

Aus der  
Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Canis

# Anwendung optischer Untersuchungstechniken zur Früherkennung von Erkrankungen des oberen Aerodigestivtraktes



Kumulative Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Venia Legendi  
für das Fach Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

vorgelegt von  
Dr. med. Veronika Volgger

2022



## Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung und Zielsetzung	4
2. Optische Diagnostik zur Früherkennung von prämaligen und malignen Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes	6
2.1. Wissenschaftlicher Hintergrund und Zielsetzung	6
2.2. Eigene wissenschaftliche Arbeiten	9
3. Optische Diagnostik zur Früherkennung von Mikrozirkulationsstörungen	20
3.1. Wissenschaftlicher Hintergrund und Zielsetzung	20
3.2. Eigene wissenschaftliche Arbeiten	20
4. Optische Diagnostik zur Früherkennung von entzündlichen Erkrankungen und strukturellen Veränderungen	25
4.1. Wissenschaftlicher Hintergrund und Zielsetzung	25
4.2. Eigene wissenschaftliche Arbeiten	26
5. Zusammenfassung und Ausblick	26
6. Literaturverzeichnis	27
7. Danksagung	35
8. Schriftenverzeichnis mit zugrundeliegenden Originalarbeiten	36
9. Sonderdrucke der habilitationsrelevanten Publikationen	41

## 1. Zusammenfassung und Zielsetzung

Bildgebende Verfahren haben im letzten Jahrhundert zunehmend an Bedeutung gewonnen und die moderne Medizin revolutioniert. Dabei sind die Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Sonographie aus dem klinischen Alltag des (HNO-)Arztes nicht mehr wegzudenken und sind wesentlicher Bestandteil in der Diagnostik unterschiedlichster Erkrankungen. Gerade in der Früherkennung von Pathologien, die sich, auf den HNO-Bereich bezogen, in der Regel im Schleimhautniveau entwickeln, besteht jedoch häufig eine diagnostische Lücke. Auf Licht basierende, optische Diagnoseverfahren ermöglichen auf nicht invasive Weise hochauflösende Einblicke in die obersten Gewebeschichten. Der Einsatz verschiedener optischer Diagnoseverfahren erfolgte in den letzten Jahrzehnten hauptsächlich im Rahmen von klinischen Studien. Grundsätzlich lassen sich horizontale von vertikalen Diagnoseverfahren abgrenzen. Horizontale Verfahren eignen sich als Screening-Verfahren mit denen größere Gewebeoberflächen untersucht werden können und Schleimhautveränderungen mit hoher Sensitivität detektiert werden können, wohingegen vertikale Verfahren es erlauben einen Blick in die Tiefe zu werfen und es damit ermöglichen Pathologien näher zu klassifizieren und eine Aussage über deren Tiefenausdehnung zu treffen [Arens et al. 2012]. Klassischerweise werden zu den horizontalen Verfahren das Narrow-Band-Imaging (NBI), die Kontrastverstärkte Endoskopie des SPIES-Systems (Storz Professional Image Enhancement System) und die Fluoreszenzendoskopie (FE) gezählt, wohingegen Vertreter der vertikalen Verfahren die Konfokale Laserendomikroskopie (CLE) sowie die Optische Kohärenztomographie (OCT) sind. Optische Diagnoseverfahren sind jedoch nicht nur zur Darstellung von oberflächlichen Gewebeschichten nutzbar – sie erlauben zum Beispiel auch dynamische Untersuchungen der Stimmlippen (Hochgeschwindigkeits-Videoglottographie (HGV)) [Unger et al. 2015], ermöglichen die Beurteilung der Perfusion des Gewebes (Hyperspectral Imaging (HSI)) [Linek et al. 2021] oder können als optische Abstandsmesser (OCT) [Sharma et al. 2016] fungieren und Lumenänderungen (statisch und dynamisch) identifizieren.

Im Rahmen des Habilitationsprojektes soll der Einsatz optisch diagnostischer Methoden im HNO-Bereich aus verschiedenen Blickwinkeln betrachtet werden:

- Gerade in der Detektion von (prä)malignen Läsionen des oberen Aerodigestivtraktes ist der aktuelle Goldstandard in der Diagnostik (Weißlichtendoskopie, Biopsie, histologische Begutachtung) zeitaufwändig, teuer und risikobehaftet. Zumal das Tumorstadium bei Erstdiagnose direkt mit der Prognose des Patienten zusammenhängt [National Cancer Institute 2021], erscheint es äußerst wichtig Dysplasien und Karzinome frühzeitig zu erkennen, abzugrenzen und zu therapieren. Im Rahmen dieses kumulativen Habilitationsprojektes wurde daher evaluiert, inwiefern optische Diagnoseverfahren hilfreich sind, benigne von prämaligen und frühinvasiven Läsionen zu differenzieren.
- In der rekonstruktiven Kopf-Hals-Chirurgie fehlen objektive Möglichkeiten zur Beurteilung der Durchblutung, z.B. von Transplantaten. Hieraus ergibt sich die Frage, ob eine objektive Beurteilung der Mikrozirkulation durch optisch diagnostische Methoden möglich ist.
- Atembeschwerden können ihren Ursprung sowohl in den oberen, als auch in den unteren Atemwegen haben. Zur genauen Detektion von Pathologien bzw. Obstruktionen ist eine ausführliche HNO-ärztliche Untersuchung, zum Teil auch eine Endoskopie in Vollnarkose nötig. Häufig entstehen Obstruktionen dynamisch und stellen eine Herausforderung in der Diagnostik dar. Daraus ergibt sich die Frage, ob strukturelle Veränderungen mittels optischer Diagnostik detektiert werden können oder ob durch Früherkennung erster Veränderungen die Ausbildung von Erkrankungen verhindert werden könnte.

Die Studien des vorliegenden Habilitationsprojektes, sollen einen kleinen Beitrag dazu leisten, den Mehrwert der optischen Diagnostik zur Klärung verschiedener Fragestellungen im Hals-Nasen-Ohrenbereich aufzuzeigen und zur Anwendung, der zumindest teilweise kommerziell erhältlichen und CE-zertifizierten Verfahren animieren.

## 2. Optische Diagnostik zur Früherkennung von prämaligen und malignen Tumoren des oberen Aerodigestivtraktes

### 2.1. Wissenschaftlicher Hintergrund und Zielsetzung

Karzinome des oberen Luft-Speiseweges gehen in der Regel aus Vorläuferläsionen, sogenannten Dysplasien hervor, die als Leuko- oder Erythroplakien imponieren. Eine der größten Herausforderungen ist die frühe Erkennung von invasiven Karzinomen und die Differenzierung zu nicht-malignen Läsionen. Nicht-, prä- und frühmaligne Läsionen können sich in der regulären Endoskopie entweder sehr ähnlich darstellen und als verdickte unregelmäßige Schleimhaut auffallen oder gar nicht darstellbar sein. Als Goldstandard in der klinischen Diagnostik gilt bis dato die Weißlichtuntersuchung im Rahmen einer Panendoskopie mit anschließender Gewebebiopsie und histopathologischer Untersuchung. Dieses Vorgehen ist fehleranfällig. Zum einen besteht die Gefahr einer Fehlbiopsie oder einer gar ausbleibenden Biopsie, wenn die geeignetste Stelle für die Biopsie unerkant bleibt. Zum anderen besteht die Gefahr einer „Überdiagnostik“, die im schlimmsten Fall eine relevante Funktionsverschlechterung für den Patienten bedeuten kann [Rohde et al. 2012, Fiorella et al. 1997]. Eine präzise in-vivo-Diagnosestellung durch optische Verfahren ohne invasive Diagnostik wäre essentiell für eine verkürzte und verbesserte Therapieplanung. Diese könnte den Therapiebeginn bei behandlungsbedürftigen Läsionen wesentlich beschleunigen, die Ausdehnung abtragungswürdiger Veränderungen genauer darstellen und damit insgesamt ein besseres funktionelles Ergebnis ermöglichen.

