

**MEHRFACHTUMOREN BEI KARZINOMEN DES OBEREN
AERODIGESTIVTRAKTES
UND BEDEUTUNG DER PANENDOSKOPIE FÜR
DIAGNOSTIK UND THERAPIE**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Dr. med. dent. Jens Julian Linke
geboren am 09.11.1977 in Erlangen**

Gutachter

- 1. Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius, Jena**
- 2. Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Stefan Schultze-Mosgau, Jena**
- 3. Prof. Dr. med. Jens Peter Klußmann, Giessen**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.05.2013

Abkürzungsverzeichnis

Anatomische Begriffe

Bro	Bronchien einschließlich Trachea
CIS	Carcinoma in situ, d. h. intraepitheliales Karzinom
CUP	Karzinommetastase mit unbekanntem Primärtumor
Epi	Epipharynx
EXT	externe Organtumoren, d. h. Tumoren außerhalb des OADT
GIT	Gastrointestinaltrakt, hier Magen und Darm
GIT a	akzessorische Drüsen des Gastrointestinaltraktes, hier Leber, Pankreas und Gallenwege
Gyn	gynäkologischer Bereich ohne Mamma
Hyp	Hypopharynx
Lar	Larynx
Mam	Mamma
Mes	Mesopharynx
MH	Mundhöhle
NHW	Niere und Harnwege
NaNNH	Nase und Nasennebenhöhlen
OADT	Oberer Aerodigestivtrakt/Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes
Pro	Prostata
Tons	Tonsillen
ZuGr	Zungenrund

Begriffe zur Diagnostik

CT	Computertomogramm/-tomographie
Endo/endo	Endoskopie/endoskopisch
FDG	Fluorodeoxyglukose
Klin/klin	klinische Untersuchung/klinisch
MLS	Mikrolaryngoskopie
MRT	Magnetresonanztomogramm/-tomographie

Panendo	Panendoskopie
patho	histopathologisch
PET	Positronenemissionstomogramm/-tomographie
Rö-Thorax	Röntgen-Thorax

Sonstige Begriffe

EBV	Ebstein-Barr-Virus
FSU	Friedrich-Schiller-Universität (Jena)
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HPV	Humanes Papilloma-Virus
ICD 9, ICD 10	Internationale Klassifikation der Krankheiten der WHO, ICD 9 von 1986, ICD 10 ab 1992, deutsch später
ITN	Intubationsnarkose
met	metachron
MKG	Mund-Kiefer-Gesicht(s)
OP	Operation
pro	prospektiv
retro	retrospektiv
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
sim	simultan
SIR	Standard-Inzidenz-Verhältnis
syn	synchron
TNM	Klassifikation maligner Tumoren nach Tumorgröße (T), Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M)

Allgemeine Abkürzungen

Diff	Differenz
ges.	gesamt
k. A.	keine Angabe
li/re	links/rechts
n	Anzahl
stand	standard

Begriffserklärungen

Inzidenz = Anzahl neu aufgetretener Krankheitsfälle innerhalb einer definierten Population in einem bestimmten Zeitraum

Jet-Ventilation = besondere Beatmungstechnik für Operationen an den Atemwegen ohne herkömmlichen Tubus

Mehrfachtumor = Auftreten von zwei oder mehr Tumoren bei einem Patienten

Oberer Aerodigestivtrakt (OADT) = im weitesten Sinne Mundhöhle, Pharynx, Larynx, Ohr, Nasenhöhle, Nasennebenhöhlen; Begriff in der vorliegenden Studie eingengt auf Mundhöhle, Pharynx und Larynx, weil Karzinome dieser Regionen sich von den anderen in ihrer Ätiologie unterscheiden

Panendoskopie = Tripleendoskopie = Endoskopie von Pharynx, Ösophagus und Bronchien

Prävalenz = Anzahl der zum Untersuchungszeitpunkt Kranken bezogen auf die Anzahl der betrachteten Individuen

Primärtumor = Index tumor = zuerst aufgetretener Tumor

Sekundärtumor = zweiter, unabhängig vom Primärtumor entstandener Tumor

Staging = Stadienbestimmung = Ausbreitungsdiagnostik bei einer malignen Tumorkrankung

Tracer = radioaktiver Marker für nuklearmedizinische Diagnostik

Unterer Aerodigestivtrakt = Trachea, Bronchien und Ösophagus

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Karzinome des oberen Aerodigestivtraktes	3
1.1.1	Definition	3
1.1.2	Risikofaktoren	3
1.1.3	Epidemiologie	3
1.2	Mehrfachtumoren	4
1.2.1	Definition	4
1.2.2	Risikofaktoren	6
1.2.3	Ätiologie und Pathogenese	6
1.2.4	Häufigkeit	7
1.2.5	Assoziationen von Mehrfachtumoren	9
1.2.6	Diagnostik	11
1.2.7	Karzinome mit unbekanntem Primärtumor	12
1.3	Panendoskopie	13
1.3.1	Definition	13
1.3.2	Bedeutung	14
1.3.3	Kontroverse	14
1.3.4	Praktische Anwendung	17
2	Ziele der Arbeit	18
2.1	Mehrfachtumoren bei Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes	18
2.2	Bedeutung der Panendoskopie für Diagnostik und Therapie ...	18
2.3	Praxis der Panendoskopie an deutschen HNO-Kliniken	19

3	Methodik	20
3.1	Mehrfachtumoren bei Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes	20
3.1.1	Datenerhebung	20
3.1.2	Datenaufbereitung	20
3.1.3	Datenübersicht	25
3.1.3.1	Patienten	25
3.1.3.2	Tumoren	26
3.1.4	Datenauswertung	27
3.1.4.1	Häufigkeit zusätzlicher Tumoren	27
3.1.4.2	Assoziationen von Mehrfachtumoren	28
3.1.4.3	Zeitlicher Verlauf der Tumorereignisse	29
3.1.5	Statistische Analyse	29
3.1.5.1	Allgemeines	29
3.1.5.2	Häufigkeit zusätzlicher Tumoren	30
3.1.5.3	Assoziationen von Mehrfachtumoren	30
3.1.5.4	Zeitlicher Verlauf der Tumorereignisse	31
3.2	Bedeutung der Panendoskopie für Diagnostik und Therapie ...	32
3.2.1	Vorbereitung der Datenerhebung	32
3.2.2	Datenerhebung	34
3.2.3	Datenübersicht	34
3.2.3.1	Patienten	34
3.2.3.2	Tumoren	35
3.2.3.3	Endoskopie	35
3.2.3.4	Bildgebung	36
3.2.4	Datenauswertung	37
3.2.4.1	Häufigkeit simultaner Sekundärtumoren	37
3.2.4.2	Diagnose der Primärtumoren	37
3.2.4.2.1	Erkennung der Primärtumoren	37
3.2.4.2.2	Größeneinschätzung der Primärtumoren	38
3.2.4.3	Diagnose simultaner Sekundärtumoren	38
3.2.4.3.1	Erkennung simultaner Sekundärtumoren	38

3.2.4.3.2	Größeneinschätzung simultaner Sekundärtumoren	38
3.2.4.4	Nebenbefunde	38
3.2.4.5	Komplikationen	39
3.2.4.6	Gesamtbeeinflussung von Diagnostik und Therapie	39
3.2.5	Statistische Analyse	40
3.2.5.1	Allgemeines	40
3.2.5.2	Größeneinschätzung des Primärtumors	40
3.3	Praxis der Panendoskopie an deutschen HNO-Kliniken	41
3.3.1	Datenerhebung	41
3.3.2	Datenaufbereitung	42
3.3.3	Datenauswertung	42
3.3.4	Statistische Analyse	42
3.3.4.1	Allgemeines	42
3.3.4.2	Einzelkategorien	42
4	Ergebnisse	43
4.1	Mehrfachtumoren bei Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes	43
4.1.1	Häufigkeit zusätzlicher Tumoren	43
4.1.2	Assoziationen von Mehrfachtumoren	43
4.1.3	Zeitlicher Verlauf der Tumorereignisse	47
4.2	Bedeutung der Panendoskopie für Diagnostik und Therapie ...	49
4.2.1	Häufigkeit simultaner Sekundärtumoren	49
4.2.2	Diagnose der Primärtumoren	50
4.2.2.1	Erkennung der Primärtumoren	50
4.2.2.2	Größeneinschätzung der Primärtumoren	52
4.2.3	Diagnose simultaner Sekundärtumoren	54
4.2.3.1	Erkennung simultaner Sekundärtumoren	54
4.2.3.2	Größeneinschätzung simultaner Sekundärtumoren	54
4.2.3	Nebenbefunde	55
4.2.4	Komplikationen	57

4.2.5	Gesamtbeeinflussung von Diagnostik und Therapie	57
4.3	Praxis der Panendoskopie an deutschen HNO-Kliniken	59
4.3.1	Tumoren	59
4.3.2	Regionen	59
4.3.3	Technik	61
4.3.4	Biopsieregionen	62
4.3.5	Zeitpunkt	63
5	Diskussion	65
5.1	Mehrfachtumoren bei Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes	65
5.1.1	Methodenkritik	65
5.1.2	Bewertung der Ergebnisse und Einordnung in bestehende Erkenntnisse	67
5.1.2.1	Häufigkeit zusätzlicher Tumoren	67
5.1.2.2	Assoziationen von Mehrfachtumoren	68
5.1.2.3	Zeitlicher Verlauf der Tumorereignisse	70
5.2	Bedeutung der Panendoskopie für Diagnostik und Therapie ...	71
5.2.1	Methodenkritik	71
5.2.2	Bewertung der Ergebnisse und Einordnung in bestehende Erkenntnisse	73
5.2.2.1	Häufigkeit simultaner Sekundärtumoren	73
5.2.2.2	Diagnose der Primärtumoren	74
5.2.2.3	Diagnose simultaner Sekundärtumoren	75
5.2.2.4	Nebenbefunde	76
5.2.2.5	Komplikationen	77
5.2.2.6	Gesamtbeeinflussung von Diagnostik und Therapie	77
5.3	Praxis der Panendoskopie an deutschen HNO-Kliniken	79
5.3.1	Methodenkritik	79
5.3.2	Bewertung der Ergebnisse und Einordnung in bestehende Erkenntnisse	79

5.3.2.1	Tumoren	79
5.3.2.2	Regionen	80
5.3.2.3	Technik	80
5.3.2.4	Biopsieregionen	81
5.3.2.5	Zeitpunkt	81
6	Schlussfolgerungen	83
6.1	Mehrfachtumoren bei Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes	83
6.2	Bedeutung der Panendoskopie für Diagnostik und Therapie	83
6.3	Praxis der Panendoskopie an deutschen HNO-Kliniken	84
7	Literatur- und Quellenverzeichnis	85
7.1	Zeitschriften	85
7.2	Bücher und Sonstiges	93
8	Anhang	94
8.1	Weitere Abbildungen und Tabellen	94
8.2	Lebenslauf	148
8.3	Danksagung	149
8.4	Ehrenwörtliche Erklärung	150

Zusammenfassung

Wissenschaftlicher Hintergrund

Bei Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes (OADT) werden häufig Sekundärtumoren gefunden, typischerweise im OADT selbst, in den Bronchien und seltener im Ösophagus. Die Panendoskopie ist derzeit der Standard zur Sekundärtumorsuche; ihre Bedeutung wird angesichts oft geringer Sekundärtumorhäufigkeiten und moderner bildgebender Verfahren immer wieder in Frage gestellt. Zur Praxis der Panendoskopie in Deutschland liegen bisher keine Daten vor.

Fragestellungen und Methodik

Im ersten Teil der Arbeit wurde die Häufigkeit zusätzlicher Tumoren bei OADT-Tumoren oder Karzinomen mit unbekanntem Primärtumor (CUP) in Thüringen von 1996 bis 2006 untersucht. Bei jedem Patienten wurden Tumorkombinationen (1) im OADT, (2) von OADT mit externen Organtumoren (EXT) einschließlich CUP sowie (3) von CUP mit EXT, CUP und OADT gebildet. Für diese Kombinationen wurden die spezifischen Häufigkeiten bezogen auf die Häufigkeit eines Tumors in der Gesamtpopulation berechnet. Zusätzlich wurde der zeitliche Abstand zwischen zwei Tumoren in Jahren sowie dreistufig als simultan, synchron und metachron ermittelt. Der Begriff "Sekundärtumor" konnte nicht verwendet werden, da kein Index- oder Primärtumor identifiziert wurde.

Die zweite Teilstudie analysierte die Bedeutung der Panendoskopie für Diagnostik und Therapie bei OADT-Tumoren oder CUP und simultanen Sekundärtumoren. Die Daten des ersten Teils wurden auf Patienten der HNO-Klinik Jena von 2001 bis 2006 eingegrenzt. Aus den Patientenakten wurde ermittelt, welchen Einfluss die Panendoskopie auf die Erkennung und Größeneinschätzung der Primär- und Sekundärtumoren hatte. Zusätzlich wurden Nebenbefunde und Komplikationen erfasst. Aus den Einzelergebnissen wurde die Gesamtbedeutung der Panendoskopie für Diagnostik und Therapie bestimmt.

In der dritten Teilstudie wurde ein anonymer Fragebogen zur Praxis der Panendoskopie an alle deutschen HNO-Kliniken versendet. Die Fragen betrafen Indikation, Region, Technik, Ort der Biopsie und Zeitpunkt der Endoskopie.

Ergebnisse

In der ersten Teilstudie war im OADT die Kombination Mesopharynx - Mundhöhle 14-mal signifikant häufiger als andere Kombinationen. Hypopharynx, Larynx und Mundhöhle waren bezogen auf die Summe ihrer Kombinationen jeweils noch bedeutender als der Mesopharynx. In der Gruppe OADT - EXT/CUP trat die Kombination Larynx - Bronchien 40-mal signifikant häufiger auf als andere Kombinationen. Die Bronchien waren mit Abstand die wichtigste Tumorregion außerhalb des OADT. Alle Kombinationen mit CUP waren statistisch nicht signifikant. Die Häufigkeiten der Tumorkombinationen zeigten einen exponentiellen Abfall über den Beobachtungszeitraum von 11 Jahren und einen Anstieg von simultan und synchron zu metachron.

In der zweiten Teilstudie wurden bei 234 Primärtumoren 13 simultane Sekundärtumoren gefunden, 12 im OADT und 1 in den Bronchien. 14 Primär- und 3 Sekundärtumoren waren nur endoskopisch zu sehen. Die Größeneinschätzung der Tumoren wurde fast immer durch die Endoskopie verbessert, jedoch nur selten statistisch signifikant. Nebenbefunde und Komplikationen waren überwiegend von untergeordneter Bedeutung. Insgesamt war bei 36%/5% der Patienten eine Verbesserung/Verschlechterung der Diagnostik und bei 13%/3% eine Verbesserung/Verschlechterung der Therapie durch die Endoskopie anzunehmen.

Der dritten Teilstudie zufolge wird an deutschen HNO-Kliniken üblicherweise bei OADT-Tumoren sowie bei CUP eine zweizeitige, starre Tripleendoskopie durchgeführt. Die Biopsien erfolgen bei OADT-Tumoren an suspekten Stellen und bei CUP zusätzlich standardisiert an Epipharynx, Zungengrund und Tonsillen.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Bei OADT-Tumoren sind zusätzliche Tumoren häufig ebenfalls im OADT und - besonders beim Larynxkarzinom - in den Bronchien zu finden. Diese Tumoren treten oft erst nach dem initialen Staging auf, was die Bedeutung der Nachsorge unterstreicht. Die Panendoskopie scheint bei adäquater Bildgebung zur Sekundärtumordiagnostik verzichtbar zu sein, sie dient aber auch zur Beurteilung des Primärtumors und zur Erhebung therapierelevanter Nebenbefunde. An deutschen HNO-Kliniken wird die Panendoskopie konsequent durchgeführt.

1 Einleitung

1.1 Karzinome des oberen Aerodigestivtraktes

1.1.1 Definition

Der obere Aerodigestivtrakt (OADT, nach Chuang et al. 2008) besteht aus Mundhöhle, Pharynx, Larynx, Ohr, Nase und Nasennebenhöhlen (Slootweg 2000). Dieser Bereich ist weitgehend von plattenepithelial differenzierter Schleimhaut ausgekleidet. Bei maligner Entartung bilden folglich Plattenepithelkarzinome mit etwa 90% die überwiegende Mehrheit der Tumoren (Curado und Hashibe 2009).

Unter Tumoren des OADT versteht man im engeren Sinne ausschließlich Karzinome von Mundhöhle, Pharynx und Larynx. Karzinome von Nase, Nasennebenhöhlen, Ohr, Epipharynx und Speicheldrüsen werden aufgrund anderer Ätiologie oder ihrer Seltenheit vielfach ausgeschlossen (Dhooge et al. 1998, Hujala et al. 2005).

1.1.2 Risikofaktoren

Die wichtigsten bekannten Risikofaktoren für OADT-Tumoren sind Tabak- und Alkoholkonsum. Zu ersterem zählen auch Kautabak und Passivrauchen. Eine Infektion mit dem Humanen Papilloma-Virus, insbesondere Typ 16, muss als unabhängiger Risikofaktor für Mesopharynxkarzinome gewertet werden, der mit einer besseren Prognose einhergeht. Als zusätzliche Risikofaktoren gelten Zahnverlust aufgrund chronischer bakterieller Entzündung und ein niedriger Sozialstatus (Curado und Hashibe 2009). Karzinome des Epipharynx sind in hohem Maße durch das Epstein-Barr-Virus bedingt (Vasef et al. 1997).

1.1.3 Epidemiologie

Tumoren des OADT machen weltweit etwa 5% aller Malignome aus und nehmen bei der krebisbedingten Mortalität den sechsten Rang ein. Man schätzt, dass diese Diagnose bei rund 645 000 Patienten pro Jahr gestellt wird (Chuang et al. 2008, Awada und de Castro Jr. 2009). Neue chirurgische Techniken und verbesserte Radio- sowie Chemotherapieverfahren ermöglichen inzwischen

eine bessere lokale Kontrolle. Dennoch ergab sich in den letzten Jahrzehnten keine nennenswerte Verlängerung der Überlebenszeit. Ein Grund dafür scheinen das erhöhte Risiko von Patienten mit OADT-Tumoren zur Bildung von Sekundärtumoren und die Komorbidität der Patienten zu sein (Escher et al. 2009, Li et al. 2009).

1.2 Mehrfachtumoren

1.2.1 Definition

Besonders im OADT ist mit dem Auftreten mehrerer Tumoren zu rechnen. Diese können entweder ebenfalls im OADT oder als externe Organtumoren (EXT) vorliegen. Man spricht allgemein von Mehrfachtumoren, unabhängig davon, ob zwei oder mehr Tumoren bei einem Patienten vorliegen. Der zuerst entdeckte Tumor wird als Indextumor oder Primärtumor bezeichnet, bei zeitgleichem Auftreten der größere Tumor. Den später entdeckten Tumor nennt man Sekundärtumor. Im englischen Sprachraum wird der Begriff "second primary tumor" verwendet. Das soll zum Ausdruck bringen, dass der Sekundärtumor unabhängig vom Primärtumor entstanden ist. Die Unabhängigkeit ist jedoch nicht immer ohne weiteres zu belegen. Wenn im Folgenden von Sekundärtumoren gesprochen wird, dann sind darin auch alle zusätzlichen Tumoren eingeschlossen.

Die ersten Fallbeschreibungen maligner Mehrfachtumoren lieferten Billroth und von Winiwarer bereits Ende des 19. Jahrhunderts (Billroth und von Winiwarer 1889). Wenige Jahrzehnte später prägten Warren und Gates die noch heute weitgehend anerkannten Kriterien für die Diagnose eines Sekundärtumors (Warren und Gates 1932):

- 1 Die Tumoren wurden histologisch als maligne diagnostiziert.
- 2 Die Tumoren sind räumlich voneinander getrennt.
- 3 Keiner dieser Tumoren ist eine Metastase des anderen.

Üblicherweise versteht man unter dem dritten Warren-Gates-Kriterium, dass sowohl Metastase als auch Rezidiv ausgeschlossen sind.

Nach dem zeitlichen Abstand zum Primärtumor lassen sich Sekundärtumoren wie folgt untergliedern (Krespi et al. 1983, Craig und Tiedman 1986):

- 1 simultan = Diagnose gleichzeitig
- 2 synchron = Diagnose bis 6 Monate später
- 3 metachron = Diagnose mehr als 6 Monate später

Sowohl die Warren-Gates-Kriterien als auch die zeitliche Einteilung werden in der Literatur höchst uneinheitlich angewendet, was die Vergleichbarkeit von Studien sehr erschwert (Carr und Langdon 1989, Goncales-Garcia et al. 2008).

Beim zweiten Warren-Gates-Kriterium bestehen unterschiedliche Auffassungen über die notwendige räumliche Distanz der Tumoren. Eine modifizierte Fassung dieser Kriterien forderte wenigstens 2 cm unverändertes Epithel zwischen beiden Tumoren, falls dieselbe Histologie vorliegt (Hong et al. 1990). Das dritte Kriterium, der Ausschluss von Rezidiv und Metastase, überschneidet sich mit dem zweiten Kriterium. Es ist am schwierigsten zu gewährleisten und wird deshalb am meisten diskutiert. Bei unterschiedlicher Histologie gegenüber dem Primärtumor gilt ein Sekundärtumor üblicherweise als gesichert (Narayana et al. 1998, Stockel et al. 1999, Li et al. 2009). Bei derselben Histologie wird zum Rezidivausschluss mitunter ein zeitlicher Abstand von 3 Jahren (Hong et al. 1990) bis 5 Jahren (Jones et al. 1995, Lin et al. 2005) gefordert. Auch zum Ausschluss von Metastasen werden verschiedene Hilfsüberlegungen verwendet, insbesondere bei pulmonalen Metastasen. Bei peripherer Lage nimmt man eher eine Metastase und bei endobronchialer Lage eher einen Sekundärtumor an (Jones et al. 1995).

Dennoch bleibt eine Abgrenzung von Primärtumor, Sekundärtumor, Rezidiv und Metastase problematisch. Molekularbiologische Methoden gelten zwar als Lösung (Guardiola et al. 2006, Lee et al. 2008), die Komplexität der molekularen Zusammenhänge lässt aber oft keine eindeutige Antwort zu (Ha und Califano 2003).

Auch die zeitliche Einteilung der Sekundärtumoren ist sehr variabel. Die obige Einteilung wurde oft im Zusammenhang mit den Warren-Gates-Kriterien genannt (Dhooge et al. 1998, Rafferty und O'Dwyer 2001), jedoch nur selten mit einer geeigneten Literaturangabe (Dammer et al. 1999). Besonders in älteren

Panendoskopiestudien unterteilte man nur in synchrone und metachrone Tumoren. Simultane Sekundärtumoren wurden vielfach als Teilmenge der synchronen Tumoren verstanden (Hordijk und de Jong 1983, Vaamonde et al. 2003) und seltener getrennt gewertet (Atkins et al. 1984, Carr und Langdon 1989). Daneben existieren weitere Abweichungen von der bekannten Einteilung. Manche Autoren bezeichneten bis 1 Monat nach dem Index tumor entdeckte Sekundärtumoren noch als simultan (McGarry et al. 1992, Stockel et al. 1999). Ghosh et al. zählten Sekundärtumoren innerhalb eines Jahres als synchron, da diese „schon vorher dagewesen sein müssen“ (Ghosh et al. 2009). Ähnlich argumentierte Debevec in einem Kommentar auf eine andere Studie (Lee et al. 2008). Viele als metachron eingestufte Sekundärtumoren der Lunge seien eigentlich synchron gewesen, was mit einer Überlegung zur Verdopplungszeit beim primären Lungenkarzinom begründet wurde (Debevec 2009).

1.2.2 Risikofaktoren

Die Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung von Sekundärtumoren sind dieselben wie für den Primärtumor, nämlich der fortwährende Alkohol- und Nikotinabusus nach Therapie des Primärtumors (Lin et al. 2005, Guardiola et al. 2006). Da nur wenige Patienten mit OADT-Tumoren einen Sekundärtumor bekommen, schreibt man genetischen Faktoren eine modifizierende Rolle in der Entstehung mehrerer Tumoren zu (Li et al. 2009). Bei bestimmten Varianten der Tumorsuppressorgene p53 und p73 wurden verstärkt Sekundärtumoren gefunden (Zhang et al. 2012). Die Inzidenz von Sekundärtumoren ist offensichtlich unabhängig vom Stadium des Primärtumors. Patienten mit fortgeschrittenerer Erkrankung haben jedoch ein kürzeres Überleben und dadurch ein geringeres Risiko, metachrone Sekundärtumoren zu entwickeln (Guardiola et al. 2006). Entsprechend fand man bei jungen Patienten mit niedriggradigem Primärtumor ein erhöhtes Risiko (Jones et al. 1995).

1.2.3 Ätiologie und Pathogenese

Der Begriff der Feldkanzerisierung wurde erstmals von Slaughter et al. benutzt. Die Autoren fanden bei Patienten mit OADT-Karzinomen in 11% der pathohisto-

logischen Schnitte mehrere unabhängige Gebiete mit maligner Veränderung, die sie auf die gemeinsame Karzinogenexposition der Mukosa zurückführten (Slaughter et al. 1953). Diese Beobachtung blieb zunächst ohne molekulare Basis (Ha und Califano 2003).

Inzwischen wird der Begriff der Feldkanzerisierung für drei verschiedene Phänomene verwendet: (1) ein großes Feld aerodigestiver Mukosa, das zu prämaligener Erkrankung neigt, (2) das häufige Auftreten von multiplen Primärtumoren in Feldern prämaligener Erkrankung und (3) die Möglichkeit entfernter verwandter Primärtumoren im OADT. Inwiefern veränderte Schleimhautareale und Sekundärtumoren klonal verwandt sind, ist Gegenstand zahlreicher Diskussionen (Ha und Califano 2003).

Für das klinische Bild der Feldkanzerisierung werden zwei verschiedene Erklärungen geliefert: (1) unabhängige molekulare Ereignisse oder (2) ein molekulares Ereignisses in einer einzigen Vorläuferzelle, die sich durch klonale Expansion oder auf andere Weise nach lateral ausbreitet. Diese Ereignisse können gleichzeitig auftreten oder aufeinander aufbauen. Die genetische Variabilität allein innerhalb eines Tumors weist darauf hin, dass Klonalität nicht binär sondern graduell zu sein scheint. Weiterhin ist zu bedenken, dass oft nur eine Momentaufnahme in einer ganzen Abfolge genetischer Veränderungen vorliegt, von denen viele möglicherweise noch unbekannt sind. Klonalität ist deshalb schwierig zu untersuchen. Man kann sie leichter beweisen als widerlegen (Ha und Califano 2003).

1.2.4 Häufigkeit

In der Literatur findet sich eine Vielzahl von Angaben zur Häufigkeit von Sekundärtumoren bei OADT-Tumoren. Die Begriffe Inzidenz - bezogen auf einen Zeitraum - und Prävalenz - bezogen auf einen Zeitpunkt - werden je nach Betrachtungsweise beide verwendet. Der Vergleich von Häufigkeiten ist nur dann sinnvoll, wenn man einige wichtige Kriterien beachtet:

- Studiendesign: prospektiv oder retrospektiv
- Datengewinnung: Patientenakten oder Tumorregister
- Patienten: Herkunft, Rasse, Ernährung

- Primärtumoren: alle oder ausgewählte OADT-Karzinome
- Sekundärtumoren: Definition (z. B. Warren-Gates-Kriterien, zeitliche Einteilung in simultan, synchron, metachron) Region (OADT, EXT); Ein- oder Ausschluss von Tertiär- und Quartärtumoren etc. in die Berechnung
- Stagingverfahren: Endoskopieregion (Pharynx, Larynx, Ösophagus, Bronchien), -indikation (routinemäßig, symptomabhängig, gar nicht) und -technik, Bildgebung (CT, MRT, PET/CT, Röntgen etc.)
- Beobachtungsdauer: gesamt und ggf. Durchschnitt

Die Häufigkeit von Sekundärtumoren bei OADT-Tumoren wurde bereits vielfach untersucht. In der untenstehenden Tabelle sind einige repräsentative Studien dargestellt. Meistens handelte es sich dabei um Panendoskopiestudien und Arbeiten auf Basis von Klinikdatenbanken (Tab. 1).

In Übereinstimmung mit einigen dieser Arbeiten wurden alle Mehrfachtumoren in die Sekundärtumoren eingeschlossen. Dadurch waren die Häufigkeiten gegenüber anderen Übersichten vielfach erhöht. Die Daten zeigen ein großes Häufigkeitsspektrum von unter 1% bis fast 20% bei simultanen Sekundärtumoren und knapp 5% bis ebenfalls fast 20% bei Einschluss synchroner und metachroner Sekundärtumoren. Manche Autoren beobachteten in den letzten Jahren eine sinkende Häufigkeit synchroner und auch simultaner Sekundärtumoren (Kerawala et al. 2009). Betrachtet man jedoch einzelne ältere Panendoskopiestudien (Hordijk und de Jong 1983, Atkins et al. 1984) und neuere PET-Studien (Stockel et al. 1999, Strobel et al. 2009), lässt sich dieser Eindruck nicht bestätigen.

Man kann als gesichert ansehen, dass Patienten mit OADT-Tumoren ein nahezu jährlich konstantes Risiko für Sekundärtumoren von 3 bis 7% besitzen (Cooper et al. 1989, Sturgis und Miller 1995, Leon et al. 1999), während ein Rezidiv nach 3 bis 5 Jahren als unwahrscheinlich gilt (Goncales-Garcia et al. 2009, Li et al. 2009). Deshalb ist auch nach dem initialen Staging und ggf. erfolgreicher Therapie des Primärtumors die Suche nach synchronen und besonders metachronen Sekundärtumoren von Bedeutung.

Autoren	Jahr	Pat.	Design	Zeitraum in Jahren	Verfahren	Sekundärtumoren %				OADT	Bro	Ös	sonstige EXT
						ges.	sim	syn	met				
Vrabec	1979	1518	retro	20,0	k. A.	13,1	2,4*	1,3*	7,8*	4,5	3,6	1,8	4,0
McGuirt	1982	100	pro	k.A.	Panendo, BG	18,0	18,0	-	-	7,0	3,0	8,0	0,0
Hordijk & de Jong	1983	1148	retro	22,0	Panendo	17,5	2,6	0,4	14,9	3,8	8,8	0,0	4,9
Atkins et al.	1984	451	retro	10,0	Panendo	10,9	2,4**	0,0**	4,9**	3,9	2,9	0,7	3,5
Leipzig et al.	1985	384	pro	1,1	Panendo, BG	8,9	8,9	-	-	3,6	3,3	1,8	0,0
Parker & Hill	1988	208	pro	k.A.	Panendo, BG	9,1	9,1	-	-	4,8*	1,4*	1,9*	0,0*
Carr & Langdon	1989	105	pro	10,0	Panendo	16,2	3,8	1,0	11,4	9,5	1,9	0,0	4,8
McGarry et al.	1992	518	retro	18,0	k. A.	9,3	┌ 1,1 ┐		8,2	1,4	4,4	0,0	3,5
Schwarz et al.	1994	851	retro	13,0	k. A.	19,0	┌ 7,8 ┐		11,3	5,9	6,8	6,3	0,0
Dhooge et al.	1998	127	pro	5,0	Panendo, BG	13,5	3,0	2,5	8,0	4,7	5,5	3,1	0,0
Leon et al.	1999	1845	retro	12,0	k. A.	19,3	-	-	-	6,9*	5,3*	1,6*	3,2*
Stockel et al. ***	1999	68	pro	1,0	PET, BG	17,6	17,6	-	-	8,8	7,3	0,0	1,5
Dammer et al.	1999	83	pro	5,0	Panendo	8,4	8,4	-	-	8,4	0,0	0,0	0,0
Skinner et al.	2000	83	pro	2,3	Panendo, BG	4,8	4,8	-	-	2,4	2,4	0,0	0,0
Rafferty & O'Dwyer	2001	425	retro	5,5	k. A.	8,5	0,7	1,4	6,4	6,4	1,4	0,7	0,0
Vaamonde et al.	2003	636	retro	10,4	k. A.	9,1	┌ 2,8* ┐		4,7*	5,5*	1,1*	0,6*	0,3*
Hujala et al.	2005	203	k.A.	6,0	Panendo, BG	13,3	3,9	0,0	9,4	3,4	9,9	0,0	0,0
Strobel et al.	2009	589	retro	6,2	PET/CT,	9,5	9,5	-	-	2,5	4,4	0,8	1,7

Tab. 1: Häufigkeit von Sekundärtumoren bei OADT-Tumoren. Grundsätzlich alle Mehrfachtumoren (3-fach, 4-fach etc.) in die Berechnung einbezogen, * nur Sekundärtumoren, ** ohne sonstige EXT, *** nur Primärtumoren von Mundhöhle und Mesopharynx. Pat. = Patientenzahl. Sonst siehe Abkürzungsverzeichnis.

1.2.5 Assoziationen von Mehrfachtumoren

Assoziationen von OADT-Tumoren mit verschiedenen Sekundärtumoren wurden in den genannten Panendoskopie- und Klinikdatenbankstudien untersucht. Daraus kann man die absolute Zahl der Kombinationen ablesen. Studien auf Basis umfangreicher Tumorregisterdaten des National Cancer Institute aus dem Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program gingen ebenfalls dieser Frage nach. Sie verwendeten als Maß für die Stärke der Assoziation das sog. Standard-Inzidenz-Verhältnis. Daneben gaben sie das sog. zusätzliche absolute Risiko an als absolute Zahl zusätzlicher Krankheitsfälle pro 10000 Patienten, die diesem Risiko ausgesetzt waren (Begg et al. 1995, Chuang et al. 2008, Morris et al. 2011).

Die Literatur zeigt, dass OADT-Tumoren sich in ihren Sekundärtumoren signifikant voneinander unterscheiden (Haughey et al. 1992, Leon et al. 1999, Morris et al. 2011). Für einzelne Assoziationen bestimmter Tumoren fanden sich jedoch kaum signifikante Häufungen, sondern meistens deskriptive Angaben. In

den SEER-Studien war aufgrund der hohen Tumorzahl nahezu jede Kombination statistisch signifikant.

Haughey et al. fanden in einer Metaanalyse mit 40287 Patienten, die weitgehend auf Panendoskopie- und Datenbankstudien basierte, fast 47% der Sekundärtumoren im OADT, 30% an sonstigen externen Regionen, d. h. EXT ohne Bronchien und Ösophagus, 20% in den Bronchien und 3% im Ösophagus (Haughey et al. 1992).

Die besondere Bedeutung von Sekundärtumoren im OADT zeigte sich auch in einzelnen datenbankbasierten Studien. Jones et al. fanden bei 3436 Patienten 50% der Sekundärtumoren im OADT und 34% in den Bronchien (Jones et al. 1995). Leon et al. sahen bei 1845 Patienten 39% der Sekundärtumoren im OADT, 32% in den Bronchien, 20% an sonstigen externen Regionen und 9% im Ösophagus (Leon et al. 1999). Auch in zwei SEER-Studien war die Wahrscheinlichkeit von Sekundärtumoren im OADT am höchsten (Chuang et al. 2008, Morris et al. 2011). Dabei waren Assoziationen unter Beteiligung von Mundhöhle, Mesopharynx und Hypopharynx am häufigsten (Leon et al. 1999, Morris et al. 2011).

Der Anteil von Sekundärtumoren außerhalb des OADT fiel in anderen datenbankbasierten Studien größer aus. Vrabec fand bei 1518 Patienten jeweils 28% der Sekundärtumoren in OADT und Bronchien, 14% im Ösophagus und 31% an sonstigen externen Regionen (Vrabec 1979). Diese Studie war bereits in der erwähnten Metaanalyse von Haughey et al. enthalten. McGarry et al. beobachteten bei 518 Patienten 48% der Sekundärtumoren in den Bronchien, 37% an sonstigen externen Regionen und 15% im OADT (McGarry et al. 1992). In neueren PET-Studien wurde fast die Hälfte der Sekundärtumoren in den Bronchien entdeckt (Stockel et al. 1999, Strobel et al. 2009). Strobel et al. fanden in einer retrospektiven Arbeit mit 589 Patienten 46% der Sekundärtumoren in den Bronchien, 27% im OADT, 18% an sonstigen externen Regionen und 9% im Ösophagus (Strobel et al. 2009).

Bei den Sekundärtumoren außerhalb des OADT kommt also den Bronchien besondere Bedeutung zu. Sekundärtumoren an dieser Stelle sind oft mit Primärtumoren des Larynx assoziiert, was der sog. Rauchstraße entspricht

(Vrabec 1979, Haughey et al. 1992, Leon et al. 1999, Jones et al. 1995). Dagegen berichteten SEER-Studien über eine engere Assoziation von Tumoren des OADT und des Ösophagus anstelle der Bronchien (Begg. et al. 1995, Chuang et al. 2008, Morris et al. 2011). Betrachtet man stattdessen das sog. zusätzliche erhöhte Risiko, kamen diese Studien aber zu einer Verteilung wie in den obigen Arbeiten (Morris et al. 2011).

Assoziationen von OADT-Karzinomen mit sonstigen externen Organtumoren lassen sich in Panendoskopiestudien üblicherweise nicht untersuchen. Nur bei bildgebender Darstellung nahezu des gesamten Körpers oder auf Basis umfassender Datenbanken kann man dieser Frage nachgehen. Entsprechend wenige Studien wurden hierzu veröffentlicht. Durchweg fand sich ein größerer Teil der externen Sekundärtumoren im Gastrointestinaltrakt, während die Häufigkeiten von Niere und Harnwege stärkere Unterschiede zeigten: 19% Urogenitaltrakt, 15% GIT (McGarry et al. 1992), 9% GIT, 5% Blase, 5% Prostata, 3% Mamma (Vrabec 1979) und 11% GIT, 2% Niere, 2% Mamma (Strobel et al. 2009).

1.2.6 Diagnostik

Es ist wichtig, Patienten mit erhöhtem Risiko für Sekundärtumoren zu identifizieren, da sie zu mehr als 80% kleine, oberflächliche Tumoren besitzen, die ohne entstellende Chirurgie kurativ entfernt werden können (Escher et al. 2009). Zur Diagnostik von Sekundärtumoren werden verschiedene Verfahren eingesetzt. Hierzu dienen grundsätzlich die klinische Untersuchung und endoskopische sowie bildgebende Verfahren.

Die Panendoskopie war lange essentieller Bestandteil des Stagings. Ihre routinemäßige Anwendung wird jedoch aufgrund vielfach niedriger Sekundärtumorraten, alternativer Diagnostikmethoden und aus Kostengründen immer wieder in Frage gestellt (Guardiola et al. 2006). Diese Problematik wird in Abschnitt 1.3.3 näher betrachtet.

Für die Suche nach Sekundärtumoren der Bronchien hat das CT die konventionelle Röntgen-Thorax-Aufnahme ersetzt (Ghosh et al. 2009). Der zusätzliche Zeitaufwand gegenüber einem alleinigen Kopf-Hals CT ist zu vernachlässigen (Kesting et al. 2009). Zur Sekundärtumorsuche im Ösophagus wurde früher

häufig eine dynamische Röntgenuntersuchung mit bariumhaltigem Kontrastmittel alternativ zur Endoskopie durchgeführt. Dieses Verfahren wurde durch Endoskopie und Bildgebung weitgehend verdrängt.

In jüngerer Vergangenheit eröffnet die Positronenemissionstomographie (PET) neue Möglichkeiten zum Tumorstaging. Dieses nuklearmedizinische Verfahren dient dazu, metabolische Zusammenhänge dreidimensional darzustellen. Die FDG-PET verwendet das radioaktiv markierte Glukoseanalogon Fluorodeoxyglukose, das in Tumorgewebe verstärkt metabolisiert wird. Das sog. PET/CT kombiniert die hohe Sensitivität der PET mit der anatomischen Detailgenauigkeit des CT. Dadurch lassen sich auch Tumoren außerhalb der Reichweite der Endoskopie darstellen, nicht zuletzt in der Peripherie des Bronchialsystems (Krause et al. 2007, Strobel et al. 2009).

Jedoch werden neben falsch-positiven Ergebnissen bei entzündlichen Veränderungen auch falsch-negative Ergebnisse insbesondere bei oberflächlichen Läsionen oder bei fehlender FDG-Aufnahme beobachtet. Die Kombination von PET/CT und PET/CT gesteuerter Endoskopie wurde als besonders sensitives Verfahren bezeichnet, um Sekundärtumoren in einem frühen und behandelbaren Stadium zu entdecken. Bei negativem Ergebnis könne man die Endoskopie auf den Bereich des Primärtumors beschränken (Strobel et al. 2009). In einer neueren Studie fand dieselbe Forschergruppe keine falsch negativen PET/CT-Ergebnisse mehr. Eine gründliche endoskopische Untersuchung der Primärtumorausdehnung sei dennoch unverzichtbar. Aus Kostengründen solle ein PET/CT fortgeschrittenen Erkrankungsstadien vorbehalten bleiben, während die Endoskopie in einem frühen Stadium zum Sekundärtumorausschluss genüge (Haerle et al. 2010).

1.2.7 Karzinome mit unbekanntem Primärtumor

Der Begriff "CUP-Syndrom" oder "CUP" steht für "Krebs mit unbekanntem Primärtumor". Vielfach wird diese Bezeichnung auf Karzinometastasen eingeeengt und entsprechend als "Karzinom mit unbekanntem Primärtumor" wiedergegeben.

Gemäß WHO liegt ein CUP-Syndrom vor, wenn bei Patienten mit pathohistologisch nachgewiesener Metastasierung trotz routinemäßiger Diagnoseverfahren kein Primärtumor zu finden ist. In der Literatur bestehen unterschiedliche Auffassungen über den Umfang dieser Diagnostikverfahren. Einige Autoren verstehen darunter eine umfassende klinische Untersuchung und Bildgebung wie CT und/oder MRT. Andere schließen auch die Endoskopie und noch invasivere Verfahren mit ein (Weber et al. 2001).

Das CUP-Syndrom macht etwa 3% aller malignen Erkrankungen aus. Es umfasst eine histologisch und klinisch heterogene Gruppe von Malignometastasen. Üblicherweise werden folgende Regionen bzw. Typen unterschieden: Leber, Lymphknoten, Peritonealhöhle, Lunge, Knochen, Gehirn, Neuroendokrinium und Melanommetastasen (Pavlidis et al. 2003). Gemäß Autopsiestudien findet sich der Primärtumor häufig in Lunge oder Pankreas, seltener in Leber, Gallenwegen, Kolon, Rektum oder Nieren. Vielfach ist selbst post mortem kein Primärtumor zu finden (Neben et al. 2008).

Im Zusammenhang mit OADT-Tumoren ist das CUP der Halslymphknoten mit plattenepithelialer Differenzierung von besonderer Bedeutung. Wird im Zuge der Diagnostik ein Primärtumor gefunden, liegt dieser meistens in der Mukosa des OADT (Weber et al. 2001).

Die Prognose beim CUP ist überwiegend schlecht. Das plattenepitheliale CUP der Halsregion gehört zu den wenigen etwas günstigeren Konstellationen.

1.3 Panendoskopie

1.3.1 Definition

Als Panendoskopie wird die diagnostische endoskopische Untersuchung der verschiedenen Regionen des oberen Aerodigestivtraktes bezeichnet. Hierzu zählen die Nasopharyngoskopie, die Laryngoskopie, die Pharyngoskopie, die Bronchoskopie und die Ösophagoskopie bis 40 cm hinter der oberen Zahnreihe. Nahezu synonym werden international auch die Begriffe Tripleendoskopie, Triskopie und Quadroskopie verwendet (Shaha et al. 1988).

Neben der untersuchten Region sind weitere grundsätzliche Differenzierungen möglich: Bei der Untersuchungstechnik unterscheidet man starre und flexible Endoskope sowie Weißlicht- und Fluoreszenzendoskopie. Bei der Indikation sind routinemäßige, symptomabhängige Endoskopie oder der völlige Verzicht darauf zu unterscheiden. Hinsichtlich des Zeitpunktes kann die Endoskopie beim initialen Staging und/oder zur Tumornachsorge erfolgen.

1.3.2 Bedeutung

In den späten 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurden die Panendoskopie und die klinische Untersuchung in Allgemeinanästhesie in das Management von OADT-Karzinomen eingeführt. Dieses Vorgehen wird weltweit noch an vielen Zentren routinemäßig angewendet (Kerawala et al. 2009). Darüber hinaus ist die Diagnostik bei einem Karzinom mit unbekanntem Primärtumor Domäne der Panendoskopie. Die Effektivität der Endoskopie zur Entdeckung von Sekundärtumoren ist unbestritten (Parker und Hill 1988). Sie dient in der Literatur vielfach als Referenzmethode, ist jedoch zunehmend Gegenstand von Diskussionen (Guardiola et al. 2006).

1.3.3 Kontroverse

Angesichts in den letzten Jahren vielfach geringer Sekundärtumorraten in der Literatur und neuer bildgebender Verfahren wie PET/CT wird der Nutzen der routinemäßigen Panendoskopie zunehmend in Frage gestellt (Guardiola et al. 2006). Hinsichtlich der zu untersuchenden Regionen sind die Pharyngoskopie und Laryngoskopie allgemein anerkannt. Die Diskussionen konzentrieren sich vielmehr auf die aufwendigeren Verfahren Ösophagoskopie und Bronchoskopie (Guardiola et al. 2006).

Im Gegensatz zur routinemäßigen Panendoskopie steht das Konzept der selektiven, symptomgeleiteten Endoskopie. In einer prospektiven Studie mit 100 Patienten wurden Ösophagoskopie und Bronchoskopie nur bei Symptomen in das initiale Staging einbezogen. Eine spätere Untersuchung zeigte keinen Hinweis auf übersehene Sekundärtumoren (Benninger et al. 1993, Benninger et al. 2001). In einer anderen Arbeit wurde der Nutzen einer routinemäßigen

Panendoskopie bei Nichtrauchern in Frage gestellt (Rodriguez-Bruno et al. 2011). Dagegen finden sich Berichte über asymptomatische Tumoren der Bronchien (Skinner und Timon 2000, Hujala et al. 2005) und des Ösophagus (McGuirt et al. 1982), die vielfach durch Endoskopie entdeckt wurden.

Eine weitere wichtige Frage ist der Mehrwert der Endoskopie gegenüber anderen Verfahren wie der klinischen Untersuchung und bildgebenden Verfahren. Bei den früheren der aufgeführten Studien stand meistens kein CT zur Verfügung, während die beiden letzten das PET/CT verwendeten. Es fällt auf, dass der Anteil der allein endoskopisch gefundenen Sekundärtumoren sich umgekehrt zur Qualität der Bildgebung verhält.

