SK, Evangelou E, Ioannidis JP, Soetikno RM, Kaltenbach T. Narrow band imaging to differentiate neoplastic and non-neoplastic colorectal polyps in real time: a meta-analysis of diagnostic operating characteristics. *Gut.* 2013;62(12):1704-13. Epub 2013/01/10. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303965. PubMed PMID: 23300139; PubMed Central PMCID: PMC3841766.
36. Uchita K, Kanenishi K, Hirano K, Kobara H, Nishiyama N, Kawada A, et al. Characteristic findings of high-grade cervical intraepithelial neoplasia or more on magnifying endoscopy with narrow band imaging. *Int J Clin Oncol.* 2018;23(4):707-14. Epub 2018/02/16. doi: 10.1007/s10147-018-1247-x. PubMed PMID: 29446041.
37. Zheng C, Lv Y, Zhong Q, Wang R, Jiang Q. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2012;110(11 Pt B):E680-7. Epub 2012/09/19. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11500.x. PubMed PMID: 22985502.
38. Tjon Pian Gi RE, Halmos GB, van Hemel BM, van den Heuvel ER, van der Laan BF, Plaat BE, et al. Narrow band imaging is a new technique in visualization of recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope.* 2012;122(8):1826-30. Epub 2012/05/09. doi: 10.1002/lary.23344. PubMed PMID: 22566012.
39. Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. The value of narrow band imaging for early detection of laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(7):1017-23. Epub 2008/11/05. doi: 10.1007/s00405-008-0835-1. PubMed PMID: 18982341.
40. Andrea M, Dias O. (1994) Rigid and contact endoscopy associated to microlaryngeal surgery. *Arq Portugueses ORL e Pathologia Cervico-Fascial* in: Andrea et al. (1995): Contact endoscopy of the vocal cord: normal and pathological patterns. *Acta oto-laryngologica.* 1995;115(2):314-6. Epub 1995/03/01. doi: 10.3109/00016489509139318. PubMed PMID: 7610830.
41. Andrea M, Dias O, Santos A. Contact endoscopy of the vocal cord: normal and pathological patterns. *Acta oto-laryngologica.* 1995;115(2):314-6. Epub 1995/03/01. doi: 10.3109/00016489509139318. PubMed PMID: 7610830.
42. Arens C, Glanz H, Dreyer T, Malzahn K. Compact endoscopy of the larynx. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology.* 2003;112(2):113-9. Epub 2003/02/25. doi: 10.1177/000348940311200203. PubMed PMID: 12597283.
43. Arens C, Voigt-Zimmermann S. Kontaktendoskopie der Stimmlippen in Kombination mit Narrow-Band-Imaging (Kompaktendoskopie). *Laryngo-Rhino-Otologie.* 2015;94(03):150-2. Epub 2015/03/12. doi: 10.1055/s-0035-1546459. PubMed PMID: 25760257.
44. Davaris N, Voigt-Zimmermann S, Cyran A-M, Arens C. Endoskopische Frühdiagnostik von Karzinomen im oberen Aerodigestivtrakt. *Laryngo-Rhino-Otol.* 2018;97(4):276-86. Epub 2018/04/11. doi: 10.1055/a-0575-3564. PubMed PMID: 29635670.