Für die in-vivo-Diagnostik stehen seit einigen Jahren mehrere neue optische Verfahren zur Verfügung, die Einblicke in die tieferen Gewebestrukturen oder in die Blutgefäßversorgung ermöglichen. Diese sollen im Folgenden näher dargestellt werden.

Die **endoskopisch geführte, optische Kohärenztomographie (OCT)** wird seit einigen Jahren in begrenztem Umfang zur Erkennung früher Mundhöhlen- und Larynxkarzinome angewendet. Sie ermöglicht es mit Nah-Infrarotlicht oberflächliche Gewebeschichten bis in eine Tiefe von maximal 2 mm darzustellen und damit zwei- bis dreidimensionale Tiefenschnittbilder des Gewebes zu liefern. Verglichen mit dem Ultraschall, verfügt sie über eine deutlich höhere Ortsauflösung bei reduzierter Eindringtiefe. Der Einsatz der OCT in der HNO ist weitgehend auf klinische Studien beschränkt. Im Rahmen dieser Studien erwies sie die OCT als geeignet zur

Beurteilung der horizontalen Gewebeschichtung. Maligne Schleimhautveränderungen konnten durch den Nachweis einer Störung dieser horizontalen Gewebeschichtung, wie sie bei invasiven Karzinomen durch den Durchbruch durch die Basalmembran vorliegt, detektiert werden [Wong et al. 2005, Kraft et al. 2008, Just et al. 2009, Wilder-Smith et al. 2009, Burns et al. 2011, Betz et al. 2013].

**Die konfokale Laserendomikroskopie (CLE)** liefert Bilder mit zellulärer Auflösung. Die Methode beruht auf Fluoreszenz und erfordert die Anwendung eines Fluorophors als Kontrastmittel. Das einzige für die in-vivo-Anwendung zugelassene Kontrastmittel ist Fluorescein. Fluorescein färbt keine intrazellulären Strukturen an. Dies, und die Tatsache, dass die CLE Schnittbilder parallel zur Oberfläche liefert, macht eine Bildinterpretation selbst für den erfahrenen Pathologen schwierig. Die Methode wurde noch nicht häufig im oberen Aerodigestivtrakt angewendet, scheint sich aber zur Differenzierung verschiedener Schleimhautläsionen [Haxel et al. 2010, Pogorzelski et al. 2012, Volgger et al. 2013, Nathan et al. 2014, Just et al. 2013, Goncalves et al. 2017] und zum Aufzeigen von Tumorgrenzen zu eignen [Sievert et al. 2021].

Die **Fluoreszenzendoskopie (FE)** wird zur Darstellung veränderter Epithelstrukturen, durch Anregung mit Licht im Spektralbereich von 380-460 nm genutzt und basiert auf Darstellung gewebeeigener Fluorophore, die sich hinsichtlich Vorkommen und Verteilung für verschiedene Pathologien unterscheiden. Die Methode, die auch für den ambulanten Bereich geeignet ist, wird bereits seit mehreren Jahren in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde eingesetzt [Arens et al. 2007, Fostiropoulos et al. 2016]. Die Methode scheint vor allem als Screening-Verfahren geeignet. So zeigt sich eine höhere Sensitivität der FE bei der Erkennung veränderter Epithelstrukturen der Stimmlippen gegenüber der Weißlichtendoskopie bei jedoch geringerer Spezifität [Petruzzi et al. 2014].

Das **Narrow Band Imaging (NBI)** ist ebenfalls ambulant ohne Narkose mit starren und flexiblen Optiken durchführbar, wobei sich für die laryngeale Untersuchung im Wachzustand ausschließlich das flexible HD-NBI-Rhino-Laryngoskop eignet. Beim NBI wird Licht der Wellenlängen von 415 nm und 540 nm appliziert (blaues und grünes Licht), was mit dem Absorptionsspektrum von Hämoglobin überlagert. Mittels NBI lassen sich so neoangiogenetische Muster erfassen, die für proliferative Schleimhautveränderungen wie epitheliale Dysplasien sowie gut- und bösartige Tumore typisch sind. Hinsichtlich der Früherkennung von Karzinomen und deren Vorstufen im HNO-Bereich scheint das NBI großes

Potential zu besitzen [Ni et al. 2011, Piazza et al. 2010, Bertino et al. 2015, Stanikova et al. 2017, Lin et al. 2012]. „Thick dark spots“ – also dunkle Flecken auf dem Gewebe, die intraepithelialen Kapillarschlingen entsprechen, gelten als malignitätssuspekt. Neben der Differenzierung verschiedener primärer Läsionen, scheint das NBI auch geeignet postoperative oder postradiogene Veränderungen zuverlässig von Rezidiven zu unterscheiden [Piazza et al. 2010, Piazza et al. 2011, Nonaka et al. 2010].

Dem NBI sehr ähnlich ist das **Storz Professional Image Enhancement System (SPIES)**. Beim SPIES werden die mittels Weißlichtkamera aufgenommenen Bilder digital nachbearbeitet. Verschiedene SPIES-Modalitäten sind verfügbar, die den Bildkontrast, die Bildschärfe bzw. die Helligkeit optimieren sollen und somit auch eine bessere Darstellung der epithelialen und subepithelialen Gefäße erlauben. Bei laryngealen Untersuchungen wird das SPIES dem NBI in seiner Aussagekraft gleichgesetzt [Eckel et al. 2021]. Die Sensitivität und Spezifität in der Detektion von malignen laryngealen und pharyngealen Pathologien mittels NBI und SPIES scheinen vergleichbar hoch zu sein [Staníková et al. 2018].

Die **Hochgeschwindigkeits-Videoglottographie (HGV)** generiert 4000 Bilder/Sekunde und erlaubt damit eine zeitlich hochaufgelöste Darstellung der Stimmlippenschwingung. Zur objektiven Analyse von HGV-Videos wurden verschiedene Methoden zur Quantifizierung der Schwingungsdynamik entwickelt [Lohscheller et al. 2008, Unger et al. 2014]. Durch Analyse der Form und Ausprägung der Schwingungen beider Stimmlippen sowie deren Phasensymmetrie wird eine Identifizierung verschiedenartiger pathologischer Funktionseigenschaften der Stimmlippen ermöglicht. So zeigte sich z.B., dass bei mikroinvasiven Stimmlippenkarzinomen die betroffene Stimmlippe die glottische Mittellinie vor der gesunden Gegenseite erreicht, sprich die betroffene Stimmlippe schneller schwingt. Dies kann durch ein Kymogramm abgebildet werden [Unger et al. 2015].

Bei der Vielzahl an optisch diagnostischen Methoden ist es nötig zu evaluieren, für welche Fragestellung sich welche Methode eignet und ob sich daraus ein Mehrwert gegenüber dem bisherigen Goldstandard für den Patienten ergibt.



## 2.2. Eigene wissenschaftliche Arbeiten

**VOLGGER V, GIRSCHICK S, IHRLER S, ENGLHARD AS, STEPP H, BETZ CS.**

Evaluation of confocal laser endomicroscopy as an aid to differentiate primary flat lesions of the larynx: A prospective clinical study.

