

# Untersuchung zu Behandlung und Verlauf der rezidivierenden Larynxpapillomatose

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereiches Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Kathrin Ahrens

aus Dortmund

Gießen 2016

Aus der  
Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf-Halschirurgie und plastische Operationen  
der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Direktor: Prof. Dr. med. J. P. Klußmann

Gutachter: Prof. Dr. med. J. P. Klußmann

Gutachter: PD Dr. Wilbrand

Tag der Disputation: 09.05.2017

# Inhalt

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1. REZIDIVIERENDE RESPIRATORISCHE PAPILLOMATOSE .....	1
1.2. EPIDEMIOLOGIE.....	1
1.3. ÄTIOLOGIE.....	2
1.4. HUMANES PAPILLOMA VIRUS (HPV) .....	3
1.5. INFektionsWEG .....	4
1.6. KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD .....	4
1.7. DIAGNOSTIK DER LARYNXPAPILLOMATOSE .....	6
1.8. THERAPIE DER LARYNXPAPILLOMATOSE .....	6
1.8.1. <i>Klassische Operationstechniken</i> .....	7
1.8.2. <i>Mikrolaryngoskopische Eingriffe mit CO<sub>2</sub>-Laser</i> .....	8
1.8.3. <i>Mikrolaryngoskopische Eingriffe mit Farbstofflaser</i> .....	11
1.8.4. <i>Mikrolaryngoskopische Eingriffe mit Microdebrider</i> .....	11
1.8.5. <i>Die photodynamische Therapie (PDT)</i> .....	12
1.8.6. <i>Interferon <math>\alpha</math></i> .....	12
1.8.7. <i>Cidofovir</i> .....	13
1.8.8. <i>Therapeutische Impfung</i> .....	14
<b>2. ZIELSETZUNG DER ARBEIT .....</b>	<b>18</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>19</b>
3.1. PATIENTENRECHERCHE UND DEFINITION DER STICHPROBE.....	19
3.2. BIOMETRISCHE DATEN .....	19
3.3. OPERATIONEN UND INTERVALLE.....	21
3.4. STIMMUNTERSUCHUNGEN .....	23
3.5. STATISTIK .....	23
<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>24</b>
4.1. BIOMETRIE .....	24
4.2. AUSWERTUNG DER OPERATIONEN IM KOLLEKTIV .....	24
4.3. OPERATIONSFREIES INTERVALL NACH DER ERSTEN OPERATION (SFS).....	27
4.4. TUMORKONTROLLZEIT (OP-FREIES INTERVALL NACH DER LETZTEN OPERATION) .....	31
4.5. STIMMANALYSEN.....	33

4.6.	ANALYSE POTENTIELLER KREBSVORSTUFEN (DYSPLASIEN).....	35
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>39</b>
	<b>AUSSCHAU .....</b>	<b>45</b>
	<b>ZUSAMMENFASSUNG:.....</b>	<b>46</b>
	<b>ABSTRACT: .....</b>	<b>47</b>
	<i>Abkürzungsverzeichnis.....</i>	<i>48</i>
	<i>Abbildungsverzeichnis .....</i>	<i>49</i>
	<i>Tabellenverzeichnis.....</i>	<i>49</i>
<b>6.</b>	<b>QUELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>51</b>
<b>7.</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNGEN .....</b>	<b>59</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1. Rezidivierende Respiratorische Papillomatose**

Die Larynxpapillomatose oder auch rezidivierende respiratorische Papillomatose (RRP) ist gekennzeichnet durch das Wachstum von warzenartigen Läsionen in den oberen und selten auch in den unteren Atemwegen. Der klinische Verlauf der RRP ist sehr variabel. Bei manchen Patienten tritt eine Remission nach einer oder mehrere Operationen ein. Andere Patienten leiden trotz zahlreicher Operationen unter wiederkehrendem Papillombefall ohne Kontrolle des Papillomwachstums. Selten ist sogar eine Ausbreitung der Erkrankung in die unteren Atemwege beschrieben (Zawadzka-Glos, Jakubowska et al. 2003). Komplikation im Verlauf der Erkrankung kann die Notwendigkeit der Anlage eines Luftröhrenschnittes zur Sicherstellung des Atemweges sein. In einzelnen Fällen ist auch die Transformation von Papillomen zu einem Plattenepithelkarzinom beschrieben (Johnson and Derkay 2009).

### **1.2. Epidemiologie**

Bei der Erstdiagnose der RRP wird eine bimodale Altersverteilung mit einem Häufigkeitsgipfel in den ersten 10 Lebensjahren und einem weiteren zwischen dem 20. und dem 30. Lebensjahr beschrieben (Armstrong, Derkay et al. 1999).

Eine Erkrankung wird als juvenile-onset RRP (JORRP) bezeichnet, wenn die Erstdiagnose vor dem 12. Lebensjahr gestellt wird. Zumeist wird die Krankheit in diesem Fall im Alter zwischen 2 und 4 Jahren diagnostiziert. Eine Geschlechterpräferenz besteht nicht. Klinisch verläuft die RRP mit einer hohen intra- und interindividuellen Variabilität. Manche Studien deuten darauf hin, dass bei sehr früher Manifestation im Kindesalter aggressivere Verläufe der Erkrankung als bei älteren Kinder zu erwarten sind (Reeves, Ruparelia et al. 2003, Ruparelia, Unger et al. 2003). Bei Kindern mit aggressiven Verläufen ist beschrieben, dass sich die Papillome in die distalen Atemwege und in den Tracheobronchialbaum bzw. in das Lungenparenchym ausbreiten können (Zawadzka-Glos, Jakubowska et al. 2003). Einzelne Todesfälle sind in der Literatur beschrieben. (Kramer, Wehunt et al. 1985, Cole, Myer et al. 1989). Die JORRP ist nach der funktionellen Heiserkeit die zweithäufigste Ursache für Heiserkeit und gleichzeitig die häufigste gutartige Neubildung des Larynx bei Kindern. Die Inzidenz der Erkrankung wurde zwischen 1,9

und 4,2 pro 100.000 angegeben (Lindeberg and Elbrond 1990, Derkay and Wiatrak 2008).

Bei der adult-onset Form der RRP (AORRP) wird die Diagnose im Mittel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr gestellt. Hierbei ist eine Dominanz des männlichen Geschlechtes mit 2:1 bis 4:1 in der Literatur beschrieben. Die Inzidenz der AORRP wurde zwischen 1,8 und 3,9 pro 100.000 angegeben (Lindeberg and Elbrond 1990, Armstrong, Derkay et al. 1999). In der Regel ist der klinische Verlauf der AORRP günstiger als der Verlauf der JORRP (Ruparelia, Unger et al. 2003).

### **1.3. Ätiologie**

Die RRP wird durch HPV verursacht. Erstmals konnte im Jahre 1980 HPV-DNS bei einem Patienten mit RRP nachgewiesen werden (Quick, Watts et al. 1980). RRP wird in der Regel durch HPV-6 und -11 ausgelöst. HPV-11 ist geschätzt in 50-60% der häufigere Auslöser und zeichnet sich durch einen aggressiveren klinischen Verlauf aus. HPV-6 ist in 20-40% als Auslöser beschrieben und die Verläufe sind in der Literatur als milder beschrieben. Beispielsweise werden bei HPV-6 seltener Operationen durchgeführt (Terry, Lewis et al. 1987, Rabah, Lancaster et al. 2001). Die Hochrisiko HPV-Typen 16, 18, 31 und 33 wurden ebenfalls in deutlich niedrigerer Frequenz in RRP Läsionen nachgewiesen (Mounts and Kashima 1984, Kashima, Kessis et al. 1991).

Spontane maligne Transformationen wurden vereinzelt bei RRP beschrieben (Solomon, Smith et al. 1985). Diese treten gehäuft im Zusammenhang mit HPV-Typen (HPV-16, HPV-18) mit hoch onkogenem Potential auf. Insgesamt sind HPV-16 und -18 eher als Auslöser bei Oropharynx- (Klussmann, Dinh et al. 2004, Riechelmann 2010) und Zervixkarzinomen bekannt. Allerdings können auch bei niedrigen Risikotypen maligne Transformationen auftreten (Huebbers, Preuss et al. 2013). Verstärkte Expression von p53 und pRb Proteinen und eine verminderte Expression von p21 (WAF1) Protein sind anscheinend signifikante Ereignisse in der malignen Transformation der Papillome (Lele, Pou et al. 2002). Die Entwicklung von Malignomen ist scheinbar unabhängig von ansonsten naheliegenden Risikofaktoren wie Rauchen oder Strahlentherapie (Solomon, Smith et al. 1985, Kashima, Wu et al. 1988).

#### 1.4. Humanes Papilloma Virus (HPV)

HPV ist Mitglied der Familie Papovaviridae. Das HPV Genom besteht aus doppelsträngiger zirkulärer DNS, die in einem ikosaedrischen Kapsid mit 72 Kapsomeren zusammengehalten wird. Das unbehüllte Viruspartikel, dessen Kapsid aus 2 Strukturproteinen besteht, trägt eine circa 8 Kilobasen schwere Doppelstrang-DNS. Das virale Genom besteht aus 8 „open reading frames“ (ORF), nämlich den frühen ORF (E1, E2, E4, E5, E6 und E7), die nicht strukturelle regulatorische Proteine kodieren und den späten ORF (L1 und L2), die die Kapsidproteine kodieren. Das Virusprotein E6 bindet an das Wirtprotein p53 und bewirkt dessen beschleunigten Abbau. E7 bindet an das Retinoblastom-Protein. Der Übergang von der G1-Phase in die S-Phase wird durch das Retinoblastom-Protein in seiner hypophosphorylierten Form gehemmt. Das hypophosphorylierte Retinoblastom bildet einen Komplex mit E2, welches von E7 verdrängt wird und somit die Transkription von Genen aktiviert, die den Eintritt in die S-Phase und somit die Replikation bewirken (Modrow 2010).

Von rund 76 HPV-Typen konnten die Genome komplett sequenziert werden. Das virale Genom der verschiedenen Papillomavirus-Typen hat immer die gleiche allgemeine Organisation des Genoms (Bonnez 2002, Akagi, Li et al. 2014).

Papillomaviren sind bei Wirbeltieren weit verbreitet, und jeder Typ hat eine enge Spezifität für eine bestimmte Spezies. Ein Überspringen der Artgrenze zum Menschen ist bei keinem HPV-Typ bekannt. Papillomaviren haben auch einen signifikanten zellulären Tropismus. Die spezifischen Virus-Typen erzeugen in der Regel Krankheiten an definierten Lokalisationen des Körpers, so ist z.B. die Gattung  $\alpha$  ausschließlich für Infektionen im Schleimhautbereich verantwortlich (de Villiers 1989, Modrow 2010). Bei einem normalen Krankheitsverlauf liegt das Virus fast ausschließlich intraepithelial, daher kommt es zu keiner Virämie und Allgemeinsymptome bleiben beim Patienten aus. Allerdings bedeutet der intraepitheliale Lebenszyklus der Viren auch eine erschwerte Erkennung durch das körpereigene Immunsystem. Die Viren nutzen die Apoptose der Epithelzellen, um die Zelle zu verlassen, daher bleiben die Viruszellen lange für die Immunzellen unsichtbar und eine Entzündungsreaktion bleibt aus. Während der Rückbildung der Erkrankung kommt es zu lokalen Entzündungsreaktionen mit CD4+ und CD8+ T-Zellinfiltraten überwiegend gegen die Virusproteine E2 und E6. Im Serum lässt sich teilweise eine schwache Erhöhung der IgG-Antikörper gegen L1 messen. Die Infektion kann vor allem bei Hochrisiko HPV-Typen persistieren (Modrow 2010).

## **1.5. Infektionsweg**

Der Weg der Übertragung der Infektion bei RRP ist nicht hinreichend bekannt. Spitze Kondylome im Genitalbereich der Mutter gelten als Risikofaktor für JORRP. Bis zu 75% der Frauen in den Vereinigten Staaten erwerben irgendwann während ihres Lebens eine genitale HPV-Infektion (Syrjanen and Syrjanen 1990, Schneider and Koutsky 1992). Für eine perinatale Infektion sprechen mehrere Faktoren. 30-60% der Mütter von Patienten mit JORRP haben eine Anamnese mit Genitalwarzen (Cook, Brunschwig et al. 1973, Quick, Watts et al. 1980, Yoshpe 1995). Des Weiteren erkranken Kinder, welche vaginal entbunden werden und deshalb potenziell Kontakt mit dem infizierten Geburtskanal hatten, häufiger an JORRP als Kinder, die durch Kaiserschnitt geboren werden (Shah, Kashima et al. 1986). Zum Dritten konnte HPV mehrere Wochen nach der Geburt im Oropharynx der Säuglinge von Müttern mit Genitalwarzen nachgewiesen werden (Fredericks, Balkin et al. 1993). Verglichen mit der Prävalenz der HPV-Typen 6 oder 11 im Genitalbereich handelt es sich bei der RRP um eine sehr seltene Erkrankung. Nur etwa 7 von 1.000 Kindern, die von Müttern mit vaginalen Kondylomen geboren werden, entwickeln vermutlich in Folge perinataler Übertragung eine RRP (McKenna and Brodsky 2005). Mit JORRP weiterhin assoziierte Risikofaktoren sind ein mütterliches Alter von weniger als 20 Jahren und Geburten durch Erstgebärende (Shah, Stern et al. 1998). Über potentielle Infektionswege bei der AORRP gibt es keine Daten in der Literatur.

## **1.6. Klinisches Erscheinungsbild**

Die Anfangssymptome sind sowohl bei der JORRP, als auch bei der AORRP abhängig von der Lokalisation der Papillome. Meist wird eine Heiserkeit auffällig, die über Wochen oder Monate zunehmen kann. Stridor (inspiratorisch zuerst, fortschreitend auch biphasisch), erhöhte Atemarbeit und im Extremfall vollständige Obstruktion der Atemwege können Folge der unbehandelten Krankheit sein. Die Diagnose wird im Mittel ein bis acht Jahre nach dem ersten Auftreten der Symptome verifiziert (San Giorgi, van den Heuvel et al. 2015). Seltene Symptome sind chronischer Husten, rezidivierende Pneumonie, Dysphagie, Wachstumsstörungen oder Dyspnoe. JORRP wird wegen ihrer Seltenheit zunächst oft fälschlich als Asthma bronchiale, Kruppsche Erkrankung, oder Tracheomalazie diagnostiziert, weil eine Untersuchung des Larynx auf Grund fehlender Compliance des Kleinkindes ausbleibt. Bei einer Laryngoskopie kann fälschlich ein laryngeales Hämangiom diagnostiziert werden. Bei der AORRP ist



anders als bei Kindern die anhaltende Heiserkeit und weniger die Dyspnoe oder ein Atemgeräusch das Leitsymptom.