- 6 von 18 simultanen Sekundärtumoren (33%) wurden allein endoskopisch gefunden (McGuirt 1982).
- 20 von 34 simultanen Sekundärtumoren (58%) wurden allein endoskopisch gefunden (Leipzig et al. 1985).
- 4 von 17 simultanen Sekundärtumoren (24%) wurden allein endoskopisch gefunden (Parker und Hill 1988).
- 9 von 56 simultanen Sekundärtumoren (16%) wurden allein endoskopisch und nicht durch PET/CT gefunden (Strobel et al. 2009).
- Alle 19 simultanen Sekundärtumoren wurden durch PET/CT entdeckt, keine allein durch Panendoskopie (Haerle et al. 2010).

Inwiefern die Diagnose eines Sekundärtumors zu einer Therapieänderung führt, wurde nur in wenigen Studien untersucht. Auch hier finden sich unterschiedliche Erfahrungen. Kerawala et al. entdeckten bei 72 Patienten eine fokale Dysplasie der Epiglottis und zwei Tonsillenkarzinome. Die Diagnose des Sekundärtumors hatte jeweils keinen Einfluss auf die Behandlung des Primärtumors (Kerawala et al. 2009). Guardiola et al. untersuchten 478 Patienten. Bei allen 10 Patienten mit einem Sekundärtumor des Ösophagus und bei allen 5 Patienten mit einem Sekundärtumor der Bronchien wurde die Therapiestrategie des Primärtumors geändert. Hierzu wurde in vielen Fällen zusätzlich eine Chemotherapie zur Behandlung beider Tumoren durchgeführt. Auf Ebene des Sekundärtumors stellten die Autoren fest, dass die Panendoskopie einen bedeutenden Einfluss auf die Behandlung hatte und eine kurative Therapie in den meisten Fällen ermöglichte (Guardiola et al. 2004).

Ob die frühe kurative Therapie eines Sekundärtumors einen Überlebensvorteil mit sich bringt, ist eine zusätzliche Frage. Zunächst muss man bedenken, dass Sekundärkarzinome der Bronchien und des Ösophagus eine deutlich schlechtere Prognose besitzen als solche des OADT (Leon et al. 1999, Vaamonde et al. 2003, Rennemo et al. 2008). Guardiola et al. zufolge wurde bisher noch nicht untersucht, ob Patienten mit Bronchial- oder Ösophagustumor von einer frühen Diagnose in einem asymptomatischen Zustand profitieren (Guardiola et al. 2006). Hingegen konnten Murakami et al. genau diesen Zusammenhang für Tumoren des OADT und des Ösophagus nachweisen (Murakami et al. 1999). Zudem wurde beobachtet, dass das endoskopische Screening bei Patienten mit OADT-Tumoren meistens eine Früherkennung von Ösophagustumoren und folglich oft eine kurative Therapie sowie ein längeres Überleben ermöglicht (Horiuchi et al. 1998).

Die Rolle der Panendoskopie in der Nachsorge wird ebenfalls diskutiert, auch wenn sie nicht im Mittelpunkt dieser Arbeit steht. Viele der genannten Ausführungen sind darauf übertragbar. Besonders wichtig ist zu bedenken, dass die meisten Sekundärtumoren aufgrund des kontinuierlich erhöhten Risikos metachron auftreten. Das unterstreicht die besondere Bedeutung der Endoskopie in der Nachsorge (Dhooge et al. 1998, Benninger et al. 2001).

Ein wesentlicher Teil der Kontroverse betrifft die Kosteneffektivität der routinemäßigen Panendoskopie, d. h. mit Bronchoskopie und Ösophagoskopie. Die Tumorendoskopie im Sinne einer Pharyngolaryngoskopie wird üblicherweise als notwendig erachtet und ist oft für die Erfassung des Primärtumors unabdingbar.

Die Kritiker bemängeln einen geringen Mehrwert der Panendoskopie in der Suche nach Sekundärtumoren (Davidson et al. 2000) bei vergleichsweise hohen Kosten (Parker und Hill 1988, Shaha et al. 1988). Die Befürworter weisen darauf hin, dass die Panendoskopie mit nur wenig Mehraufwand ein komplettes Staging ermögliche und bei Entdeckung eines Sekundärtumor letztlich kosteneffektiver sei (McGuirt 1982, Choy et al. 1991). Aufwand und folglich Kosten werden zudem maßgeblich durch das Endoskopieverfahren - starr, flexibel, beides - und das dafür notwendige Anästhesieverfahren bestimmt.

Ein weiteres Argument gegen eine routinemäßige Panendoskopie sind mögliche Komplikationen. Da zur Panendoskopie mehrere Manipulationen im Atemweg gehören, bringt die Panendoskopie das Risiko entsprechender Komplikationen mit sich, am höchsten bei laryngealer Biopsie (Skinner et al. 2000). Die beschriebenen Komplikationen umfassten meistens Atemwegsprobleme, Blutungen (Leipzig et al. 1985, Skinner und Timon 2000) und Zahnschäden (Atkins et al. 1984). Weiterhin wurden eine vasovagale Reaktion mit notwendiger Wiederbelebung, ein Pneumothorax, ein Myokardinfarkt (Leipzig et al. 1985) und zwei Nottracheotomien (Atkins et al. 1984) dokumentiert. Insgesamt sprachen die o. g. Autoren aber von eher geringen Komplikationen ohne bleibende Schäden. Zu einer Perforation des Ösophagus, die noch immer mit einer erheblichen Mortalität einhergeht (Soreide und Viste 2011), ist es in den untersuchten Arbeiten nicht gekommen. In einigen anderen Studien wurden keine Komplikationen beobachtet (McGuirt 1982, Dhooge et al. 1996, Dammer et al. 1999).

1.3.4 Praktische Anwendung

So viele Daten es über die Häufigkeit von Sekundärtumoren im OADT und das Für und Wider der Panendoskopie gibt, so wenige findet man über ihre Anwendung in der Praxis (Deleyiannis und Weymueller 1998).

Deleyiannis et al. untersuchten anhand von Daten des National Cancer Institute die Häufigkeit der Ösophagoskopie und Bronchoskopie bei Patienten mit OADT-Karzinomen in den USA. Sie fanden eine sehr große Variation in der Anwendung der Ösophagoskopie und Bronchoskopie zwischen verschiedenen Bundesstaaten der USA (Deleyiannis et al. 1997). Andere Studien zu diesem Thema, insbesondere aus Deutschland, sind nicht bekannt. Ebenso sind die Faktoren, welche die praktische Anwendung der Panendoskopie beeinflussen, nicht ohne Weiteres ersichtlich. Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie betrachten die Ösophagoskopie und die Tracheobronchoskopie als geeignete Verfahren zur Panendoskopie bzw. zum Staging. Starre und flexible Technik werden jeweils als gleichwertig angesehen (Schmidt et al. 2010a, Schmidt et al. 2010b). Bei der American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery finden sich hierzu keine Leitlinien.

2 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersuchte in drei Teilstudien drei unterschiedliche, aber thematisch verknüpfte Fragestellungen.

2.1 Mehrfachtumoren bei Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes

Die meisten panendoskopie- und datenbankbasierten Studien gingen der Frage nach Assoziationen von Mehrfachtumoren nur beiläufig nach. In den SEER-Studien wurden zwar Assoziationen untersucht, diese waren aber oft auf spezielle Tumorregionen beschränkt und durch statistische Hilfskonstrukte wenig anschaulich.

In der ersten Teilstudie wurde anhand umfassender Tumorregisterdaten die Häufigkeit zusätzlicher Tumoren bei OADT-Tumoren, externen Organtumoren und CUP ermittelt. Als übergeordnete Fragestellung sollten Assoziationen von Mehrfachtumoren bei Patienten mit einem OADT-Tumor oder CUP durchgeführt werden. Diese Assoziationen beschränkten sich nicht nur auf den oberen Aerodigestivtrakt, Bronchien und Ösophagus, sondern umfassten auch sonstige externe Organtumoren. Getrennt für die drei Gruppen OADT - OADT, OADT - EXT/CUP und CUP - EXT/CUP/OADT wurden die Häufigkeiten von Tumorkombinationen und der zeitliche Abstand zwischen den Tumoren bestimmt. Die zeitliche Reihenfolge der Tumoren war hingegen nicht von Interesse, weshalb in dieser Teilstudie nicht zwischen Primär- und Sekundärtumoren unterschieden wurde.

2.2 Bedeutung der Panendoskopie für Diagnostik und Therapie

Es wurden schon viele Studien über die Panendoskopie bei OADT-Tumoren publiziert. Die Bedeutung der Panendoskopie wurde darin oft nur implizit untersucht und meistens auf die Erkennung von Sekundärtumoren und kaum auf die Therapierelevanz bezogen.

In der zweiten Teilstudie sollte bei Patienten mit einem Primärtumor des OADT und simultanen Sekundärtumoren die Bedeutung der Panendoskopie für Diagnostik und Therapie umfassend untersucht werden. Diese Teilstudie basierte auf den Tumorregisterdaten und zusätzlich Patientenakten der HNO-Klinik Jena von 2001 bis 2006. Mehrere Einzelschritte wurden getrennt analysiert: Die Erkennung und die Größeneinschätzung von Primär- und Sekundärtumoren und Nebenbefunde sowie Komplikationen. In einer Zusammenschau dieser Einzelschritte wurde ermittelt, bei wie vielen Endoskopien eine Verbesserung oder Verschlechterung von Diagnostik und Therapie zu erwarten war.

2.3 Praxis der Panendoskopie an deutschen HNO-Kliniken

In der dritten Teilstudie wurde die praktische Anwendung der Panendoskopie in Deutschland untersucht. Weil darüber keine Daten bekannt waren, wurde ein anonymer Fragebogen an alle 159 deutschen HNO-Kliniken versendet. Daraus sollte eine Bestandsaufnahme der Praxis der Panendoskopie erstellt werden. Indikation, Umfang, Technik, Biopsieregion und Zeitpunkt der Endoskopie waren dabei von Interesse.

3 Methodik

Die Arbeit umfasste drei Teilstudien: (1) Mehrfachtumoren bei Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes, (2) Bedeutung der Panendoskopie für Diagnostik und Therapie und (3) Praxis der Panendoskopie an deutschen HNO-Kliniken. Die zugrunde liegende Methodik wird im folgenden dargestellt.

Vorab sei bemerkt, dass der Begriff "Sekundärtumoren" für alle zusätzlichen Tumoren verwendet wurde, also auch für Tertiär- und Quartärtumoren etc. In der zweiten Teilstudie wurden Tumorkombinationen ungeachtet ihrer zeitlichen Reihenfolge untersucht. Man konnte also im Gegensatz zu den beiden anderen Teilstudien streng genommen nicht von "Primär- und Sekundärtumoren" sprechen. Stattdessen wurden die Begriffe "Mehrfachtumoren" bezogen auf alle Tumoren eines Patienten und "zusätzliche Tumoren" als reihenfolgeunabhängige Bezeichnung für Tumoren über die Anzahl Eins hinaus verwendet.

Weiterhin wurde in der gesamten Arbeit nicht zwischen den Regionen eines CUP unterschieden, da dies weder aus den Daten der Tumorzentren hervorging noch aufgrund der Fallzahl sinnvoll gewesen wäre.

3.1 Mehrfachtumoren bei Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes

3.1.1 Datenerhebung

Die Daten dieser ersten Teilstudie stammten aus den elektronischen Datenbanken der Tumorzentren Thüringens Erfurt, Gera, Jena, Nordhausen und Suhl. Sie umfassten den Zeitraum 01.01.1996 bis 31.12.2006 mit 138934 registrierten Tumoren.

3.1.2 Datenaufbereitung

Bei der Betrachtung der Daten musste man zwei verschiedene Ebenen unterscheiden: Patienten und Tumoren. Üblicherweise wurde in dieser Arbeit die Tumorebene verwendet.

Die Datenaufbereitung erfolgte über mehrere Schritte mit bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien (Abb. 1).

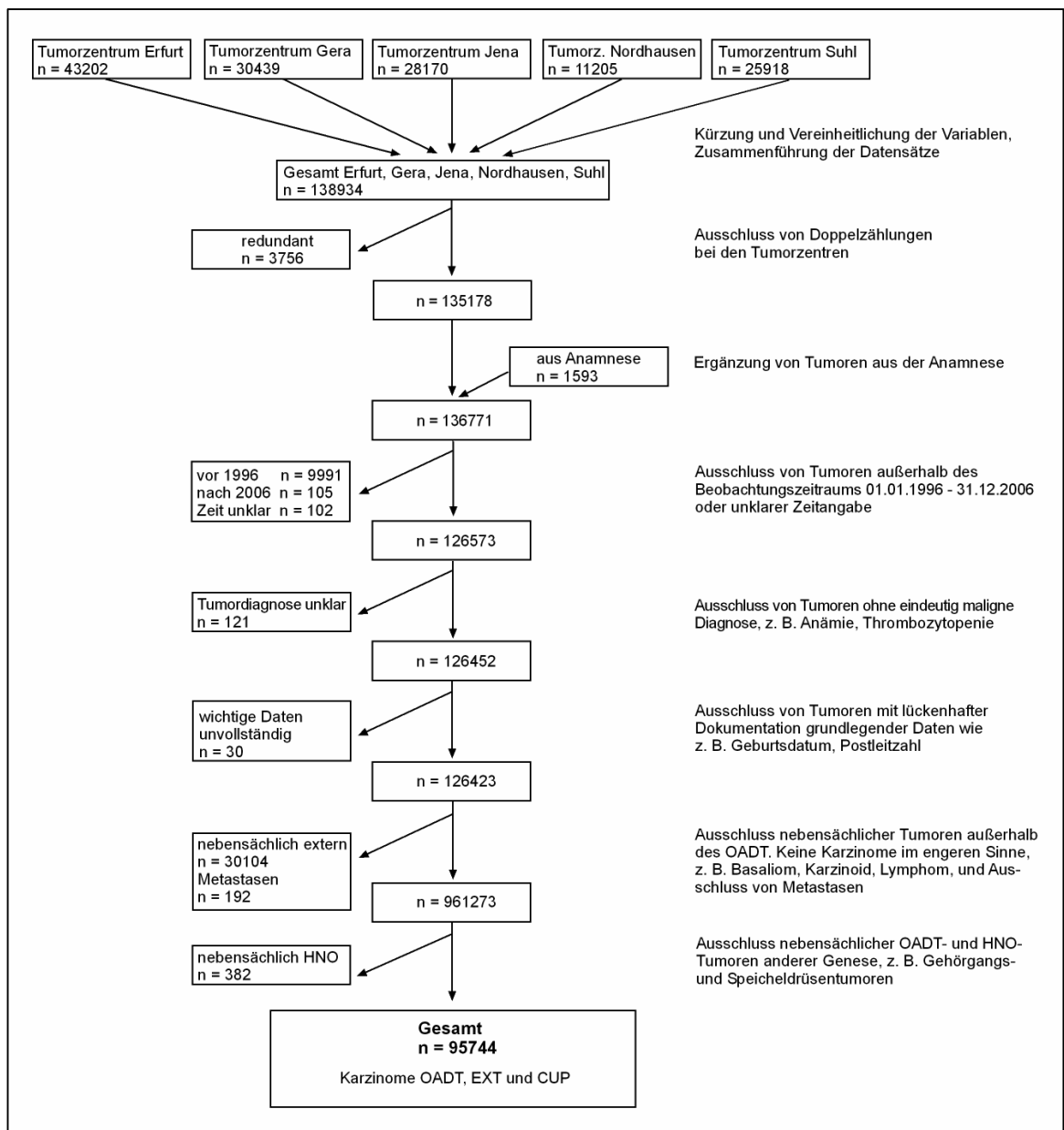


Abb. 1: Von den Tumorregisterdaten zu den Tumorgruppen OADT, EXT und CUP. Siehe Abkürzungsverzeichnis.

Durch Zusammenführung der 5 Datensätze aus den 5 Tumorzentren mit den jeweiligen Tumorzahlen Erfurt **43202**, Gera **30439**, Jena **28170**, Nordhausen **11205** und Suhl **25918** entstand die Gesamtzahl von **138934** Tumoren.

Um doppelt gezählte Patienten bei den Tumorzentren auszuschließen, wurde von der Tumorebene zur Patientenebene gewechselt. Die Daten wurden mittels Name, Vorname, Geburtsdatum und Postleitzahl umgruppiert. Dadurch zeigten sich **3756** Doppelzählungen, für deren Ausschluss eine Rangfolge der vertretenen Tumorzentren festgelegt wurde: (1) Jena, (2) Erfurt, (3) Gera, (4) Suhl, (5) Nordhausen. Das Universitätsklinikum Jena erhielt als Zentrum überregionaler Bedeutung den ersten Rang. Die anderen Ränge wurden nach abnehmender Tumorzahl im Tumorregister vergeben. Dann wurden die Datensätze der überzähligen Patienten in umgekehrter Rangfolge gelöscht, d. h. zuerst bei Nordhausen und zuletzt bei Jena. Von dieser Reihenfolge wurde abgewichen, falls bei einem Patienten an einer Klinik niedrigeren Ranges eine größere Tumorzahl festgestellt wurde.

Danach konnten statt der Patienten wieder die einzelnen Tumoren betrachtet werden. Nach Rückkehr von der Patienten- zur Tumorebene resultierten die folgenden Tumorzahlen: Erfurt 43135 (- 67), Gera 28656 (- 1783), Jena 28132 (- 38), Suhl 24973 (- 945) und Nordhausen 10282 (- 923), insgesamt **135178**.

In den Originaldaten der Tumorzentren waren zusätzlich zu den Tumoren sonstige Vorerkrankungen aufgeführt, davon insgesamt 6875 zusätzliche Tumoren. Einige dieser Einträge waren unvollständig, d. h. ohne Angabe des Diagnosedatums oder lagen außerhalb des Beobachtungszeitraums. Insgesamt verblieben **1593** weitere Tumoren, woraus sich eine Gesamtzahl von **136771** ergab.

Der nächste Schritt war die Vereinheitlichung und Überprüfung der Diagnose. In den Daten der Tumorzentren enthaltene Variablen wie Haupt-Lokalisation, Histologiegruppe und Behavior-Code-Gruppe, d. h. die in 9 Stufen angegebene Dignität, zeigten sich als unzureichend für eine zuverlässige Diagnosestellung. Die ICD-9- und ICD-10-Diagnosen waren oft nicht angegeben. Deshalb diente der Diagnosefreitext als Referenz. Dieser wurde zunächst in der Datenbank archiviert und in einer zusätzlichen Spalte als neue Diagnose „Dia neu“ gespeichert. Die Variable „Dia neu“ wurde anschließend nach Tumorentitäten durchsucht. Dabei wurde die Mehrdeutigkeit einiger Suchbegriffe wie z. B. Corpus, Fundus bei Magen- und Uteruskarzinomen berücksichtigt. Immer war die Reihenfolge vom Eindeutigen zum Mehrdeutigen. Nach erfolgreicher Zuordnung

wurde die neue Diagnose gespeichert und der korrespondierende Diagnosefreitext gelöscht. Hierdurch erfolgte eine eindeutige und schrittweise Aufbereitung der Datenbank. Carcinomata in situ (CIS) wurden als intraepitheliale Wachstumsformen der Karzinome ebenfalls gezählt.

Anschließend wurde der gesamte Datensatz auf die Einhaltung des Beobachtungszeitraums 01.01.1996 bis 31.12.2006 überprüft. Tumoren mit Sterbedatum der Patienten vor 01.01.1996 oder Diagnose und zugleich Aufnahme außerhalb dieses Zeitraumes wurden ausgeschlossen. Vorzeitige Diagnose bei passendem Aufnahmezeitraum sprach für einen zusätzlichen Tumor oder ein Rezidiv und führte nicht zum Ausschluss. Bei passendem Diagnosezeitpunkt wurde ein vorzeitiger Aufnahmetermin ebenfalls nicht gewertet. Bei insgesamt **10198** ausgeschlossenen Tumoren verblieb eine Gesamtzahl von **126573** Tumoren.

Weiterhin wurden ausgeschlossen:

- 121 sog. Tumoren ohne eindeutige Tumordiagnose, z. B. Anämie, Thrombozytopenie, verbleibend **126452** Tumoren.
- 30 Tumoren mit lückenhafter Dokumentation wichtiger Daten wie Geburtsdatum, PLZ, verbleibend **126422** Tumoren.
- 30296 Tumoren, die nicht zu OADT-Tumoren oder CUP zu zählen waren, z. B. gutartige Tumoren, Hauttumoren, mesenchymale Tumoren, endokrine Tumoren, Tumoren des Nervensystems, Lymphome, Leukämien, Metastasen ohne CUP, Tumoren ohne Bezeichnung etc., verbleibend **96126** Tumoren.
- 382 Tumoren des HNO-Bereichs, bei denen kein direkter Zusammenhang mit der vorliegenden Fragestellung zu erwarten war. Dazu zählten Tumoren von Speicheldrüsen, Gehörgang, Mittelohr, Nase und Nasennebenhöhlen, insgesamt verbleibend **95744** Tumoren mit 4102 OADT-Tumoren.

Die verbleibenden **95744** Tumoren wurden in drei Hauptgruppen mit mehreren Untergruppen untergliedert (Tab. 2):

- 1 OADT-Tumoren (OADT)
- 2 Organtumoren außerhalb des OADT (EXT),
- 3 Karzinome mit unbekanntem Primärtumor (CUP)

OADT			
1	MH	Mundhöhle	Lippen bis Hartgaumen
2	Mes	Mesopharynx	Weichgaumen bis Zungengrund
3	Hyp	Hypopharynx	
4	Lar	Larynx	
5	Epi	Epipharynx	
EXT			
1	Bro	Bronchien	Bronchialbaum mit Trachea
2	Ös	Ösophagus	
3	GIT	Gastrointestinaltrakt	Magen und Darm
4	GIT a	akzessorische Drüsen des GIT	Leber, Gallenwege, Pankreas
5	NHW	Niere-HW	Niere und Harnwege
6	Gyn	gyn. Bereich ohne Mamma	Uterus, Ovar, Vagina, Vulva
7	Mam	Mamma	
8	Pro	Prostata	
CUP			

Tab. 2: Untersuchte Tumorgruppen mit Untergruppen. Siehe Abkürzungsverzeichnis.

Aus diesen **95744** Tumoren sollten alle Mehrfachtumoren mit wenigstens einem OADT-Tumor oder CUP ausgewählt werden. Unter Mehrfachtumoren wurde hier verstanden, dass bei einem Patienten zwei oder mehr Tumoren auftraten. Diese Definition differenzierte zunächst nicht zwischen „echten“ Mehrfachtumoren und Rezidiven. Erst im Laufe der folgenden Umgruppierungen wurden als Rezidive erkennbare Tumoren nach Möglichkeit aussortiert.

Die Mehrfachtumoren wurden über zwei Zwischenschritte ausgewählt: Ausgeschlossen wurden 83766 Einfachtumoren, d. h. Tumoren, denen im Untersuchungszeitraum kein zusätzlicher Tumor zugeordnet war. Dazu zählten 3466 OADT-Tumoren und 1436 CUP. Von den übrig gebliebenen 11978 Mehrfachtumoren wurden 10763 ohne OADT-Tumor oder CUP ausgeschlossen. Letztlich verblieben **1215** Mehrfachtumoren mit OADT- oder CUP-Beteiligung, davon 635 OADT-Tumoren und 105 CUP (Abb. 2).

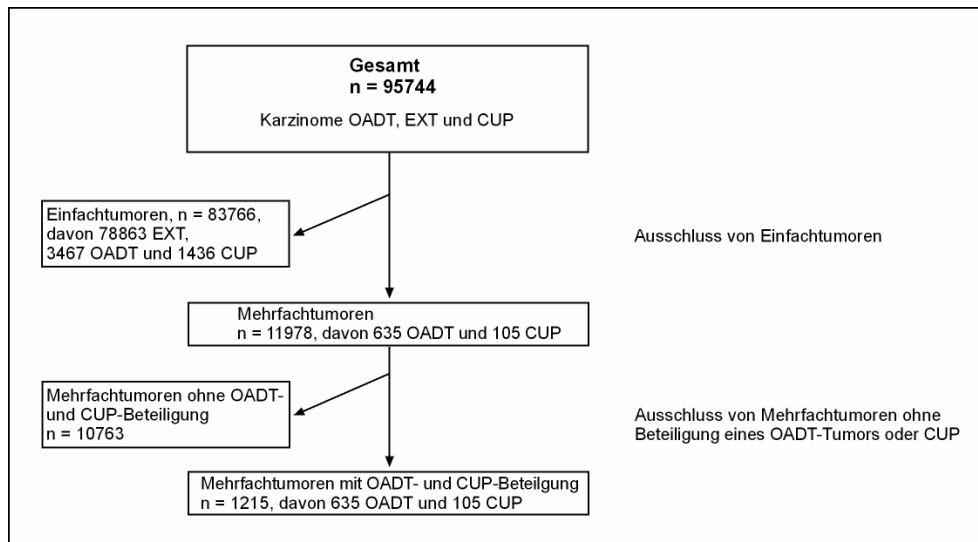


Abb. 2: Weitere Schritte zu den Mehrfachtumoren mit OADT- und CUP-Beteiligung.

3.1.3 Datenübersicht

3.1.3.1 Patienten

Für die 1215 Mehrfachtumoren mit OADT- oder CUP-Beteiligung wurden Alter und Tumorzahl in Abhängigkeit vom Geschlecht angegeben. Das Patientenalter wurde als Datumsdifferenz von Aufnahme- und Geburtsdatum ermittelt. Aufgrund der z. T. großen Zeitspanne zwischen den Tumoren eines Patienten wurde das Patientenalter für jedes Tumorereignis getrennt berechnet. Das Alter jedes Tumors wurde mit der gleichen Gewichtung in die Mittelwertbildung einbezogen. Von 70 Tumoren, 8 bei Frauen und 62 bei Männern, fehlte das Aufnahmealter und konnte deshalb nicht in die Berechnung einfließen (Tab. 3).

Patienten	gesamt	männlich	weiblich
Anzahl	580	489	91
Alter* in Jahren			
Durchschnitt	63,27	63,12	64,05
Median	64,00	64,00	64,00
Spanne	27 - 88	27 - 88	40 - 85
Standardabw.	9,55	9,19	11,22
Tumoranzahl			
4	5	5	0
3	45	36	9
2	530	448	82

*Tab. 3: Patienten mit OADT- und CUP-Mehrfachtumoren. * Berechnung des Alters aufgrund fehlenden Aufnahmedatums ohne 70 Tumoren (8 weiblich, 62 männlich).*

Die Charakteristika der Patienten mit Einfachtumoren und ausgeschlossenen Mehrfachtumoren wurden zum Vergleich im Anhang dargestellt (A-Tab. 1 und A-Tab. 2).

3.1.3.2 Tumoren

Auf Ebene der Tumoren wurde zunächst für die Mehrfachtumoren die Region in Abhängigkeit vom Geschlecht angegeben (Tab. 4). Eine Übersicht über die vertretenen TNM-Stadien war nicht möglich, da diese in den Tumorregistern nur unvollständig dokumentiert waren.

Mehrfachtumoren	gesamt	männlich	weiblich
Anzahl je Region			
gesamt	1215	1024	191
OADT	635	558	77
1 Mundhöhle	209	165	44
2 Mesopharynx	140	123	17
3 Hypopharynx	81	71	10
4 Larynx	199	193	6
5 Epipharynx	6	6	0
EXT	475	395	80
1 Bronchien	171	160	11
2 Ösophagus	44	39	5
3 GIT	71	59	13
4 GIT a	12	8	4
5 Niere-HW	77	68	9
6 Gyn	13	-	13
7 Mamma	26	1	25
8 Prostata	60	60	-
CUP	105	71	34

Tab. 4: Mehrfachtumoren mit OADT- und CUP-Beteiligung. Siehe Abkürzungsverzeichnis.

Die ausgeschlossenen Einfach- und Mehrfachtumoren wurden im Anhang angegeben (A-Tab. 3 und A-Tab. 4).

3.1.4 Datenauswertung

3.1.4.1 Häufigkeit zusätzlicher Tumoren

Bei den in Abbildung 1 angegebenen Mehrfachtumoren wurde getrennt für OADT, EXT und CUP berechnet, wie viele zusätzliche Tumoren über die Zahl der Eintumoren hinaus auftraten. Für die o. g. Berechnung wurde die Anzahl der zusätzlichen Tumoren jeweils durch die Summe der Eintumoren und zusätzlichen Tumoren dividiert.

Im Unterschied zu den übrigen Fragestellungen dieser Teilstudie wurden folgende Gruppen gebildet: OADT - EXT/CUP/OADT, EXT - EXT/CUP/OADT

und CUP - EXT/CUP/OADT. Dadurch resultierten zahlreiche Doppelzählungen zwischen den drei Gruppen (Tab. 5).

1	OADT - EXT/CUP/OADT
2	EXT - EXT/CUP/OADT
3	CUP - EXT/CUP/OADT

Tab. 5: Tumorgruppen zur Berechnung der Häufigkeit zusätzlicher Tumoren. Berechnung getrennt ausgehend von jeweils OADT, EXT und CUP.

3.1.4.2 Assoziationen von Mehrfachtumoren

Von den 1215 Mehrfachtumoren mit OADT- oder CUP-Beteiligung wurden innerhalb eines Patienten alle möglichen Tumorkombinationen gebildet. Jeder Tumor wurde als unabhängig von den anderen betrachtet.

Von insgesamt 695 Kombinationen hatten 664 unterschiedliche Kombinationen wenigstens einen OADT-Tumor oder ein CUP. 31 Kombinationen ohne OADT-Tumor oder CUP, also EXT - EXT, wurden weggelassen.

Für die zu untersuchenden Kombinationen wurden drei Gruppen gebildet: OADT - OADT, OADT - EXT/CUP und CUP - EXT/CUP/OADT. Diese Einteilung lieferte 679 statt 664 Kombinationen aufgrund von 15 Doppelzählungen in der dritten Gruppe (Tab. 6).

1	OADT - OADT	(5x5 Subgruppen, 155 Kombinationen)
2	OADT - EXT/CUP	(5x9 Subgruppen, 410 Kombinationen)
3	CUP - EXT/CUP/OADT	(1x10 Subgruppen, 114 Kombinationen)

Tab. 6: Kombinationen der Tumorgruppen OADT, EXT und CUP.

Für jede Kombination wurde die absolute Häufigkeit in einem Kombinationsquadrat angegeben. Die absolute Häufigkeit war von der Häufigkeit des jeweiligen Tumors in der vorliegenden Datenbank abhängig. Um aber die Neigung eines Tumors zur Bildung zusätzlicher Tumoren zu ermitteln, wurden zusätzlich die spezifischen Häufigkeiten angegeben. Hierzu diente folgende Umrechnung:

Spezifische Häufigkeit der Kombination = absolute Häufigkeit der Kombination multipliziert mit 100 und dividiert durch die Gesamtzahl der jeweiligen Entität (Einzel- und Mehrfachtumoren) in der untersuchten Population. Das Ergebnis entsprach dem Anteil zusätzlicher Tumoren in Prozent. Entscheidend für die Umrechnung in spezifische Häufigkeiten war die Betrachtungsrichtung. Fragte man z. B. nach einem Tumor des Larynx bei einem vorliegenden Mesopharynxkarzinom, war die Gesamtzahl der Mesopharynxkarzinome zu verwenden. Bei umgekehrter Betrachtungsweise die des Larynxkarzinoms.

3.1.4.3 Zeitlicher Verlauf der Tumoreignisse

Für jede Tumorkombination wurde aus den Diagnosezeitpunkten der zeitliche Abstand zwischen den Tumoreignissen ermittelt. Hierzu wurden die Datumsdifferenzen gebildet und in Betragswerte umgerechnet. Diese Berechnung erfolgte für alle Tumorkombinationen eines Patienten. Nur Tumoren, für die ein Diagnosedatum angegeben war, konnten in die Berechnung einfließen.

Die Berechnungen erfolgten getrennt für die drei Gruppen OADT - OADT, OADT - EXT/CUP und CUP - EXT/CUP/OADT. Einerseits wurde die Anzahl zusätzlicher Tumoren im 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10. und nach dem 10. Jahr ab Diagnose des ersten Tumors bestimmt, wobei simultane Tumoren zum ersten Jahr zählten. Andererseits wurde die Anzahl simultaner, synchroner und metachroner Tumoren bestimmt. Die Ergebnisse wurden als absolute Häufigkeiten angegeben. Die Einteilung erfolgte nach der in der Einleitung angegebenen Klassifikation (Abschnitt 1.2.1). Zwecks klarer Abgrenzbarkeit der Gruppen wurden simultane Tumoren nicht als Teilmenge der synchronen verstanden.

3.1.5 Statistische Analyse

3.1.5.1 Allgemeines

Bei den Tests wurde grundsätzlich der exakte Test nach Fischer zur Ermittlung der P-Werte verwendet. Falls der Umfang der Daten keine Berechnung erlaubte, wurde die asymptotische zweiseitige Signifikanz verwendet. Für die Tests galt grundsätzlich ein Signifikanzniveau von 0,05. Bei mehr als 3 Mehrfachtestungen wurde eine Korrektur des Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Holm

vorgenommen. Vor jedem Mehrfachtest erfolgten Tests auf generelle Verteilungsunterschiede jeweils getrennt für die Daten, die tatsächlich miteinander verglichen wurden.

3.1.5.2 Häufigkeit zusätzlicher Tumoren

Wie bereits in Tabelle 5 in Abschnitt 3.1.4.1 dargestellt, waren in den drei Gruppen OADT, EXT und CUP vielfach dieselben Kombinationen enthalten. Um homogene Gruppen als Voraussetzung für eine korrekte statistische Analyse zu erhalten, hätte man diese Doppelzählungen ausschließen müssen. Dann wären nur die Kombinationen OADT - OADT, EXT - EXT und CUP - CUP übrig geblieben, was die Gewichtung der drei Gruppen grundlegend verändert hätte. Deshalb erübrigte sich hier eine statistische Analyse .

3.1.5.3 Assoziationen von Mehrfachtumoren

Von den Kombinationen der Mehrfachtumoren entfielen manche auf Patienten mit drei oder mehr Tumoren. Jedoch wurde gemäß Abschnitt 3.1.4.2 jeder Tumor als unabhängig von den anderen betrachtet. Für die folgenden Vergleiche wurde die Tumorebene und nicht die Patientenebene verwendet. Hierdurch konnte man die Tests für unabhängige Stichproben auf alle Kombinationen anwenden und eine Verfälschung der Ergebnisse durch teilweisen oder kompletten Verzicht auf Kombinationen innerhalb eines Patienten vermeiden.

Die drei Gruppen OADT - OADT, OADT - EXT/CUP und CUP - EXT/CUP/OADT wurden getrennt untersucht, jeweils für absolute und spezifische Häufigkeiten. Die absoluten Häufigkeiten wurden unverändert übernommen. Für die statistische Analyse wurden die spezifischen Häufigkeiten in Promille verwendet, d. h. die vorliegenden Prozentangaben mit dem Faktor 10 multipliziert. Dadurch konnten die Häufigkeiten weitgehend in die Größenordnung der Absolutwerte überführt und damit für die weitere Analyse verwendet werden.

Zunächst wurde ein χ^2 -Test auf generelle Unterschiede zwischen den Häufigkeiten verschiedener Tumorkombinationen durchgeführt. Bei signifikanten Unterschieden erfolgten nun die Einzeltests. Hierbei sollte jede Kombination auf ihre statistische Signifikanz hin untersucht werden. Auf multiple Vier-Felder-

Tests für jede Kombination wurde verzichtet. Wegen der ungerichteten Charakteristik dieses Tests hätte jeder P-Wert einzeln auf seine Richtung hin - positiver oder negativer Zusammenhang - überprüft werden müssen. Zudem wäre der Vier-Felder-Test auf die dritte Gruppe CUP - EXT/CUP/OADT nicht anwendbar gewesen. Eine konsistente Untersuchung aller drei Gruppen wäre auf diese Weise nicht möglich gewesen. Deshalb wurde die Häufigkeit jeder Kombination mit der Häufigkeit jeder anderen Kombination durch multiple paarweise Binomialtests verglichen. Die Anzahl der Kombinationen von Tumorkombinationen wurde für die nachfolgende Bonferroni-Holm-Korrektur verwendet. Doppelzählungen und nicht verwertbare Ergebnisse wurden für die statistische Analyse weggelassen.

Bei allen signifikanten Kombinationen von Tumorkombinationen wurde jeweils die führende, d. h. häufigere Kombination markiert. Davon wurde wiederum anhand der Anzahl eine Rangfolge gebildet. Die einzelnen P-Werte und das jeweilige korrigierte Signifikanzniveau wurden tabellarisch im Anhang unter "Weitere Abbildungen und Tabellen" dargestellt (A-Binomial-Tab. 1-6).

3.1.5.4 Zeitlicher Verlauf der Tumoreignisse

Bei den drei im vorherigen Abschnitt genannten Tumorgruppen OADT - OADT, OADT - EXT/CUP und CUP - EXT/CUP/OADT wurde der zeitliche Abstand zwischen zwei Tumoren in simultanen, synchronen und metachronen Ereignissen analysiert.

Zunächst wurde mit dem χ^2 -Test auf generelle Unterschiede in jeder Dreiergruppe getestet: alle simultan, alle synchron, alle metachron und alle Tumorgruppen 1, 2 oder 3. Bei signifikanten Unterschieden erfolgten die Einzeltests als paarweise Vergleiche für unabhängige Gruppen mit dem χ^2 -Test jeweils innerhalb jeder Tumorgruppe 1, 2, 3 oder innerhalb jeder zeitlichen Kategorien simultan, synchron und metachron.

Für die statistische Auswertung wurden 14 Doppelzählungen bei den Gruppen OADT - EXT/CUP und CUP - EXT/CUP/OADT weggelassen, um unabhängige Gruppen zu erzielen. Eine weitere Doppelzählung wurde aufgrund fehlender Werte schon zuvor ausgeschlossen.

3.2 Bedeutung der Panendoskopie für Diagnostik und Therapie

3.2.1 Vorbereitung der Datenerhebung

In der zweiten Teilstudie wurden Patientenakten aus dem Archiv der HNO-Klinik Jena ausgewertet. Die einzuschließenden Patienten wurden wiederum aus dem Thüringer Tumorregister ermittelt. Als Ausgangspunkt diente hier das Zwischenergebnis aus Abschnitt 3.1.2, Abb. 1, mit 95744 Tumoren.

Aus praktischen Gründen wurde der Beobachtungszeitraum auf die Jahre 2001 bis 2006 eingegrenzt. 35145 Tumoren wurden ausgeschlossen, 60599 Tumoren verbleibend. Über mehrere Zwischenschritte wurden weitere Tumoren ausgeschlossen (Abb. 3):

- 57123 Tumoren, die nicht zu OADT oder CUP gehören, 3476 Tumoren verbleibend.
- 2757 Tumoren, die nicht aus dem Tumorregister Jena stammen, 719 Tumoren verbleibend.

Gesucht waren nur OADT-Tumoren der HNO-Klinik Jena mit erfolgter Endoskopie, vollständiger Dokumentation, ohne Vorbehandlung und ohne Hinweis auf Rezidiv. 481 Tumoren bei 471 Patienten wurden ausgeschlossen:

- 5 Tumoren, die nicht im SAP zu finden waren.
- 74 Tumoren außerhalb des Klinikums der Universität Jena, die offensichtlich in einer Praxis oder einem Krankenhaus im Einzugsgebiet von Jena behandelt wurden.
- 174 Tumoren, die in der Klinik für MKG-Chirurgie behandelt wurden.
- 86 Tumoren, die an einer sonstigen Klinik der Universität Jena behandelt wurden, v. a. CUP außerhalb des OADT und dermatologische Tumoren.
- 46 Tumoren mit Verdacht auf Rezidiv.
- 1 metachrones CUP.
- 49 Tumoren mit fehlender oder unvollständiger Akte.
- 40 Tumoren, bei denen keine Endoskopie in Narkose durchgeführt wurde.
- 6 spezielle Tumoren wie Adeno- und Speicheldrüsenkarzinome, die bei der initialen Datenaufbereitung nicht erkannt wurden.

Bei Durchsicht des Archivs der HNO-Klinik Jena fanden sich 17 weitere relevante Primär- und simultane Sekundärtumoren, die nicht im Tumorregister enthalten waren. Daraus ergab sich eine Gesamtzahl von 255 Tumoren. Diese umfassten OADT-Primärtumoren, CUP und alle gefundenen simultanen Sekundärtumoren.

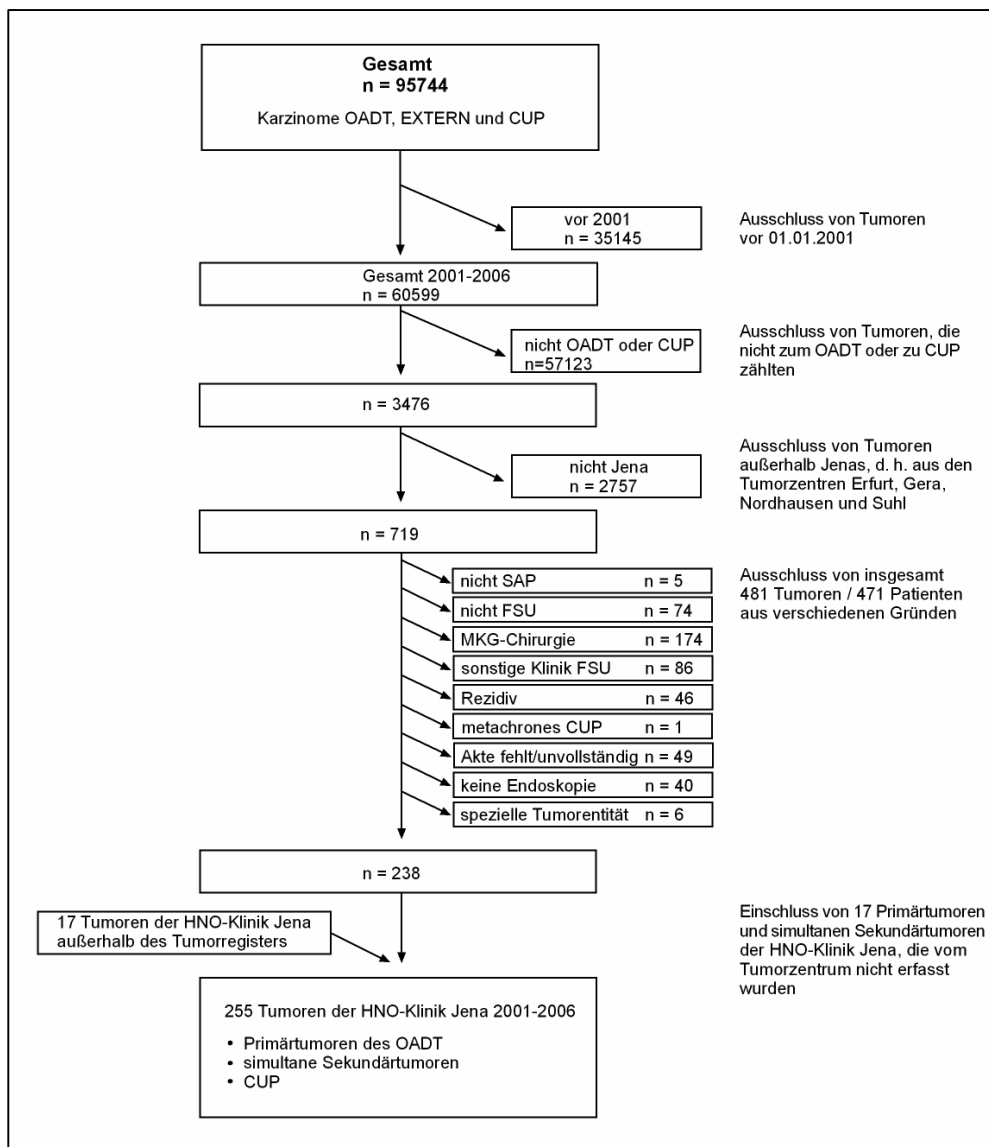


Abb. 3: Gewinnung und Eingrenzung der Daten für die zweite Teilstudie.

3.2.2 Datenerhebung

Folgende Daten wurden aus den Patientenakten im Archiv der HNO-Klinik Jena erfasst:

- **Persönliche Daten zu den Patienten:** Name, Vorname, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht. Alter im Gegensatz zu Abschnitt 3.1.3.1 aus Differenz von Endoskopie- und Geburtsdatum berechnet, da Aufnahme- und Diagnosedatum aus dem Tumorregister weniger verlässlich waren.
- **Daten zur Endoskopie:** Region, Technik, Nebenbefunde, Komplikationen.
- **Daten zur Bildgebung:** Ob und ggf. welche Schnittbildgebung erfolgte (CT, MRT) und zeitlicher Zusammenhang mit Endoskopie und Operation.
- **Daten zu den Tumoren (Primär- und Sekundärtumor):** Region, T- Staging (Klassifikationen 1997 und 2002) zur Größeneinschätzung: klinisch, nach Endoskopie und nach pathohistologischer Aufarbeitung. Angabe, durch welche Untersuchungen (klinisch, endoskopisch, Bildgebung) der Tumor erkannt wurde.

3.2.3 Datenübersicht

3.2.3.1 Patienten

Die Anzahl der Patienten mit einem Mehrfachtumor unter Beteiligung eines OADT-Tumors oder CUP wurde nach Alter und Geschlecht differenziert (Tab.7).

Patienten	gesamt	männlich	weiblich
Anzahl	242	217	25
Alter* in Jahren			
Durchschnitt	59,12	58,87	61,28
Median	60,00	59,00	62,00
Spanne	33 - 90	37 - 87	33 - 90
Standardabw.	10,66	10,36	13,02

Tab. 7: Patienten mit Mehrfachtumoren unter OADT- oder CUP-Beteiligung. * Alter der Patienten beim initialen Staging.

Die Charakteristika der ausgeschlossenen 471 Patienten wurden zum Vergleich im Anhang dargestellt (A-Tab. 5).

3.2.3.2 Tumoren

Die Anzahl der OADT-Primärtumoren und CUP wurde hinsichtlich Region und Geschlecht der Patienten differenziert (Tab. 8).

Primärtumoren/CUP	gesamt	männlich	weiblich
Anzahl je Region			
gesamt	242	217	25
OADT	234	211	23
Mundhöhle	35	32	3
Mesopharynx	69	60	9
Hypopharynx	36	29	7
Larynx	87	84	3
Epipharynx	7	6	1
Anzahl je Staging*			
T1	70	65	5
T2	78	66	12
T3	49	48	1
T4	35	30	5
CUP	8	6	2

Tab. 8: Primärtumoren des OADT und CUP. * Letztes T-Staging (klinisch, endoskopisch oder pathohistologisch). Bei 2 Patienten keine Angabe zu T möglich (beide männlich).

Die Charakteristika der 481 Tumoren bei 471 ausgeschlossenen Patienten wurden zum Vergleich im Anhang dargestellt (A-Tab. 6).

3.2.3.3 Endoskopie

Die Anzahl der durchgeführten Endoskopien wurde hinsichtlich Zeitpunkt (bezogen auf die Operation), Verfahren, Tumorregion, Endoskopieregion und Geschlecht differenziert (Tab. 9, Tab. 10).