Head Neck. 2016 Apr;38 Suppl 1:E1695-704. (IF 3.376)

Mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) war es in einer vorhergehenden klinischen Studie möglich mit hoher Sensitivität (88.9%) und Spezifität (89%) zwischen gutartigen oder prämaligen Schleimhautläsionen auf der einen, und mikroinvasiven Karzinomen auf der anderen Seite zu differenzieren [Volgger et al. 2013]. Eine zuverlässige Unterscheidung zwischen gutartigen Hyperplasien und therapiebedürftigen höhergradigen Epitheldysplasien war jedoch nicht möglich, wenngleich über die Messung der Epitheldicke, welche vom Normalgewebe bis hin zu Karzinomen stetig zunimmt, der Schweregrad einer Dysplasie vermutet werden kann [Volgger et al. 2013, Arens et al. 2007]. Aus dieser Problematik entstand die Idee, die optische Kohärenztomographie mit einem Verfahren wie der konfokalen Laserendomikroskopie (CLE), mit höherer, zellulärer Auflösung zu kombinieren, um Schleimhautläsionen weiter zu differenzieren. Hierfür wurden 19 Patienten mit 35 Schleimhautläsionen mittels OCT untersucht. 30 Läsionen erfüllten das Kriterium einer erhöhten Epitheldicke bei erhaltener horizontaler Schichtung, sodass hier die CLE-Untersuchung folgte. Mittels CLE war es möglich Zellen, Interzellularräume und Gefäße zu beurteilen, wie bereits im Vorfeld auch von anderen Autoren beschrieben wurde [Nathan et al. 2014, Haxel et al. 2010, Pogorzelski et al. 2012, Thong et al. 2007, Thong et al. 2012]. Die Bildqualität war variabel. Bei direktem orthogonalem Aufsetzen der CLE-Sonde und möglichst wenig Bewegung durch den Patienten (bei oralen Läsionen n=3 und wachen Patienten erschwert) konnte die Bildqualität deutlich verbessert werden. Bereits Haxel et al. und Pogorzelski et al. hatten auf dieses Problem aufmerksam gemacht, wobei im Rahmen derer Studien ein anderes CLE-Gerät mit einer deutlich dickeren Sonde eingesetzt wurde, was das Handling sicherlich zusätzlich erschwerte [Haxel et al. 2010, Pogorzelski et al. 2012]. In dem vorliegenden Patientenkollektiv waren 27 Läsionen im Bereich der Glottis lokalisiert. Hierbei handelte es sich histologisch um 15 Hyperplasien, 10 höhergradige Dysplasien und 2 granulomatöse Entzündungen, sodass sich die OCT als geeignet erwies Hyperplasien und

Dysplasien herauszufiltern. Mittels CLE zeigten die Hyperplasien Zellen, die der Größe derer auf der gesunden kontralateralen Seite entsprachen. Dysplasien zeigten größere und unregelmäßig geformte Zellen, vermehrte Blutgefäße und erweiterte bzw. unregelmäßige Interzellularräume (siehe Abbildung 1).

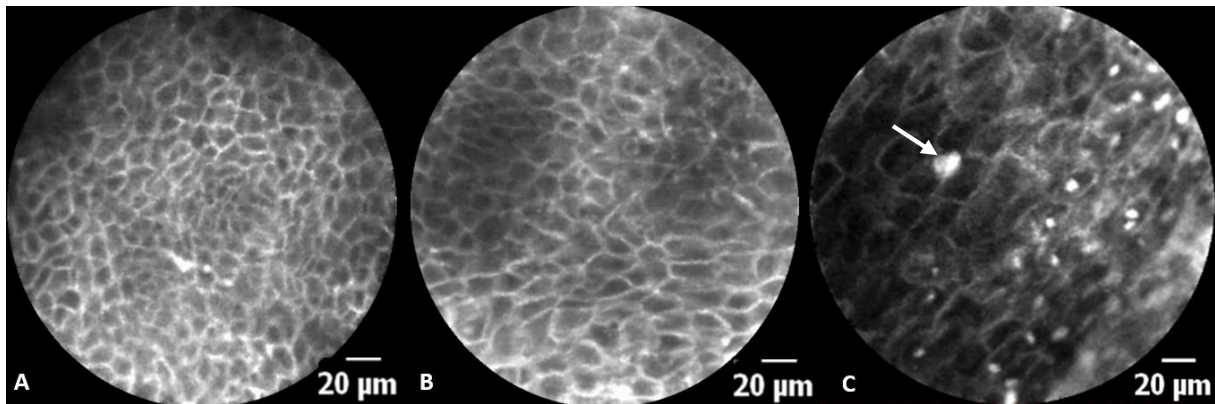


Abbildung 1. CLE Bilder der Stimmlippe. A. Normalgewebe, B. Hyperplasie mit gleichmäßig angeordneten kleinen Zellen, C. hochgradige Dysplasie mit irregulären Zellen und Interzellularräumen sowie vermehrter Vaskularisation (Pfeil)

Sowohl in der prospektiven Bewertung als auch in der retrospektiven Bewertung wurden Läsionen tendenziell in ihrer Schwere überschätzt, sodass sich eine gute Sensitivität, aber geringe Spezifität in der Differenzierung zwischen Hyperplasien und Dysplasien Grad I auf der einen, und Dysplasien Grad II/III auf der anderen Seite ergab. Für die unverblindete prospektive Evaluation ergab sich eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 40 %. Für die verblindete Bewertung, welche durch 2 unabhängige Studienärzte erfolgte, ergaben sich Sensitivitäten von 70 bzw. 80 % und Spezifitäten von 58,3 bzw. 50 %. Damit blieb die Spezifität unter den Erwartungen. Für die Klinik ist eine hohe Sensitivität einer hohen Spezifität vorzuziehen. Die höhere Spezifität im Rahmen der retrospektiven verblindeten Bewertung verglichen mit der prospektiven Bewertung ist durch die zunehmende Erfahrung der Studienärzte mit der CLE zu erklären, wohingegen die geringere Sensitivität durch den fehlenden klinischen Eindruck erklärbar ist. Insgesamt erwiesen sich die vor der Studie festgelegten Bewertungskriterien als nicht ideal – zukünftig wäre es sinnvoll neben der Zellgröße auch die Zellform, die Beschaffenheit der Interzellularräume und die Vaskularisation in die Bewertung mit einzubeziehen. Zum Zeitpunkt der Publikation gab es lediglich eine einzige Studie, die von einer in vivo Anwendung der CLE berichtete und statistische Ergebnisse zur Differenzierung von nicht-dysplastischen und dysplastischen Läsionen im oberen Luft-

Speiseweg lieferte. Im Rahmen dieser Studie wurden eine Sensitivität von 80% und eine exzellente Spezifität von 100% berichtet. Die niedrige Fallzahl (21 Läsionen) und die Tatsache, dass 5 der 21 Läsionen aufgrund mangelnder Bildqualität nicht in die Bewertung eingeschlossen wurden erlauben keinen direkten Vergleich [Nathan et al. 2014].

Insgesamt scheint die Kombination von OCT und CLE in der Evaluation von laryngealen Schleimhautläsionen sinnvoll, da sich die Methoden ergänzen. Für eine breite Anwendung im klinischen Alltag müssten sicherlich noch einige methodische Probleme geklärt werden. So war es mit den vorliegenden Gerätschaften nicht möglich, laryngeale Untersuchungen im Wachzustand vorzunehmen, was den Einsatz der Methoden limitiert. Neueste Entwicklungen beschäftigen sich mit der OCT-Bildgebung während der Phonation am wachen Patienten, die eine simultane Information über die Dynamik der Stimmlippenschwingung und den Aufbau des Gewebes liefern könnte [Sharma et al. 2021]. Des Weiteren ist die Interpretation von CLE-Bildern und Videos schwierig. Dies ist zum einen der „en face“ Bildgebung und dem aktuell fehlenden intrazellulären Kontrastmittel geschuldet, was die Beurteilung selbst für den erfahrenen Pathologen schwierig macht. Zum anderen fehlen anerkannte Klassifikationssysteme an denen man sich orientieren könnte. Eine Bewertung sowohl der Zellgröße, als auch deren Regularität, ebenso wie das Vorhandensein bzw. die Anzahl an Gefäßen und die Beschaffenheit der Interzellularräume erscheint künftig sinnvoll [Nathan et al. 2014]. Als letztes ist das Erwerben und Einsetzen der OCT und CLE teuer und es fehlen entsprechende Möglichkeiten der Kostenrückerstattung durch die Krankenkassen für die Anwendung im HNO-Trakt.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich die OCT und CLE in der Beurteilung laryngealer Läsionen gut ergänzen. Dabei erwies sich die OCT besonders hilfreich in der Differenzierung zwischen invasiven und nicht-invasiven Läsionen, wohingegen die Differenzierung zwischen Hyperplasien und Dysplasien durch die CLE erleichtert wurde. Selbst bei einer geringen Spezifität sind die Ergebnisse vielversprechend, da es bis dato keine anderweitige nicht-invasive Methode gibt, die eine derartige Differenzierung erlauben würde. Für einen breiten klinischen Einsatz gibt es aktuell noch keine ausreichende Evidenz. Hier sind weitere klinische Studien nötig, um den Nutzen zu bewerten und zusätzliche sinnvolle Anwendungsgebiete zu identifizieren. Zudem gilt es, durch technische Weiterentwicklung, das Handling zu optimieren, damit eine Anwendung zukünftig besser in den klinischen Alltag integriert werden kann.