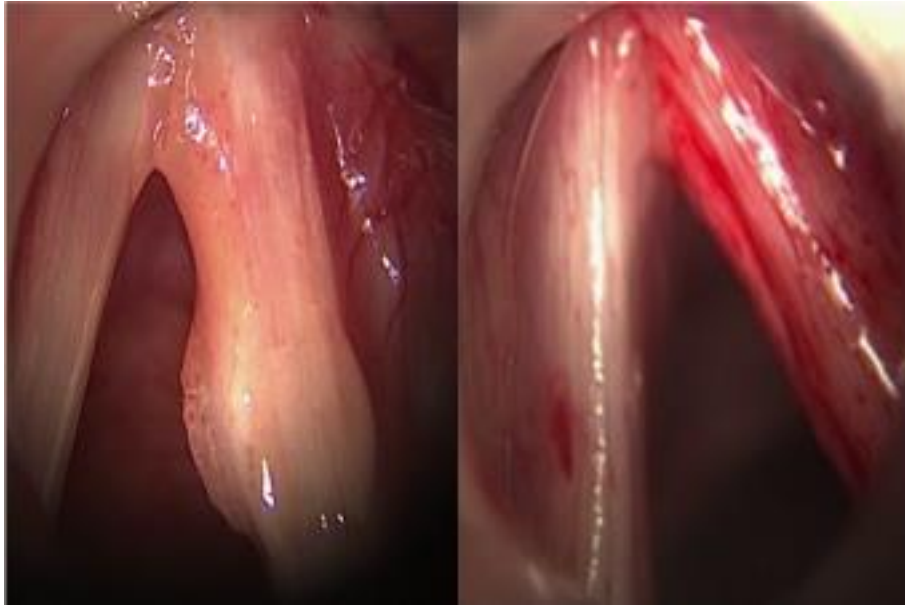
Papillome können vom Nasenvorhof bis zur Peripherie der Lunge auftreten. 95% der Patienten mit JORRP weisen eine alleinige Beteiligung des Larynx auf, wobei speziell die Stimmbänder betroffen sind (siehe Abb. 1) (Reeves, Ruparella et al. 2003). Auch bei der AORRP ist bei über 90% der Larynx alleine, oder mit beteiligt (Derkay and Wiatrak 2008).

Daraus resultiert die Beeinträchtigung des Stimmbandschlusses während der Phonation mit Heiserkeit (siehe Abb. 2).

Weitere typische Lokalisationen von Papillomen sind der Limen Nasi, der Nasen-Rachen, die Oberfläche des weichen Gaumens, die laryngeale Fläche der Epiglottis und die Carina trachealis (Kashima, Mounts et al. 1993). Während die Prävalenz von HPV-DNS im Larynx und der Trachea ähnlich hoch ist, ist die Häufigkeit der klinisch manifesten Erkrankung im Bronchialsystem niedriger, was darauf hindeutet, dass die lokalen zellulären Faktoren zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Papillomen beitragen (Abramson, Nouri et al. 2004).



*Abbildung 1: Endoskopieaufnahmen der Stimmlippen eines 3-jährigen Mädchens mit Stridor und Dysphonie vor der Operation (links) und nach der Operation (rechts).*



*Abbildung 2: Endoskopieaufnahme der Stimmlippen einer 30-jährigen Frau mit Dysphonie (links). Befund unmittelbar nach der Resektion der Papillome (rechts).*

### **1.7. Diagnostik der Larynxpapillomatose**

Wird die Verdachtsdiagnose einer Larynxpapillomatose gestellt, sind die flexible und starre Endoskopie Goldstandard in der Diagnostik. Dabei können die Papillome fotodokumentiert, bioptisch gesichert und das Ausmaß der Erkrankung erhoben werden. Gegebenenfalls kann eine zusätzliche Computertomographie oder Magnetresonanztomographie sinnvoll sein.

### **1.8. Therapie der Larynxpapillomatose**

Das erste Ziel der Behandlung sind die Sicherung der Atemwege, sowie die Erhaltung der Organfunktion. Nachgestellt sind die Verringerung der papillomatösen Herde, sowie die Viruselimination (Derkay and Wiatrak 2008).

Die übliche Behandlung der symptomatischen Larynxpapillomatose ist das chirurgische Entfernen oder zumindest die Reduktion der Tumormassen. Das Virus ist streng epitheliotrop und die Erkrankung bleibt auf die Schleimhaut begrenzt. Da die Virus-DNS in der klinisch gesunden Schleimhaut der Umgebung der Papillome nachzuweisen ist, kann eine ausgedehnte horizontale Schleimhautresektion nicht zielführend sein (Morgan and Zitsch 1986).

Tumorchirurgische Radikaleingriffe, wie sie noch in den 70er und 80er Jahren mit zum Teil schwerwiegenden funktionellen Folgen beschrieben wurden, sind obsolet.

In einer Umfrage der British Association of Paediatric Otorhinolaryngology im Jahre 2008 wurden die bevorzugten chirurgischen Verfahren für die Abtragung der Papillome erfragt. Von den antwortenden Medizinern wurde die Abtragung mittels CO<sub>2</sub>- und KTP-Laser am häufigsten genannt, gefolgt von dem so genannten Microdebrider und mikrochirurgischen (kalt schneidenden) Techniken (Tasca, McCormick et al. 2006).

Das Wiederauftreten der Symptome nach chirurgischen Resektionen der Papillome ist der typische Verlauf der Larynxpapillomatose. Deshalb sind wiederholte Abtragungen regelhaft notwendig. In der Literatur wurde von einem Mittel von über 5 Operationen pro Jahr und Patient berichtet (Reeves, Ruparella et al. 2003). Bezogen auf die Gesamtlebenszeit wurden 2-180 Eingriffe mit einem Median von 13 Operationen berichtet (Derkay 1995). Die Anzahl, sowie die Art der notwendigen Eingriffe bestimmen unter anderem das funktionelle Ergebnis. Daher ist grundsätzlich ein langes interoperatives Intervall wünschenswert.

Bei Patienten, bei denen häufige operative Eingriffe nötig sind, wurde versucht, das interoperative Intervall durch medikamentöse Adjuvantien zu verlängern (Schraff, Derkay et al. 2004). Die Interferon-Therapie ist die älteste und am besten untersuchte adjuvante Therapie und wurde lange Zeit angewendet. Aufgrund der systemischen Nebenwirkungen wurde diese Therapie verlassen und danach durch Zytostatika, wie Ribavirin, Aciclovir und besonders Cidofovir, als Adjuvantien ersetzt (Derkay and Wiatrak 2008). Zusammengefasst kann die adjuvante zytostatische Behandlung die intraepitheliale Persistenz des Virus jedoch nicht verhindern und die adjuvante medikamentöse Therapie bei der Larynxpapillomatose ist wahrscheinlich ohne bleibenden Effekt für jede bisher angewendete Substanzklasse. Daher wird von einer adjuvanten medikamentösen Therapie, obwohl es vor allem zu Cidofovir viele Studien gibt, derzeit eher abgeraten und es bleibt bei dem Rat zur Tumorabtragung (siehe Tabelle 1) (Carifi, Napolitano et al. 2015).

### **1.8.1. Klassische Operationstechniken**

Verschiedene kalt schneidende Instrumente wie gebogene Scherchen und Zängelchen stehen dem Operateur zur Verfügung. Die Papillome werden unter dem Operationsmikroskop gezielt gegriffen und abgetragen. Es kann zu Blutungen kommen und das subepitheliale, gesunde Gewebe wird häufig mit verletzt. Daneben ist das Verfahren der Saugkauterisierung zu nennen. Hierbei werden die Herde oberflächlich

abgetragen und es findet gleichzeitig eine Blutstillung durch monopolare Kaustik statt (Johnson and Derkay 2009).

Die Tracheotomie ist die älteste Behandlungsmethode für die progrediente RRP und gilt heute noch als ultima ratio bei progredienter Erkrankung mit stenotischen Komplikationen. In der Literatur wird die These diskutiert, dass die Tracheotomie eine distale Ausbreitung der Papillomatose verursachen kann (Perkins, Inglis et al. 1998).

### **1.8.2. Mikrolaryngoskopische Eingriffe mit CO<sub>2</sub>-Laser**

Die Laserenergie des Kohlenstoffdioxid-Lasers (CO<sub>2</sub>-Laser) wird durch das Wasser in den Geweben absorbiert und führt zur Ablation. In Verbindung mit einem Operationsmikroskop ermöglicht der CO<sub>2</sub>-Laser eine präzise, blutarme Verdampfung von Papillomen mit minimalem Schaden des darunter liegenden gesunden Gewebes.

Neuere Laser-Geräte mit Mikromanipulator erlauben eine noch genauere Führung mit geringerer Schädigung des umliegenden Gewebes. Neue fiberoptische Systeme für den CO<sub>2</sub>-Laser sollen die Wirksamkeit und Schnittleistung verbessern und bieten endoskopische Flexibilität für das Abtragen der Papillome an schwierig zugänglichen Stellen (Devaiah, Shapshay et al. 2005, Johnson and Derkay 2009).

Veröffentlichungen der Therapieergebnisse bei Larynxpapillomatose

Literatur	n	Ergebnis	Typ-onset		Therapieform			Remission Anzahl (%)		
			AORRP	JORRP	Gruppe a	Gruppe b	follow-up	komplett	partiell	keine
(Abramson, Shikowitz et al. 1994)	28	keine Differenzen zwischen Gruppe a und b	keine Angaben	keine Angaben	Phototherapie 50 J/cm <sup>2</sup>	Phototherapie 80 J/cm <sup>2</sup>	nicht angegeben	14 (50)	12 (42,9)	2(7,1)
(Akst, Lee et al. 2003)	11	Cidofovir scheint Operationsrate zu senken	0	11	Chirurgische Abtragung konventionell	Chirurgische Abtragung und Cidofovirinjektion	1 Monat	6 (54,5)	5 (45,5)	0
(Lundquist, Haglund et al. 1984)	17	Verringerung der Operationsrate durch Interferontherapie	0	17	eine Gruppe 3x10IU Interferon-alpha/Woche		nicht angegeben	9 (52,9)	7 (41,2)	1 (5,9)
(Leventhal, Kashima et al. 1991)	60	Senkung der OP-Rate durch Interferon	keine Angaben	keine Angaben	Interferon alpha 2MU/m <sup>2</sup> KOF	Interferon alpha 4MU/m <sup>2</sup> KOF	4 Jahre	22 (36,7)	25 (41,7)	13 (21,6)
(Patel, Rowe et al. 2003)	18	signifikante OP-Zeitverkürzung durch Microdebrider	0	18	Microdebrider (n=50 Operationen)	CO <sub>2</sub> -Laser (n=127 Operationen)	3 Jahre	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben
(Preuss, Klusmann et al. 2007)	194	5% Tracheotomie bei MLS, 0% bei CO <sub>2</sub> -Laser (signifikant), glottische Narben und Stenosen 6% bei CO <sub>2</sub> , 20% bei MLS (signifikant), kein Effekt auf OP-Intervall	keine Angaben	keine Angaben	CO <sub>2</sub> -Laser (n=137 Operationen)	Chirurgische Abtragung konventionell (n=565 Operationen)	30 Jahre	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben

(Shikowitz, Abramson et al. 1998)	81	Keine signifikanten Unterschiede in der Operationsrate	keine Angaben	keine Angaben	Abtragung konv. (n=33)	Phototherapie (n=48)	3 Jahre	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben
-----------------------------------	----	--	---------------	---------------	------------------------	----------------------	---------	---------------	---------------	---------------

*Tabelle 1: Veröffentlichungen zu Ergebnissen nach Therapie der RRP*

In einer Untersuchung der britischen Gesellschaft für Pädiatrische Otorhinolaryngologie wurde die Laserchirurgie als einzige dort in der täglichen Praxis verwendete Methode genannt (Tasca, McCormick et al. 2006).

Im Gegensatz zur chirurgischen Abtragung bestehen beim Laser neben den allgemeinen Operationsrisiken weitere spezielle Risiken. Zu nennen ist die thermische Schädigung der angrenzenden Weichteile mit der Gefahr der verstärkten Narbenbildung. Ebenfalls kann es bei der Beatmung mit Sauerstoff (100%) zu einem Brand in den Atemwegen oder auch zu einer Aerosolisierung von HPV Partikeln im Laserstrahl kommen (Kashima, Kessis et al. 1991). Es wird diskutiert, dass diese Aerosole mögliche Infektionsrisiken für Patient und Operationsteam darstellen.

### **1.8.3. Mikrolaryngoskopische Eingriffe mit Farbstofflaser**

Weitere seit einigen Jahren für die Behandlung der Larynxpapillomatose eingesetzte Hilfsmittel sind die angiolytischen Laser. Dazu gehören der 585-nm gepulste Farbstoff-Laser und der 532-nm gepulste Kaliumtitanyl-Phosphat-Laser (KTP-Laser) (Mouadeb and Belafsky 2007). Deren Strahlung wird selektiv vom Hämoglobin absorbiert und führt zu selektiver Gewebeablation in hoch vaskularisierten, papillomatösen Läsionen. Die 532-nm Laser werden sowohl als stationäre Behandlungsform unter Vollnarkose (Zeitels and Burns 2007) als auch mit Sedierung in ambulanten Behandlungen genutzt (Zeitels and Burns 2007). Durch die Anwendung eines 532-nm Lasers scheint die Schädigung des benachbarten Gewebes sowie die Dauer der Operation deutlich erniedrigt zu sein.

### **1.8.4. Mikrolaryngoskopische Eingriffe mit Microdebrider**

Die Entwicklung des laryngealen Microdebridors ist eine Technologie, die aus arthroskopischen orthopädischen Geräten entstammt. Komplikationen, welche bei der Anwendung eines CO<sub>2</sub>-Lasers auftreten können, z.B. die thermische Schädigung, oder die Aerosolisierung der HPV Viruspartikel, werden durch den Microdebrider verhindert (Pasquale, Wiatrak et al. 2003, Patel, Rowe et al. 2003, Huber, Sadick et al. 2005). Der Microdebrider verwendet eine Kombination aus Absaugen und Exzision mit einem rotierenden Schnittwerkzeug. Für den Einsatz in der Larynxchirurgie stehen spezielle Klingen zur Verfügung welche das Papillomgewebe durch den Sog in die rotierende Klinge ziehen. Auf diesem Wege bleibt das subpapillomatöse, gesunde Gewebe intakt. Im Vergleich mit dem CO<sub>2</sub>-Laser-Verfahren verursacht die Verwendung des

Microdebridern anscheinend ähnlich geringe postoperative Schmerzen und bietet eine Verbesserungen der Sprachqualität, kürzere Operationszeiten und insgesamt niedrigere Kosten (Pasquale, Wiatrak et al. 2003). Die Autoren haben in dieser Studie 19 JORRP Patienten behandelt. Das follow-up ging über 6 Monate und es wurde die Abtragung mit Laser mit der Abtragung mit Microdebrider verglichen. Die Stimmqualität sowie das postoperative Schmerzempfinden wurden jeweils von den Eltern der Patienten in einer VAS angegeben.

Eine Umfrage unter den Mitgliedern der American Society of Pediatric Otolaryngology (ASPO) hat ergeben, dass dort der Microdebrider den CO<sub>2</sub>-Laser als das bisher am häufigsten genutzte Gerät verdrängt hat (Schraff, Derkay et al. 2004).

#### **1.8.5. Die photodynamische Therapie (PDT)**

Die photodynamische Therapie basiert auf der selektiven Aufnahme von Hämatoporphyrin durch neoplastische Zellen und durch HPV infiziertes Gewebe (Auborn 2002). In der photodynamischen Therapie wird der Photosensitizer Temoporfin intravenös verabreicht. Nach einer 6-tägigen Wartefrist, in der sich der Sensibilisator selektiv in den Papillomen anreichert, wird dieser mit einem Rotlicht-Laser aktiviert. Das schafft eine Singulett-Sauerstoff-Reaktion innerhalb des betroffenen Gewebes, was theoretisch zur Zerstörung der HPV-infizierten Zellen führt. Abramson et al. beschrieben eine Verringerung des laryngealen Papillomwachstums (Abramson, Shikowitz et al. 1994). Diese Effekte können durch fortgesetzte Behandlung langfristig erhalten werden (Shikowitz, Abramson et al. 2005). Borkowski et al. beschrieben, dass die Therapie in einigen Fällen nicht anspricht (Borkowski, Sommer et al. 1999) und auch nach der photodynamischen Therapie häufig eine virale Persistenz im betroffenen Gewebe nachgewiesen werden kann. Nebenwirkung dieser Therapie ist die oft Wochen anhaltende Lichtempfindlichkeit der Haut des Patienten. Aktuelle Studien zur PDT gibt es nicht, da die Therapie weitgehend verlassen wurde.