Endoskopieverfahren	gesamt	männlich	weiblich
Anzahl je Zeitpunkt*			
vor OP	113	102	11
gleichzeitig	77	70	7
nach OP	3	2	1
keine OP	37	34	3
Anzahl je Verfahren			
Triple	189	168	21
MLS	38	34	4
Sonstiges	15	15	0

Tab. 9: Endoskopieverfahren und -zeitpunkt. Triple = Tripleendoskopie, MLS = Mikrolaryngoskopie. * Bei 12 Patienten (9 männlich, 3 weiblich) keine Angaben zum Zeitpunkt. Siehe Abkürzungsverzeichnis.

Endoskopieverfahren	Triple	MLS	Sonstiges	zusätzlich klinisch flexibel
Anzahl je Region				
Mundhöhle	24	0	3	1
Mesopharynx	68	1	6	6
Hypopharynx	36	1	2	9
Larynx	48	34	3	13
Epipharynx	6	1	1	0
CUP	7	1	0	2

Tab. 10: Endoskopieverfahren und -region. Vermerk über zusätzliche flexible Endoskopie während der klinischen Untersuchung.

3.2.3.4 Bildgebung

Die Anzahl der durchgeführten Schnittbildgebungen wurde hinsichtlich Art und Zeitpunkt bezogen auf die Endoskopie differenziert (Tab. 11).

Art der Schnittbildgebung	Anzahl der Tumoren			
	gesamt	Zeitpunkt bezogen auf die Endoskopie		
		vorher	nachher	unklar
CT	34	18	13	3
MRT	44	30	13	1
beides: CT	5	4	1	0
MRT	5	4	1	0
keine	149	-	-	-
unklar	10	-	-	-

Tab. 11: Anzahl der Schnittbildgebungen (CT, MRT) bezogen auf Primärtumoren und CUP.
Siehe Abkürzungsverzeichnis.

3.2.4 Datenauswertung

3.2.4.1 Häufigkeit simultaner Sekundärtumoren

Die Häufigkeit eines simultanen Sekundärtumors wurde bezogen auf die 234 Primärtumoren des OADT berechnet. Daneben wurden Kombinationen von Primär- und Sekundärtumoren sowie die Charakteristika beider Tumoren dargestellt.

3.2.4.2 Diagnose der Primärtumoren

3.2.4.2.1 Erkennung der Primärtumoren

Um die Bedeutung der Endoskopie für die Erkennung eines Primärtumors zu bestimmen, wurden die Diagnosen nach klinischer Untersuchung, nach Endoskopie und nach pathohistologischer Aufarbeitung verglichen.

Zunächst wurde ermittelt, welche Primärtumoren nicht klinisch, sondern durch Endoskopie und/oder Schnittbildgebung gefunden wurden. Daraus ergaben sich die auf direktem Wege allein endoskopisch gefundenen Primärtumoren. Danach wurden alle Primärtumoren bestimmt, die erst nach histologischer Aufarbeitung der Biopsie diagnostiziert wurden. Zusätzlich wurden die Befunde der Schnittbildgebung angegeben. Nach Abschätzung, welche Biopsien endoskopisch erfolgt sein müssen, erhielt man die Zahl der indirekt allein endoskopisch gefundenen Primärtumoren.

3.2.4.2.2 Größeneinschätzung der Primärtumoren

Für die Größeneinschätzung des Primärtumors wurde das T-Stadium der jeweils gültigen TNM-Klassifikationen von 1997 und 2002 verwendet (Wittekind und Wagner 1997, Wittekind et al. 2002). Es wurde untersucht, inwiefern sich die endoskopische Einschätzung des T-Stadiums (T endo) von der klinischen Einschätzung (T klin) unterscheidet. Das T-Stadium nach pathohistologischer Aufarbeitung (T patho) diente als Referenz. Zu diesem Zweck wurden für jeden Tumor die Differenz T patho - T klin (Diff T patho - T klin) und die Differenz T patho - T endo (Diff T patho - T endo) gebildet. Damit sich gegensinnige Differenzen bei der Mittelwertbildung nicht ausgleichen, wurden die Betragswerte der Differenzen gebildet. Dazu mussten alle drei T-Stadien vorliegen. Bei Diff T patho - T klin und Diff T patho - T endo wurden die Mittelwerte der absoluten Differenzen und die Standardabweichung getrennt für Mundhöhle, Mesopharynx, Hypopharynx, Larynx und Epipharynx angegeben.

3.2.4.3 Diagnose simultaner Sekundärtumoren

3.2.4.3.1 Erkennung simultaner Sekundärtumoren

Für jeden simultanen Sekundärtumor wurde ermittelt, durch welche Diagnostikverfahren er erkannt wurde: klinische Untersuchung, Endoskopie, Schnittbildgebung. Daraus ergab sich, welche Tumoren allein endoskopisch erkannt wurden.

3.2.4.3.2 Größeneinschätzung simultaner Sekundärtumoren

Die Größeneinschätzung der Sekundärtumoren wurde auf den Stufen der klinischen Untersuchung (T klin), der Endoskopie (T endo) und nach histologischer Aufarbeitung (T patho) einzeln und als Mittelwert angegeben. Für diese Berechnung mussten bei jedem Tumor alle drei T-Stadien vorliegen.

3.2.4.4 Nebenbefunde

Aus den Endoskopieberichten wurden Nebenbefunde übernommen und gruppenweise sortiert. Die Anzahl der Befunde wurde auf die Gesamtzahl der Endoskopien (= Anzahl der Patienten/Primärtumoren) bezogen. Für jede Endoskopie

wurde nur der wichtigste Befund übernommen. Weitere Befunde wurden weggelassen. Die Nebenbefunde wurden hinsichtlich ihrer Therapierelevanz untersucht. Diese wurde angenommen, wenn nach der Diagnose des Nebenbefundes eine ärztliche Intervention folgte (chirurgisch und/oder konservativ), in der Dokumentation empfohlen wurde oder aufgrund des Befundes als notwendig zu erachten war.

3.2.4.5 Komplikationen

Ebenso wurden alle Komplikationen aus den Endoskopieberichten gesammelt und gruppenweise sortiert. Die Anzahl der Komplikationen wurde auf die Gesamtzahl der Endoskopien bezogen. Für jede Endoskopie wurde nur eine Komplikation übernommen. Untergeordnete Komplikationen wurden weggelassen. Jede Komplikation wurde als diagnostikrelevant eingestuft. Therapierelevanz wurde angenommen, wenn durch die Komplikation eine weitere Behandlung erforderlich wurde oder anzunehmen war.

3.2.4.6 Gesamtbeeinflussung von Diagnostik und Therapie

Aus den Abschnitten 3.2.4.2 bis 3.2.4.5 wurde die Gesamtbeeinflussung von Diagnostik und Therapie durch die Endoskopie ermittelt. Dies erfolgte als zusammenfassende Betrachtung der 6 obigen Kategorien "Erkennung" und "Größeneinschätzung" von Primär- und Sekundärtumor sowie "Nebenbefunde" und "Komplikationen". Dadurch wurde quantifiziert, wie oft die Endoskopie zu einer Verbesserung oder Verschlechterung von Diagnostik und Therapie geführt hat.

- 1 **Erkennung des Primärtumors:** Wie viele Primärtumoren wurden allein durch Endoskopie erkannt (direkt und indirekt über pathohistologische Untersuchung)? Bei allen wurde Therapierelevanz angenommen.
- 2 **Größeneinschätzung des Primärtumors:** Wie oft kam es durch die Endoskopie zu einer Verbesserung oder Verschlechterung? Aussagen zur Therapierelevanz waren hier nicht möglich.
- 3 **Erkennung des Sekundärtumors:** Wie viele Sekundärtumoren wurden allein durch Endoskopie erkannt (direkt und indirekt über pathohistologische Untersuchung)? Bei allen wurde Therapierelevanz angenommen.

- 4 **Größeneinschätzung des Primärtumors:** Wie oft kam es durch die Endoskopie zu einer Verbesserung oder Verschlechterung der Diagnostik? Aussagen zur Therapierelevanz waren hier nicht möglich.

Aus 1 - 4 wurde die Anzahl der Verbesserungen/Verschlechterungen von Diagnostik bzw. Therapie aufsummiert und prozentual bezogen auf die Anzahl der Endoskopien angegeben.

- 5 **Nebenbefunde der Endoskopie:** Die allein endoskopisch gefundenen Nebenbefunde wurden unabhängig von ihrem Schweregrad als Verbesserung der Diagnostik gewertet. Gemäß Abschnitt 3.2.4.4 wurden alle therapierelevanten Nebenbefunde ermittelt und ggf. als Verbesserung der Therapie gewertet.

- 6 **Komplikationen der Endoskopie:** Alle Komplikationen wurden unabhängig von ihrem Schweregrad als Verschlechterung der Diagnostik gewertet. Gemäß Abschnitt 3.2.4.5 wurden alle therapierelevanten Komplikationen ermittelt und ggf. als Verschlechterung der Therapie gewertet.

Aus 1 - 6 wurde die Anzahl der Verbesserungen oder Verschlechterungen von Diagnostik bzw. Therapie aufsummiert und prozentual bezogen auf die Zahl der Endoskopien angegeben.

3.2.5 Statistische Analyse

3.2.5.1 Allgemeines

Hier sei auf Abschnitt 3.1.5.1 verwiesen.

3.2.5.2 Größeneinschätzung der Primärtumoren

Die statistische Analyse beschränkte sich hier auf die Größeneinschätzung der Primärtumoren. In den übrigen Abschnitten war die Fallzahl hierfür zu gering. Die Betragswerte der Differenzen T patho - T klin und T patho - T endo dienen als Maß zur Größeneinschätzung eines Primärtumors. Mundhöhle, Mesopharynx, Hypopharynx, Larynx und Epipharynx wurden getrennt betrachtet. Die verwendeten Tests ließen sich in abhängige Vergleiche innerhalb eines Tumors und unabhängige Vergleiche innerhalb einer T-Wert-Differenz unterteilen.

Initial erfolgten abhängige paarweise Vergleiche innerhalb eines Tumors zwischen den zwei Größenkategorien mit dem Wilcoxon-Test. Anschließend wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test auf generelle Unterschiede innerhalb einer T-Wert-Differenz zwischen den Größeneinschätzungen der verschiedenen Tumorregionen getestet. Dies erfolgte getrennt für die Differenzen T patho - T klin und T patho - T endo. Bei signifikanten Unterschieden wurden danach paarweise Vergleiche innerhalb einer T-Wert-Differenz zwischen den Tumoren mit dem Mann-Whitney-Test durchgeführt.

3.3 Praxis der Panendoskopie an deutschen HNO-Kliniken

3.3.1 Datenerhebung

Um Daten über die Praxis der Panendoskopie in Deutschland zu erheben, wurde ein Fragebogen erstellt und an alle 159 deutschen HNO-Kliniken versendet. Darin wurde der allgemeine Begriff „Tumorendoskopie“ verwendet. Der Fragebogen und der zugehörige Kollegenbrief wurden im Anhang dargestellt (A-Abb. 1a, b).

Die Fragen betrafen Indikation, Lokalisation, Technik, Region der Biopsieentnahme und Zeitpunkt der Endoskopie. Es wurden jeweils Antwortmöglichkeiten zum Ankreuzen vorgegeben, bei Frage 1 mit Freitextfeld für einen evtl. Kommentar. Doppelzählungen waren möglich. Alle Fragen betrafen das üblicherweise angewendete Vorgehen ungeachtet einzelner Ausnahmen.

- 1 **Indikation:** Tumoren, bei denen eine Tumorendoskopie erfolgt.
- 2 **Lokalisation:** Regionen der Tumorendoskopie.
- 3 **Technik:** Starre oder flexible Ösophagoskopie bzw. Bronchoskopie.
- 4 **Ort der Biopsieentnahme:** An suspekten Stellen, standardisiert an bestimmten Stellen (Epipharynx, Zungengrund, Tonsille, andere), bei CUP standardisiert an bestimmten Stellen (wie oben).
- 5 **Zeitpunkt:** Bezogen auf die Tumoroperation. Zweizeitig (nach Vorliegen der Histologie), einzeitig (in einem Eingriff unmittelbar vor der Tumoroperation), zur Nachsorge.

Die Antworten wurden per Fax an die HNO-Klinik Jena gesendet, die letzte am 07.08.2009. Alle Antwortbögen wurden der Datenaufbereitung zugeführt.

3.3.2 Datenaufbereitung

- Von insgesamt 159 Sendungen konnte eine nicht zugestellt werden.
- 120 Antwortbögen kamen zurück. Das entspricht einer Rücklaufquote von 76%.
- Überzählige Antwortbögen wurden ausgesondert.
- Ein Antwortbogen war unvollständig ausgefüllt (Fragen 4 und 5) und wurde von der Auswertung ausgeschlossen.
- 119 Antwortbögen wurden ausgewertet.
- Die Fragebögen wurden auf Plausibilität überprüft und die Markierungen mit den Kommentaren abgeglichen.
- Markierungen mit einem einschränkenden Kommentar ("selten", "ggf.", "bei Bedarf") wurden nicht gewertet, da das "üblicherweise" angewendete Vorgehen interessierte.

3.3.3 Datenauswertung

Die Antworten zu den Themen Indikation, Region, Technik, Biopsieregion und Zeitpunkt der Endoskopie wurden als Häufigkeitsverteilungen der Absolutwerte dargestellt.

3.3.4 Statistische Analyse

3.3.4.1 Allgemeines

Hier sei auf Abschnitt 3.1.5.1 verwiesen.

3.3.4.2 Einzelkategorien

Zunächst wurde mit dem Chi²-Test auf generelle Unterschiede in bei jeder einzelnen Kategorie getestet: Tumoren, Regionen, Technik, Biopsieregionen und Zeitpunkt der Endoskopie. Bei signifikanten Unterschieden erfolgten jeweils paarweise Chi²-Tests.

4 Ergebnisse

4.1 Mehrfachstumoren bei Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes

4.1.1 Häufigkeit zusätzlicher Tumoren

Der Anteil zusätzlicher Tumoren bei den 3 Tumorgruppen zeigte folgende Ergebnisse (Abb. 4): Bezogen auf OADT-Tumoren ergab sich aus 3467 Einfachstumoren und 535 zusätzlichen Tumoren (einschließlich 37 Dreifachstumoren und 3 Vierfachstumoren) ein Anteil von 13,37%. Bei externen Organtumoren resultierte aus 78863 Einfachstumoren und 6123 zusätzlichen Tumoren (einschließlich 466 Dreifachstumoren, 34 Vierfachstumoren, 3 Fünffachstumoren und 1 Sechsfachstumor) ein Anteil von 7,20%. Bei CUP ergab sich aus 1436 CUP-Einfachstumoren und 114 zusätzlichen Tumoren (einschließlich 10 Dreifachstumoren und 1 Vierfachstumor) ein Anteil von 7,35%.

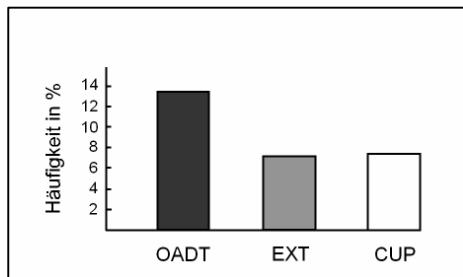


Abb. 4: Häufigkeit zusätzlicher Tumoren bei OADT, EXT und CUP in Prozent.

4.1.2 Assoziationen von Mehrfachstumoren

In der ersten Gruppe (Tab. 12) waren Kombinationen von Mundhöhle, Mesopharynx und Larynx am stärksten vertreten. Innerhalb einer Tumorregion waren Mundhöhle und Larynx am häufigsten. Bei Epipharynxkarzinomen fanden sich kaum zusätzliche Tumoren. Nach Umrechnung in spezifische Häufigkeiten waren Hypopharynxkarzinome relativ stärker vertreten.

	a absolut					b spezifisch in %				
Epipharynx	0	0	0	0	1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9
Larynx	16	13	10	22	0	1,2	1,2	2,0	2,1	0,0
Hypopharynx	11	10	4	10	0	0,8	0,9	0,8	0,9	0,0
Mesopharynx	37	7	10	13	0	2,7	0,7	2,0	1,3	0,0
Mundhöhle	24	37	11	16	0	1,7	3,6	2,2	1,5	0,0
	Mundhöhle	Mesopharynx	Hypopharynx	Larynx	Epipharynx	Mundhöhle	Mesopharynx	Hypopharynx	Larynx	Epipharynx

Tab. 12: Häufigkeit der Tumorkombinationen innerhalb des OADT. a) Absolute Häufigkeiten. Z. B. 24 Mundhöhlenkarzinome mit einem anderen Mundhöhlenkarzinom assoziiert. b) Spezifische Häufigkeiten in Prozent. Bezogen auf die in X-Richtung angegebenen Tumoren. Z. B. 2,7% der Mundhöhlenkarzinome mit einem Mesopharynxkarzinom assoziiert.

Bei absoluten und spezifischen Häufigkeiten zeigte der Chi²-Test signifikante Unterschiede ($p < 0,001$ asymptotisch, exakt nicht möglich). Die Ergebnisse der Binomialtests (Tab. 13) folgten dem Muster von Tabelle 12. Die Kombination Mesopharynx - Mundhöhle trat besonders oft auf. Bezogen auf die spezifischen Häufigkeiten war sie 14-mal signifikant häufiger als andere Kombinationen.

	a absolut					b spezifisch in %				
Epipharynx	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Larynx	5	4	-	6	-	-	-	8	8	-
Hypopharynx	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mesopharynx	10	-	-	-	-	8	-	8	6	-
Mundhöhle	6	-	-	-	-	8	14	8	8	-
	Mundhöhle	Mesopharynx	Hypopharynx	Larynx	Epipharynx	Mundhöhle	Mesopharynx	Hypopharynx	Larynx	Epipharynx

Tab. 13: Anzahl der signifikanten Tumorkombinationen innerhalb des OADT. Für absolute und spezifische Häufigkeiten. Z. B. bei den spezifischen Häufigkeiten Mesopharynx - Mundhöhle 14-mal signifikant häufiger als andere Kombinationen.

In der zweiten Gruppe (Tab. 14) waren zusätzliche Tumoren in den vier Gruppen Bronchien, Gastrointestinaltrakt, Niere mit Harnwegen und Ösophagus besonders häufig. Auch hier wurden Hypopharynxkarzinome bei den spezifischen Häufigkeiten stärker gewichtet. Epipharynxkarzinome waren erneut kaum vertreten. Die mit Abstand häufigste Assoziation fand sich bei Larynx- und Bronchialkarzinomen. Diese Kombination war 40-mal häufiger als andere Kombinationen. Bei 7,2% der Larynxkarzinome wurde ebenfalls ein Bronchialkarzinom gefunden.

	a absolut					b spezifisch in %				
CUP	7	2	2	3	1	0,5	0,2	0,4	0,3	0,9
Prostata	15	6	0	19	1	1,1	0,6	0,0	1,8	0,9
Mamma	8	3	3	3	0	0,6	0,3	0,6	0,3	0,0
Gyn	1	4	0	0	0	0,1	0,4	0,0	0,0	0,0
Niere-HW	16	11	8	18	1	1,2	1,0	1,6	1,7	0,9
GIT	31	11	6	11	2	2,3	1,0	1,2	1,0	1,8
GIT a	2	3	1	1	0	0,1	0,3	0,2	0,1	0,0
Ösophagus	11	14	10	12	0	0,8	1,3	2,0	1,1	0,0
Bronchien	38	28	19	77	1	2,8	2,6	3,9	7,2	0,9
	Mundhöhle	Mesopharynx	Hypopharynx	Larynx	Epipharynx	Mundhöhle	Mesopharynx	Hypopharynx	Larynx	Epipharynx

Tab. 14: Häufigkeit der Tumorkombinationen von OADT mit EXT und CUP. a) Absolute Häufigkeiten. b) Spezifische Häufigkeiten in Prozent. Bezogen auf die in X-Richtung angegebenen Tumoren. Z. B. bei 7,2% der Larynxkarzinome zusätzlich ein Bronchialkarzinom.

Sowohl bei absoluten als auch spezifischen Häufigkeiten lieferte der Chi²-Test signifikante Unterschiede ($p < 0,001$ asymptotisch, exakt nicht möglich). Die aus den Binomialtests berechnete Anzahl der signifikanten Kombinationen (Tab. 15) zeigte ebenfalls die besondere Bedeutung zusätzlicher Bronchialkarzinome bei OADT-Tumoren, insbesondere bei Larynxkarzinomen. Nennenswerte Assoziationen ohne Beteiligung des Bronchialsystems bestanden zwischen Mundhöhle und Gastrointestinaltrakt sowie zwischen Hypopharynx und Ösophagus.

	a absolut					b spezifisch in %				
CUP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Prostata	7	-	-	14	-	-	-	-	7	-
Mamma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gyn	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Niere-HW	7	-	-	7	-	-	-	7	7	-
GIT	26	-	-	-	-	12	-	-	-	7
GIT a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ösophagus	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-
Bronchien	30	24	14	43	-	19	18	29	40	-
	Mundhöhle	Mesopharynx	Hypopharynx	Larynx	Epipharynx	Mundhöhle	Mesopharynx	Hypopharynx	Larynx	Epipharynx

Tab. 15: Anzahl der signifikanten Tumorkombinationen von OADT mit EXT und CUP. Für absolute und spezifische Häufigkeiten. Z. B. bei den spezifischen Häufigkeiten Larynx - Bronchien 40-mal signifikant häufiger als andere Kombinationen.

In der dritten Gruppe (Tab. 16) waren CUP am häufigsten mit Karzinomen von Niere und Harnwegen sowie Prostata assoziiert. Die spezifischen Häufigkeiten lieferten aufgrund der Umrechnungsmethode durchweg sehr geringe Werte. Dabei kam den OADT-Tumoren in ihrer Gesamtheit die größte Bedeutung zu. Sie waren zu 0,37% mit einem CUP assoziiert.

a absolut	CUP	3	15	20	11	8	26	14	4	0	13
b spezifisch in %	CUP	0,20	0,37	0,21	0,06	0,09	0,25	0,08	0,10	0,00	0,13
		CUP	OADT	Prostata	Mamma	Gyn	Niere-HW	GIT	GIT a	Ösophagus	Bronchien

Tab. 16: Häufigkeit der Tumorkombinationen von CUP mit EXT, CUP und OADT. a) Absolute Häufigkeiten. b) Spezifische Häufigkeiten in Prozent. Bezogen auf die in X-Richtung angegebenen Tumoren. Z. B. OADT-Tumoren zu 0,37% mit einem CUP assoziiert.

Der Chi²-Test zeigte bei den absoluten Häufigkeiten signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Bei den spezifischen Häufigkeiten erübrigten sich dagegen Einzeltests ($p = 0,797$). Die Häufigkeitsverteilung der Absolutwerte spiegelte sich auch in der Anzahl der aus den Binomialtests berechneten Anzahl signifikanter Kombinationen wider (Tab. 17).

a absolut	CUP	-	1	2	1	-	3	1	-	-	1
	b spezifisch	CUP	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		CUP	OADT	Prostata	Mamma	Gyn	Niere-HW	GIT	GIT a	Ösophagus	Bronchien

Tab. 17: Anzahl der signifikanten Tumorkombinationen von CUP mit EXT, CUP und OADT. Für absolute und spezifische Häufigkeiten. Z. B. bei den spezifischen Häufigkeiten Prostata - CUP 2-mal signifikant häufiger als andere Kombinationen. Bei den spezifischen Häufigkeiten weitere Tests erübrigt.

4.1.3 Zeitlicher Verlauf der Tumorereignisse

Nur für 587 von 694 Tumorkombinationen konnte der zeitliche Abstand berechnet werden. Der zeitliche Verlauf der Tumorereignisse innerhalb des 11-jährigen Beobachtungszeitraums zeigte eine nahezu exponentiellen Abfall der Häufigkeiten (Abb. 5a). In Richtung simultan, synchron und metachron fand man ansteigende Häufigkeiten (Abb. 5b). Die Anzahl simultaner Tumoren war bei Kombinationen innerhalb des OADT verglichen mit den anderen Kombinationen relativ erhöht.

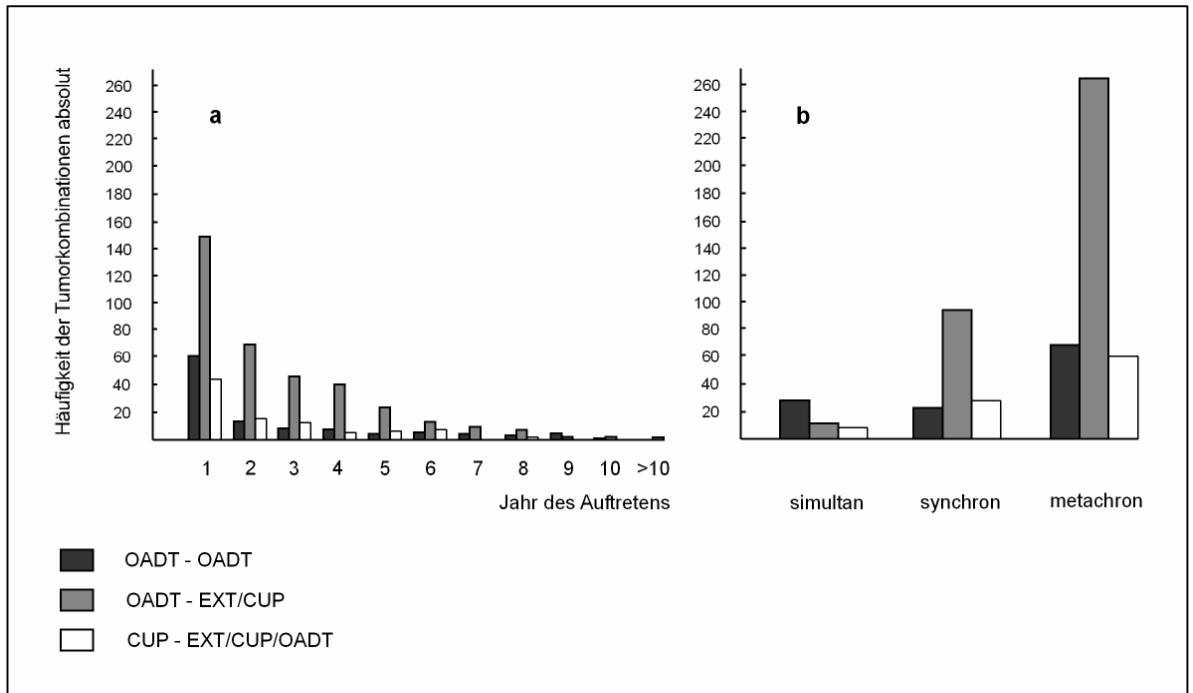


Abb. 5a, b: Zeitlicher Abstand zwischen den Tumoreignissen. Absolute Häufigkeiten der Zeitdifferenzen nach (a) Jahr des Auftretens und (b) simultan, synchron und metachron. Für 107 von 694 Kombinationen keine Berechnung möglich.

Bei Vergleichen innerhalb der drei Regionen zeigte der Chi²-Test durchgehend signifikante Unterschiede (p < 0,001). Die Einzeltests lieferten abgesehen vom Vergleich simultan - synchron in der Region OADT - OADT signifikante Unterschiede (Tab. 18).

	OADT - OADT			OADT - EXT/CUP			CUP - EXT/CUP/OADT		
met	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001		< 0,001	0,017	
syn	0,665			< 0,001			0,009		
sim									
	sim	syn	met	sim	syn	met	sim	syn	met

Tab. 18: Zeitlicher Abstand zwischen den Tumoreignissen. P-Werte der Vergleiche innerhalb einer Region. Siehe Abkürzungsverzeichnis.

Bei Vergleichen innerhalb der drei Zeitenkategorien ergab der Chi²-Test immer signifikante Unterschiede (sim: p = 0,012, syn und met: p < 0,001).

Bei den Einzeltests innerhalb der Zeit simultan war nur der Unterschied zwischen OADT - OADT und CUP - EXT/CUP/OADT signifikant. Innerhalb der Zeiten synchron und metachron lieferten die beiden anderen Vergleiche signifikante Unterschiede (Tab. 19).

	simultan			synchron			metachron		
CUP - EXT/CUP/OADT	0,006	0,523		0,771	< 0,001		0,536	< 0,001	
OADT - EXT/CUP	0,053			< 0,001			< 0,001		
OADT - OADT									
	OADT - OADT	OADT - EXT/CUP	CUP - EXT/CUP/OADT	OADT - OADT	OADT - EXT/CUP	CUP - EXT/CUP/OADT	OADT - OADT	OADT - EXT/CUP	CUP - EXT/CUP/OADT

Tab. 19: Zeitlicher Abstand zwischen den Tumoreignissen. P-Werte der Vergleiche innerhalb einer Zeit. Siehe Abkürzungsverzeichnis.

4.2 Bedeutung der Panendoskopie für Diagnostik und Therapie

4.2.1 Häufigkeit simultaner Sekundärtumoren

Von insgesamt 255 Tumoren in der Panendoskopiestudie waren 234 Primärtumoren des OADT, 8 CUP und 13 simultane Sekundärtumoren (Abb. 6, Tab. 20). Dabei wurde 1 Tertiärtumor zu den Sekundärtumoren gezählt. 12 Primärtumoren entfielen auf den OADT und 1 auf die Bronchien. Somit lagen 5,56% Sekundärtumoren bezogen auf die Anzahl der Primärtumoren vor.

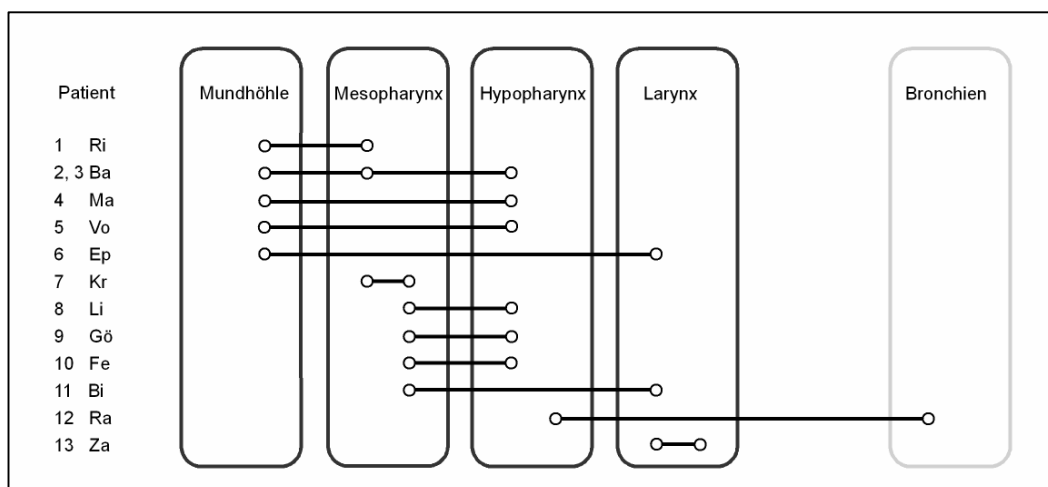


Abb. 6: Kombinationen von Primärtumoren und simultanen Sekundärtumoren.

Patient	Primärtumor			Sekundärtumor		
	Region	Staging	Beschreibung	Region	Staging	Beschreibung
1 Ba	MH	cT2	vorderer Mundboden li	Mes	cT3	Gaumenbogen, Zungengrund li
2				Hyp	k. A.	Hypopharynx re
3 Bi	Mes	cT2	Sulcus amygdaloglossus li	Lar	cT3	Valleculae bds., laryngeale Epiglottis
4 Ep	MH	pT2	Mundboden re	Lar	pT2	Epiglottis re
5 Fe	Mes	cT1 (CIS)	vorderer Gaumenbogen li	Hyp	pT4	Hypopharynx li
6 Gö	Mes	cT4	Tonsille bis Vallecula und Epipharynx re, mittellinienüberschreitend	Hyp	cT1	Hinterwand, submukös
7 Kr	Mes	cT3	Tonsille, Weichgaumen li	Mes	cT1	parauvulär exophytischer Satellit re
8 Li	Mes	pT3	Tonsille, Weichgaumen li	Hyp	pT3	Hinterwand, pharyngoepiglottische Falte li
9 Ma	MH	pT2	Mundboden li, sublingual	Hyp	pT3	Recessus piriformis bis aryepiglottische Falte re
10 Ra	Hyp	cT4	Hypopharynx li > re mit Aryknorpeln	Bro	k. A.	pulmonale Raumforderung peripher re Segment 9/10 3x4x5 cm
11 Ri	MH	pT4	Mundboden li	Mes	pT1	vorderer Gaumenbogen re
12 Vo	MH	pT2	Mundboden, Zungenrand li	Hyp	pT4	Hinter-, Seiten- und Vorderwand li bis aryepiglottische Falte
13 Za	Lar	pT1	Stimm lippe isoliert re	Lar	pT1 (CIS)	Stimm lippe isoliert li

Tab. 20: Charakteristika der Primär- und Sekundärtumoren. Patientennamen abgekürzt. Siehe Abkürzungsverzeichnis.

4.2.2 Diagnose der Primärtumoren

4.2.2.1 Erkennung der Primärtumoren

17 von 234 Primärtumoren des OADT wurden nicht klinisch, sondern endoskopisch erkannt (7,26%), 14 davon allein endoskopisch (5,98%). Diese Tumoren lagen zu annähernd gleichen Teilen in Larynx, Mesopharynx und Hypopharynx. 1 Tumor wurde im Epipharynx gefunden. 2 Primärtumoren waren zuvor mittels Schnittbildgebung erkennbar. 1 Hypopharynxtumor entzog sich der Schnittbild-

gebung. Bei 1 Primärtumor war die Bedeutung der Bildgebung unklar. Bei den anderen Primärtumoren wurde keine Schnittbildgebung durchgeführt (Tab. 21).

Primärtumor	initiale Verdachtsdiagnose	Schnittbildgebung
5-mal Mesopharynx	3-mal CUP	keine
	1-mal Morbus Hodgkin	keine
	1-mal Tonsillenhyperplasie	keine
5-mal Hypopharynx	1-mal CUP	unklar
	1-mal CUP	MRT vor Endoskopie, Tumor gesehen
	1-mal Lymphom	CT und MRT vor Endoskopie, Tumor nicht gesehen
	1-mal chronische Laryngitis	keine
	1-mal nichts gesehen	CT vor Endoskopie, Tumor gesehen
6-mal Larynx	4-mal chronische Laryngitis	keine
	1-mal Taschenbandzyste	keine
	1-mal nicht einsehbar	keine
1-mal Epipharynx	1-mal CUP	MRT vor Endoskopie, Tumor gesehen

Tab. 21: Endoskopisch erkannte Primärtumoren, 5,98% allein endoskopisch.

13 der 234 Primärtumoren wurden nicht endoskopisch, sondern erst durch die pathohistologische Aufarbeitung gefunden (5,56%). Diese Tumoren lagen ausschließlich im Mesopharynx und Larynx. 3 Primärtumoren wurde zuvor mittels Bildgebung entdeckt. Bei 2 der verbleibenden 10 Tumoren war davon auszugehen, dass die Biopsie ohne Endoskopie erfolgen konnte (initial Verdacht auch chronische Tonsillitis bzw. auf Peritonsillarabszess). Folglich dürften 8 Primärtumoren allein pathohistologisch und damit indirekt durch die Endoskopie erkannt worden sein (3,42%; Tab. 22).

Primärtumor	Verdachtsdiagnose vor pathohistologischer Untersuchung	Schnittbildgebung
7-mal Mesopharynx	1-mal maligne Systemerkrankung	CT vor Endoskopie, Tumor gesehen
	1-mal chronische Tonsillitis	keine
	3-mal laterale Halszyste	keine
		CT vor Endoskopie, Tumor nicht gesehen
		MRT, Zeitpunkt unklar, Tumor nicht gesehen
		MRT vor Endoskopie, Tumor gesehen
5-mal Larynx	1-mal CUP	keine
	1-mal Peritonsillarabszess	keine
	4-mal Stimmlippenpolyp	keine
	1-mal chronische Laryngitis	unklar
1-mal Epipharynx	1-mal nicht gesehen	MRT nach Endoskopie, Tumor gesehen

Tab. 22: Pathohistologisch erkannte Primärtumoren. 3,42% allein pathohistologisch über endoskopisch gewonnene Biopsie.

4.2.2.2 Größeneinschätzung der Primärtumoren

Die endoskopischen T-Werte lagen durchgehend näher an den pathohistologischen Referenzwerten als die klinischen T-Werte (Abb. 7). Für 83 von 234 Primärtumoren war keine Berechnung möglich.

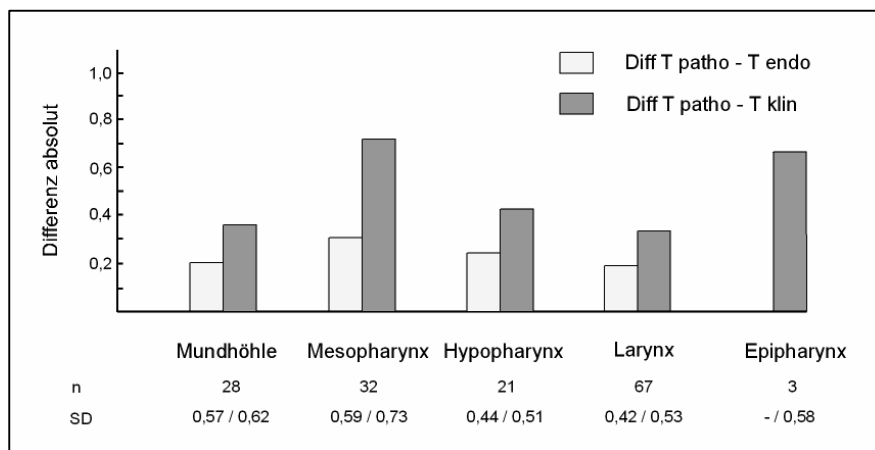


Abb. 7: Größeneinschätzung der Primärtumoren. Abstand T_{klin} und T_{endo} von T_{patho} . Für 83 Primärtumoren keine Berechnung möglich. n = Anzahl, SD = Standardabweichung. Sonst siehe Abkürzungsverzeichnis.

Die abhängigen Vergleiche innerhalb einer Region (Diff T patho - T endo gegenüber Diff T patho - T klin) lieferten signifikante Unterschiede bei Mesopharynx und Larynx (Tab. 23).

Region	P-Wert
Epipharynx	0,500
Larynx	0,021
Hypopharynx	0,219
Mesopharynx	0,001
Mundhöhle	0,219

Tab. 23: Größeneinschätzung der Primärtumoren. Abhängige Vergleiche innerhalb einer Region.

Der Test auf generelle Unterschiede innerhalb einer T-Wert-Differenz (Diff T patho - T endo oder Diff T patho - T klin) zeigte signifikante Unterschiede für Diff T patho - T klin ($p = 0,033$). Bei Diff T patho - T endo wurde das Signifikanzniveau überschritten ($p = 0,652$), weshalb sich Einzeltests hier erübrigten. Bei den Einzeltests für Diff T patho - T klin war nur zwischen Mundhöhle und Mesopharynx ein signifikanter Unterschied zu finden (Tab. 24).

Rang	Kombination	P-Wert	Signifikanzniveau korrigiert
10	Mes - Lar	0,006	0,005
9	MH - Mes	0,034	0,056
8	Mes - Hyp	0,188	0,006
7	Lar - Epi	0,231	0,007
6	Hyp - Lar	0,385	0,008
5	MH - Hyp	0,442	0,010
4	MH - Epi	0,533	0,013
3	Hyp - Epi	0,567	0,017
2	MH - Lar	1,000	0,025

Tab. 24: Größeneinschätzung der Primärtumoren. Vergleiche innerhalb Diff T patho - T klin. Siehe Abkürzungsverzeichnis.

4.2.3 Diagnose simultaner Sekundärtumoren

4.2.3.1 Erkennung simultaner Sekundärtumoren

3 von 13 simultanen Sekundärtumoren bei 234 Primärtumoren wurden allein endoskopisch erkannt (1,28%). Es handelte sich um 2 Hypopharynxkarzinome und ein Mesopharynxkarzinom. 1 dieser Tumoren entzog sich der Schnittbildgebung, und bei den beiden anderen Tumoren lag keine Schnittbildgebung vor. 1 Sekundärtumor der Bronchien war nur in der Bildgebung zu erkennen (Tab. 25).

Patient	Primärtumor		Sekundärtumor			Schnittbildgebung	
	Region	Staging*	Region	Staging*	gesehen		
1	Ba	MH	cT2	Mes	cT3	Klin / Endo / BG	CT nach Endoskopie
2				Hyp	k. A.	n. g. / Endo / BG	CT nach Endoskopie
3	Bi	Mes	cT2	Lar	cT3	n. g. / Endo / BG	MRT nach Endoskopie
4	Ep	MH	pT2	Lar	pT2	Klin / Endo / -	keine
5	Fe	Mes	cT1 (CIS)	Hyp	pT4	n. g. / Endo / -	keine
6	Gö	Mes	cT4	Hyp	cT1	n. g. / Endo / n. g.	MRT vor Endoskopie
7	Kr	Mes	cT3	Mes	cT1	n. g. / Endo / -	keine
8	Li	Mes	pT3	Hyp	pT3	n. g. / Endo / BG	MRT vor Endoskopie
9	Ma	MH	pT2	Hyp	pT3	Klin / Endo / -	keine
10	Ra	Hyp	cT4	Bro	k. A.	n. g. / n. g. / BG	CT vor Endoskopie
11	Ri	MH	pT4	Mes	pT1	Klin / Endo / -	keine
12	Vo	MH	pT2	Hyp	pT4	Klin / Endo / BG	MRT nach Endoskopie
13	Za	Lar	pT1	Lar	pT1 (CIS)	Klin / Endo / -	keine

Tab. 25: Primärtumoren und simultane Sekundärtumoren. * Letzter vorliegender T-Wert. n. g. = nicht gesehen, BG = Bildgebung, sonst siehe Abkürzungsverzeichnis.

4.2.3.2 Größeneinschätzung simultaner Sekundärtumoren

Nur bei 5 von 13 Sekundärtumoren stand die Größeneinschätzung für alle drei T-Stadien zur Verfügung. Daraus ergaben sich gemittelt T klin = 1,60, T endo = 2,00 und T patho = 2,20. Die endoskopischen Werte lagen somit näher an den pathohistologischen Werten als die klinischen (Tab. 26).

Patient	Primärtumor		Sekundärtumor		T klin	T endo	T patho	
	Region	Staging*	Region	Staging*				
1	Ba	MH	cT2	Mes	cT3	3	k. A.	k. A.
2				Hyp	k. A.	n. g.	k. A.	k. A.
3	Bi	Mes	cT2	Lar	cT3	n. g.	3	k. A.
4	Ep	MH	pT2	Lar	pT2	1	2	2
5	Fe	Mes	cT1 (CIS)	Hyp	pT4	n. g.	2	4
6	Gö	Mes	cT4	Hyp	cT1	n. g.	1	n. g.
7	Kr	Mes	cT3	Mes	cT1	k. A.	1	1
8	Li	Mes	pT3	Hyp	pT3	n. g.	2	3
9	Ma	MH	pT2	Hyp	pT3	2	3	3
10	Ra	Hyp	cT4	Bro	k.A.	n. g.	n. g.	k. A.
11	Ri	MH	pT4	Mes	pT1	1	1	1
12	Vo	MH	pT2	Hyp	pT4	3	3	4
13	Za	Lar	pT1	Lar	pT1 (CIS)	1	1	1

Tab. 26: Größeneinschätzung der simultanen Sekundärtumoren. Nur für 5 der 13 Sekundärtumoren alle 3 T-Werte bestimmbar. * Letzter vorliegender T-Wert. n. g. = nicht gesehen, sonst siehe Abkürzungsverzeichnis.

4.2.3 Nebenbefunde

Bei 31 von 234 Endoskopien wurden Nebenbefunde erhoben (13,25%; Tab. 27). Es ist anzunehmen, dass 10 Nebenbefunde auch bei der klinischen Untersuchung zu erkennen waren. Somit ist von 21 allein endoskopisch gesehenen Nebenbefunden auszugehen (8,97%).

Diese Befunde umfassten v. a. Schleimhautveränderungen, Zysten, Entzündungen und Nasenseptumveränderungen. Bei 6 Nebenbefunden war Therapierelevanz anzunehmen (2,56%).

- | | |
|-------|--|
| 2-mal | Schleimhautveränderungen, histologischer Ausschluss von Malignität <ul style="list-style-type: none"> • Zystadenolymphom Taschenband, <i>bereits klinisch gesehen</i> • Ulkus hintere Parynxwand |
| 3-mal | Schleimhautveränderungen ohne Malignitätsverdacht <ul style="list-style-type: none"> • Stimmlippenpolyp vordere Kommissur • kleines Hämangiom hintere Pharynxwand • große, vernarbte Tonsillen, <i>wahrscheinlich bereits klinisch gesehen</i> |
| 4-mal | Zysten <ul style="list-style-type: none"> • Retentionszyste Tonsille -> eröffnet • Valleculazyste -> eröffnet • multiple kleinere Zysten Zungenrand, Vallecula, Tonsille • Zyste freie Epiglottis |
| 2-mal | Schleimhautbeläge <ul style="list-style-type: none"> • schmierige Beläge ganzer Ösophagus -> Refluxausschluss empfohlen • schmierige Beläge Vallecula ohne Verdacht auf Malignität |
| 4-mal | Reinke-Ödeme <ul style="list-style-type: none"> • Reinke-Ödem Sinus morgagni -> eröffnet • Reinke-Ödem n. n. bez. • Reinkeödem Stimmlippe • ausgeprägtes Reinke-Ödem Stimmlippe |
| 2-mal | Akute Entzündungen des oberen Aerodigestivtraktes <ul style="list-style-type: none"> • putride Sekretion beide Bronchien • putride Sekretion Oberlappenbronchus |
| 5-mal | Chronische Entzündungen des oberen Aerodigestivtraktes <ul style="list-style-type: none"> • chronische Rhinitis, <i>wahrscheinlich bereits klinisch gesehen</i> • leichte Pharyngitis, Refluxösophagitis • Refluxpharyngitis, Verdacht auf chronische Laryngitis • chronische Laryngitis • gerötete, hyperplastische Schleimhaut gesamter Bronchialbaum |
| 7-mal | Septumveränderungen, <i>wahrscheinlich bereits klinisch gesehen</i> <ul style="list-style-type: none"> • 2-mal Perforation • 2-mal Deviation • 3-mal Sporn |
| 2-mal | Sonstiges <ul style="list-style-type: none"> • ektatisches Gefäß mittleres Ösophagusdrittel • kleinere Läsion Bronchien, nicht revisionsbedürftig |

Tab. 27: Nebenbefunde der Endoskopie. Insgesamt bei 31 von 234 Endoskopien (13,25%), davon 10 *wahrscheinlich klinisch gesehen* (Schrift kursiv). Von den verbleibenden 21 Nebenbefunden 6 **therapierelevant** (Schrift fett).