ENGLHARD AS, BETZ T, **VOLGGERV**, LANKENAU E, LEDDEROSE GJ, STEPP H, HOMANN C, BETZ CS.

Intraoperative assessment of laryngeal pathologies with optical coherence tomography integrated into a surgical microscope.

Lasers Surg Med. 2017 Jul;49(5):490-497. (IF 2.726)

Nach den Vorerfahrungen mit der OCT-Bildgebung mit einem sondenbasierten System, das sich neben der Differenzierung von nicht-invasiven und invasiven Läsionen auch dahingehend als sinnvoll erwies, als dass die Anzahl erforderlicher Biopsien reduziert und der Entnahmeort einer Biopsie besser bestimmt werden konnte [Volgger et al. 2013], wurden im Rahmen dieser klinischen Fallserie laryngeale Veränderungen intraoperativ mit einem OCT-Mikroskop (OPMedT iOCT-camera, HS Hi-R 1000G-microscope, Haag-Streit Surgical GmbH, Wedel, Germany) untersucht. Die auf Basis der Weißlicht- und OCT-Untersuchung prospektiv erstellte Verdachtsdiagnose wurde mit dem histologischen Befund verglichen. Vorteilhaft an diesem Setting ist die simultane Visualisierung von Mikroskop-Bild und OCT-Bild. Zudem hat der Operateur, im Gegensatz zu sondenbasierten OCT-Systemen [Wong et al. 2005, Kraft et al. 2007, Volgger et al. 2013], beide Hände frei um chirurgische Instrumente zu bedienen. Das Handling des OCT-Mikroskops erwies sich für HNO-Chirurgen mit Erfahrung im Umgang mit chirurgischen OP-Mikroskopen als durchführbar, wobei für eine gute Bildqualität eine exakte Ausrichtung und eine gute Visualisierung des zu untersuchenden Gebietes (idealerweise mit einem großen Laryngoskop, in unserem Fall einem Kleinsasser Stützrohr Größe B) Grundvoraussetzung waren. So konnte bei 5 untersuchten Patienten keine OCT-Bildgebung erfolgen. Die verbleibenden 28 Datensätze zeigten Tiefenschnittbilder der oberen Gewebeschichten bis in eine Tiefe von 1,2 mm und einem Durchschnitt von 0,6 mm. Nach erfolgter Weißlicht- und OCT-Untersuchung wurde eine Verdachtsdiagnose erstellt – hier wurden 18 Läsionen als gutartig (Narbe, Hyperplasie, Papillom), 2 als Dysplasien und 8 als Karzinome eingeschätzt. Bei 78,6 % der laryngealen Läsionen stimmte die Verdachtsdiagnose mit dem histopathologischen Ergebnis überein. Von den gutartigen Läsionen konnten fast alle (17/18 Läsionen, 94,4 %) richtig erkannt werden. Bei den dysplastischen Läsionen wurde nur 1 von 5 richtig erkannt (20 %) – die anderen wurden als invasive Karzinome überschätzt. Es gab einen falsch negativen Befund – hier wurde ein papillomatöses Karzinom fälschlicherweise als Papillom eingeschätzt. Im Vergleich zu sondenbasierten OCT-Systemen zeigte sich eine

variierende Bildqualität. Dass sondenbasierte OCT-Systeme eine stabilere und bessere Bildqualität liefern, liegt vermutlich daran, dass die OCT-Sonden direkt auf die Läsion aufgebracht werden und mehr reflektiertes Licht für die Bildverarbeitung zur Verfügung steht [Vokes et al. 2008]. Berichte über OCT-Systeme, integriert in ein Operationsmikroskop sind rar [Vokes et al. 2008, Just et al. 2009, Just et al. 2010], zeigen aber vielversprechende Ergebnisse in der Differenzierung zwischen benignen und dysplastischen Läsionen mit einer Sensitivität und Spezifität von knapp 90 % [Just et al. 2010]. In der vorliegenden Studie wurde nur 1 von 5 Dysplasien richtig erkannt. Eine Überschätzung des Schweregrades von Läsionen ist aus anderen Studien bekannt. Ein Grund hierfür könnte die Tatsache sein, dass die OCT-Bildgebung eine begrenzte Eindringtiefe ins Gewebe aufweist, sodass die Beurteilung der Integrität der Basalmembran nicht immer möglich ist. Ist die Basalmembran nicht sichtbar, so besteht der Verdacht auf eine invasive Läsion. Des Weiteren können ausgeprägte oberflächliche Hyperkeratosen so viel Licht reflektieren, dass nicht ausreichend Licht in aussagekräftigere Gewebeschichten eindringen kann [Kraft et al. 2008, Volgger et al. 2013]. Teilweise kann die Überschätzung des Schweregrades von Läsionen auch der mangelnden Erfahrung in der Beurteilung von OCT-Bildern geschuldet sein.

Zusammenfassend scheint eine intraoperative OCT-Bildgebung, integriert in ein Operationsmikroskop ein vielversprechendes Tool in der Diagnosefindung. Wenngleich die OCT einer optischen Biopsie nahekommt, so kann die chirurgische Biopsie, als Goldstandard in der Diagnostik, hierdurch jedoch noch nicht ersetzt werden. Ein weiteres sinnvolles Einsatzgebiet für ein OCT-OP-Mikroskop könnte die intraoperative Darstellung von Tumorgrenzen sein. Weitere Studien sind nötig, um hier den Nutzen für den klinischen Alltag festzustellen.

**VOLGGER V, FELICIO A, LOHSCHELLER J, ENGLHARD AS, AL-MUZAINI H, BETZ CS, SCHUSTER ME.**

Evaluation of the combined use of narrow band imaging and high-speed imaging to discriminate laryngeal lesions.

Lasers Surg Med. 2017 Aug;49(6):609-618. (IF 2.726)

Da bei laryngealen Pathologien mit fortschreitender Masse und Tiefenausdehnung die Schwingung der Stimmlippen beeinflusst wird, wurde im Rahmen dieser Studie eine