#### **1.8.6. Interferon $\alpha$**

Eine adjuvante Therapie für die Larynxpapillomatose ist die systemische Gabe von Interferon  $\alpha$ . Interferone sind eine Familie von regulierenden Proteinen mit einer Vielzahl von antiviralen, antiproliferativen und immunmodulierenden Aktivitäten. Die zwei Haupttypen  $\alpha$  und  $\beta$  Interferon werden von allen kernhaltigen Zellen nach Virusinfektion sezerniert. Interferon  $\alpha$  wird überwiegend von Virus-infizierten Leukozyten produziert. Interferon  $\beta$  wird von Fibroblasten produziert. Interferone haben



keine direkte antivirale Aktivität. Sie induzieren die Produktion multipler Effektorproteine mit antiviraler Wirkung. Diese Proteine bewirken eine Hemmung der viralen Replikation, indem sie das Uncoating, die Synthese oder Methylierung in mRNA und die virale Proteintranslation hemmen. Diese hemmenden Effekte unterscheiden sich abhängig von der Virusfamilie. Einzelne Viren können durch mehrere Schritte gehemmt werden. Die antivirale Aktivität kann durch die komplexen Wechselwirkungen zwischen Interferonen und anderen Komponenten des Immunsystems weiter verstärkt werden (Kimberlin 2004).

Typische Nebenwirkungen einer Interferontherapie sind eine grippeähnliche Erkrankung mit Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Durchfall und Erbrechen. Diese Symptome treten typischerweise während der ersten Wochen der Therapie auf und schwächen sich mit fortschreitender Therapiedauer ab. Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der Therapie führen können, sind neuropsychiatrische Komplikationen und Suppression der Knochenmarksfunktion. Etwa 10-20% der Patienten, die mit Interferon behandelt werden, entwickeln neuropsychiatrische Probleme, weshalb unter einer Interferontherapie auch eine psychologische Betreuung erfolgen muss. Neutropenie und Thrombozytopenie sind die häufigsten Anzeichen für eine klinisch relevante Suppression des Knochenmarks (Haglund, Lundquist et al. 1981, Schuurman and Van Den Broek 1986).

Multizentrische Studien mit Interferon  $\alpha$  haben eine variable Wirksamkeit bei Patienten mit Larynxpapillomatose gezeigt (Healy, Gelber et al. 1988, Leventhal, Kashima et al. 1991). Etwa ein Drittel der Patienten mit zunächst gutem Ansprechen auf die Therapie erleidet ein Wiederauftreten der Papillome nach dem Absetzen von Interferon. Dieser Effekt wird auch als Reboundphänomen bezeichnet. Die Therapie wurde auf Grund der hohen Toxizität, sowie der schlechten Compliance verlassen.

#### **1.8.7. Cidofovir**

Cidofovir ist ein Cytosin-Nukleosid-Analogon, das in den USA für die Behandlung von CMV-Retinitis bei HIV- und AIDS-Patienten zugelassen ist. Für diese Indikation wird es aber nur selten verwendet, da eine signifikante Nephrotoxizität besteht und weniger toxische Alternativen zu Verfügung stehen. Die potente in-vitro und in-vivo-Aktivität gegen ein breites Spektrum von Herpesviren, Polyomaviren, Adenoviren, Papillomaviren ist beschrieben (Kimberlin 2004).

Die meisten Studien zur adjuvanten Therapie der Larynxpapillomatose mit Cidofovir existieren für eine intraläsionale Injektion. Seltener sind Studien, in denen Cidofovir intravenös systemisch verabreicht wird. Der Mechanismus der antiviralen Wirkung von Cidofovir gegen HPV-Infektion ist unklar. Eine Möglichkeit besteht darin, dass das Medikament die virale E6- und E7-Protein Expression vermindert (Poetker, Patel et al. 2008). Eine damit verbundene Erhöhung des aktiven p53 wurde in einem in-vitro Modell bei HPV-assoziierten Tumoren gezeigt (Abdulkarim, Sabri et al. 2002).

Die mögliche Dosis wird bei der systemischen Gabe durch die hohe Nephrotoxizität von Cidofovir begrenzt. Die intraläsionale Injektion von Cidofovir wird als eine lokale Therapieoption der Larynxpapillomatose unter Vermeidung einer systemischen Toxizität gesehen. Langfristige Remissionen sind beschrieben (siehe Tabelle 2) (Pudszuhn, Welzel et al. 2007).

#### **1.8.8. Therapeutische Impfung**

Eine therapeutische Impfung zur Aktivierung des körpereigenen Immunsystems bei einer bestehenden HPV-Infektion wird in den letzten Jahren verstärkt diskutiert (Chu and Reyt 1999). HspE7 ist ein von E. coli stammendes rekombinantes Fusionsprotein, das zum einen aus dem Hitzeschock-Protein Hsp65 von Mykobakterium bovis var besteht und verbunden durch ein Einzel-Histidin an seinem C-Terminus dem E7-Protein von HPV-16 ähnelt. Einzelne Studien zeigten nach subkutaner Injektionen von HspE7 über acht Wochen, dass sich bei 48% der Patienten die Behandlungsabstände verdoppeln und bei 8% der Patienten keine operative Nachbehandlung während der ersten 14 folgenden Monate notwendig wurde (Derkay, Hester et al. 2004, Derkay, Smith et al. 2005, Derkay and Wiatrak 2008). Die Impfung mit HspE7 wurde letztmalig 2005 von Derkay et al. beschrieben und wurde seitdem verlassen, da keine dauerhafte Verlängerung des interoperativen Intervalls erreicht werden konnte.

Eine weitere Möglichkeit bietet der quadrivalente Impfstoff Gardasil (Gardasil®, Merck, Deutschland). Dieser ist gut verträglich. Lediglich vorübergehende, leichte bis mittelschwere Reaktionen an der Injektionsstelle wurden berichtet. Förster et al. konnten in einer Einzelfallbeschreibung eine Persistenz des Papillomwachstums nach der 3. Impfung nachweisen (Forster, Boltze et al. 2008). Hermann et al. mussten in Ihrer einjährigen Studie feststellen, dass die Impfung von bereits erkrankten Kindern keinen therapeutischen Nutzen hatte (Hermann, Weckx et al. 2016).

Einen therapeutischen Nutzen kann die Impfung nicht haben, da bereits bestehende Läsionen nicht behandelt werden können. Lediglich eine Infektion von nicht erkranktem Gewebe kann voraussichtlich verhindert werden (Pawlita and Gissmann 2009).

Bisherige Veröffentlichungen zur intraläsionalen Cidofovirtherapie bei Larynxpapillomatose

Literatur:	n	Derkayscore	Cidofovir					Remission Anzahl (%)		
			Gesamtmenge (g)	Injektionen	Therapiedauer (Monate)	Follow-up (Monate)	Abstand zwischen 2 Injektionen	deutlich	partiell	keine
(Snoeck, Wellens et al. 1998)	17	keine Angaben	17,9 (3.43)	7 (2-15)	5 (1-13)	16 (2-32)	alle 2-4 Wochen	9 (53)	6 (35)	2 (12)
(Wilson, Hashemiyoon et al. 2000)	3	keine Angaben	(21-42)	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	alle 2-4 Wochen	3 (100)	0	0
(Bielamowicz, Villagomez et al. 2002)	13	10 (2-29)	22,5 (3-4)	13 (1-48)	keine Angaben	keine Angaben	monatlich	13 (100)	0	0
(Chhetri and Shapiro 2003)	5	keine Angaben	47 (38.57)	7 (2-12)	12 (7-16)	12 (7-16)	alle 2-4 Wochen	0	5 (100)	0
(El Hakim, Waddell et al. 2002)	2	23; 21,25	keine Angaben	3	2 (1-2)	12	alle 2 Wochen	0	2 (100)	0
(Pransky, Albright et al. 2003)	9	18	keine Angaben	8 (4-13)	8 (3-14)	40 (7-66)	alle 2-3 Wochen	5 (55,6)	4 (44,4)	0
(Milczuk 2003)	4	23 (0-53)	8,3 (2-15)	6 (6-7)	8 (7-8)	33 (29-40)	alle 6-8 Wochen	1 (25)	2 (50)	1 (25)
(Naiman, Ayari et al. 2006)	19	5 (1-14)	keine Angaben	5 (1-11)	Jan 47	24 (8-57)	alle 2-4 Wochen	17 (89)	2 (11)	0
(Co and Woo 2004)	5	keine Angaben	75 (45-113)	5 (3-7)	4 (2-6)	(2-10)	monatlich	0	5 (100)	0

(Lee and Rosen 2004)	13	12 (8-15)	143 (40-284)	4 (1-9)	keine Angaben	25 (11-48)	alle 3 Wochen	10 (77)	2 (15)	1 (8)
(Mandell, Arjmand et al. 2004)	4	6 (3-8)	keine Angaben	4 (2-7)	10 (4-18)	keine Angaben	alle 2 Monate	3 (75)	1 (25)	0
(Chung, Akst et al. 2006)	6	12 (8-20)	5,6 (1-15)	4	4	keine Angaben	monatlich	6 (100)	0	0
(Dikkers 2006)	9	keine Angaben	64 (11-128)	9 (6-17)	25 (8-54)	20 (6-36)	alle 2-4 Wochen	7 (78)	2 (22)	0
(Naiman, Ayari et al. 2006)	16	5 (2-14)	keine Angaben	4 (1-7)	9	9 (1-32)	monatlich	6 (37)	10 (63)	0
(Bielecki, Mniszek et al. 2009)	10	15	keine Angaben	8 (6-14)	10 (6-15)	6	alle 4 Wochen	7 (70)	3 (30)	0

*Tabelle 2: Bisherige Veröffentlichungen zur intraläsionalen Cidofovirtherapie bei Larynxpapillomatose*

## 2. Zielsetzung der Arbeit

Eine einheitliche Therapie für die Larynxpapillomatose ist bisher nicht beschrieben. Im Universitätsklinikum Giessen wurden in den letzten Jahren zahlreiche Patienten mit dieser Erkrankung behandelt und dokumentiert. Dadurch stand für diese Arbeit ein bisher in dieser Größe in der Literatur nicht beschriebenes Kollektiv zur Verfügung. Hieraus sollte insbesondere der Einfluss des Ausbreitungsgrades und der chirurgischen Therapie im Hinblick auf die Kontrolle der Erkrankung untersucht und beschrieben werden. Hauptaugenmerk der Auswertungen galt den operationsfreien Intervallen nach der ersten Operation und nach der letzten dokumentierten Operation. Die ermittelten Intervalle und potentielle Einflussgrößen wurden hierfür statistisch ausgewertet. Bei den untersuchten Einflussgrößen sollten insbesondere biometrische Daten, HPV-Typ und Operationstechnik betrachtet werden. Anschließend wurden die Ergebnisse apparativ unterstützter Untersuchungsmethoden im Hinblick auf die Stimmqualität ermittelt und verglichen. Folgende klinisch dringend relevante Fragen sollten nach der Auswertung zu beantworten sein:

- Hatten Operationstechnik und Ausbreitungsgrad einen Einfluss auf die Intervalle zwischen den durchgeführten Folgeoperationen?
- War der HPV-Typ oder das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Erstmanifestation relevant für das follow-up?
- Waren Patienten identifizierbar, bei denen eine Tumorkontrolle gelang?
- Verbesserte oder verschlechterte sich die stimmliche Leistungsfähigkeit nach einer operativen Resektion von Larynxpapillomen?
- Traten nach lokal applizierten Virostatika im weiteren Verlauf gehäuft Epitheldysplasien auf?

Abschließend sollten die Ergebnisse mit der vorhandenen Literatur verglichen werden.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Patientenrecherche und Definition der Stichprobe**

Zu Beginn der Arbeit stand eine komplette Patientenliste nicht zur Verfügung sondern lediglich gut dokumentierte Kasuistiken. Daher wurde die Patientenliste in einem ersten Schritt durch eine Recherche innerhalb der klinikinternen Patientendokumentationssoftware der Universitätsklinik Giessen um alle Patienten erweitert, die nach einer Abfrage nach dem Diagnoseschlüssel ICD-10/D41.1 (gutartige Neubildung des Larynx) im Zeitraum vom 01.11.2002 bis zum 30.06.2015 an der Hals-Nasen-Ohrenklinik stationär behandelt wurden.

In einem zweiten Schritt wurde eine Stichwortsuche in den als Word-Dokumenten gespeicherten Arztbriefen des Zeitraums 2002 bis 2015 mit dem Suchbegriff Larynxpapillomatose durchgeführt.

Zuletzt wurde eine weitere Stichwortsuche innerhalb der klinikinternen Software des Instituts für Pathologie der Universität Giessen mit den Suchbegriffen (Larynx, HPV, Papillomatose) durchgeführt. Hiernach wurden alle Fälle in eine Datei überführt und mehrfach identifizierte Patienten gelöscht. Im Anschluss wurden alle potentiellen Patientenakten gesichtet und alle Patienten, die unter einer anderen gutartigen Neubildung des Larynx litten (Stimmbandpolyp, Reinkeödem, Krebsvorstufen, Granulom) ausgeschlossen. Es waren danach 79 Patienten identifizierbar, welche die für diese Arbeit ausgewählte Stichprobe bilden.

#### **3.2. Biometrische Daten**

Von den 79 Patienten mit der bestätigten Diagnose Larynxpapillomatose wurden anschließend folgende Daten aus den Krankenakten extrahiert: Geschlecht, Alter, Operationsdaten, ambulante Untersuchungszeitpunkte und Ergebnisse von Stimmuntersuchungen. Den Patienten wurden an Hand des Alters bei der ersten Operation die Merkmale juveniler Typ (juvenile-onset type recurrent respiratory papillomatosis/JORRP) oder adulter Typ (adult-onset type recurrent respiratory papillomatosis/AORRP) zugeordnet.

Aus allen Operationsberichten wurde der höchste Schweregrad des Befalls abgeschätzt. Hierfür wurde der international häufig angewendete Derkay-Score verwendet (siehe Abbildung 3) und das Maß für den Schweregrad anschließend dichotomisiert (Derkay, Hester et al. 2004).

## Fragebogen zur Ermittlung des Derkay-Score

### A. Patientenidentifizierung

Patienteninitialien: \_\_\_\_\_ PatientenId: \_\_\_\_\_  
OP-Datum: \_\_\_\_\_ Operateur: \_\_\_\_\_  
Institution: \_\_\_\_\_

### B. Patientenselbsteinschätzung

(In dieser Studie nicht mit Punkten bewertet)

1. Wie lange besteht die Erkrankung?

Tage/Monate/Jahre \_\_\_\_\_

- unbekannt  
 Erstdiagnose

2. Anzahl Eingriffe in den letzten 12 Monaten \_\_\_\_\_

3. Präoperative Stimmfunktion?

- aphone       abnormal       normal

4. Präoperative Dyspnoesymptome?

- keine       unter Belastung       in Ruhe

5. Dringlichkeit des Eingriffes?

- Elektiv       dringlich       Notfall

### C. Ausbreitung (Einschätzung durch Operateur)

Bewertung: 0-2 je Seite (0=keine Läsion ... 2=kompletter Befall)

1. Larynx

Supraglottis (Aryepiglottische Falte und

Taschenfalte)?      rechts \_\_\_\_\_      links \_\_\_\_\_

Glottis (Stimmlippen)?      rechts \_\_\_\_\_      links \_\_\_\_\_

Subglottis?      rechts \_\_\_\_\_      links \_\_\_\_\_

2. weitere Areale betroffen? \_\_\_\_\_ (Nein=0, ein weiteres Areal=1, mehrere Areale =2)

**Derkay-Score (Summe)** \_\_\_\_\_

Abbildung 3: Fragebogen zur Ermittlung des Derkay-Score



Patienten mit maximalem Derkey-Score 1-7 wurden als „limited diseases“ und mit Score-Werten 8-14 als „advanced diseases“ geführt. Aus den Krankenakten wurden anschließend alle histopathologischen Befunde der Resektate gesichtet und HPV-Typ und Dysplasiegrad nach WHO (siehe Tabelle 3) in die Tabelle überführt.

