

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. Martin Canis

Evaluation von Narrow Band Imaging (NBI) und Hochgeschwindigkeits- Videoglottographie (HSI) zur Beurteilung laryngealer Läsionen

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Axelle Felicio-Briegel

aus

München

Jahr

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Christian S. Betz
Mitberichterstatter:	PD Dr. Dr. Wenko Smolka Prof. Dr. Hjalmar Hagedorn
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. V. Volgger
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	19.10.2023

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
EINLEITUNG	4
MATERIAL UND METHODEN	7
PACIENTEN	7
GERÄTE.....	7
UNTERSUCHUNGSABLAUF	8
BEWERTUNGSBOGEN UND PROSPEKTIVE DIAGNOSEFESTLEGUNG	11
RETROSPEKTIVE AUSWERTUNG	14
ERGEBNISSE	15
BENIGNE LÄSIONEN	15
DYSPLASIE	18
MALIGNEN VERÄNDERUNGEN	20
PAPILLOME	20
PROSPEKTIVE AUSWERTUNG	22
<i>HSI und NBI-Untersuchung</i>	22
<i>Weißlichtendoskopie</i>	23
<i>HSI-Untersuchung</i>	24
<i>NBI-Untersuchung</i>	25
RETROSPEKTIVE AUSWERTUNG	25
DISKUSSION	27
DIAGNOSTIK VON PAPILLOMEN	28
UNTERSUCHUNG MITTELS NBI	29
UNTERSUCHUNG MITTELS HSI.....	30
ERGEBNISSE DER KOMBINIERTEN ANWENDUNG VON HSI UND NBI.....	31
ZUSAMMENFASSUNG	34
BIBLIOGRAFIE	35
DANKSAGUNG	38
PUBLIKATIONSLISTE	39
PUBLIKATIONEN.....	39
VORTRÄGE UND POSTER.....	39
AFFIDAVIT	41

Einleitung

Tumore im Kopf-, Halsbereich sind die siebenhäufigsten Malignome weltweit (1). Das Larynxkarzinom ist hierbei eins der häufigen Vertreter mit einer Inzidenz von 3,6/100.000 (2). Etwa die Hälfte der Larynxkarzinome betreffen die Stimmlippen und 90 % davon sind Plattenepithelkarzinome (3). Die 5-Jahres-Überlebensrate korreliert direkt mit dem Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Liegt sie bei T1-Tumoren noch bei 85 bis 95 %, beträgt sie bei T4-Larynxkarzinomen 30 bis 40 % (3). Eine frühzeitige Diagnosestellung ist damit äußerst wichtig für die Prognose der betroffenen Patienten.

Der aktuelle Goldstandard in der Diagnostik glottischer Läsionen besteht aus der (flexiblen) Weißlichtendoskopie, gefolgt von einer Probeentnahme in Vollnarkose im Rahmen einer Panendoskopie mit konsekutiver histopathologischer Untersuchung. Dieses Vorgehen ist zeitaufwendig, kostspielig und birgt für den Patienten mehrere Risiken, unter anderem das Narkoserisiko. Zudem kann die initiale Durchführung einer Biopsie mit anschließender Wartezeit auf das histologische Ergebnis, bei malignen Veränderungen zu einer Therapieverzögerung führen. Nicht zuletzt, wird bei gutartigen Veränderungen, die keiner Therapie bedürfen, der Patient dem Risiko einer Stimmveränderung durch eine Probeentnahme ausgesetzt. Um dieser Problematik Herr zu werden, wurden in den letzten Jahrzehnten diverse optische Verfahren im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt, die eine nicht-invasive Beurteilung laryngealer Läsionen, im Sinne einer optischen Biopsie, ermöglichen können. Hierzu zählen beispielsweise eine Untersuchung mittels hyperspektralem Licht (4), die optische Kohärenztomographie (5), die Autofluoreszenzendoskopie (6) und die konfokale Laserendomikroskopie (7). Einige dieser Verfahren, wie zum Beispiel die konfokale Laserendomikroskopie erlauben eine Untersuchung laryngealer Läsionen nur unter Vollnarkose (7). Andere wiederum, wie zum Beispiel das Narrow-band Imaging (NBI) und die Hochgeschwindigkeits-Videoglottographie (HSI) können am wachen Patienten angewendet werden. Die Anwendung am wachen Patienten birgt die Chance, eine Vollnarkose zu vermeiden, beziehungsweise bereits präoperativ das Ausmaß des chirurgischen Eingriffs sowie die dafür erforderliche Zeit genauer planen zu können. Dies könnte zukünftig sowohl zur ökonomischen Optimierung des klinischen Alltags aber auch zu einer Reduzierung des Narkose- und Operationsrisikos für den Patienten führen. Auch eine Nutzung zur intraoperativen Bestimmung der Läsionsausdehnung (8) beziehungsweise zur Planung einer individualisierten Tumornachsorge nach transoraler Tumoresektion ist denkbar (9).

Das NBI (Evis Exera III, Olympus GmbH, Tokio, Japan) ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode, die in Kombination mit einem flexiblen Nasolaryngoskop zur Untersuchung des Larynx am wachen Patienten, eingesetzt werden kann. Beim NBI werden die oberflächlichen Gefäße durch 2 schmalbandige Lichtspektren der Wellenlängen von 415 nm und 540 nm (blaues und grünes Licht, entsprechend den Absorptionswellenlängen von Hämoglobin) kontrastreich visualisiert. Das NBI wird bereits in anderen Fachrichtungen mit guten Ergebnissen eingesetzt. Anwendung findet es beispielsweise zur Erkennung von Malignomen im Rahmen der Bronchoskopie bzw. der Thorakoskopie (10, 11), bei Gastroskopien (12) oder bei Zystoskopien (13). Auch in anderen Fragestellungen hat sich das NBI als nützlich erwiesen, zum Beispiel in der Diagnostik der villösen Atrophie bei Patienten

mit Zöliakie (14). In der HNO kann das NBI zur Beurteilung laryngealer sowohl mittels flexibler (am wachen Patienten) und starrer Endoskopie (nur in Vollnarkose) angewendet werden. Durch das kontrastreiche Darstellen epithelialer und subepithelialer Gefäße, lassen sich mittels NBI Gefäßveränderungen darstellen, die für epitheliale Dysplasien und Neoplasien typisch sind. Während bläulich wirkende, parallel verlaufende und sich leicht verästelnde Gefäße typisch für gesunde Schleimhaut sind, wurden bräunlich-schwarze, dicht gelagerte Gefäßschlingen, sogenannte intraepithelial papillary capillary loops (IPCLs) mehrfach als typische Gefäßveränderung bei Malignomen beschrieben (15, 16). Durch das Aufzeigen der oberflächlichen Gefäße, scheint das NBI besonders geeignet, die oberflächliche Ausdehnung von Läsionen darzustellen (17). In der Beurteilung laryngealer Läsionen mittels NBI existieren mehrere Klassifikationssysteme der beobachteten Gefäßveränderungen, wovon die wichtigsten zwei im Folgenden kurz erläutert werden. Ni et al. unterteilten die Gefäßveränderungen in insgesamt 5 Kategorien, wobei Kategorie V wiederum 3 Untergruppen aufweist. Hierbei sollen Gefäßveränderungen der Kategorien I-IV eher auf gutartige oder gering dysplastische Läsionen hinweisen, wohingegen die Kategorie V hochgradig dysplastische oder maligne Läsionen befürchten lässt (15). Arens et al. sahen von einer Klassifikation in Kategorien ab und stützen sich auf eine deskriptive Beschreibung der Läsionen bestehend aus longitudinalen Veränderungen, hinweisend auf benigne Läsionen, und perpendikularen Veränderungen, hinweisend auf prämaligne oder maligne Läsionen (18). Das NBI kann durch Darstellung von Gefäßveränderungen, insbesondere von IPCLs Risikoläsionen identifizieren. Da es sich um ein horizontales Verfahren handelt, das keine Tiefenschnittbilder vom Gewebe liefert, ist eine Beurteilung der Integrität der Basalmembran nicht möglich. Somit lassen sich mithilfe des NBI hochgradige Dysplasien und Karzinome nicht voneinander unterscheiden.

Die HSI (HRES Endocam, Richard Wolf GmbH, Tuttlingen, Deutschland) ist eine Methode, die eine Darstellung und Analyse der Stimmlippenschwingung erlaubt. Die HSI kann mittels starrer Endoskopie am wachen Patienten durchgeführt werden. Sie erlaubt eine detaillierte Darstellung des Schwingungsverhaltens der Stimmlippen durch eine hochfrequente Erstellung von Weißlichtbildern (4000 Bilder/Sekunde). Die HSI findet schon lange Anwendung in der Beurteilung der Stimmlippenbewegung, zu Anfang jedoch meist im Forschungsbereich (19). Mittlerweile fand die Untersuchungsmethode, vor allem durch den technologischen Fortschritt, neben der Stroboskopie, ihren Eingang in die reguläre phoniatische Untersuchung des Larynx. Die Stroboskopie setzt eine stabile Frequenz der Phonation voraus sowie eine Mindestdauer der Phonation von 2-3 Sekunden. Hier bietet das HSI einen klaren Vorteil (20). Eine Herausforderung bei der HSI stellte initial das Visualisieren, Verarbeiten und Speichern der großen Datenmengen dar. Durch die HSI können Abweichungen im Schwingungsmuster der Stimmlippenquantifiziert werden. Das Schwingungsverhalten, insbesondere die Symmetrie der Stimmlippenschwingung, lässt Rückschlüsse auf die Dignität einer Läsion zu. In einer vorhergehenden Studie zeigte sich ein deutlicher Unterschied im Schwingungsverhalten verschiedener Stimmlippenläsionen in der HSI; bei malignen Tumoren schwang die betroffene Stimmlippe schneller als die Gegenseite, wohingegen bei nicht- und prämaligen Läsionen die betroffene Stimmlippe verzögert die Mittellinie des Glottisspaltes erreichte (21). Die Videosequenzen, die in Zeitlupe abgespielt werden, können visuell durch den Untersucher ausgewertet werden. Zusätzlich kann die beidseitige Stimmlippenschwingung über die Zeit als

2D-Bild aufgetragen werden in einem sogenannten Kymogramm zur besseren Visualisierung der Stimmlippenschwingung.

Ziel unserer Studie war es, die diagnostische Sicherheit in der Beurteilung laryngealer Läsionen durch die Kombination zweier optisch diagnostischer Verfahren, anwendbar am wachen Patienten, zu erhöhen. Hierfür entschieden wir uns zur Kombination einer morphologischen (NBI) und funktionellen (HSI) Methode. Dabei sollte das NBI Risikoläsionen identifizieren und die Oberflächenausdehnung aufzeigen und das HSI die Beurteilung der Invasivität einer Läsion erlauben.

Material und Methoden

Diese prospektive klinisch-diagnostische Studie wurde nach positivem Ethikvotum der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München (Projekt Nr. 44-15 vom 05.02.2015) durchgeführt.

Alle mittels NBI und HSI untersuchten Patienten wurden über das Verfahren aufgeklärt und willigten schriftlich vor Durchführung der Untersuchung in die Studienteilnahme ein.

Patienten

In die Studie wurden alle Patienten, die sich im Laufe des Jahres 2015 mit einer oder mehreren unklaren glottischen Läsionen an der HNO-Klinik des Klinikums der Universität München vorstellten, eingeschlossen. Weiteres Kriterium für den Studieneinschluss waren die Notwendigkeit der histologischen Abklärung der Läsion und ein Alter > 18 Jahre. Patienten < 18 Jahre und Nicht-Einwilligungsfähige wurden aus der Studie ausgeschlossen. Als unklare glottische Läsionen wurden Läsionen, die in der Weißlichtlaryngoskopie nicht genau einer benignen oder malignen Wucherung zugeordnet werden konnten, definiert. Vor dem vereinbarten Operationstermin zur Exzision oder Biopsie der glottischen Läsionen erfolgte nach Aufklärung und Einwilligung in die Studie die NBI und HSI-Untersuchung. Es wurden sowohl Primär-, als auch Sekundärläsionen eingeschlossen. Als Primärläsion wurden Läsionen bezeichnet, die noch keiner invasiven Diagnostik oder Therapie, auch nicht in der Vergangenheit, unterzogen wurden. Es wurden sowohl Patienten mit einseitigen als auch mit beidseitigen Läsionen eingeschlossen. Die Patienten wurden im Zeitraum von Februar 2015 bis November 2015 untersucht. Insgesamt wurden 39 Patienten mit 45 glottischen Läsionen in die Studie eingeschlossen, wobei bei 6 Patienten beide Stimmlippen betroffen waren. 29 (74,36 %) der eingeschlossenen Patienten waren Männer und 10 (25,64 %) Frauen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 57,08 Jahre mit einer Standardabweichung von 14,97 Jahren.

Geräte

Zur Durchführung der Untersuchungen wurde das CE-zertifizierte Narrow-Band-Imaging Gerät Evis Exera III in Kombination mit dem flexiblen Rhino-Laryngo-Videoskop ENF-VH, der Firma Olympus GmbH (Tokio, Japan) verwendet. Das flexible Laryngoskop weist folgende Daten auf: Außendurchmesser des Distalendes 3,9 mm, Außendurchmesser des Einführteils 3,6 mm, Abwinkelung aufwärts und abwärts je 130° , Blickfeld 110° , Blickrichtung 0° , Tiefenschärfe 5-50 mm und Arbeitslänge 300 mm. Das NBI Gerät besteht aus einem HD Bildschirm, dem Endoskop mit zugehöriger zentraler Steuereinheit und Tastatur.

Für die HSI Untersuchung wurde das HRES Endocam High-Speed Video System und Laryngoskop, Richard Wolf GmbH, (Tuttlingen, Deutschland)) mit einem starren 90° -Endoskop verwendet. In Abb. 1 ist der Aufbau des Untersuchungszimmers mit dem NBI und HSI zu sehen.



Abbildung 1: Untersuchungszimmer mit 1 – HSI; 2 – NBI; 3 – Untersuchungsstuhl; 4 – starre Optik der HSI; 5 – flexible Optik des NBI.

Untersuchungsablauf

Die Untersuchung eines Patienten mittels NBI und HSI wurde stets von demselben Untersucher durchgeführt. Es nahmen dabei 2 Personen an der Untersuchung teil, wobei eine das System und den Auslöser für die Bilder bediente, während die andere Person die Untersuchung durchführte.

Zunächst wurde die Untersuchung mittels NBI durchgeführt. Der Patient saß mit leicht vorgebeugtem Oberkörper und retroflektiertem Kopf. In ein Nasenloch wurde Xylometazolin und Lidocain Spray eingebracht. Der Untersucher führte das flexible Endoskop in dieses Nasenloch ein (s. Abb. 2). Die gesamte Untersuchung konnte auf dem HD-Bildschirm verfolgt werden und wurde auf Video aufgenommen.



Abbildung 2: Transnasale flexible NBI-Untersuchung mit leicht vorgebeugtem Oberkörper und Übersichtsbild auf Höhe der Epiglottis.