kombinierte Evaluation laryngealer Pathologien am wachen Patienten mit dem Narrow-Band-Imaging (NBI) und der Hochgeschwindigkeits-Videoglottographie (HGV) vorgenommen. In einer vorhergehenden kleinen Fallserie gelang es durch Analyse der Stimmlippenschwingung anhand von HGV-Videos prä-maligne und maligne Veränderungen mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 90% korrekt zu klassifizieren [Unger et al. 2015]. Im Gegensatz dazu ist eine Unterscheidung hochgradiger Dysplasien und frühinvasiver Karzinome im NBI kaum möglich, zumal mittels NBI keine Aussage über die Tiefenausdehnung einer Läsion und den Durchbruch der Basalmembran getroffen werden kann. Vorteil des NBI ist hingegen, dass es die Oberflächenausdehnung von Läsionen gut aufzeigen kann und durch Darstellung von intraepithelialen Gefäßschlingen Hochrisikoläsionen herausfiltern kann. Hypothese der Studie war, dass es durch die Kombination einer morphologischen (NBI) mit einer funktionellen (HGV) Untersuchung möglich ist, eine präzisere Diagnostik unklarer laryngealer Läsionen herbeizuführen als durch die Anwendung einer Modalität alleine. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden, nach Ausschluss weniger Patienten (n = 3), bei denen eine HGV-Untersuchung aufgrund eines ausgeprägten Würgereizes nicht möglich war, 36 Patienten mit 41 glottischen Läsionen untersucht. Bei 28/41 Läsionen handelte es sich um primäre Läsionen, d.h. ohne laryngeale Pathologie in der Anamnese. Die histopathologische Untersuchung der 41 Läsionen ergab 7 invasive Karzinome, 10 mäßig- bis hochgradige Dysplasien, 8 Papillome und 16 anderweitige benigne Läsionen (Entzündung, Polyp, Narbengewebe Zyste, Hyperkeratose). Bei 34 der 41 Läsionen (83 %) stimmte die nach Durchführung von HGV und NBI geäußerte Verdachtsdiagnose (nicht maligne vs. maligne) mit dem histologischen Ergebnis überein. Betrachtet man primäre und sekundäre Läsionen gemeinsam, so zeigte die HGV alleine eine bessere Spezifität als die Kombination aus HGV und NBI (85,7 % versus 79,4 %) bei gleichbleibend hoher Sensitivität (100 %). Für das NBI alleine ergab sich eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 79,4 %. In der Subgruppe von Patienten mit primären Läsionen übertraf die Kombination aus HGV und NBI den alleinigen Einsatz einer der beiden Methoden (Sensitivität und Spezifität für HGV und NBI in Kombination 100% bzw. 85,7%). Für das NBI lag die Sensitivität bei 100 % und die Spezifität bei 81 %, wohingegen sie bei der HGV bei 100 % bzw. 84,2 % angesiedelt waren. Grundsätzlich war die laryngeale Untersuchung mit beiden Methoden gut durchführbar und lieferte Bilder guter Qualität. Zur Beurteilung der NBI-Bilder und -Videos zogen wir im Rahmen dieser Studie das von Ni et al. 2011 vorgeschlagene Klassifikationssystem heran. In diesem Klassifikationssystem werden die im NBI sichtbaren

Gefäßveränderungen in 5 Typen eingeteilt, wobei die Typen I-IV mit benignen Läsionen und der Typ V (der wiederum in Typ Va-Vc unterteilt ist) mit Dysplasien (Typ Va) und invasiven Karzinomen (Typ Vb und Vc) vergesellschaftet sind. Charakteristisch für Typ V Läsionen ist das Vorhandensein von intraepithelialen Kapillarschlingen [Ni et al. 2011]. Im Rahmen unserer Studie zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen der Klassifikation nach Ni et al. und dem histologischen Ergebnis. 18 der 20 als Typ I-IV eingestuften Läsionen waren benigne Läsionen oder geringgradige Dysplasien. Von den 21 Ni Typ V Läsionen waren 7 invasive Karzinome, 4 hochgradige Dysplasien und 8 Papillome (7 davon wurden aufgrund des typischen klinischen Erscheinungsbildes korrekt als solche klassifiziert). Damit zeigte sich das NBI in Kombination mit der Klassifikation nach Ni et al. geeignet, Risikoläsionen (hochgradige Dysplasien, Karzinome) zu identifizieren. Ein weiteres gängiges Klassifikationssystem für den HNO-Bereich, das zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht vorlag und das von der Europäischen Laryngologischen Gesellschaft vorgeschlagen wurde, unterscheidet zwischen horizontalen (hinweisend auf benigne Läsionen) und vertikalen (potenziell maligne Läsionen) Gefäßveränderungen [Arens et al. 2016]. Abbildung 2 und 3 zeigen beispielhaft Bilder eines Karzinoms und einer benignen Läsion.

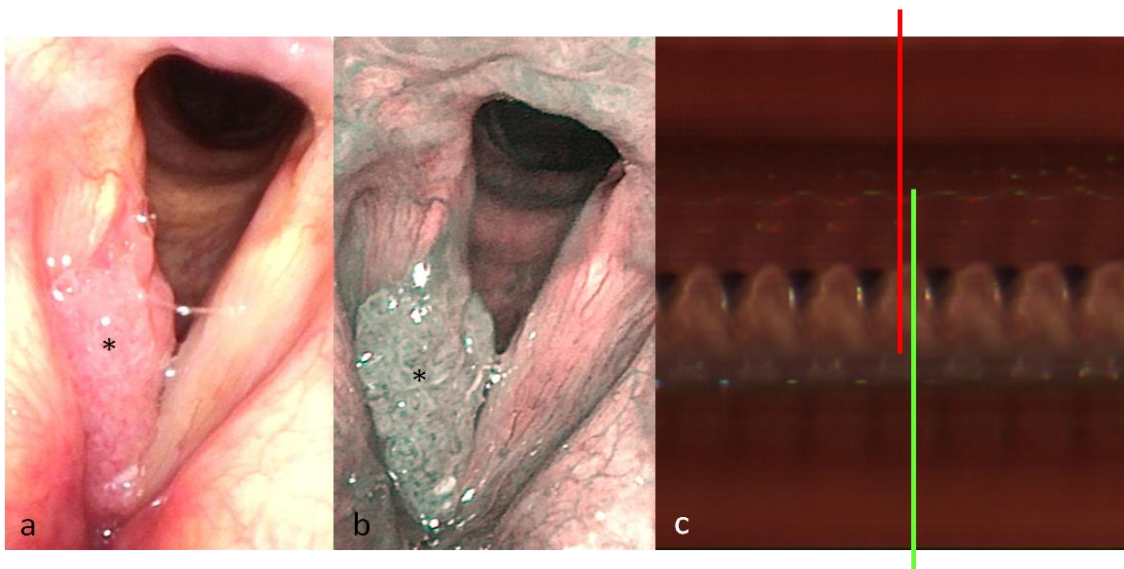


Abbildung 2: Weißlicht- (a), NBI-Bild (b) und Kymogramm (c) eines Patienten/einer Patientin mit einem mikroinvasiven Karzinom (\*) der rechten Stimmlippe. NBI (b): irreguläre Gefäßschlingen Ni et al. Typ Vb. HG (c): betroffene Stimmlippe (rote Linie) erreicht die Mittellinie vor der Gegenseite.

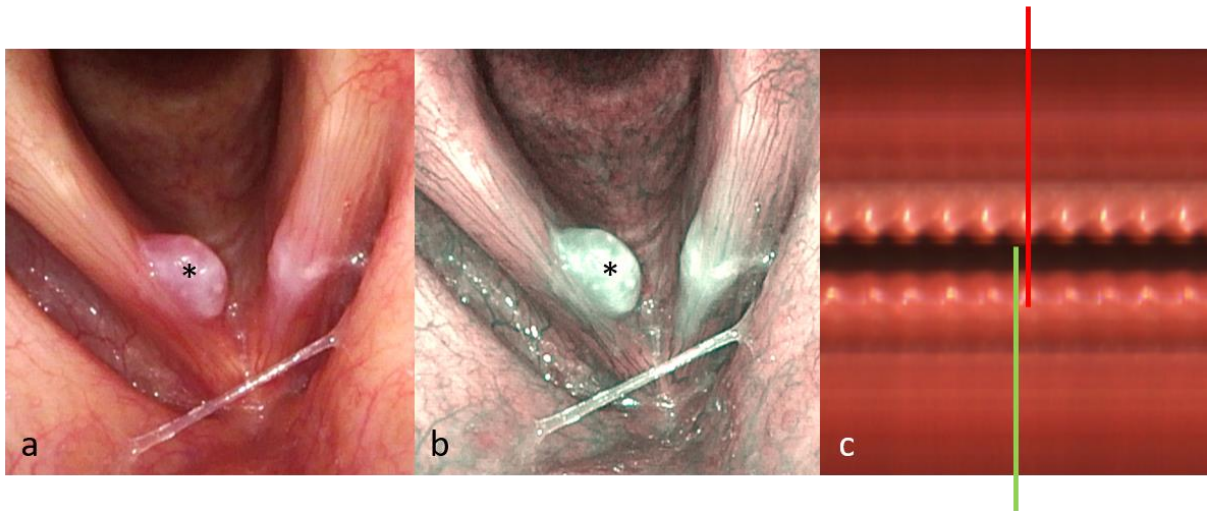


Abbildung 3: Weißlicht- (a), NBI-Bild (b) und Kymogramm (c) eines Patienten/einer Patientin mit einem Stimmlippenpolyp (\*) der rechten Stimmlippe. NBI (b): regulär verlaufende, etwas verdickte Gefäße, Ni et al. Typ II. HGV (c): betroffene Stimmlippe (rote Linie) erreicht die Mittellinie etwas nach der Gegenseite.