-
45. Puxeddu R, Sionis S, Gerosa C, Carta F. Enhanced contact endoscopy for the detection of neoangiogenesis in tumors of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*. 2015;125(7):1600-6. Epub 2015/01/15. doi: 10.1002/lary.25124. PubMed PMID: 25582112.
46. Imanishi N, Kondoh T, Kishi K, Aiso S. Angiographic study of the superior laryngeal artery. *Okajimas Folia Anat Jpn*. 2009;86(2):61-5. Epub 2009/11/03. doi: 10.2535/ofaj.86.61. PubMed PMID: 19877447.
47. Perotti P, Ferrari M, Montalto N, Lancini D, Paderno A, Incandela F, et al. Anatomical Cadaver Study of Endolaryngeal Vascularization: Focus on the Glottis, Supraglottis, and Subglottis From the Transoral Microsurgical Point of View. *Frontiers in oncology*. 2018;8(138):138. Epub 2018/05/16. doi: 10.3389/fonc.2018.00138. PubMed PMID: 29761077; PubMed Central PMCID: PMC5937054.
48. Franz P, Aharinejad S. The microvasculature of the larynx: a scanning electron microscopic study. *Scanning Microsc*. 1994;8(1):125-30; discussion 31. Epub 1994/03/01. PubMed PMID: 7973499.
49. Nakai Y, Masutani H, Moriguchi M, Matsunaga K, Sugita M. Microvascular structure of the larynx. A scanning electron microscopic study of microcorrosion casts. *Acta otolaryngologica*. 1991;111(sup486)(sup486):254-63. Epub 08 Jul 2009. doi: 10.3109/00016489109135003. PubMed PMID: 1842873.
50. Sato K. Blood Vessels of the Larynx and Vocal Fold. *Functional Histoanatomy of the Human Larynx*. Singapore: Springer Singapore; 2018. p. 287-303.
51. Voigt-Zimmermann S, Arens C. Gefäßveränderungen der Stimmlippen – Teil 1: Horizontale Gefäßveränderungen. *Laryngorhinootologie*. 2014;93(12):819-30. Epub 2014/12/02. doi: 10.1055/s-0034-1385947. PubMed PMID: 25437624.
52. D'Avila JS, Sennes LU, Tsuji DH. [Study on the microvascularization of the human vocal cord with cyst and contralateral nodule reaction by rigid laryngeal endoscopy]. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2003;69(2):166-73. doi: 10.1590/s0034-72992003000200004.
53. Jovanovic MB, Mulutinovic Z, Perovic J, Grubor A, Milenkovic S, Malobabic S. Contact telescropy reveals blood vessel alterations of vocal fold mucosa in Reinke's edema. *Journal of voice : official journal of the Voice Foundation*. 2007;21(3):355-60. Epub 2006/03/28. doi: 10.1016/j.jvoice.2006.01.004. PubMed PMID: 16564676.
54. Jovanovic MB, Perovic JV, Milenkovic S. Rigid telescropy and contact endoscopy in the diagnosis and surgery of Reinke's oedema--clinical and histological assessment. *Srp Arh Celok Lek*. 2005;133(11-12):469-75. Epub 2006/06/09. doi: 10.2298/sarh0512469j. PubMed PMID: 16758845.
55. Sone M, Sato E, Hayashi H, Fujimoto Y, Nakashima T. Vascular evaluation in laryngeal diseases: comparison between contact endoscopy and laser Doppler flowmetry. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(12):1371-4. Epub 2006/12/21. doi: 10.1001/archotol.132.12.1371. PubMed PMID: 17178950.
56. Andreu P, Johansson M, Affara NI, Pucci F, Tan T, Junankar S, et al. FcRgamma activation regulates inflammation-associated squamous carcinogenesis. *Cancer Cell*.

2010;17(2):121-34. Epub 2010/02/09. doi: 10.1016/j.ccr.2009.12.019. PubMed PMID: 20138013; PubMed Central PMCID: PMCPMC3082507.

57. Honkura N, Richards M, Lavina B, Sainz-Jaspeado M, Betsholtz C, Claesson-Welsh L. Intravital imaging-based analysis tools for vessel identification and assessment of concurrent dynamic vascular events. *Nat Commun.* 2018;9(1):2746. Epub 2018/07/18. doi: 10.1038/s41467-018-04929-8. PubMed PMID: 30013228; PubMed Central PMCID: PMCPMC6048163.

58. Arroyo AG, Iruela-Arispe ML. Extracellular matrix, inflammation, and the angiogenic response. *Cardiovascular Research.* 2010;86(2):226-35. Epub 2010/02/16. doi: 10.1093/cvr/cvq049 %J Cardiovascular Research. PubMed PMID: 20154066; PubMed Central PMCID: PMCPMC2856193.

59. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science.* 1997;277(5322):55-60. Epub 1997/07/04. doi: 10.1126/science.277.5322.55. PubMed PMID: 9204896.

60. Sanchez V, Golyardi F, Mayaki D, Echavarria R, Harel S, Xia J, et al. Negative regulation of angiogenesis by novel micro RNAs. *Pharmacol Res.* 2019;139:173-81. Epub 2018/11/12. doi: 10.1016/j.phrs.2018.11.010. PubMed PMID: 30414893.