Zunächst wurden auf Höhe der Epiglottis ein Übersichtsbild der Stimmlippenebene mittels Weißlichtendoskopie aufgenommen und weitere Bilder mit $< 1\text{cm}$ Abstand zur Läsion (s. Abb. 3). Es wurden keine Kontaktaufnahmen der Läsion gemacht. Das Aufnehmen der Bilder erfolgte bevorzugt durch Drücken eines Auslösers an der Tastatur. Alternativ war eine Bildaufnahme auch durch Drücken des Auslösers am Endoskop selbst möglich. Danach erfolgte ein Umschalten auf den NBI-Modus durch den Untersucher über einen Knopf am Endoskop. Korrespondierend zu den vorher aufgenommenen Weißlichtbildern wurden nun NBI-Bilder aufgenommen. Das Umschalten des Lichtes erfolgte über einen Knopf am Endoskop. Nach der Untersuchung erfolgte die Reinigung gemäß klinischem Standard.

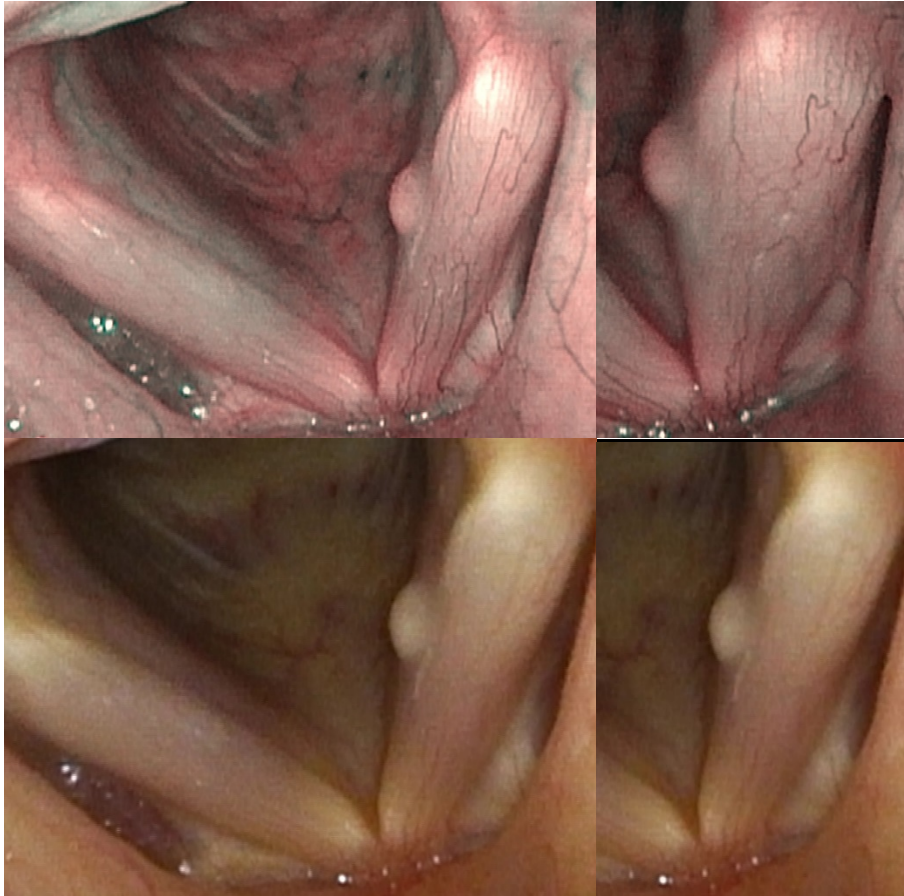


Abbildung 3: NBI-Bildgebung (oben) und Weißlichtaufnahme (unten) der Glottis bei einem Patienten mit Stimmlippenpolypen links. Links: Übersichtsaufnahme; rechts: Nahaufnahme der Läsion.

Anschließend erfolgte die Untersuchung mittels HSI. Der Patient blieb mit leicht vorgebeugtem Oberkörper und rekliniertem Kopf sitzen und auch der Untersucher setzte sich für die Untersuchung. Das Endoskop wurde durch den Mund eingeführt, bis die Stimmlippenebene zu sehen war. Daraufhin wurde der Patient gebeten einen Ton zu phonieren und eine bis mehrere kurze Videosequenzen (ca. 2 Sekunden) wurden aufgenommen (s. Abb. 4). Anschließend wurde mit Hilfe des Videos ein Kymogramm der Stimmlippen-schwingung erstellt (s. Abb. 5). Hierfür wurde vom Untersucher manuell die glottische Mittellinie, und im rechten Winkel dazu, genau auf Höhe der Läsion die Schwingungsebene eingezeichnet. Die Software erstellte dann das Kymogramm. Auch nach der HSI Untersuchung erfolgte die Reinigung des Gerätes nach klinischen Standards.

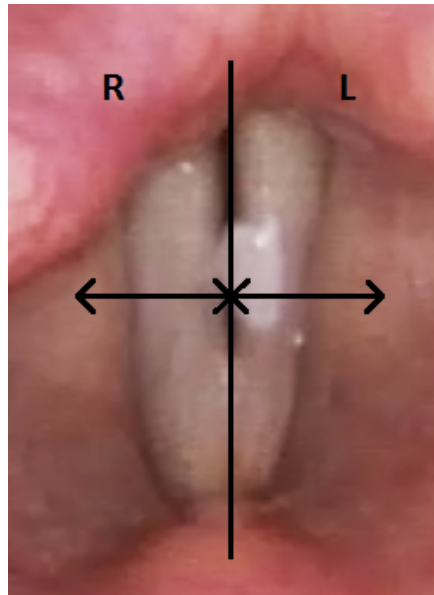


Abbildung 4: Stimmlippenansicht im HSI-Endoskop bei einem Patienten mit einer Hyperkeratose links. R: rechts, L: links, Pfeile: Darstellung der Schwingungsrichtung der Stimmlippe, Strich: Mittellinie

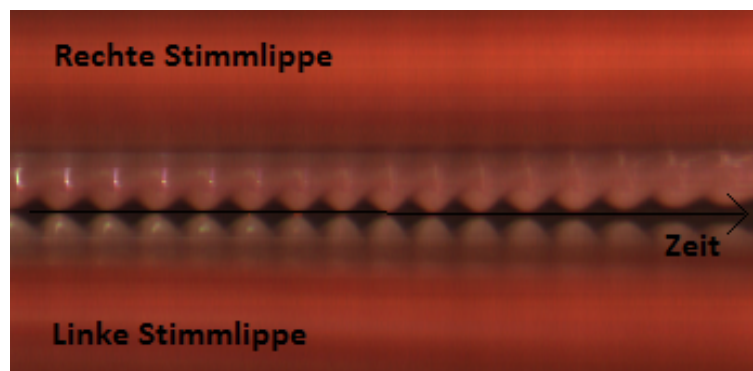


Abbildung 5: Kymogramm synchron schwingender Stimmlippen.

Bewertungsbogen und prospektive Diagnosenfestlegung

Am Ende der Untersuchung wurde anhand eines Bewertungsbogens eine Diagnose nur anhand der Weißlichtuntersuchung, eine Diagnose anhand der NBI-Untersuchung, eine Diagnose anhand der HSI-Untersuchung und eine Diagnose mit Kombination der NBI- und HSI-Untersuchung festgelegt. Zur Auswahl standen dabei Normalgewebe, Hyperplasie, Dysplasie I, Dysplasie II/III, Narbengewebe, Entzündung, Invasives Plattenepithelkarzinom, Anderes, zusätzliche Hyperkeratose. Ausschnitte des Fragebogens sind in den Abb. 6 und 7 zu sehen.

NBI, FLEXIBEL:	Normalgewebe	<input type="checkbox"/>
	Hyperplasie	<input type="checkbox"/>
	Dysplasie I	<input type="checkbox"/>
	Dysplasie II/III	<input type="checkbox"/>
	Narbgewebe	<input type="checkbox"/>
	Entzündung	<input type="checkbox"/>
	Invasives PEC	<input type="checkbox"/>
	Anderes	<input type="checkbox"/>
	Zusätzliche Hyperkeratose?	<input type="checkbox"/>

Abbildung 6: Fragebogenteil zur NBI Untersuchung.

HGV, STARR:	Normalgewebe	<input type="checkbox"/>
	Hyperplasie	<input type="checkbox"/>
	Dysplasie I	<input type="checkbox"/>
	Dysplasie II/III	<input type="checkbox"/>
	Narbgewebe	<input type="checkbox"/>
	Entzündung	<input type="checkbox"/>
	Invasives PEC	<input type="checkbox"/>
	Anderes	<input type="checkbox"/>
	Zusätzliche Hyperkeratose?	<input type="checkbox"/>

Abbildung 7: Fragebogenteil zur HSI Untersuchung.

Bei der NBI Untersuchung wurde ein besonderes Augenmerk auf intraepitheliale Gefäßschlingen (IPCL) gelegt. Wir ordneten die Läsionen entsprechend dem von Ni et al. 2011 vorgeschlagenen Klassifikationssystem zu (siehe Abb. 8). In diesem Klassifikationssystem wird besonderes Augenmerk auf intraepitheliale Gefäßschlingen gelegt, auch intrapapillary capillary loops (IPCL) genannt. Der Aspekt der Gefäße im NBI wird hierbei in 7 Gruppen eingeteilt. Diese bezeichnete Ni als Typen I bis V, wobei Typ V wiederum in Va, Vb und Vc eingeteilt wird. Typ I weist schlanke, verzweigte Gefäße mit kaum sichtbaren IPCLs auf. Größtenteils verlaufen diese Gefäße parallel zur Stimmlippe. Auch beim Typ II sind kaum IPCLs zu erkennen und diese kommen aus gut sichtbaren, dezent verdickten Gefäßen. Typ III ist von weißer Mukosa überdeckt und folglich sind auch hier keine IPCLs differenzierbar. Beim

Typ IV sind IPCLs sichtbar, aber regelmäßig verteilt und mit geringer Dichte auftretend. Typ Va weist erweiterte IPCLs oder fokale stark gehäuft vorkommende IPCLs auf, Typ Vb wurmartige, unregelmäßig verteilte IPCLs mit dilatierten Gefäßen und Typ Vc bereits nekrotisches Gewebe mit braunen Flecken (noch weiter zerstörte IPCLs) in stark unregelmäßiger Verteilung. Von Ni et al. konnte gezeigt werden, dass der Typ I bis IV mit benignen Veränderungen assoziiert ist, während Typ Va-c eher für eine maligne Veränderung spricht. Hierbei ist Typ Va vor allem mit Dysplasien assoziiert und Typ Vb und Vc vor allem mit malignen Veränderungen (15).

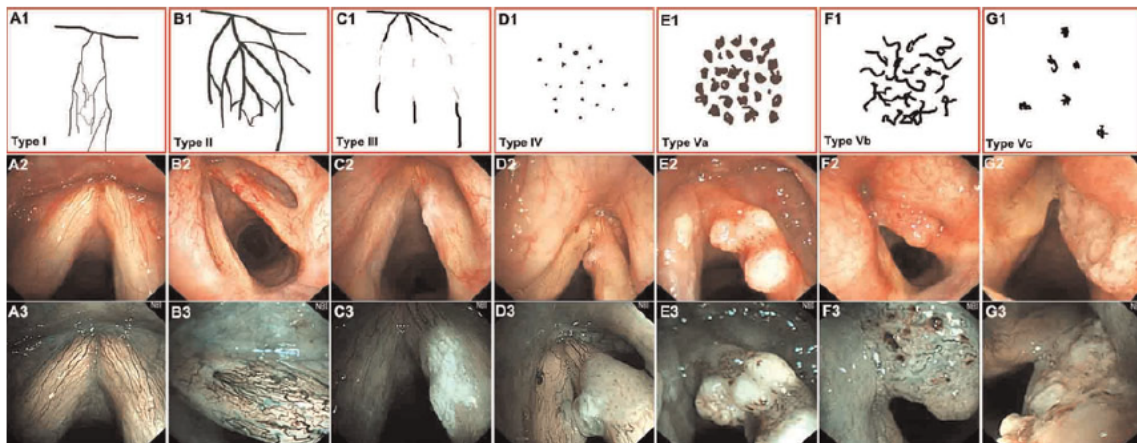


FIG. 1

Diagrams of microvasculature and endoscopic views of vocal folds, illustrating classification of intraepithelial papillary capillary loop features using narrow band imaging. Type I (A1, A2 and A3): thin, oblique and arborescent vessels are interconnected and intraepithelial papillary capillary loops are almost invisible. Type II (B1, B2 and B3): diameter of oblique and arborescent vessels is enlarged, and intraepithelial papillary capillary loops are almost invisible. Type III (C1, C2 and C3): intraepithelial papillary capillary loops are obscured by white mucosa. Type IV (D1, D2 and D3): intraepithelial papillary capillary loops can be recognised as small dots. Type Va (E1, E2 and E3): intraepithelial papillary capillary loops appear as solid or hollow, with a brownish, speckled pattern and various shapes. Type Vb (F1, F2 and F3): intraepithelial papillary capillary loops appear as irregular, tortuous, line-like shapes. Type Vc (G1, G2 and G3): intraepithelial papillary capillary loops appear as brownish speckles or tortuous, line-like shapes with irregular distribution, scattered on the tumour surface.

Abbildung 8: Einteilung der Stimmlippenläsionen mittels NBI nach Ni et al (15).

Bei der HSI-Untersuchung erfolgte die Bewertung direkt anschließend an die Untersuchung und nach Erstellen des Kymogramms. Hierbei wurde, neben dem morphologischen Aspekt der Läsion, darauf geachtet, ob die Stimmlippen synchron schwingen oder ob die betroffene Stimmlippe die glottische Mittellinie vor oder nach der Gegenseite erreicht. Bei schneller schwingender betroffener Stimmlippe wurde immer der Verdacht auf ein Malignom geäußert.

In der kombinierten Bewertung aus HSI und NBI wurde bei nicht übereinstimmender Verdachtsdiagnose jene Verdachtsdiagnose als Konsensdiagnose gewählt, die eine ernsthaftere Pathologie impliziert.

In den Tagen nach der Untersuchung erfolgte die operative Probenentnahme, wobei eine oder mehrere Biopsien entnommen wurden. Das histopathologische Ergebnis wurde anschließend mit der prospektiven Diagnose verglichen. Sowohl die prospektiv geäußerten Verdachtsdiagnosen als auch die histopathologischen Ergebnisse wurden in 4 Kategorien zusammengefasst: Benigne Läsion, Dysplasie II/III, Papillom, invasives Karzinom. Als benigne Läsion galten Hyperkeratosen, Polypen, Dysplasie I, Narbengewebe, sowie weitere eindeutig gutartige Veränderungen. Als Dysplasie galten Dysplasie II/III sowie Carcinomata in situ. Papillome wurden als eigene Kategorie gesondert erfasst.