Dysplasiegrade nach WHO	
Epitheldysplasie	Gradeinteilung
Hyperplasie	0
gering	1
mäßig	2
schwer	3
Karzinoma in situ	4
Plattenepithelkarzinom	

*Tabelle 3: Definition der Dysplasiegrade nach WHO*

Gab es im individuellen Krankheitsverlauf unterschiedliche Dysplasiegrade, so wurde der jeweils höchste Dysplasiegrad dem Patienten zugeordnet. HPV-Typen wurden in Typ-6, high-risk Gruppe (Typ-11 und -16) und HPV-Typisierung nicht vorliegend eingeteilt. Für alle Patienten ohne vorliegende HPV-Typisierung wurde diese, wenn dies möglich war, nachbestimmt. Der HPV-Nachweis erfolgte durch Kombination eines DNS-Testes und mittels typspezifischer In-situ-Hybridisierung im Institut für Pathologie.

### **3.3. Operationen und Intervalle**

Ein besonderes Problem war die Auswertung von Operationsverfahren, da die jeweils verwendete Technik in Operationsberichten uneinheitlich dokumentiert war. Insbesondere das Ausmaß der Resektionen war uneinheitlich dokumentiert. Beispielsweise lagen nur lückenhaft auswertbare Informationen darüber vor, ob das Ziel der Operation eine Tumorverkleinerung, oder eine komplette Resektion der Papillome war. Daher war eine Beschränkung der Auswertung hinsichtlich Operationstechnik auf die Merkmale heiße Instrumente (Kauterisation, Laser) und kaltschneidende Instrumente notwendig. Ein weiteres schwerwiegendes Problem bei der Auswertung der Operationen stellte sich dahingehend dar, dass innerhalb der

Stichprobe die Mehrzahl aller Operationen nicht im Universitätsklinikum Giessen durchgeführt wurde. Für jeden Patienten wurden Zeitpunkte und Intervalle für die im Haus durchgeführten Operationen korrekt extrahiert. Operationszeitpunkte und –intervalle, welche auswärtig durchgeführte Operationen betrafen, wurden abgeschätzt, so gut es ging. Hierfür wurden die Ambulanzenträge ausgewertet, in denen sich überwiegend genaue Angaben über die auswärtig durchgeführten Operationen befanden. Durch dieses Verfahren konnten sowohl Aussagen über die im Haus durchgeführten Operationen als auch über die auswärtig durchgeführten Operationen gemacht werden und wichtige Kernfragen dieser Arbeit wurden somit mit hoher Wahrscheinlichkeit beantwortbar. Dennoch wurde so die Patientenzahl für die Auswertung von Operationsintervallen reduziert.

Bei den im Haus durchgeführten Operationen war eine intraoperative Virostatikagabe jeweils gut dokumentiert, dennoch war bei lokaler Applikation eines Virostatikums eine verlässliche Dosisangabe nicht möglich, so dass für jede Operation eine intraoperative Virostatikagabe jeweils dichotom (ja/nein) erfasst wurde.

Für die Beschreibung von Merkmalen erfolgreicher oder nicht erfolgreicher Tumorkontrolle bei RRP existierten keine anerkannten Verfahren in der Literatur. Daher wurde für diese Arbeit die Gesamtzahl der durchgeführten Operationen ausgewertet. Als nächstes wurden für dieses Kollektiv zwei Indikatoroperationen definiert. Hierbei handelte es sich um die jeweils erste und letzte durchgeführte Operation zur Kontrolle der RRP. Zunächst wurden alle Intervalle zwischen der ersten Operation und der ersten Folgeoperation (der zweiten Operation) ausgewertet und das so ermittelte operationsfreie Intervall (surgery free survival/SFS) definiert. Risikofaktoranalysen wurden dabei nur bei Patienten durchgeführt, bei denen das SFS auch zweifelsfrei dokumentiert war. Die so dokumentierten operationsfreien Intervalle erlaubten schließlich eine Auswertung der Effektivität der Tumorkontrolle der RRP nach der Kaplan-Meier Methode für das SFS. Bei der Auswertung des Datenmaterials zeigte sich, dass kein Patient nur einmalig operiert wurde. Somit konnte für die Auswertung des SFS mittels Meier-Schätzer alle Patienten innerhalb der Beobachtungszeiträume zensiert werden. Die zweite Indikatoroperation war der letzte dokumentierte Eingriff und die hierfür respektive dokumentierte Tumorkontrollzeit. Ausgewertet und in Risikofaktoranalysen einbezogen wurden nur Patienten mit sicher dokumentierter Tumorkontrollzeit von mindestens 12 Monaten.

### **3.4. Stimmuntersuchungen**

Im Rahmen der prä- und postoperativen Dokumentation wurden Stimmanalysen durchgeführt. Hierfür kam das von der europäischen laryngologischen Gesellschaft vorgeschlagene Protokoll zur Anwendung. Für die apparativ unterstütz erhobenen Parameter wurde die Software rpSzene © Version 1.0.5 der Firma Rehder und Partner/Medizintechnik Hamburg verwendet. Für die Analyse der Perzeption wurde die RBH-Skala angewendet. An akustischen Messungen standen Stimmfelder und das Göttinger Heiserkeitsdiagramm zur Verfügung. Von aerodynamischen Messungen waren Tonhaltedauer und Vitalkapazität sowie der daraus ermittelte Phonationsquotient verfügbar. Zuletzt wurde die Selbsteinschätzung der Patienten mittels visueller Analogskala ausgewertet.

### **3.5. Statistik**

Sobald alle Daten in einer Tabelle zusammengeführt waren, wurde eine Anonymisierung der personenbezogenen Daten durchgeführt. Daraufhin wurden die Daten in SPSS (IBM® SPSS® Statistics Version 22.0.0.0) übertragen, um die statistischen Analyse durchzuführen. Mit den demographischen Daten der Patienten wurde das Kollektiv zunächst deskriptiv analysiert. Gruppenvergleiche der Risikofaktoren wurden zwischen JORRP und AORRP mittels 4-Feldertesten oder Kontingenztafeln durchgeführt. Für nicht parametrisierbare Variablen kamen non-Parameter Teste zur Anwendung. Einflussgrößen auf das SFS wurden mittels Log-Rank-Test abgeschätzt und die operationsfreien Intervalle des SFS mittels Kaplan Meier Kurven abgebildet.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Biometrie**

Insgesamt umfasste das Patientenkollektiv 79 Patienten. Hiervon waren 52 (65,8%) männlich und 27 (34,2%) weiblich. An einer AORRP waren 64 (81%) Patienten erkrankt, davon 46 (71,9%) männliche und 18 (28,1%) weibliche. Das Kollektiv der JORRP umfasste insgesamt 15 Patienten (19%), 6 (40%) männliche und 9 (60%) weibliche. Dieses Überwiegen der weiblichen Patientinnen in dem Kollektiv der JORRP war statistisch signifikant. Das Alter bei der ersten Operation betrug im Mittel 35,1 Jahre. Das Alter bei der ersten Operation in der Gruppe der JORRP betrug im Mittel 6,3 Jahre. In der Gruppe der AORRP wurde die Krankheit im Mittel mit 41,8 Jahren erstmalig operativ behandelt. HPV-6 konnte bei 33 (41,8%) Patienten nachgewiesen werden. Die mit bekanntermaßen ungünstigem Verlauf verknüpften HPV Typen HPV-11 und/oder -16 wurden bei 13 (16,5%) Patienten nachgewiesen. Andere Typen als HPV-6 wurden deutlich häufiger in der Gruppe der JORRP festgestellt. In dem Kollektiv der AORRP hatten nur 12,5% ein „advanced disease“, während bei JORRP 66,7% von der Erkrankung schwer betroffen waren. Dieses Überwiegen des Merkmals „advanced disease“ in der Gruppe der jungen Patienten (JORRP) war ebenfalls statistisch signifikant (Tabelle 4).

### **4.2. Auswertung der Operationen im Kollektiv**

Die Gesamtzahl der retrospektiv geschätzten Operationen im Kollektiv betrug 1001 Eingriffe. Von diesen wurden 311 (31%) bei AORRP Patienten durchgeführt und 690 (69%) bei JORRP Patienten. Im Median wurden pro Patient 5 Operationen durchgeführt. Bei der Gruppe der JORRP wurden im Median 15 Operationen durchgeführt, Patienten der AORRP wurden im Median 4-mal operiert. Die JORRP Patienten wurden statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ) häufiger operiert. Die Auswertung der im Beobachtungszeitraum in der Univeritätsklinik Giessen durchgeführten Operationen ergab eine Gesamtzahl von 328 Operationen. 245 (74,7%) der Operationen wurden bei AORRP Patienten durchgeführt und 83 Operationen (25,3%) bei JORRP Patienten. AORRP Patienten wurden im Median 2-mal operiert. Patienten der JORRP Gruppe wurden im Median 3-mal operiert. Dies unterschied sich somit für die allein in Giessen durchgeführten Operationen nicht signifikant ( $p = 0,1$ ), so dass geschlussfolgert werden kann, dass in Giessen überdurchschnittlich häufig AORRP Patienten behandelt wurden.

Demographische Daten von Patienten mit Larynxpapillomatose							
	Adult onset-type (n=64)		Juvenile onset-type (n=15)		Gesamt (n=79)		p-Wert*
<b>Alter bei Symptombeginn (MW ± SD)</b>	41,8 ± 15,8		6,3 ± 5,1		35,1 ± 20,1		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Geschlecht</b>							
weiblich	18	28,1	9	60	27	34,2	0,022
männlich	46	71,9	6	40	52	65,8	
<b>Nikotin</b>							
ja	16	25,0					
nein	48	75,0					
<b>HPV**</b>							
HPV 6	26	40,6	7	46,7	33	41,8	0,08
Non-Typ-6 assoziiert (Typ 11, 16)	6	9,4	7	46,7	13	16,5	
unbekannt	34	53,1	5	33,4	39	49,3	
<b>Schweregrad</b>							
Limited disease (Coltera-Derkay-Score: 1-7)	56	87,5	5	33,3	61	77,2	0,01
Advanced disease (Coltera-Derkay-Score: 8-14)	8	12,5	10	66,7	18	22,8	

\*: Chi-Quadrat-Test

\*\* : in mehreren Fällen wurden beide Typen jeweils als positiv ausgewertet

*Tabelle 4: Demographische Daten von Patienten mit Larynxpapillomatose*

Eine intraläsionale Cidofovirinjektion erfolgte in der Universitätsklinik Giessen insgesamt bei 71/328 (21,6%) Operationen. Davon erfolgten bei 39 Operationen von AORRP Patienten eine intraläsionale Cidofovirinjektion und bei 32 Operationen von JORRP Patienten. Patienten mit AORRP erhielten im Median keine Cidofovir-Therapie. Patienten mit JORRP erhielten im Median 2-mal Cidofovir. Dies unterschied sich statistisch signifikant ( $p=0,03$ ). Ein lokales Virostatikum wurde also bedeutend häufiger bei jugendlichen Patienten eingesetzt (Tabelle 5).

Analyse der Operationen im Patientenkollektiv							
Analyse aller Operationen (in Giessen und ausserhalb, diese retrospektiv geschätzt)							
	Adult onset-type (n=64)		Juvenile onset-type (n=15)		Gesamt (n=79)		p-Werte*
	n	%	N	%	n	%	
<b>Geschätzte Zahl der Eingriffe</b>							
1	13	20,3	1	6,7	14	17,7	
2-4	27	43,8	2	13,3	30	38	
5-10	19	29,7	1	6,7	20	25,3	
>10	4	6,2	11	73,3	15	19	
<b>Median ± SD**</b>	4 ± 5,7		15 ± 74,8		5 ± 36,0		0,001**
<b>Operationen gesamt</b>	311	31,0	690	69,0	1001	100	
<b>Analyse der in Giessen durchgeführten Operationen</b>							
Beobachtungszeitraum=11/2002 bis 04/2015; n=328							
1	14	21,9	4	26,7	18	22,8	
2-4	34	53,1	5	33,3	39	49,4	
5-10	12	18,8	2	13,3	14	17,7	
>10	4	6,2	4	26,7	8	10,1	
<b>Median ± SD**</b>	2 ± 4,2		3 ± 4,9		3 ± 4,3		0,1
<b>Operationen gesamt</b>	245	74,7	83	25,3	328	100	
<b>Davon Operation mit Cidofovirinjektionen</b>							
1	47	73,4	6	40	53	67,1	
2-4	6	9,4	1	6,7	7	8,9	
5-10	5	7,8	2	13,3	7	8,9	
>10	6	9,4	6	40	12	15,1	
<b>Median ± SD**</b>	0 ± 1,3		2 ± 2,2		0 ± 1,6		0,03
<b>Operationen gesamt</b>	39	54,9	32	45,1	71	100	

\*: Mann-Whitney-U-Test; \*\*: SD: Standardabweichung

Tabelle 5: Analyse der Operationen im Patientenkollektiv

### 4.3. Operationsfreies Intervall nach der ersten Operation (SFS)

Die Auswertung des operationsfreien Intervalls nach der ersten Operation ergab, dass kein Patient aus dem Kollektiv der JORRP ein längeres operationsfreies Intervall als 12 Monate ausweisen konnte.

Dauer des operationsfreien Intervalls (SFS)							
	Adult onset-type (n=64)		Juvenile onset-type (n=15)		Gesamt (n=79)		p-Wert*
	n	%	n	%	n	%	
SFS < 12 Monate nach 1. OP	33	51,6	5	33,3	38	48,1	0,62
SFS ≥ 12 Monate nach 1. OP	20	31,3	0	0	20	25,3	
SFS ≥ 24 Monate nach 1. OP	12	18,6	0	0	12	15,2	
SFS ≥ 60 Monate nach 1. OP	8	12,5	0	0	8	10,1	
Informationen fehlen	11	17,1	10	66,7	21	26,6	

*Tabelle 6: Dauer des operationsfreien Intervalls SFS*

Bei den AORRP Patienten wurden 33/64 (51,6%) nach weniger als 12 Monaten erneut operiert. Jedoch waren 32 (50%) länger als 24 Monate nach der ersten Operation tumorfrei und 8/64 (12,5%) waren länger als 60 Monate nach der ersten Operation nicht erneut operiert worden (Tabellen 6 und 7).