4.2.4 Komplikationen

Bei 7 von 234 Endoskopien wurden Komplikationen dokumentiert (2,99%; Tab. 28). Die Hälfte davon bezog sich auf ein Frontzahntrauma, meistens an vorgeschädigten Zähnen. Bei 2 Endoskopien kam es zu Blutungen. Die 3 Zahnluxationen und die diffuse Tumorblutung wurden als therapierelevant eingeschätzt. Die oberflächliche Gefäßblutung und die Tubusdislokation wurden problemlos behoben und blieben ohne Konsequenz, weshalb hier keine Therapierelevanz angenommen wurde.

- | | |
|---|---|
| 1 | Luxation Zahn 12, parodontal vorgeschädigt |
| 2 | Luxation Zahn 11 |
| 3 | Luxation n. n. bez. Zahn, parodontal vorgeschädigt |
| 4 | Fraktur Zahn 12, parodontal vorgeschädigt |
| 5 | oberflächliche Läsion eines ektatischen Ösophagusgefäßes, anschließend Koagulation |
| 6 | diffuse Blutung aus Hypopharynxkarzinom beim ersten Ösophagoskopieversuch |
| 7 | Dislokation des Tubus mit Sättigungsabfall bei Wechsel von Jet zu ITN, sofort behoben |

Tab. 28: Komplikationen der Endoskopie. Insgesamt bei 7 von 234 Endoskopien (2,99%), davon 5 therapierelevant (Schrift fett).

4.2.6 Gesamtbeeinflussung von Diagnostik und Therapie

14 Primärtumoren wurden allein durch die Endoskopie erkannt, 8 Primärtumoren allein über endoskopisch gewonnene Biopsie. 3 Sekundärtumoren wurden allein endoskopisch erkannt. Diese endoskopiebedingten Verbesserungen bei insgesamt 25 Tumoren wurden als therapeutisch relevant eingestuft. Die Größeneinschätzung wurde bei 36 Primärtumoren verbessert und bei 5 verschlechtert. Bei 2 Sekundärtumoren zeigten sich Verbesserungen. Aus der veränderten Größeneinschätzung ließ sich aber keine Therapierelevanz ableiten. Zudem wurden 21 Nebenbefunde in die Berechnung einbezogen, die wahrscheinlich allein endoskopisch diagnostiziert wurden. Von diesen waren 6 als therapierelevant einzustufen. Ferner wurden 7 Komplikationen der Endoskopie gezählt, von denen 5 als therapierelevant angesehen wurden.

Aus diesen Einzelschritten der zweiten Teilstudie ergab sich folgendes Ergebnis (Tab. 29): Insgesamt konnte man davon ausgehen, dass bei 84 Endoskopien

(Primärtumoren/Patienten) eine Verbesserung der Diagnostik und bei 31 Endoskopien eine Verbesserung der Therapie erzielt wurde. Einschließlich der 5 therapielevanten Komplikationen war bei 12 Endoskopien eine Verschlechterung der Diagnostik und bei 5 Endoskopien eine Verschlechterung der Therapie anzunehmen.

Einzelsschritte	Diagnostik	Therapie
1 Erkennung Primärtumor	14-mal allein durch Endoskopie erkannt, 8-mal allein durch Endoskopie und patho- histologische Untersuchung erkannt	komplett übertragbar, also 22-mal
2 Größeneinschätzung Primärtumor	nur bei 151 Tumoren berechenbar, 36-mal Verbesserung, 5-mal Verschlechterung	nicht unmittelbar übertragbar
3 Erkennung Sekundärtumor	3-mal allein durch Endoskopie erkannt	komplett übertragbar, also 3-mal
4 Größeneinschätzung Sekundärtm.	nur bei 5 Tumoren berechenbar, 2-mal Verbesserung	nicht unmittelbar übertragbar
Summe 1 - 4	63-mal Verbesserung (26,92 %) 5-mal Verschlechterung (2,14 %)	25-mal Verbesserung (10,68 %)
5 Nebenbefunde	21-mal allein durch Endoskopie erkannt	6-mal therapierelevant
6 Komplikationen	7-mal bei Endoskopie	5-mal therapierelevant
Summe 1 - 6	84-mal Verbesserung (35,90 %) 12-mal Verschlechterung (5,13 %)	31-mal Verbesserung (13,24 %) 5-mal Verschlechterung (2,99 %)

Tab. 29: Gesamtbeeinflussung von Diagnostik und Therapie durch Endoskopie. Verbesserung bzw. Verschlechterung absolut und prozentual bezogen auf 234 Endoskopien.

4.3 Praxis der Panendoskopie an deutschen HNO-Kliniken

4.3.1 Tumoren

Nahezu alle der 119 in die Auswertung einbezogenen Kliniken gaben an, bei Tumoren von Mundhöhle, Mesopharynx, Hypopharynx, Epipharynx und Larynx sowie bei CUP eine Endoskopie durchzuführen. Bei Tumoren der Nase und der Nasennebenhöhlen führen nur 68 der Kliniken eine Endoskopie durch (Abb. 8).

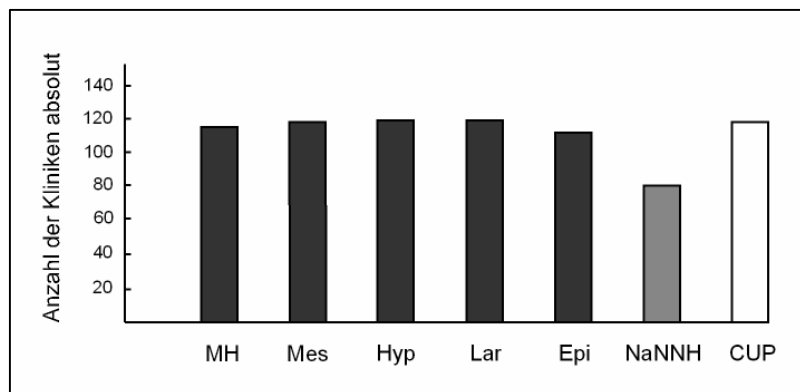


Abb. 8: Primärtumorregionen, bei denen eine Endoskopie durchgeführt wird. Absolute Häufigkeiten mit Mehrfachnennungen. Siehe Abkürzungsverzeichnis.

Beim Chi²-Test wurde das Signifikanzniveau überschritten ($p = 0,112$), weshalb sich Einzeltests erübrigten.

4.3.2 Regionen

Bei nahezu allen Kliniken werden Mesopharynx, Hypopharynx, Larynx und Ösophagus in die Endoskopie eingeschlossen. Nase und Nasennebenhöhlen werden in weniger als der Hälfte der Kliniken in die Untersuchung einbezogen.

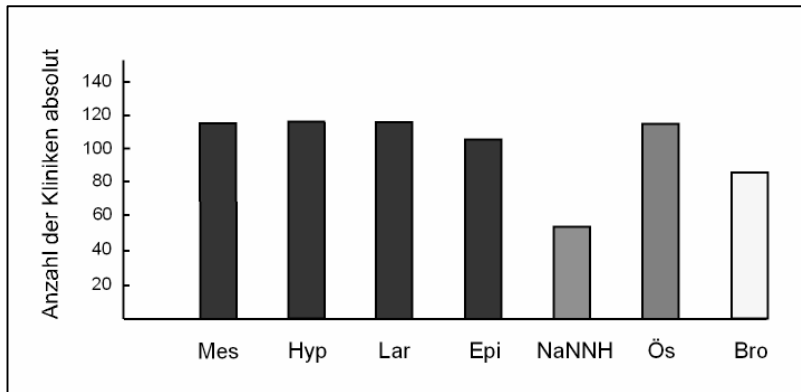


Abb. 9: Regionen der Endoskopie. Absolute Häufigkeiten mit Mehrfachnennungen. Siehe Abkürzungsverzeichnis.

Der Chi²-Test lieferte signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Die Einzeltests zeigten, dass Nase und Nasennebenhöhlen - mit Ausnahme der ebenfalls seltener untersuchten Bronchien - signifikant seltener vertreten waren als andere Regionen (Tab. 30).

Rang	Kombination	P-Wert	Signifikanzniveau korrigiert
21	Mes - NaNNH	< 0,001	0,002
20	Hyp - NaNNH	< 0,001	0,003
19	Lar - NaNNH	< 0,001	0,003
18	Epi - NaNNH	< 0,001	0,003
17	NaNNH- Ös	< 0,001	0,003
16	NaNNH- Bro	0,010	0,003
15	Hyp - Bro	0,037	0,003
14	Lar - Bro	0,037	0,003
13	Mes - Bro	0,050	0,004
12	Ös - Bro	0,050	0,004
11	Epi - Bro	0,197	0,005
10	Hyp - Epi	0,464	0,005
9	Lar - Epi	0,464	0,006
8	Mes - Epi	0,548	0,006
7	Epi - Ös	0,548	0,007
6	Mes - Hyp	0,896	0,008
5	Mes - Lar	0,896	0,010
4	Hyp - Ös	0,898	0,013
3	Lar - Ös	0,898	0,017
2	Mes - Ös	1,000	0,025

Tab. 30: Vergleiche zwischen den Regionen der Endoskopie. Siehe Abkürzungsverzeichnis.

4.3.3 Technik

Fast alle Kliniken führen eine starre Ösophagoskopie durch. Weniger als ein Fünftel der Befragten verwendet die flexible Technik. Bei der insgesamt etwas seltener praktizierten Bronchoskopie war die Häufigkeitsverteilung ausgeglichener (Abb. 10).

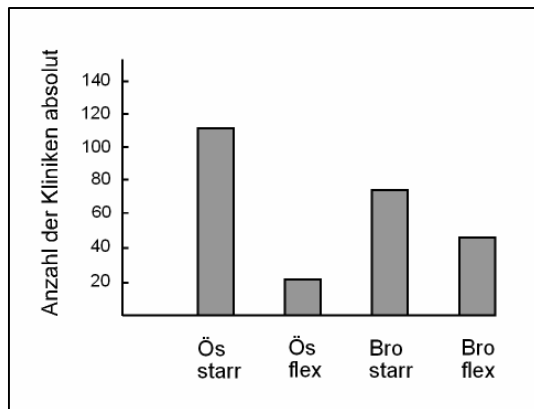


Abb. 10: Technik der Ösophagoskopie und der Bronchoskopie. Absolute Häufigkeiten mit Mehrfachnennungen. Siehe Abkürzungsverzeichnis.

Der Chi²-Test lieferte signifikante Unterschiede zwischen allen vier Gruppen ($p < 0,001$). Diese fanden sich ebenfalls in den Einzeltests wieder (Tab. 31).

Rang	Kombination	P-Wert	Signifikanzniveau korrigiert
6	Ös starr - Ös flex	< 0,001	0,008
5	Ös starr - Bro flex	< 0,001	0,010
4	Ös flex - Bro starr	< 0,001	0,013
3	Ös flex - Bro flex	0,004	0,017
2	Ös starr - Bro starr	0,010	0,025
1	Bro starr - Bro flex	0,014	0,050

Tab. 31: Vergleiche zwischen den Techniken der Ösophagoskopie und Bronchoskopie. Siehe Abkürzungsverzeichnis.

4.3.4 Biopsieregionen

Bei allen Kliniken werden Biopsien an suspekten Stellen genommen. Eine standardmäßige Probenentnahme an anderen Stellen erfolgt nur bei CUP, nämlich an Epipharynx, Zungengrund und Tonsillen. Andere Antworten spielten kaum eine Rolle (Abb. 11).

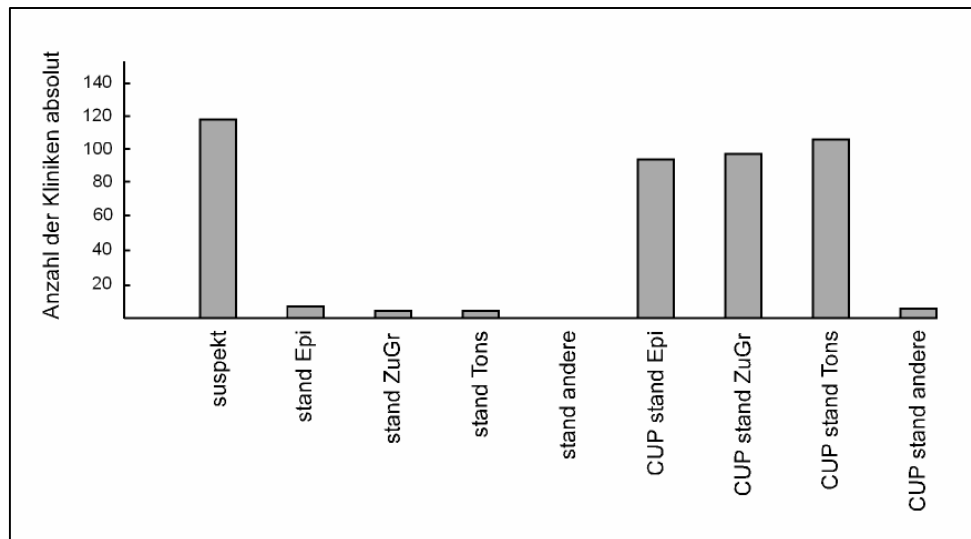


Abb. 11: Biopsieregionen bei der Endoskopie. Absolute Häufigkeiten mit Mehrfachnennungen. Siehe Abkürzungsverzeichnis.

Nach dem Chi²-Test ($p < 0,001$ asymptotisch, exakter Test nicht möglich) lieferten die Einzeltests die erwarteten Ergebnisse: Innerhalb der sehr häufig ausgewählten Antwortoptionen bestand kein signifikanter Unterschied, ebenso wenig innerhalb der sehr selten ausgewählten Möglichkeiten. Vergleiche zwischen beiden Gruppen zeigten hingegen immer signifikante Unterschiede (Tab. 32).

Rang	Kombination	P-Wert	Signifikanzniveau korrigiert
36	susp - stand Epi	< 0,001	0,001
35	susp - stand Zugr	< 0,001	0,001
34	susp - stand Tons	< 0,001	0,002
33	susp - stand andere	< 0,001	0,002
32	susp - CUP stand andere	< 0,001	0,002
31	stand Epi - CUP stand Epi	< 0,001	0,002
30	stand Epi - CUP stand ZuGr	< 0,001	0,002
29	stand Epi - CUP stand Tons	< 0,001	0,002
28	stand ZuGr - CUP stand Epi	< 0,001	0,002
27	stand ZuGr - CUP stand ZuGr	< 0,001	0,002
26	stand ZuGr - CUP stand Tons	< 0,001	0,002
25	stand Tons - CUP stand Epi	< 0,001	0,002
24	stand Tons - CUP stand ZuGr	< 0,001	0,002
23	stand Tons - CUP stand Tons	< 0,001	0,002
22	stand andere - CUP stand Epi	< 0,001	0,002
21	stand andere - CUP stand ZuGr	< 0,001	0,002
20	stand andere - CUP stand Tons	< 0,001	0,003
19	CUP stand Epi - CUP stand andere	< 0,001	0,003
18	CUP stand ZuGr - CUP stand andere	< 0,001	0,003
17	CUP stand Tons - CUP stand andere	< 0,001	0,003
16	stand Epi - stand andere	0,039	0,003
15	stand andere - CUP stand andere	0,070	0,003
14	susp - CUP stand Epi	0,116	0,004
13	susp - CUP stand ZuGr	0,198	0,004
12	stand ZuGr - stand andere	0,219	0,004
11	stand Tons - stand andere	0,219	0,005
10	CUP stand Epi - CUP stand Tons	0,400	0,005
9	susp - CUP stand Tons	0,507	0,006
8	CUP stand ZuGr - CUP stand Tons	0,578	0,006
7	stand Epi - stand ZuGr	0,581	0,007
6	stand Epi - stand Tons	0,581	0,008
5	stand ZuGr - CUP stand andere	0,774	0,010
4	stand Tons - CUP stand andere	0,774	0,013
3	CUP stand Epi - CUP stand ZuGr	0,830	0,017
2	stand Epi - CUP stand andere	1,000	0,025

Tab. 32: Vergleiche zwischen den Biopsieregionen. Siehe Abkürzungsverzeichnis.

4.3.5 Zeitpunkt

Fast alle Kliniken bevorzugen das zweizeitige gegenüber dem einzeitigen Vorgehen. D. h. meistens wird nach Biopsieentnahme das pathohistologische Ergebnis abgewartet und erst dann ggf. eine Operation durchgeführt. Darüber hinaus verwendet die Mehrheit der Befragten die Endoskopie in der Nachsorge (Abb. 12).

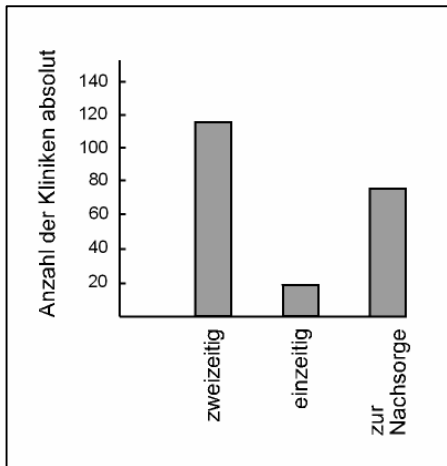


Abb. 12: Zeitpunkt der Endoskopie. Absolute Häufigkeiten mit Mehrfachnennungen.

Nach dem Chi²-Test ($p < 0,001$) lieferten auch alle Einzeltests signifikante Unterschiede (Tab. 32).

Rang	Kombination	P-Wert
3	einzeitig - zweizeitig	< 0,001
2	zweizeitig - zur Nachsorge	< 0,001
1	einzeitig - zur Nachsorge	0,006

Tab. 32: Vergleiche zwischen den Zeitpunkten der Endoskopie.

5 Diskussion

5.1 Mehrfachtumoren bei Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes

5.1.1 Methodenkritik

Ein retrospektives Design war für diese Teilstudie notwendig, weil die qualitativ hochwertigen (prospektiv erhobenen) Daten der Thüringer Tumorzentren verwendet werden sollten.

In die Studie sollten nur echte zusätzliche Tumoren eingeschlossen werden. Metastasen und Rezidive wurden ausgeschlossen. Ein späterer Vergleich zeigte, dass bei den 1215 Mehrfachtumoren mit CUP-Beteiligung 5 Rezidive belassen wurden. Die Erfahrung mit der Datenaufbereitung der zweiten Teilstudie legt nahe, dass weitere Rezidive übersehen wurden. Dort wurden 481 Tumoren nach genauerer Einsicht in die Krankenakten ausgeschlossen, 46 davon als vermutete oder gesicherte Rezidive. Eine Kontrolle aller Einträge im Tumorregister war nicht möglich. Letztlich könnte also die Anzahl der zusätzlichen Tumoren und damit der Sekundärtumoren etwas überschätzt worden sein.

Die Einteilung der Tumoren erfolgte in insgesamt 14 Gruppen. Dabei war es unvermeidlich, im Interesse einer sinnvollen Aufteilung hinsichtlich der Ätiologie und Region z. T. heterogene Entitäten zusammenzufassen. Dies betraf u. a. die Gruppen GIT a und Gyn. Dennoch verblieben für bestimmte Tumoren sehr geringe Häufigkeiten, z. B. für das Epipharynxkarzinom.

In der vorliegenden Studie interessierten in erster Linie die genannten Tumorkombinationen. Deshalb wurde darauf verzichtet, einen Index- oder Primärtumor zu identifizieren. Die Bezeichnung "Sekundärtumor" wurde vermieden. Dieses Vorgehen erhöhte die Häufigkeit der zusätzlichen Tumoren gegenüber einer gerichteten Betrachtung. Zusätzlich resultierten aus 5 Patienten mit jeweils 4 Tumoren 10 Kombinationen mehr als Tumoren vorlagen. Für die Fragestellung nach Tumorassoziationen erschien es gerechtfertigt, alle Einzeltumoren gleichwertig zu behandeln und dadurch die größtmögliche Zahl von Tumorkombinationen zu generieren. Eine gerichtete Betrachtungsweise oder eine Selektion von Zweifachtumoren hätte vielleicht die Vergleichbarkeit der Häufigkeitsan-

gaben mit einigen anderen Studien erleichtert, wäre aber für die Untersuchung der Tumorassoziationen nachteilig gewesen.

Die absoluten Häufigkeiten wurden anhand der Häufigkeit einer Tumorentität in der Gesamtpopulation in spezifische Häufigkeiten umgerechnet. Zufallsbefunde bei sehr seltenen Primärtumorlokalisationen dürften durch diese Korrektur überhöht worden sein. Dies war vielleicht bei einzelnen signifikanten Häufungen der Epipharynxkarzinome der Fall, bei denen Sekundärtumoren eigentlich eine Rarität sind. Dennoch war diese Umrechnung notwendig, um die Neigung eines Tumors zur Ausbildung zusätzlicher Tumoren zu ermitteln.

Die zeitliche Einteilung der Tumorereignisse in simultanes, synchrones und metachrones Auftreten wurde nach einem selten gebrauchten Schema durchgeführt (Atkins et al. 1984, Carr und Langdon 1989). Hierbei wurden simultane Sekundärtumoren nicht wie oft üblich als Teilmenge der synchronen verstanden. Die in der Einleitung dargestellte Einteilung erlaubt beide Interpretationen. Das hier angewendete Vorgehen erschien konsequenter und ermöglichte eine bessere Darstellung der Ergebnisse. Bei der Berechnung der zeitlichen Abfolge konnten nur 85% der Tumorkombinationen berücksichtigt werden. Falls das Diagnosedatum nicht bekannt war, konnte die Dauer zwischen den Tumoren nicht berechnet werden. Diese durch die Qualität der Tumorregisterdaten bedingte Einschränkung sollte jedoch nach dem Zufallsprinzip erfolgt sein und nichts an der grundsätzlichen zeitlichen Verteilung geändert haben. Die statistische Analyse musste hier ohne Doppelzählungen in der Gruppe CUP - EXT/CUP/OADT erfolgen. Ein Vergleich mit den vollständigen Daten zeigte, dass die Unterscheidung zwischen signifikanten und nicht signifikanten Vergleichen dieselbe blieb. Wenn man die zeitliche Reihenfolge der Tumoren auf Sekundärtumoren im eigentlichen Sinne überträgt, wurden möglicherweise gerade spätere Tumorereignisse durch den Verzicht auf eine gerichtete Betrachtungsweise etwas überhöht. Bei simultanen Tumoren spielt die Reihenfolge bekanntlich keine Rolle. Ein Vergleich mit der Literatur (Abschnitt 1.2.4, Tabelle 1) zeigt aber, dass der höhere Anteil später Ereignisse nicht allein dadurch die Methodik dieser Arbeit zu erklären ist.

Der größte Vorteil der Studie bestand im sehr großen Patientenkollektiv aus ganz Thüringen auf Basis von über 130000 erfassten Tumoren. Durch die lange

Beobachtungsdauer von 11 Jahren handelte es sich nicht um eine von kurzfristigen Einflüssen abhängige Momentaufnahme. Im Gegensatz zu den zahlreichen Panendoskopiestudien ermöglichten die Tumorregisterdaten, alle Körperregionen und Organsysteme gleichermaßen zu untersuchen. Der umfassende Zugriff auf die Patientendaten war die Grundlage für möglichst unvoreingenommene und somit repräsentative Ergebnisse. Die Auswertung erfolgte in einem schrittweisen und sehr genauen Vorgehen mit Bildung klar definierter Gruppen und Subgruppen sowie Kontrolle der ausgeschlossenen Einfachtumoren. Gegenüber den bisherigen Studien wurden nicht nur Häufigkeiten von Tumorkombinationen oder abstrakte Risiken angegeben. Die Berechnung spezifischer Häufigkeiten erlaubte, direkte Aussagen über die Neigung eines Tumors zur Bildung zusätzlicher Tumoren in Prozent zu gewinnen. Nebenbei wurde in dieser Studie die Assoziation von CUP mit Mehrfachtumoren untersucht, wozu bisher kaum Daten vorlagen.

5.1.2 Bewertung der Ergebnisse und Einordnung in bestehende Erkenntnisse

5.1.2.1 Häufigkeit zusätzlicher Tumoren

In der Häufigkeitsberechnung waren die zusätzlichen Tumoren nicht mit Sekundärtumoren gleichzusetzen. Wie bereits ausgeführt, sollte der Sekundärtumoranteil bei einer gerichteten Betrachtung mit Identifikation eines Primärtumors niedriger ausgefallen sein. Diese Berechnungen dienten nur zur orientierenden Einordnung und zum Vergleich zwischen den Regionen OADT, EXT und CUP.

Der Anteil der zusätzlichen Tumoren bei OADT-Tumoren betrug in der vorliegenden Studie etwas mehr als 13%. In einem ähnlichen Beobachtungszeitraum fanden sich in der Literatur (Tab. 1) Sekundärtumorhäufigkeiten von 9% bis 19% in Kinikdatenbankstudien (Schwartz et al. 1994, Leon et al. 1999, Vaamonde et al. 2003) und 11% bis 16% in Panendoskopiestudien (Atkins et al. 1984, Carr und Langdon et al. 1989). Bei externen Organtumoren und CUP wurden mit jeweils ca. 7% deutlich weniger zusätzliche Tumoren gefunden. Dieser Unterschied war nicht durch eine besondere Gewichtung des OADT zu

erklären, wie man es bei Panendoskopiestudien vermuten könnte, da die Tumorregisterdaten eine unvoreingenommene Datengrundlage bildeten. Bei CUP war dieser Befund mit der überwiegend geringen Überlebenszeit der Patienten vereinbar, die wenig Zeit zur Ausbildung zusätzlicher Tumoren lässt (Briasoulis und Pavlidis 1997). Letztlich bestätigt das Ergebnis die besondere Häufung zusätzlicher Tumoren bei OADT-Tumoren.

5.1.2.2 Assoziationen von Mehrfachtumoren

Die Beurteilung der Tumorkombinationen erfolgte ausschließlich auf der Ebene der spezifischen Häufigkeiten, da diese Aufschluss über die Neigung eines Tumors zur Bildung zusätzlicher Tumoren gaben.

Innerhalb des OADT war die Kombination Mesopharynx - Mundhöhle 14-mal signifikant häufiger als andere Kombinationen. Das war die mit Abstand häufigste Kombination. Bei 3,6% aller Mesopharynxkarzinome lag auch ein Mundhöhlenkarzinom vor. In der Summe der signifikant häufigeren Kombinationen waren aber Hypopharynx, Larynx und Mundhöhle noch häufiger mit einem OADT-Tumor assoziiert. Die drei letztgenannten Tumoren traten auch in der Metaanalyse von Haughey et al. häufig gemeinsam mit weiteren OADT-Tumoren auf (Haughey et al. 1992). Vaamonde et al. fanden einen signifikanten Zusammenhang von Mundhöhle und Larynx, der in der vorliegenden Arbeit nicht zu beobachten war (Vaamonde et al. 2003). Der ebenfalls signifikante Zusammenhang von Hypopharynx und Mesopharynx fand sich in der vorliegenden Arbeit wieder, wenn auch nicht an herausragender Stelle.

Tumorkombinationen innerhalb derselben Region waren in dieser Studie in Mundhöhle und Larynx besonders häufig. Leon et al. beobachteten dies auch bei Mundhöhle, Mesopharynx und Hypopharynx, obgleich nur auf der deskriptiven Ebene (Leon et al. 1999). Aktuelle SEER-Daten bestätigten einen solchen Zusammenhang bei Mundhöhle und Mesopharynx (Morris et al. 2011). Die besondere Häufung von Tumoren innerhalb des OADT ist bereits bekannt (Haughey et al. 1992, Leon et al. 1999, Morris et al. 2011).

Unter den Sekundärtumoren außerhalb des OADT fand sich die Kombination Larynx - Bronchien 40-mal häufiger als andere Kombinationen, was einem

Bronchialkarzinom bei 7,2% aller Larynxkarzinome entspricht. Dieser enge Zusammenhang wurde in der Literatur mehrfach beschrieben (Jones et al. 1995, Haughey et al. 1992) und ist als sog. respiratorische Achse bekannt (Leon et al. 1999). Insgesamt waren zusätzliche Tumoren der Bronchien von besonderer Bedeutung. In absteigender Reihenfolge fand man sie auch bei Hypopharynx-, Mesopharynx- und Mundhöhlentumoren.

Der Ösophagus war wesentlich seltener von zusätzlichen Tumoren betroffen als die Bronchien. In der vorliegenden Studie war nur die Kombination Hypopharynx - Ösophagus von größerer Bedeutung. Sie fand sich 11-mal signifikant häufiger als andere Kombinationen. Dieser Befund entspricht der sog. digestiven Achse (Leon et al. 1999).

In der Literatur zeigten alle größeren Panendoskopiestudien und Arbeiten auf Basis von Klinikdatenbanken dieselbe Reihenfolge von Ösophagus- und Bronchialtumoren (Vrabec 1979, Haughey et al. 1992, Leon et al. 1999). Nur eine kleinere prospektive Arbeit kam zu einem anderen Ergebnis. Hier wurde nahezu die Hälfte aller Sekundärtumoren im Ösophagus gefunden (McGuirt 1982). Die SEER-Daten sind in diesem Zusammenhang mit Vorsicht zu verwenden. Legt man das sog. Standard-Inzidenz-Verhältnis als Maß für die Stärke einer Assoziation zugrunde, ist der Zusammenhang OADT - Ösophagus stärker als der Zusammenhang OADT - Bronchien. Verwendet man aber das sog. zusätzliche absolute Risiko, zeigt sich wieder die o. g. Verteilung (Morris et al. 2011). Da die anderen Datenbankstudien und die Panendoskopiestudien oft auch sehr hohe Tumorzahlen und eine hohe Evidenz aufwiesen, wurde ihnen eine größere Bedeutung beigemessen. Interessanterweise fanden SEER-Studien in den gängigen Panendoskopiestudien (Rafferty und O'Dwyer 2001, Vaamonde et al. 2003, Hujala et al. 2005) und einem wichtigen Übersichtsartikel hierzu (Guardiola et al. 2006) keine Beachtung. Offensichtlich wurde eine praxisnähere Interpretation bevorzugt. An dieser Stelle sei erwähnt, dass die Umrechnung der absoluten Häufigkeiten bei den Tumorkombinationen in spezifische Häufigkeiten im Gegensatz zur Problematik der SEER-Studien keine Interpretationsschwierigkeiten mit sich bringt.

Weiterhin waren als zusätzliche Tumorregionen in absteigender Bedeutung der Gastrointestinaltrakt, die Niere mit Harnwegen und die Prostata zu nennen. In

ähnlicher Zusammensetzung, aber abgewandelter Reihenfolge fanden Atkins et al. 10% der Sekundärtumoren in der Prostata, 8% im Gastrointestinaltrakt, und 4% in der Mamma (Atkins et al. 1984). McGarry et al. entdeckten 19% der Sekundärtumoren im Urogenital- und 15% im Gastrointestinaltrakt (McGarry et al. 1992). Die Tumorbildung an diesen weiter entfernt liegenden Organen ist vielfach durch eine gemeinsame Ätiologie mit OADT-Tumoren begründet. Ebenso wie für Bronchien und Ösophagus ist für Niere und Harnwege, Zervix (unabhängig von HPV), Magen, Pankreas und Magen ein Kausalzusammenhang mit Tabakrauch nachgewiesen. Bei Kolon und Rektum besteht lediglich eine Assoziation, und bei der Prostata ist ein Zusammenhang fraglich (IARC 2004). Die Kombinationen Mundhöhle - Gastrointestinaltrakt trat 12-mal signifikant häufiger auf als andere Kombinationen. Das 7-mal signifikant häufigere Auftreten der Kombination Epipharynx - Gastrointestinaltrakt dürfte aber eher an der Verstärkung eines Zufallseffektes durch die Umrechnung der beiden Kombinationen in spezifische Häufigkeiten gelegen haben. Über die ebenfalls 7-mal signifikant häufigere Kombination Larynx - Prostata kann man nur Vermutungen anstellen. Man muss bedenken, dass das Prostatakarzinom in höherem Alter sehr häufig auftritt, was aber noch nicht den Zusammenhang mit Larynxkarzinomen erklärt. Es besteht der Verdacht, dass das Prostatakarzinom bei Rauchern aggressiver ist (Kenfield et al. 2011), so dass es dann vielleicht häufiger diagnostiziert wird.

Bei den zusätzlichen Tumoren im Zusammenhang mit CUP führte die Umrechnung in spezifische Häufigkeiten zu einer stärkeren Gewichtung des OADT. Ein enger Zusammenhang ist bekannt, zumal sich eine Subgruppe des CUP als zervikale plattenepithelial differenzierte Metastase manifestiert. Der Primärtumor wurde hierbei nachhinein oft im OADT entdeckt (Weber et al. 2001). Insgesamt fanden sich bei CUP aber nur sehr wenige zusätzliche Tumoren und dabei ohne statistische Signifikanz. Als Ursache hierfür kann man die Seltenheit eines CUP und das kurze Überleben der Patienten ansehen.

5.1.2.3 Zeitlicher Verlauf der Tumorereignisse

Der zeitliche Abstand zweier Tumorereignisse zeigte im 11-jährigen Beobachtungszeitraum einen exponentiellen Abfall der Häufigkeiten. Ein ähnlicher

Verlauf wurde in einer älteren Arbeit beobachtet (Moertel 1961). Der Abfall der Häufigkeiten ist maßgeblich durch die begrenzte Überlebenszeit bei Patienten mit einem OADT-Tumor zu erklären.

Insgesamt konnte man in dieser Teilstudie aber einen relativ hohen Anteil später Tumoreignisse nachweisen, besonders bei der Kombination OADT - EXT/CUP. Auch wenn die Ergebnisse nur eingeschränkt auf eigentliche Sekundärtumoren übertragbar sind, findet sich diese Verteilung doch in den meisten Panendoskopiestudien (Abschnitt 1.2.4, Tabelle 1) wieder. Das unterstreicht die Bedeutung der Nachsorge bei OADT-Tumoren auch außerhalb des OADT.

Zum Zeitpunkt simultan war die Kombination OADT - OADT überproportional häufig vertreten, signifikant jedoch nur gegenüber der Kombination CUP - EXT/CUP/OADT. 53% der simultanen und 17% der metachronen Tumoren entfielen auf die Kombination OADT - OADT. Diese Gewichtung war bei Hujala et al. noch ausgeprägter mit 75% simultanen und 10% metachronen Sekundärtumoren (Hujala et al. 2005). In einer anderen Arbeit war die Verteilung ausgeglichener mit 78% simultanen sowie synchronen und 67% metachronen Sekundärtumoren bei der Kombination OADT - OADT (Vaamonde et al. 2003).

5.2 Bedeutung der Panendoskopie für Diagnostik und Therapie

5.2.1 Methodenkritik

Die zweite Teilstudie basierte auf dem Datensatz der ersten Teilstudie. Damit wurden sowohl das retrospektive Design als auch die hohe Qualität der zugrunde liegenden Daten übernommen. Die Daten wurden schrittweise eingegrenzt und für weitergehende Fragestellungen verwendet. Aus praktischen Gründen wurde der Beobachtungszeitraum auf 6 Jahre begrenzt. Aufgrund der relativ niedrigen Sekundärtumoranzahl waren bei dieser Teilstudie nur selten statistische Tests möglich. Die meisten Ergebnisse wurden auf der deskriptiven Ebene bewertet. Auch ohne Begrenzung des Beobachtungszeitraums hätte sich daran wohl nur wenig geändert.

Von 719 Primärtumoren des OADT bzw. CUP von Patienten aus Jena wurden gut zwei Drittel aus verschiedenen Gründen weggelassen. Ein Anteil waren Tumoren, die in der MKG-Chirurgie oder in anderen Fachdisziplinen behandelt

wurden. Ein Einschluss dieser Patienten hätte jedoch die Verteilung der zu untersuchenden Tumoren verfälscht. Es war anzunehmen, dass durch diese Eingrenzung auch nahezu alle CUPs, die nicht in den HNO-Bereich fielen, weggelassen wurden. Somit dürften hier im Gegensatz zur ersten Teilstudie ausschließlich zervikale CUPs eingeschlossen worden sein. Es fand sich eine Diskrepanz von Tumorregister und Archiv der HNO-Klinik. Das zeigte sich an 46 erst in der zweiten Teilstudie entdeckten Rezidiven und 17 im Tumorregister fehlenden Tumoren.

Zur Größeneinschätzung der Tumoren ist folgendes zu bedenken: Bei 83 von 234 Primärtumoren und bei 8 von 13 Sekundärtumoren fehlten Angaben zur klinischen, endoskopischen oder pathohistologischen T-Wert-Einschätzung komplett. Somit war zu den Sekundärtumoren keine repräsentative Aussage möglich. Von den verwendeten T-Werten waren einige nicht explizit in den Patientenakten benannt. Sie mussten erst aus der Beschreibung und ggf. aus Skizzen rekonstruiert werden (Primärtumoren: 111-mal T klin, 51-mal T endo, 12-mal T patho; Sekundärtumoren: 4-mal T klin, 4-mal T endo, 3-mal T patho). Die Qualität der Dokumentation war offensichtlich behandlerabhängig, während die Daten durch dieselbe Person rekonstruiert wurden. Ferner könnte die endoskopische Einschätzung voreingenommen erfolgt sein, falls zuvor eine Bildgebung durchgeführt wurde. In dieser Studie erfolgte zwar eine Bestandsaufnahme über Art und Zeitpunkt der Schnittbildgebung. Aufgrund der heterogenen Anwendung war aber keine Aussage über die Bedeutung der Bildgebung möglich. Es ist anzunehmen, dass die Bildgebung heutzutage häufiger und mit einer höheren Qualität als früher angewendet wird und somit zunehmend in Konkurrenz zur Endoskopie tritt. Aussagen zur PET waren auf Basis dieser Studie nicht möglich.

Eine Besonderheit dieser Studie ist, dass die Bedeutung der Panendoskopie auf Diagnostik und Therapie anhand verschiedener Fragestellungen schrittweise untersucht und abschließend quantifiziert wurde. Neben den alleinigen Häufigkeitsangaben zählten hierzu die Größeneinschätzung von Primär- und Sekundärtumoren sowie Nebenbefunde und Komplikationen.

5.2.2 Bewertung der Ergebnisse und Einordnung in bestehende Erkenntnisse

5.2.2.1 Häufigkeit simultaner Sekundärtumoren

Bei 12 von 234 Patienten mit einem OADT-Tumor wurden insgesamt 13 simultane Sekundärtumoren gefunden. Der Anteil der Sekundärtumoren betrug damit 5,6%. Die verwendete Sekundärtumordefinition nach den Warren-Gates-Kriterien entsprach dem üblichen Vorgehen. Die modifizierten Warren-Gates-Kriterien nach Hong, die bei derselben Histologie einen Abstand von 2 cm zwischen beiden Tumoren fordern (Hong et al. 1990), wurden nicht angewendet. Es ist fraglich, ob diese Modifikation überhaupt der komplexen Anatomie des OADT gerecht wird.

Der gefundene Sekundärtumoranteil lag im Vergleich mit der Literatur im unteren bis mittleren Bereich (Tab. 1), reicht aber nicht an einige prospektive Panendoskopiestudien mit knapp 20% (McGuirt 1982) oder knapp 10% (Leipzig et al. 1985, Parker und Hill 1988, Dammer et al. 1999) heran. Auch in PET-Studien wurden mit knapp 10% bis 20% deutlich mehr Sekundärtumoren gefunden (Stockel et al. 1999, Strobel et al. 2009). In der vorliegenden Arbeit wurde bei mehr als 50% der Patienten auf eine Schnittbildgebung verzichtet, weshalb man darin eine Ursache für die relativ geringe Sekundärtumorzahl sehen könnte. Diese Überlegung widerspricht aber den Befunden bei einigen älteren Studien, die ohne CT, aber mit Panendoskopie sehr viele Sekundärtumoren fanden. In der vorliegenden Studie wurde die Endoskopie ebenfalls sehr konsequent angewendet. Bei 187 von 234 Patienten mit OADT-Primärtumor erfolgte eine klassische Panendoskopie im Sinne einer Tripleendoskopie und bei 37 Patienten v. a. mit Larynxkarzinomen eine Mikrolaryngoskopie.

Fast alle Sekundärtumoren lagen im OADT, dabei nur in der Achse Mesopharynx, Hypopharynx und Larynx mit besonderem Gewicht auf dem Hypopharynx. Nur ein Sekundärtumor fand sich außerhalb des OADT, nämlich in den Bronchien. Diese Verteilung ähnelt einer anderen Panendoskopiestudie, in der alle 7 simultanen Sekundärtumoren im OADT lagen (Dammer et al. 1999). Man findet eine Vielzahl von Studien unterschiedlicher Kategorien, die über Sekundärtumoren im OADT oder außerhalb des OADT berichteten. In der vorliegenden Studie

war aufgrund der geringen Sekundärtumoranzahl, besonders gegenüber der ersten Teilstudie, keine statistische Analyse möglich.

5.2.2.2 Diagnose der Primärtumoren

Viele Primärtumoren liegen in einer Region, die nur endoskopisch erkennbar ist. Deshalb sollte es selbstverständlich sein, dass die Endoskopie nicht nur für die Sekundärtumorsuche, sondern auch für die Diagnose des Primärtumors wichtig ist. Dieser Aspekt wurde nur in wenigen Studien und dann auch nur beiläufig erwähnt (Atkins et al.1984, Skinner und Timon 2000).

In dieser Arbeit wurden 14 Primärtumoren (7%) nicht klinisch, sondern nur endoskopisch erkannt. Bei einem dieser Primärtumoren lagen ein MRT und ein CT vor, bei 12 fehlte eine Schnittbildgebung und bei einem Primärtumor war die Bildgebung unklar. Es ist anzunehmen, dass die Rate der allein endoskopisch erkannten Primärtumoren bei breiterer Anwendung der Schnittbildgebung geringer ausgefallen wäre. Jedoch muss man berücksichtigen, dass manche der klinisch nicht erkannten Primärtumoren mit einer durchschnittlichen Größe von $T = 2,1$ auch durch Bildgebung nicht sicher zu erkennen gewesen wären.

10 Primärtumoren (4%) wurden allein histologisch diagnostiziert. Es ist davon auszugehen, dass bei 8 dieser Primärtumoren (3%) die Biopsie nur endoskopisch erfolgen konnte. Ob hier durch weitere Bildgebung mehr Tumoren unabhängig von der Endoskopie gefunden worden wären, ist bei einer durchschnittlichen Tumorgöße von $T = 1,6$ fraglich.

Ein Vergleich der Größeneinschätzung eines Primärtumors konnte nur erfolgen, wenn alle drei T-Werte vorlagen (klinisch, endoskopisch und histopathologisch). Erwartungsgemäß lag T endo näher an T patho als T klin. Bei 36 Primärtumoren bewirkte die Endoskopie eine Verbesserung und bei 5 Primärtumoren eine Verschlechterung der Größeneinschätzung. Signifikante Unterschiede fanden sich jedoch nur bei Mesopharynx und Larynx. Die Diskrepanz zwischen T klin und T endo war vielleicht durch die komplexe Anatomie und die schlechten Einsehbarkeit dieser Regionen bedingt. Die sehr geringe Zahl an Epipharynx-tumoren erlaubte keine sinnvolle Bewertung. Alle Vergleiche zwischen den Primärtumorregionen innerhalb eines Untersuchungsverfahrens blieben ohne

signifikante Unterschiede. Dennoch war die klinische Größeneinschätzung im Mesopharynx am weitesten von den anderen Regionen entfernt, besonders gegenüber dem Larynx. Als Ursache hierfür kommt in Frage, dass gerade Tonsillenkarcinome manchmal klinisch schlecht einzuschätzen sind. Es sind keine anderen Studien bekannt, in denen die Größeneinschätzung des Primärtumors quantifiziert wurde.

5.2.2.3 Diagnose simultaner Sekundärtumoren

7 von 13 simultanen Sekundärtumoren entzogen sich der klinischen Diagnostik. Von diesen 7 Tumoren waren 6 endoskopisch zu sehen, einer wurde jedoch zuvor schon radiologisch erkannt. Ein Bronchialkarzinom wurde nur radiologisch gesehen. Somit wurden 5 Sekundärtumoren endoskopisch entdeckt (2,1%). Da 2 dieser Sekundärtumoren später auch mittels MRT bzw. CT gesehen wurden, fiel die Bedeutung der Endoskopie noch geringer aus. Folglich war die Endoskopie nur bei 3 Sekundärtumoren entscheidend (1,28%). Ein T1-Hypopharynxkarzinom wurde im MRT nicht erkannt. Bei zwei anderen Tumoren, einem T1-Mesopharynxkarzinom und einem T4-Hypopharynxkarzinom, lag keine Schnittbildgebung vor. Durch eine konsequente Bildgebung vor der Endoskopie wäre das T4-Hypopharynxkarzinom mit Sicherheit erkannt worden. Letztlich wären höchstens zwei T1-Tumoren allein endoskopisch erkannt worden (0,85%). Hierfür hätte eine einfache Pharyngoskopie ausgereicht. Die aufwendigeren Verfahren der Ösophagoskopie und Bronchoskopie wären hier nicht notwendig gewesen. Der Sekundärtumor der Bronchien wurde sowieso nicht endoskopisch entdeckt, was auf seine periphere Lage zurückzuführen sein dürfte.

Demgegenüber konnte McGuirt bei 100 Patienten 11 von 16 simultanen Sekundärtumoren allein endoskopisch erkennen, die meisten davon im Ösophagus (McGuirt 1982). Skinner und Timon fanden bei 83 Patienten je 2 Primär- und Sekundärtumoren der Bronchien. Diese waren jedoch alle im konventionellen Röntgen des Thorax zu erkennen (Skinner und Timon 2000). Man muss bedenken, dass ältere Studien mangels umfassender Schnittbildgebung für einen Vergleich oft ungeeignet sind. In einer neueren Studie untersuchten Guardiola et al. 487 Patienten mit OADT-Tumor und unauffälligem CT-Thorax durch Panendoskopie. Sie fanden 5 simultane Bronchialkarzinome und 10

simultane Ösophaguskarzinome, letztere gehäuft bei einem Primärtumor im Hypopharynx. Sie schlossen daraus, dass die Panendoskopie bei normalem CT-Thorax fragwürdig ist. Lediglich bei einem Hypopharynxkarzinom sei eine routinemäßige Ösophagoskopie sinnvoll (Guardiola et al. 2004). In den meisten anderen Panendoskopiestudien fand sich keine Aussage darüber, wie viele Tumoren allein endoskopisch gefunden wurden. In den datenbankbasierten Studien wurden die verwendeten Untersuchungsverfahren oft nicht klar benannt.

Neben der Erkennung eines Sekundärtumors ist es hilfreich, seine Größe richtig erfassen zu können. Auch hier lag die endoskopische Einschätzung erwartungsgemäß näher am Referenzwert T patho als die klinische Einschätzung. Bei keinem Sekundärtumor wurde die Größeneinschätzung durch Endoskopie verschlechtert. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse war durch die sehr geringe Zahl verwertbarer Sekundärtumoren deutlich eingeschränkt. In der Literatur fanden sich nur selten Angaben zur Größeneinschätzung von Sekundärtumoren, sei es als metrische Angaben (Stockel et al. 1999) oder als T-Werte (Dhooge et al. 1996, Rafferty und O'Dwyer 2001).