61. Dvorak HF. Angiogenesis: update 2005. *J Thromb Haemost.* 2005;3(8):1835-42. Epub 2005/08/17. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01361.x. PubMed PMID: 16102050.

62. Nagy JA, Chang SH, Shih SC, Dvorak AM, Dvorak HF. Heterogeneity of the tumor vasculature. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36(3):321-31. Epub 2010/05/22. doi: 10.1055/s-0030-1253454. PubMed PMID: 20490982; PubMed Central PMCID: PMCPMC3278036.

63. Folkman J. Angiogenesis. *Annu Rev Med.* 2006;57:1-18. Epub 2006/01/18. doi: 10.1146/annurev.med.57.121304.131306. PubMed PMID: 16409133.

64. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74. Epub 2011/03/08. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PubMed PMID: 21376230.

65. Zygmunt M, Münstedt K, Lang U. Die Rolle der Vaskulo- und Angiogenese in der embryonalen und fetalen Entwicklung. *Der Gynäkologe.* 2001;34(9):812-9. doi: 10.1007/s001290101088.

66. Qutub AA, Mac Gabhann F, Karagiannis ED, Vempati P, Popel AS. Multiscale models of angiogenesis. *IEEE Eng Med Biol Mag.* 2009;28(2):14-31. Epub 2009/04/08. doi: 10.1109/MEMB.2009.931791. PubMed PMID: 19349248; PubMed Central PMCID: PMCPMC3077679.

67. Sauter ER, Nesbit M, Watson JC, Klein-Szanto A, Litwin S, Herlyn M. Vascular Endothelial Growth Factor Is a Marker of Tumor Invasion and Metastasis in Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. 1999;5(4):775-82.

68. Kuś J, Miodoński A, Olszewski E, Tyrankiewicz R. Morphology of arteries, veins, and capillaries in cancer of the larynx: scanning electron-microscopical study on microcorrosion casts.

J Cancer Res Clin Oncol. 1981;100(3):271-83. Epub 1981/01/01. doi: 10.1007/bf00410688. PubMed PMID: 7276063.

69. Arens C, Glanz H, Voigt-Zimmermann S. Gefäßveränderungen der Stimmlippen – Teil 2: Perpendikuläre Gefäßveränderungen. *Laryngo-Rhino-Otol.* 2015;94(11):738-44. Epub 2015/11/18. doi: 10.1055/s-0035-1564185. PubMed PMID: 26575722.

70. Kleinsasser O. Die Laryngomikroskopie (Lupenlaryngoskopie) und ihre Bedeutung für die Erkennung der Vorerkrankungen und Frühformen des Stimmlippencarcinoms. *Archiv für Ohren- Nasen- und Kehlkopfheilkunde.* 1962;180(2):724-7. doi: 10.1007/bf02121544.

71. Inoue H, Honda T, Yoshida T, Nishikage T, Nagahama T, Yano K-i-c, et al. Ultra-high magnification endoscopy of the normal esophageal mucosa. *Digestive Endoscopy.* 1996;8(2):134-8. doi: 10.1111/j.1443-1661.1996.tb00429.x.

72. Inoue H, Honda T, Nagai K, Kawano T, Yoshino K, Takeshita K, et al. Ultra-high magnification endoscopic observation of carcinoma in situ of the esophagus. *Digestive Endoscopy.* 1997;9(1):16-8. doi: doi:10.1111/j.1443-1661.1997.tb00453.x.

73. Inoue H, Kaga M, Sato Y, Sugaya S, S. K. Magnifying endoscopic diagnosis of tissue atypia and cancer invasion depth in the area of pharyngo-esophageal squamous epithelium by NBI enhanced magnification image: IPCL pattern classification. In: Cohen J, editor. *Comprehensive Atlas of High Resolution Endoscopy and Narrow Band Imaging.* 1. 1 ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd.; 2007. p. 49–66.

74. Inoue H, Kaga M, Ikeda H, Sato C, Sato H, Minami H, et al. Magnification endoscopy in esophageal squamous cell carcinoma: a review of the intrapapillary capillary loop classification. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(1):41-8. Epub 2015/01/23. PubMed PMID: 25608626; PubMed Central PMCID: PMC4290003.

75. Arens C, Piazza C, Andrea M, Dikkers FG, Tjon Pian Gi RE, Voigt-Zimmermann S, et al. 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. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(5):1207-14. Epub 2015/12/19. doi: 10.1007/s00405-015-3851-y. PubMed PMID: 26677852.