# Analyse von Risikofaktoren für ein verkürztes SFS

(Patienten ohne dokumentiertes SFS wurden dabei nicht weiter betrachtet)

	n	MW (Monate)	±	SD	n	MW (Monate)	±	SD	N	MW (Monate)	±	SD	p-Wert*
<b>Auswertbares Kollektiv</b>	53	24,4	±	38,8	5	2,6	±	2,7	58	22,5	±	37,6	0,1

## Geschlecht

weiblich	**16	10,5	±	10,3	4	2,7	±	3,0	20	8,9	±	9,8	0,01
männlich	37	30,5	±	44,8	1	2,0	±	entfällt	38	29,7	±	44,4	

## HPV-Typ

HPV 6	23	27,9	±	43,0	4	2,7	±	3,0	27	24,2	±	40,6	0,00
high-risk (Typ 11&16)	6	3,4	±	2,8	1	0,7	±	entfällt	7	3,0	±	2,7	
HPV unbekannt	26	24,5	±	37,8	1	2,0	±	entfällt	27	23,6	±	37,3	

## Schweregrad

Limited disease (Coltera-Derkey-Score 1-7)	47	26,9	±	40,5	0	entfällt	±	entfällt	47	26,9	±	40,5	0,02
Advanced disease (Coltera-Derkey-Score 8-14)	6	4,9	±	6,4	5	2,6	±	2,7	11	3,9	±	5,0	

## Therapie

"Heiße" Instrumente	16	12,3	±	23,6	1	0,7	±	entfällt	17	11,7	±	23,0	0,14
kaltschneidend	22	20,6	±	26,7	3	3,4	±	3,3	25	18,5	±	25,7	
unbekannt	15	43,0	±	58,0	1	2,0	±	entfällt	16	40,4	±	57,0	

## Cidofovir

ja	15	12,1	±	22,1	2	3,9	±	4,6	17	11,2	±	20,9	0,04
nein	38	29,3	±	43,0	3	1,7	±	0,6	41	27,3	±	42,0	

Alle Werte ermittelt zum Stichtag  
30.06.2015

\*: Log Rank-Test; \*\*: Keine Gruppenvergleiche zwischen AORRP und JORRP (kursiv)

Tabelle 7: Risikofaktoren für die Dauer des operationsfreien Intervalls



Insgesamt war bei 58 (73,4%) das Intervall bis zur Folgeoperation dokumentiert, so dass mit den Daten dieser Patienten Einzelfaktoranalysen durchgeführt werden konnten. Das mittlere SFS bei den AORRP Patienten (n=53) betrug 24,4 Monate. Das mittlere SFS bei den JORRP Patienten (n=5) betrug 2,6 Monate. Bei den 20/58 (34,5%) weiblichen Patientinnen wurde im Mittel ein SFS von 8,9 Monaten beobachtet. Bei den 38/58 (65,5%) männlichen Patienten wurde im Mittel ein SFS von 29,7 Monaten dokumentiert. Dies unterschied sich statistisch signifikant ( $p=0,01$ ) (Tabelle 7, Abbildung 4).

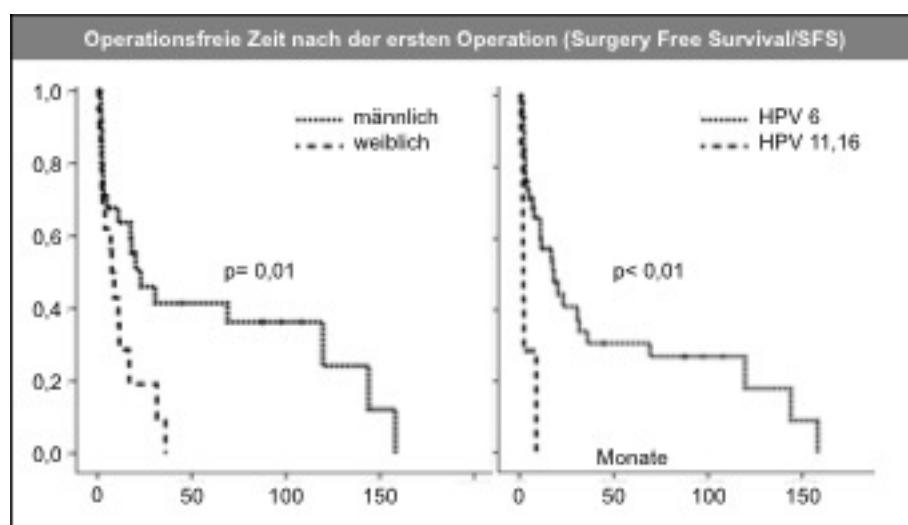


Abbildung 4: Einfluss von Geschlecht und HPV-Typ auf die Dauer des OP-freien Intervalls. Das operationsfreie Überleben nach der ersten Operation zur Therapie der Papillomatose des Larynx unterschied sich in Abhängigkeit vom Geschlecht (links) und vom HPV-Typ (rechts). Weibliche Patienten und high-risk HPV-Typen waren Risikofaktoren für ein kürzeres Intervall zur Folgeoperation.

Patienten mit einem high-risk HPV-Typ (HPV-Typ 11 oder 16) wurden im Mittel nach 3 Monaten erneut operiert. Patienten mit einem HPV-Typ 6 wurden im Mittel nach 24,2 Monaten erneut operiert. Dies unterschied sich ebenfalls statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ). Patienten mit „advanced disease“ wurden im Mittel nach 3,9 Monaten ein zweites Mal operiert, Patienten mit „limited disease“ nach 26,9 Monaten. Dies unterschied sich ebenfalls statistisch signifikant (Abbildung 4).

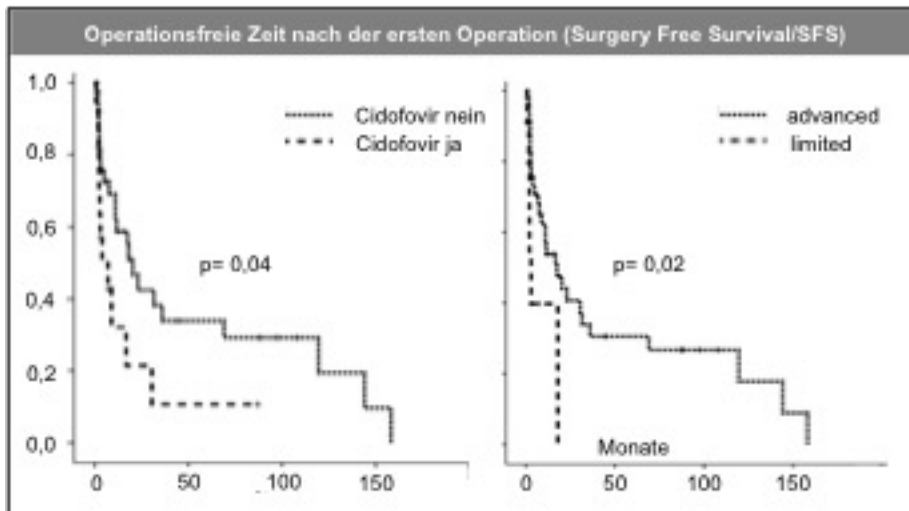


Abbildung 5: Einfluss von Cidofovir und Ausdehnung auf die Dauer des OP-freien Intervalls. Weitere negative Faktoren für ein kürzeres Intervall zu einer Folgeoperation waren die lokale Anwendung eines Virostatikums (links) und ein ausgedehnter Befall mit Papillomen (rechts).

Ein weiterer signifikanter Einflussfaktor auf das SFS war die Anwendung von Cidofovir. Bei Patienten, die eine intraläsionale Cidofovirinjektion erhielten, war das SFS im Mittel 11,2 Monate. Patienten, die kein Cidofovir intraläsional injiziert bekamen, hatten im Mittel ein SFS von 27,3 Monaten (Abbildung 4).



Abbildung 6: Einfluss der OP-Methode und des Patientenalters auf die Dauer des OP-freien Intervalls. Keinen Einfluss auf das SFS war im untersuchten Kollektiv für die Auswertung von Operationsmethode (links), oder Alter bei der ersten Operation (rechts) erhebbar.

Kein statistisch signifikanter Einfluss auf das SFS konnte für das Merkmal Operationsmethode herausgearbeitet werden (Tabelle 7). Die Auftragung der

operationsfreien Intervalle im Beobachtungszeitraum in Abhängigkeit vom RRP Typ (AORRP vs. JORRP) ergab keinen signifikanten Unterschied, obwohl sich die Intervalle in beiden Gruppen im Mittel deutlich unterschieden (Abbildung 6). Dies liegt an der geringen Fallzahl und der niedrigen mittleren Nachbeobachtungszeit bei den JORRP Patienten.

#### **4.4. Tumorkontrollzeit (OP-freies Intervall nach der letzten Operation)**

Bei 20/79 (25,3%) Patienten war eine Tumorkontrollzeit von über 12 Monaten dokumentiert. Bei 14/64 (21,9%) Patienten mit AORRP war im Mittel eine Tumorkontrollzeit von 53,9 Monaten eruierbar. Bei 6/15 (40%) Patienten mit JORRP war im Mittel eine Tumorkontrollzeit von 42,2 Monaten dokumentiert. Weitere Einflussfaktoren ohne signifikanten Einfluss auf den Parameter Tumorkontrollzeit waren Operationsmethode, Cidofovirgabe, Schweregrad des Befalls, Geschlecht und HPV-Typ. Trends für einen Einfluss auf eine längere Tumorkontrollzeit waren bei den Faktoren „limited diseases“ und männliches Geschlecht ableitbar (Tabelle 8).

Tumorkontrollzeit									
	Adult-onset-type (n=64)		Juvenile-onset-type (n=15)		Gesamt (n=79)				p-Werte**
	n	MW (Monate)	n	MW (Monate)	n	MW (Monate)	±	SD	
<b>Auswertbares Kollektiv</b>	14	53,9	6	42,2	20	50,4	±	30,0	0,48
<b>Geschlecht</b>									
weiblich	***3	76,1	4	35,8	7	53,1	±	27,9	0,07
männlich	11	47,9	2	55,0	13	49,0	±	32,0	
<b>HPV-Typ</b>									
HPV 6	3	19,3	2	43,1	5	28,8	±	17,8	0,06
high-risk (Typ 11&16)	2	33,6	4	49,0	6	43,9	±	20,5	
HPV unbekannt	10	65,0	2	28,6	12	58,9	±	32,8	
<b>Schweregrad</b>									
Limited disease (Coltera-Derkay-Score: 1-7)	14	53,9	2	52,1	16	53,7	±	32,0	0,08
Advanced disease (Coltera-Derkay-Score: 8-14)	0	<i>entfällt</i>	4	37,3	4	37,3	±	16,1	
<b>Therapie</b>									
"Heiße" Instrumente	4	52,4	0	<i>entfällt</i>	4	52,4	±	27,2	0,1
Kaltscheindend	7	58,4	0	<i>entfällt</i>	7	58,4	±	32,2	
unbekannt	3	45,5	6	42,2	9	43,3	±	31,0	
<b>Cidofovir</b>									
ja	5	68,9	5	45,3	10	57,1	±	31,8	0,23
nein	9	45,6	1	<i>entfällt</i>	10	43,7	±	28,0	

Stichtag 30.06.2015

\* bei einigen Patienten fehlte ausreichende eine Dokumentation der Tumorkontrollzeit, diese wurden nicht weiter beachtet

\*\* Log-Rank-Test; Kursiv: keine Mittelwertvergleiche

Tabelle 8: Risikofaktoren für die Tumorkontrollzeit

(OP-freies Intervall [≥ 12 Monate] nach der letzten Intervention in Monaten\*; n=20)

#### 4.5. Stimmanalysen

Bei 13 Patienten der AORRP Gruppe waren prä- und postoperative Stimmanalysen auswertbar. Hiervon waren 9/13 (69,2%) weiblich und 4/13 (30,8%) männlich. 10 (76,9%) Patienten waren vom HPV-Typ 6 befallen. 3 (23,1%) wiesen einen non-HPV-6 Typ auf. 12 (92,3%) Patienten wiesen einen limitierten Befall auf und 1 (7,7%) Patient hatte einen ausgedehnten Befall. Die Perzeptionsanalyse wurde in den Faktoren R (Rauhigkeit), B (Behauchtheit) und H (Heiserkeit) erfasst. Im Vergleich zur Stimmqualität präoperativ war in der Dimension Behauchtheit als einzigem Faktor eine signifikante Verbesserung postoperativ beschrieben (Tabelle 10).

Patientenkollektiv mit Stimmanalyse-Daten		
(n=13; nur AORRP)		
	n	%
<b>Geschlecht</b>		
weiblich	9	69,2
männlich	4	30,8
<b>HPV</b>		
HPV 6	10	76,9
high-risk Gruppe (Typ 11&16)	3	23,1
<b>Schweregrad</b>		
Limited disease (Coltera-Derkay-Score: 1-7)	12	92,3
Advanced disease (Coltera-Derkay-Score: 8-14)	1	7,7

Tabelle 9: Patientenkollektiv mit Stimmanalyse-Daten

Alle anderen Faktoren der Perzeptionsanalyse, sowie die Ergebnisse der aerodynamischen Untersuchungen und der akustischen Messungen waren ohne signifikanten Unterschied in den Gruppenvergleichen. In Übereinstimmung mit der

Dimension B in der Perzeptionsanalyse war in der Selbsteinschätzung der Stimmqualität der Mittelwert postoperativ gebessert (Tabelle 10).

## Auswertung der Stimmanalysen

	präoperativ (n=13)		postoperativ (n=13)		p-Wert*
	Min-Max	MW±SD	Min-Max	MW±SD	
<b>Perzeptionsanalyse (RBH)</b>					
R	0-3	1,4±0,8	0-3	1,0±1,0	0,07
<b>B</b>	<b>0-3</b>	<b>0,9±1,1</b>	<b>0-3</b>	<b>0,5±0,9</b>	<b>0,01</b>
H	0-3	1,6±1,0	0-3	1,1±1,0	0,07
Summe	1-8	3,9±2,3	0-8	2,9±2,1	0,29
<b>Aerodynamische Untersuchungen</b>					
Tonhaltedauer [s]	7-25	15,6±5,7	6-26	16,6±6,2	0,27
Vitalkapazität [ml]	1860-5500	3512,3±1191,9	21600-5200	3435,4±990,4	0,25
Phonations- Quotient [ml/s]	133,33-400	250±85,6	144-422,22	228,2±88,8	0,23
<b>Akustische Messungen</b>					
Stimmfeld					
Dynamik [dB]	12-45	26,1±9,3	12-47	29,6±11,0	0,37
Umfang [HT]	7-40	20,9±11,8	7-37	20,2±10,8	0,19
<b>Heiserkeitsdiagramm</b>					
Jitter [%]	0,6-20,3	5,6±6,3	0,3-18,5	4,2±5,2	0,23
Shimmer [%]	7,4-36,6	19,5±11,7	2,9-30,4	12,6±8,9	0,23
Grundfrequenz [Hz]**	119,5-269,6	176,4±44,6	123,3-224,0	174,2±31,9	
GNE	0,1-0,7	0,4±0,2	0,2-0,7	0,4±0,2	0,24
periodische Korrelation	0,7-1,0	0,9±0,1	0,7-1,0	0,9±0,1	0,12
<b>Selbsteinschätzung</b>					
VAS	2-5	3,7±1,1	1-5	3,2±1,2	0,53

\*: Chi-Quadrat-Test

\*\* kein Gruppenvergleich, da männliche und weibliche Patienten

*Tabelle 10: Auswertungsergebnisse der Stimmanalysen*

### 4.6. Analyse potentieller Krebsvorstufen (Dysplasien)

Bei insgesamt 45/79 (57%) Patienten war auch nach der Analyse sämtlicher histopathologischer Befunde zu keinem Zeitpunkt ein Dysplasiegrad größer 0 dokumentiert. Aus dem Kollektiv der Patienten mit AORRP waren die Dysplasiegrade

1,2,3 respektive in 12 (18,8%), 2 (3,1%), 3 (4,7%) dokumentiert. Bemerkenswerterweise waren die Dysplasiegrade 1-3 bei JORRP nie beschrieben, jedoch war bei einem von 15 Patienten histopathologisch ein Karzinoma in situ beschrieben (Tabelle 11).