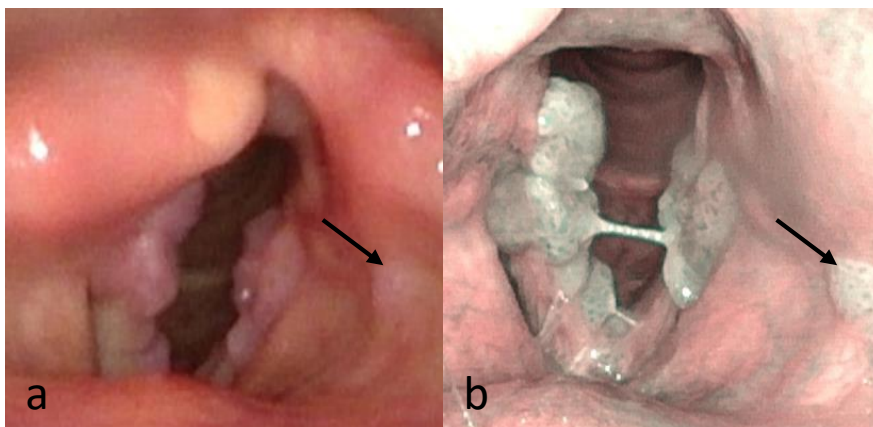
Mittels HGV konnten 7 von 41 Läsionen nicht beurteilt werden. Gründe hierfür waren ein fehlender Glottisspalt während der Phonation oder eine komplett fehlende Stimmlippenschwingung. Retrospektiv betrachtet, wäre es sinnvoll gewesen, eine fehlende Stimmlippenschwingung als Malignitätskriterium zu werten, was so in den vordefinierten Beurteilungskriterien nicht bedacht wurde. Bei 4 benignen bzw. prämaligen Läsionen zeigte sich eine schnellere Schwingung der betroffenen Seite, zum Teil vermutlich aufgrund eines veränderten Schwingungsmusters nach Voroperationen.

Generell waren sekundäre Läsionen aufgrund einer bereits erfolgten Operation mit konsekutiver Narbenbildung sowohl mittels HGV als auch mittels NBI schwierig zu beurteilen, da dies sowohl zu einer Veränderung der Vaskularisierung als auch des Schwingungsverhaltens führen kann. Im Rahmen der Studie zeigte sich eine exzellente Sensitivität bei etwas geringerer Spezifität in der Differenzierung zwischen benignen und prämaligen Läsionen auf der einen und frühinvasiven Karzinomen auf der anderen Seite. Dies mag zumindest zum Teil daran liegen, dass alle Typ V Läsionen nach Ni et al. als suspekt für ein invasives Karzinom eingestuft wurden. Die Erfahrungen aus der Studie weisen darauf hin, dass es künftig sinnvoll wäre Typ V Läsionen mit langsamerer (im Vergleich zur gesunden Gegenseite) oder simultaner Stimmlippenschwingung in der HGV als hochgradige Dysplasie und solche mit schnellerer oder fehlender Stimmlippenschwingung (im Vergleich zur gesunden Gegenseite) als invasives Karzinom zu klassifizieren. Inwiefern diese neue Klassifikation die Sensitivität und Spezifität der



Diagnostik verbessern würde, wäre in einer Folgestudie zu klären. Verglichen zur alleinigen Weißlichtuntersuchung scheinen NBI und HGV, alleinig und in Kombination, eine deutlich höhere Sensitivität (für Weißlicht 51,0-79,0 %) aber geringere Spezifität (für Weißlicht 89,8-100,0 %) aufzuweisen [Ni et al. 2011, Kraft et al. 2016, Piazza et al. 2010].

Wenngleich nicht direkt untersucht, so war es subjektiv im Rahmen der Studie möglich die Oberflächenausdehnung von Läsionen im NBI, verglichen zur Weißlichtuntersuchung besser zu erkennen. Auch fielen kleine Läsionen durch den gesteigerten Kontrast, z.B. bei einer Larynxpapillomatose besser auf (Abbildung 4). Das Potenzial des NBI, deutlich mehr pathologische Läsionen im oberen Luft-Speiseweg zu erkennen als in der Weißlichtendoskopie (sowohl bei primären Läsionen als auch in der Erkennung von Rezidivtumoren), als auch die Fähigkeit Tumorgrenzen klar aufzuzeigen, was eine bessere Kontrolle des Sicherheitsabstandes und eine individuell angepasste endoskopische Therapie erlaubt, wurde bereits von anderen Autoren beschrieben [Piazza et al. 2010]. Die Anwendung des NBI ist mittlerweile in der HNO, aber vor allem auch in der Gastroenterologie weit verbreitet. So hat es auch schon Einzug in Leitlinien gefunden und wird als mögliche Zusatzmethode in der Tumornachsorge von Ösophagus- und Larynxkarzinomen empfohlen [Leitlinienprogramm Onkologie Ösophaguskarzinom 2018, Leitlinienprogramm Onkologie Larynxkarzinom 2019].



*Abbildung 4: Weißlicht- (a) und NBI-Bild (b) eines Patienten/einer Patientin mit Larynxpapillomatose. Das mit Pfeil gekennzeichnete Papillom ist im NBI deutlich besser zu erkennen.*

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich NBI und HGV ergänzen und in der Diagnostik laryngealer Läsionen sehr hilfreich sind. Hierbei kann das NBI als Screening-Methode dienen um Hochrisikoläsionen zu identifizieren. Zukünftig könnte eine computergestützte Analyse von

NBI-Aufnahmen eine objektive Beurteilung von Schleimhautpathologien ermöglichen [Pliske et al. 2016, Mascharak et al. 2018, Esmaeili et al. 2019]. Die HGV hingegen zeigt großes Potenzial Hochrisikoläsionen in Dysplasien und invasive Karzinome zu differenzieren – eine klinisch wichtige Unterscheidung. Hervorzuheben ist vor allem die Tatsache, dass beide Methoden am wachen Patienten angewendet werden können.