Retrospektive Auswertung

Nach der Untersuchung des letzten Patienten erfolgte eine retrospektive verblindete Auswertung der Daten. Diese erfolgte durch die 2 Ärzte, die auch für die Datenerhebung zuständig waren. Die Erfahrung der verblindeten Bewerter bezüglich der verwendeten Methoden war sehr unterschiedlich: Bewerter Nr. 1 hatte bereits langjährige Erfahrung mit beiden Methoden gesammelt. Bewerter Nr. 2 hatte bereits längere Erfahrung mit dem diagnostischen Einsatz des NBIs gesammelt, allerdings wenig Erfahrung mit dem HSI-Gerät. Zu jedem Patienten wurden ein Weißlicht- und ein NBI-Bild der Läsion, ein HSI-Video und das dazugehörige Kymogramm gezeigt. Die Vorgeschichte der Patienten wurde den Ärzten nicht mitgeteilt mit Ausnahme eines vorhergehenden invasiven Eingriffes an den Stimmlippen (sekundäre Läsionen). Anhand dieser Daten musste jeder Arzt zunächst für sich eine Diagnose festlegen, danach wurde mittels eines Konsenses eine gemeinsame Diagnose dieser 2 Ärzte festgelegt. Zur Auswahl standen gutartige Läsion, Papillom, Dysplasie Grad II/III oder Carcinoma in situ und invasives Karzinom.

Ergebnisse

Von Februar bis November 2015 wurden 39 Patienten mit 45 glottischen Läsionen mit NBI und HSI untersucht. Die Untersuchungen wurden von den Patienten grundsätzlich gut toleriert und lieferten qualitativ hochwertige Bilder bzw. Videos. Bei 3 Patienten mit insgesamt 4 Läsionen war die HSI aufgrund eines ausgeprägten Würgereflexes mit einem starren 90° Laryngoskop nicht möglich. Daher wurden diese Patienten aus der Studiengruppe ausgeschlossen. Von den verbleibenden 41 Läsionen von 36 Patienten zeigten 7 Läsionen von 6 Patienten keine Stimmlippenbewegung in der HSI. Die aufgeführten Berechnungen basieren daher auf 34 Läsionen hinsichtlich der HSI-Untersuchung und 41 Läsionen hinsichtlich des NBI .

Histopathologisch wurden 16 Läsionen als benigne, 8 als Papillome, 10 als Dysplasien II/III und 7 als maligne Läsionen klassifiziert. 28 der 41 Läsionen waren primäre Läsionen, d.h. anamnestisch waren in der Vergangenheit keine glottischen Läsionen bekannt und die histologische Sicherung der für die Studie relevanten Läsion erfolgte erst nach Studieneinschluss.

Von den 41 Läsionen wurden prospektiv 16 benigne Läsionen, 9 Papillome, 2 Dysplasien II/III und 14 maligne Veränderungen vermutet. Es wurden 13 der 16 benignen Läsionen als solche erkannt und 3 weitere fälschlicherweise als invasives Karzinom eingestuft. Des Weiteren wurden 7 der 8 Papillome als solche erkannt und eines fälschlicherweise als maligne Läsion interpretiert. 2 der 10 Dysplasien wurden richtig erkannt, wobei die restlichen 8 als benigne Läsion (3 Läsionen), Papillom (2 Läsionen) beziehungsweise maligne Läsion (3 Läsionen) fehldiagnostiziert wurden. Alle malignen Läsionen wurden korrekt erkannt. Histologisch handelte es sich bei allen Malignomen und Plattenepithelkarzinome. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Histologie	NBI + HSI (prospektiv)	
	Richtig	Falsch
8 x Papillom	7	1 (invasives CA)
16 x benigne Läsion	13	3 (3 x invasives CA)
10 x Dysplasie II/III	2	8 (3 x HK, 2 x Papillom, 3 x invasives CA)
7 x Invasives CA	7	

Tabelle 1: Histopathologische Diagnose und prospektive Diagnose im Vergleich. (HK = Hyperkeratose; CA = Karzinom)

Benigne Läsionen

Histologisch handelte es sich bei 16 der 41 untersuchten Läsionen um benigne Läsionen. Unter den prospektiv richtig erkannten benignen Läsionen befanden sich 5 Polypen, 6 hyperkeratotische Läsionen und 2 Läsionen mit Gefäßvermehrung im Sinne einer chronischen Laryngitis. Es handelte sich bei allen richtig erkannten Läsionen um primäre Läsionen.

Benigne Veränderungen zeigten einen geraden Gefäßverlauf mit zum Teil leicht verdickten, sowie gehäuft auftretenden Gefäßen. Hierbei wichen die Gefäße kaum von ihrer Ausrichtung parallel zur Stimmlippe ab. IPCLs konnten kaum beobachtet werden. Diese Gefäßerscheinung

entspricht am ehesten dem Typ I, II und III der Klassifikation von Ni et al. (15). Insgesamt konnte durch den Untersucher beobachtet werden, dass der Gefäßverlauf unter Zuhilfenahme des NBI besser zu sehen ist. Abb. 9 zeigt exemplarisch ein Beispiel eines Patienten mit einer Hyperkeratose an beiden Stimmlippen mit regelrechtem Gefäßverlauf im NBI und synchroner Stimmlippenschwingung in der HSI.

Bei der Untersuchung der 13 prospektiv richtig erkannten Läsionen mittels HSI konnte bei 8 von 13 Läsionen in der HSI ein gleichseitiges Schwingen der Stimmlippen gezeigt werden. Bei 2 Läsionen, war die Schwingung mittels Kymogramms nicht auswertbar. Bei 1 Läsion schwang die betroffene Seite schneller als die gesunde Gegenseite und bei 2 Läsionen handelte es sich um einen Patienten mit beidseitigem Befall der Stimmlippen, bei dem diese nicht gleichseitig identisch schwangen.

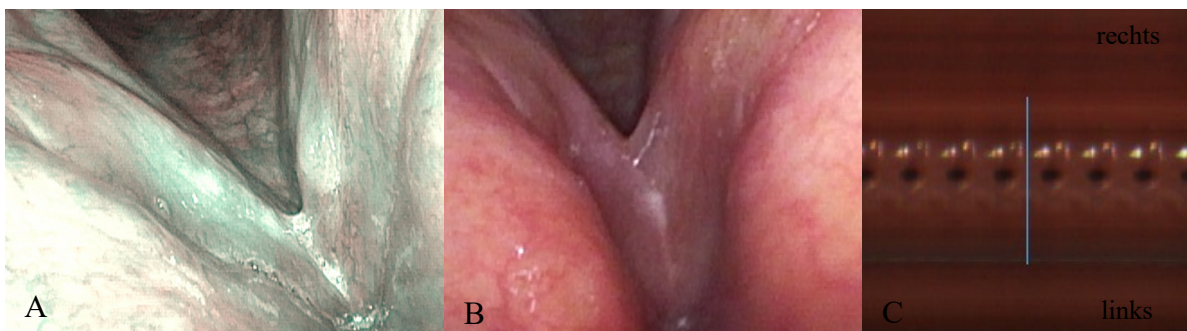


Abbildung 9: Beispiel eines Patienten mit einer Hyperkeratose an der Stimmlippe beidseits. A: NBI: keine IPCL, Gefäßverlauf regelrecht, Ni Typ I; B: Weißlichtbild; C: Kymogramm mit synchroner Stimmlippenschwingung.

Bei den prospektiv falsch eingestuft, histologisch gesicherten benignen Läsionen (n = 3), handelte es sich 1-mal um Narbengewebe und 2-mal um Hyperkeratosen. Alle 3 Patienten waren an den Stimmlippen voroperiert und wurden prospektiv fälschlicherweise als invasives Karzinom eingestuft. Bei einer Patientin (siehe Abb. 10) konnten unregelmäßig verteilte und verdickte IPCLs Typ Va beobachtet werden, die als maligne Veränderungen fehlinterpretiert wurden. In der HSI schwang die betroffene Seite langsamer. Dieses Verhalten spricht eher für eine dysplastische Veränderung. Aufgrund der schwierig zu beurteilenden HSI bei bereits an den Stimmlippen erfolgten Voroperationen und des eher für ein invasives Geschehen sprechenden Gefäßmusters, entschieden wir uns für die Diagnose eines invasiven Karzinoms.



Abbildung 10: Falsch positive Läsion mit IPCLs an der rechten Stimmlippe bei Z. n. Voroperation, prospektive Verdachtsdiagnose: invasives Karzinom; Histologie: Narbengewebe. A: NBI: unregelmäßig verteilte IPCLs, Ni Typ Va; B: Weißlichtbild; C: Kymogramm mit verlangsamter Stimmlippenschwingung der betroffenen Seite (rot).

Bei einer anderen Patientin konnte eine starke Hyperkeratose beobachtet werden, wie in Ni Typ II geschildert (s. Abb. 11). Allerdings konnten vor und nach der Hyperkeratose mehrere stark vom regelhaften Gefäßverlauf abweichende, deutlich verdickte Gefäße beobachtet werden. Zudem war bei dieser Patientin die HSI nicht verwertbar, da eine Stimmlippe operationsbedingt nicht mitschwang. Bei dieser Patientin handelte es sich um eine der anfänglich untersuchten Probandinnen. In retrospektiver Betrachtung mit mehr Erfahrung in der Interpretation des NBI, wäre das NBI-Bild nicht als malignitätsverdächtig eingestuft worden.

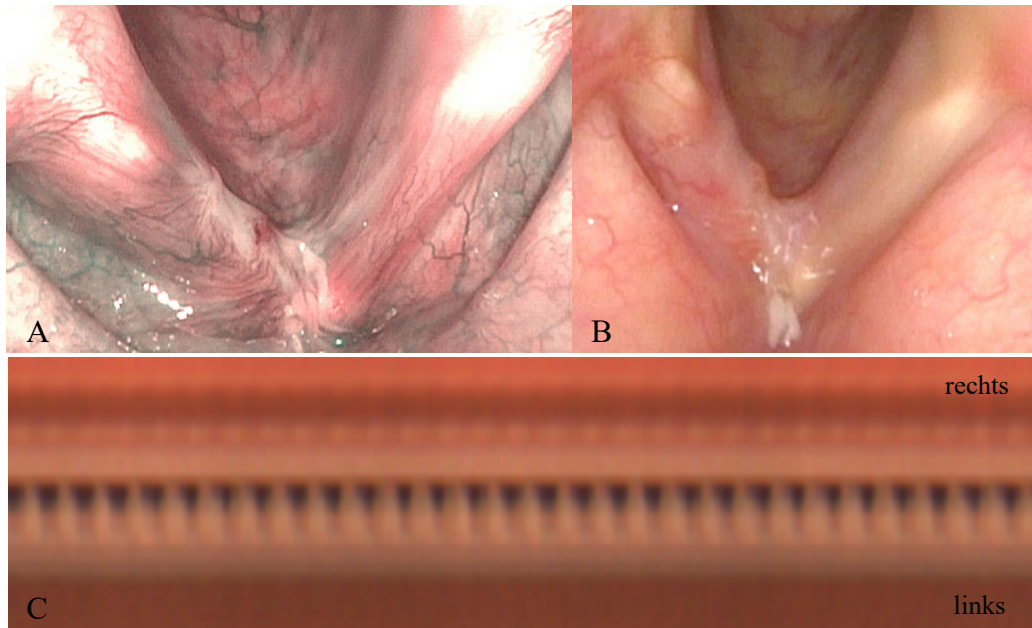


Abbildung 11: falsch positive Läsion an der vorderen Kommissur und Stimmlippe rechts mit abweichendem Gefäßverlauf bei Z. n. Stimmlippenoperation; prospektive Verdachtsdiagnose: invasives Karzinom; Histologie: Narbengewebe. A: NBI: keine IPCL, Gefäßverlauf deviiert, Ni Typ II. B: Weißlichtbild. C: HSI nicht verwertbar bei Stimmlippenstillstand rechts.

Bei einem weiteren Patienten zeigten sich IPCLs und Gefäßmuster im Sinne eines Ni Typ Va, sodass, bei zusätzlich schnellerem Schwingen der betroffenen Seite in der HSI, von einem malignen Geschehen ausgegangen wurde (s. Abb. 12).

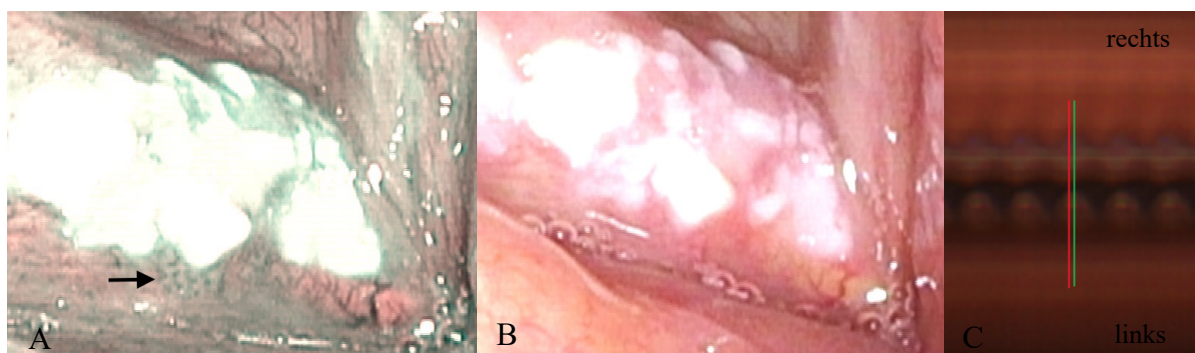


Abbildung 12: falsch positive Läsion der rechten Stimmlippe; prospektive Verdachtsdiagnose: invasives Karzinom, Histologie: Hyperkeratose. A: NBI: Hyperkeratose mit randständigen unregelmäßig geformten IPCL (Pfeil), Ni Typ Va. B: Weißlichtbild. C: Kymogramm mit schnellerer Stimmlippenschwingung der betroffenen Seite (rot).

Dysplasie

Von den 10 prämaligen Läsionen wurden 2 richtig als Dysplasie erkannt. Bei einer der beiden Läsionen handelte es sich dabei um eine primäre und bei der anderen um eine sekundäre Läsion. Von den restlichen Patienten, die eine histologisch gesicherte Dysplasie aufwiesen, wurden prospektiv jeweils 4 als Hyperkeratose, 1 als Papillom und 3 als invasives Karzinom eingestuft. Insgesamt befanden sich unter den Patienten mit einer Dysplasie 3 Läsionen voroperierter Patienten, von denen 2 falsch eingestuft wurden.

Die fälschlicherweise als Papillom eingestufte Läsion, wurde an einem der ersten Patienten diagnostiziert. Das vaskuläre Bild wies bei diesem Patienten unregelmäßig verteilte, wurmartige IPCLs sowie eine starke Hyperkeratose auf. Das Kymogramm zeigte eine synchrone Schwingung beider Stimmlippen.

Eine der als Hyperkeratose diagnostizierten Läsionen, wies eine starke Hyperkeratose auf einem papillomatösen Grund auf. Vor und nach der Hyperkeratose entsprach das vaskuläre Bild im NBI am ehestem einem Ni Typ III. Es zeigte sich vor und nach der Hyperkeratose ein gerader Gefäßverlauf. Die andere Stimmlippe dieses Patienten zeigte nur Veränderungen nach Ni Typ Va, ohne Hyperkeratose und zeigte histologisch keine hochgradige Dysplasie, sondern lediglich ein Papillom. Bei diesem Patienten war das Kymogramm keine Hilfe, da beide Stimmlippen betroffen waren und zusätzlich aufgrund der Voroperationen die Stimmlippen eine insgesamt reduzierte Bewegung zeigten (Abb. 13).