Ergebnisse in Bezug auf Dysplasiegrade						
Dysplasiegrad	Adult onset-typ (n=64)		Juvenile onset-typ (n=15)		Gesamt (n=79)	
	n	%	n	%	n	%
0	38	59,4	7	46,7	45	57,0
1	12	18,8	0	0	12	15,2
2	2	3,1	0	0	2	2,5
3	3	4,7	0	0	3	3,8
4 (Karzinoma in situ)	0	0	1	6,6	1	1,3
unbekannt	9	14,0	7	46,7	16	20,2
MW	0,5		0,5		0,4	
SD	0,8		1,4		0,9	
Dysplasiegrad abhängig von Cidofovir-Gabe						
	mit Cidofovir (n=26)		kein Cidofovir (n=53)			
MW	0,7		0,4			
SD	1,1		0,8			
Patienten mit Dysplasie >0 und Cidofovirinjektion						
	n		%			
Patientenkollektiv	8		30,8			
1	6		75			
2	0		0			
3	1		12,5			
4	1		12,5			
Dysplasiegrad abhängig vom Rauchen						
	ja (n=14)		nein (n=49)			
MW	0,4		0,5			
SD	0,9		0,9			

Tabelle 11: Dysplasiegrade

Zusammengefasst wurden bei 19/79 Patienten im follow-up eine Dysplasie dokumentiert. Von den 19 Patienten wurde bei 8 Patienten eine Therapie mit Cidofovir durchgeführt. Bei 11 Patienten mit Dysplasie wurde demnach kein Cidofovir angewendet. Ein deutlich sichtbarer Zusammenhang zwischen Cidofovirgabe und Dysplasieentwicklung lässt sich also nicht heraus arbeiten. Auch der Faktor Rauchen war ohne Einfluss auf Dysplasieentwicklung im Kollektiv (Tabelle 11).

## 5. Diskussion

Die Studienlage über die Therapie der RRP ist uneinheitlich. Belastbare Aussagen über erforderliche Therapiemodalitäten und Therapieerfolge sind selten. Ursachen dafür sind geringe Patientenzahlen und heterogene Therapie- und Nachsorgekonzepte. Bis heute existiert keine prospektiv verblindete Studie über Therapieoptionen. Es bleibt die Möglichkeit, die vorhandenen Daten in publizierten Arbeiten auszuwerten und beschriebene Therapieerfolge aus diesen Quellen zu ermitteln, um sie ggf. auf das eigene Patientenkollektiv anzuwenden. In dieser Studie konnte ein großes Kollektiv ausgewertet werden. Die Auswertung erfolgte Monozentrisch, jedoch konnte auf einen langen Zeitraum zurück geschaut werden. Es erfolgt ein Vergleich der in dieser Arbeit erhobenen Daten mit der aktuellen Literatur.

Die Biometrie des Patientenkollektivs deckt sich Großteils mit den Ergebnissen der Literatur. Allerdings zeigen sich in den Daten dieser Arbeit einzelne, aber signifikante Unterschiede. So ist in unserem Patientenkollektiv die Mehrzahl der JORRP Patienten weiblich. Im Gegensatz dazu sind in anderen Arbeiten zum Beispiel von Ruparelia et al. oder Reeves et al. ausgeglichene Geschlechterverhältnisse beschrieben (Reeves, Ruparelia et al. 2003, Ruparelia, Unger et al. 2003). Wir konnten in unserer Arbeit ein Überwiegen von HPV 6 bei JORRP feststellen. Hingegen wurde durch Ruparelia et al. ein ausgeglichenes HPV 6 und HPV 11 Verhältnis bei JORRP beschrieben, Auch Terry et al. beschrieben ein ausgeglichenes Verhältnis von HPV 6 und HPV 11 bei JORRP Patienten (Terry, Lewis et al. 1987, Rabah, Lancaster et al. 2001). Eine statistische Signifikanz konnte hierbei nicht ermittelt werden. Eine generelle Häufung von HPV 6 Fällen in Gießen könnte auch das Überwiegen in der JORRP Gruppe erklären.

Von Rabah et al. wurde beschrieben, dass die Kinder mit HPV 11 häufig von schwerwiegenden Erkrankungen betroffen seien (Rabah, Lancaster et al. 2001).

Armstrong et al. beschrieben in Ihrer Studie, dass Kinder, bei denen die Diagnose vor dem dritten Lebensjahr gestellt werden, ein statistisch signifikant höheres Risiko für mehr als 4 Eingriffe in Ihrem Leben haben, als Kinder bei denen die Diagnose später gestellt werden. Jedoch wurden in dieser Studie nur Patienten, bei denen die Diagnose vor dem 18. Lebensjahr gestellt wurden berücksichtigt (Armstrong, Derkay et al. 1999). Reeves et al. beschrieben auch die Häufung von desto aggressiveren Verläufen, je jünger die Kinder bei der Erstdiagnose (Reeves, Ruparelia et al. 2003). In dieser Studie wurden die Patienten der JORRP Gruppe ebenfalls im Median fast 4-mal so häufig operiert wie Patienten der AORRP Gruppe und zeigen ein deutliches Überwiegen der advanced diseases.

Die Definition der Aggressivität erfolgt sowohl bei Reeves et al., als auch bei Armstrong et al. über die Anzahl der Eingriffe.

Viele Kinder werden ab dem ersten Eingriff mehrzeitig operiert, um postoperative Komplikationen, wie Stenosen oder Narben zu minimieren. Dies hat ein kürzeres interoperatives Intervall, sowie eine Häufung der Eingriffe zur Folge (Reeves, Ruparelia et al. 2003). Viele Kinder werden gezielt zu Nachuntersuchungen oder Operationen wieder einbestellt, was die Operationsrate steigen lässt. Den Erwachsenen wird geraten sich bei progredienter Dysphonie erneut vorzustellen. Hier wird eine Eigenbeurteilung vor einer erneuten Vorstellung vom Patienten selbst gefordert. Dadurch kann das Intervall bis zur nächsten Operation herausgezögert werden.

Ein weiterer Grund ist, dass der Larynx schlichtweg kleiner ist. Bei JORRP Patienten können die Viren sich schneller auf benachbarte Strukturen ausbreiten, da die kindlichen Atemwege insgesamt kleinere anatomische Strukturen aufweisen. Die vollständige Abtragung des Papillomrasens ist auf Grund der unübersichtlichen anatomischen Strukturen der Atemwege und der intrazellulären Persistenz des HP-Virus in der gesunden Schleimhaut nicht möglich. Gerade bei Kindern sollte dem Erhalt der Organfunktion die größte Aufmerksamkeit zuteilwerden. Stenosen und Strikturen können bei aggressivem therapeutischem Vorgehen die Folge sein und sollten vermieden werden (Derkay and Wiatrak 2008).

Ein dritter Grund ist möglicherweise eine andere Biologie. So ist es möglich, dass die JORRP schlichtweg eine andere aggressivere Erkrankung als die AORRP ist. Dies ist aber bisher in der Literatur nicht diskutiert worden.

Bei der Anzahl der eigenen Operationen im Beobachtungszeitraum war die Differenz zwischen AORRP und JORRP statistisch nicht signifikant. Dies könnte auf der Tatsache beruhen, dass wir insgesamt deutlich mehr AORRP Patienten in dem Patientenkollektiv hatten und keine gleich großen Gruppen für JORRP und AORRP verglichen werden konnten.

Mögliche Ursachen dafür, dass häufig nur kleine Gruppen für JORRP Patienten gebildet werden können und die Nachuntersuchungszeiten kürzer sind als bei AORRP Patienten, sind verschieden. Möglicherweise sinkt bei Eltern das Vertrauen in die behandelnde Klinik mit steigender Anzahl an Eingriffen und ein Standortwechsel erfolgt. Ein möglicher Wohnortwechsel durch Studium und Beruf können ebenfalls eine Rolle spielen. AORRP Patienten werden hingegen häufig über viele Jahre, teilweise

sogar Jahrzehnte an einer Klinik behandelt. Dadurch sind längere Nachuntersuchungszeiten zu erheben. Durch den rezidivierenden, die Lebensqualität beeinflussenden, aber benignen Charakter der Erkrankung wird möglicherweise die Compliance geschmälert. Einheitliche Therapieschemata könnten helfen, die Situation der Patienten zu verbessern. Ein Standortwechsel hätte dabei keine Konsequenz für die Behandlungsmodalitäten.

Sowohl das SFS als auch die Tumorkontrollzeit sind für die Patienten möglicherweise die relevantesten Parameter, weil sie die wichtigsten Fragen für den Patienten beantworten: wann muss ich wieder operiert werden und muss ich nach der Operation eventuell gar nicht mehr operiert werden? Dieser Ansatz wurde bisher in der Literatur nicht verfolgt.

Das SFS scheint in dieser Untersuchung unter anderem durch den HPV-Typ, das Geschlecht und die Schwere der Erkrankung, beeinflusst zu werden. Ein signifikant längeres SFS haben Patienten mit einem HPV-6 Befall, sowie männliche Patienten und Patienten mit einer limited disease. Der Einfluss des HPV-Typs wurde bereits mehrfach untersucht. Hierbei wurde HPV-6 als der Virusstamm mit der günstigsten Prognose identifiziert (Terry, Lewis et al. 1987). Das Geschlecht als Risikofaktor wurde bisher noch nicht beschrieben. In unserem Kollektiv war das SFS bei weiblichen Patientinnen signifikant kürzer. Dies könnte daran liegen, dass die Mehrzahl der weiblichen Patienten aus der Gruppe der JORRP stammten und diese, wie oben beschrieben, häufiger und schneller wieder operiert werden mussten

Wichtigster Faktor zur Einteilung der Patienten in die Gruppe limited diseases ist die Anzahl der Operationen. Dass diese Patienten ein statistisch signifikant längeres SFS haben, lässt sich nicht als qualitative Aussage nutzen. Vielmehr scheint es plausibel zu sein, dass weniger schwer befallenen Patienten eine bessere Prognose haben.

In dieser Studie konnte keine statistisch signifikante Tumorkontrollzeit erreicht werden. Dies deckt sich mit der Tatsache, dass eine Viruselimination aus dem Gewebe durch operative Abtragung der Papillome nicht erreicht werden kann (Morgan and Zitsch 1986). Die Tumorkontrollzeit richtet sich vor allem nach der Qualität der Nachsorge. Einige Patienten unseres Kollektivs sind nicht mehr in unserer Klinik kontrolliert worden. Eine relevante Aussage über die Tumorkontrolle ist somit nicht möglich. Eine Standardisierung der Nachsorge könnte die Aussagekraft der Tumorkontrollzeit erhöhen und die einzelnen Zentren in Ihrer Qualität vergleichbar machen.

Die meisten Studien zur RRP und deren Therapie wurden über das Adjuvanz Cidofovir veröffentlicht. Zunächst schien mit dem Medikament ein vielversprechendes Mittel gegen die Papillomatose gefunden zu sein. So beschrieben Schraff et al., dass über die Hälfte ihrer behandelten Patienten unter Cidofovir einen signifikanten Rückgang der notwendigen Operationen hatte (Schraff, Derkay et al. 2004). Poetker et al. beschrieben, dass intrazelluläre antivirale Faktoren, wie z.B. Interferon nach der Injektion von Cidofovir signifikant ansteigen (Poetker, Patel et al. 2008) Pudszuhn et al. beschrieben in Ihrer Arbeit aus 2007, dass alle ihrer Patienten nach mehreren Cidofovirinjektionen keine operativen Papillomabtragungen mehr benötigten und die Stimme der Patienten sich sogar verbesserte Das maximale follow-up betrug in dieser Studie jedoch nur 30 Monate (Pudszuhn, Welzel et al. 2007).

Eine Zulassung für die lokale Anwendung im Larynx konnte nicht erreicht werden. Dies beruht auf der hohen Nephrotoxizität und -kanzerogenität bei der systemischen Gabe. Das Medikament wurde aus diesen Gründen für die intraläsionale Anwendung verboten. Eine Kontrolle des systemischen Cidofovirspiegels ist durch eine lokale Applikation in den Larynx nicht zu gewährleisten. Dadurch wären die oben genannten Risiken nicht kalkulierbar. Von einer off-label Anwendung wird dringend abgeraten (Gilead Sciences 2011). Einen wissenschaftlich belegten Hinweis, dass Cidofovir eine erhöhte Entartungstendenz am Larynx aufweist existiert in der Literatur nicht (Abdulkarim, Sabri et al. 2002). Über systemische Nebenwirkungen bei lokaler Applikation in den Larynx sind keinerlei Literaturangaben oder Einzelfallbeispiele vorhanden. In unserer Studie wurde bei einzelnen Patienten mit steigendem Dysplasiegrad die Cidofovirtherapie abgebrochen. Es zeigt sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zur spontanen Steigerung des Dysplasiegrades ohne die Anwendung von Cidofovir. Eine lokal kanzerogene Wirkung von Cidofovir lässt sich daher nicht nachweisen.

Eine Cidofovirtherapie erfolgte in unserem Kollektiv bei Patienten, die sich vielen Operationen in kurzen Zeiträumen unterziehen mussten. Das heißt die Auswahl der Patienten, die eine adjuvante Therapie erhielt, bedingte bereits das kürzere SFS.

Patienten, die nur wenige Eingriffe oder große interoperative Intervalle hatten, wurden in der Mehrheit nicht mit Cidofovir behandelt. Die Entscheidung für oder gegen Cidofovir richtete sich retrospektiv betrachtet am ehesten nach der Häufigkeit der Abtragungen.

Ob die Operation mit kalt oder heiß schneidenden Instrumenten erfolgte, war nicht entscheidend für das SFS. Die entscheidende Rolle in der Wahl der Operationstechnik

scheint die Erfahrung des Operateurs mit einer Technik zu sein. In dieser Studie wurde die Operationstechnik weder nach der Ausbreitung, noch nach dem Alter des Patienten, noch nach der Anzahl der vorherigen Eingriffe ausgewählt. Es ist naheliegend, dass der Operateur nach seinen Vorlieben und Erfahrungen entschieden hat. Das Ziel jeder Operation sollte die Verbesserung bzw. der Erhalt von Phonation und Inspiration sein. Tasca et al. beschrieben in einer Studie aus 2006 in der alle britischen Kinderhalsnasenohrenärzte ihr Behandlungsstrategie zur RRP darstellen sollten, dass eine gemeinsame Behandlungsstrategie gefunden werden muss und die Abtragung der Papillome sich nach der Größe des Atemweges richtet (Tasca, McCormick et al. 2006, Derkay and Wiatrak 2008).

Verma et al. untersuchten in Ihrer Studie von 2015 10 Kinder mit JORRP und einer Erkrankungsdauer von mindestens 3 Jahren. Alle 10 Kinder wiesen signifikant schlechtere Stimmergebnisse, sowohl objektiv, als auch subjektiv als gleichaltrige gesunde Kinder (Verma, Solanki et al. 2015). Lindman et al. hingegen beschrieben in einer Fall-Kontrollstudie von 2004, dass JORRP Patienten objektiv schlechtere Stimmen aufwiesen, dies die Lebensqualität der Kinder aber nur schwach beeinträchtigt. In diese Studie konnten jedoch nur 4 Patienten eingeschlossen werden (Lindman, Gibbons et al. 2004).

Ilmarinen et al. veröffentlichten 2011 eine Fallkontrollstudie mit 18 JORRP Patienten. Hier wurde ebenfalls beschrieben, dass die objektiven Stimmparameter bei den JORRP Patienten schlechter waren, die Lebensqualität dadurch jedoch nicht signifikant beeinflusst wurde (Ilmarinen, Nissila et al. 2011).

Loizou et al. hingegen beschrieben eine statistisch signifikant schlechtere Lebensqualität auf Grund der eingeschränkten Stimmfunktion. In diese Studie wurden 27 AORRP Patienten eingeschlossen (Loizou, Laurell et al. 2014).