76. Mehlum CS, Rosenberg T, Dyrvig A-K, Groentved AM, Kjaergaard T, Godballe C. Can the Ni classification of vessels predict neoplasia? A systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope.* 2018;128(1):168-76. Epub 2017/06/11. doi: 10.1002/lary.26721. PubMed PMID: 28600823.

77. Gale N, Michaels L, Luzar B, Poljak M, Zidar N, Fischinger J, et al. Current review on squamous intraepithelial lesions of the larynx. *Histopathology.* 2009;54(6):639-56. Epub 2008/08/30. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03111.x. PubMed PMID: 18752537.

78. Sonnemann E. General solutions to multiple testing problems. Translation of "Sonnemann, E. (1982). Allgemeine Losungen multipler Test probleme. *EDV in Medizin und Biologie* 13(4), 120-128". *Biom J.* 2008;50(5):641-56. Epub 2008/10/22. doi: 10.1002/bimj.200810462. PubMed PMID: 18932150.

-
79. Fleiss JL. Measuring nominal scale agreement among many raters. *Psychological Bulletin*. 1971;76(5):378-82. doi: 10.1037/h0031619.
80. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational and Psychological Measurement*. 1960;20(1):37-46. doi: 10.1177/001316446002000104.
81. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74. Epub 1977/03/01. doi: 10.2307/2529310. PubMed PMID: 843571.
82. Cho KJ, Song JS. Recent Changes of Classification for Squamous Intraepithelial Lesions of the Head and Neck. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2018;142(7):829-32. Epub 2018/05/19. doi: 10.5858/arpa.2017-0438-RA. PubMed PMID: 29775074.
83. Gale N, Zidar N, Poljak M, Cardesa A. Current views and perspectives on classification of squamous intraepithelial lesions of the head and neck. *Head Neck Pathol*. 2014;8(1):16-23. Epub 2014/03/07. doi: 10.1007/s12105-014-0530-z. PubMed PMID: 24595419; PubMed Central PMCID: PMC3950392.
84. Kamphuis G, de Bruin D, Fallert J, Gultekin M, de Reijke T, Laguna Pes M, et al. Storz Professional Image Enhancement System: A New Technique to Improve Endoscopic Bladder Imaging. *Journal of Cancer Science & Therapy*. 2016;8(3). doi: 10.4172/1948-5956.1000394.
85. Stanikova L, Walderova R, Jancatova D, Formanek M, Zelenik K, Kominek P. Comparison of narrow band imaging and the Storz Professional Image Enhancement System for detection of laryngeal and hypopharyngeal pathologies. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(7):1819-25. Epub 2018/05/02. doi: 10.1007/s00405-018-4987-3. PubMed PMID: 29713886.
86. Davaris N, Lux A, Esmaeili N, Illanes A, Boese A, Friebe M, et al. Evaluation of Vascular Patterns Using Contact Endoscopy and Narrow-Band Imaging (CE-NBI) for the Diagnosis of Vocal Fold Malignancy. *Cancers*. 2020;12(1):248. PubMed PMID: doi:10.3390/cancers12010248.
87. Dowthwaite S, Szeto C, Wehrli B, Daley T, Whelan F, Franklin J, et al. Contact endoscopy as a novel technique in the detection and diagnosis of oral cavity and oropharyngeal mucosal lesions in the head and neck. *J Laryngol Otol*. 2014;128(2):147-52. Epub 2014/01/28. doi: 10.1017/S0022215113003332. PubMed PMID: 24460932.
88. Mishra AK, Nilakantan A, Sahai K, Datta R, Malik A. Contact Endoscopy of mucosal lesions of oral cavity - Preliminary experience. *Med J Armed Forces India*. 2014;70(3):257-63. Epub 2014/11/08. doi: 10.1016/j.mjafi.2014.04.007. PubMed PMID: 25378780; PubMed Central PMCID: PMC4213897.
89. Warnecke A, Averbeck T, Leinung M, Soudah B, Wenzel GI, Kreipe HH, et al. Contact endoscopy for the evaluation of the pharyngeal and laryngeal mucosa. *Laryngoscope*. 2010;120(2):253-8. Epub 2009/12/10. doi: 10.1002/lary.20732. PubMed PMID: 19998420.
90. Schossee A, Voigt-Zimmermann S, Kropf S, Arens C. Evaluation eines Klassifikationsmodells horizontaler Gefäßveränderungen der Stimmlippen.