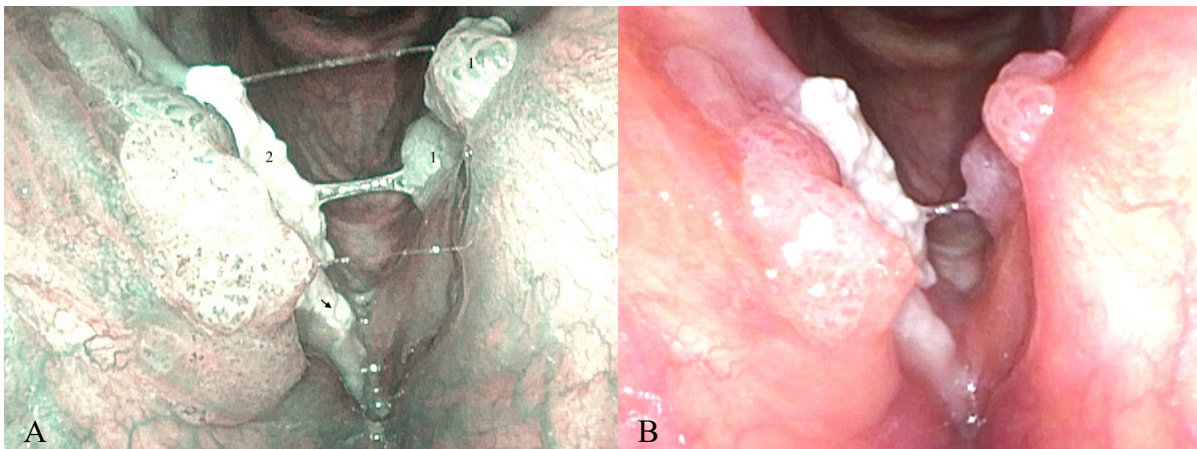


Abbildung 13: Papillom links mit zusätzlicher hochgradiger Dysplasie rechts; prospektive Diagnose: Papillom links und Hyperkeratose rechts; Histologie: Papillom links und Dysplasie II/III rechts. A: NBI: Regelmäßig geformte IPCL links Typ Va (1) und Hyperkeratose rechts (2) mit Ni Typ III davor und danach (Pfeil). B: Weißlichtbild.

Die Läsion einer weiteren voroperierten Patientin wurde als invasives Karzinom eingestuft. Bei dieser Patientin zeigten sich IPCLs im Sinne eines Ni Typ Va. In der HSI zeigte sich eine synchrone Stimmlippenschwingung (s. Abb. 14). Aufgrund des Aspektes im NBI wurde jedoch die Diagnose eines invasiven Karzinoms gestellt.

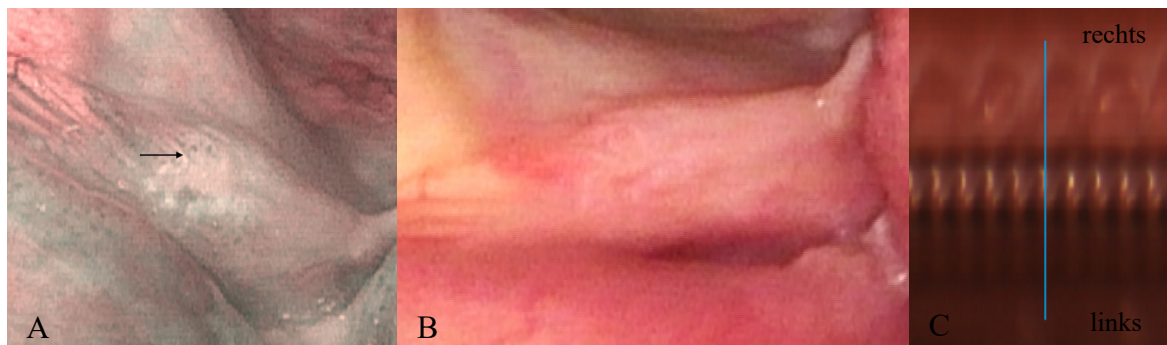


Abbildung 14: Falsch positive Läsion. prospektive Diagnose: invasives Karzinom; Histologie: Dysplasie II/III. A: NBI: Wurmartige, unregelmäßig verteilte IPCL Ni Typ Va. B: Weißlichtbild. C: Kymogramm mit gleichseitiger Stimmlippenschwingung.

Unter den 3 weiteren, als Hyperkeratose eingestuftes Läsionen, zeigte eine Patientin einen Befall beider Stimmlippen, wobei die andere Stimmlippe nur eine Läsion Typ I aufwies, welche richtig erkannt wurde. Bei dieser Patientin war in der HSI eine synchrone Stimmlippenschwingung zu sehen. Im NBI zeigte die betroffene Stimmlippe am ehesten Gefäßveränderungen nach Ni Typ III. Vor und nach der Hyperkeratose war kein Abweichen der Gefäße zu sehen und keine IPCLs waren auf der betroffenen Stimmlippe zu sehen, sodass von den Untersuchungsergebnissen im NBI und in der HSI nicht von einer Dysplasie der zweiten Stimmlippe auszugehen war.

Bei den 2 anderen Patienten zeigte sich ein ähnliches Bild bei einseitigem Stimmlippenbefall. Bei einem Patienten schwang die betroffene Seite in der HSI schneller. Bei dem anderen schwangen die Stimmlippen synchron (s. Abb. 15).

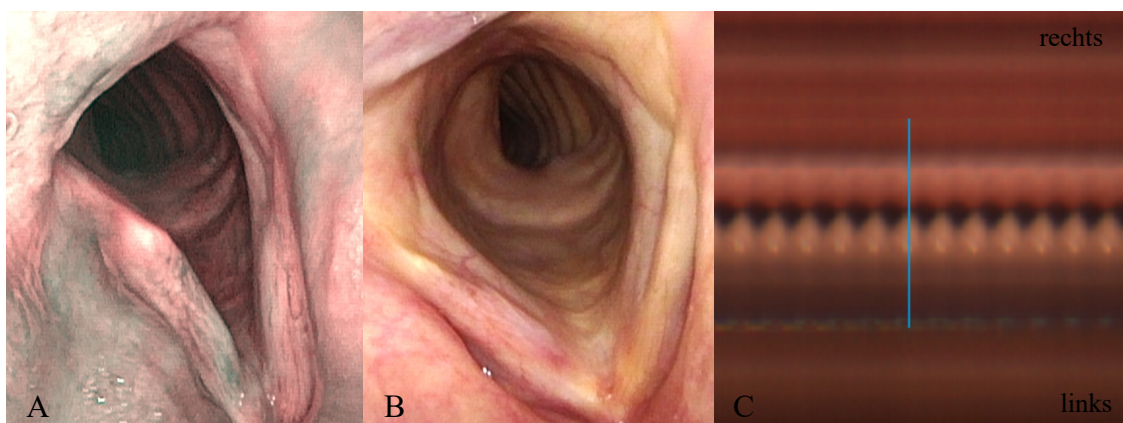


Abbildung 15: Gerader Gefäßverlauf vor und nach der Läsion der rechten Stimmlippe; prospektive Diagnose: Hyperkeratose; Histologie: Dysplasie II/III. A: NBI: Ni Typ III. B: Weißlichtbild. C: Kymogramm mit synchroner Stimmlippenschwingung.

Bei den als invasives Karzinom eingestuftes Patienten, fiel bei einem Patienten ein Gefäßbild Ni Typ IV auf. In der HSI schwangen bei diesem Patienten beide Stimmlippen gleich schnell. Bei den anderen beiden Patienten waren verdickte, abbrechende Gefäße zu sehen, sowie Gefäßveränderungen im Sinne des Ni Typ Va. In der HSI schwang in dem einen Fall die Stimmlippe gleichseitig zur Gegenseite und in dem anderen Fall schwang die betroffene Stimmlippe schneller.

2 der Patienten, die nach histopathologischer Untersuchung eine Dysplasie aufwiesen, konnten prospektiv erkannt werden. Hierbei zeigte sich bei einem Patienten eine Gefäßveränderung einem Ni Typ III und bei dem anderen Patienten einem Ni Typ Va entsprechend. Bei letzterem Patienten schwang die betroffene Stimmlippe langsamer, wohingegen bei ersterem Patienten die Stimmlippenschwingung nicht zu beurteilen war.

Insgesamt wies bei 2 Patienten mit hochgradiger Dysplasie die betroffene Stimmlippe eine schnellere Stimmlippenschwingung auf als die Gegenseite. Bei 5 Patienten zeigte sich eine synchrone Schwingung, bei einem Patienten schwang die betroffene Seite langsamer und bei 2 Patienten war die Schwingung nicht auswertbar.

Maligne Veränderungen

Von den histologisch gesicherten 7 invasiven glottischen Karzinomen wurden alle erkannt. Dabei waren unregelmäßig verteilte und wurmartig geformte IPCLs im NBI zu sehen. Zudem fiel eine Verdickung der Gefäße auf. Diese entsprachen in 5 Fällen der Kategorie Vc und in 2 Fällen der Kategorie Vb. Bei 6 von den 7 Patienten schwang zudem die betroffene Stimmlippe in der HSI schneller als die gesunde Gegenseite. Bei einem Patienten war die Schwingung aufgrund der Größe der Läsion nicht auswertbar. Beispielhaft werden unter Abb. 16 und 17, 2 Patienten vorgestellt.

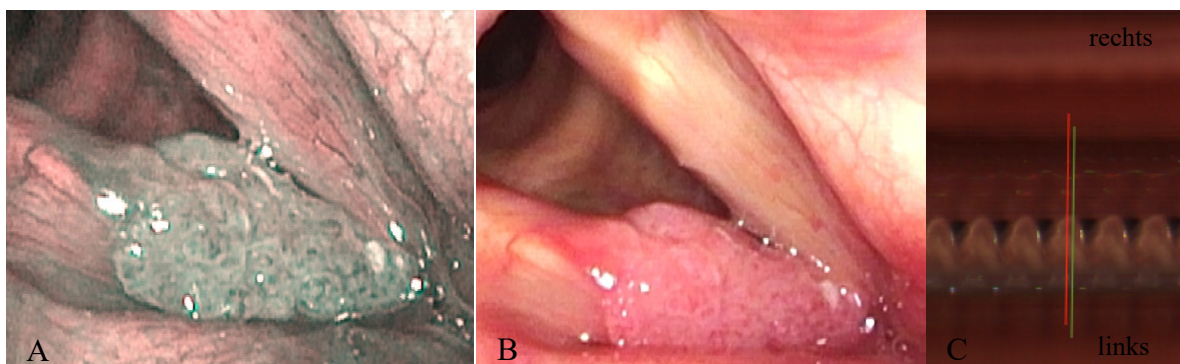


Abbildung 16: Stimmlippenkarzinom rechts; A: NBI: Unregelmäßig geformte IPCL, Typ Vb. B: Weißlichtbild. C: Kymogramm mit schneller schwingender betroffener Stimmlippe (rot).

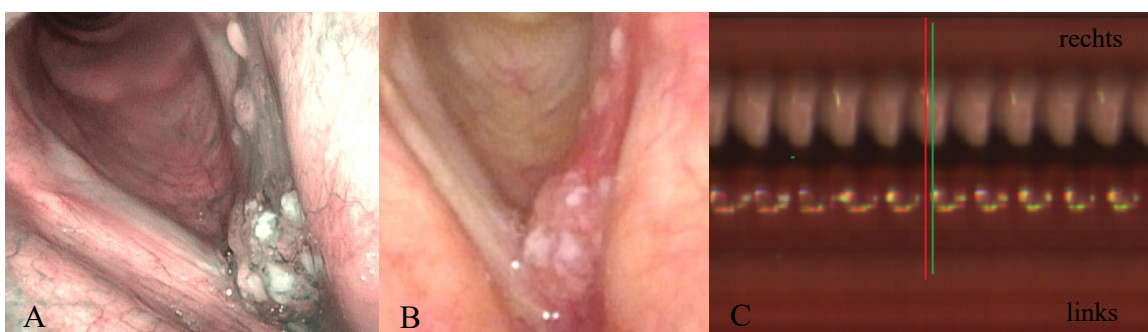


Abbildung 17: Stimmlippenkarzinom links. A: Unregelmäßig geformte IPCL, Typ Vc. B: Weißlichtbild. C: Kymogramm mit schneller schwingender betroffener Stimmlippe (rot).

Papillome

Bei den Papillomen konnten wir 7 der 8 Papillome als solche erkennen. Die Läsion, die als maligne eingestuft wurde, wies neben dem Papillom eine starke Verhornung desselben auf,

weshalb das Gefäßmuster irregulär erschien. In der HSI zeigte sich bei diesem Patienten ein langsames Schwingverhalten der betroffenen Stimmlippe. Aufgrund des suspekten NBI-Befundes erfolgte dennoch die prospektive Diagnose einer malignen Läsion (s. Abb. 18). Bei den anderen Patienten konnten sehr regelmäßig angeordnete IPCL gesehen werden, die kaum verdickt waren. Dies entspricht am ehesten dem Typ Va der Klassifikation von Ni et al.

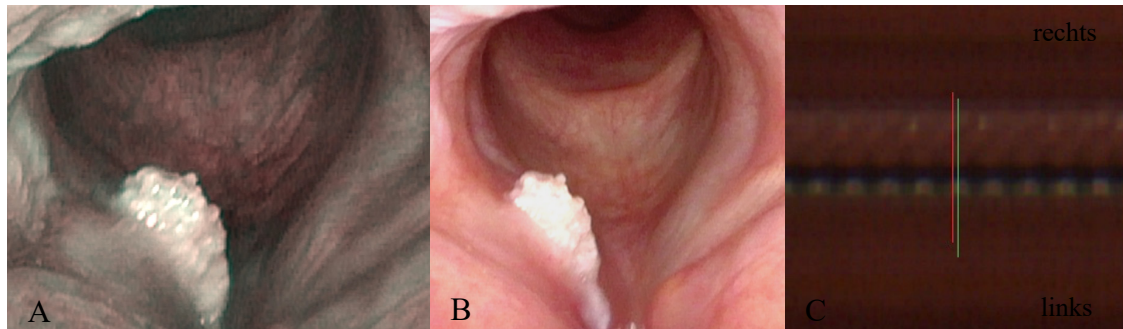


Abbildung 18: Papillom mit starker Verhornung rechts; prospektive Verdachtsdiagnose: invasives Karzinom, Histologie: Papillom. A: NBI: Hyperkeratose mit einzelnen IPCL; Typ Va. B: Weißlichtbild. C: Kymogramm mit schneller schwingender betroffener Stimmlippe (rot).