5.2.2.4 Nebenbefunde

Die Nebenbefunde der Endoskopie ließen sich im wesentlichen folgenden Gruppen zuordnen: Schleimhautveränderungen und -auflagerungen, Zysten, Reinkeödem, Entzündungen und Nasenseptumveränderungen.

21 von 31 Nebenbefunden wurden wahrscheinlich allein endoskopisch erkannt. Es handelte sich überwiegend um harmlose Befunde. Nach den festgelegten Kriterien war aber bei 6 Befunden Therapierelevanz anzunehmen. Der Schweregrad dieser Nebenbefunde war gegenüber der Tumorerkrankung fast immer zu vernachlässigen. Bei 2 Schleimhautveränderungen wurde Malignität histologisch ausgeschlossen, bei 3 anderen bestand kein Verdacht. Bei den 4 Zysten zeigte sich kein Hinweis auf besondere Beschwerden; wahrscheinlich handelte es sich um weitgehend asymptomatische Zufallsbefunde. Die 4 Reinkeödeme waren wohl überwiegend tumorbedingt. Es bestand kein Hinweis auf notfallmäßigen Handlungsbedarf. Bei den entzündlichen Zuständen und Schleimhaut-

belägen wurde ebenfalls kein dringlicher Therapiebedarf dokumentiert. Ein Fortdauern dieser Befunde kann aber durchaus zu Komplikationen führen, bei Refluxösophagitis u. a. zur Entstehung eines Ösophaguskarzinoms und je nach Ursache zu einer Ulkuskrankheit. Bei den beiden akuten Entzündungssituation der Bronchien mit putrider Sekretion kann man das Risiko einer manifesten Pneumonie nicht auszuschließen. Auch bei harmlos erscheinenden Situationen sollte man bedenken, dass gerade Tumorpatienten oft in ihrer Kompensationsfähigkeit eingeschränkt sind. In den üblichen Panendoskopiestudien fanden sich keine Angaben zu Nebenbefunden.

5.2.2.5 Komplikationen

Bei 7 Patienten wurden Komplikationen dokumentiert. Dazu zählten 4 Frontzahntraumata, 3 davon mit parodontaler Vorschädigung. Eine oberflächliche Gefäßläsion, die problemlos koaguliert werden konnte, wurde wahrscheinlich nur der Vollständigkeit halber genannt. Bei einer diffusen Blutung aus einem Hypopharynxkarzinom beim Ösophagoskopieversuch war eine therapeutische Konsequenz nicht auszuschließen, wie z. B. eine verzögerte und nur schwer zu kontrollierende Blutung in den oberen Luft- und Speisewegen. Eine Dislokation des Tubus mit vorübergehendem Sättigungsabfall beim Wechsel Jet-ITN wurde sofort behoben. Dies hätte auch bei einer späteren endoskopischen Tumorooperation passieren können und ist nicht speziell der Endoskopie als Diagnostikverfahren zuzuschreiben. Größere Komplikationen wie eine Ösophagusperforation wurden nicht beobachtet.

Das Spektrum der Komplikationen mit überwiegend Blutungen, Atemwegsprobleme und Zahnschäden findet sich auch in der Literatur wieder (Atkins et al. 1984, Leipzig et al. 1985, Skinner und Timon 2000). Berücksichtigt man die Vielzahl der Panendoskopiestudien, relativiert sich die Bedeutung der Komplikationen.

5.2.2.6 Gesamtbeeinflussung von Diagnostik und Therapie

Diese Zusammenstellung sollte die gewonnenen Erkenntnisse der vorherigen Untersuchungen über Erkennung und Größeneinschätzung von Primär- und

Sekundärtumoren sowie Nebenbefunde und Komplikationen bündeln. Bei den meisten Untersuchungen waren keine statistischen Tests möglich. Vielmehr wurden die Verbesserungen bzw. Verschlechterungen von Diagnostik und Therapie überwiegend auf deskriptiver Ebene aufsummiert und bezogen auf die Anzahl der Endoskopien, was auch der Anzahl der Primärtumoren/Patienten entsprach, dargestellt.

Nach den festgelegten Kriterien war im Durchschnitt bei ca. 35% der Endoskopien eine Verbesserung der Diagnostik und bei ca. 13% der Endoskopien eine Verbesserung der Therapie anzunehmen. Dem standen bei ca. 5% der Endoskopien eine Verschlechterung der Diagnostik und bei ca. 3% eine Verschlechterung der Therapie gegenüber.

Wie in den Einzelabschnitten erwähnt, ist der Stellenwert der einzelnen Untersuchungen unterschiedlich. Die Tumorerkennung - ja oder nein - ist sowohl beim Primärtumor als auch beim Sekundärtumor von grundlegender Bedeutung. Therapierelevanz war daraus leicht abzuleiten. Bei der Größeneinschätzung war eine Therapierelevanz nicht ohne weiteres zu beurteilen. Bei den Primärtumoren zeigten nur die beiden Einzelvergleiche für Mesopharynx und Larynx signifikante Unterschiede zwischen der klinischen und der endoskopischen Größeneinschätzung. Bei den Sekundärtumoren erübrigte sich eine statistische Analyse komplett. Zusätzlich wurden Nebenbefunde und Komplikationen in die Gesamtrechnung mit einbezogen. Die Entscheidung über Diagnostik- und Therapierelevanz wurde sorgfältig im Einzelfall getroffen.

Nur vereinzelt waren in Panendoskopiестudien Aussagen zur Therapierelevanz von Sekundärtumoren zu finden. In einer prospektiven Arbeit wurden bei 16 von 100 Patienten 18 simultane Sekundärtumoren gefunden. Bei 7 dieser Patienten wurde als Folge der Endoskopie die Behandlung des Index Tumors geändert oder eine zusätzliche Behandlung durchgeführt (McGuirt 1982). Die hier vorgestellte Zusammenfassung geht über die verbreitete Angabe von Sekundärtumorhäufigkeiten hinaus. Sie quantifizierte die Bedeutung der Panendoskopie anhand mehrerer Einzelschritte. Ein ähnlich umfassendes Vorgehen wie in der vorliegenden Studie ist aus der Literatur bisher nicht bekannt.

5.3 Praxis der Panendoskopie an deutschen HNO-Kliniken

5.3.1 Methodenkritik

Die Datengewinnung erfolgte anonym als Fragebogen an alle 159 deutschen HNO-Kliniken. Dabei konnten 40 von 159 Kliniken nicht in die Auswertung einbezogen werden. Die Datenerhebung erlaubte keine Aussagen über die Anwendung der Panendoskopie an MKG-Kliniken, die auch oft Patienten mit OADT-Tumoren behandeln. Ferner ging es bei dieser Teilstudie allein um eine Bestandaufnahme der gängigen Praxis. Bewertungen waren nur anhand der Literatur und der ersten beiden Teilstudien möglich.

Dennoch bot diese Studie erstmals eine systematische Befragung aller deutschen HNO-Kliniken zur Praxis der Tumorendoskopie mit umfassenden Fragestellungen. Nahezu 70% der Fragebögen konnten ausgewertet werden, was eine hohe Repräsentativität der Ergebnisse sicherte. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu bedenken, dass im Fragebogen anstelle von "Panendoskopie" der allgemeine Begriff "Tumorendoskopie" verwendet wurde. Zudem wurde in erster Linie nach dem Einsatz beim Staging und nur nebenbei nach der Nachsorge gefragt.

5.3.2 Bewertung der Ergebnisse und Einordnung in bestehende Erkenntnisse

5.3.2.1 Tumoren

Bei fast allen Tumoren des OADT wird die Indikation zur Tumorendoskopie gestellt. Bei Nase und Nasennebenhöhlen ist dies nur in knapp 70% der Fall, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Dieser Befund passt zur geringeren Sekundärtumorhäufigkeit von Tumoren dieser Region. Interessanterweise führen knapp 95% der Befragten auch beim Epipharynxkarzinom eine Endoskopie durch, obwohl hierbei aufgrund anderer Ätiologie seltener mit Sekundärtumoren zu rechnen ist (Vasef et al. 1997). Eine mögliche Ursache ist der Einsatz der Endoskopie zur Einschätzung des Primärtumors. Der Begriff "Tumorendoskopie" im Fragebogen war schließlich nicht zwingend als Panendoskopie im Sinne einer Tripleendoskopie zu verstehen.

5.3.2.2 Regionen

Im Hinblick auf die Regionen der Tumorendoskopie waren ebenfalls Nase und Nasennebenhöhlen unterrepräsentiert, hier aber signifikant. Die Gründe sind wohl dieselben wie oben genannt. Die Bronchoskopie wird seltener angewendet, während die Ösophagoskopie erstaunlicherweise an fast allen Kliniken zur Tumorendoskopie zählt. Wie in den ersten beiden Teilstudien dargestellt, finden sich in der Literatur sehr unterschiedliche Ergebnisse zum Nutzen der Panendoskopie. In einem Übersichtsartikel wurde die die Bronchoskopie noch mehr in Frage gestellt als die Ösophagoskopie (Guardiola et al. 2006). Während McGuirt die Ösophagoskopie als den produktivsten Teil der Panendoskopie bezeichnete (McGuirt 1982), wird in Tabelle 1 der Einleitung ersichtlich, dass vielfach mehr Sekundärtumoren in den Bronchien als im Ösophagus gefunden wurden. Der Epipharynx wird ebenfalls häufig in die Endoskopie eingeschlossen. Das kann am geringen Mehraufwand dieses Untersuchungsteils liegen.

5.3.2.3 Technik

Als Endoskopietechnik werden ausschließlich die starre Ösophagoskopie und mehrheitlich die starre Bronchoskopie eingesetzt, jeweils signifikant häufiger als die flexible Technik. Dieses Ergebnis entspricht einer typischen Panendoskopie in Narkose. Der höhere Anteil der flexiblen Technik bei der Bronchoskopie gegenüber der Ösophagoskopie überrascht nicht. Die bessere Übersicht der flexiblen Technik, häufig in Verbindung mit der Videoendoskopie, macht sich gerade in der Peripherie des Bronchialbaums bezahlt. Die plattenepithelial differenzierten Sekundärtumoren des Ösophagus sind im Gegensatz zu den Adenokarzinomen eher in den beiden oberen Dritteln anzutreffen. Hier bietet die starre Technik nicht zuletzt eine bessere Sicht als die flexible, was die Verteilung der Antworten erklären könnte.

Die aktuellen HNO-Leitlinien stufen inzwischen die flexible Technik bei der Bronchoskopie zum Staging und zur Probeentnahme sowie bei der Ösophagoskopie im Rahmen der Panendoskopie als gleichwertig ein (Schmidt et al. 2010a, b). Die Tatsache, dass die befragten Kliniken bei der Tumorendoskopie vor allem die starre Technik einsetzen, lässt sich vielleicht wie folgt erklären:

Der Fragebogen bezog sich in erster Linie auf das initiale Staging und nur am Rande auf die Nachsorge. In den Leitlinien wird dahingehend nicht klar differenziert. Grundsätzlich bietet die starre Technik proximal eine bessere Übersicht und erlaubt größere Biopsien, was auch der Untersuchung des Primärtumors zugute kommt. Die schwierigere Technik und die erforderliche Narkose bei der starren Endoskopie dürften beim üblicherweise stationär durchgeführten initialen Staging weniger ins Gewicht fallen. Die langjährige Erfahrung der HNO-Kliniken in der starren Endoskopie und die operative und anästhesiologische Infrastruktur bieten gute Voraussetzungen für diese Technik.

5.3.2.4 Biopsieregionen

Als Ort der Biopsieentnahme bei bekanntem OADT-Tumor gaben alle Kliniken suspekten Stellen an. Standardisierte Entnahmen an anderen Stellen wurden kaum genannt. Das entspricht dem in der Literatur üblichen Vorgehen (Dammer et al. 1999). Bei CUP nehmen die meisten Kliniken auch standardisierte Biopsien an Epipharynx, Zungengrund oder Tonsillen, was sich auch in der Literatur wiederfindet (Weber et al. 2001). Vereinzelt wurden weitere Biopsieregionen genannt wie z. B. der Sinus piriformis (Mendenhall et al. 2001). Es ist bekannt, dass bei Patienten mit initialem Verdacht auf CUP oft an diesen Stellen okkulte Karzinome vorliegen, die erst durch Biopsie gesichert werden (Weber et al. 2010). Die genannten Vorgehensweisen waren signifikant häufiger als die alternativen Antwortmöglichkeiten.

5.3.2.5 Zeitpunkt

Fast alle Kliniken führen die Endoskopie zweizeitig durch, d. h. das definitive histologische Ergebnis wird vor der OP abgewartet. Angesichts der immensen therapeutischen Konsequenz bei einem OADT-Tumor ist dieses Vorgehen nachvollziehbar. Das einzeitige Vorgehen, also eine Biopsie unmittelbar vor der Tumoroperation, wurde am seltensten genannt. Es eignet sich für kleinere Tumoreingriffe wie z. B. Exzisionsbiopsien bei kleinen Larynxtumoren mit zusätzlicher Endoskopie. Immerhin fast 80% der Befragten verwenden die Tumorendoskopie zur Nachsorge. Es liegt nahe, dass dies zusätzlich und nicht

alternativ zur Endoskopie beim initialen Staging erfolgt. Hierbei wird offensichtlich dem konstanten Risiko eines Sekundärtumors nach einem OADT-Tumor Rechnung getragen (Cooper et al. 1989, Sturgis und Miller 1995, Leon et al. 1999), das nicht wie das Rezidivrisiko nach 5 Jahren vernachlässigt werden kann (Goncales-Garcia et al. 2008, Li et al. 2009). Über den Umfang der Nachsorge wurde in den erwähnten Panendoskopiестudien nur wenig berichtet (Tab. 1). In keiner dieser Studien wurde die Endoskopie routinemäßig in der Nachsorge angewendet. Dagegen stellte eine Übersichtsarbeit ein komplexes Flussdiagramm zur Nachsorge bei OADT-Tumoren vor. Neben regelmäßigen klinischen, bildgebenden und laborchemischen Untersuchungen wurden regelmäßige Endoskopien nach 8, 12, 21 und 33 Monaten empfohlen, beim Epipharynxkarzinom bereits nach 4 Monaten. Der Umfang der Endoskopie wurde nicht genauer benannt (Manikantan et al. 2009).

6 Schlussfolgerungen

6.1 Mehrfachtumoren bei Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes

Bei Tumoren des OADT werden überdurchschnittlich häufig Mehrfachtumoren gefunden. Die zusätzlichen Tumoren können sowohl im OADT als auch in externen Organen liegen. Dabei folgt die Verteilung der Tumoren entsprechend der gemeinsamen Ätiologie den sog. Schluck- und Rauchstraßen. Mehrfachtumoren innerhalb des OADT betreffen nahezu gleichermaßen Hypopharynx, Larynx, Mundhöhle und Mesopharynx. Zusätzliche Tumoren außerhalb des OADT sind besonders häufig in den Bronchien und hierbei oft in Kombination mit Larynxkarzinomen zu finden. Weiterhin sind Gastrointestinaltrakt und Niere sowie Harnwege und Ösophagus beteiligt. Der zeitliche Ablauf der Tumoren verdeutlicht, dass man nicht nur beim initialen Staging, sondern noch mehr bei der Nachsorge mit zusätzlichen Tumoren rechnen sollte. Mehrfachtumoren im Zusammenhang mit CUP spielen kaum eine Rolle.

6.2 Bedeutung der Panendoskopie für Diagnostik und Therapie

Von den simultanen Sekundärtumoren bei OADT-Tumoren werden nur wenige allein durch Endoskopie erkannt. Bei konsequenter Schnittbildgebung reduziert sich dieser Anteil weiter. Die Bedeutung der Endoskopie ist also, wenn man sie nur auf die Erkennung simultaner Sekundärtumoren reduziert, erheblich begrenzt. Darüber hinaus kann die Endoskopie auch an anderer Stelle relevante Informationen für Diagnostik und Therapie liefern: Manche Primärtumoren lassen sich allein endoskopisch erkennen, einzelne davon indirekt über endoskopisch gewonnene Biopsien. Schließt man letztere Tumoren mit ein, lässt sich nahezu jeder Tumor - mit Ausnahme z. B. peripherer Bronchialkarzinome - durch die Endoskopie finden. Die Größeneinschätzung von Primär- und Sekundärtumoren wird ebenfalls durch die Endoskopie verbessert. Eine weitere Rolle spielt die Endoskopie in der Entdeckung von Nebenbefunden, die aber nur selten therapierelevant sind. Schwere Komplikationen infolge der Endoskopie sind zu vernachlässigen. In der Summe kann man bei ca. einem Drittel der

Endoskopien von einer Verbesserung der Diagnostik ausgehen. Eine Verbesserung der Therapie ist seltener anzunehmen, wobei diese Arbeit darüber nur Annahmen erlaubt. Eine geringfügige Verschlechterung der Größeneinschätzung gegenüber der klinischen Untersuchung ist im Einzelfall möglich.

Die Panendoskopie hat sich in dieser Arbeit als ein geeignetes Mittel zum initialen Staging von OADT-Tumoren bestätigt. Da zur Probeentnahme und ggf. Austastung beim Staging üblicherweise sowieso eine Vollnarkose notwendig ist und weil viele Regionen des OADT nur endoskopisch zugänglich sind, ist die Tumorendoskopie als medizinisch und ökonomisch vertretbar anzusehen.

Fragt man nach dem nötigen Umfang der Endoskopie, könnte auf Basis dieser Teilstudie der Nutzen der Bronchoskopie und Ösophagoskopie bezweifelt werden. Dennoch ist zu beachten, dass ein komplettes Staging des Aerodigestivtraktes erst mit einer Panendoskopie im Sinne einer Tripleendoskopie möglich ist. Die Erfahrungen der ersten Teilstudie haben bestätigt, dass Sekundärtumoren der Bronchien und z. T. auch des Ösophagus keine Rarität sind. Angesichts der schlechten Prognose dieser Tumoren, ist eine komplette Panendoskopie zur Früherkennung unabhängig von Überlegungen zur Sekundärtumorhäufigkeit und Kosteffektivität grundsätzlich in Erwägung zu ziehen.

6.3 Praxis der Panendoskopie an deutschen HNO-Kliniken

Die Praxis der Tumorendoskopie an deutschen HNO-Kliniken zeigt ein konsequentes Vorgehen. Üblicherweise wird eine starre Tripleendoskopie durchgeführt. Neben dem Staging wird die Endoskopie in erheblichem Maße auch zur Nachsorge eingesetzt, was der Erkennung metachroner Sekundärtumoren zugute kommt. Damit scheint ein in der Literatur kontrovers diskutiertes Untersuchungsverfahren an deutschen HNO-Kliniken trotz aller Kostendiskussionen eine sehr breite Anwendung zu finden. Zur Praxis an MKG-Kliniken wurden keine Daten erhoben. Eine einheitliche Leitlinie zur Diagnostik beim initialen Staging und zur Nachsorge von OADT-Tumoren ist wünschenswert, damit die Tumorendoskopie über Klinik- und Fachgrenzen hinaus angewendet werden kann.

7 Literatur- und Quellenverzeichnis

7.1 Zeitschriften

Atkins JP Jr., Keane WM, Young KA, Rowe LD (1984). Value of panendoscopy in determination of second primary cancer. A study of 451 cases of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol* 110:533-534.

Awada A, de Castro G Jr. (2009). Head and neck cancer emerging strategies: advances and new challenges. *Curr Opin Oncol* 21:191-193.

Begg CB, Zhang ZF, Sun M, Herr HW, Schantz SP (1995). Methodology for evaluating the incidence of second primary cancers with application to smoking-related cancers from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Am J Epidemiol* 142:653-665.

Benninger MS, Shariff A, Blazoff K (2001). Symptom-directed selective endoscopy: long-term efficacy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127:770-773.

Benninger MS, Enrique RR, Nichols RD (1993). Symptom-directed selective endoscopy and cost containment for evaluation of head neck cancer. *Head Neck* 15:532-536.

Briasoulis E, Pavlidis N (1997). Cancer of Unknown Primary Origin. *Oncologist* 2:142-152.

Carr RJ, Langdon JD (1989). Multiple primaries in mouth cancer - the price of success. *Br J Oral Maxillofac Surg* 27:394-399.

Choy AT, van Hasselt CA, Chisholm EM, Williams SR, King WW, Li AK (1992). Multiple primary cancers in Hong Kong Chinese patients with squamous cell cancer of the head or neck. *Cancer* 70:815-820.

Chuang SC, Scelo G, Tonita JM, Tamaro S, Jonasson JG, Kliewer EV, Hemminki K, Weiderpass E, Pukkala E, Tracey E, Friis S, Pompe-Kirn V, Brewster DH, Martos C, Chia KS, Boffetta P, Brennan P, Hashibe M (2008). Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer* 123:2390-2396.

Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, Tupchong L, Brady LW, Leibel SA, Laramore GE, Marcial VA, Davis LW, Cox JD, et al. (1989). Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:449-456.

Craig DM, Triedman LJ (1986). Four primary malignant neoplasms in a single patient. *J Surg Oncol* 32:8-10.

Curado MP, Hashibe M (2009). Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 21:194-200.

Dammer R, Bonkowski V, Kutz R, Friesenecker J, Schüsselbauer T (1999). Die Früherkennung von Mehrfachtumoren bei der Primärdiagnostik oraler Karzinome mit Hilfe der Panendoskopie. *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie* 3:61-66.

Davidson J, Gilbert R, Irish J, Witterick I, Brown D, Birt D, Freeman J, Gullane P (2000). The role of panendoscopy in the management of mucosal head and neck malignancy-a prospective evaluation. *Head Neck* 22:449-454.

Debevec L (2009). Second primary lung cancer or double cancer of the aerodigestive tract? *Lung Cancer* 65:255.

Deleyiannis FW, Weymuller EA Jr., Garcia I, Potosky AL (1997). Geographic variation in the utilization of esophagoscopy and bronchoscopy in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 123:1203-1210.

Deleyiannis FW, Weymuller EA Jr. (1998). Screening patients with head and neck cancer for esophageal cancer: a lack of adequate data. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124:933.

Dhooge IJ, De Vos M, Van Cauwenberge PB (1998). Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer: results of a prospective study and future perspectives. *Laryngoscope* 108:250-256.

Dhooge IJ, De Vos M, Albers FW, Van Cauwenberge PB (1996). Panendoscopy as a screening procedure for simultaneous primary tumors in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 253:319-324.

Escher A, Piotet E, Waridel F, Iggo R, Monnier P (2009). p53 Mutation in histologically normal mucosa of the aero-digestive tract is not a marker of increased risk for second primary carcinoma in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 266:547-551.

Ghosh SK, Roland NJ, Kumar A, Tandon S, Lancaster JL, Jackson SR, Jones A, Lewis Jones H, Hanlon R, Jones TM (2009). Detection of synchronous lung tumors in patients presenting with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 31:1563-1570.

González-García R, Naval-Gías L, Román-Romero L, Sastre-Pérez J, Rodríguez-Campo FJ (2009). Local recurrences and second primary tumors from squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analytic study of 500 patients. *Head Neck* 31:1168-1180.

Guardiola E, Chaigneau L, Villanueva C, Pivot X (2006). Is there still a role for triple endoscopy as part of staging for head and neck cancer? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 14:85-88.

Guardiola E, Pivot X, Dassonville O, Poissonnet G, Marcy PY, Otto J, Poudenx M, Francois E, Bensadoun RJ, Thyss A, Demard F, Schneider M (2004). Is routine triple endoscopy for head and neck carcinoma patients necessary in light of a negative chest computed tomography scan? *Cancer* 101:2028-2033.

Ha PK, Califano JA (2003). The molecular biology of mucosal field cancerization of the head and neck. *Crit Rev Oral Biol Med* 14:363-369.

Haerle SK, Strobel K, Hany TF, Sidler D, Stoeckli SJ (2010). (18)F-FDG-PET/CT versus panendoscopy for the detection of synchronous second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 32:319-325.

Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J (1992). Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101:105-112.

Hong WK, Lippman SM, Itri LM, Karp DD, Lee JS, Byers RM, Schantz SP, Kramer AM, Lotan R, Peters LJ, et al. (1990). Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 323:795-801.

Hordijk GJ, de Jong JM (1983). Synchronous and metachronous tumours in patients with head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 97:619-621.

Horiuchi M, Makuuchi H, Machimura T, Tamura Y, Sakai M (1998). Survival benefit of screening for early esophageal carcinoma in head and neck cancer patients. *Dig Endosc* 10 110-115.

Hujala K, Sipilä J, Grenman R (2005). Panendoscopy and synchronous second primary tumors in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 262:17-20.

Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR (1995). Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 75:1343-1353.

Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E (2011). Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA* 305(24):2548-2555.

Kerawala CJ, Bisase B, Lee J (2009). Panendoscopy and simultaneous primary tumours in patients presenting with early carcinoma of the mobile tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg* 47:363-365.

Kesting MR, Robitzky L, Al-Benna S, Steintraesser L, Baurecht H, Wolff KD, Hölzle F, Nieberler M, Mücke T, Loeffelbein DJ (2009). Bronchoscopy screening in primary oral squamous cell carcinoma: a 10-year experience. *Br J Oral Maxillofac Surg* 47:279-283.

Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N (2007). Leitlinie FDG-PET/CT in der Onkologie. *Nuklearmedizin* 46:291-301.

Krespi YP, Wurster CF, Ossoff RH, Sisson GA (1983). Four separate and simultaneous pharyngolaryngeal squamous cell carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 91:704-708.

Lee P, de Bree R, Brox HA, Leemans CR, Postmus PE, Sutedja TG (2008). Primary lung cancer after treatment of head and neck cancer without lymph node metastasis: is there a role for autofluorescence bronchoscopy? *Lung Cancer* 62:309-315.

Leipzig B, Zellmer JE, Klug D (1985). The role of endoscopy in evaluating patients with head and neck cancer. A multi-institutional prospective study. *Arch Otolaryngol* 111:589-594.

León X, Quer M, Diez S, Orús C, López-Pousa A, Burgués J (1999). Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 21:204-210.

Li F, Sturgis EM, Zafereo ME, Liu Z, Wang LE, Wei Q, Li G (2009). p73 G4C14-to-A4T14 polymorphism and risk of second primary malignancy after index squamous cell carcinoma of head and neck. *Int J Cancer* 125:2660-2665.

Lin K, Patel SG, Chu PY, Matsuo JM, Singh B, Wong RJ, Kraus DH, Shaha AR, Shah JP, Boyle JO (2005). Second primary malignancy of the aerodigestive tract in patients treated for cancer of the oral cavity and larynx. *Head Neck* 27:1042-1048.

Manikantan K, Khode S, Dwivedi RC, Palav R, Nutting CM, Rhys-Evans P, Harrington KJ, Kazi R (2009). Making sense of post-treatment surveillance in head and neck cancer: when and what of follow-up. *Cancer Treat Rev* 35:744-753.

McGarry GW, Mackenzie K, Periasamy P, McGurk F, Gatehouse S (1992). Multiple primary malignant tumours in patients with head and neck cancer: the implications for follow-up. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 17:558-562.

McGuirt WF (1982). Panendoscopy as a screening examination for simultaneous primary tumors in head and neck cancer: a prospective sequential study and review of the literature. *Laryngoscope* 92:569-576.

Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH (1961). Multiple primary malignant neoplasms. I. Introduction and presentation of data. *Cancer* 14:221-230.

Morris LG, Sikora AG, Hayes RB, Patel SG, Ganly I (2011). Anatomic sites at elevated risk of second primary cancer after an index head and neck cancer. *Cancer Causes Control* 22:671-679.

Murakami S, Hashimoto T, Noguchi T, Hazamada S, Uchida Y, Suzuki M, Yanagisawa S (1999). The utility of endoscopic screening for patients with esophageal or head and neck cancer. *Dis Esophagus* 12:186-190.

Narayana A, Vaughan AT, Fisher SG, Reddy SP (1998). Second primary tumors in laryngeal cancer: results of long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:557-562.

Neben K, Hübner G, Folprecht G, Jäger D, Krämer A (2008). Metastases in the Absence of a Primary Tumor: Advances in the Diagnosis and Treatment of CUP Syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 105:733- 740.

Parker JT, Hill JH (1988). Panendoscopy in screening for synchronous primary malignancies. *Laryngoscope* 98:147-149.

Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA (2003). Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 39:1990-2005.

Rafferty MA, O'Dwyer TP (2001). Secondary primary malignancies in head and neck squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol* 115:988-991.

Rennemo E, Zätterström U, Boysen M (2008). Impact of second primary tumors on survival in head and neck cancer: an analysis of 2,063 cases. *Laryngoscope* 118:1350-1356.

Rodriguez-Bruno K, Ali MJ, Wang SJ (2011). Role of panendoscopy to identify synchronous second primary malignancies in patients with oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 33:949-953.

Schmidt H, Hörmann K, Stasche N (2010a). HNO-Leitlinie Tracheo-Bronchoskopie. ENT-Recommendations for Tracheobronchoscopy *Laryngo-Rhino-Otol* 89:473-476.

Schmidt H, Hörmann K, Stasche N (2010b). HNO-Leitlinie Ösophagoskopie ENT-Recommendations for Esophagoscopy *Laryngo-Rhino-Otol* 89:540-543.

Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN, Touboul E, De Vataire F, Andolenko P, Lacau-Saint-Guily J, Laugier A, Schlienger M (1994). Synchronous and meta-chronous head and neck carcinomas. *Cancer* 74:1933-1938.

Shaha A, Hoover E, Marti J, Krespi Y (1988). Is routine triple endoscopy cost-effective in head and neck cancer? *Am J Surg* 155:750-753.

Skinner LJ, Timon CI (2000). Panendoscopy and bronchial washings: role and efficacy in detection of simultaneous primary head and neck cancers. *J Laryngol Otol* 114:690-693.

Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W (1953). Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 6:963-968.

Sloutweg P (2000). Book review of the Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Upper Aerodigestive Tract and Ear. Mills SE, Gaffey MJ, Frierson HF. J Clin Pathol 53:723-724.

Soreide JA, Viste A (2011). Esophageal perforation: diagnostic work-up and clinical decision-making in the first 24 hours. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 19:66.

Stokkel MP, Moons KG, ten Broek FW, van Rijk PP, Hordijk GJ (1999). 18F-fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography as a procedure for detecting simultaneous primary tumors in cases of head and neck cancer. Cancer 86:2370-2377.

Strobel K, Haerle SK, Stoeckli SJ, Schrank M, Soyka JD, Veit-Haibach P, Hany TF (2009). Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) - detection of synchronous primaries with (18)F-FDG-PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 36:919-927.

Sturgis EM, Miller RH (1995). Second primary malignancies in the head and neck cancer patient. Ann Otol Rhinol Laryngol 104:946-954.

Vaamonde P, Martin C, del Rio M, LaBella T (2003). Second primary malignancies in patients with cancer of the head and neck. Otolaryngol Head Neck Surg 129:65-70.

Vasef MA, Ferlito A, Weiss LM (1997). Nasopharyngeal carcinoma, with emphasis on its relationship to Epstein-Barr virus. Ann Otol Rhinol Laryngol 106:348-356.

Vrabec DP (1979). Multiple primary malignancies of the upper aerodigestive system. Ann Otol Rhinol Laryngol. 88:846-854.

Warren S, Gates O (1932). Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and a statistical study. Am J. Cancer 16:1358-1414

Weber A, Schmoz S, Bootz F (2001). CUP (carcinoma of unknown primary). syndrome in head and neck: clinic, diagnostic, and therapy. *Onkologie* 24:38-43.

Zhang Y, Sturgis EM, Huang Z, Zafereo ME, Wei Q, Li G (2012). Genetic variants of the p53 and p73 genes jointly increase risk of second primary malignancies in patients after index squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 118:485-492.

7.2 Bücher und Sonstiges

American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.
<http://www.entnet.org/Practice/clinicalPracticeguidelines.cfm>, zugegriffen
30.08.2010

Billroth T und von Winiwarter A (1889). Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie in 51 Vorlesungen: Ein Handbuch für Studierende und Ärzte, Verlag Georg Reimer, Berlin.

International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon, France (2004). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoking and involuntary smoking. Volume 83.

Wittekind Ch, Wagner G, Hrsg (1997). UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York.

Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F, Hrsg. (2002). UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York.

8 Anhang

8.1 Weitere Abbildungen und Tabellen

Patienten	gesamt	männlich	weiblich
Anzahl	83766	40024	43742
Alter* in Jahren			
Durchschnitt	64,54	65,73	63,46
Median	66,00	66,00	65,00
Spanne	0 - 103	0 - 103	2 - 101
Standardabw.	12,20	10,11	13,74

*A-Tab. 1: Patienten mit Einfachtumoren. * Berechnung des Alters aufgrund fehlenden Aufnahmedatums ohne 148 Tumoren (68 weiblich, 80 männlich).*

Patienten	gesamt	männlich	weiblich
Anzahl	5129	2577	2552
Alter* in Jahren			
Durchschnitt	67,71	69,60	65,74
Median	69,00	70,00	67,00
Spanne	19 - 100	29 - 97	19 - 100
Standardabw.	10,58	8,25	12,25
Tumoranzahl			
6	1	1	0
5	3	1	2
4	32	23	9
3	428	229	199
2	4665	2323	2341

*A-Tab. 2: Patienten mit weggelassenen Mehrfachtumoren. Zu den weggelassenen Mehrfachtumoren ohne OADT- und CUP-Beteiligung gehörige Patienten, * Berechnung des Alters aufgrund fehlenden Aufnahmedatums ohne 728 Tumoren (404 weiblich, 324 männlich).*

Einfachtumoren	gesamt	männlich	weiblich
Anzahl je Region			
gesamt	83766	40024	43742
OADT	3467	2847	620
1 Mundhöhle	1166	853	313
2 Mesopharynx	919	747	172
3 Hypopharynx	412	364	48
4 Larynx	866	801	65
5 Epipharynx	104	82	22
EXT	78863	36433	42430
1 Bronchien	9468	7644	1824
2 Ösophagus	951	811	140
3 GIT	18042	9809	8233
4 GIT a	3900	1966	1934
5 Niere-Harnwege	10208	6701	3507
6 Gyn	8974	-	8974
7 Mamma	17931	113	17818
8 Prostata	9389	9389	-
CUP	1436	744	692

A-Tab. 3: Alle Einfachtumoren. Differenziert nach den drei Gruppen OADT, CUP und EXT.

Mehrfachtm. weg	gesamt	männlich	weiblich
Anzahl je Region			
OADT gesamt	-	-	-
1 Mundhöhle	-	-	-
2 Mesopharynx	-	-	-
3 Hypopharynx	-	-	-
4 Larynx	-	-	-
5 Epipharynx	-	-	-
EXT	10763	5436	5327
1 Bronchien	836	680	156
2 Ösophagus	76	57	19
3 GIT	2344	1385	959
4 GIT a	274	152	122
5 Niere-HW	2563	1948	615
6 Gyn	995	-	995
7 Mamma	2475	14	2461
8 Prostata	1200	1200	-
i CUP	-	-	-

A-Tab. 4: Weggelassene Mehrfachtumoren ohne OADT- und CUP-Beteiligung.

Patienten	gesamt	männlich	weiblich
Anzahl	471	346	125
Alter* in Jahren			
Durchschnitt	63,09	61,22	68,06
Median	63,00	61,00	70,50
Spanne	20-91	20-91	22-91
Standardabw.	12,38	11,33	13,78
Tumoranzahl			
4 x	1	1	0
3 x	0	0	0
2 x	7	6	1
1 x	463	339	124

*A-Tab. 5: Ausgeschlossene Patienten der Panendoskopiestudie. Übersicht über Anzahl, Geschlecht und Alter der ausgeschlossenen Patienten (mit Primärtumor und CUP). *Alter bei initialem Staging bezogen auf Diagnosezeitpunkt und einzeln für jedes Tumoreignis, einmal durch Alter bei Aufnahme ersetzt, da Diagnosezeitpunkt fehlte.*

Mehrfachtm. weg	gesamt	männlich	weiblich
Anzahl je Region			
gesamt	481	355	126
OADT			
1 Mundhöhle	218	125	66
2 Mesopharynx	59	52	7
3 Hypopharynx	26	24	2
4 Larynx	36	36	0
5 Epipharynx	6	6	0
EXT			
1 Bronchien	-	-	-
2 Ösophagus	-	-	-
3 GIT	-	-	-
4 GIT a	-	-	-
5 Niere-HW	-	-	-
6 Gyn	-	-	-
7 Mamma	-	-	-
8 Prostata	-	-	-
CUP	136	85	51

A-Tab. 6: Übersicht über die 481 ausgeschlossenen Tumoren.



Universitätsklinikum Jena

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
 Institut für Phoniatrie und Pädaudiologie
 Direktor: Prof. Dr. med. O. Guntinas-Lichius

HNO Universitätsklinik Jena, Lessingstr. 2, D 07743 Jena

Dr. M. Muster
 Klinik für HNO-Heilkunde
 Musterklinik
 Musterstraße 1
 11111 Musterstadt

HNO-Klinik

Lessingstr. 2, D 07743 Jena
 Tel.: 03641 935127; Fax: 03641 935129
 E-Mail: jeanette.brendel@med.uni-jena.de
 Internet: www.hno.uniklinikum-jena.de

Phoniatrie und Pädaudiologie

Stoystraße 3, D-07743 Jena
 Tel: 03641-935431, Fax: 03641-935432
 E-Mail: freia.zachau@med.uni-jena.de

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Im Rahmen einer Dissertation zum Staging bei Kopf-Hals-Malignomen sammeln wir Informationen über den derzeitigen Stellenwert der **Tumorendoskopie** in Deutschland.

Diesem Schreiben liegt ein anonymer Fragebogen bei. Wir bitten Sie oder einen Ihrer Mitarbeiter, sich **5 Minuten** Zeit zu nehmen, um diesen Bogen auszufüllen. Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen per **Fax** an die Nummer: 03641-935129

Wir bedanken uns im Voraus herzlich für Ihre Mitarbeit und verbleiben

mit freundlichen kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. O. Guntinas-Lichius
 Direktor der Klinik

Priv.-Doz. Dr. med. C. Wittekindt
 Oberarzt

Dr. med. dent. Cand. med. J.J. Linke
 Doktorand

• Allgemeine Sprechstunde

Sprechstunde Poliklinik
 Mo - Fr: 08:00 - 11:00 Uhr
 Tel.: 03641 - 935108
 Fax: 03641 - 936057

Sprechstunde Phoniatrie
 Mo - Fr: 08:00 - 11:00 Uhr
 Tel.: 03641 - 935433
 Fax: 03641 - 935445

Privat- und Ohrsprechstunde
 Di: 8:00 - 11:30 Uhr
 Tel.: 03641 - 935127
 Fax: 03641 - 935129

• Fachsprechstunden

Akupunktur
 Do: 13:00 - 15:00 Uhr
 Tel.: 03641 - 935108

Allergiesprechstunde
 Fr: 13:00 - 15:00 Uhr
 Tel.: 03641 - 935108

Botulinumtoxin und
 Elektrophysiologie
 Fr: 11:00 - 13:00 Uhr
 Tel.: 03641 - 935108

Funktionell-ästhetische
 Chirurgie
 Do: 13:00 - 15:00 Uhr
 Tel.: 03641 - 935108

Otöneurologie
 Mi: 11:00 - 14:00 Uhr
 Tel.: 03641 - 935116

Riech- und Schmeckstörungen
 Di: 12:00 - 14:00 Uhr
 Tel.: 03641 - 935116

Schlafbezogene
 Atemstörungen
 Di: 12:00 - 15:30 Uhr
 Tel.: 03641 - 935108

Tumorsprechstunde
 Mo: 8:00 - 13:00 Uhr
 Tel.: 03641 - 935108

Zertifiziert nach
 DIN EN ISO 9001:2000

Seite 1 von 2

Körperschaft des öffentlichen Rechts und Teilkörperschaft der Friedrich-Schiller-Universität Jena
 Bachstraße 18, 07743 Jena
 Telefon: 03641 9300; Internet: www.uniklinikum-jena.de

Verwaltungsratsvorsitzender:
 Medizinischer Vorstand:
 Wissenschaftlicher Vorstand:
 Kaufmännischer Vorstand:

Prof. Dr. Walter Bauer-Walbnegg
 Prof. Dr. Klaus Hoffken
 Prof. Dr. Klaus Benndorf
 Rudolf Kruse

Bankverbindung:
 Sparkasse Jena
 BLZ: 830 530 30
 Kto.: 221
 Steuernummer:
 151/14402978

Steuernummer:
 151/14402978

A-Abb. 1a: Fragebogen Panendoskopie - Anschreiben an alle deutschen HNO-Kliniken.



Fax-Antwort für die HNO Jena: Tel. 03641-935129

Fragebogen Tumorendoskopie

1 Bei welchen Tumoren führen Sie üblicherweise eine Tumorendoskopie durch?

(Mehrfachnennungen möglich)

- Mundhöhlen-Ca (ggf. Kommentar:) _____
- Mesopharynx-Ca (ggf. Kommentar:) _____
- Hypopharynx-Ca (ggf. Kommentar:) _____
- Larynx-Ca (ggf. Kommentar:) _____
- Epipharynx-Ca (ggf. Kommentar:) _____
- Nasen- und NNH-Ca (ggf. Kommentar:) _____
- CUP (ggf. Kommentar:) _____
- üblicherweise keine Tumorendoskopie, weil... (bitte angeben)

2 Welche Regionen gehören bei Ihnen üblicherweise zur Tumorendoskopie?

(Mehrfachnennungen möglich)

- Nase und Nasennebenhöhlen
- Epipharynx
- Mesopharynx
- Hypopharynx
- Larynx
- Ösophagus
- Bronchien

3 Mit welcher Technik führen Sie die Tumorendoskopie üblicherweise durch?

(Mehrfachnennungen möglich)

- starre Ösophagoskopie
- flexible Ösophagoskopie
- starre Tracheobronchoskopie
- flexible Tracheobronchoskopie

4 Wo entnehmen Sie üblicherweise Biopsien?

(Mehrfachnennungen möglich)

- an suspekten Stellen
- standardisiert an bestimmten Stellen (bitte ankreuzen):
 - Epipharynx
 - Zungengrund
 - Tonsille
 - andere
- bei CUP standardisiert an bestimmten Stellen (bitte ankreuzen):
 - Epipharynx
 - Zungengrund
 - Tonsille
 - andere

5 Wann führen Sie die Tumorendoskopie üblicherweise durch?

(Mehrfachnennungen möglich)

- zweizeitig, histologisches Ergebnis wird abgewartet, dann Tumoroperation oder andere Therapie
- einzeitig, also unmittelbar in einem Eingriff vor der Tumoroperation
- zur Nachsorge

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

A-Abb. 1b: Fragebogen zur Panendoskopie als Faxantwort.

Tabellen der P-Werte der Binomialtests von Kap. 3.1.5.3,
A-Binomial-Tab. 1-6:

Gemeinsame Legende:

Rang: *Ergibt sich aus der Sortierung der P-Werte in aufsteigender Reihenfolge für die Bonferroni-Holm-Korrektur*

Kombination: *Kombinationen von jeweils zwei Tumorkombinationen.
mh = Mundhöhle, mes = Mesopharynx, hyp = Hypopharynx,
Lar = Larynx, Epi = Epipharynx.*

P-Wert: *P-Werte der paarweisen Binomialtests zum Vergleich zweier Kombinationen*

Sign. korr.: *Korrigiertes Signifikanzniveau gemäß Bonferroni-Holm*

Markierungen: *dunkelgraugrau = signifikante Vergleich
hellgrau = führende (häufigere) Kombination*

Ansonsten siehe Abkürzungsverzeichnis

A-Binomial-Tab. 1: OADT - OADT absolut.

OADT-OADT absolut (Teil 1/2)				
Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
95	mh-mes	lar-epi	0,00000	0,00053
94	mh-mes	hyp-epi	0,00000	0,00053
93	mh-mes	mes-epi	0,00000	0,00054
92	mh-mes	mh-epi	0,00000	0,00054
91	mh-mes	epi-epi	0,00000	0,00055
90	mh-mes	hyp-hyp	0,00000	0,00056
89	mh-mh	lar-epi	0,00000	0,00056
88	mh-mh	hyp-epi	0,00000	0,00057
87	mh-mh	mes-epi	0,00000	0,00057
86	mh-mh	mh-epi	0,00000	0,00058
85	lar-lar	lar-epi	0,00000	0,00059
84	hyp-epi	lar-lar	0,00000	0,00060
83	mes-epi	lar-lar	0,00000	0,00060
82	mh-epi	lar-lar	0,00000	0,00061
81	mh-mh	epi-epi	0,00000	0,00062
80	mh-mes	mes-mes	0,00001	0,00063
79	lar-lar	epi-epi	0,00001	0,00063
78	mh-lar	lar-epi	0,00003	0,00064
77	mh-lar	hyp-epi	0,00003	0,00065
76	mh-lar	mes-epi	0,00003	0,00066
75	mh-lar	mh-epi	0,00003	0,00067
74	mh-mes	hyp-lar	0,00010	0,00068
73	mh-mes	mes-hyp	0,00010	0,00068
72	mh-mh	hyp-hyp	0,00018	0,00069
71	mh-mes	mh-hypo	0,00022	0,00070
70	mes-lar	lar-epi	0,00024	0,00071
69	mes-lar	hyp-epi	0,00024	0,00072
68	mes-lar	mes-epi	0,00024	0,00074
67	mh-epi	mes-lar	0,00024	0,00075
66	mh-lar	epi-epi	0,00027	0,00076
65	hyp-hyp	lar-lar	0,00053	0,00077
64	mh-mes	mes-lar	0,00094	0,00078
63	mh-hypo	lar-epi	0,00098	0,00079
62	mh-hypo	hyp-epi	0,00098	0,00081
61	mh-hypo	mes-epi	0,00098	0,00082
60	mh-hypo	mh-epi	0,00098	0,00083
59	mes-lar	epi-epi	0,00183	0,00085
58	hyp-lar	lar-epi	0,00195	0,00086
57	mes-hyp	lar-epi	0,00195	0,00088
56	hyp-lar	hyp-epi	0,00195	0,00089
55	mes-hyp	hyp-epi	0,00195	0,00091
54	mes-epi	hyp-lar	0,00195	0,00093
53	mh-epi	hyp-lar	0,00195	0,00094
52	mes-hyp	mes-epi	0,00195	0,00096
51	mh-epi	mes-hyp	0,00195	0,00098
50	mh-mh	mes-mes	0,00333	0,00100
49	mh-mes	mh-lar	0,00549	0,00102
48	mh-hypo	epi-epi	0,00635	0,00104
47	mes-mes	lar-lar	0,00813	0,00106
46	hyp-lar	epi-epi	0,01172	0,00109

OADT-OADT absolut (Teil 2/2)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
45	mes-hyp	epi-epi	0,01172	0,00111
44	mh-lar	hyp-hyp	0,01182	0,00114
43	mes-mes	lar-epi	0,01563	0,00116
42	mes-mes	hyp-epi	0,01563	0,00119
41	mes-mes	mes-epi	0,01563	0,00122
40	mh-epi	mes-mes	0,01563	0,00125
39	mh-mh	mes-hyp	0,02431	0,00128
38	mh-mh	hyp-lar	0,02431	0,00132
37	mh-mh	mh-hypo	0,04096	0,00135
36	hyp-lar	lar-lar	0,05010	0,00139
35	mes-hyp	lar-lar	0,05010	0,00143
34	mh-mes	lar-lar	0,06744	0,00147
33	mes-mes	epi-epi	0,07031	0,00152
32	mh-hypo	lar-lar	0,08014	0,00156
31	mh-lar	mes-mes	0,09314	0,00161
30	mh-mh	mes-lar	0,09887	0,00167
29	mh-hypo	hyp-hyp	0,11847	0,00172
28	mh-mh	mh-mes	0,12373	0,00179
27	hyp-hyp	lar-epi	0,12500	0,00185
26	hyp-hyp	hyp-epi	0,12500	0,00192
25	mes-epi	hyp-hyp	0,12500	0,00200
24	mh-epi	hyp-hyp	0,12500	0,00208
23	mes-lar	lar-lar	0,17547	0,00217
22	mes-hyp	hyp-hyp	0,17957	0,00227
21	hyp-hyp	hyp-lar	0,17957	0,00238
20	mes-lar	hyp-hyp	0,23529	0,00250
19	mes-mes	mes-lar	0,26318	0,00263
18	mh-mh	mh-lar	0,26819	0,00278
17	mh-lar	hyp-lar	0,32694	0,00294
16	mh-lar	mes-hyp	0,32694	0,00313
15	hyp-hyp	epi-epi	0,37500	0,00333
14	mh-lar	lar-lar	0,41769	0,00357
13	mh-hypo	mh-lar	0,44207	0,00385
12	mh-hypo	mes-mes	0,48068	0,00417
11	mes-mes	hyp-hyp	0,54883	0,00455
10	mes-mes	hyp-lar	0,62906	0,00500
9	mes-mes	mes-hyp	0,62906	0,00556
8	mes-hyp	mes-lar	0,67764	0,00625
7	mes-lar	hyp-lar	0,67764	0,00714
6	mh-lar	mes-lar	0,71107	0,00833
5	mh-hypo	mes-lar	0,83882	0,01000
4	mh-mh	lar-lar	0,88300	0,01250
3	mes-hyp	hyp-lar	1,00000	0,01667
2	mh-hypo	hyp-lar	1,00000	0,02500
1	mh-hypo	mes-hyp	1,00000	0,05000

A-Binomial-Tab. 2: OADT - OADT spezifisch.