Laryngorhinootologie. 2016;95(4):245-50. Epub 2015/10/16. doi: 10.1055/s-0035-1559677. PubMed PMID: 26468674.

91. Mehlum CS, Kjaergaard T, Grøntved ÅM, Lyhne NM, Jørkov APS, Homøe P, et al. Value of pre- and intraoperative diagnostic methods in suspected glottic neoplasia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(1):207-15. Epub 2019/10/28. doi: 10.1007/s00405-019-05698-w. PubMed PMID: 31654182.

92. Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, Del Bon F, Nicolai P, Peretti G. Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(3):409-14. Epub 2009/10/15. doi: 10.1007/s00405-009-1121-6. PubMed PMID: 19826829.

93. Balaram P, Nalinakumar KR, Abraham E, Balan A, Hareendran NK, Bernard H-U, et al. Human papillomaviruses in 91 oral cancers from indian betel quid chewers—high prevalence and multiplicity of infections. *International journal of cancer.* 1995;61(4):450-4. Epub 1995/05/16. doi: 10.1002/ijc.2910610403. PubMed PMID: 7759149.

94. Guidance for Industry. Developing Medical Imaging Drug and Biological Products. Part 3: Design, Analysis, and Interpretation of Clinical Studies. Sect. 3 (2004).

95. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open.* 2016;6(11):e012799. Epub 2017/02/01. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012799. PubMed PMID: 28137831; PubMed Central PMCID: PMC5128957.

96. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine.* 2011;155(8):529-36. Epub 2011/10/19. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009. PubMed PMID: 22007046.

97. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy: Explanation and Elaboration. *Annals of internal medicine.* 2003;138(1):W1-12. Epub 2003/01/07. doi: 10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00012-w1. PubMed PMID: 12513067.

98. Tackmann R, Schuetz G, Hamm B, Dewey M. Berichtsqualität diagnostischer klinischer Studien: STARD (Standards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies). *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren.* 2010;182(08):655-9. Epub 2010/08/03. doi: 10.1055/s-0029-1245573. PubMed PMID: 20677111.

99. Carta F, Sionis S, Cocco D, Gerosa C, Ferrelì C, Puxeddu R. Enhanced contact endoscopy for the assessment of the neoangiogenetic changes in precancerous and cancerous lesions of the oral cavity and oropharynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(7):1895-903. Epub 2015/07/04. doi: 10.1007/s00405-015-3698-2. PubMed PMID: 26138390.

100. Esmaeili N, Illanes A, Boese A, Davaris N, Arens C, Friebe M. Novel automated vessel pattern characterization of larynx contact endoscopic video images. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2019;14(10):1751-61. Epub 2019/07/29. doi: 10.1007/s11548-019-02034-9. PubMed PMID: 31352673; PubMed Central PMCID: PMC6797664.

-
101. Esmaeili N, Illanes A, Boese A, Davaris N, Arens C, Navab N, et al. Laryngeal Lesion Classification Based on Vascular Patterns in Contact Endoscopy and Narrow Band Imaging: Manual Versus Automatic Approach. *Sensors*. 2020;20(14):4018. Epub 2020/07/28. doi: 10.3390/s20144018. PubMed PMID: 32707740; PubMed Central PMCID: PMC7411577.
102. Turkmen HI, Karşlıgil ME, Kocak I. Classification of laryngeal disorders based on shape and vascular defects of vocal folds. *Computers in Biology and Medicine*. 2015;62:76-85. Epub 2015/04/29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2015.02.001>. PubMed PMID: 25912989.
103. Sifrer R, Rijken JA, Leemans CR, Eerenstein SEJ, van Weert S, Hendrickx JJ, et al. Evaluation of vascular features of vocal cords proposed by the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(1):147-51. Epub 2017/11/01. doi: 10.1007/s00405-017-4791-5. PubMed PMID: 29086006; PubMed Central PMCID: PMC5754403.
104. Rzepakowska A, Żurek M, Grzybowski J, Pihowicz P, Górnicka B, Osuch-Wójcikiewicz E, et al. Correlation of narrow band imaging vascular patterns with immunohistological microvessel density in vocal fold lesions. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2019:1-8 (Article in Press). Epub 2019/10/07. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.07.009>. PubMed PMID: 31586562.