Generell fiel bei den Patienten auf, dass die Ausdehnung der Läsion im NBI besser erfasst werden konnte (s. Abb. 19). Zudem fiel in einem Fall eine papillomatöse Läsion im NBI-Licht auf, die in der Weißlichtuntersuchung zuvor nicht erkannt worden war (s. Abb. 20).

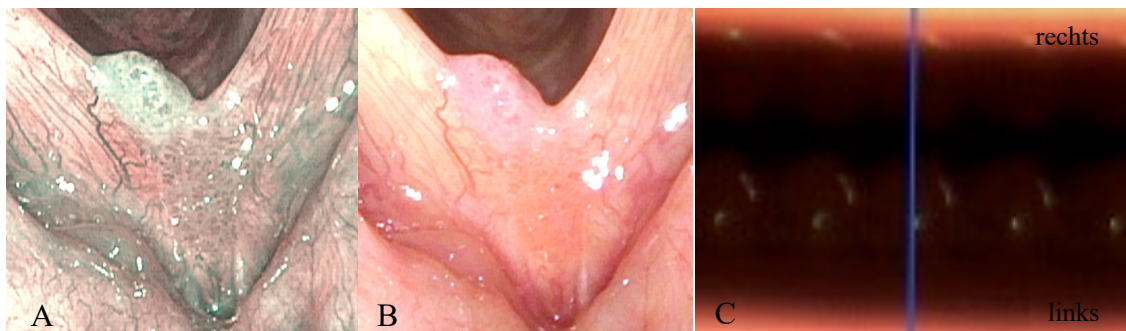


Abbildung 19: Die Ausdehnung des Papilloms ist im NBI besser sichtbar. A: NBI: Papillom mit gut sichtbarer Ausdehnung und IPCL Typ Va. B: Weißlichtbild. C: Kymogramm mit gleichseitiger Stimmlippenschwingung.

Bei einer papillomatösen Läsion erwarteten wir in der HSI eine gleichseitige oder langsamere Schwingung der betroffenen Stimmlippe. Dies zeigte sich bei 4 Patienten. Durch multiple Voroperationen war die Schwingung der Stimmlippen bei einem Patienten nicht auswertbar. Bei 2 Patienten schwang die betroffene Seite im Vergleich zur Gegenseite langsamer.

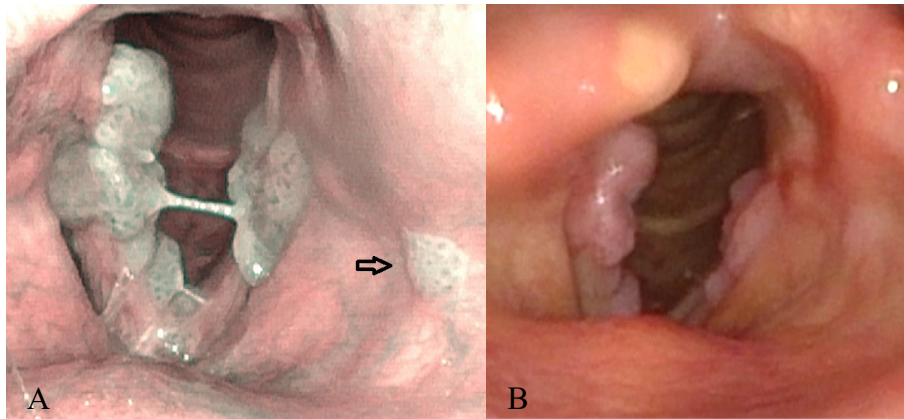


Abbildung 20: Bessere Sichtbarkeit der papillomatösen Läsionen im NBI. A: NBI mit sichtbaren papillomatösen Läsionen (Pfeil). B: Weißlichtbild.

Prospektive Auswertung

HSI und NBI-Untersuchung

Bei 29 von 41 Läsionen stimmte die, nach NBI- und HSI-Untersuchung ausgesprochene Verdachtsdiagnose mit dem histopathologischen Ergebnis überein. Damit konnte in 70,7 % der Fälle bereits prospektiv durch die beiden Untersuchungen eine richtige Diagnose gestellt werden. Von den 12 prospektiv falsch diagnostizierten Läsionen, wurden 7 Läsionen hinsichtlich ihrer Malignität überbewertet und 5 Läsionen unterschätzt.

Unterteilt man die Läsionen in nicht-invasiv (benigne Läsionen, Papillom, Dysplasie) und invasiv (invasives Karzinom), so konnten 34/41 Läsionen (83,0 %) richtig zugeordnet werden. Insgesamt konnten alle malignen, invasiven Läsionen als solche erkannt werden. Daraus lässt sich in der Unterscheidung zwischen benignen/prämalignen und malignen Läsionen eine Sensitivität von 100,0 %, sowie eine Spezifität von 79,4 % errechnen (22). Der positive prädiktive Wert (PPW) ist 50,0 % und der negative prädiktive Wert (NPW) ist 100,0 % (22). Die Tabelle 2 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

	Invasive Läsion	Nicht invasive Läsion	
Richtige Diagnose	7	27	34
Falsche Diagnose	0	7	7
	7	34	41

Tabelle 2: Vierfeldertafel bei Untersuchung mittels NBI und HSI und Kategorisierung Invasive Läsion und Nicht-invasive Läsion unter Einschluss der voroperierten Patienten.

In einem weiteren Schritt wurden die Diagnosemöglichkeiten in 2 Kategorien gefasst, bestehend aus benigner Veränderung und Papillom auf der einen und schwere Dysplasie und invasives Karzinom auf der anderen Seite. Dabei konnten 32/41 Patienten (78,1 %) prospektiv richtig zugeteilt werden. Hieraus lässt sich eine Sensitivität von 70,6 %, eine Spezifität von 83,3 %, ein PPW von 75,0 % und ein NPW von 80,0 % errechnen. Diese Werte können der Tabelle 3 entnommen werden.

	Prämaligne/Maligne Läsion	Benigne Läsion bzw. Papillom	
Richtige Diagnose	12	20	32
Falsche Diagnose	5	4	9
	17	24	41

Tabelle 3: Vierfeldertafel bei Untersuchung mittels NBI und HSI und Kategorisierung benigne Läsion und prämaligne/maligne Läsion unter Einschluss der voroperierten Patienten.

Schließt man alle voroperierten Patienten aus, bleiben 28 Patienten mit primären Läsionen übrig. Hierbei wurde bei 21 Patienten prospektiv die richtige Diagnose gestellt. Dies entspricht einem Anteil von 75 %. Von den 7 prospektiv falsch diagnostizierten Läsionen, wurde 3 Läsionen hinsichtlich ihrer Malignität überbewertet und 4 Läsionen unterschätzt. Bei der Gruppierung der Läsionen in benigne Läsion und Papillom beziehungsweise Dysplasie und maligne Läsion, konnten 23 der Patienten richtig diagnostiziert werden. Dies entspricht 82,1 %. Aus den unter Tabelle 4 dargestellten Werten, lässt sich eine Sensitivität von 71,4 %, eine Spezifität von 92,9 %, ein PPW von 90,9 % und ein NPW von 76,5 % ableiten.

	Prämaligne/Maligne Läsion	Benigne Läsion bzw. Papillom	
Richtige Diagnose	10	13	23
Falsche Diagnose	4	1	5
	14	14	28

Tabelle 4: Vierfeldertafel bei Untersuchung mittels NBI und HSI und Kategorisierung benigne Läsion und prämaligne/maligne Läsion unter Ausschluss der voroperierten Patienten.

Wird nur das richtige Erkennen eines invasiven Karzinoms untersucht, ist dies bei 25 Patienten, also 89,3 %, richtig eingeschätzt worden. Die einzelnen Werte sind unter Tabelle 5 aufgeführt. Hierfür ergibt sich eine Sensitivität von 100,0 %, Spezifität von 85,7 %, PPW von 70,0 % und NPW vom 100,0 % in der Differenzierung zwischen nicht invasiven Läsionen (benigne Läsionen, Papillom, Dysplasie) und invasiven Karzinomen (22).

	Invasive Läsion	Nicht-invasive Läsion	
Richtige Diagnose	7	18	25
Falsche Diagnose	0	3	3
	7	21	28

Tabelle 5: Vierfeldertafel bei Untersuchung mittels NBI und HSI und Kategorisierung Invasive Läsion und Nicht-invasive Läsion unter Ausschluss der voroperierten Patienten.

Weißlichtendoskopie

Im Vergleich zu den eben dargestellten Ergebnissen aus der Konsensentscheidung nach Betrachtung von HSI- und NBI-Untersuchung, konnten in der Untersuchung mittels Weißlichtendoskopie 6 der 7 invasiven Karzinome und 29 der 34 nicht-invasiven Läsionen hinsichtlich ihrer Invasivität richtig erkannt werden. Hieraus ergibt sich eine Sensitivität von 85,7 %, eine Spezifität von 85,3 %, ein PPW von 54,5 % und ein NPW von 96,7 %. Die Ergebnisse können der Tabelle 6 entnommen werden.

	Invasive Läsion	Nicht invasive Läsion	
Richtige Diagnose	6	29	35
Falsche Diagnose	1	5	6
	7	34	41

Tabelle 6: Vierfeldertafel bei der Untersuchung mittels Weißlichtendoskopie und Kategorisierung Invasive Läsion und Nicht-invasive Läsion unter Einschluss der voroperierten Patienten.

Untersucht man auch hier nur die primären Läsionen wurden auch hier 21 Diagnosen prospektiv richtiggestellt. Dies entspricht einem Anteil von 75 %. Von den 7 prospektiv falsch diagnostizierten Läsionen, wurde 2 Läsionen hinsichtlich ihrer Malignität überbewertet und 5 Läsionen unterschätzt. Bei der Gruppierung der Läsionen in benigne Läsion und Papillom beziehungsweise Dysplasie und maligne Läsion, konnten 23 der Patienten richtig diagnostiziert werden. Dies entspricht 82,1 %. Aus den unter Tabelle 7 dargestellten Werten, lässt sich eine Sensitivität von 71,4 %, eine Spezifität von 92,9 %, ein PPW von 90,9 % und ein NPW von 76,5 % ableiten.

	Prämaligne/Maligne Läsion	Benigne Läsion bzw. Papillom	
Richtige Diagnose	10	13	23
Falsche Diagnose	4	1	5
	14	14	28

Tabelle 7: Vierfeldertafel bei der Untersuchung mittels Weißlichtendoskop und Kategorisierung benigne Läsion und prämaligne/maligne Läsion unter Ausschluss der voroperierten Patienten.

Wird nur das richtige Erkennen eines invasiven Karzinoms untersucht, ist dies bei 25 Patienten, also 89,3 %, richtig eingeschätzt worden. Die einzelnen Werte sind unter Tabelle 8 aufgeführt. Hierfür ergibt sich eine Sensitivität von 85,7 %, Spezifität von 90,5 %, PPW von 75,0 % und NPW vom 95,0 % in der Differenzierung zwischen nicht invasiven Läsionen (benigne Läsionen, Papillom, Dysplasie) und invasiven Karzinomen.

	Invasive Läsion	Nicht-invasive Läsion	
Richtige Diagnose	6	19	25
Falsche Diagnose	1	2	3
	7	21	28

Tabelle 8: Vierfeldertafel bei der Untersuchung mittels Weißlichtendoskop und Kategorisierung Invasive Läsion und Nicht-invasive Läsion unter Ausschluss der voroperierten Patienten.

HSI-Untersuchung

Bei Beurteilung der Läsionen allein durch die HSI zeigte sich für die benignen Läsionen folgendes Schwingungsverhalten der betroffenen Stimmlippe: 3-mal langsamer, 2-mal schneller, 8-mal gleichseitiges Schwingungsverhalten und 3-mal keine Auswertung möglich. Bei den Papillomen fiel 4-mal ein gleichseitiges und 3-mal ein langsames Schwingungsverhalten auf. In einem Fall war keine Auswertung möglich. Bei den prämaligen Läsionen zeigte sich 5-mal ein gleichseitiges Schwingungsverhalten, 1-mal ein langsames

und 2-mal ein schnelleres. 2-mal war die HSI nicht auswertbar. Bei den invasiven Karzinomen fiel 6-mal ein schnelleres Schwingungsverhalten auf und 1-mal war die Videosequenz nicht auswertbar. In Tabelle 9 sind die Ergebnisse der HSI aufgeführt.

Histologie	HSI (prospektiv)			
	Gleichzeitig	Langsamer	Schneller	Nicht auswertbar
8 x Papillom	4	3	0	1
16 x Benigne Läsion	8	3	2	3
10 x Dysplasie II/III	5	1	2	2
7 x Invasives CA	0	0	6	1

Tabelle 9: Schwingungsverhalten der Stimmlippen in der HSI.

NBI-Untersuchung

In der Untersuchung mittels NBI der benignen Läsionen wurde der Gefäßverlauf 14-mal als Ni Typ I-III klassifiziert und 2-mal als Ni Typ Va. Bei den Papillomen zeigten alle Läsionen Gefäßveränderungen Ni Typ Va. Bei den prämaligen Läsionen fiel 5-mal ein Gefäßbild Ni Typ I-III auf, 1-mal Ni Typ IV und 4-mal Ni Typ Va. Bei den malignen Läsionen zeigte sich durchweg ein Ni Typ Vb bis Vc. Tabelle 10 fasst die Ergebnisse noch einmal zusammen.

Histologie	NBI (prospektiv)			
	Typ I-III	Typ IV	Typ Va	Typ Vb-c
8 x Papillom	0	0	8	0
16 x Benigne Läsion	14	0	2	0
10 x Dysplasie II/III	5	1	4	0
7 x Invasives CA	0	0	0	7

Tabelle 10: NBI mit Klassifikation nach Ni.

Retrospektive Auswertung

Die retrospektive Auswertung basierte auf 41 Weißlicht-, 41 NBI- und 34 HSI-Bildern und Videos. Bei 6 Patienten mit 7 Läsionen war mittels HSI keine Stimmlippenschwingung zu erkennen. Gründe hierfür waren ein fehlender Glottisspalt bei voluminösen Läsionen (n=3), eine komplett fehlende Schwingung bei 2 Patienten und technische Probleme bei einem Patienten mit 2 Läsionen. In diesen Fällen basierte die Einschätzung allein auf Weißlicht- und NBI-Bildern. In der retrospektiven Auswertung konnte der mit beiden Methoden vertraute Bewerter (Bewerter 1) 28 der 41 Läsionen (68 %) richtig einschätzen. Hinsichtlich ihrer Invasivität konnten 36 der 41 Läsionen richtig erkannt werden (88 %). Der Bewerter mit langjähriger Erfahrung mit dem NBI (Bewerter 2) konnte 26 der 41 Läsionen (63 %) in Übereinstimmung mit der histopathologischen Untersuchung als Richtig erkennen. Hinsichtlich der Invasivität konnte dieser Bewerter 33 der 41 Läsionen richtig erkennen (80 %). In der Konsensentscheidung der beiden Bewerter wurden 28 der 41 Läsionen richtig eingeschätzt. Damit konnte in 68 % der Fälle bereits prospektiv durch die Untersuchung mittels HSI und NBI eine richtige Diagnose gestellt werden. Hinsichtlich der Invasivität konnten 33 der 41 Läsionen richtig erkannt werden (80 %).