In unserem Kollektiv erfolgte die Auswertung von Stimmanalysen von AORRP Patienten Die Ergebnisse der präoperativen Stimmanalysen waren im Mittel nicht besser als die der postoperativen Stimmanalysen.

Eine Ursache hierfür könnte sein, dass unsere Patienten häufig nicht geplant zur Kontrolle kamen, sondern erst dann zur Reoperation wenn die Stimmqualität sich verschlechtert hatte. Besonders die Patienten der AORRP Gruppe suchten erst erneut einen HNO-Arzt, wenn Ihre Stimme bereits sehr schlecht geworden ist. Dadurch wird der Abstand zu der nächsten Operation verlängert. Dies ist eine nachvollziehbare Strategie des Patienten, da eine Heilung, wie bereits diskutiert, nicht erreicht werden

kann. Viele Patienten in unserem Kollektiv kamen eine sehr lange Zeit mit bekannten Papillomen zurecht, bevor die Stimme sich zunehmend verschlechterte und der Leidensdruck größer war als die Bedenken vor einer erneuten Abtragung.

Da das Krankheitsgefühl des Patienten bei der RRP eine große Rolle spielt, kann auch eine Reduzierung der Eingriffe zu einer größeren Zufriedenheit bezüglich der Stimmfunktion führen.

Der Operationszeitpunkt wurde zusammen mit den Patienten festgelegt. Wichtig ist es, den Patienten ein Mitspracherecht einzuräumen. Sie sollten selbst entscheiden, wenn die Stimmfunktion für ihren Alltag nicht mehr ausreicht. Neben der medizinischen Einschätzung des behandelnden Arztes fließen so auch die Lebensumstände des Patienten in die Entscheidung zur Operation ein.

Karatayli-Ozgursoy et al. versuchten in Ihrer Arbeit von 2016 Risikofaktoren für die Entartung bei RRP zu identifizieren. Die Analyse erfolgte getrennt nach AORRP und JORRP Patienten. Der einzige signifikante Risikofaktor für eine Dyplasieentwicklung war die Erkrankungsdauer. In beiden Gruppen lag die Entartungsrate bei 5% (Karatayli-Ozgursoy, Bishop et al. 2016)

Die Entartungstendenz der Papillome war auch in diesem Kollektiv nicht höher, als in gesunder Schleimhaut. Die bioptische Kontrolle ist somit nicht in regelmäßigen Abständen notwendig. Mittels laryngoskopischer und stroboskopischer Untersuchung ist eine gute Kontrolle des Gewebes zu gewährleisten. Sollte jedoch eine Abtragung erfolgen, ist es nach Solomon et al. zwingend erforderlich das Gewebe mikroskopisch untersuchen zu lassen (Solomon, Smith et al. 1985).



## **Ausschau**

In dieser Arbeit konnte eine Heilung im klassischen Sinne unabhängig von Geschlecht, Alter bei der Erstdiagnose, Derkayscore, HPV-Typ, Operationsmethode und der Anwendung von Cidofovir nicht beschrieben werden. Ziel der Therapie sollte daher stets die Tumorkontrolle im Bereich der Atemwege sowie der Erhalt der Stimme sein. Durch eine hohe Variabilität der Erkrankung und häufige Arztwechsel ist eine randomisierte und kontrollierte Studie nur schwer durchzuführen. Eine Anbindung der Patienten an ein Zentrum kann nur suffizient gelingen, wenn die Patienten frühzeitig über die Erkrankung und die Entscheidungsstrukturen aufgeklärt werden. Patienten muss verdeutlicht werden, dass die Therapie sich an vielen Kliniken nicht wesentlich voneinander unterscheidet und dass ein wichtiger Aspekt der Tumorkontrolle die Kontinuität in der Behandlung ist.

Bezüglich zukünftiger Studien wäre es wünschenswert, mehrere Behandlungszentren zusammenzufassen, um eine randomisierte, verblindete Studie umsetzen zu können. Dies scheint jedoch auf Grund des Charakters der Erkrankung schwierig. Eine Alternative wäre ein einheitliches Therapie- und Nachsorgekonzept, an welchem sich die behandelnden Zentren orientieren könnten. Patienten sollten dazu gebracht werden, sich in einem dieser Zentren behandeln und kontrollieren zu lassen. Dadurch könnten Therapiefade eingehalten und nachvollzogen werden. Eine bessere Vergleichbarkeit könnte die Therapiefindung für den einzelnen Patienten erleichtern und die Prognose verbessern.

### **Zusammenfassung:**

Die rezidivierende Larynxpapillomatose ist eine komplexe und sehr variabel verlaufende Erkrankung. In der aktuellen Studienlage existieren verschiedene uneinheitliche Therapieansätze. Diese sind auf häufige Arztwechsel der Patienten, auf mangelnde Falldokumentationen und insgesamt eine niedrige Inzidenz der Erkrankung zurückzuführen. In dieser retrospektiven Studie soll die Behandlung der adulten und juvenilen Larynxpapillomatose des Zeitraums 2002 bis 2015 vorgestellt werden.

Eingeschlossen wurden 79 Patienten, die im Zeitraum 2002 bis 2015 eine histologisch gesicherte Papillomatose des Larynx aufwiesen. Unterteilt wurden die Patienten in juvenile (n=15) und adulte (n=64) Larynxpapillomatose. In die Auswertung flossen die demographischen Daten, die HPV-Typen, die Operationsmethode, die Anzahl der Operationen, die Applikation von Adjuvantien, sowie die Dysplasiegrade ein. Zur Erfolgsbestimmung wurde das Zeitintervall zwischen der ersten und der zweiten Operation (surgery free survival=SFS) bestimmt, sowie das operationsfreie Intervall nach der letzten Operation (Tumorkontrollzeit).

Über 1000 Operationen wurden insgesamt bei 15/79 (19,0%) JORRP und 64/79 (81,0%) AORRP Patienten beschrieben. Im oben genannten Beobachtungsintervall wurden 328 Operationen in Giessen durchgeführt. Risikofaktoren für ein schlechteres outcome waren JORRP, weibliches Geschlecht, non-HPV Typ 6 und eine advanced disease (Derkay-Score >7). JORRP Patienten mussten signifikant häufiger operiert werden (15,0 vs. 3,5 im Mittel; p=0,001).

Die Operationsmethode hatte keinen Einfluss auf den Therapieerfolg. Es sollte jedoch immer unter phonatorischen Gesichtspunkten operiert werden, unabhängig davon, ob das gesamte Papillomgewebe in dem Eingriff entfernt werden kann. Nach wie vor ist die Prognose einer JORRP schlechter als die der AORRP. Intraläsionale Cidofovirapplikationen wurden aufgrund fehlender signifikanter Verlängerung der interoperativen Intervalle, bereits wieder eingestellt. Zur Verbesserung der Therapien und gegebenenfalls Verbesserung der Prognose ist eine strukturierte Therapiefindung und Nachsorge von Nöten.

**Abstract:**

Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is variable. The description of the outcome is hampered by low incidence and insufficient documentation. Knowledge on risk factors for revision surgery and outcome towards voice function is insufficient.

Included were 79 patients with RRP treated between 2002-2015. Juvenile onset-type (n=15; JORRP) and adult onset-type (n=64; AORRP) patients were classified. Human Papilloma Virus (HPV), method of surgery (hot vs. cold), number of operations, severity (Derkay-score), and the use of adjuvants (Cidofovir) were analyzed. The outcome was evaluated according to the surgery free survival (SFS) after the first operation and tumor growth control after the last documented operation.

Over 1.000 Operations were documented in 15/79 (19,0%) JORRP und 64/79 (81,0%) AORRP patients, n=328 in-house operations were performed during 2002 and 2015. Risk factors for poor outcome were female gender, non-HPV Type 6, advanced disease (Derkay-score >7). JORRP patients underwent significantly more surgical interventions (15,0 vs. 3,5; p=0,001). Shorter SFS were documented in patients with female gender and advanced disease. Surgical methods did not influence the outcome.

The method of operation may not influence the outcome. The outcome of AORRP is better when compared to JORRP. Definitive tumor growth control may not be accomplished in both patient groups.

## **Abkürzungsverzeichnis**

RRP = Rezidivierende Respiratorische Papillomatose

AORRP = adulte rezidivierende Papillomatose (adult-onset type)

JORRP = juvenile rezidivierende Papillomatose (juvenile-onset type)

HPV = Humanes Papilloma Virus

DNS = Desoxyribonukleinsäure

HNO = Hals-, Nasen, Ohrenkeilkunde

ORF = Open Reading Frames

CO<sub>2</sub> = Kohlenstoffdioxid

ASPO = American Society of Pediatric Otolaryngology

CMV = Cytomegalie Virus

HIV = Human Immunodeficiency Virus; deutsch: Humanes Immundefizienz-Virus

AIDS = Acquired Immune Deficiency Syndrome; deutsch: erworbenes Immundefektsyndrom

ISH = In-situ-Hybridisierung

RNS = Ribonukleinsäure

KTP- Laser = Kaliumtitanylphosphat-Laser

SD = Standardabweichung

PDT = Photodynamische Therapie

PatientenId = Patienten Identitätsnummer

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Endoskopieaufnahmen der Stimmlippen eines 3-jährigen Mädchens mit Stridor und Dysphonie vor der Operation (links) und nach der Operation (rechts). .....	5
Abbildung 2: Endoskopieaufnahme der Stimmlippen einer 30-jährigen Frau mit Dysphonie (links). Befund unmittelbar nach der Resektion der Papillome (rechts). .....	6
<i>Abbildung 3: Fragebogen zur Ermittlung des Derkay-Score.....</i>	<i>20</i>
Abbildung 4: Einfluss von Geschlecht und HPV-Typ auf die Dauer des OP-freien Intervalls. Das operationsfreie Überleben nach der ersten Operation zur Therapie der Papillomatose des Larynx unterschied sich in Abhängigkeit vom Geschlecht (links) und vom HPV-Typ (rechts). Weibliche Patienten und high-risk HPV-Typen waren Risikofaktoren für ein kürzeres Intervall zur Folgeoperation.....	29
Abbildung 5: Einfluss von Cidofovir und Ausdehnung auf die Dauer des OP-freien Intervalls. Weitere negative Faktoren für ein kürzeres Intervall zu einer Folgeoperation waren die lokale Anwendung eines Virostatikums (links) und ein ausgedehnter Befall mit Papillomen (rechts). .....	30
Abbildung 6: Einfluss der OP-Methode und des Patientenalters auf die Dauer des OP-freien Intervalls. Keinen Einfluss auf das SFS war im untersuchten Kollektiv für die Auswertung von Operationsmethode (links), oder Alter bei der ersten Operation (rechts) erhebbar. ....	30

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Veröffentlichungen zu Ergebnissen nach Therapie der RRP .....	10
Tabelle 2: Bisherige Veröffentlichungen zur intraläsionalen Cidofovirtherapie bei Larynxpapillomatose .....	17
Tabelle 3: Definition der Dysplasiegrade nach WHO.....	21

Tabelle 4: Demographische Daten von Patienten mit Larynxpapillomatose .....	25
Tabelle 5: Analyse der Operationen im Patientenkollektiv .....	26
Tabelle 6: Dauer des operationsfreien Intervalls SFS .....	27
Tabelle 7: Risikofaktoren für die Dauer des operationsfreien Intervalls .....	28
Tabelle 8: Risikofaktoren für die Tumorkontrollzeit .....	32
Tabelle 9: Patientenkollektiv mit Stimmanalyse-Daten .....	33
Tabelle 10: Auswertungsergebnisse der Stimmanalysen .....	35
Tabelle 11: Dysplasiegrade .....	37

## 6. Quellenverzeichnis

Abdulkarim, B., S. Sabri, E. Deutsch, H. Chagraoui, L. Maggiorella, J. Thierry, F. Eschwege, W. Vainchenker, S. Chouaib and J. Bourhis (2002). "Antiviral agent Cidofovir restores p53 function and enhances the radiosensitivity in HPV-associated cancers." *Oncogene* 21(15): 2334-2346.

Abramson, A. L., M. Nouri, V. Mullooly, G. Fisch and B. M. Steinberg (2004). "Latent Human Papillomavirus infection is comparable in the larynx and trachea." *J Med Virol* 72(3): 473-477.

Abramson, A. L., M. J. Shikowitz, V. M. Mullooly, B. M. Steinberg and R. B. Hyman (1994). "Variable light-dose effect on photodynamic therapy for laryngeal papillomas." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120(8): 852-855.

Akagi, K., J. Li, T. R. Broutian, H. Padilla-Nash, W. Xiao, B. Jiang, J. W. Rocco, T. N. Teknos, B. Kumar, D. Wangsa, D. He, T. Ried, D. E. Symer and M. L. Gillison (2014). "Genome-wide analysis of HPV integration in human cancers reveals recurrent, focal genomic instability." *Genome Res* 24(2): 185-199.

Akst, L. M., W. Lee, C. Discolo, D. Knott, A. Younes and P. J. Koltai (2003). "Stepped-dose protocol of cidofovir therapy in recurrent respiratory papillomatosis in children." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129(8): 841-846.

Armstrong, L. R., C. S. Derkay and W. C. Reeves (1999). "Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task Force." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125(7): 743-748.

Auborn, K. J. (2002). "Therapy for recurrent respiratory papillomatosis." *Antivir Ther* 7(1): 1-9.

Bielamowicz, S., V. Villagomez, S. V. Stager and W. R. Wilson (2002). "Intralesional cidofovir therapy for laryngeal papilloma in an adult cohort." *Laryngoscope* 112(4): 696-699.

Bielecki, I., J. Mniszek and M. Cofala (2009). "Intralesional injection of cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis in children." *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 73(5): 681-684.

Bonnez, W. (2002). "The 19th International Papillomavirus Conference." *Antivir Ther* 7(1): 67-72.

Borkowski, G., P. Sommer, T. Stark, H. Sudhoff and H. Luckhaupt (1999). "Recurrent respiratory papillomatosis associated with gastroesophageal reflux disease in children." *Eur Arch Otorhinolaryngol* 256(7): 370-372.

Carifi, M., D. Napolitano, M. Morandi and D. Dall'Olio (2015). "Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives." *Ther Clin Risk Manag* 11: 731-738.

Chhetri, D. K. and N. L. Shapiro (2003). "A scheduled protocol for the treatment of juvenile recurrent respiratory papillomatosis with intralesional cidofovir." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129(10): 1081-1085.

Chu, H. and E. Reyt (1999). "Association between HPV 16/18 infection and expression of P53 protein in laryngeal papillomas." *J Tongji Med Univ* 19(4): 275-276.

Chung, B. J., L. M. Akst and P. J. Koltai (2006). "3.5-Year follow-up of intralesional cidofovir protocol for pediatric recurrent respiratory papillomatosis." *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 70(11): 1911-1917.

Co, J. and P. Woo (2004). "Serial office-based intralesional injection of cidofovir in adult-onset recurrent respiratory papillomatosis." *Ann Otol Rhinol Laryngol* 113(11): 859-862.

Cole, R. R., C. M. Myer, 3rd and R. T. Cotton (1989). "Tracheotomy in children with recurrent respiratory papillomatosis." *Head Neck* 11(3): 226-230.

Cook, T. A., J. P. Brunschwig, J. S. Butel, A. M. Cohn, H. Goepfert and W. E. Rawls (1973). "Laryngeal papilloma: etiologic and therapeutic considerations." *Ann Otol Rhinol Laryngol* 82(5): 649-655.

de Villiers, E. M. (1989). "Heterogeneity of the human papillomavirus group." *J Virol* 63(11): 4898-4903.

Derkey, C. S. (1995). "Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121(12): 1386-1391.