ABDULLAH B, RASID NSA, LAZIM NM, **VOLGGER V**, BETZ CS, MOHAMMAD ZW, HASSAN NFHN.  
Ni endoscopic classification for Storz Professional Image Enhancement System (SPIES) endoscopy in the detection of upper aerodigestive tract (UADT) tumours.  
Sci Rep. 2020 Apr 24;10(1):6941. (IF 4.379 (2020))

Die oberflächlichen neoangiogenetischen Gefäßveränderungen bei Schleimhautläsionen im oberen Luft-Speiseweg, können sowohl durch das NBI als auch durch die SPIES-Endoskopie kontrastreicher dargestellt werden. Nachdem es bereits etliche Studien zum nachgewiesenen Nutzen des NBI in der Detektion von Karzinomen im HNO-Trakt gibt [Piazza et al. 2010, Volgger et al. 2017, Ni et al. 2011], wurde im Rahmen dieser Studie systematisch untersucht, ob auch die SPIES-Endoskopie der Weißlichtendoskopie überlegen ist und einer optischen Biopsie nahekommt. 59 Patienten mit abklärungswürdigen Läsionen im oberen Luft-Speiseweg wurden vor einer diagnostischen Probeentnahme (im Wachzustand oder in Vollnarkose im Rahmen einer Panendoskopie) anschließend an die Weißlichtendoskopie auch mit der SPIES-Endoskopie untersucht. Patienten mit einer Historie eines Malignoms im oberen Luft-Speiseweg wurden nicht eingeschlossen. Die Läsionen befanden sich im Larynx (n = 19), in der Nasenhaupthöhle (n = 17), im Nasopharynx (n = 11), in der Mundhöhle (n = 9) und im Oropharynx (n = 3). Die nach der Weißlichtuntersuchung und SPIES-Endoskopie erstellten Verdachtsdiagnosen wurden mit den histopathologischen Ergebnissen verglichen. Histopathologisch handelte es sich um 19 maligne und 40 nicht-maligne (39 benigne Läsionen, 1 hochgradige Dysplasie) Läsionen. Mittels NBI wurden 39 der 40 nicht-malignen (97,5 %) und 18 der 19 malignen Läsionen (94,7 %) richtig erkannt. Im Gegensatz dazu war es mit der Weißlichtendoskopie alleine lediglich möglich 31 der 40 nicht-malignen (77,5 %) und 16 der 19 malignen Läsionen (84,2 %) richtig zuzuordnen. Daraus ergibt sich eine moderate Übereinstimmung zwischen Weißlichtendoskopie und

Histopathologie ( $\kappa=0,592$ ) und eine exzellente Übereinstimmung zwischen SPIES-Endoskopie (in Verbindung mit der Klassifikation nach Ni et al.) und Histopathologie ( $\kappa=0,927$ ) [Ni et al. 2011]. Insgesamt scheinen die hier präsentierten Ergebnisse hinsichtlich Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen gut vergleichbar zu Berichten in der Differenzierung von Schleimhautläsionen des oberen Luft-Speiseweges mit NBI. In einer großen Studie an 248 Patienten mit pharyngealen und laryngealen Läsionen konnten mittels NBI (in Kombination mit der Klassifikation nach Ni et al.) benigne von malignen Befunden mit einer Sensitivität von 97,4 % und einer Spezifität von 84,6 % differenziert werden [Bertino et al. 2015].

Den Ergebnissen dieser Studie zufolge ist die Klassifikation nach Ni et al. auch für die Beurteilung von Schleimhautläsionen im oberen Luft-Speiseweg mittels SPIES-Endoskopie geeignet [Ni et al. 2011]. Wie bereits zuvor erwähnt, hat auch die Europäische Laryngologische Gesellschaft ein Klassifikationssystem für die Beurteilung von Läsionen im oberen Aerodigestivtrakt mittels NBI vorgeschlagen [Arens et al. 2016]. Ob sich dieses ebenfalls für die SPIES-Endoskopie eignet wurde bisher nicht untersucht.

Zusammenfassend erscheint die SPIES-Endoskopie, ähnlich dem NBI, äußerst hilfreich in der Detektion und Differenzierung von Läsionen im oberen Luft-Speiseweg. Zudem ist sie einfach in der Anwendung und zum Teil rasch verfügbar, da das SPIES in neuere klinisch im Einsatz befindliche Storz-Kamerasysteme integriert ist. Weitere Studien sind nötig, um den Nutzen für den klinischen Alltag zu klären.

### 3. Optische Diagnostik zur Früherkennung von Mikrozirkulationsstörungen

#### 3.1. Wissenschaftlicher Hintergrund und Zielsetzung

Die Beurteilung der Mikrozirkulation von Gewebe ist sowohl für die Detektion von Tumoren als auch für die Charakterisierung von Wunden von hohem Interesse, da sie jeweils mit einer Veränderung verschiedener Gewebeparameter, z.B. einer Veränderung des Hämoglobingehaltes, einhergehen. Beim Hyperspectral Imaging (HSI) wird Licht aus dem sichtbaren und Nah-Infrarotbereich zur Beleuchtung des Gewebes genutzt. Verschiedene Gewebekomponenten (z.B. Hämoglobin, Wasser) und deren metabolische Veränderungen aufgrund von Erkrankungen bewirken eine Änderung der gewebeeigenen Absorptions- und Remissionscharakteristika [Backman et al. 2000]. Daher scheint es möglich, biologisches Gewebe über die Messung von Remissionsspektren zu identifizieren und zu klassifizieren [Pierce et al. 2012]. Da das HSI spektrale Informationen zu Hämoglobin-, Wasser- und Sauerstoffgehalt des Gewebes liefern kann, könnte es sich auch im Perfusionsmonitoring eignen. Erste Ergebnisse zum postoperativen Monitoring von Lappenplastiken mittels HSI sind vielversprechend [Thiem et al. 2021].

#### 3.2. Eigene wissenschaftliche Arbeiten

LINEK M, FELICIO-BRIEGEL A, FREYMÜLLER C, RÜHM A, ENGLHARD AS, SROKA R, **VOLGGER V.**

Evaluation of Hyperspectral Imaging to quantify perfusion changes during the modified Allen test.

Lasers Surg Med. 2022 Feb;54(2):245-255. (IF 4.025 (2020))

In der rekonstruktiven Kopf-Hals-Chirurgie spielt das Radialislappentransplantat zur Deckung größerer Gewebedefekte eine wichtige Rolle. Der modifizierte Allen-Test gilt nach wie vor als Standard zur Beurteilung des Arcus palmaris superficialis [Fuhrmann et al. 1992], wengleich etliche Autoren eine objektive Methode, vor Entnahme der Arteria radialis oder eines Radialislappentransplantates, fordern [Gokhroo et al. 2016, Habib et al. 2012, Hoffmann et al. 2020]. Bei Patienten mit pathologischem modifizierten Allen-Test werden standardmäßig Doppler und/oder Duplex-Ultraschall eingesetzt, die eine direkte Visualisierung von Arteria

radialis und Arteria ulnaris erlauben [Abdullakutty et al. 2017, Abu-Omar et al. 2004, Yadava et al. 2015]. Aber auch die Pulsoxymetrie wurde schon verwendet [Johnson et al. 1998]. Für alle genannten Methoden fehlen Norm- und klare Grenzwerte, um zwischen physiologischer und pathologischer Perfusion zu unterscheiden [Habib et al. 2012]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde an 20 gesunden Probanden sowohl ein Okklusionstest am Oberarm als auch ein modifizierter Allen-Test an der nicht dominanten Hand durchgeführt und mittels HSI dokumentiert. Es galt zu prüfen, ob die Methode grundsätzlich geeignet ist, erwartete Perfusionsveränderungen aufzuzeigen und deren Ausmaß festzustellen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung belegen, dass die Veränderungen des Sauerstoffgehaltes (StO<sub>2</sub>), sowie des Hämoglobingehaltes in oberflächlichen (THI) als auch in tieferen Schichten (NIR) den physiologisch zu erwartenden Veränderungen während des modifizierten Allen-Tests entsprachen. In Abbildung 5 ist exemplarisch die Veränderung während des modifizierten Allen-Tests in Falsch-Farbendarstellung für die unterschiedlichen Indices dargestellt. Der Wassergehalt (TWI) verhielt sich, sowohl während des Okklusionstests als auch während des modifizierten Allen-Tests, entgegen der Erwartungen. Dies mag eventuell an der zeitlich begrenzten Okklusion liegen, sodass der TWI-Index sich nicht eignet, um den Wassergehalt im Rahmen dieser Studie zu beurteilen. Alternativ muss überlegt werden, ob die von der verwendeten Software verwendeten spektralen Bereiche zur Beurteilung des TWI-Index (880–900 nm und 955–980 nm) anfällig für externe Einflüsse sind. Die auf Basis der detektierten Spektren ermittelten Indices THI, StO<sub>2</sub> und NIR zeigten eindeutige Hinweise für eine objektive Beurteilung der Perfusionsänderungen während des modifizierten Allen-Tests. Daher scheint die innovative Methode geeignet, ergänzend zum klinischen modifizierten Allen-Test die Integrität des Arcus palmaris superficialis vor einer Entnahme der Arteria radialis oder eines Radialislappentransplantates zu beurteilen.