In der Unterscheidung von nicht-invasiven vs. invasiven Läsionen lässt sich hieraus für Bewerter 1 eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 85 %, ein positiver Prädiktivwert von 58 % und ein negativer Prädiktivwert von 100 % errechnen. Für Bewerter 2 ergibt sich eine

Sensitivität von 86 %, eine Spezifität von 79 %, ein positiver Prädiktivwert von 46 % und ein negativer Prädiktivwert von 96 %. Für die Konsensentscheidung beträgt die Sensitivität 100 %, die Spezifität 76 %, der positive Prädiktivwert 47 % und der negative Prädiktivwert 100 %.

Bewerter 1 schätzte 13 Läsionen falsch ein. Es wurden 3 Papillome nicht erkannt, wovon eine Läsion als invasives Karzinom überschätzt und 2 als Hyperkeratose unterschätzt wurden. Von den 5 nicht erkannten benignen Läsionen, wurden 2 als invasives Karzinom und 3 als prämalige Läsion überschätzt. 3 der prämaligen Läsionen wurden als Hyperkeratose unterschätzt und 2 als invasives Karzinom überschätzt. Insgesamt konnten alle malignen, invasiven Läsionen als solche erkannt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Histologie	NBI + HSI (retrospektiv)	
	<i>Richtig</i>	<i>Falsch</i>
8 x Papillom	5	3 (1 x invasives CA, 2 x HK)
16 x benigne Läsion	11	5 (2 x invasives CA, 3 x prämal. Läsion)
10 x prämalige Läsion	5	5 (3 x HK, 2 x invasives CA)
7 x Invasives CA	7	

Tabelle 11: Retrospektive Bewertung des Bewerter 1.

Bewerter 2 schätzte 15 Läsionen falsch ein. 2 Papillome wurden nicht erkannt und jeweils als invasives Karzinom bzw. als prämalige Läsion eingeschätzt. Von den 6 nicht erkannten benignen Läsionen wurden 3 als invasives Karzinom und 3 als prämalige Läsion überschätzt. Insgesamt 6 der prämaligen Läsionen wurden nicht erkannt und 2 als benigne Läsion, 3 als invasives Karzinom und eine als Papillom eingeschätzt. Von den invasiven Karzinomen wurden 6 erkannt und eines als Papillom eingeschätzt (s. Tabelle 12).

Histologie	NBI + HSI (retrospektiv)	
	<i>Richtig</i>	<i>Falsch</i>
8 x Papillom	6	2 (1 x invasives CA, 1 x prämal. Läsion)
16 x Benigne Läsion	10	6 (3 x invasives CA, 3 x prämal. Läsion)
10 x Prämalige Läsion	4	6 (2 x HK, 3 x invasives CA, 1 x Papillom)
7 x Invasives CA	6	1 (1 x Papillom)

Tabelle 12: Retrospektive Bewertung des Bewerter 2.

Diskussion

Die Weißlichtendoskopie, die weiterhin als Goldstandard in der präoperativen Diagnostik laryngealer Läsionen gilt, wurde in den vergangenen Jahrzehnten durch neue optische Methoden ergänzt (4, 23, 24). Während das NBI vor allem der Beurteilung der Ausdehnung von Läsionen sowie etwaiger Gefäßveränderungen dient (16), kann mittels HSI vor allem die Funktion der Stimmlippen beurteilt werden (21). Hiermit könnte bestenfalls sowohl die Oberflächen- als auch die Tiefenausdehnung von Läsionen beurteilt werden. Daher scheint die Kombination der beiden Methoden vielversprechend. Ziel dieser Studie war die präoperative Beurteilung laryngealer Läsionen durch Kombination beider Methoden.

Im Rahmen der Studie wurde präoperativ nach erfolgter NBI und HSI-Untersuchung eine Verdachtsdiagnose gestellt. Hierfür war die Zuordnung zu folgenden Gruppen möglich: benigne Läsion, Papillom, Dysplasie II/III und invasives Karzinom. Diese Kategorien wurden im Hinblick auf ihre klinische Relevanz und die daraus abzuleitende Therapieempfehlung gewählt (25). Während eine benigne Läsion belassen werden kann, sofern sie funktionell nicht beeinträchtigend ist, muss eine Dysplasie II/III entfernt werden. Ein invasives Karzinom wiederum erfordert ein deutlich invasiveres Vorgehen als eine Dysplasie.

Insgesamt konnte sowohl die Untersuchung mit NBI als auch die Untersuchung mit HSI gut ambulant in Lokalanästhesie durchgeführt werden und wurde von den Patienten sehr gut toleriert. Lediglich 3 Patienten mussten ausgeschlossen werden, da bei diesen Patienten die Laryngoskopie mittels 90° Optik, wie sie bei der HSI vorliegt, bei starkem Würgereiz nicht durchgeführt werden konnte. Auch nach lokaler Betäubung mit Gingicain, gelang bei diesen Patienten keine repräsentative Darstellung. Der Anteil an Patienten, bei denen eine Beurteilung der Stimmlippen mittels starrer Optik nicht möglich war, scheint realistisch und entspricht unserer sonstigen Erfahrung bei laryngealen Untersuchungen. Die Entwicklung einer HSI mit 70° Optik oder die Integration in ein flexibles Endoskop könnten hilfreich sein. Die flexible Laryngoskopie war bei allen Patienten problemlos durchführbar. Manchmal war die Beurteilung sowohl der HSI- als auch der NBI-Bilder durch Unschärfe erschwert, meist ebenfalls aufgrund eines erhöhten Würgereizes. Beim NBI war dies gelegentlich durch Bewegungsartefakte bedingt, wenn direkt durch den Untersucher am flexiblen Endoskop der Auslöser zur Fotoaufnahme getätigt wurde. Daher wurden im Rahmen dieser Studie Bilder durch eine zweite Person, die den Auslöser der Tastatur betätigte, aufgenommen. Die Bildqualität konnte wesentlich gesteigert werden durch das externe Betätigen des Auslösers. Wünschenswert für die Zukunft wäre ein Fußpedal zur Aufnahme von Bildern, sodass trotz Bedienung durch eine einzelne Person, eine konstant gute Bildqualität erreicht werden könnte.

Neben Problemen der Bildqualität oder methodischen Einschränkungen, war die Beurteilung von Stimmlippenläsionen bei voroperierten Patienten eine Herausforderung. Die Gefäßmuster der Stimmlippen waren nach Voroperation wesentlich schwerer zu beurteilen. Oft weicht dort durch die Voroperation der Gefäßverlauf von dem üblichen Gefäßverlauf ab. Zudem kann die Schwingung der Stimmlippen durch die Voroperation beeinträchtigt sein, sodass auch hier keine hinreichende Aussage über die Läsion getroffen werden kann. Interessant wäre, ob hierbei eine noch größere Erfahrung in der Anwendung des NBI und der HSI bei der Beurteilung von

Läsionen voroperierter Patienten zu einem besseren Einschätzen dieser führen würde. Dies lässt sich aufgrund der geringen Anzahl voroperierter Patienten in unserer Studie nicht ausreichend beurteilen. In der subjektiven Anwendung ist es im Laufe der Studie zu einer zunehmenden Sicherheit der prospektiven Diagnosestellung gekommen. In der retrospektiven Auswertung fällt auf, dass der Untersucher mit Vorerfahrung in beiden Untersuchungsmethoden eine bessere Sensitivität und Spezifität in der Bewertung der Läsionen erreicht als der zweite Bewerter, der nur über eine langjährige Erfahrung mit dem NBI verfügt (Bewerter 1: Sensitivität 100 %, Spezifität 85 %; Bewerter 2: Sensitivität 86 %, Spezifität 79 %). Dies legt nahe, dass die Einschätzung der Läsionen mit zunehmender Erfahrung mit beiden Untersuchungsmethoden besser gelingt. Zhang et al. konnten zeigen, dass es zu einer signifikanten Verbesserung der Spezifität in der Diagnostik von malignen Raumforderungen der Stimmlippen mittels NBI nach Durchführung eines Trainings kam. (26)

Als weitere Einschränkung für die HSI sind beidseitige Läsionen zu nennen, da keine Aussage darüber getroffen werden kann, ob eine Stimmlippe zu langsam oder zu schnell schwingt, wenn der Vergleich mit der gesunden Gegenseite fehlt. Ist der Befall asymmetrisch, kann dies noch gelingen. Liegt beidseits eine potenziell invasive Läsion vor, hilft die HSI hinsichtlich des Seitenvergleiches nicht weiter. Weitere Einschränkungen in der Anwendung der HSI sind naturgemäß sehr voluminöse Raumforderungen mit fehlendem Glottisspalt bei Phonation sowie eine fehlende Stimmlippenschwingung bei Phonation. Ist letzteres mit einer Raumforderung der Stimmlippen vergesellschaftet, muss es als Zeichen für Malignität gewertet werden.

Diagnostik von Papillomen

Trotz zum Teil multipler Voroperationen konnte das NBI sehr gut zur Detektion etwaiger Läsionen bei Patienten mit Papillomatosen verwendet werden. Aufgrund des typischen Gefäßbildes der Papillome zeigte sich hier auch bei voroperierten Patienten eine, im Vergleich zur Untersuchung mit Weißlicht, verbesserte Erkennung neu aufgetretener Läsionen sowie verbesserte Darstellung der Ausdehnung bereits bestehender Läsionen. Auch in anderen Studien wird dieses Phänomen beschrieben (27). Unseren Befunden entsprechend klassifizierten wir das Gefäßbild der Papillome als Ni Typ Va mit sehr regelmäßig verteilten Scheitelkapillaren ohne Gefäßabbrüche. Auch Valls-Mateus beschreibt in seiner Studie dieses charakteristische Gefäßmuster der Papillome (28). In der Ni Klassifikation stehen Typ Va Veränderungen für schwere Epitheldysplasien und Carcinoma in situ. Papillome wurden in der Klassifikation von Ni et al. nicht erwähnt. In unserer Studie konnten Typ Va Gefäßveränderungen gehäuft bei Papillompatienten beobachtet werden. Diese weisen ein typisches Bild mit glatter Schleimhautoberfläche und sehr regelmäßig verteilten, nahezu identisch geformten Scheitelkapillaren auf und konnten unserer Erfahrung nach gut von Patienten mit Dysplasien unterschieden werden. Bei den Patienten mit Dysplasien zeigten sich zusätzlich zu den Scheitelkapillaren eine unregelmäßige Schleimhautoberfläche, Leukoplakien bzw. unterschiedlich geformte Scheitelkapillaren. Zu einem ähnlichen Ergebnis ist auch das Team von Lukes gekommen (29). Lukes empfiehlt, neben der Klassifikation von Ni et al., auch die Epitheloberfläche und die Regelmäßigkeit der Scheitelkapillaren in die Beurteilung der Läsion mit einfließen zu lassen.

In unserer Studie konnten wir 7 von 8 Papillomen als solche erkennen. Daher scheint die Anwendung des NBI im Rahmen der Nachuntersuchung von Patienten mit Papillomatose geeignet. In der HSI zeigte sich eine gleichseitige bis langsamere Schwingung der betroffenen Seite, entsprechend einer benignen Raumforderung. Damit könnte das HSI unterstützend zur Verlaufskontrolle und zur Früherkennung einer etwaigen Transformation in eine maligne Läsion, für die eine schnellere Stimmlippenschwingung der betroffenen Seite erwartbar wäre, herangezogen werden. Zur Beurteilung und statistischen Aufarbeitung der Untersuchung von Papillomen mittels HSI und NBI ist sicherlich eine weitere Studie mit einem größeren Patientenkollektiv sinnvoll.

Untersuchung mittels NBI

Zur Evaluation der Läsionen wurde die Einteilung von Ni et al. verwendet, die den Zusammenhang zwischen histologischen Befunden und den Eigenschaften der IPCLs beschreibt. Für gutartige Läsionen werden Gefäßveränderungen Typ I bis IV beschrieben und für prämaligene Läsionen und maligne Läsionen Gefäßveränderungen Typ V, wobei maligne Läsionen mit Typ Vb bzw. Vc vergesellschaftet sind. Prämaligene Läsionen sind mit Typ Va Gefäßveränderungen vergesellschaftet. In unserer Studie zeigten sich 20 Typ I bis IV Gefäßveränderungen, wovon 6 eine mittel- bis hochgradige Dysplasie aufwiesen und 14 Läsionen einer benignen Läsion bzw. geringgradigen Dysplasie entsprachen. Von den verbleibenden Typ V Veränderungen zeigten sich 11 Karzinome bzw. hochgradige Dysplasien und Carcinomata in situ, 8 Papillome und 2 benigne Läsionen. 7 der 8 Papillome wurden aufgrund des typischen Erscheinungsbildes als solche erkannt. Somit zeigte sich auch in unserer Studie ein Zusammenhang zwischen dem histologischen Ergebnis und der IPCL-Klassifikation. Auch in anderen Studien konnte dieser Zusammenhang bestätigt werden (15, 30, 31).

Im Vergleich zur Weißlichtendoskopie zeigten sich eine verbesserte Sensitivität (NBI: 100 %; WL: 85,7 %) und NPW (NBI: 100 %; WL: 96,7 %). In unserer Studie zeigte sich jedoch eine bessere Spezifität mittels Weißlichtendoskopie (NBI: 79,4 %; WL 85,3 %). Berichte zur Sensitivität und Spezifität der Weißlichtendoskopie in der Differenzierung von gut- und bösartigen Läsionen im oberen Aerodigestivtrakt variieren stark. So gibt Bertino et al. beispielsweise bei der Weißlichtuntersuchung eine sehr hohe Sensitivität von 98,7 %, wohingegen die Spezifität mit 3,3 % sehr gering ist. Die geringe Spezifität wird darauf zurückgeführt, dass jede Leuko- bzw. Erythroplakie, exophytische Raumforderung und jedes Ulcus als suspekt gewertet wurden. In der NBI-Untersuchung lag die Sensitivität bei 97,4 % und die Spezifität bei 84,6 % (30). Piazza et al. gibt für die Weißlichtendoskopie eine Spezifität von 95 %, Sensitivität von 33 % und negativen Prädiktivwert von 100 % an, während das NBI eine Sensitivität von 98 %, eine Spezifität von 90 % und einen negativen Prädiktivwert von 88 % aufweisen. Als federführend für die reduzierte Spezifität vermuten die Autoren eine zumeist am Anfang der Anwendung des NBIs erhöhte falsch-positive Fallzahl (32). Shoffel-Havakuk et al. gibt für die Weißlichtendoskopie eine Sensitivität von 48,7 %, eine Spezifität von 76,1 % und einen negativen Prädiktivwert von 63,6 % an. Dem gegenüber stehen eine Sensitivität von 58,6 %, eine Spezifität von 61,2 % und ein negativer Prädiktivwert von 63,1 % für das NBI (33). Auch in unserer Studie zeigte sich eine hohe falsch-positive Rate, insbesondere zu Beginn des Untersuchungszeitraumes, welche eine mögliche Erklärung für die, im Vergleich zur Weißlichtendoskopie reduzierte Spezifität, ist.