Derkey, C. S., R. P. Hester, B. Burke, J. Carron and L. Lawson (2004). "Analysis of a staging assessment system for prediction of surgical interval in recurrent respiratory papillomatosis." *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 68(12): 1493-1498.

Derkey, C. S., R. J. Smith, J. McClay, J. A. van Burik, B. J. Wiatrak, J. Arnold, B. Berger and J. R. Neefe (2005). "HspE7 treatment of pediatric recurrent respiratory papillomatosis: final results of an open-label trial." *Ann Otol Rhinol Laryngol* 114(9): 730-737.



Derkay, C. S. and B. Wiatrak (2008). "Recurrent respiratory papillomatosis: a review." *Laryngoscope* 118(7): 1236-1247.

Devaiah, A. K., S. M. Shapshay, U. Desai, G. Shapira, O. Weisberg, D. S. Torres and Z. Wang (2005). "Surgical utility of a new carbon dioxide laser fiber: functional and histological study." *Laryngoscope* 115(8): 1463-1468.

Dikkers, F. G. (2006). "Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with microsurgery in combination with intralesional cidofovir--a prospective study." *Eur Arch Otorhinolaryngol* 263(5): 440-443.

El Hakim, H., A. N. Waddell and W. S. Crysdale (2002). "Observations on the early results of treatment of recurrent respiratory papillomatosis using cidofovir." *J Otolaryngol* 31(6): 333-335.

Forster, G., C. Boltze, J. Seidel, M. Pawlita and A. Muller (2008). "[Juvenile laryngeal papillomatosis--immunisation with the polyvalent vaccine gardasil]." *Laryngorhinootologie* 87(11): 796-799.

Fredericks, B. D., A. Balkin, H. W. Daniel, J. Schonrock, B. Ward and I. H. Frazer (1993). "Transmission of human papillomaviruses from mother to child." *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 33(1): 30-32.

Haglund, S., P. G. Lundquist, K. Cantell and H. Strander (1981). "Interferon therapy in juvenile laryngeal papillomatosis." *Arch Otolaryngol* 107(6): 327-332.

Healy, G. B., R. D. Gelber, A. L. Trowbridge, K. M. Grundfast, R. J. Ruben and K. N. Price (1988). "Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with human leukocyte interferon. Results of a multicenter randomized clinical trial." *N Engl J Med* 319(7): 401-407.

Hermann, J. S., L. Y. Weckx, J. Monteiro Nurmberger, G. F. Santos Junior, A. C. Campos Pignatari and S. S. Nagata Pignatari (2016). "Effectiveness of the human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in the treatment of children with recurrent respiratory papillomatosis." *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 83: 94-98.

Huber, K., H. Sadick and K. Gotte (2005). "[Current therapeutic options for recurrent respiratory papillomatosis]." *HNO* 53(11): 921-927.

Huebbers, C. U., S. F. Preuss, J. Kolligs, J. Vent, M. Stenner, U. Wieland, S. Silling, U. Drebber, E. J. Speel and J. P. Klussmann (2013). "Integration of HPV6 and downregulation of AKR1C3 expression mark malignant transformation in a patient with juvenile-onset laryngeal papillomatosis." *PLoS One* 8(2): e57207.

Ilmarinen, T., H. Nissila, H. Rihkanen, R. P. Roine, P. Pietarinen-Runtti, A. Pitkaranta and L. M. Aaltonen (2011). "Clinical features, health-related quality of life, and adult voice in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis." *Laryngoscope* 121(4): 846-851.

Johnson, K. and C. Derkay (2009). "Palliative aspects of recurrent respiratory papillomatosis." *Otolaryngol Clin North Am* 42(1): 57-70, viii.

Karatayli-Ozgursoy, S., J. A. Bishop, A. Hillel, L. Akst and S. R. Best (2016). "Risk Factors for Dysplasia in Recurrent Respiratory Papillomatosis in an Adult and Pediatric Population." *Ann Otol Rhinol Laryngol* 125(3): 235-241.

Kashima, H., P. Mounts, B. Leventhal and R. H. Hruban (1993). "Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis." *Ann Otol Rhinol Laryngol* 102(8 Pt 1): 580-583.

Kashima, H., T. C. Wu, P. Mounts, D. Heffner, A. Cachay and V. Hyams (1988). "Carcinoma ex-papilloma: histologic and virologic studies in whole-organ sections of the larynx." *Laryngoscope* 98(6 Pt 1): 619-624.

Kashima, H. K., T. Kessis, P. Mounts and K. Shah (1991). "Polymerase chain reaction identification of human papillomavirus DNA in CO<sub>2</sub> laser plume from recurrent respiratory papillomatosis." *Otolaryngol Head Neck Surg* 104(2): 191-195.

Kimberlin, D. W. (2004). "Current status of antiviral therapy for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis." *Antiviral Res* 63(3): 141-151.

Klussmann, J. P., S. Dinh, O. Guntinas-Lichius, C. Wittekindt, S. Weissenborn, U. Wieland, H. P. Dienes, T. Hoffmann, E. Smith, L. Turek, E. J. Speel and H. J. Pfister (2004). "[HPV-associated tonsillar cancer. An update]." *HNO* 52(3): 208-218.

Kramer, S. S., W. D. Wehunt, J. T. Stocker and H. Kashima (1985). "Pulmonary manifestations of juvenile laryngotracheal papillomatosis." *AJR Am J Roentgenol* 144(4): 687-694.

Lee, A. S. and C. A. Rosen (2004). "Efficacy of cidofovir injection for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis." *J Voice* 18(4): 551-556.

Lele, S. M., A. M. Pou, K. Ventura, Z. Gatalica and D. Payne (2002). "Molecular events in the progression of recurrent respiratory papillomatosis to carcinoma." *Arch Pathol Lab Med* 126(10): 1184-1188.

Leventhal, B. G., H. K. Kashima, P. Mounts, L. Thurmond, S. Chapman, S. Buckley and D. Wold (1991). "Long-term response of recurrent respiratory papillomatosis to

treatment with lymphoblastoid interferon alfa-N1. Papilloma Study Group." *N Engl J Med* 325(9): 613-617.

Lindeberg, H. and O. Elbrond (1990). "Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965-1984." *Clin Otolaryngol Allied Sci* 15(2): 125-131.

Lindman, J. P., M. D. Gibbons, R. Morlier and B. J. Wiatrak (2004). "Voice quality of prepubescent children with quiescent recurrent respiratory papillomatosis." *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 68(5): 529-536.

Loizou, C., G. Laurell, D. Lindquist and K. Olofsson (2014). "Voice and quality of life in patients with recurrent respiratory papillomatosis in a northern Sweden cohort." *Acta Otolaryngol* 134(4): 401-406.

Lundquist, P. G., S. Haglund, B. Carlsoo, H. Strander and E. Lundgren (1984). "Interferon therapy in juvenile laryngeal papillomatosis." *Otolaryngol Head Neck Surg* 92(4): 386-391.

Mandell, D. L., E. M. Arjmand, D. J. Kay, M. L. Casselbrant and C. A. Rosen (2004). "Intralesional cidofovir for pediatric recurrent respiratory papillomatosis." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130(11): 1319-1323.

McKenna, M. and L. Brodsky (2005). "Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children." *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 69(5): 597-605.

Milczuk, H. A. (2003). "Intralesional cidofovir for the treatment of severe juvenile recurrent respiratory papillomatosis: long-term results in 4 children." *Otolaryngol Head Neck Surg* 128(6): 788-794.

Modrow, S. (2010). *Molekulare Virologie*, Spektrum Akademischer Verlag.

Morgan, A. H. and R. P. Zitsch (1986). "Recurrent respiratory papillomatosis in children: a retrospective study of management and complications." *Ear Nose Throat J* 65(9): 19-28.

Mouadeb, D. A. and P. C. Belafsky (2007). "In-office laryngeal surgery with the 585nm pulsed dye laser (PDL)." *Otolaryngol Head Neck Surg* 137(3): 477-481.

Mounts, P. and H. Kashima (1984). "Association of human papillomavirus subtype and clinical course in respiratory papillomatosis." *Laryngoscope* 94(1): 28-33.

Naiman, A. N., S. Ayari, R. Nicollas, G. Landry, B. Colombeau and P. Froehlich (2006). "Intermediate-term and long-term results after treatment by cidofovir and excision in juvenile laryngeal papillomatosis." *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115(9): 667-672.

Pasquale, K., B. Wiatrak, A. Woolley and L. Lewis (2003). "Microdebrider versus CO2 laser removal of recurrent respiratory papillomas: a prospective analysis." *Laryngoscope* 113(1): 139-143.

Patel, N., M. Rowe and D. Tunkel (2003). "Treatment of recurrent respiratory papillomatosis in children with the microdebrider." *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112(1): 7-10.

Pawlita, M. and L. Gissmann (2009). "[Recurrent respiratory papillomatosis: indication for HPV vaccination?]." *Dtsch Med Wochenschr* 134 Suppl 2: S100-102.

Perkins, J. A., A. F. Inglis, Jr. and M. A. Richardson (1998). "Iatrogenic airway stenosis with recurrent respiratory papillomatosis." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124(3): 281-287.

Poetker, D. M., N. J. Patel and J. E. Kerschner (2008). "Cidofovir modulated gene expression in recurrent respiratory papillomatosis." *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 72(9): 1385-1392.

Pransky, S. M., J. T. Albright and A. E. Magit (2003). "Long-term follow-up of pediatric recurrent respiratory papillomatosis managed with intralesional cidofovir." *Laryngoscope* 113(9): 1583-1587.

Preuss, S. F., J. P. Klusmann, M. Jungehulsing, H. E. Eckel, O. Guntinas-Lichius and M. Damm (2007). "Long-term results of surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis." *Acta Otolaryngol* 127(11): 1196-1201.

Pudszuhn, A., C. Welzel, M. Bloching and K. Neumann (2007). "Intralesional Cidofovir application in recurrent laryngeal papillomatosis." *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264(1): 63-70.

Quick, C. A., S. L. Watts, R. A. Krzyzek and A. J. Faras (1980). "Relationship between condylomata and laryngeal papillomata. Clinical and molecular virological evidence." *Ann Otol Rhinol Laryngol* 89(5 Pt 1): 467-471.

Rabah, R., W. D. Lancaster, R. Thomas and L. Gregoire (2001). "Human papillomavirus-11-associated recurrent respiratory papillomatosis is more aggressive than human papillomavirus-6-associated disease." *Pediatr Dev Pathol* 4(1): 68-72.

Reeves, W. C., S. S. Ruparelia, K. I. Swanson, C. S. Derkay, A. Marcus and E. R. Unger (2003). "National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129(9): 976-982.

Riechelmann, H. (2010). "[Human papilloma virus in head and neck cancer]." *Laryngorhinootologie* 89(1): 43-48, quiz 49-51.

Ruparelia, S., E. R. Unger, R. Nisenbaum, C. S. Derkay and W. C. Reeves (2003). "Predictors of remission in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129(12): 1275-1278.

San Giorgi, M., E. R. van den Heuvel, R. E. Tjon Pian Gi, J. W. Brunings, M. Chirila, G. Friedrich, W. Golusinski, M. Graupp, R. A. Horcasitas Pous, T. Ilmarinen, J. Jackowska, J. C. Koelmel, F. Ferran Vila, V. Weichbold, M. Wierzbicka and F. G. Dikkers (2015). "Age of onset of Recurrent Respiratory Papillomatosis: a distribution analysis." *Clin Otolaryngol*.

Schneider, A. and L. A. Koutsky (1992). "Natural history and epidemiological features of genital HPV infection." *IARC Sci Publ*(119): 25-52.

Schraff, S., C. S. Derkay, B. Burke and L. Lawson (2004). "American Society of Pediatric Otolaryngology members' experience with recurrent respiratory papillomatosis and the use of adjuvant therapy." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130(9): 1039-1042.

Schuurman, A. M. and P. Van Den Broek (1986). "Results of treatment with alpha-interferon in adult-onset laryngeal papillomatosis." *Clin Otolaryngol Allied Sci* 11(6): 447-453.

Shah, K., H. Kashima, B. F. Polk, F. Shah, H. Abbey and A. Abramson (1986). "Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis." *Obstet Gynecol* 68(6): 795-799.

Shah, K. V., W. F. Stern, F. K. Shah, D. Bishai and H. K. Kashima (1998). "Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis." *Pediatr Infect Dis J* 17(5): 372-376.

Shikowitz, M. J., A. L. Abramson, K. Freeman, B. M. Steinberg and M. Nouri (1998). "Efficacy of DHE photodynamic therapy for respiratory papillomatosis: immediate and long-term results." *Laryngoscope* 108(7): 962-967.

Shikowitz, M. J., A. L. Abramson, B. M. Steinberg, J. DeVoti, V. R. Bonagura, V. Mullooly, M. Nouri, A. M. Ronn, A. Inglis, J. McClay and K. Freeman (2005). "Clinical trial of photodynamic therapy with meso-tetra (hydroxyphenyl) chlorin for respiratory papillomatosis." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131(2): 99-105.

- Snoeck, R., W. Wellens, C. Desloovere, M. Van Ranst, L. Naesens, E. De Clercq and L. Feenstra (1998). "Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injections of cidofovir [(S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine]." *J Med Virol* 54(3): 219-225.
- Solomon, D., R. R. Smith, H. K. Kashima and B. G. Leventhal (1985). "Malignant transformation in non-irradiated recurrent respiratory papillomatosis." *Laryngoscope* 95(8): 900-904.
- Syrjanen, K. and S. Syrjanen (1990). "Epidemiology of human papilloma virus infections and genital neoplasia." *Scand J Infect Dis Suppl* 69: 7-17.
- Tasca, R. A., M. McCormick and R. W. Clarke (2006). "British Association of Paediatric Otorhinolaryngology members experience with recurrent respiratory papillomatosis." *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 70(7): 1183-1187.
- Terry, R. M., F. A. Lewis, S. Griffiths, M. Wells and C. C. Bird (1987). "Demonstration of human papillomavirus types 6 and 11 in juvenile laryngeal papillomatosis by in-situ DNA hybridization." *J Pathol* 153(3): 245-248.
- Verma, H., P. Solanki and M. James (2015). "Acoustical and Perceptual Voice Profiling of Children With Recurrent Respiratory Papillomatosis." *J Voice*.
- Wilson, W. R., R. Hashemiyoony and A. Hawrych (2000). "Intralesional cidofovir for recurrent laryngeal papillomas: preliminary report." *Ear Nose Throat J* 79(4): 236-238, 240.
- Yoshpe, N. S. (1995). "Oral and laryngeal papilloma: a pediatric manifestation of sexually transmitted disease?" *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 31(1): 77-83.
- Zawadzka-Glos, L., A. Jakubowska, M. Chmielik, A. Bielicka and M. Brzewski (2003). "Lower airway papillomatosis in children." *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 67(10): 1117-1121.
- Zeitels, S. M. and J. A. Burns (2007). "Office-based laryngeal laser surgery with local anesthesia." *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 15(3): 141-147.
- Zeitels, S. M. and J. A. Burns (2007). "Office-based laryngeal laser surgery with the 532-nm pulsed-potassium-titanyl-phosphate laser." *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 15(6): 394-400.

## **7. Vorabveröffentlichungen**

1. Vortrag auf der 87. Jahreshauptversammlung der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie in Düsseldorf am 07.05.2016
2. Vortrag auf dem 11. Congress of the European Laryngological Society in Genua am 09.06.2016

## **Erklärung zur Dissertation**

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift



## **Danksagung**

Hiermit möchte ich mich für die Unterstützung durch Prof. Dr. med. Claus Wittekindt bedanken. Ebenfalls möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir immer wieder neue Motivation zugesprochen haben.