7 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. habil. Dr. med. Christoph Arens herzlich für die Zuteilung des Themas, die Betreuung und Unterstützung. Frau Professor Dr. phil. habil. S. Voigt-Zimmermann möchte ich für die fachliche Betreuung während der Durchführung dieser Arbeit danken. Herrn Dr. med. Nikolaos Davaris gilt ein besonderer Dank für seine fachkundigen Ratschläge und Ermutigungen. Herzlich danken möchte auch Herrn Professor Dr. rer. nat. Siegfried Kropf für die statistische Beratung und seine geduldigen Antworten.

Ich widme diese Arbeit in Dankbarkeit meinen Eltern.

8 Ehrenerklärung

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

Bedeutung der Kontaktendoskopie mit Narrow Band Imaging in der Früherkennung von Dysplasien und Karzinomen der Stimmlippen durch die Erkennung von Veränderungen im vaskulären Muster

in der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R. mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. Christoph Arens, Frau Professor Dr. phil. habil. S. Voigt-Zimmermann, Herrn Dr. med. Nikolaos Davaris und Herrn Professor Dr. rer. nat. Siegfried Kropf ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

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

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

Stuttgart, den 27.06.2021

Lucas Schöninger

9 Darstellung des Bildungsweges

Lucas Philipp Heiner Schöninger

Geboren am 24.01.1991 in Karlsruhe

Schulbildung

08/2001 - 08/2005 Hermann-Hesse-Gymnasium Calw

08/2005 - 08/2010 Maria von Linden-Gymnasium Calw

Ausbildung

09/2010 - 10/2011 Landesrettungsschule Württemberg
Ausbildung zum Rettungssanitäter

Studium

10/2011 - 11/2018 Humanmedizin
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Berufliche Tätigkeit

04/2019 – 04/2021 Sozialstiftung Bamberg, Zentrum Innere Medizin, Assistenzarzt

05/2021 – dato Klinikum Stuttgart, Department für interdisziplinäre Akut-, Notfall-
und Intensivmedizin, Assistenzarzt

Stuttgart, den 27.06.2021

Lucas Schöninger

Anhang

Verzeichnis der Anhänge

- A Flussdiagramm zum Untersuchungsablauf
- B Flussdiagramm zur Methodik
- C Formelsammlung
- D Publikationsverzeichnis
- E Förderung der Promotion