OADT-OADT spezifisch (Teil 1/6)				
Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
272	mes-mh	epi-lar	0,00000	0,00018
271	mes-mh	epi-hyp	0,00000	0,00018
270	mes-mh	epi-mes	0,00000	0,00019
269	mes-mh	epi-mh	0,00000	0,00019
268	mes-mh	lar-epi	0,00000	0,00019
267	mes-mh	hyp-epi	0,00000	0,00019
266	mes-mh	mes-epi	0,00000	0,00019
265	mh-epi	mes-mh	0,00000	0,00019
264	mh-mes	epi-lar	0,00000	0,00019
263	mh-mes	epi-hyp	0,00000	0,00019
262	mh-mes	epi-mes	0,00000	0,00019
261	mh-mes	epi-mh	0,00000	0,00019
260	mh-mes	lar-epi	0,00000	0,00019
259	mh-mes	hyp-epi	0,00000	0,00019
258	mh-mes	mes-epi	0,00000	0,00019
257	mh-mes	mh-epi	0,00000	0,00019
256	hyp-mh	epi-lar	0,00000	0,00020
255	hyp-mh	epi-hyp	0,00000	0,00020
254	hyp-mh	epi-mes	0,00000	0,00020
253	hyp-mh	epi-mh	0,00000	0,00020
252	hyp-mh	lar-epi	0,00000	0,00020
251	hyp-mh	hyp-epi	0,00000	0,00020
250	mes-epi	hyp-mh	0,00000	0,00020
249	mh-epi	hyp-mh	0,00000	0,00020
248	lar-lar	epi-lar	0,00000	0,00020
247	lar-lar	epi-hyp	0,00000	0,00020
246	lar-lar	epi-mes	0,00000	0,00020
245	lar-lar	epi-mh	0,00000	0,00020
244	lar-lar	lar-epi	0,00000	0,00020
243	hyp-epi	lar-lar	0,00000	0,00021
242	mes-epi	lar-lar	0,00000	0,00021
241	mh-epi	lar-lar	0,00000	0,00021
240	hyp-lar	epi-lar	0,00000	0,00021
239	hyp-mes	epi-lar	0,00000	0,00021
238	hyp-lar	epi-hyp	0,00000	0,00021
237	hyp-mes	epi-hyp	0,00000	0,00021
236	hyp-lar	epi-mes	0,00000	0,00021
235	hyp-mes	epi-mes	0,00000	0,00021
234	hyp-lar	epi-mh	0,00000	0,00021
233	hyp-mes	epi-mh	0,00000	0,00021
232	hyp-lar	lar-epi	0,00000	0,00022
231	hyp-mes	lar-epi	0,00000	0,00022
230	hyp-lar	hyp-epi	0,00000	0,00022
229	hyp-mes	hyp-epi	0,00000	0,00022
228	mes-epi	hyp-lar	0,00000	0,00022
227	mh-epi	hyp-lar	0,00000	0,00022
226	mes-epi	hyp-mes	0,00000	0,00022
225	mh-epi	hyp-mes	0,00000	0,00022
224	mes-mh	mes-mes	0,00001	0,00022
223	mh-mh	epi-lar	0,00002	0,00022

OADT-OADT spezifisch (Teil 2/6)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
222	mh-mh	epi-hyp	0,00002	0,00023
221	mh-mh	epi-mes	0,00002	0,00023
220	mh-mh	epi-mh	0,00002	0,00023
219	mh-mh	lar-epi	0,00002	0,00023
218	mh-mh	hyp-epi	0,00002	0,00023
217	mh-mh	mes-epi	0,00002	0,00023
216	mh-mh	mh-epi	0,00002	0,00023
215	mes-mh	hyp-hyp	0,00003	0,00023
214	mh-hypo	mes-mh	0,00003	0,00023
213	lar-mh	epi-lar	0,00006	0,00023
212	lar-mh	epi-hyp	0,00006	0,00024
211	lar-mh	epi-mes	0,00006	0,00024
210	lar-mh	epi-mh	0,00006	0,00024
209	lar-mh	lar-epi	0,00006	0,00024
208	hyp-epi	lar-mh	0,00006	0,00024
207	mes-epi	lar-mh	0,00006	0,00024
206	mh-epi	lar-mh	0,00006	0,00024
205	mes-mh	epi-epi	0,00007	0,00024
204	mes-mh	lar-hyp	0,00007	0,00025
203	mes-mh	mes-hyp	0,00007	0,00025
200	lar-mes	epi-mes	0,00024	0,00025
199	lar-mes	epi-mh	0,00024	0,00025
198	lar-mes	lar-epi	0,00024	0,00025
197	hyp-epi	lar-mes	0,00024	0,00025
196	mes-epi	lar-mes	0,00024	0,00026
195	mh-epi	lar-mes	0,00024	0,00026
202	lar-mes	epi-lar	0,00024	0,00025
201	lar-mes	epi-hyp	0,00024	0,00025
194	mes-lar	epi-lar	0,00049	0,00026
193	mh-lar	epi-lar	0,00049	0,00026
192	mes-lar	epi-hyp	0,00049	0,00026
191	mh-lar	epi-hyp	0,00049	0,00026
190	mes-lar	epi-mes	0,00049	0,00026
189	mh-lar	epi-mes	0,00049	0,00026
188	mes-lar	epi-mh	0,00049	0,00027
187	mh-lar	epi-mh	0,00049	0,00027
186	mes-lar	lar-epi	0,00049	0,00027
185	mh-lar	lar-epi	0,00049	0,00027
184	mes-lar	hyp-epi	0,00049	0,00027
183	mh-lar	hyp-epi	0,00049	0,00027
182	mes-lar	mes-epi	0,00049	0,00027
181	mh-lar	mes-epi	0,00049	0,00028
180	mh-epi	mes-lar	0,00049	0,00028
179	mh-lar	mh-epi	0,00049	0,00028
178	mes-mh	mes-lar	0,00072	0,00028
177	mh-lar	mes-mh	0,00072	0,00028
176	mh-mes	mes-mes	0,00082	0,00028
175	mes-mh	lar-mes	0,00140	0,00029
174	mh-mes	hyp-hyp	0,00188	0,00029
173	mh-mes	mh-hypo	0,00188	0,00029

OADT-OADT spezifisch (Teil 3/6)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
172	epi-lar	epi-epi	0,00391	0,00029
171	epi-hyp	epi-epi	0,00391	0,00029
170	epi-mes	epi-epi	0,00391	0,00029
169	epi-mh	epi-epi	0,00391	0,00030
168	lar-epi	epi-epi	0,00391	0,00030
167	hyp-epi	epi-epi	0,00391	0,00030
166	mes-epi	epi-epi	0,00391	0,00030
165	mh-epi	epi-epi	0,00391	0,00030
164	lar-hyp	epi-lar	0,00391	0,00030
163	mes-hyp	epi-lar	0,00391	0,00031
162	lar-hyp	epi-hyp	0,00391	0,00031
161	mes-hyp	epi-hyp	0,00391	0,00031
160	lar-hyp	epi-mes	0,00391	0,00031
159	mes-hyp	epi-mes	0,00391	0,00031
158	lar-hyp	epi-mh	0,00391	0,00032
157	mes-hyp	epi-mh	0,00391	0,00032
156	lar-hyp	lar-epi	0,00391	0,00032
155	mes-hyp	lar-epi	0,00391	0,00032
154	hyp-epi	lar-hyp	0,00391	0,00032
153	mes-epi	lar-hyp	0,00391	0,00033
152	mh-epi	lar-hyp	0,00391	0,00033
151	mes-hyp	hyp-epi	0,00391	0,00033
150	mes-hyp	mes-epi	0,00391	0,00033
149	mh-epi	mes-hyp	0,00391	0,00034
148	mh-mes	epi-epi	0,00393	0,00034
147	mh-mes	lar-hyp	0,00393	0,00034
146	mh-mes	mes-hyp	0,00393	0,00034
145	mes-mh	lar-mh	0,00460	0,00034
144	hyp-hyp	epi-lar	0,00781	0,00035
143	mh-hypo	epi-lar	0,00781	0,00035
142	hyp-hyp	epi-hyp	0,00781	0,00035
141	mh-hypo	epi-hyp	0,00781	0,00035
140	hyp-hyp	epi-mes	0,00781	0,00036
139	mh-hypo	epi-mes	0,00781	0,00036
138	hyp-hyp	epi-mh	0,00781	0,00036
137	mh-hypo	epi-mh	0,00781	0,00036
136	hyp-hyp	lar-epi	0,00781	0,00037
135	mh-hypo	lar-epi	0,00781	0,00037
134	hyp-hyp	hyp-epi	0,00781	0,00037
133	mh-hypo	hyp-epi	0,00781	0,00038
132	mes-epi	hyp-hyp	0,00781	0,00038
131	mh-epi	hyp-hyp	0,00781	0,00038
130	mh-hypo	mes-epi	0,00781	0,00038
129	mh-hypo	mh-epi	0,00781	0,00039
128	mes-mes	hyp-mh	0,00813	0,00039
127	mes-mes	lar-lar	0,01254	0,00039
126	mh-mh	mes-mh	0,01266	0,00040
125	mes-mes	epi-lar	0,01563	0,00040
124	mes-mes	epi-hyp	0,01563	0,00040
123	mes-mes	epi-mes	0,01563	0,00041

OADT-OADT spezifisch (Teil 4/6)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
122	mes-mes	epi-mh	0,01563	0,00041
121	mes-mes	lar-epi	0,01563	0,00041
120	mes-mes	hyp-epi	0,01563	0,00042
119	mes-mes	mes-epi	0,01563	0,00042
118	mh-epi	mes-mes	0,01563	0,00042
117	mh-hypo	hyp-mh	0,01612	0,00043
116	hyp-mh	hyp-hyp	0,01612	0,00043
115	mes-mes	hyp-lar	0,01916	0,00043
114	mes-mes	hyp-mes	0,01916	0,00044
113	mh-mes	mes-lar	0,02370	0,00044
112	mh-mes	mh-lar	0,02370	0,00045
111	hyp-hyp	lar-lar	0,02412	0,00045
110	mh-hypo	lar-lar	0,02412	0,00045
109	hyp-mh	epi-epi	0,02945	0,00046
108	hyp-mh	lar-hyp	0,02945	0,00046
107	mes-hyp	hyp-mh	0,02945	0,00047
106	hyp-hyp	hyp-lar	0,03570	0,00047
105	mh-hypo	hyp-lar	0,03570	0,00048
104	mh-hypo	hyp-mes	0,03570	0,00048
103	hyp-mes	hyp-hyp	0,03570	0,00049
102	mh-mes	lar-mes	0,03848	0,00049
101	lar-hyp	lar-lar	0,04277	0,00050
100	mes-hyp	lar-lar	0,04277	0,00050
99	lar-lar	epi-epi	0,04277	0,00051
98	mes-mh	hyp-lar	0,04405	0,00051
97	mes-mh	hyp-mes	0,04405	0,00052
96	mes-hyp	hyp-lar	0,06143	0,00052
95	mes-hyp	hyp-mes	0,06143	0,00053
94	hyp-lar	epi-epi	0,06143	0,00053
93	hyp-mes	epi-epi	0,06143	0,00054
92	hyp-lar	lar-hyp	0,06143	0,00054
91	hyp-mes	lar-hyp	0,06143	0,00055
90	mes-mh	lar-lar	0,06274	0,00056
89	mh-mh	mes-mes	0,06391	0,00056
88	mes-mh	hyp-mh	0,08695	0,00057
87	mh-mes	lar-mh	0,08843	0,00057
86	mh-mh	hyp-hyp	0,10775	0,00058
85	mh-mh	mh-hypo	0,10775	0,00059
84	mes-lar	hyp-mh	0,12145	0,00060
83	mh-lar	hyp-mh	0,12145	0,00060
82	mes-mes	lar-mh	0,13380	0,00061
81	mes-lar	lar-lar	0,16276	0,00062
80	mh-lar	lar-lar	0,16276	0,00063
79	mh-mh	epi-epi	0,16864	0,00063
78	mh-mh	lar-hyp	0,16864	0,00064
77	mh-mh	mes-hyp	0,16864	0,00065
76	mh-mh	mh-mes	0,17417	0,00066
75	hyp-mh	lar-mes	0,17547	0,00067
74	mh-hypo	lar-mh	0,21004	0,00068
73	hyp-hyp	lar-mh	0,21004	0,00068

OADT-OADT spezifisch (Teil 5/6)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
72	mes-lar	hyp-lar	0,21533	0,00069
71	mh-lar	hyp-lar	0,21533	0,00070
70	mes-lar	hyp-mes	0,21533	0,00071
69	mh-lar	hyp-mes	0,21533	0,00072
68	lar-mes	lar-lar	0,22948	0,00074
67	mes-mes	lar-mes	0,26318	0,00075
66	hyp-lar	lar-mes	0,29621	0,00076
65	hyp-mes	lar-mes	0,29621	0,00077
64	lar-mh	epi-epi	0,30746	0,00078
63	lar-mh	lar-hyp	0,30746	0,00079
62	mes-hyp	lar-mh	0,30746	0,00081
61	mh-mes	mes-mh	0,31350	0,00082
60	hyp-mh	lar-mh	0,32401	0,00083
59	mh-lar	mes-mes	0,35928	0,00085
58	mes-mes	mes-lar	0,35928	0,00086
57	mh-mes	hyp-lar	0,38169	0,00088
56	mh-mes	hyp-mes	0,38169	0,00089
55	hyp-hyp	lar-mes	0,38331	0,00091
54	mh-hypo	lar-mes	0,38331	0,00093
53	lar-mh	lar-lar	0,40503	0,00094
52	mh-mh	mes-lar	0,45826	0,00096
51	mh-mh	mh-lar	0,45826	0,00098
50	mh-mes	lar-lar	0,47088	0,00100
49	hyp-lar	lar-mh	0,49956	0,00102
48	hyp-mes	lar-mh	0,49956	0,00104
47	mes-lar	hyp-hyp	0,50344	0,00106
46	mh-lar	hyp-hyp	0,50344	0,00109
45	mh-hypo	mes-lar	0,50344	0,00111
44	mh-hypo	mh-lar	0,50344	0,00114
43	mh-mh	hyp-mh	0,52240	0,00116
42	mes-hyp	lar-mes	0,52347	0,00119
41	lar-mes	epi-epi	0,52347	0,00122
40	lar-mes	lar-hyp	0,52347	0,00125
39	mh-mes	hyp-mh	0,56817	0,00128
38	mh-mh	lar-mes	0,58466	0,00132
37	mh-mh	lar-lar	0,62710	0,00135
36	mes-lar	epi-epi	0,66362	0,00139
35	mh-lar	epi-epi	0,66362	0,00143
34	mes-lar	lar-hyp	0,66362	0,00147
33	mh-lar	lar-hyp	0,66362	0,00152
32	mh-lar	mes-hyp	0,66362	0,00156
31	mes-hyp	mes-lar	0,66362	0,00161
30	mes-lar	lar-mh	0,70111	0,00167
29	mh-lar	lar-mh	0,70111	0,00172
28	mh-mh	hyp-lar	0,74283	0,00179
27	mh-mh	hyp-mes	0,74283	0,00185
26	mes-mes	epi-epi	0,80362	0,00192
25	mes-mes	lar-hyp	0,80362	0,00200
24	mes-mes	mes-hyp	0,80362	0,00208
23	lar-mh	lar-mes	0,85055	0,00217

OADT-OADT spezifisch (Teil 6/6)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
22	mh-mh	lar-mh	0,86005	0,00227
21	hyp-mh	hyp-lar	0,87761	0,00238
20	hyp-mh	hyp-mes	0,87761	0,00250
19	lar-hyp	epi-epi	1,00000	0,00263
18	hyp-hyp	epi-epi	1,00000	0,00278
17	mes-hyp	epi-epi	1,00000	0,00294
16	mh-hypo	epi-epi	1,00000	0,00313
15	hyp-lar	lar-lar	1,00000	0,00333
14	hyp-mes	lar-lar	1,00000	0,00357
13	hyp-mh	lar-lar	1,00000	0,00385
12	hyp-hyp	lar-hyp	1,00000	0,00417
11	mes-hyp	lar-hyp	1,00000	0,00455
10	mh-hypo	lar-hyp	1,00000	0,00500
9	mes-lar	lar-mes	1,00000	0,00556
8	mh-lar	lar-mes	1,00000	0,00625
7	hyp-mes	hyp-lar	1,00000	0,00714
6	mes-hyp	hyp-hyp	1,00000	0,00833
5	mes-mes	hyp-hyp	1,00000	0,01000
4	mh-hypo	hyp-hyp	1,00000	0,01250
3	mh-lar	mes-lar	1,00000	0,01667
2	mh-hypo	mes-hyp	1,00000	0,02500
1	mh-hypo	mes-mes	1,00000	0,05000

A-Binomial-Tab. 3: OADT - EXT/CUP absolut

OADT - EXT/CUP absolut (Teil 1/19)				
Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
920	mh-ös	lar-bro	0,00000	0,00005
919	mh-gita	lar-bro	0,00000	0,00005
918	mh-gyn	lar-bro	0,00000	0,00005
917	mh-mam	lar-bro	0,00000	0,00005
916	mh-cup	lar-bro	0,00000	0,00005
915	mes-gita	lar-bro	0,00000	0,00005
914	mes-git	lar-bro	0,00000	0,00005
913	mes-nhw	lar-bro	0,00000	0,00005
912	mes-gyn	lar-bro	0,00000	0,00005
911	mes-mam	lar-bro	0,00000	0,00005
910	mes-pro	lar-bro	0,00000	0,00005
909	mes-cup	lar-bro	0,00000	0,00006
908	hyp-ös	lar-bro	0,00000	0,00006
907	hyp-gita	lar-bro	0,00000	0,00006
906	hyp-git	lar-bro	0,00000	0,00006
905	hyp-nhw	lar-bro	0,00000	0,00006
904	hyp-gyn	lar-bro	0,00000	0,00006
903	hyp-mam	lar-bro	0,00000	0,00006
902	hyp-pro	lar-bro	0,00000	0,00006
901	hyp-cup	lar-bro	0,00000	0,00006
900	lar-bro	lar-gita	0,00000	0,00006
899	lar-bro	lar-gyn	0,00000	0,00006
898	lar-bro	epi-bro	0,00000	0,00006
897	lar-bro	epi-ös	0,00000	0,00006
896	lar-bro	epi-gita	0,00000	0,00006
895	lar-bro	epi-git	0,00000	0,00006
894	lar-bro	epi-nhw	0,00000	0,00006
893	lar-bro	epi-gyn	0,00000	0,00006
892	lar-bro	epi-mam	0,00000	0,00006
891	lar-bro	epi-pro	0,00000	0,00006
890	lar-bro	epi-cup	0,00000	0,00006
889	lar-bro	lar-mam	0,00000	0,00006
888	lar-bro	lar-cup	0,00000	0,00006
887	lar-bro	lar-git	0,00000	0,00006
886	lar-bro	lar-ös	0,00000	0,00006
885	mh-bro	hyp-gyn	0,00000	0,00006
884	mh-bro	hyp-pro	0,00000	0,00006
883	mh-bro	lar-gyn	0,00000	0,00006
882	mh-bro	epi-ös	0,00000	0,00006
881	mh-bro	epi-gita	0,00000	0,00006
880	mh-bro	epi-gyn	0,00000	0,00006
879	mh-bro	epi-mam	0,00000	0,00006
878	mes-ös	lar-bro	0,00000	0,00006
877	mh-pro	lar-bro	0,00000	0,00006
876	mh-nhw	lar-bro	0,00000	0,00006
875	mh-bro	epi-bro	0,00000	0,00006
874	mh-bro	mh-gyn	0,00000	0,00006
873	mh-bro	lar-gita	0,00000	0,00006
872	mh-bro	lar-gita	0,00000	0,00006
871	mh-bro	epi-nhw	0,00000	0,00006

OADT - EXT/CUP absolut (Teil 2/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
870	mh-bro	epi-pro	0,00000	0,00006
869	mh-bro	epi-cup	0,00000	0,00006
868	lar-bro	lar-nhw	0,00000	0,00006
867	mh-git	hyp-gyn	0,00000	0,00006
866	mh-git	hyp-pro	0,00000	0,00006
865	mh-git	lar-gyn	0,00000	0,00006
864	mh-git	epi-ös	0,00000	0,00006
863	mh-git	epi-gita	0,00000	0,00006
862	mh-git	epi-gyn	0,00000	0,00006
861	mh-git	epi-mam	0,00000	0,00006
860	mh-bro	mh-gita	0,00000	0,00006
859	mh-bro	mes-cup	0,00000	0,00006
858	mh-bro	hyp-cup	0,00000	0,00006
857	mh-bro	epi-git	0,00000	0,00006
856	lar-bro	lar-pro	0,00000	0,00006
855	hyp-bro	lar-bro	0,00000	0,00006
854	mes-bro	hyp-gyn	0,00000	0,00006
853	mes-bro	hyp-pro	0,00000	0,00006
852	mes-bro	lar-gyn	0,00000	0,00006
851	mes-bro	epi-ös	0,00000	0,00006
850	mes-bro	epi-gita	0,00000	0,00006
849	mes-bro	epi-gyn	0,00000	0,00006
848	mes-bro	epi-mam	0,00000	0,00006
847	mh-bro	mes-gita	0,00000	0,00006
846	mh-bro	mes-mam	0,00000	0,00006
845	mh-bro	hyp-mam	0,00000	0,00006
844	mh-bro	lar-mam	0,00000	0,00006
843	mh-bro	lar-cup	0,00000	0,00006
842	mh-git	epi-bro	0,00000	0,00006
841	mh-git	mh-gyn	0,00000	0,00006
840	mh-git	lar-gita	0,00000	0,00006
839	mh-git	lar-gita	0,00000	0,00006
838	mh-git	epi-nhw	0,00000	0,00006
837	mh-git	epi-pro	0,00000	0,00006
836	mh-git	epi-cup	0,00000	0,00006
835	mh-bro	mes-gyn	0,00000	0,00006
834	mh-gyn	mes-bro	0,00000	0,00006
833	mes-bro	epi-bro	0,00000	0,00006
832	mes-bro	lar-gita	0,00000	0,00006
831	mes-bro	lar-gita	0,00000	0,00006
830	mes-bro	epi-nhw	0,00000	0,00006
829	mes-bro	epi-pro	0,00000	0,00006
828	mes-bro	epi-cup	0,00000	0,00006
827	mh-gita	mh-git	0,00000	0,00006
826	mh-git	mes-cup	0,00000	0,00006
825	mh-git	hyp-cup	0,00000	0,00006
824	mh-git	epi-git	0,00000	0,00006
823	mh-git	mes-gita	0,00000	0,00006
822	mh-git	mes-mam	0,00000	0,00006
821	mh-git	hyp-mam	0,00000	0,00006

OADT - EXT/CUP absolut (Teil 3/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
820	mh-git	lar-mam	0,00000	0,00006
819	mh-git	lar-cup	0,00000	0,00006
818	mh-gita	mes-bro	0,00000	0,00006
817	mes-bro	mes-cup	0,00000	0,00006
816	mes-bro	hyp-cup	0,00000	0,00006
815	mes-bro	epi-git	0,00000	0,00006
814	mh-bro	mes-pro	0,00000	0,00006
813	mh-bro	hyp-git	0,00000	0,00006
812	mes-bro	lar-bro	0,00000	0,00006
811	mh-bro	mh-cup	0,00000	0,00006
810	mh-git	mes-gyn	0,00000	0,00006
809	hyp-bro	hyp-gyn	0,00000	0,00006
808	hyp-bro	hyp-pro	0,00000	0,00006
807	hyp-bro	lar-gyn	0,00000	0,00006
806	hyp-gyn	lar-pro	0,00000	0,00006
805	hyp-pro	lar-pro	0,00000	0,00006
804	lar-gyn	lar-pro	0,00000	0,00006
803	hyp-bro	epi-ös	0,00000	0,00006
802	lar-pro	epi-ös	0,00000	0,00006
801	hyp-bro	epi-gita	0,00000	0,00006
800	lar-pro	epi-gita	0,00000	0,00006
799	hyp-bro	epi-gyn	0,00000	0,00006
798	lar-pro	epi-gyn	0,00000	0,00006
797	hyp-bro	epi-mam	0,00000	0,00006
796	lar-pro	epi-mam	0,00000	0,00006
795	mes-bro	mes-gita	0,00000	0,00006
794	mes-bro	mes-mam	0,00000	0,00006
793	mes-bro	hyp-mam	0,00000	0,00006
792	mes-bro	lar-mam	0,00000	0,00006
791	mes-bro	lar-cup	0,00000	0,00006
790	hyp-gyn	lar-nhw	0,00001	0,00006
789	hyp-pro	lar-nhw	0,00001	0,00006
788	lar-nhw	lar-gyn	0,00001	0,00006
787	lar-nhw	epi-ös	0,00001	0,00006
786	lar-nhw	epi-gita	0,00001	0,00006
785	lar-nhw	epi-gyn	0,00001	0,00006
784	lar-nhw	epi-mam	0,00001	0,00006
783	mh-bro	mh-mam	0,00001	0,00006
782	mh-bro	hyp-nhw	0,00001	0,00006
781	mh-git	lar-bro	0,00001	0,00006
780	mes-bro	mes-gyn	0,00002	0,00006
779	mh-nhw	hyp-gyn	0,00003	0,00006
778	mh-nhw	hyp-pro	0,00003	0,00006
777	mh-nhw	lar-gyn	0,00003	0,00006
776	mh-nhw	epi-ös	0,00003	0,00006
775	mh-nhw	epi-gita	0,00003	0,00006
774	mh-nhw	epi-gyn	0,00003	0,00006
773	mh-nhw	epi-mam	0,00003	0,00006
772	hyp-bro	epi-bro	0,00004	0,00006
771	lar-pro	epi-bro	0,00004	0,00006

OADT - EXT/CUP absolut (Teil 4/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
770	hyp-bro	lar-gita	0,00004	0,00006
769	hyp-bro	lar-gita	0,00004	0,00007
768	hyp-bro	epi-nhw	0,00004	0,00007
767	lar-pro	epi-nhw	0,00004	0,00007
766	hyp-bro	epi-pro	0,00004	0,00007
765	lar-pro	epi-pro	0,00004	0,00007
764	hyp-bro	epi-cup	0,00004	0,00007
763	lar-pro	epi-cup	0,00004	0,00007
762	mh-gyn	hyp-bro	0,00004	0,00007
761	mh-gyn	lar-pro	0,00004	0,00007
760	hyp-gita	lar-pro	0,00004	0,00007
759	lar-gita	lar-pro	0,00004	0,00007
758	mh-git	mes-pro	0,00004	0,00007
757	mh-git	hyp-git	0,00004	0,00007
756	mh-pro	hyp-gyn	0,00006	0,00007
755	mh-pro	hyp-pro	0,00006	0,00007
754	mh-pro	lar-gyn	0,00006	0,00007
753	mh-pro	epi-ös	0,00006	0,00007
752	mh-pro	epi-gita	0,00006	0,00007
751	mh-pro	epi-gyn	0,00006	0,00007
750	mh-pro	epi-mam	0,00006	0,00007
749	mh-bro	hyp-ös	0,00006	0,00007
748	lar-nhw	epi-bro	0,00008	0,00007
747	lar-nhw	epi-nhw	0,00008	0,00007
746	lar-nhw	epi-pro	0,00008	0,00007
745	lar-nhw	epi-cup	0,00008	0,00007
744	mh-nhw	lar-nhw	0,00008	0,00007
743	mh-gyn	lar-nhw	0,00008	0,00007
742	hyp-gita	lar-nhw	0,00008	0,00007
741	lar-gita	lar-nhw	0,00008	0,00007
740	mh-git	mh-cup	0,00012	0,00007
739	mes-ös	hyp-gyn	0,00012	0,00007
738	mes-ös	hyp-pro	0,00012	0,00007
737	mes-ös	lar-gyn	0,00012	0,00007
736	mes-ös	epi-ös	0,00012	0,00007
735	mes-ös	epi-gita	0,00012	0,00007
734	mes-ös	epi-gyn	0,00012	0,00007
733	mes-ös	epi-mam	0,00012	0,00007
732	mh-bro	mh-ös	0,00014	0,00007
731	mh-bro	mes-git	0,00014	0,00007
730	mh-bro	mes-nhw	0,00014	0,00007
729	mh-bro	lar-git	0,00014	0,00007
728	mes-bro	mes-pro	0,00020	0,00007
727	mes-bro	hyp-git	0,00020	0,00007
726	hyp-bro	hyp-cup	0,00022	0,00007
725	hyp-bro	epi-git	0,00022	0,00007
724	lar-pro	epi-git	0,00022	0,00007
723	mh-gita	hyp-bro	0,00022	0,00007
722	mes-cup	hyp-bro	0,00022	0,00007
721	mh-gita	lar-pro	0,00022	0,00007

OADT - EXT/CUP absolut (Teil 5/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
720	mes-cup	lar-pro	0,00022	0,00007
719	hyp-cup	lar-pro	0,00022	0,00007
718	mh-nhw	epi-bro	0,00027	0,00007
717	mh-nhw	mh-gyn	0,00027	0,00007
716	mh-nhw	lar-gita	0,00027	0,00007
715	mh-nhw	lar-gita	0,00027	0,00007
714	mh-nhw	epi-nhw	0,00027	0,00007
713	mh-nhw	epi-pro	0,00027	0,00007
712	mh-nhw	epi-cup	0,00027	0,00007
711	mh-git	mh-mam	0,00029	0,00007
710	mh-git	hyp-nhw	0,00029	0,00007
709	mh-bro	lar-ös	0,00031	0,00007
708	mh-bro	lar-bro	0,00035	0,00007
707	lar-nhw	epi-git	0,00040	0,00007
706	mh-gita	lar-nhw	0,00040	0,00007
705	mes-cup	lar-nhw	0,00040	0,00007
704	hyp-cup	lar-nhw	0,00040	0,00007
703	hyp-gyn	lar-ös	0,00049	0,00007
702	hyp-pro	lar-ös	0,00049	0,00007
701	lar-ös	lar-gyn	0,00049	0,00007
700	lar-ös	epi-ös	0,00049	0,00007
699	lar-ös	epi-gita	0,00049	0,00007
698	lar-ös	epi-gyn	0,00049	0,00007
697	lar-ös	epi-mam	0,00049	0,00007
696	mh-cup	mes-bro	0,00051	0,00007
695	mh-pro	epi-bro	0,00052	0,00007
694	mh-pro	lar-gita	0,00052	0,00007
693	mh-pro	lar-gita	0,00052	0,00007
692	mh-pro	epi-nhw	0,00052	0,00007
691	mh-pro	epi-pro	0,00052	0,00007
690	mh-pro	epi-cup	0,00052	0,00007
689	mh-gyn	mh-pro	0,00052	0,00007
688	mes-gita	hyp-bro	0,00086	0,00007
687	mes-mam	hyp-bro	0,00086	0,00007
686	mes-gita	lar-pro	0,00086	0,00007
685	mes-mam	lar-pro	0,00086	0,00007
684	hyp-mam	lar-pro	0,00086	0,00007
683	lar-mam	lar-pro	0,00086	0,00007
682	hyp-bro	hyp-mam	0,00086	0,00007
681	hyp-bro	lar-mam	0,00086	0,00007
680	hyp-bro	lar-cup	0,00086	0,00007
679	lar-pro	lar-cup	0,00086	0,00007
678	mh-ös	hyp-gyn	0,00098	0,00007
677	mes-git	hyp-gyn	0,00098	0,00007
676	mes-nhw	hyp-gyn	0,00098	0,00007
675	mh-ös	hyp-pro	0,00098	0,00007
674	mes-git	hyp-pro	0,00098	0,00007
673	mes-nhw	hyp-pro	0,00098	0,00007
672	hyp-gyn	lar-git	0,00098	0,00007
671	hyp-pro	lar-git	0,00098	0,00007

OADT - EXT/CUP absolut (Teil 6/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
670	mh-ös	lar-gyn	0,00098	0,00007
669	mes-git	lar-gyn	0,00098	0,00007
668	mes-nhw	lar-gyn	0,00098	0,00007
667	lar-git	lar-gyn	0,00098	0,00007
666	lar-git	epi-bro	0,00098	0,00008
665	mh-ös	epi-ös	0,00098	0,00008
664	mes-git	epi-ös	0,00098	0,00008
663	mes-nhw	epi-ös	0,00098	0,00008
662	lar-git	epi-ös	0,00098	0,00008
661	mh-ös	epi-gita	0,00098	0,00008
660	mes-git	epi-gita	0,00098	0,00008
659	mes-nhw	epi-gita	0,00098	0,00008
658	lar-git	epi-gita	0,00098	0,00008
657	mh-ös	epi-gyn	0,00098	0,00008
656	mes-git	epi-gyn	0,00098	0,00008
655	mes-nhw	epi-gyn	0,00098	0,00008
654	lar-git	epi-gyn	0,00098	0,00008
653	mh-ös	epi-mam	0,00098	0,00008
652	mes-git	epi-mam	0,00098	0,00008
651	mes-nhw	epi-mam	0,00098	0,00008
650	lar-git	epi-mam	0,00098	0,00008
649	mh-gyn	mes-ös	0,00098	0,00008
648	mes-ös	epi-bro	0,00098	0,00008
647	mes-ös	lar-gita	0,00098	0,00008
646	mes-ös	lar-gita	0,00098	0,00008
645	mes-ös	epi-nhw	0,00098	0,00008
644	mes-ös	epi-pro	0,00098	0,00008
643	mes-ös	epi-cup	0,00098	0,00008
642	mh-mam	mes-bro	0,00119	0,00008
641	mes-bro	hyp-nhw	0,00119	0,00008
640	mh-bro	mes-ös	0,00120	0,00008
639	mh-nhw	mes-cup	0,00131	0,00008
638	mh-nhw	hyp-cup	0,00131	0,00008
637	mh-nhw	epi-git	0,00131	0,00008
636	mh-gita	mh-nhw	0,00131	0,00008
635	mh-git	hyp-ös	0,00145	0,00008
634	lar-nhw	lar-mam	0,00149	0,00008
633	lar-nhw	lar-cup	0,00149	0,00008
632	mes-gita	lar-nhw	0,00149	0,00008
631	mes-mam	lar-nhw	0,00149	0,00008
630	hyp-mam	lar-nhw	0,00149	0,00008
629	hyp-ös	hyp-gyn	0,00195	0,00008
628	hyp-ös	hyp-pro	0,00195	0,00008
627	hyp-ös	lar-gyn	0,00195	0,00008
626	hyp-ös	epi-ös	0,00195	0,00008
625	hyp-ös	epi-gita	0,00195	0,00008
624	hyp-ös	epi-gyn	0,00195	0,00008
623	hyp-ös	epi-mam	0,00195	0,00008
622	mh-bro	mh-pro	0,00219	0,00008
621	mh-pro	mes-cup	0,00235	0,00008

OADT - EXT/CUP absolut (Teil 7/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
620	mh-pro	hyp-cup	0,00235	0,00008
619	mh-pro	epi-git	0,00235	0,00008
618	mh-gita	mh-pro	0,00235	0,00008
617	mes-gyn	hyp-bro	0,00260	0,00008
616	mes-gyn	lar-pro	0,00260	0,00008
615	mh-ös	mh-git	0,00289	0,00008
614	mh-git	mes-git	0,00289	0,00008
613	mh-git	mes-nhw	0,00289	0,00008
612	mh-git	lar-git	0,00289	0,00008
611	mh-gyn	lar-ös	0,00342	0,00008
610	hyp-gita	lar-ös	0,00342	0,00008
609	lar-ös	epi-bro	0,00342	0,00008
608	lar-ös	lar-gita	0,00342	0,00008
607	lar-ös	epi-nhw	0,00342	0,00008
606	lar-ös	epi-pro	0,00342	0,00008
605	lar-ös	epi-cup	0,00342	0,00008
604	mh-bro	mh-nhw	0,00384	0,00008
603	mes-ös	mes-cup	0,00418	0,00008
602	mes-ös	hyp-cup	0,00418	0,00008
601	mes-ös	epi-git	0,00418	0,00008
600	mh-gita	mes-ös	0,00418	0,00008
599	mes-gyn	lar-nhw	0,00434	0,00008
598	mh-nhw	mes-gita	0,00443	0,00008
597	mh-nhw	mes-mam	0,00443	0,00008
596	mh-nhw	hyp-mam	0,00443	0,00008
595	mh-nhw	lar-mam	0,00443	0,00008
594	mh-nhw	lar-cup	0,00443	0,00008
593	mes-bro	hyp-ös	0,00510	0,00008
592	mh-git	lar-ös	0,00540	0,00008
591	mh-gyn	mes-git	0,00635	0,00008
590	mh-gyn	mes-nhw	0,00635	0,00008
589	mh-gyn	lar-git	0,00635	0,00008
588	hyp-gita	lar-git	0,00635	0,00009
587	lar-gita	lar-git	0,00635	0,00009
586	mh-ös	epi-bro	0,00635	0,00009
585	mes-git	epi-bro	0,00635	0,00009
584	mes-nhw	epi-bro	0,00635	0,00009
583	mh-ös	mh-gyn	0,00635	0,00009
582	mh-ös	lar-gita	0,00635	0,00009
581	mes-git	lar-gita	0,00635	0,00009
580	mes-nhw	lar-gita	0,00635	0,00009
579	mh-ös	lar-gita	0,00635	0,00009
578	mes-git	lar-gita	0,00635	0,00009
577	mes-nhw	lar-gita	0,00635	0,00009
576	mh-ös	epi-nhw	0,00635	0,00009
575	mes-git	epi-nhw	0,00635	0,00009
574	mes-nhw	epi-nhw	0,00635	0,00009
573	lar-git	epi-nhw	0,00635	0,00009
572	mh-ös	epi-pro	0,00635	0,00009
571	mes-git	epi-pro	0,00635	0,00009

OADT - EXT/CUP absolut (Teil 8/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
570	mes-nhw	epi-pro	0,00635	0,00009
569	lar-git	epi-pro	0,00635	0,00009
568	mh-ös	epi-cup	0,00635	0,00009
567	mes-git	epi-cup	0,00635	0,00009
566	mes-nhw	epi-cup	0,00635	0,00009
565	lar-git	epi-cup	0,00635	0,00009
564	mh-pro	mes-gita	0,00754	0,00009
563	mh-pro	mes-mam	0,00754	0,00009
562	mh-pro	hyp-mam	0,00754	0,00009
561	mh-pro	lar-mam	0,00754	0,00009
560	mh-pro	lar-cup	0,00754	0,00009
559	mh-mam	hyp-gyn	0,00781	0,00009
558	hyp-nhw	hyp-gyn	0,00781	0,00009
557	mh-mam	hyp-pro	0,00781	0,00009
556	hyp-nhw	hyp-pro	0,00781	0,00009
555	mh-mam	lar-gyn	0,00781	0,00009
554	hyp-nhw	lar-gyn	0,00781	0,00009
553	mh-mam	epi-ös	0,00781	0,00009
552	hyp-nhw	epi-ös	0,00781	0,00009
551	mh-mam	epi-gita	0,00781	0,00009
550	hyp-nhw	epi-gita	0,00781	0,00009
549	mh-mam	epi-gyn	0,00781	0,00009
548	hyp-nhw	epi-gyn	0,00781	0,00009
547	mh-mam	epi-mam	0,00781	0,00009
546	hyp-nhw	epi-mam	0,00781	0,00009
545	mh-ös	mes-bro	0,00948	0,00009
544	mes-bro	mes-git	0,00948	0,00009
543	mes-bro	mes-nhw	0,00948	0,00009
542	mes-bro	lar-git	0,00948	0,00009
541	mh-bro	lar-nhw	0,01045	0,00009
540	mh-gyn	hyp-ös	0,01172	0,00009
539	hyp-ös	epi-bro	0,01172	0,00009
538	hyp-ös	lar-gita	0,01172	0,00009
537	hyp-ös	lar-gita	0,01172	0,00009
536	hyp-ös	epi-nhw	0,01172	0,00009
535	hyp-ös	epi-pro	0,01172	0,00009
534	hyp-ös	epi-cup	0,01172	0,00009
533	mh-nhw	mes-gyn	0,01182	0,00009
532	mes-ös	mes-gita	0,01273	0,00009
531	mes-ös	mes-mam	0,01273	0,00009
530	mes-ös	hyp-mam	0,01273	0,00009
529	mes-ös	lar-mam	0,01273	0,00009
528	mes-ös	lar-cup	0,01273	0,00009
527	lar-ös	epi-git	0,01294	0,00009
526	mes-cup	lar-ös	0,01294	0,00010
525	hyp-cup	lar-ös	0,01294	0,00010
524	mh-gita	lar-ös	0,01294	0,00010
523	hyp-bro	hyp-git	0,01463	0,00010
522	mes-pro	hyp-bro	0,01463	0,00010
521	mes-pro	lar-pro	0,01463	0,00010

OADT - EXT/CUP absolut (Teil 9/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
520	hyp-git	lar-pro	0,01463	0,00010
519	mh-cup	hyp-gyn	0,01563	0,00010
518	mh-cup	hyp-pro	0,01563	0,00010
517	mh-cup	lar-gyn	0,01563	0,00010
516	mh-cup	epi-ös	0,01563	0,00010
515	mh-cup	epi-gita	0,01563	0,00010
514	mh-cup	epi-gyn	0,01563	0,00010
513	mh-cup	epi-mam	0,01563	0,00010
512	mh-git	mes-ös	0,01609	0,00010
511	mh-bro	hyp-bro	0,01635	0,00010
510	mh-ös	lar-nhw	0,01635	0,00010
509	mes-git	lar-nhw	0,01635	0,00010
508	mes-nhw	lar-nhw	0,01635	0,00010
507	lar-git	lar-nhw	0,01635	0,00010
506	mh-bro	lar-pro	0,01635	0,00010
505	mes-bro	lar-ös	0,01659	0,00010
504	mh-pro	mes-gyn	0,01921	0,00010
503	mh-ös	mh-gita	0,02246	0,00010
502	mh-ös	mes-cup	0,02246	0,00010
501	mes-git	mes-cup	0,02246	0,00010
500	mes-nhw	mes-cup	0,02246	0,00010
499	mh-ös	hyp-cup	0,02246	0,00010
498	mes-git	hyp-cup	0,02246	0,00010
497	mes-nhw	hyp-cup	0,02246	0,00010
496	mh-ös	epi-git	0,02246	0,00010
495	mes-git	epi-git	0,02246	0,00010
494	mes-nhw	epi-git	0,02246	0,00010
493	lar-git	epi-git	0,02246	0,00010
492	mh-gita	mes-git	0,02246	0,00010
491	mh-gita	mes-nhw	0,02246	0,00010
490	mh-gita	lar-git	0,02246	0,00010
489	mes-cup	lar-git	0,02246	0,00010
488	hyp-cup	lar-git	0,02246	0,00010
487	mes-pro	lar-nhw	0,02266	0,00010
486	hyp-git	lar-nhw	0,02266	0,00010
485	mh-git	mh-pro	0,02590	0,00010
484	mh-cup	hyp-bro	0,02896	0,00010
483	mh-cup	lar-pro	0,02896	0,00010
482	mes-ös	mes-gyn	0,03088	0,00010
481	mes-pro	hyp-gyn	0,03125	0,00010
480	hyp-git	hyp-gyn	0,03125	0,00010
479	mes-pro	hyp-pro	0,03125	0,00010
478	hyp-git	hyp-pro	0,03125	0,00010
477	mes-pro	lar-gyn	0,03125	0,00010
476	hyp-git	lar-gyn	0,03125	0,00011
475	mes-pro	epi-ös	0,03125	0,00011
474	hyp-git	epi-ös	0,03125	0,00011
473	mes-pro	epi-gita	0,03125	0,00011
472	hyp-git	epi-gita	0,03125	0,00011
471	mes-pro	epi-gyn	0,03125	0,00011