Die Klassifikation nach Ni et al. ist aus unserer Sicht gut dazu geeignet Hochrisikoläsionen (Dysplasie Grad III, Carcinoma in situ und invasives Karzinom) zu erkennen, die allesamt dem Typ V nach Ni zugeordnet werden können. Für die Unterscheidung zwischen dysplastischen und malignen Läsionen erscheint diese Klassifikation hingegen weniger geeignet, da sie eine Überschätzung von Läsionen unterstützt. Zusätzlich zur anfänglich mangelnden Erfahrung könnte dies ein weiterer Grund für die, im Vergleich zur Weißlichtendoskopie, hohe Rate an falsch-positiven Läsionen sein. Dieses Problem wurde zum Beispiel durch Lukes et al. beschrieben, die weitere Parameter zur Unterscheidung von Papillomen und invasiven Karzinomen mittels NBI untersuchten (29). Vor diesem Hintergrund erscheint uns die Kombination mit der HSI, die vornehmlich der Unterscheidung einer malignen Neoplasie von dysplastischen Läsionen dient, vielversprechend.

Als Einschränkung für die Untersuchung mittels NBI ist eine geminderte Beurteilbarkeit für Leukoplakien mit stärkerer Hyperkeratose zu nennen. Hier kann der Gefäßverlauf unterhalb der Leukoplakie nicht bestimmt werden. Lediglich in den Randzonen der Leukoplakie können Gefäße evaluiert werden. Dieses Problem ist zum Beispiel auch für die optische Kohärenztomographie in der Beurteilung von Stimmlippenläsionen bekannt (24). Ni et al. macht diesen Effekt für die große Varianz der Sensitivität und Spezifität bei der Untersuchung mittels NBI verantwortlich (34). Stanikova et al. gibt beispielweise die Sensitivität mit 88 % und die Spezifität mit 89,5 % an (35), während Shoffel-Havakuk et al. eine Sensitivität von 58,6 % und eine Spezifität von 61,2 % angibt (33). Piazza et al. wiederum gibt eine Sensitivität von 98 % und eine Spezifität vom 90 % an (32). Nach Nis Auffassung führe der Mangel einer einheitlichen Klassifizierung bei Vorliegen einer Leukoplakie in der Beurteilung des perifokalen Gewebes untersucherabhängig zu verschiedenen Gesamtbeurteilungen und damit abweichenden Diagnosen. Aufgrund dieser Einschränkungen haben die Autoreneine neue Klassifikation zur Beurteilung von Stimmlippenleukoplakien vorgeschlagen, welche die Lokalisation von Scheitelkapillaren in Bezug zur Leukoplakie setzt (34). Zum Zeitpunkt unserer Studie lag nur die Klassifikation von Ni et al. des Jahres 2011 vor, sodass eine Anwendung dieser neuen Klassifikation nicht erfolgt ist. Es gilt weitere Studien durchzuführen und zu erproben, ob die neue Klassifikation eine verbesserte Einschätzung von Stimmlippenleukoplakien erlaubt.

Untersuchung mittels HSI

Die HSI basiert auf der Auswertung von Stimmlippenschwingungen. In der HSI wurde, basierend auf den Ergebnissen von Unger et al., ein schnelleres Schwingen der betroffenen Seite, sprich ein früheres Erreichen der Mittellinie des Glottisspalt durch die betroffene Seite, als Hinweis für eine maligne Läsion gewertet und ein langsames Schwingungsverhalten als Hinweis für eine prä-maligne Läsion. Das schnellere Schwingen bei invasiven Karzinomen wird hierbei durch die erhöhte Steifigkeit der Stimmlippe erklärt, während es bei prä-malignen Läsionen durch die erhöhte Masse zu einem langsameren Schwingungsverhalten kommt (21). Passend hierzu zeigte sich für alle auswertbaren HSI-Untersuchungen von invasiven Stimmlippenkarzinomen in unserer Studie ein schnelleres Schwingungsverhalten der betroffenen Stimmlippe. Hinsichtlich der prä-malignen Läsionen konnte in unserer Studie nur für einen Fall nachgewiesen werden, dass die betroffene Stimmlippe langsamer schwingt. Und auch bei den benignen Läsionen und Papillomen zeigten sich nicht eindeutige Ergebnisse,

wenngleich bei den Papillomen keine einzige Stimmlippe ein schnelleres Schwingungsverhalten aufwies. Dies kann unter anderem durch die höhere Variabilität an Läsionen, teilweise sehr großen Läsionen mit minimalem Restspalt der Glottis sowie dem Einschluss voroperierter Patienten erklärt werden. Ein weiterer Faktor könnte darin begründet sein, dass die Auswertung direkt durch den Untersucher mittels Video und Kymogramm erfolgte, während bei Unger et al. weitere Parameter, zum Beispiel Asymmetrie Parameter untersucht wurden. Hierzu ist eine Segmentierung der Videosequenzen notwendig. Aufgrund der Datenmenge ist eine manuelle Segmentierung im klinischen Alltag auch nach Einschätzung von Fehling et al. nicht möglich. Eine voll-automatisierte Segmentierung existierte zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht. Fehling et al. stellten 2020 eine voll-automatisierte Segmentierungsmethode vor (36). Hierdurch scheint eine objektive Auswertung der HSI-Sequenzen in der klinischen Routine in Zukunft denkbar. Auf die Einschränkungen der Auswertung mittels Kymographie weist auch Piazza et al. hin. Aufgrund der abnehmenden Amplitude der Stimmlippenschwingung in Richtung vordere bzw. hintere Kommissur, ist eine Registrierung der Amplitude im mittleren Stimmlippendrittel zu favorisieren. Zudem muss die Scan-Linie perpendicular zur Stimmlippenachse gesetzt werden. Nach Piazza führt eine Abweichung um über 15° bereits zu einer Verfälschung des Ergebnisses (37). Da eine manuelle Auswertung durch den Untersucher selbst erfolgte, sind Fehler beim Setzen der Scan-Linie nicht auszuschließen. Eine automatisierte Erkennungssoftware mit Erstellung eines Kymogramms ist zur Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sicher hilfreich. Piazza et al. weist zudem auf die Variabilität des Kymogramms in Abhängigkeit der Lautheit, Frequenz und des Registers während der Untersuchung hin (37). Da lediglich ein Seitenunterschied beurteilt wurde, spielt unserer Einschätzung nach, der Einfluss dieser Faktoren in unserer Studie eine untergeordnete Rolle.

In der retrospektiven Analyse sind auch hier die unterschiedlichen Vorerfahrungen zwischen beiden Untersuchern zu nennen. Der Untersucher mit Erfahrung in beiden Untersuchungen erreichte eine bessere Sensitivität und Spezifität in der Bewertung der Läsionen als der zweite Bewerter, der nur über eine eingeschränkte Erfahrung mit der HSI verfügte (Bewerter 1: Sensitivität 100 %, Spezifität 85 %; Bewerter 2: Sensitivität 86 %, Spezifität 79 %). Dies legt nahe, dass eine alleinige Auswertung mittels Kymogramm und Beobachtung des Videos Erfahrung voraussetzt. Auch in diesem Sinne scheint eine automatisierte Auswertung sinnvoll.

Ergebnisse der kombinierten Anwendung von HSI und NBI

Insgesamt zeigte sich in unserer Studie hinsichtlich der Erkennung invasiver Karzinome eine Sensitivität von 100 %, Spezifität von 79,4 % und negativer Prädiktivwert von 100 % für alle Läsionen und eine Sensitivität von 100 %, Spezifität von 85,7 % und negativer Prädiktivwert von 100 % für primäre Läsionen in der Differenzierung von benignen/prämalignen versus malignen Läsionen. In der Literatur wird eine Sensitivität von 58,6-97,4 %, Spezifität von 61,2-93,2 % und ein negativer prädiktiver Wert von 63,1-95,1 % für das NBI zur Evaluation von Tumoren der Glottisebene beschrieben (15, 30, 32, 33). Studien zur Kombination der HSI und des NBIs existieren bis zum heutigen Tag nicht.

Für die im Vergleich eher niedrige Spezifität, sehen wir das Studiendesign mit dem cut-off zwischen benigne/prämaligne versus maligne Läsionen mitverantwortlich. Wie bereits

geschildert, ist das NBI für diese Fragestellung nur eingeschränkt geeignet, da zwar Typ V Läsionen grundsätzlich als Risikoläsionen eingestuft werden, eine weitere Differenzierung aber schwer möglich ist, da methodenbedingt mittels NBI keine Aussage über die Tiefenausdehnung einer Läsion gemacht werden kann. Im Rahmen dieser Studie wurden Typ V Läsionen (Ausnahme Papillome) als primär verdächtig auf eine invasive Läsion eingestuft, was zu etlichen falsch positiven Befunden geführt hat. Die Notwendigkeit einer genauen präoperativen Unterscheidung zwischen hochgradiger Dysplasie, Carcinoma in situ und mikroinvasivem Karzinom sollte jedoch nicht überschätzt werden, zumal derartige Läsionen allesamt eine Therapie benötigen, die sich primär kaum voneinander unterscheidet. Arens et al. schlägt in seiner Publikation lediglich eine Unterscheidung zwischen longitudinalen und perpendikularen Gefäßveränderungen im NBI vor, wobei erstere mit gutartigen Veränderungen und letztere mit Dysplasien oder invasiven Karzinomen vergesellschaftet sind (18). Für die Zukunft wäre folgendes Vorgehen denkbar: Ni Typ V Läsionen, entsprechend perpendikularen Gefäßveränderungen nach Arens et al., könnten primär als Risikoläsion (hochgradige Dysplasie, Carcinoma in situ, mikroinvasives Karzinom) eingestuft werden. Für die weitere Differenzierung könnte dann das HSI herangezogen werden, das bei langsamerem oder synchronem Schwingen der betroffenen Stimmlippe eine hochgradige Dysplasie oder ein Carcinoma in situ und bei einem schnelleren Schwingen der betroffenen Stimmlippe ein mikroinvasives Karzinom vermuten ließe. Einschränkend hat Unger et al. festgestellt, dass prämaligne Läsionen eine höhere Variabilität in der Stimmlippenschwingung aufweisen und eine signifikante Veränderung der Stimmlippenschwingung nur für Stimmlippenkarzinome nachgewiesen werden kann (21). Auch unsere Befunde weisen auf dieses Ergebnis hin, da für alle invasiven Karzinome eine schnellere Stimmlippenschwingung nachgewiesen werden konnte, während prämaligne Läsionen unterschiedliche Schwingungsmuster zeigten.

Ein weiterer Grund für die reduzierte Spezifität ist möglicherweise der hohe Anteil an bereits voroperierten Patienten (31,7 %), da bei Ausschluss der voroperierten Patienten eine erheblich bessere Spezifität erreicht wird. Bei diesen Patienten hilft die HSI nur eingeschränkt weiter, da die Stimmlippenschwingung oftmals durch die Voroperationen eingeschränkt sein kann. Hierdurch kann nicht sicher festgestellt werden, ob eine Asymmetrie durch die Voroperation oder durch die Stimmlippenläsion begründet ist. Auch der Gefäßverlauf ist unserer Erfahrung nach im NBI schlechter zu beurteilen. Da die Methode im Rahmen der Studie etabliert wurde, gab es keine vergleichenden NBI Voraufnahmen, was mit ein Grund für die niedrige Spezifität sein könnte. In einer Studie von Kraft et al. wurden vor transoraler Tumorsektion, intraoperativ und im Rahmen der Tumornachsorge Untersuchungen mittels NBI durchgeführt. Hier wiesen alle Patienten, bei denen im follow-up suspekta Gefäßveränderungen im NBI auftraten, Dysplasien bzw. invasive Karzinome in der Histologie auf (31). Für dieses gute Ergebnis kann auch eine Rolle spielen, dass Voraufnahmen mittels NBI zum Vergleich vorlagen.

Wie bereits für die Methoden im Einzelnen erwähnt, lässt auch die retrospektive Bewertung von HSI- und NBI-Untersuchung gemeinsam vermuten, dass die Beurteilung erfahrungsabhängig ist. In der retrospektiven Analyse konnten für den mit beiden Untersuchungen vertrauten Bewerter eine Sensitivität von 100 %, Spezifität von 85 % und negativer Prädiktivwert von 100 % erreicht werden, wohingegen Bewerter 2 eine Sensitivität

von 86 %, eine Spezifität von 79 % und einen negativen Prädiktivwert von 96 % erreichte. Auch Kraft et al. beschreibt ein zu Beginn der Lernkurve erhöhtes Risiko für falsch-positive Ergebnisse (31).

Beim Einsatz des NBI und der HSI als Hilfsmittel zur Entscheidung hinsichtlich einer Operation ist die Notwendigkeit einer exzellenten Spezifität zu diskutieren. Die gute Sensitivität ist hier auf jeden Fall vorrangig, zumal oberstes Ziel natürlich ist, keine behandlungsbedürftige Läsion zu übersehen und deren Therapie zu verzögern. Hier könnte man sich die gute Sensitivität zunutze machen und bei auffälligen Ergebnissen eine Operation planen und bei unauffälligen Befunden klinische Kontrollen in die Wege leiten. Hierdurch könnte einigen Patienten das Narkoserisiko erspart werden und die aufgenommenen Bilder als Vergleichsgrundlage für Verlaufskontrollen verwendet werden. Dieses Vorgehen ist nicht nur bei primären Läsionen, sondern auch in der Tumornachsorge von Stimmlippenkarzinomen sinnvoll. Witkiewicz et al. schlägt die Anwendung des NBIs zur Entscheidung hinsichtlich einer Verlaufsmikrolaryngoskopie nach Resektion von Stimmlippenkarzinomen vor. Patienten mit histologisch gesichertem, ausreichend großem Sicherheitsabstand, ohne suspekte postoperative Gefäßveränderungen im NBI erhielten klinische Verlaufskontrollen anstatt einer Verlaufsmikrolaryngoskopie (9). Auch der Einsatz des NBI zum besseren intraoperativen Detektieren der Grenzen von malignen Läsionen scheint gerechtfertigt und vielversprechend zu sein (38).