Anhang A Untersuchungsablauf

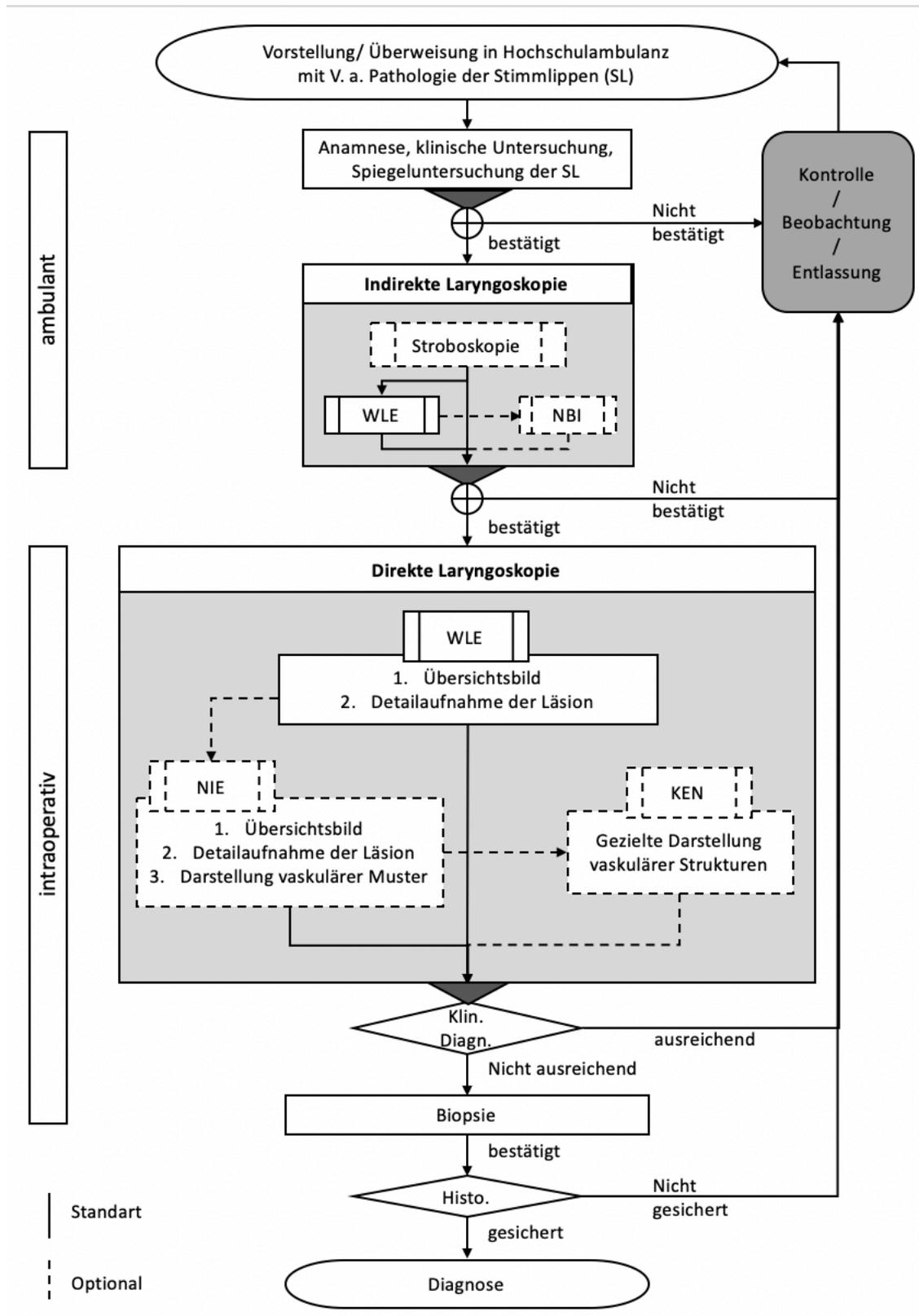


Abbildung A Diagramm zum Untersuchungsablauf

Anhang B Studienplanung

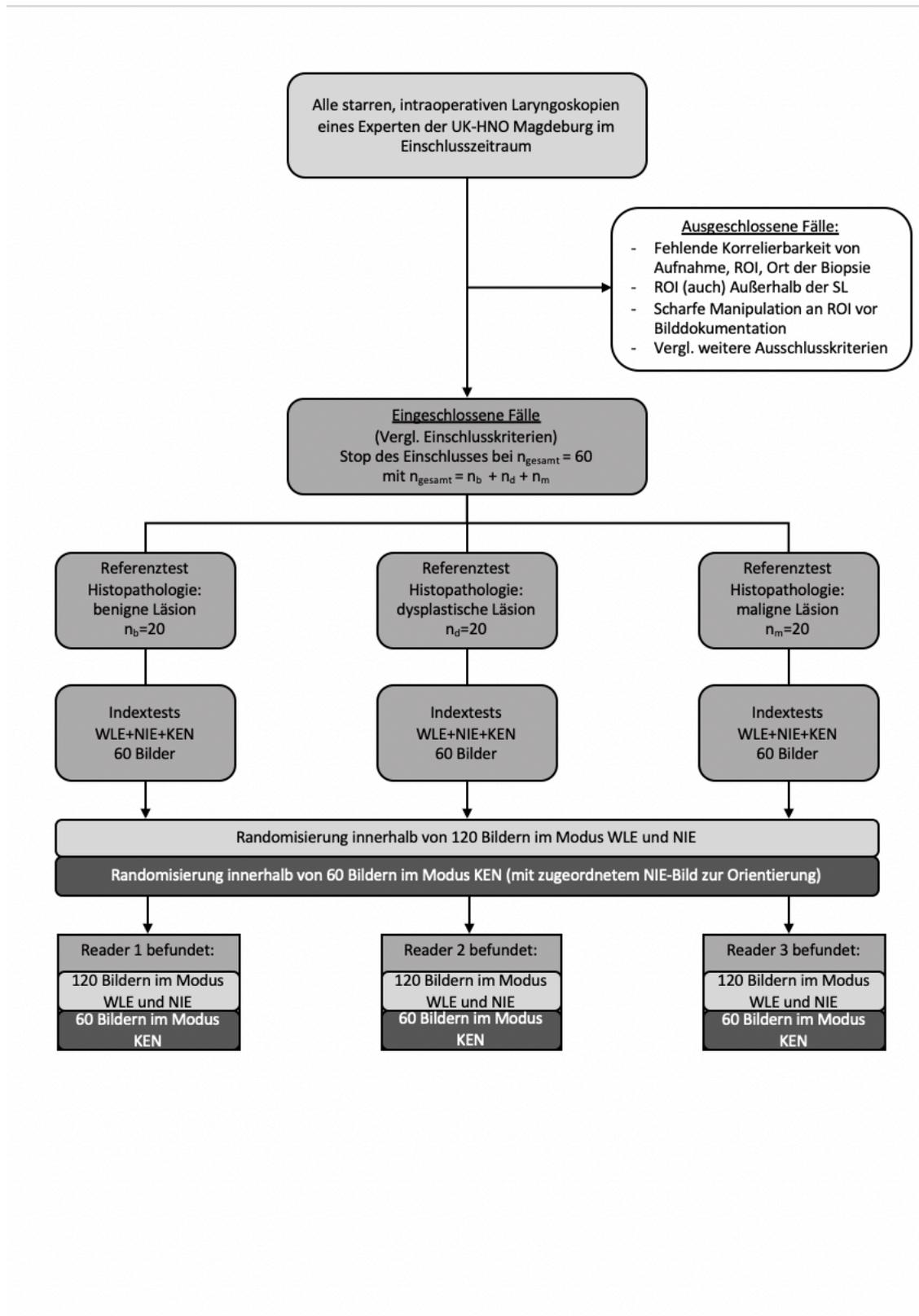


Abbildung B Diagramm zu Einschluss, Testung, Randomisierung und Befundung

Anhang C Formelsammlung

Diagnostische Güte

Aus der Vierfeldertafel (Tabelle 3) berechnen sich:

$$SENS = \frac{a}{a + c}$$

$$SPEZ = \frac{d}{b + d}$$

$$ACC = \frac{a + d}{a + b + c + d}$$

$$PPW = \frac{a}{a + b}$$

$$NPW = \frac{d}{c + d}$$

Anhang D Publikationsverzeichnis

Teile der vorläufigen Zwischenergebnisse dieser Dissertation wurden in folgenden Vorträgen präsentiert:

Schöninger L, Davaris N, Voigt-Zimmermann S, Arens C. Endoscopic assessment of vascular changes in lesions of the vocal cords using NBI and contact endoscopy. 12th Congress of the European Laryngological Society; 2018/17/05; London.