OADT - EXT/CUP absolut (Teil 10/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
470	hyp-git	epi-gyn	0,03125	0,00011
469	mes-pro	epi-mam	0,03125	0,00011
468	hyp-git	epi-mam	0,03125	0,00011
467	mes-gita	lar-ös	0,03516	0,00011
466	mes-mam	lar-ös	0,03516	0,00011
465	hyp-mam	lar-ös	0,03516	0,00011
464	lar-ös	lar-mam	0,03516	0,00011
463	lar-ös	lar-cup	0,03516	0,00011
462	mh-gita	hyp-ös	0,03857	0,00011
461	mes-cup	hyp-ös	0,03857	0,00011
460	hyp-ös	hyp-cup	0,03857	0,00011
459	hyp-ös	epi-git	0,03857	0,00011
458	mh-gyn	mh-mam	0,03906	0,00011
457	mh-gyn	hyp-nhw	0,03906	0,00011
456	hyp-gita	hyp-nhw	0,03906	0,00011
455	mh-mam	epi-bro	0,03906	0,00011
454	hyp-nhw	epi-bro	0,03906	0,00011
453	mh-mam	lar-gita	0,03906	0,00011
452	mh-mam	lar-gita	0,03906	0,00011
451	hyp-nhw	lar-gita	0,03906	0,00011
450	mh-mam	epi-nhw	0,03906	0,00011
449	hyp-nhw	epi-nhw	0,03906	0,00011
448	mh-mam	epi-pro	0,03906	0,00011
447	hyp-nhw	epi-pro	0,03906	0,00011
446	mh-mam	epi-cup	0,03906	0,00011
445	hyp-nhw	epi-cup	0,03906	0,00011
444	mh-git	mh-nhw	0,03999	0,00011
443	mh-cup	lar-nhw	0,04329	0,00011
442	mes-bro	mes-ös	0,04356	0,00011
441	hyp-bro	hyp-nhw	0,05224	0,00011
440	mh-mam	hyp-bro	0,05224	0,00011
439	mh-mam	lar-pro	0,05224	0,00011
438	hyp-nhw	lar-pro	0,05224	0,00011
437	mh-nhw	mes-pro	0,05248	0,00011
436	mh-nhw	hyp-git	0,05248	0,00011
435	mh-ös	mes-gita	0,05737	0,00011
434	mh-ös	mes-mam	0,05737	0,00012
433	mes-git	mes-mam	0,05737	0,00012
432	mes-nhw	mes-mam	0,05737	0,00012
431	mh-ös	hyp-mam	0,05737	0,00012
430	mes-git	hyp-mam	0,05737	0,00012
429	mes-nhw	hyp-mam	0,05737	0,00012
428	mh-ös	lar-mam	0,05737	0,00012
427	mes-git	lar-mam	0,05737	0,00012
426	mes-nhw	lar-mam	0,05737	0,00012
425	lar-git	lar-mam	0,05737	0,00012
424	mh-ös	lar-cup	0,05737	0,00012
423	mes-git	lar-cup	0,05737	0,00012
422	mes-nhw	lar-cup	0,05737	0,00012
421	lar-git	lar-cup	0,05737	0,00012

OADT - EXT/CUP absolut (Teil 11/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
420	mes-gita	mes-git	0,05737	0,00012
419	mes-gita	mes-nhw	0,05737	0,00012
418	mes-gita	lar-git	0,05737	0,00012
417	mes-mam	lar-git	0,05737	0,00012
416	hyp-mam	lar-git	0,05737	0,00012
415	mh-pro	mes-bro	0,06599	0,00012
414	mh-gyn	mh-cup	0,07031	0,00012
413	mh-cup	epi-bro	0,07031	0,00012
412	mh-cup	lar-gita	0,07031	0,00012
411	mh-cup	lar-gita	0,07031	0,00012
410	mh-cup	epi-nhw	0,07031	0,00012
409	mh-cup	epi-pro	0,07031	0,00012
408	mh-cup	epi-cup	0,07031	0,00012
407	mh-mam	lar-nhw	0,07552	0,00012
406	hyp-nhw	lar-nhw	0,07552	0,00012
405	mes-gyn	lar-ös	0,07681	0,00012
404	mh-pro	mes-pro	0,07835	0,00012
403	mh-pro	hyp-git	0,07835	0,00012
402	hyp-ös	hyp-mam	0,09229	0,00012
401	hyp-ös	lar-mam	0,09229	0,00012
400	hyp-ös	lar-cup	0,09229	0,00013
399	mes-mam	hyp-ös	0,09229	0,00013
398	mes-gita	hyp-ös	0,09229	0,00013
397	mh-nhw	mh-cup	0,09314	0,00013
396	mh-nhw	mes-bro	0,09614	0,00013
395	mh-gita	mh-mam	0,10937	0,00013
394	mh-gita	hyp-nhw	0,10937	0,00013
393	mes-cup	hyp-nhw	0,10937	0,00013
392	mh-mam	mes-cup	0,10938	0,00013
391	mh-mam	hyp-cup	0,10938	0,00013
390	hyp-nhw	hyp-cup	0,10938	0,00013
389	mh-mam	epi-git	0,10938	0,00013
388	hyp-nhw	epi-git	0,10938	0,00013
387	mes-ös	mes-pro	0,11532	0,00013
386	mes-ös	hyp-git	0,11532	0,00013
385	mh-ös	mes-gyn	0,11847	0,00013
384	mes-git	mes-gyn	0,11847	0,00013
383	mes-nhw	mes-gyn	0,11847	0,00013
382	mes-gyn	lar-git	0,11847	0,00013
381	mh-git	hyp-bro	0,11892	0,00013
380	mh-git	lar-pro	0,11892	0,00013
379	mh-gyn	mes-pro	0,12500	0,00013
378	mh-gyn	hyp-git	0,12500	0,00013
377	hyp-gita	hyp-git	0,12500	0,00013
376	mes-pro	epi-bro	0,12500	0,00013
375	hyp-git	epi-bro	0,12500	0,00013
374	mes-pro	lar-gita	0,12500	0,00013
373	mes-gyn	hyp-gyn	0,12500	0,00013
372	mes-gyn	hyp-pro	0,12500	0,00013
371	mes-pro	lar-gita	0,12500	0,00013

OADT - EXT/CUP absolut (Teil 12/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
370	hyp-git	lar-gita	0,12500	0,00014
369	mes-gyn	lar-gyn	0,12500	0,00014
368	mes-gyn	epi-ös	0,12500	0,00014
367	mes-gyn	epi-gita	0,12500	0,00014
366	mes-pro	epi-nhw	0,12500	0,00014
365	hyp-git	epi-nhw	0,12500	0,00014
364	mes-gyn	epi-gyn	0,12500	0,00014
363	mes-gyn	epi-mam	0,12500	0,00014
362	mes-pro	epi-pro	0,12500	0,00014
361	hyp-git	epi-pro	0,12500	0,00014
360	mes-pro	epi-cup	0,12500	0,00014
359	hyp-git	epi-cup	0,12500	0,00014
358	mh-pro	mh-cup	0,13380	0,00014
357	hyp-ös	lar-pro	0,13605	0,00014
356	hyp-bro	hyp-ös	0,13605	0,00014
355	mh-nhw	mh-mam	0,15159	0,00014
354	mh-nhw	hyp-nhw	0,15159	0,00014
353	mes-gyn	hyp-ös	0,17957	0,00014
352	mh-gita	mh-cup	0,17969	0,00014
351	mh-cup	mes-cup	0,17969	0,00014
350	mh-cup	hyp-cup	0,17969	0,00014
349	mh-cup	epi-git	0,17969	0,00014
348	mes-bro	lar-nhw	0,18392	0,00014
347	hyp-ös	lar-nhw	0,18493	0,00014
346	mh-cup	mes-ös	0,18925	0,00014
345	mes-git	hyp-bro	0,20049	0,00014
344	mes-nhw	hyp-bro	0,20049	0,00015
343	mes-git	lar-pro	0,20049	0,00015
342	mes-nhw	lar-pro	0,20049	0,00015
341	lar-git	lar-pro	0,20049	0,00015
340	mh-ös	hyp-bro	0,20049	0,00015
339	mh-ös	lar-pro	0,20049	0,00015
338	hyp-bro	lar-git	0,20049	0,00015
337	mh-mam	mh-pro	0,21004	0,00015
336	mh-pro	hyp-nhw	0,21004	0,00015
335	mes-gita	hyp-nhw	0,22656	0,00015
334	mes-mam	hyp-nhw	0,22656	0,00015
333	mh-mam	mes-gita	0,22656	0,00015
332	mh-mam	mes-mam	0,22656	0,00015
331	mh-mam	hyp-mam	0,22656	0,00015
330	hyp-nhw	hyp-mam	0,22656	0,00015
329	mh-mam	lar-mam	0,22656	0,00015
328	hyp-nhw	lar-mam	0,22656	0,00015
327	mh-mam	lar-cup	0,22656	0,00015
326	hyp-nhw	lar-cup	0,22656	0,00015
325	mes-pro	lar-ös	0,23788	0,00015
324	hyp-git	lar-ös	0,23788	0,00015
323	mes-bro	hyp-bro	0,24296	0,00015
322	mes-bro	lar-pro	0,24296	0,00016
321	mes-gita	hyp-gyn	0,25000	0,00016

OADT - EXT/CUP absolut (Teil 13/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
320	mes-mam	hyp-gyn	0,25000	0,00016
319	hyp-gyn	hyp-mam	0,25000	0,00016
318	mes-gita	hyp-pro	0,25000	0,00016
317	mes-mam	hyp-pro	0,25000	0,00016
316	hyp-mam	hyp-pro	0,25000	0,00016
315	mes-gita	lar-gyn	0,25000	0,00016
314	mes-mam	lar-gyn	0,25000	0,00016
313	hyp-mam	lar-gyn	0,25000	0,00016
312	hyp-gyn	lar-mam	0,25000	0,00016
311	hyp-pro	lar-mam	0,25000	0,00016
310	lar-gyn	lar-mam	0,25000	0,00016
309	hyp-gyn	lar-cup	0,25000	0,00016
308	hyp-pro	lar-cup	0,25000	0,00016
307	lar-gyn	lar-cup	0,25000	0,00016
306	mes-gita	epi-ös	0,25000	0,00016
305	mes-mam	epi-ös	0,25000	0,00016
304	hyp-mam	epi-ös	0,25000	0,00016
303	lar-mam	epi-ös	0,25000	0,00017
302	lar-cup	epi-ös	0,25000	0,00017
301	mes-gita	epi-gita	0,25000	0,00017
300	mes-mam	epi-gita	0,25000	0,00017
299	hyp-mam	epi-gita	0,25000	0,00017
298	lar-mam	epi-gita	0,25000	0,00017
297	lar-cup	epi-gita	0,25000	0,00017
296	mes-gita	epi-gyn	0,25000	0,00017
295	mes-mam	epi-gyn	0,25000	0,00017
294	hyp-mam	epi-gyn	0,25000	0,00017
293	lar-mam	epi-gyn	0,25000	0,00017
292	lar-cup	epi-gyn	0,25000	0,00017
291	mes-gita	epi-mam	0,25000	0,00017
290	mes-mam	epi-mam	0,25000	0,00017
289	hyp-mam	epi-mam	0,25000	0,00017
288	lar-mam	epi-mam	0,25000	0,00017
287	lar-cup	epi-mam	0,25000	0,00017
286	mh-bro	mes-bro	0,26781	0,00017
285	hyp-bro	lar-ös	0,28104	0,00018
284	lar-ös	lar-pro	0,28104	0,00018
283	mh-mam	mes-ös	0,28628	0,00018
282	mes-ös	hyp-nhw	0,28628	0,00018
281	mh-gita	mes-pro	0,28906	0,00018
280	mh-gita	hyp-git	0,28906	0,00018
279	mes-cup	hyp-git	0,28906	0,00018
278	mes-pro	mes-cup	0,28906	0,00018
277	mes-pro	hyp-cup	0,28906	0,00018
276	hyp-git	hyp-cup	0,28906	0,00018
275	mes-pro	epi-git	0,28906	0,00018
274	hyp-git	epi-git	0,28906	0,00018
273	mh-nhw	hyp-ös	0,32694	0,00018
272	mh-ös	mes-pro	0,33231	0,00018
271	mes-git	mes-pro	0,33231	0,00018

OADT - EXT/CUP absolut (Teil 14/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
270	mes-nhw	mes-pro	0,33231	0,00019
269	mh-ös	hyp-git	0,33231	0,00019
268	mes-git	hyp-git	0,33231	0,00019
267	mes-nhw	hyp-git	0,33231	0,00019
266	mes-pro	lar-git	0,33231	0,00019
265	hyp-git	lar-git	0,33231	0,00019
264	mh-cup	mes-gita	0,34375	0,00019
263	mh-cup	mes-mam	0,34375	0,00019
262	mh-cup	hyp-mam	0,34375	0,00019
261	mh-cup	lar-mam	0,34375	0,00019
260	mh-cup	lar-cup	0,34375	0,00019
259	mh-cup	lar-ös	0,35928	0,00019
258	lar-ös	lar-nhw	0,36159	0,00019
257	mh-gyn	mes-gyn	0,37500	0,00019
256	mes-gyn	epi-bro	0,37500	0,00020
255	mes-gyn	lar-gita	0,37500	0,00020
254	mes-gyn	lar-gita	0,37500	0,00020
253	mes-gyn	epi-nhw	0,37500	0,00020
252	mes-gyn	epi-pro	0,37500	0,00020
251	mes-gyn	epi-cup	0,37500	0,00020
250	mes-gyn	hyp-nhw	0,38770	0,00020
249	mh-mam	mes-gyn	0,38770	0,00020
248	mh-pro	hyp-ös	0,42436	0,00020
247	mh-nhw	mes-git	0,44207	0,00020
246	mh-nhw	mes-nhw	0,44207	0,00020
245	mh-nhw	lar-git	0,44207	0,00020
244	mh-ös	mh-nhw	0,44207	0,00020
243	hyp-ös	hyp-git	0,45450	0,00021
242	mes-pro	hyp-ös	0,45450	0,00021
241	mh-bro	mh-git	0,47037	0,00021
240	mh-ös	mh-cup	0,48068	0,00021
239	mh-cup	mes-git	0,48068	0,00021
238	mh-cup	mes-nhw	0,48068	0,00021
237	mh-cup	lar-git	0,48068	0,00021
236	mes-ös	hyp-bro	0,48685	0,00021
235	mes-ös	lar-pro	0,48685	0,00021
234	mh-gita	hyp-gyn	0,50000	0,00021
233	mes-cup	hyp-gyn	0,50000	0,00021
232	mh-gita	hyp-pro	0,50000	0,00022
231	mes-cup	hyp-pro	0,50000	0,00022
230	hyp-gyn	hyp-cup	0,50000	0,00022
229	hyp-pro	hyp-cup	0,50000	0,00022
228	mh-gita	lar-gyn	0,50000	0,00022
227	mes-cup	lar-gyn	0,50000	0,00022
226	hyp-cup	lar-gyn	0,50000	0,00022
225	mh-gita	epi-ös	0,50000	0,00022
224	mes-cup	epi-ös	0,50000	0,00022
223	hyp-cup	epi-ös	0,50000	0,00022
222	mh-gita	epi-gita	0,50000	0,00023
221	mes-cup	epi-gita	0,50000	0,00023

OADT - EXT/CUP absolut (Teil 15/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
220	hyp-cup	epi-gita	0,50000	0,00023
219	hyp-gyn	epi-git	0,50000	0,00023
218	hyp-pro	epi-git	0,50000	0,00023
217	lar-gyn	epi-git	0,50000	0,00023
216	epi-ös	epi-git	0,50000	0,00023
215	epi-gita	epi-git	0,50000	0,00023
214	mh-gita	epi-gyn	0,50000	0,00023
213	mes-cup	epi-gyn	0,50000	0,00023
212	hyp-cup	epi-gyn	0,50000	0,00024
211	epi-git	epi-gyn	0,50000	0,00024
210	mh-gita	epi-mam	0,50000	0,00024
209	mes-cup	epi-mam	0,50000	0,00024
208	hyp-cup	epi-mam	0,50000	0,00024
207	epi-git	epi-mam	0,50000	0,00024
206	mh-mam	lar-ös	0,50344	0,00024
205	hyp-nhw	lar-ös	0,50344	0,00024
204	mes-gita	mes-pro	0,50781	0,00025
203	mes-mam	mes-pro	0,50781	0,00025
202	mes-gita	hyp-git	0,50781	0,00025
201	mes-mam	hyp-git	0,50781	0,00025
200	mes-pro	hyp-mam	0,50781	0,00025
199	hyp-git	hyp-mam	0,50781	0,00025
198	mes-pro	lar-mam	0,50781	0,00025
197	hyp-git	lar-mam	0,50781	0,00025
196	mes-pro	lar-cup	0,50781	0,00026
195	hyp-git	lar-cup	0,50781	0,00026
194	mes-ös	hyp-ös	0,54126	0,00026
193	mh-cup	mes-gyn	0,54883	0,00026
192	mh-ös	mh-pro	0,55720	0,00026
191	mh-pro	mes-git	0,55720	0,00026
190	mh-pro	mes-nhw	0,55720	0,00026
189	mh-pro	lar-git	0,55720	0,00026
188	mh-nhw	lar-ös	0,57159	0,00027
187	mes-ös	lar-nhw	0,59661	0,00027
186	mh-pro	hyp-bro	0,60759	0,00027
185	mh-pro	lar-pro	0,60759	0,00027
184	mes-gita	epi-bro	0,62500	0,00027
183	mes-mam	epi-bro	0,62500	0,00027
182	hyp-mam	epi-bro	0,62500	0,00027
181	lar-mam	epi-bro	0,62500	0,00028
180	lar-cup	epi-bro	0,62500	0,00028
179	mh-gyn	mes-gita	0,62500	0,00028
178	mh-gyn	mes-mam	0,62500	0,00028
177	mes-gita	lar-gita	0,62500	0,00028
176	mes-mam	lar-gita	0,62500	0,00028
175	mh-gyn	hyp-mam	0,62500	0,00029
174	hyp-gita	hyp-mam	0,62500	0,00029
173	mes-gita	lar-gita	0,62500	0,00029
172	mes-mam	lar-gita	0,62500	0,00029
171	hyp-mam	lar-gita	0,62500	0,00029

OADT - EXT/CUP absolut (Teil 16/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
170	mh-gyn	lar-mam	0,62500	0,00029
169	hyp-gita	lar-mam	0,62500	0,00030
168	lar-gita	lar-mam	0,62500	0,00030
167	mh-gyn	lar-cup	0,62500	0,00030
166	hyp-gita	lar-cup	0,62500	0,00030
165	lar-gita	lar-cup	0,62500	0,00030
164	mes-gita	epi-nhw	0,62500	0,00030
163	mes-mam	epi-nhw	0,62500	0,00031
162	hyp-mam	epi-nhw	0,62500	0,00031
161	lar-mam	epi-nhw	0,62500	0,00031
160	lar-cup	epi-nhw	0,62500	0,00031
159	mes-gita	epi-pro	0,62500	0,00031
158	mes-mam	epi-pro	0,62500	0,00032
157	hyp-mam	epi-pro	0,62500	0,00032
156	lar-mam	epi-pro	0,62500	0,00032
155	lar-cup	epi-pro	0,62500	0,00032
154	mes-gita	epi-cup	0,62500	0,00032
153	mes-mam	epi-cup	0,62500	0,00033
152	hyp-mam	epi-cup	0,62500	0,00033
151	lar-mam	epi-cup	0,62500	0,00033
150	lar-cup	epi-cup	0,62500	0,00033
149	mh-cup	hyp-ös	0,62906	0,00034
148	mh-ös	mh-mam	0,64761	0,00034
147	mh-ös	hyp-nhw	0,64761	0,00034
146	mes-git	hyp-nhw	0,64761	0,00034
145	mes-nhw	hyp-nhw	0,64761	0,00034
144	mh-mam	mes-git	0,64761	0,00035
143	mh-mam	mes-nhw	0,64761	0,00035
142	mh-mam	lar-git	0,64761	0,00035
141	hyp-nhw	lar-git	0,64761	0,00035
140	mes-gyn	mes-cup	0,68750	0,00036
139	mes-gyn	hyp-cup	0,68750	0,00036
138	mes-gyn	epi-git	0,68750	0,00036
137	mh-gita	mes-gyn	0,68750	0,00036
136	mes-ös	mes-git	0,69004	0,00037
135	mes-ös	mes-nhw	0,69004	0,00037
134	mes-ös	lar-git	0,69004	0,00037
133	mh-ös	mes-ös	0,69004	0,00038
132	mh-pro	lar-ös	0,70111	0,00038
131	mh-pro	lar-nhw	0,72833	0,00038
130	mh-nhw	hyp-bro	0,73588	0,00038
129	mh-nhw	lar-pro	0,73588	0,00039
128	mes-gyn	mes-pro	0,75391	0,00039
127	mes-gyn	hyp-git	0,75391	0,00039
126	mh-mam	mes-pro	0,79053	0,00040
125	mh-mam	hyp-git	0,79053	0,00040
124	mes-pro	hyp-nhw	0,79053	0,00040
123	hyp-git	hyp-nhw	0,79053	0,00041
122	mh-git	mes-bro	0,79484	0,00041
121	hyp-ös	hyp-nhw	0,81453	0,00041

OADT - EXT/CUP absolut (Teil 17/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
120	mh-mam	hyp-ös	0,81453	0,00042
119	hyp-ös	lar-ös	0,83181	0,00042
118	mes-ös	lar-ös	0,84502	0,00042
117	mh-nhw	mes-ös	0,85554	0,00043
116	mh-git	lar-nhw	0,86417	0,00043
115	epi-cup	epi-bro	1,00000	0,00043
114	epi-pro	epi-bro	1,00000	0,00044
113	epi-nhw	epi-bro	1,00000	0,00044
112	mh-gyn	epi-bro	1,00000	0,00045
111	hyp-gita	epi-bro	1,00000	0,00045
110	lar-gita	epi-bro	1,00000	0,00045
109	mh-gita	epi-bro	1,00000	0,00046
108	mes-cup	epi-bro	1,00000	0,00046
107	hyp-cup	epi-bro	1,00000	0,00047
106	epi-bro	epi-git	1,00000	0,00047
105	mh-gita	mh-gyn	1,00000	0,00048
104	mh-nhw	mh-pro	1,00000	0,00048
103	mh-mam	mh-cup	1,00000	0,00049
102	mh-pro	mes-ös	1,00000	0,00049
101	mh-gita	mes-gita	1,00000	0,00050
100	mh-ös	mes-git	1,00000	0,00050
99	mh-ös	mes-nhw	1,00000	0,00051
98	mes-git	mes-nhw	1,00000	0,00051
97	mes-gita	mes-gyn	1,00000	0,00052
96	mh-gita	mes-mam	1,00000	0,00052
95	mes-gita	mes-mam	1,00000	0,00053
94	mes-gyn	mes-mam	1,00000	0,00053
93	mh-cup	mes-pro	1,00000	0,00054
92	mh-gita	mes-cup	1,00000	0,00054
91	mh-gyn	mes-cup	1,00000	0,00055
90	mes-gita	mes-cup	1,00000	0,00056
89	mes-mam	mes-cup	1,00000	0,00056
88	mh-ös	hyp-ös	1,00000	0,00057
87	mes-git	hyp-ös	1,00000	0,00057
86	mes-nhw	hyp-ös	1,00000	0,00058
85	mh-gita	lar-gita	1,00000	0,00059
84	mh-gyn	lar-gita	1,00000	0,00060
83	mes-cup	lar-gita	1,00000	0,00060
82	mh-cup	hyp-git	1,00000	0,00061
81	mes-pro	hyp-git	1,00000	0,00062
80	mh-mam	hyp-nhw	1,00000	0,00063
79	mh-cup	hyp-nhw	1,00000	0,00063
78	mh-gita	hyp-mam	1,00000	0,00064
77	mes-gita	hyp-mam	1,00000	0,00065
76	mes-gyn	hyp-mam	1,00000	0,00066
75	mes-mam	hyp-mam	1,00000	0,00067
74	mes-cup	hyp-mam	1,00000	0,00068
73	mh-gita	hyp-cup	1,00000	0,00068
72	mh-gyn	hyp-cup	1,00000	0,00069
71	mes-gita	hyp-cup	1,00000	0,00070

OADT - EXT/CUP absolut (Teil 18/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
70	mes-mam	hyp-cup	1,00000	0,00071
69	mes-cup	hyp-cup	1,00000	0,00072
68	hyp-gita	hyp-cup	1,00000	0,00074
67	hyp-mam	hyp-cup	1,00000	0,00075
66	mh-ös	lar-ös	1,00000	0,00076
65	mes-git	lar-ös	1,00000	0,00077
64	mes-nhw	lar-ös	1,00000	0,00078
63	mh-gita	lar-gita	1,00000	0,00079
62	mh-gyn	lar-gita	1,00000	0,00081
61	mes-cup	lar-gita	1,00000	0,00082
60	hyp-gita	lar-gita	1,00000	0,00083
59	hyp-cup	lar-gita	1,00000	0,00085
58	mh-ös	lar-git	1,00000	0,00086
57	mes-git	lar-git	1,00000	0,00088
56	mes-nhw	lar-git	1,00000	0,00089
55	hyp-ös	lar-git	1,00000	0,00091
54	lar-ös	lar-git	1,00000	0,00093
53	hyp-bro	lar-nhw	1,00000	0,00094
52	mh-gita	lar-mam	1,00000	0,00096
51	mes-gita	lar-mam	1,00000	0,00098
50	mes-gyn	lar-mam	1,00000	0,00100
49	mes-mam	lar-mam	1,00000	0,00102
48	mes-cup	lar-mam	1,00000	0,00104
47	hyp-mam	lar-mam	1,00000	0,00106
46	hyp-cup	lar-mam	1,00000	0,00109
45	hyp-bro	lar-pro	1,00000	0,00111
44	lar-nhw	lar-pro	1,00000	0,00114
43	mh-gita	lar-cup	1,00000	0,00116
42	mes-gita	lar-cup	1,00000	0,00119
41	mes-gyn	lar-cup	1,00000	0,00122
40	mes-mam	lar-cup	1,00000	0,00125
39	mes-cup	lar-cup	1,00000	0,00128
38	hyp-mam	lar-cup	1,00000	0,00132
37	hyp-cup	lar-cup	1,00000	0,00135
36	lar-mam	lar-cup	1,00000	0,00139
35	mh-gita	epi-git	1,00000	0,00143
34	mh-gyn	epi-git	1,00000	0,00147
33	mes-gita	epi-git	1,00000	0,00152
32	mes-mam	epi-git	1,00000	0,00156
31	mes-cup	epi-git	1,00000	0,00161
30	hyp-gita	epi-git	1,00000	0,00167
29	hyp-mam	epi-git	1,00000	0,00172
28	hyp-cup	epi-git	1,00000	0,00179
27	lar-gita	epi-git	1,00000	0,00185
26	lar-mam	epi-git	1,00000	0,00192
25	lar-cup	epi-git	1,00000	0,00200
24	mh-gita	epi-nhw	1,00000	0,00208
23	mh-gyn	epi-nhw	1,00000	0,00217
22	mes-cup	epi-nhw	1,00000	0,00227
21	hyp-gita	epi-nhw	1,00000	0,00238

OADT - EXT/CUP absolut (Teil 19/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
20	hyp-cup	epi-nhw	1,00000	0,00250
19	lar-gita	epi-nhw	1,00000	0,00263
18	epi-git	epi-nhw	1,00000	0,00278
17	mh-gita	epi-pro	1,00000	0,00294
16	mh-gyn	epi-pro	1,00000	0,00313
15	mes-cup	epi-pro	1,00000	0,00333
14	hyp-gita	epi-pro	1,00000	0,00357
13	hyp-cup	epi-pro	1,00000	0,00385
12	lar-gita	epi-pro	1,00000	0,00417
11	epi-git	epi-pro	1,00000	0,00455
10	epi-nhw	epi-pro	1,00000	0,00500
9	mh-gita	epi-cup	1,00000	0,00556
8	mh-gyn	epi-cup	1,00000	0,00625
7	mes-cup	epi-cup	1,00000	0,00714
6	hyp-gita	epi-cup	1,00000	0,00833
5	hyp-cup	epi-cup	1,00000	0,01000
4	lar-gita	epi-cup	1,00000	0,01250
3	epi-git	epi-cup	1,00000	0,01667
2	epi-nhw	epi-cup	1,00000	0,02500
1	epi-pro	epi-cup	1,00000	0,05000

A-Binomial-Tab. 4: OADT - EXT/CUP spezifisch.

OADT - EXT/CUP spezifisch (Teil 1/19)				
Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
946	hyp-cup	lar-bro	0,00000	0,00005
945	hyp-git	lar-bro	0,00000	0,00005
944	hyp-gita	lar-bro	0,00000	0,00005
943	hyp-gyn	lar-bro	0,00000	0,00005
941	hyp-mam	lar-bro	0,00000	0,00005
940	hyp-pro	lar-bro	0,00000	0,00005
939	lar-bro	epi-mam	0,00000	0,00005
938	lar-bro	epi-gyn	0,00000	0,00005
937	lar-bro	epi-gita	0,00000	0,00005
936	lar-bro	epi-ös	0,00000	0,00005
935	lar-bro	lar-gyn	0,00000	0,00005
934	lar-bro	lar-gita	0,00000	0,00005
933	mes-cup	lar-bro	0,00000	0,00005
932	mes-git	lar-bro	0,00000	0,00005
931	mes-gita	lar-bro	0,00000	0,00005
930	mes-gyn	lar-bro	0,00000	0,00005
929	mes-mam	lar-bro	0,00000	0,00005
928	mes-nhw	lar-bro	0,00000	0,00005
927	mes-pro	lar-bro	0,00000	0,00005
926	mh-cup	lar-bro	0,00000	0,00005
925	mh-gita	lar-bro	0,00000	0,00005
924	mh-gyn	lar-bro	0,00000	0,00005
923	mh-mam	lar-bro	0,00000	0,00005
922	mh-ös	lar-bro	0,00000	0,00005
921	mh-pro	lar-bro	0,00000	0,00005
920	lar-bro	lar-cup	0,00000	0,00005
919	lar-bro	lar-mam	0,00000	0,00005
918	lar-bro	epi-bro	0,00000	0,00005
917	lar-bro	epi-cup	0,00000	0,00005
916	lar-bro	epi-pro	0,00000	0,00005
915	lar-bro	epi-nhw	0,00000	0,00005
914	lar-bro	lar-git	0,00000	0,00005
913	hyp-bro	epi-mam	0,00000	0,00005
912	hyp-bro	epi-gyn	0,00000	0,00005
911	hyp-bro	epi-gita	0,00000	0,00005
910	hyp-bro	epi-ös	0,00000	0,00005
909	hyp-bro	lar-gyn	0,00000	0,00006
908	hyp-bro	hyp-pro	0,00000	0,00006
907	hyp-bro	hyp-gyn	0,00000	0,00006
906	lar-bro	lar-ös	0,00000	0,00006
905	mh-nhw	lar-bro	0,00000	0,00006
904	mes-ös	lar-bro	0,00000	0,00006
903	hyp-bro	lar-gita	0,00000	0,00006
902	mh-gita	hyp-bro	0,00000	0,00006
901	mh-gyn	hyp-bro	0,00000	0,00006
900	hyp-bro	hyp-gita	0,00000	0,00006
899	mes-cup	hyp-bro	0,00000	0,00006
898	hyp-nhw	lar-bro	0,00000	0,00006
897	lar-bro	lar-nhw	0,00000	0,00006
896	mes-gita	hyp-bro	0,00000	0,00006

OADT - EXT/CUP spezifisch (Teil 2/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
895	mes-mam	hyp-bro	0,00000	0,00006
894	hyp-bro	lar-cup	0,00000	0,00006
893	hyp-bro	lar-mam	0,00000	0,00006
892	mh-bro	epi-mam	0,00000	0,00006
891	mh-bro	epi-gyn	0,00000	0,00006
890	mh-bro	epi-gita	0,00000	0,00006
889	mh-bro	epi-ös	0,00000	0,00006
888	mh-bro	lar-gyn	0,00000	0,00006
887	mh-bro	hyp-pro	0,00000	0,00006
886	mh-bro	hyp-gyn	0,00000	0,00006
885	lar-bro	epi-git	0,00000	0,00006
884	lar-bro	lar-pro	0,00000	0,00006
883	mes-bro	epi-mam	0,00000	0,00006
882	mes-bro	epi-gyn	0,00000	0,00006
881	mes-bro	epi-gita	0,00000	0,00006
880	mes-bro	epi-ös	0,00000	0,00006
879	mes-bro	lar-gyn	0,00000	0,00006
878	mes-bro	hyp-pro	0,00000	0,00006
877	mes-bro	hyp-gyn	0,00000	0,00006
876	mes-gyn	hyp-bro	0,00000	0,00006
875	hyp-bro	hyp-cup	0,00000	0,00006
874	mh-bro	lar-gita	0,00000	0,00006
873	mh-bro	mh-gyn	0,00000	0,00006
872	mh-bro	mh-gita	0,00000	0,00006
871	mh-cup	hyp-bro	0,00000	0,00006
870	mh-git	epi-mam	0,00000	0,00006
869	mh-git	epi-gyn	0,00000	0,00006
868	mh-git	epi-gita	0,00000	0,00006
867	mh-git	epi-ös	0,00000	0,00006
866	mh-git	lar-gyn	0,00000	0,00006
865	mh-git	hyp-pro	0,00000	0,00006
864	mh-git	hyp-gyn	0,00000	0,00006
863	mes-bro	lar-gita	0,00000	0,00006
862	mh-gyn	mes-bro	0,00000	0,00006
861	mh-git	lar-bro	0,00000	0,00006
860	mes-pro	hyp-bro	0,00000	0,00006
859	mh-mam	hyp-bro	0,00000	0,00006
858	hyp-bro	hyp-mam	0,00000	0,00006
857	mh-bro	hyp-gita	0,00000	0,00006
856	mh-bro	mes-cup	0,00000	0,00006
855	hyp-ös	epi-mam	0,00000	0,00006
854	hyp-ös	epi-gyn	0,00000	0,00006
853	hyp-ös	epi-gita	0,00000	0,00006
852	hyp-ös	epi-ös	0,00000	0,00006
851	hyp-ös	lar-gyn	0,00000	0,00006
850	hyp-ös	hyp-pro	0,00000	0,00006
849	hyp-ös	hyp-gyn	0,00000	0,00006
848	mh-gita	mh-git	0,00000	0,00006
847	mh-git	lar-gita	0,00000	0,00006
846	mh-git	mh-gyn	0,00000	0,00006

OADT - EXT/CUP spezifisch (Teil 3/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
845	mes-bro	hyp-gita	0,00000	0,00006
844	mes-bro	mes-cup	0,00000	0,00006
843	mes-bro	lar-bro	0,00000	0,00006
842	mh-bro	lar-cup	0,00000	0,00006
841	mh-bro	lar-mam	0,00000	0,00006
840	mh-bro	mes-mam	0,00000	0,00006
839	mh-bro	mes-gita	0,00000	0,00006
838	mh-ös	hyp-bro	0,00001	0,00006
837	epi-git	epi-mam	0,00001	0,00006
836	epi-git	epi-gyn	0,00001	0,00006
835	epi-gita	epi-git	0,00001	0,00006
834	epi-ös	epi-git	0,00001	0,00006
833	hyp-gyn	epi-git	0,00001	0,00006
832	hyp-gyn	lar-pro	0,00001	0,00006
831	hyp-pro	epi-git	0,00001	0,00006
830	hyp-pro	lar-pro	0,00001	0,00006
829	lar-gyn	epi-git	0,00001	0,00006
828	lar-gyn	lar-pro	0,00001	0,00006
827	lar-pro	epi-mam	0,00001	0,00006
826	lar-pro	epi-gyn	0,00001	0,00006
825	lar-pro	epi-gita	0,00001	0,00006
824	lar-pro	epi-ös	0,00001	0,00006
823	mh-bro	lar-bro	0,00001	0,00006
822	hyp-bro	epi-bro	0,00002	0,00006
821	hyp-bro	epi-cup	0,00002	0,00006
820	hyp-bro	epi-pro	0,00002	0,00006
819	hyp-bro	epi-nhw	0,00002	0,00006
818	mes-bro	lar-cup	0,00002	0,00006
817	mes-bro	lar-mam	0,00002	0,00006
816	mes-bro	mes-mam	0,00002	0,00006
815	mes-bro	mes-gita	0,00002	0,00006
814	hyp-gyn	lar-nhw	0,00002	0,00006
813	hyp-pro	lar-nhw	0,00002	0,00006
812	lar-nhw	epi-mam	0,00002	0,00006
811	lar-nhw	epi-gyn	0,00002	0,00006
810	lar-nhw	epi-gita	0,00002	0,00006
809	lar-nhw	epi-ös	0,00002	0,00006
808	lar-nhw	lar-gyn	0,00002	0,00006
807	mh-bro	hyp-cup	0,00002	0,00006
806	mh-bro	mes-gyn	0,00002	0,00006
805	mh-git	hyp-gita	0,00002	0,00006
804	mh-git	mes-cup	0,00002	0,00006
803	hyp-ös	lar-gita	0,00002	0,00006
802	mh-gita	hyp-ös	0,00002	0,00006
801	mh-gyn	hyp-ös	0,00002	0,00006
800	hyp-nhw	epi-mam	0,00003	0,00006
799	hyp-nhw	epi-gyn	0,00003	0,00006
798	hyp-nhw	epi-gita	0,00003	0,00006
797	hyp-nhw	epi-ös	0,00003	0,00006
796	hyp-nhw	lar-gyn	0,00003	0,00006

OADT - EXT/CUP spezifisch (Teil 4/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
795	hyp-nhw	hyp-pro	0,00003	0,00006
794	hyp-nhw	hyp-gyn	0,00003	0,00006
793	hyp-bro	lar-git	0,00004	0,00006
792	mes-git	hyp-bro	0,00004	0,00006
791	mes-nhw	hyp-bro	0,00004	0,00006
790	mes-bro	hyp-cup	0,00006	0,00006
789	mes-bro	mes-gyn	0,00006	0,00006
788	mh-bro	mh-cup	0,00007	0,00006
787	lar-git	lar-pro	0,00008	0,00006
786	lar-gita	epi-git	0,00008	0,00006
785	mh-gita	lar-pro	0,00008	0,00006
784	mh-gyn	epi-git	0,00008	0,00006
783	mh-gyn	lar-pro	0,00008	0,00006
782	mh-gita	epi-git	0,00008	0,00006
781	mh-git	lar-cup	0,00009	0,00006
780	mh-git	lar-mam	0,00009	0,00006
779	mh-git	mes-mam	0,00009	0,00006
778	mh-git	mes-gita	0,00009	0,00006
777	hyp-bro	lar-ös	0,00009	0,00006
776	mh-pro	hyp-bro	0,00009	0,00006
775	mes-cup	hyp-ös	0,00012	0,00006
774	hyp-ös	hyp-gita	0,00012	0,00006
773	lar-gita	lar-nhw	0,00014	0,00006
772	mh-gita	lar-nhw	0,00014	0,00006
771	mh-gyn	lar-nhw	0,00014	0,00006
770	mh-cup	mes-bro	0,00019	0,00006
769	mh-bro	hyp-mam	0,00020	0,00007
768	mh-bro	mes-pro	0,00020	0,00007
767	mh-bro	mh-mam	0,00020	0,00007
766	mh-nhw	hyp-bro	0,00020	0,00007
765	mes-ös	epi-mam	0,00024	0,00007
764	mes-ös	epi-gyn	0,00024	0,00007
763	mes-ös	epi-gita	0,00024	0,00007
762	mes-ös	epi-ös	0,00024	0,00007
761	mes-ös	lar-gyn	0,00024	0,00007
760	mes-ös	hyp-pro	0,00024	0,00007
759	mes-ös	hyp-gyn	0,00024	0,00007
758	hyp-nhw	lar-gita	0,00027	0,00007
757	mh-gita	hyp-nhw	0,00027	0,00007
756	mh-gyn	hyp-nhw	0,00027	0,00007
755	mh-git	hyp-cup	0,00031	0,00007
754	mh-git	mes-gyn	0,00031	0,00007
753	hyp-gita	lar-pro	0,00040	0,00007
752	mes-cup	lar-pro	0,00040	0,00007
751	mes-ös	hyp-bro	0,00041	0,00007
750	mes-mam	hyp-ös	0,00049	0,00007
749	mes-gita	hyp-ös	0,00049	0,00007
748	mes-ös	hyp-ös	0,00049	0,00007
747	hyp-git	epi-mam	0,00049	0,00007
746	hyp-git	epi-gyn	0,00049	0,00007

OADT - EXT/CUP spezifisch (Teil 5/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
745	hyp-git	epi-gita	0,00049	0,00007
744	hyp-git	epi-ös	0,00049	0,00007
743	hyp-git	lar-gyn	0,00049	0,00007
742	hyp-git	hyp-pro	0,00049	0,00007
741	hyp-git	hyp-gyn	0,00049	0,00007
740	mh-nhw	epi-mam	0,00049	0,00007
739	mh-nhw	epi-gyn	0,00049	0,00007
738	mh-nhw	epi-gita	0,00049	0,00007
737	mh-nhw	epi-ös	0,00049	0,00007
736	mh-nhw	lar-gyn	0,00049	0,00007
735	mh-nhw	hyp-pro	0,00049	0,00007
734	mh-nhw	hyp-gyn	0,00049	0,00007
733	hyp-ös	lar-cup	0,00049	0,00007
732	hyp-ös	lar-mam	0,00049	0,00007
731	mh-gita	mes-bro	0,00054	0,00007
730	mh-mam	mes-bro	0,00054	0,00007
729	mes-bro	hyp-mam	0,00054	0,00007
728	mes-bro	mes-pro	0,00054	0,00007
727	mes-cup	lar-nhw	0,00073	0,00007
726	hyp-gita	lar-nhw	0,00073	0,00007
725	mh-git	mh-cup	0,00091	0,00007
724	hyp-gyn	lar-ös	0,00098	0,00007
723	hyp-pro	lar-ös	0,00098	0,00007
722	lar-ös	epi-mam	0,00098	0,00007
721	lar-ös	epi-gyn	0,00098	0,00007
720	lar-ös	epi-gita	0,00098	0,00007
719	lar-ös	epi-ös	0,00098	0,00007
718	lar-ös	lar-gyn	0,00098	0,00007
717	mh-pro	epi-mam	0,00098	0,00007
716	mh-pro	epi-gyn	0,00098	0,00007
715	mh-pro	epi-gita	0,00098	0,00007
714	mh-pro	epi-ös	0,00098	0,00007
713	mh-pro	lar-gyn	0,00098	0,00007
712	mh-pro	hyp-pro	0,00098	0,00007
711	mh-pro	hyp-gyn	0,00098	0,00007
710	mh-bro	mh-ös	0,00119	0,00007
709	hyp-gita	hyp-nhw	0,00131	0,00007
708	mes-cup	hyp-nhw	0,00131	0,00007
707	lar-pro	lar-cup	0,00149	0,00007
706	lar-cup	epi-git	0,00149	0,00007
705	lar-mam	epi-git	0,00149	0,00007
704	lar-mam	lar-pro	0,00149	0,00007
703	mes-gita	epi-git	0,00149	0,00007
702	mes-gita	lar-pro	0,00149	0,00007
701	mes-mam	epi-git	0,00149	0,00007
700	mes-mam	lar-pro	0,00149	0,00007
699	mes-gyn	hyp-ös	0,00154	0,00007
698	hyp-ös	hyp-cup	0,00154	0,00007
697	mes-ös	lar-gita	0,00183	0,00007
696	mh-gita	mes-ös	0,00183	0,00007

OADT - EXT/CUP spezifisch (Teil 6/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
695	mh-gyn	mes-ös	0,00183	0,00007
694	hyp-gyn	lar-git	0,00195	0,00007
693	hyp-pro	lar-git	0,00195	0,00007
692	lar-git	epi-mam	0,00195	0,00007
691	lar-git	epi-gyn	0,00195	0,00007
690	lar-git	epi-gita	0,00195	0,00007
689	lar-git	epi-ös	0,00195	0,00007
688	lar-git	lar-gyn	0,00195	0,00007
687	mes-git	epi-mam	0,00195	0,00007
686	mes-git	epi-gyn	0,00195	0,00007
685	mes-git	epi-gita	0,00195	0,00007
684	mes-git	epi-ös	0,00195	0,00007
683	mes-git	lar-gyn	0,00195	0,00007
682	mes-git	hyp-pro	0,00195	0,00007
681	mes-git	hyp-gyn	0,00195	0,00007
680	mes-nhw	epi-mam	0,00195	0,00007
679	mes-nhw	epi-gyn	0,00195	0,00007
678	mes-nhw	epi-gita	0,00195	0,00007
677	mes-nhw	epi-ös	0,00195	0,00007
676	mes-nhw	lar-gyn	0,00195	0,00007
675	mes-nhw	hyp-pro	0,00195	0,00007
674	mes-nhw	hyp-gyn	0,00195	0,00007
673	hyp-bro	lar-bro	0,00224	0,00007
672	mh-git	hyp-mam	0,00232	0,00007
671	mh-git	mes-pro	0,00232	0,00007
670	mh-git	mh-mam	0,00232	0,00007
669	mh-bro	epi-bro	0,00256	0,00007
668	mh-bro	epi-cup	0,00256	0,00007
667	mh-bro	epi-pro	0,00256	0,00007
666	mh-bro	epi-nhw	0,00256	0,00008
665	lar-nhw	lar-cup	0,00258	0,00008
664	lar-nhw	lar-mam	0,00258	0,00008
663	mes-gita	lar-nhw	0,00258	0,00008
662	mes-mam	lar-nhw	0,00258	0,00008
661	hyp-bro	hyp-nhw	0,00267	0,00008
660	mh-ös	mes-bro	0,00294	0,00008
659	hyp-git	lar-gita	0,00342	0,00008
658	mh-nhw	lar-gita	0,00342	0,00008
657	mh-nhw	mh-gyn	0,00342	0,00008
656	mh-gita	hyp-git	0,00342	0,00008
655	mh-gita	mh-nhw	0,00342	0,00008
654	mh-gyn	hyp-git	0,00342	0,00008
653	lar-gyn	epi-bro	0,00391	0,00008
652	epi-gita	epi-cup	0,00391	0,00008
651	epi-gita	epi-pro	0,00391	0,00008
650	epi-gita	epi-nhw	0,00391	0,00008
649	epi-gyn	epi-cup	0,00391	0,00008
648	epi-gyn	epi-pro	0,00391	0,00008
647	epi-mam	epi-cup	0,00391	0,00008
646	epi-mam	epi-pro	0,00391	0,00008