Zusammenfassung

Der kombinierte Einsatz von HSI und NBI in der diagnostischen Abklärung unklarer Stimmlippenläsionen scheint vielversprechend. Beide Verfahren sind nicht invasiv und erlauben eine Untersuchung der Stimmlippen am wachen Patienten. Das NBI zeigt die Vaskularisation und oberflächliche Ausdehnung von Läsionen, wohingegen mittels HSI Stimmlippenschwingungen dargestellt werden können. Im Rahmen dieser Studie wurden die beiden Verfahren kombiniert in der präoperativen Diagnostik von unklaren Stimmlippenveränderungen eingesetzt. Hierbei konnten mit NBI und HSI gutartige und prä maligne Läsionen von invasiven Karzinomen prospektiv mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 80 % unterschieden werden. Die retrospektive Beurteilung durch 2 Untersucher zeigte im Vergleich eine etwas eingeschränkte Spezifität von 76 % bei gleicher Sensitivität (100 %). Insbesondere die Spezifität könnte durch Anpassung des Studiendesigns für folgende Studien potenziell erhöht werden. Im Rahmen der Studie zeigte sich das NBI besonders geeignet Risikoläsionen (hochgradige Dysplasie, invasives Karzinom) zu identifizieren, jedoch nicht weiter zu differenzieren. Zur Differenzierung dieser Risikoläsionen könnte die HSI herangezogen werden, die bei invasiven Karzinomen, bedingt durch die Steifheit der Stimmlippe, eine schnellere Schwingung der betroffenen Seite aufzeigt. Limitiert war die Bildbeurteilung im Rahmen dieser Studie durch zum Teil eingeschränkte Bildqualität, durch den Würgereiz von Patienten, der besonders die HSI-Untersuchung zum Teil unmöglich machte, bei sekundären Läsionen, bei starken Hyperkeratosen und bei fehlendem Glottisspalt bei der Phonation bei voluminösen Läsionen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Kombination der beiden Methoden in der präoperativen Diagnostik vielversprechend erscheint. Aktuell können sie aber die histologische Untersuchung einer im Rahmen einer Mikrolaryngoskopie entnommenen Probeentnahme nicht ersetzen. In der Zukunft könnten die Verfahren jedoch eine „optische Biopsie“ erlauben und Patienten wiederholte Probebiopsien in Intubationsnarkose ersparen sowie die Rate an kompletten Tumorresektion, durch genaues Aufzeigen der Oberflächenausdehnung, erhöhen.

Bibliografie

1. Mody MD, Rocco JW, Yom SS, Haddad RI, Saba NF. Head and neck cancer. *Lancet*. 2021;398(10318):2289-99.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
3. Schultz P. Vocal fold cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2011;128(6):301-8.
4. Gerstner AO, Laffers W, Bootz F, Farkas DL, Martin R, Bendix J, et al. Hyperspectral imaging of mucosal surfaces in patients. *J Biophotonics*. 2012;5(3):255-62.
5. Burns JA, Kim KH, deBoer JF, Anderson RR, Zeitels SM. Polarization-sensitive optical coherence tomography imaging of benign and malignant laryngeal lesions: an in vivo study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145(1):91-9.
6. Caffier PP, Schmidt B, Gross M, Karnetzky K, Nawka T, Rotter A, et al. A comparison of white light laryngostroboscopy versus autofluorescence endoscopy in the evaluation of vocal fold pathology. *Laryngoscope*. 2013;123(7):1729-34.
7. Goncalves M, Iro H, Dittberner A, Agaimy A, Bohr C. Value of confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of vocal cord lesions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(18):3990-7.
8. Garofolo S, Piazza C, Del Bon F, Mangili S, Guastini L, Mora F, et al. Intraoperative narrow band imaging better delineates superficial resection margins during transoral laser microsurgery for early glottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015;124(4):294-8.
9. Witkiewicz J, Klimza H, Piersiala K, Jackowska J, Wierzbicka M. The usefulness of the narrow band imaging (NBI) in decision-making process regarding second look procedure (SL) in laryngeal cancer follow-up after transoral laser microsurgery. *PLoS One*. 2020;15(8):e0236623.
10. Zhu J, Li W, Zhou J, Chen Y, Zhao C, Zhang T, et al. The diagnostic value of narrow-band imaging for early and invasive lung cancer: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72(7):438-48.
11. Zhang X, Wang F, Tong Z. Application of Narrow-Band Imaging thoracoscopy in diagnosis of pleural diseases. *Postgrad Med*. 2020;132(5):406-11.
12. Esposito G, Angeletti S, Cazzato M, Galli G, Conti L, Di Giulio E, et al. Narrow band imaging characteristics of gastric polypoid lesions: a single-center prospective pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(6):701-5.
13. Altobelli E, Zlatev DV, Liao JC. Role of Narrow Band Imaging in Management of Urothelial Carcinoma. *Curr Urol Rep*. 2015;16(8):58.
14. Sinha SK, Berry N, Muktesh G, Siddappa P, Basha J, Prasad K, et al. Utility of narrow band imaging in predicting histology in celiac disease. *Indian J Gastroenterol*. 2020;39(4):370-6.
15. Ni XG, He S, Xu ZG, Gao L, Lu N, Yuan Z, et al. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. *J Laryngol Otol*. 2011;125(3):288-96.
16. Piazza C, Del Bon F, Peretti G, Nicolai P. Narrow band imaging in endoscopic evaluation of the larynx. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;20(6):472-6.
17. Muto M, Katada C, Sano Y, Yoshida S. Narrow band imaging: a new diagnostic approach to visualize angiogenesis in superficial neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(7 Suppl 1):S16-20.
18. Arens C, Piazza C, Andrea M, Dikkers FG, Tjon Pian Gi RE, Voigt-Zimmermann S, et al. Proposal for a descriptive guideline of vascular changes in lesions of the vocal folds by

- the committee on endoscopic laryngeal imaging of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(5):1207-14.
19. Tanabe M, Kitajima K, Gould WJ, Lambiase A. Analysis of high-speed motion pictures of the vocal folds. *Folia Phoniatr (Basel).* 1975;27(2):77-87.
 20. Hertegard S, Larsson H, Wittenberg T. High-speed imaging: applications and development. *Logoped Phoniatr Vocol.* 2003;28(3):133-9.
 21. Unger J, Lohscheller J, Reiter M, Eder K, Betz CS, Schuster M. A noninvasive procedure for early-stage discrimination of malignant and precancerous vocal fold lesions based on laryngeal dynamics analysis. *Cancer Res.* 2015;75(1):31-9.
 22. Volgger V, Felicio A, Lohscheller J, Enghard AS, Al-Muzaini H, Betz CS, et al. Evaluation of the combined use of narrow band imaging and high-speed imaging to discriminate laryngeal lesions. *Lasers Surg Med.* 2017;49(6):609-18.
 23. Mehlum CS, Rosenberg T, Groentved AM, Dyrvig AK, Godballe C. Can videostroboscopy predict early glottic cancer? A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2016;126(9):2079-84.
 24. Volgger V, Stepp H, Ihrler S, Kraft M, Leunig A, Patel PM, et al. Evaluation of optical coherence tomography to discriminate lesions of the upper aerodigestive tract. *Head Neck.* 2013;35(11):1558-66.
 25. McLaren KM, Burnett RA, Goodlad JR, Howatson SR, Lang S, Lee FD, et al. Consistency of histopathological reporting of laryngeal dysplasia. The Scottish Pathology Consistency Group. *Histopathology.* 2000;37(5):460-3.
 26. Zhang BG, Zhu JQ, Zhang W, Su FX, Wang GQ, Ni XG. Effect of a training course on the diagnosis of vocal fold leukoplakia by narrow-band imaging. *J Laryngol Otol.* 2020:1-6.
 27. Dippold S, Becker C, Nusseck M, Richter B, Echternach M. Narrow Band Imaging: A Tool for Endoscopic Examination of Patients With Laryngeal Papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015;124(11):886-92.
 28. Valls-Mateus M, Nogues-Sabate A, Blanch JL, Bernal-Sprekelsen M, Aviles-Jurado FX, Vilaseca I. Narrow band imaging for head and neck malignancies: Lessons learned from mistakes. *Head Neck.* 2018;40(6):1164-73.
 29. Lukes P, Zabrodsky M, Lukesova E, Chovanec M, Astl J, Betka JA, et al. The role of NBI HDTV magnifying endoscopy in the prehistologic diagnosis of laryngeal papillomatosis and spinocellular cancer. *Biomed Res Int.* 2014;2014:285486.
 30. Bertino G, Cacciola S, Fernandes WB, Jr., Fernandes CM, Occhini A, Tinelli C, et al. Effectiveness of narrow band imaging in the detection of premalignant and malignant lesions of the larynx: validation of a new endoscopic clinical classification. *Head Neck.* 2015;37(2):215-22.
 31. Kraft M, Fostiropoulos K, Gurtler N, Arnoux A, Davaris N, Arens C. Value of narrow band imaging in the early diagnosis of laryngeal cancer. *Head Neck.* 2016;38(1):15-20.
 32. Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, Del Bon F, Nicolai P, Peretti G. Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(3):409-14.
 33. Shoffel-Havakuk H, Lahav Y, Meidan B, Haimovich Y, Warman M, Hain M, et al. Does narrow band imaging improve preoperative detection of glottic malignancy? A matched comparison study. *Laryngoscope.* 2017;127(4):894-9.
 34. Ni XG, Zhu JQ, Zhang QQ, Zhang BG, Wang GQ. Diagnosis of vocal cord leukoplakia: The role of a novel narrow band imaging endoscopic classification. *Laryngoscope.* 2019;129(2):429-34.
 35. Stanikova L, Satankova J, Kucova H, Walderova R, Zelenik K, Kominek P. The role of narrow-band imaging (NBI) endoscopy in optical biopsy of vocal cord leukoplakia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(1):355-9.

36. Fehling MK, Grosch F, Schuster ME, Schick B, Lohscheller J. Fully automatic segmentation of glottis and vocal folds in endoscopic laryngeal high-speed videos using a deep Convolutional LSTM Network. *PLoS One*. 2020;15(2):e0227791.
37. Piazza C, Mangili S, Del Bon F, Gritti F, Manfredi C, Nicolai P, et al. Quantitative analysis of videokymography in normal and pathological vocal folds: a preliminary study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(1):207-12.
38. Campo F, D'Aguanno V, Greco A, Ralli M, de Vincentiis M. The Prognostic Value of Adding Narrow-Band Imaging in Transoral Laser Microsurgery for Early Glottic Cancer: A Review. *Lasers Surg Med*. 2020;52(4):301-6.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich während der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Betz, meiner Betreuerin PD Dr. med. Volgger und Prof. Dr. med. Schuster für die langjährige Unterstützung. Zudem danke ich Ignaz Briegel und Prof. Dr. med. Briegel, die meine Arbeit durch Ihre Gedanken geprägt haben. Mein Dank gilt auch allen Verwandten, Freunden sowie Kollegen, die mich unterstützt und aufgeheitert haben.

Publikationsliste

PUBLIKATIONEN

- 08.2017 Volgger, Felicio, Lohscheller, Englhard, Al-Muzaini, Betz, Schuster; Evaluation of the combined use of Narrow-Band-Imaging and High-Speed Imaging to discriminate laryngeal lesions; *Lasers Surg. Med.* 2017 Aug;49(6):609-618
- 12.2021 Briegel, Felicio-Briegel, Mertsch, Kneidinger, Haubner, Milger; Hypereosinophilia with systemic manifestations under dupilumab and possibility of dual benralizumab and dupilumab therapy in patients with asthma and CRSwNP; *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021 DEC;9(12):4477-4479
- 02.2022 Linek, Felicio-Briegel, Freymüller, Rühm, Englhard, Sroka, Volgger; Evaluation of hyperspectral imaging to quantify perfusion changes during the modified Allen test; *Lasers Surg. Med.* 2022 Feb;54(2):245-255
- 04.2022 Sharaf, Felicio-Briegel, Widmann, Huber, Eggersmann, Stadlberger, Schrötzlmair, Canis, Lechner; ToSkORL: self- and objective assessment of examination skills in the head and neck region; *HNO* 2022 Apr;70(4):295-303
- 05.2022 Lechner, Haider, Paul, Escrihuela Branz, Felicio-Briegel, Widmann, Huber, Stadlberger, Canis, Schrötzlmair, Sharaf; Misjudgment of Skills in Clinical Examination Increases in Medical Students Due to a Shift to Exclusively Online Studies during the COVID-19 Pandemic; *J. Pers. Med.* 2022 May 12;12(5):781
- 03.2023 Felicio-Briegel, Sharaf, Haubner, Echternach; Primary injection laryngoplasty after chordectomy for small glottic carcinomas; *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2023 Mar;280(3):1291-1299

VORTRÄGE UND POSTER

- 05.2016 Felicio, Volgger, Schuster, Lohscheller, Al-Muziani, Betz; Evaluation von Narrow-Band-Imaging und Hochgeschwindigkeitsvideoglottographie zur Beurteilung laryngealer Läsionen (Vortrag); 87. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.; Düsseldorf, Deutschland
- 04.2021 Linek, Felicio-Briegel, Freymüller, Rühm, Sroka, Volgger; Investigation on Hyperspectral Imaging Derived Indices for Perfusion Monitoring (Vortrag); *Biophotonics Congress 2021*; Washington, DC, USA
- 05.2021 Sharaf, Lechner, Canis, Widmann, Felicio-Briegel, Huber, Schrötzlmair; ToSkORL: Studentische Selbsteinschätzung bei der Untersuchung des Kopf-Hals-Bereichs (Poster); 92.&91. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.; Online
- 06.2021 Volgger, Felicio-Briegel, Freymüller, Rühm, Linek, Sroka; Investigation on Hyperspectral Imaging Derived Indices for Perfusion Monitoring (Vortrag); *European Conferences on Biomedical Optics*; Online
- 05.2022 Bhattacharya, Behrendt, Felicio-Briegel, Volgger, Eggert, Betz, Schlaefter; Learning Robust Representation for Laryngeal Cancer Classification in Vocal Folds from Narrow Band Images (Poster); *Medical Imaging in Deep Learning*; Zürich, Schweiz
- 05.2022 Volgger, Linek, Sroka, Felicio-Briegel; Hyperspektralbildgebung zum Monitoring von Lappenplastiken in Mundhöhle und Oropharynx (Vortrag); 93. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.; Hannover, Deutschland
- 05.2022 Felicio-Briegel, Briegel, Canis, Haubner; Behandlungsmöglichkeiten der Hypereosinophilie unter Dupilumabtherapie (Poster mit Erläuterung); 93. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., Bonn; Hannover, Deutschland
- 06.2022 Felicio-Briegel, Sharaf, Haubner, Echternach; Short- and Long-term Effects of Injection Augmentation with Autologous Adipose Tissue (Vortrag); *The Voice Foundation – 51st Anniversary Symposium*; Philadelphia, USA
- 06.2022 Felicio-Briegel, Becker, Arias-Vergara, Schuster; Multiple-Choice-Auditory-Graphical-interactive-Check (MAGIC), self-controlled pure tone audiometry for adults with intellectual disability (Poster); *Hearing Across the Lifespan*; Cernobbio, Italien
- 10.2022 Echternach, Sharaf, Haubner, Felicio-Briegel; Kurz- und Langzeiteffekte der Frühaugmentation mit Eigenfett nach Chordektomie kleiner glottischer Karzinome (Vortrag); 38. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP); Leipzig, Deutschland

05.2023 Eggert, Bhattacharya, Felicio-Briegel, Volgger, Schlaefer, Betz; Deep-Learning-basierte Aufnahmeunterstützung für endoskopisches Narrow Band Imaging des Larynx (Vortrag); 94. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.; Leipzig, Deutschland



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Felicio-Briegel, Axelle

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Evaluation von Narrow Band Imaging (NBI) und Hochgeschwindigkeits-
Videoglottographie (HSI) zur Beurteilung laryngealer Läsionen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 25.06.2023

Ort, Datum

Axelle Felicio-Briegel

Unterschrift Doktorandin/Doktorand