Schöninger L, Davaris N, Voigt-Zimmermann S, Arens C. Vaskuläre Veränderungen bei Läsionen der Stimmlippen: Untersuchung mit dem Kontaktendoskop und Narrow Band Imaging. Ein Bericht über die Anwendung der deskriptiven Leitlinie der Europäischen Laryngologischen Gesellschaft zur Beschreibung vaskulärer Veränderungen der Stimmlippen. 18 Jahrestagung der Norddeutschen Gesellschaft für Otorhinolaryngologie und zervikofaziale Chirurgie; 23.06.2018; Oldenburg.

Teile der Ergebnisse dieser Dissertation sind Bestandteil der am 14.06.2021 bei der Fachzeitschrift HNO der Springer Medizin Verlag GmbH online publizierten Arbeit:

Schöninger L, Voigt-Zimmermann S, Kropf S, Arens C, Davaris N. Kontaktendoskopie mit Narrow Band Imaging zur Erkennung perpendikulärer Gefäßveränderungen bei benignen Läsionen, Dysplasien und Karzinomen der Stimmlippen. HNO. 2021. Epub 2021/06/14. doi: 10.1007/s00106-021-01063-8. PubMed PMID: 34125236.

Anhang E Förderung der Promotion

Diese Arbeit wurde gefördert durch ein Promotionsstipendium im Rahmen der leistungsorientierten Mittelvergabe an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit Laufzeit vom 01.02.2019 bis 31.03.2019