OADT - EXT/CUP spezifisch (Teil 7/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
614	hyp-ös	epi-gita	0,00195	0,00008
613	hyp-ös	epi-gyn	0,00195	0,00008
612	hyp-ös	epi-mam	0,00195	0,00008
611	mh-bro	mh-pro	0,00219	0,00008
610	mh-pro	mes-cup	0,00235	0,00008
609	mh-pro	hyp-cup	0,00235	0,00008
608	mh-pro	epi-git	0,00235	0,00008
607	mh-gita	mh-pro	0,00235	0,00008
606	mes-gyn	hyp-bro	0,00260	0,00008
605	mes-gyn	lar-pro	0,00260	0,00008
604	mh-ös	mh-git	0,00289	0,00008
603	mh-git	mes-git	0,00289	0,00008
602	mh-git	mes-nhw	0,00289	0,00008
601	mh-git	lar-git	0,00289	0,00008
600	mh-gyn	lar-ös	0,00342	0,00008
599	hyp-gita	lar-ös	0,00342	0,00008
598	lar-ös	lar-gita	0,00342	0,00008
597	lar-ös	epi-nhw	0,00342	0,00008
596	lar-ös	epi-pro	0,00342	0,00008
595	lar-ös	epi-cup	0,00342	0,00008
594	mh-bro	mh-nhw	0,00384	0,00008
593	mes-ös	mes-cup	0,00418	0,00008
592	mes-ös	hyp-cup	0,00418	0,00008
591	mes-ös	epi-git	0,00418	0,00008
590	mh-gita	mes-ös	0,00418	0,00008
589	mes-gyn	lar-nhw	0,00434	0,00008
588	mh-nhw	mes-gita	0,00443	0,00009
587	mh-nhw	mes-mam	0,00443	0,00009
586	mh-nhw	hyp-mam	0,00443	0,00009
585	mh-nhw	lar-mam	0,00443	0,00009
584	mh-nhw	lar-cup	0,00443	0,00009
583	mes-bro	hyp-ös	0,00510	0,00009
582	mh-git	lar-ös	0,00540	0,00009
581	mh-gyn	mes-git	0,00635	0,00009
580	mh-gyn	mes-nhw	0,00635	0,00009
579	mh-gyn	lar-git	0,00635	0,00009
578	hyp-gita	lar-git	0,00635	0,00009
577	lar-gita	lar-git	0,00635	0,00009
576	mh-ös	mh-gyn	0,00635	0,00009
575	mh-ös	lar-gita	0,00635	0,00009
574	mes-git	lar-gita	0,00635	0,00009
573	mes-nhw	lar-gita	0,00635	0,00009
572	mh-ös	lar-gita	0,00635	0,00009
571	mes-git	lar-gita	0,00635	0,00009
570	mes-nhw	lar-gita	0,00635	0,00009
569	mh-ös	epi-nhw	0,00635	0,00009
568	mes-git	epi-nhw	0,00635	0,00009
567	mes-nhw	epi-nhw	0,00635	0,00009
566	lar-git	epi-nhw	0,00635	0,00009
565	mh-ös	epi-pro	0,00635	0,00009

OADT - EXT/CUP spezifisch (Teil 8/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
564	mes-git	epi-pro	0,00635	0,00009
563	mes-nhw	epi-pro	0,00635	0,00009
562	lar-git	epi-pro	0,00635	0,00009
561	mh-ös	epi-cup	0,00635	0,00009
560	mes-git	epi-cup	0,00635	0,00009
559	mes-nhw	epi-cup	0,00635	0,00009
558	lar-git	epi-cup	0,00635	0,00009
557	mh-pro	mes-gita	0,00754	0,00009
556	mh-pro	mes-mam	0,00754	0,00009
555	mh-pro	hyp-mam	0,00754	0,00009
554	mh-pro	lar-mam	0,00754	0,00009
553	mh-pro	lar-cup	0,00754	0,00009
552	mh-mam	hyp-gyn	0,00781	0,00009
551	hyp-nhw	hyp-gyn	0,00781	0,00009
550	mh-mam	hyp-pro	0,00781	0,00009
549	hyp-nhw	hyp-pro	0,00781	0,00009
548	mh-mam	lar-gyn	0,00781	0,00009
547	hyp-nhw	lar-gyn	0,00781	0,00009
546	mh-mam	epi-bro	0,00781	0,00009
545	hyp-nhw	epi-bro	0,00781	0,00009
544	mh-mam	epi-ös	0,00781	0,00009
543	hyp-nhw	epi-ös	0,00781	0,00009
542	mh-mam	epi-gita	0,00781	0,00009
541	hyp-nhw	epi-gita	0,00781	0,00009
540	mh-mam	epi-gyn	0,00781	0,00009
539	hyp-nhw	epi-gyn	0,00781	0,00009
538	mh-mam	epi-mam	0,00781	0,00009
537	hyp-nhw	epi-mam	0,00781	0,00009
536	mh-ös	mes-bro	0,00948	0,00009
535	mes-bro	mes-git	0,00948	0,00009
534	mes-bro	mes-nhw	0,00948	0,00009
533	mes-bro	lar-git	0,00948	0,00009
532	mh-bro	lar-nhw	0,01045	0,00009
531	mh-gyn	hyp-ös	0,01172	0,00009
530	hyp-ös	lar-gita	0,01172	0,00009
529	hyp-ös	lar-gita	0,01172	0,00009
528	hyp-ös	epi-nhw	0,01172	0,00009
527	hyp-ös	epi-pro	0,01172	0,00009
526	hyp-ös	epi-cup	0,01172	0,00010
525	mh-nhw	mes-gyn	0,01182	0,00010
524	mes-ös	mes-gita	0,01273	0,00010
523	mes-ös	mes-mam	0,01273	0,00010
522	mes-ös	hyp-mam	0,01273	0,00010
521	mes-ös	lar-mam	0,01273	0,00010
520	mes-ös	lar-cup	0,01273	0,00010
519	lar-ös	epi-git	0,01294	0,00010
518	mes-cup	lar-ös	0,01294	0,00010
517	hyp-cup	lar-ös	0,01294	0,00010
516	mh-gita	lar-ös	0,01294	0,00010
515	hyp-bro	hyp-git	0,01463	0,00010

OADT - EXT/CUP spezifisch (Teil 9/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
545	mh-gyn	epi-nhw	0,02148	0,00009
544	mh-pro	hyp-gita	0,02246	0,00009
543	mh-pro	mes-cup	0,02246	0,00009
542	hyp-gita	lar-ös	0,02246	0,00009
541	mes-cup	lar-ös	0,02246	0,00009
540	hyp-mam	epi-git	0,02266	0,00009
539	hyp-mam	lar-pro	0,02266	0,00009
538	mes-pro	epi-git	0,02266	0,00009
537	mes-pro	lar-pro	0,02266	0,00009
536	mh-mam	epi-git	0,02266	0,00009
535	mh-mam	lar-pro	0,02266	0,00009
534	mh-cup	hyp-nhw	0,02660	0,00009
533	mh-bro	mes-ös	0,02753	0,00009
532	hyp-gyn	hyp-mam	0,03125	0,00009
531	hyp-mam	epi-mam	0,03125	0,00009
530	hyp-mam	epi-gyn	0,03125	0,00009
529	hyp-mam	epi-gita	0,03125	0,00009
528	hyp-mam	epi-ös	0,03125	0,00009
527	hyp-mam	lar-gyn	0,03125	0,00009
526	hyp-mam	hyp-pro	0,03125	0,00010
525	mes-pro	epi-mam	0,03125	0,00010
524	mes-pro	epi-gyn	0,03125	0,00010
523	mes-pro	epi-gita	0,03125	0,00010
522	mes-pro	epi-ös	0,03125	0,00010
521	mes-pro	lar-gyn	0,03125	0,00010
520	mes-pro	hyp-pro	0,03125	0,00010
519	mes-pro	hyp-gyn	0,03125	0,00010
518	mh-mam	epi-mam	0,03125	0,00010
517	mh-mam	epi-gyn	0,03125	0,00010
516	mh-mam	epi-gita	0,03125	0,00010
515	mh-mam	epi-ös	0,03125	0,00010
514	mh-mam	lar-gyn	0,03125	0,00010
513	mh-mam	hyp-pro	0,03125	0,00010
512	mh-mam	hyp-gyn	0,03125	0,00010
511	mh-nhw	mes-bro	0,03355	0,00010
510	mes-bro	hyp-git	0,03355	0,00010
509	hyp-mam	lar-nhw	0,03469	0,00010
508	mes-pro	lar-nhw	0,03469	0,00010
507	mh-mam	lar-nhw	0,03469	0,00010
506	mh-git	lar-git	0,03508	0,00010
505	mh-git	mes-nhw	0,03508	0,00010
504	mh-git	mes-git	0,03508	0,00010
503	mes-gita	hyp-git	0,03516	0,00010
502	mes-mam	hyp-git	0,03516	0,00010
501	hyp-git	lar-cup	0,03516	0,00010
500	hyp-git	lar-mam	0,03516	0,00010
499	mh-nhw	lar-cup	0,03516	0,00010
498	mh-nhw	lar-mam	0,03516	0,00010
497	mh-nhw	mes-mam	0,03516	0,00010
496	mh-nhw	mes-gita	0,03516	0,00010

OADT - EXT/CUP spezifisch (Teil 10/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
495	mh-ös	hyp-ös	0,03570	0,00010
494	hyp-gita	lar-git	0,03857	0,00010
493	mes-cup	lar-git	0,03857	0,00010
492	mes-git	hyp-gita	0,03857	0,00010
491	mes-git	mes-cup	0,03857	0,00010
490	mes-nhw	hyp-gita	0,03857	0,00010
489	mes-nhw	mes-cup	0,03857	0,00010
488	mh-ös	lar-gita	0,03906	0,00010
487	mh-ös	mh-gyn	0,03906	0,00010
486	mh-ös	mh-gita	0,03906	0,00010
485	epi-bro	epi-mam	0,04000	0,00010
484	epi-bro	epi-gyn	0,04000	0,00010
483	hyp-gyn	epi-bro	0,04000	0,00010
482	hyp-pro	epi-bro	0,04000	0,00010
481	mes-ös	hyp-cup	0,04904	0,00010
480	mes-ös	mes-gyn	0,04904	0,00010
479	mes-pro	hyp-nhw	0,05248	0,00010
478	mh-mam	hyp-nhw	0,05248	0,00010
477	hyp-nhw	hyp-mam	0,05248	0,00010
476	mes-bro	mes-ös	0,05325	0,00011
475	mh-git	hyp-bro	0,05590	0,00011
474	lar-ös	lar-cup	0,05737	0,00011
473	lar-ös	lar-mam	0,05737	0,00011
472	mh-pro	lar-cup	0,05737	0,00011
471	mh-pro	lar-mam	0,05737	0,00011
470	mh-pro	mes-mam	0,05737	0,00011
469	mh-pro	mes-gita	0,05737	0,00011
468	mes-gita	lar-ös	0,05737	0,00011
467	mes-mam	lar-ös	0,05737	0,00011
466	mh-git	lar-ös	0,05761	0,00011
465	mh-git	mh-pro	0,05761	0,00011
464	hyp-ös	epi-bro	0,06143	0,00011
463	hyp-ös	epi-cup	0,06143	0,00011
462	hyp-ös	epi-pro	0,06143	0,00011
461	hyp-ös	epi-nhw	0,06143	0,00011
460	mh-cup	epi-mam	0,06250	0,00011
459	mh-cup	epi-gyn	0,06250	0,00011
458	mh-cup	epi-gita	0,06250	0,00011
457	mh-cup	epi-ös	0,06250	0,00011
456	mh-cup	lar-gyn	0,06250	0,00011
455	mh-cup	hyp-pro	0,06250	0,00011
454	mh-cup	hyp-gyn	0,06250	0,00011
453	hyp-gita	epi-cup	0,06543	0,00011
452	hyp-gita	epi-pro	0,06543	0,00011
451	hyp-gita	epi-nhw	0,06543	0,00011
450	mes-cup	epi-cup	0,06543	0,00011
449	mes-cup	epi-pro	0,06543	0,00011
448	mes-cup	epi-nhw	0,06543	0,00011
447	hyp-gita	epi-bro	0,06543	0,00011
446	mes-cup	epi-bro	0,06543	0,00011

OADT - EXT/CUP spezifisch (Teil 11/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
445	mh-ös	epi-git	0,07552	0,00011
444	mh-ös	lar-pro	0,07552	0,00011
443	hyp-git	hyp-cup	0,07681	0,00011
442	mh-nhw	hyp-cup	0,07681	0,00011
441	mh-nhw	mes-gyn	0,07681	0,00011
440	mes-gyn	hyp-git	0,07681	0,00011
439	mh-git	hyp-git	0,08953	0,00011
438	mh-git	mh-nhw	0,08953	0,00011
437	lar-git	lar-cup	0,09229	0,00011
436	lar-git	lar-mam	0,09229	0,00011
435	mes-git	lar-cup	0,09229	0,00011
434	mes-git	lar-mam	0,09229	0,00012
433	mes-git	mes-mam	0,09229	0,00012
432	mes-nhw	lar-cup	0,09229	0,00012
431	mes-nhw	lar-mam	0,09229	0,00012
430	mes-nhw	mes-mam	0,09229	0,00012
429	mes-gita	lar-git	0,09229	0,00012
428	mes-gita	mes-nhw	0,09229	0,00012
427	mes-gita	mes-git	0,09229	0,00012
426	mes-mam	lar-git	0,09229	0,00012
425	mh-bro	hyp-nhw	0,09614	0,00012
424	mh-cup	mes-ös	0,09625	0,00012
423	mes-git	hyp-ös	0,09874	0,00012
422	mes-nhw	hyp-ös	0,09874	0,00012
421	hyp-ös	lar-git	0,09874	0,00012
420	mh-ös	lar-nhw	0,10775	0,00012
419	mh-ös	hyp-gita	0,10938	0,00012
418	mh-ös	mes-cup	0,10938	0,00012
417	hyp-cup	lar-ös	0,11847	0,00012
416	mes-gyn	lar-ös	0,11847	0,00012
415	mh-pro	hyp-cup	0,11847	0,00012
414	mh-pro	mes-gyn	0,11847	0,00012
413	lar-pro	epi-bro	0,12208	0,00012
412	epi-git	epi-cup	0,12208	0,00012
411	epi-git	epi-pro	0,12208	0,00012
410	epi-git	epi-nhw	0,12208	0,00012
409	lar-pro	epi-cup	0,12208	0,00012
408	lar-pro	epi-pro	0,12208	0,00012
407	lar-pro	epi-nhw	0,12208	0,00012
406	mh-gita	hyp-mam	0,12500	0,00012
405	mh-gita	mes-pro	0,12500	0,00012
404	mh-gita	mh-mam	0,12500	0,00012
403	mh-gyn	hyp-mam	0,12500	0,00012
402	mh-gyn	mes-pro	0,12500	0,00012
401	mh-gyn	mh-mam	0,12500	0,00012
400	hyp-cup	epi-mam	0,12500	0,00013
399	hyp-cup	epi-gyn	0,12500	0,00013
398	hyp-cup	epi-gita	0,12500	0,00013
397	hyp-cup	epi-ös	0,12500	0,00013
396	hyp-cup	lar-gyn	0,12500	0,00013

OADT - EXT/CUP spezifisch (Teil 12/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
395	hyp-gyn	hyp-cup	0,12500	0,00013
394	hyp-mam	lar-gita	0,12500	0,00013
393	hyp-pro	hyp-cup	0,12500	0,00013
392	mes-gyn	epi-mam	0,12500	0,00013
391	mes-gyn	epi-gyn	0,12500	0,00013
390	mes-gyn	epi-gita	0,12500	0,00013
389	mes-gyn	epi-ös	0,12500	0,00013
388	mes-gyn	lar-gyn	0,12500	0,00013
387	mes-gyn	hyp-pro	0,12500	0,00013
386	mes-gyn	hyp-gyn	0,12500	0,00013
385	mes-pro	lar-gita	0,12500	0,00013
384	mh-mam	lar-gita	0,12500	0,00013
383	mh-git	mes-ös	0,13250	0,00013
382	mh-bro	lar-pro	0,13516	0,00013
381	mh-bro	lar-nhw	0,13516	0,00013
380	mes-bro	hyp-bro	0,13603	0,00013
379	mh-nhw	mh-cup	0,14346	0,00013
378	mh-cup	hyp-git	0,14346	0,00013
377	lar-cup	epi-cup	0,14600	0,00013
376	lar-cup	epi-pro	0,14600	0,00013
375	lar-cup	epi-nhw	0,14600	0,00013
374	lar-mam	epi-cup	0,14600	0,00013
373	lar-mam	epi-pro	0,14600	0,00013
372	lar-mam	epi-nhw	0,14600	0,00013
371	mes-gita	epi-cup	0,14600	0,00013
370	mes-gita	epi-pro	0,14600	0,00014
369	mes-gita	epi-nhw	0,14600	0,00014
368	mes-mam	epi-cup	0,14600	0,00014
367	mes-mam	epi-pro	0,14600	0,00014
366	mes-mam	epi-nhw	0,14600	0,00014
365	lar-cup	epi-bro	0,14600	0,00014
364	lar-mam	epi-bro	0,14600	0,00014
363	mes-gita	epi-bro	0,14600	0,00014
362	mes-mam	epi-bro	0,14600	0,00014
361	hyp-ös	lar-ös	0,14961	0,00014
360	mh-pro	hyp-ös	0,14961	0,00014
359	mh-ös	hyp-nhw	0,15159	0,00014
358	mes-bro	hyp-nhw	0,16415	0,00014
357	mes-ös	hyp-mam	0,16707	0,00014
356	mes-ös	mes-pro	0,16707	0,00014
355	mh-mam	mes-ös	0,16707	0,00014
354	lar-nhw	epi-bro	0,16864	0,00014
353	lar-nhw	epi-cup	0,16864	0,00014
352	lar-nhw	epi-pro	0,16864	0,00014
351	lar-nhw	epi-nhw	0,16864	0,00014
350	mes-git	hyp-cup	0,17957	0,00014
349	mes-git	mes-gyn	0,17957	0,00014
348	mes-nhw	hyp-cup	0,17957	0,00014
347	mes-nhw	mes-gyn	0,17957	0,00014
346	hyp-cup	lar-git	0,17957	0,00014

OADT - EXT/CUP spezifisch (Teil 13/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
314	mes-gita	hyp-gyn	0,25000	0,00016
313	mes-mam	hyp-gyn	0,25000	0,00016
312	hyp-gyn	hyp-mam	0,25000	0,00016
311	mes-gita	hyp-pro	0,25000	0,00016
310	mes-mam	hyp-pro	0,25000	0,00016
309	hyp-mam	hyp-pro	0,25000	0,00016
308	mes-gita	lar-gyn	0,25000	0,00016
307	mes-mam	lar-gyn	0,25000	0,00016
306	hyp-mam	lar-gyn	0,25000	0,00016
305	hyp-gyn	lar-mam	0,25000	0,00016
304	hyp-pro	lar-mam	0,25000	0,00016
303	lar-gyn	lar-mam	0,25000	0,00017
302	hyp-gyn	lar-cup	0,25000	0,00017
301	hyp-pro	lar-cup	0,25000	0,00017
300	lar-gyn	lar-cup	0,25000	0,00017
299	mes-gita	epi-bro	0,25000	0,00017
298	mes-mam	epi-bro	0,25000	0,00017
297	hyp-mam	epi-bro	0,25000	0,00017
296	lar-mam	epi-bro	0,25000	0,00017
295	lar-cup	epi-bro	0,25000	0,00017
294	mes-gita	epi-ös	0,25000	0,00017
293	mes-mam	epi-ös	0,25000	0,00017
292	hyp-mam	epi-ös	0,25000	0,00017
291	lar-mam	epi-ös	0,25000	0,00017
290	lar-cup	epi-ös	0,25000	0,00017
289	mes-gita	epi-gita	0,25000	0,00017
288	mes-mam	epi-gita	0,25000	0,00017
287	hyp-mam	epi-gita	0,25000	0,00017
286	lar-mam	epi-gita	0,25000	0,00017
285	lar-cup	epi-gita	0,25000	0,00018
284	mes-gita	epi-gyn	0,25000	0,00018
283	mes-mam	epi-gyn	0,25000	0,00018
282	hyp-mam	epi-gyn	0,25000	0,00018
281	lar-mam	epi-gyn	0,25000	0,00018
280	lar-cup	epi-gyn	0,25000	0,00018
279	mes-gita	epi-mam	0,25000	0,00018
278	mes-mam	epi-mam	0,25000	0,00018
277	hyp-mam	epi-mam	0,25000	0,00018
276	lar-mam	epi-mam	0,25000	0,00018
275	lar-cup	epi-mam	0,25000	0,00018
274	mh-bro	mes-bro	0,26781	0,00018
273	hyp-bro	lar-ös	0,28104	0,00018
272	lar-ös	lar-pro	0,28104	0,00018
271	mh-mam	mes-ös	0,28628	0,00018
270	mes-ös	hyp-nhw	0,28628	0,00019
269	mh-gita	mes-pro	0,28906	0,00019
268	mh-gita	hyp-git	0,28906	0,00019
267	mes-cup	hyp-git	0,28906	0,00019
266	mes-pro	mes-cup	0,28906	0,00019
265	mes-pro	hyp-cup	0,28906	0,00019

OADT - EXT/CUP spezifisch (Teil 14/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
295	mes-gita	epi-gita	0,25000	0,00017
294	mes-gita	epi-ös	0,25000	0,00017
293	mes-gita	lar-gyn	0,25000	0,00017
292	mes-gita	hyp-pro	0,25000	0,00017
291	mes-gita	hyp-gyn	0,25000	0,00017
290	mes-mam	epi-mam	0,25000	0,00017
289	mes-mam	epi-gyn	0,25000	0,00017
288	mes-mam	epi-gita	0,25000	0,00017
287	mes-mam	epi-ös	0,25000	0,00017
286	mes-mam	lar-gyn	0,25000	0,00017
285	mes-mam	hyp-pro	0,25000	0,00018
284	mes-mam	hyp-gyn	0,25000	0,00018
283	lar-ös	epi-git	0,26493	0,00018
282	lar-ös	lar-pro	0,26493	0,00018
281	mh-pro	epi-git	0,26493	0,00018
280	mh-pro	lar-pro	0,26493	0,00018
279	hyp-cup	epi-bro	0,26685	0,00018
278	mes-gyn	epi-bro	0,26685	0,00018
277	hyp-cup	epi-cup	0,26685	0,00018
276	hyp-cup	epi-pro	0,26685	0,00018
275	hyp-cup	epi-nhw	0,26685	0,00018
274	mes-gyn	epi-cup	0,26685	0,00018
273	mes-gyn	epi-pro	0,26685	0,00018
272	mes-gyn	epi-nhw	0,26685	0,00018
271	hyp-gita	hyp-mam	0,28906	0,00018
270	mes-cup	hyp-mam	0,28906	0,00019
269	mes-pro	hyp-gita	0,28906	0,00019
268	mes-pro	mes-cup	0,28906	0,00019
267	mh-mam	hyp-gita	0,28906	0,00019
266	mh-mam	mes-cup	0,28906	0,00019
265	mes-bro	epi-git	0,29122	0,00019
264	mes-bro	lar-pro	0,29122	0,00019
263	mes-bro	hyp-ös	0,29621	0,00019
262	mh-cup	lar-git	0,30176	0,00019
261	mh-cup	mes-nhw	0,30176	0,00019
260	mh-cup	mes-git	0,30176	0,00019
259	mh-bro	hyp-ös	0,31233	0,00019
258	mes-git	hyp-nhw	0,32694	0,00019
257	mes-nhw	hyp-nhw	0,32694	0,00019
256	hyp-nhw	lar-git	0,32694	0,00020
255	mh-pro	hyp-mam	0,33231	0,00020
254	mh-pro	mes-pro	0,33231	0,00020
253	hyp-mam	lar-ös	0,33231	0,00020
252	mes-pro	lar-ös	0,33231	0,00020
251	mh-mam	lar-ös	0,33231	0,00020
250	mh-mam	mh-pro	0,33231	0,00020
249	mh-git	hyp-nhw	0,33678	0,00020
248	lar-ös	lar-nhw	0,34493	0,00020
247	mh-pro	lar-nhw	0,34493	0,00020
246	hyp-git	epi-git	0,36159	0,00020

OADT - EXT/CUP spezifisch (Teil 15/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
245	hyp-git	lar-pro	0,36159	0,00020
244	hyp-gita	epi-git	0,36159	0,00020
243	mes-cup	epi-git	0,36159	0,00021
242	mh-nhw	epi-git	0,36159	0,00021
241	mh-nhw	lar-pro	0,36159	0,00021
240	mh-gita	hyp-cup	0,37500	0,00021
239	mh-gita	mes-gyn	0,37500	0,00021
238	mh-gyn	hyp-cup	0,37500	0,00021
237	mh-gyn	mes-gyn	0,37500	0,00021
236	hyp-cup	lar-gita	0,37500	0,00021
235	mes-gyn	lar-gita	0,37500	0,00021
234	mh-ös	mes-ös	0,38331	0,00021
233	mh-ös	hyp-cup	0,38770	0,00021
232	mh-ös	mes-gyn	0,38770	0,00022
231	mh-cup	epi-bro	0,42395	0,00022
230	mh-cup	epi-cup	0,42395	0,00022
229	mh-cup	epi-pro	0,42395	0,00022
228	mh-cup	epi-nhw	0,42395	0,00022
227	mh-git	lar-nhw	0,42959	0,00022
226	hyp-nhw	lar-ös	0,44207	0,00022
225	mh-pro	hyp-nhw	0,44207	0,00022
224	mh-cup	hyp-gita	0,45313	0,00022
223	mh-cup	mes-cup	0,45313	0,00022
222	mes-git	hyp-mam	0,45450	0,00023
221	mes-git	mes-pro	0,45450	0,00023
220	mes-nhw	hyp-mam	0,45450	0,00023
219	mes-nhw	mes-pro	0,45450	0,00023
218	hyp-mam	lar-git	0,45450	0,00023
217	mes-pro	lar-git	0,45450	0,00023
216	mh-mam	lar-git	0,45450	0,00023
215	mh-mam	mes-nhw	0,45450	0,00023
214	mh-mam	mes-git	0,45450	0,00023
213	hyp-git	lar-nhw	0,45826	0,00023
212	mh-nhw	lar-nhw	0,45826	0,00024
211	mes-ös	epi-git	0,47313	0,00024
210	mes-ös	lar-pro	0,47313	0,00024
209	hyp-bro	hyp-git	0,50000	0,00024
208	hyp-gita	epi-mam	0,50000	0,00024
207	hyp-gita	epi-gyn	0,50000	0,00024
206	hyp-gita	epi-gita	0,50000	0,00024
205	hyp-gita	epi-ös	0,50000	0,00024
204	hyp-gita	lar-gyn	0,50000	0,00025
203	hyp-gita	hyp-pro	0,50000	0,00025
202	hyp-gita	hyp-gyn	0,50000	0,00025
201	hyp-ös	lar-bro	0,50000	0,00025
200	mes-cup	epi-mam	0,50000	0,00025
199	mes-cup	epi-gyn	0,50000	0,00025
198	mes-cup	epi-gita	0,50000	0,00025
197	mes-cup	epi-ös	0,50000	0,00025
196	mes-cup	lar-gyn	0,50000	0,00026

OADT - EXT/CUP spezifisch (Teil 16/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
195	mes-cup	hyp-pro	0,50000	0,00026
194	mes-cup	hyp-gyn	0,50000	0,00026
193	mh-ös	hyp-git	0,50344	0,00026
192	mh-ös	mh-nhw	0,50344	0,00026
191	mes-gita	mes-pro	0,50781	0,00026
190	mes-gita	hyp-mam	0,50781	0,00026
189	mes-mam	hyp-mam	0,50781	0,00026
188	mes-mam	mes-pro	0,50781	0,00027
187	hyp-mam	lar-cup	0,50781	0,00027
186	hyp-mam	lar-mam	0,50781	0,00027
185	mes-pro	lar-cup	0,50781	0,00027
184	mes-pro	lar-mam	0,50781	0,00027
183	mh-mam	lar-cup	0,50781	0,00027
182	mh-mam	lar-mam	0,50781	0,00027
181	mh-mam	mes-mam	0,50781	0,00028
180	mh-mam	mes-gita	0,50781	0,00028
179	mes-ös	epi-bro	0,52347	0,00028
178	mes-ös	epi-cup	0,52347	0,00028
177	mes-ös	epi-pro	0,52347	0,00028
176	mes-ös	epi-nhw	0,52347	0,00028
175	mh-git	epi-git	0,53271	0,00029
174	mh-git	lar-pro	0,53271	0,00029
173	hyp-git	hyp-nhw	0,57159	0,00029
172	mh-nhw	hyp-nhw	0,57159	0,00029
171	mh-bro	mh-git	0,57585	0,00029
170	mh-ös	mh-cup	0,58105	0,00029
169	mes-ös	lar-nhw	0,58466	0,00030
168	hyp-mam	epi-bro	0,60724	0,00030
167	mes-pro	epi-bro	0,60724	0,00030
166	mh-mam	epi-bro	0,60724	0,00030
165	hyp-mam	epi-cup	0,60724	0,00030
164	hyp-mam	epi-pro	0,60724	0,00030
163	hyp-mam	epi-nhw	0,60724	0,00031
162	mes-pro	epi-cup	0,60724	0,00031
161	mes-pro	epi-pro	0,60724	0,00031
160	mes-pro	epi-nhw	0,60724	0,00031
159	mh-mam	epi-cup	0,60724	0,00031
158	mh-mam	epi-pro	0,60724	0,00032
157	mh-mam	epi-nhw	0,60724	0,00032
156	hyp-ös	hyp-nhw	0,61772	0,00032
155	lar-gita	lar-cup	0,62500	0,00032
154	lar-gita	lar-mam	0,62500	0,00032
153	mes-gita	lar-gita	0,62500	0,00033
152	mes-mam	lar-gita	0,62500	0,00033
151	mh-gita	lar-cup	0,62500	0,00033
150	mh-gita	lar-mam	0,62500	0,00033
149	mh-gita	mes-mam	0,62500	0,00034
148	mh-gita	mes-gita	0,62500	0,00034
147	mh-gyn	lar-cup	0,62500	0,00034
146	mh-gyn	lar-mam	0,62500	0,00034

OADT - EXT/CUP spezifisch (Teil 17/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
145	mh-gyn	mes-mam	0,62500	0,00034
144	mh-gyn	mes-gita	0,62500	0,00035
143	mh-ös	lar-ös	0,64761	0,00035
142	mh-ös	mh-pro	0,64761	0,00035
141	hyp-git	epi-bro	0,66362	0,00035
140	mh-nhw	epi-bro	0,66362	0,00036
139	hyp-git	epi-cup	0,66362	0,00036
138	hyp-git	epi-pro	0,66362	0,00036
137	hyp-git	epi-nhw	0,66362	0,00036
136	mh-nhw	epi-cup	0,66362	0,00037
135	mh-nhw	epi-pro	0,66362	0,00037
134	mh-nhw	epi-nhw	0,66362	0,00037
133	mes-ös	lar-git	0,67764	0,00038
132	mes-ös	mes-nhw	0,67764	0,00038
131	mes-ös	mes-git	0,67764	0,00038
130	mes-gyn	hyp-gita	0,68750	0,00038
129	mes-gyn	mes-cup	0,68750	0,00039
128	hyp-gita	hyp-cup	0,68750	0,00039
127	mes-cup	hyp-cup	0,68750	0,00039
126	mes-ös	hyp-nhw	0,71107	0,00040
125	mh-cup	lar-cup	0,72656	0,00040
124	mh-cup	lar-mam	0,72656	0,00040
123	mh-cup	mes-mam	0,72656	0,00041
122	mh-cup	mes-gita	0,72656	0,00041
121	hyp-ös	lar-nhw	0,74283	0,00041
120	mes-gyn	hyp-mam	0,75391	0,00042
119	mes-gyn	mes-pro	0,75391	0,00042
118	hyp-mam	hyp-cup	0,75391	0,00042
117	mes-pro	hyp-cup	0,75391	0,00043
116	mh-mam	hyp-cup	0,75391	0,00043
115	mh-mam	mes-gyn	0,75391	0,00043
114	mh-git	hyp-ös	0,76079	0,00044
113	mh-git	mes-bro	0,77545	0,00044
112	mh-ös	mes-pro	0,79053	0,00045
111	mh-ös	hyp-mam	0,79053	0,00045
110	mh-ös	mh-mam	0,79053	0,00045
109	mh-ös	lar-git	0,81453	0,00046
108	mh-ös	mes-nhw	0,81453	0,00046
107	mh-ös	mes-git	0,81453	0,00047
106	lar-ös	epi-bro	0,82380	0,00047
105	mh-pro	epi-bro	0,82380	0,00048
104	lar-ös	epi-cup	0,82380	0,00048
103	lar-ös	epi-pro	0,82380	0,00049
102	lar-ös	epi-nhw	0,82380	0,00049
101	mh-pro	epi-cup	0,82380	0,00050
100	mh-pro	epi-pro	0,82380	0,00050
99	mh-pro	epi-nhw	0,82380	0,00051
98	mes-git	hyp-git	0,83181	0,00051
97	mes-nhw	hyp-git	0,83181	0,00052
96	hyp-git	lar-git	0,83181	0,00052

OADT - EXT/CUP spezifisch (Teil 18/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
95	mh-nhw	lar-git	0,83181	0,00053
94	mh-nhw	mes-nhw	0,83181	0,00053
93	mh-nhw	mes-git	0,83181	0,00054
92	mh-pro	mes-ös	0,83882	0,00054
91	mes-ös	lar-ös	0,83882	0,00055
90	hyp-nhw	epi-git	0,86417	0,00056
89	hyp-nhw	lar-pro	0,86417	0,00056
88	hyp-ös	epi-git	0,87141	0,00057
87	hyp-ös	lar-pro	0,87141	0,00057
86	mh-bro	mes-bro	0,89192	0,00058
85	epi-bro	epi-git	1,00000	0,00059
84	lar-git	epi-bro	1,00000	0,00060
83	mes-git	epi-bro	1,00000	0,00060
82	mes-nhw	epi-bro	1,00000	0,00061
81	epi-bro	epi-cup	1,00000	0,00062
80	epi-bro	epi-pro	1,00000	0,00063
79	epi-bro	epi-nhw	1,00000	0,00063
78	mh-ös	epi-bro	1,00000	0,00064
77	epi-nhw	epi-cup	1,00000	0,00065
76	epi-nhw	epi-pro	1,00000	0,00066
75	epi-pro	epi-cup	1,00000	0,00067
74	hyp-cup	lar-cup	1,00000	0,00068
73	hyp-cup	lar-mam	1,00000	0,00068
72	hyp-git	lar-ös	1,00000	0,00069
71	hyp-gita	lar-cup	1,00000	0,00070
70	hyp-gita	lar-mam	1,00000	0,00071
69	hyp-gita	lar-gita	1,00000	0,00072
68	hyp-nhw	lar-nhw	1,00000	0,00074
67	lar-git	epi-cup	1,00000	0,00075
66	lar-git	epi-pro	1,00000	0,00076
65	lar-git	epi-nhw	1,00000	0,00077
64	lar-mam	lar-cup	1,00000	0,00078
63	lar-nhw	epi-git	1,00000	0,00079
62	lar-nhw	lar-pro	1,00000	0,00081
61	lar-ös	lar-git	1,00000	0,00082
60	lar-pro	epi-git	1,00000	0,00083
59	mes-cup	lar-cup	1,00000	0,00085
58	mes-cup	lar-mam	1,00000	0,00086
57	mes-cup	lar-gita	1,00000	0,00088
56	mes-cup	hyp-gita	1,00000	0,00089
55	mes-git	epi-cup	1,00000	0,00091
54	mes-git	epi-pro	1,00000	0,00093
53	mes-git	epi-nhw	1,00000	0,00094
52	mes-git	lar-git	1,00000	0,00096
51	mes-git	lar-ös	1,00000	0,00098
50	mes-git	mes-nhw	1,00000	0,00100
49	mes-gita	lar-cup	1,00000	0,00102
48	mes-gita	lar-mam	1,00000	0,00104
47	mes-gita	hyp-cup	1,00000	0,00106
46	mes-gita	hyp-gita	1,00000	0,00109

OADT - EXT/CUP spezifisch (Teil 19/19)

Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
45	mes-gita	mes-cup	1,00000	0,00111
44	mes-gita	mes-mam	1,00000	0,00114
43	mes-gita	mes-gyn	1,00000	0,00116
42	mes-gyn	lar-cup	1,00000	0,00119
41	mes-gyn	lar-mam	1,00000	0,00122
40	mes-gyn	hyp-cup	1,00000	0,00125
39	mes-gyn	mes-mam	1,00000	0,00128
38	mes-mam	lar-cup	1,00000	0,00132
37	mes-mam	lar-mam	1,00000	0,00135
36	mes-mam	hyp-cup	1,00000	0,00139
35	mes-mam	hyp-gita	1,00000	0,00143
34	mes-mam	mes-cup	1,00000	0,00147
33	mes-nhw	epi-cup	1,00000	0,00152
32	mes-nhw	epi-pro	1,00000	0,00156
31	mes-nhw	epi-nhw	1,00000	0,00161
30	mes-nhw	lar-git	1,00000	0,00167
29	mes-nhw	lar-ös	1,00000	0,00172
28	mes-ös	hyp-git	1,00000	0,00179
27	mes-pro	hyp-mam	1,00000	0,00185
26	mh-cup	hyp-cup	1,00000	0,00192
25	mh-cup	hyp-mam	1,00000	0,00200
24	mh-cup	mes-pro	1,00000	0,00208
23	mh-cup	mes-gyn	1,00000	0,00217
22	mh-gita	lar-gita	1,00000	0,00227
21	mh-gita	hyp-gita	1,00000	0,00238
20	mh-gita	mes-cup	1,00000	0,00250
19	mh-gita	mh-gyn	1,00000	0,00263
18	mh-gyn	lar-gita	1,00000	0,00278
17	mh-gyn	hyp-gita	1,00000	0,00294
16	mh-gyn	mes-cup	1,00000	0,00313
15	mh-mam	hyp-mam	1,00000	0,00333
14	mh-mam	mes-pro	1,00000	0,00357
13	mh-mam	mh-cup	1,00000	0,00385
12	mh-nhw	lar-ös	1,00000	0,00417
11	mh-nhw	hyp-git	1,00000	0,00455
10	mh-nhw	mes-ös	1,00000	0,00500
9	mh-nhw	mh-pro	1,00000	0,00556
8	mh-ös	epi-cup	1,00000	0,00625
7	mh-ös	epi-pro	1,00000	0,00714
6	mh-ös	epi-nhw	1,00000	0,00833
5	mh-pro	lar-git	1,00000	0,01000
4	mh-pro	lar-ös	1,00000	0,01250
3	mh-pro	hyp-git	1,00000	0,01667
2	mh-pro	mes-nhw	1,00000	0,02500
1	mh-pro	mes-git	1,00000	0,05000

A-Binomial-Tab. 5: CUP - EXT/CUP/OADT absolut

CUP - EXT/CUP/OADT absolut				
Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
45	cup-nhw	cup-ös	0,00000	0,00111
44	cup-pros	cup-ös	0,00000	0,00114
43	cup-cup	cup-nhw	0,00002	0,00116
42	cup-nhw	cup-gita	0,00006	0,00119
41	cup-oadt	cup-ös	0,00006	0,00122
40	cup-git	cup-ös	0,00012	0,00125
39	cup-ös	cup-bro	0,00024	0,00128
38	cup-cup	cup-pros	0,00049	0,00132
37	cup-mam	cup-ös	0,00098	0,00135
36	cup-pros	cup-gita	0,00154	0,00139
35	cup-gyn	cup-nhw	0,00294	0,00143
34	cup-cup	cup-oadt	0,00754	0,00147
33	cup-gyn	cup-ös	0,00781	0,00152
32	cup-cup	cup-git	0,01273	0,00156
31	cup-oadt	cup-gita	0,01921	0,00161
30	cup-mam	cup-nhw	0,02007	0,00167
29	cup-cup	cup-bro	0,02127	0,00172
28	cup-git	cup-gita	0,03088	0,00179
27	cup-pros	cup-gyn	0,03570	0,00185
26	cup-gita	cup-bro	0,04904	0,00192
25	cup-nhw	cup-bro	0,05325	0,00200
24	cup-cup	cup-mam	0,05737	0,00208
23	cup-nhw	cup-git	0,08069	0,00217
22	cup-oadt	cup-nhw	0,11728	0,00227
21	cup-mam	cup-gita	0,11847	0,00238
20	cup-gita	cup-ös	0,12500	0,00250
19	cup-pros	cup-mam	0,14961	0,00263
18	cup-oadt	cup-gyn	0,21004	0,00278
17	cup-cup	cup-gyn	0,22656	0,00294
16	cup-cup	cup-ös	0,25000	0,00313
15	cup-gyn	cup-git	0,28628	0,00333
14	cup-pros	cup-bro	0,29621	0,00357
13	cup-gyn	cup-bro	0,38331	0,00385
12	cup-gyn	cup-gita	0,38770	0,00417
11	cup-pros	cup-git	0,39153	0,00455
10	cup-pros	cup-nhw	0,46139	0,00500
9	cup-oadt	cup-pros	0,49956	0,00556
8	cup-oadt	cup-mam	0,55720	0,00625
7	cup-mam	cup-gyn	0,64761	0,00714
6	cup-mam	cup-git	0,69004	0,00833
5	cup-mam	cup-bro	0,83882	0,01000
4	cup-oadt	cup-bro	0,85055	0,01250
3	cup-git	cup-bro	1,00000	0,01667
2	cup-oadt	cup-git	1,00000	0,02500
1	cup-cup	cup-gita	1,00000	0,05000

A-Binomial-Tab. 6: CUP - EXT/CUP/OADT spezifisch

CUP - EXT/CUP/OADT spezifisch				
Rang	Kombination		P-Wert	Sig. korr.
45	cup-ös	cup-oadt	0,00000	0,00111
44	cup-mam	cup-oadt	0,00000	0,00114
43	cup-ös	cup-cup	0,00000	0,00116
42	cup-ös	cup-nhw	0,00000	0,00119
41	cup-ös	cup-pros	0,00000	0,00122
40	cup-git	cup-oadt	0,00001	0,00125
39	cup-gyn	cup-oadt	0,00002	0,00128
38	cup-gita	cup-oadt	0,00010	0,00132
37	cup-bro	cup-ös	0,00024	0,00135
36	cup-bro	cup-oadt	0,00094	0,00139
35	cup-ös	cup-gita	0,00195	0,00143
34	cup-nhw	cup-mam	0,00408	0,00147
33	cup-mam	cup-cup	0,00408	0,00152
32	cup-mam	cup-pros	0,00661	0,00156
31	cup-ös	cup-gyn	0,00781	0,00161
30	cup-ös	cup-git	0,01563	0,00167
29	cup-git	cup-cup	0,01916	0,00172
28	cup-git	cup-nhw	0,01916	0,00179
27	cup-pros	cup-oadt	0,02224	0,00185
26	cup-git	cup-pros	0,02896	0,00192
25	cup-oadt	cup-cup	0,03314	0,00200
24	cup-nhw	cup-oadt	0,03314	0,00208
23	cup-gyn	cup-cup	0,03570	0,00217
22	cup-nhw	cup-gyn	0,03570	0,00227
21	cup-gyn	cup-pros	0,05224	0,00238
20	cup-ös	cup-mam	0,06250	0,00250
19	cup-bro	cup-mam	0,09625	0,00263
18	cup-gita	cup-cup	0,09874	0,00278
17	cup-gita	cup-nhw	0,09874	0,00294
16	cup-gita	cup-pros	0,13605	0,00313
15	cup-bro	cup-git	0,26318	0,00333
14	cup-bro	cup-cup	0,29621	0,00357
13	cup-bro	cup-nhw	0,29621	0,00385
12	cup-gita	cup-mam	0,30176	0,00417
11	cup-bro	cup-pros	0,37709	0,00455
10	cup-bro	cup-gyn	0,38331	0,00500
9	cup-gyn	cup-mam	0,58105	0,00556
8	cup-gita	cup-git	0,62906	0,00625
7	cup-bro	cup-gita	0,67764	0,00714
6	cup-git	cup-mam	0,77441	0,00833
5	cup-gita	cup-gyn	0,81453	0,01000
4	cup-pros	cup-cup	1,00000	0,01250
3	cup-nhw	cup-cup	1,00000	0,01667
2	cup-nhw	cup-pros	1,00000	0,02500
1	cup-git	cup-gyn	1,00000	0,05000

8.3 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Dr. med. dent. Jens Julian Linke

Geburtsdatum: 9. November 1977

Geburtsort: Erlangen

Familienstand: verheiratet, zwei Kinder

Nationalität: deutsch

Schulbildung

09/88 - 06/97 Emmy-Noether-Gymnasium Erlangen

06/97 Stipendium nach dem Bayerischen Begabtenförderungsgesetz

Wehrdienst

09/97 - 06/98 Gebirgssanitätsregiment und Sanitätszentrum Kempten

Universitätsausbildung

09/98 - 07/04 Studium der Zahnmedizin, Univ. Erlangen-Nürnberg

09/04 - 10/05 Studium der Medizin, Universität Erlangen-Nürnberg

10/05 - 12/09 Studium der Medizin, Universität Jena, Praktisches Jahr an der Thüringen-Klinik Saalfeld und am Kantonsspital Luzern

Promotion

01/06 Promotion zum Dr. med. dent. an der Poliklinik für zahnärztliche Prothetik der Univ. Erlangen-Nürnberg: *„Einfluss von mechanischer Belastung und Entzündung auf periimplantären Knochenabbau - eine methodische Studie mit einzelstehenden und verblockten Implantaten“*

Berufserfahrung

02/06 - 12/06 Assistenz Zahnarzt an der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie/Plastische Chirurgie der Universität Jena

02/10 - 01/12 Assistenzarzt an der Abteilung für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie der Universität Göttingen

seit 03/12 Weiterbildungsassistent im Fach Oralchirurgie in der Praxis am Brenzpark - Dr. S. Steckeler, Dr. T. Fröschl und B. Kraski - in Heidenheim an der Brenz

8.4 Danksagung

- Herrn Prof. Dr. O. Guntinas-Lichius für die Vergabe des Themas und die sehr fundierte Betreuung bei allen Schritten dieser Arbeit.
- Herrn PD Dr. C. Wittekindt für die Unterstützung bei der Planung und Durchführung dieser Arbeit.
- Herrn Dr. T. Lehmann vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation des Universitätsklinikums Jena für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.
- Frau PD Dr. A. Altendorf-Hofmann, ehemals Leiterin des Tumorzentrum Jena, für die Zurverfügungstellung der Tumorregisterdaten und die Beratung bei der Auswertung.
- Meiner Mitdotorandin F. Undeutsch für Ihre Mitarbeit bei der Aktenbeschaffung in der HNO-Klinik.
- Meiner Ehefrau Christina und meinem Sohn Elias für all ihre Geduld und Unterstützung.
- Meinen Eltern für Ihre Unterstützung.
- Nicht zuletzt GOTT, dem ich alles zu verdanken habe.

8.4 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

- dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,
- dass ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- dass mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. O. Guntinas-Lichius, Herr PD Dr. C. Wittekindt, Herr Dr. T. Lehmann, Frau PD Dr. A. Altendorf-Hofmann und Frau F. Undeutsch,
- dass die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
- dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Heidenheim an der Brenz, 20.05.2013