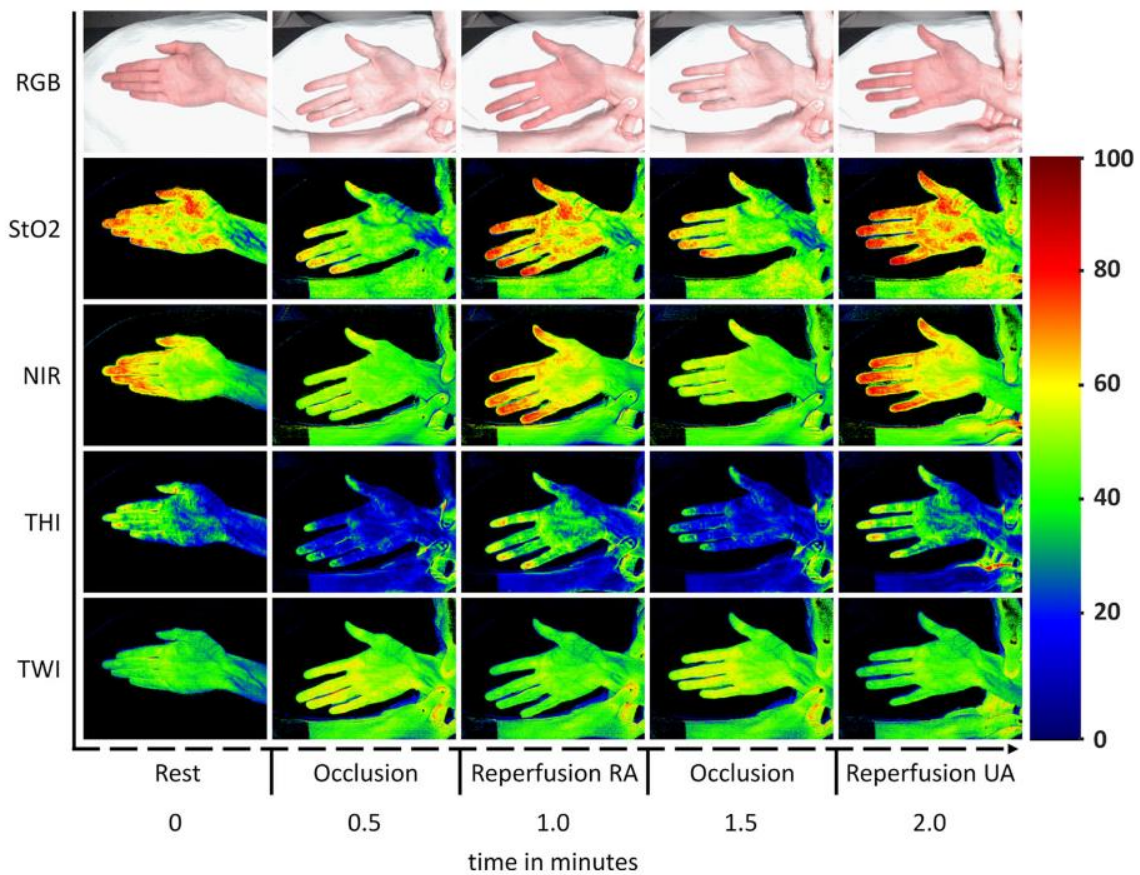


Abbildung 5: Beispiel eines modifizierten Allen-Tests eines gesunden Probanden. Die Spalten entsprechen den verschiedenen Aufnahmezeitpunkten. Die erste Zeile zeigt die Rot-Grün-Blau (RGB)-Bilder. In den folgenden Zeilen finden sich die Falschfarbenbilder der verschiedenen Gewebeparameter [Lineket al. 2021].

Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sich das HSI im Bereich 500-900 nm zum Perfusionsmonitoring eignet. Somit ergibt sich potenziell die Möglichkeit in der postoperativen Überwachung von Lappenplastiken Perfusionsstörungen (venöse Stauung, arterielle Minderperfusion) objektiv und frühzeitig zu detektieren. Sowohl beim modifizierten Allen-Test als auch beim postoperativen Lappenmonitoring könnte das HSI die Routinediagnostik sinnvoll ergänzen.

## **4. Optische Diagnostik zur Früherkennung von entzündlichen Erkrankungen und strukturellen Veränderungen**

### **4.1. Wissenschaftlicher Hintergrund und Zielsetzung**

Entzündliche Erkrankungen standen bisher nicht im Fokus optischer Diagnostik im Kopf-Hals-Bereich und es gibt nur einzelne Berichte zum Einsatz verschiedener Methoden bei unterschiedlichen Fragestellungen. Hier sollte zukünftig evaluiert werden, wo ein Einsatz welcher Methode sinnvoll ist. Beispielhaft zu nennen ist der Einsatz der OCT zur Detektion von Cholesteatomen und deren Differenzierung zu einer Otitis media chronica mesotympanalis. Hier scheint es mittels OCT möglich zu sein, schon kleinste Anteile von Keratin zu erkennen und damit die Diagnose eines Cholesteatoms herbeizuführen [Djalilian et al. 2010]. Ob die OCT dem Auge des erfahrenen Ohroperateurs überlegen ist, bleibt abzuwarten. Zudem gibt es Berichte vom Einsatz des NBI bei endonasalen Pathologien. Neben der Detektion von malignen Veränderungen, auf die in diesem Abschnitt nicht weiter eingegangen werden soll, wurde z.B. das Ausmaß des mukosalen Ödems an der mittleren Nasenmuschel, wie es bei Patienten mit Aeroallergenen regelmäßig vorkommt, untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass sich das NBI eignet, entsprechende Ödeme aufzuspüren [Wong et al. 2018].

Neben der Detektion von entzündlichen Veränderungen kann die OCT auch zur Abstandsmessung genutzt werden, und somit strukturelle Veränderungen im oberen Luft-Speiseweg aufzeigen. So wurden beispielsweise Kinder vor und nach einer Adenotonsillektomie mittels OCT untersucht und aus den Rohdaten 3-D-Rekonstruktionen des Luftweges erstellt [Kimbell et al. 2018]. Potenziell könnte damit sowohl die Patientenselektion für bestimmte Fragestellungen verbessert als auch der Therapieerfolg überwacht werden. Ein potenzielles Einsatzfeld könnte hier die Somnochirurgie sein. Ein weiteres mittels Long-Range-OCT adressiertes Problem ist die Nasenatmungsbehinderung bedingt durch Nasenklappenstenosen. Auch hier scheint die OCT geeignet, sowohl statische als auch dynamische Obstruktionen zu erkennen [Englhard et al. 2016, Englhard et al. 2018].

Im vorliegenden Habilitationsprojekt wurde die OCT zur Untersuchung der Subglottis eingesetzt. Hierbei sollte die Frage geklärt werden, ob frühe Veränderungen, die die Ausbildung einer subglottischen Stenose zur Folge haben könnten, mittels OCT detektiert werden können.

## 4.2. Eigene wissenschaftliche Arbeiten

KANG D, WANG A, **VOLGGER V**, CHEN Z, WONG BJ.

Spatiotemporal correlation of optical coherence tomography in-vivo images of rabbit airway for the diagnosis of edema.

J Biomed Opt. 2015 Jul 1;20(7):76015. (IF 2.556)

**VOLGGER V**, SHARMA GK, JING J, PEAKS YSA, CHIN LOY A, LAZAROW F, WANG A, QU Y, SU E, CHEN Z, AHUJA GS, WONG BJ.

Long-range Fourier domain optical coherence tomography of the pediatric subglottis.

Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015 Feb;79(2):119-26 (IF 1.125)

Subglottische Stenosen sind eine Herausforderung für den HNO-Arzt. Eine der häufigsten Ursachen für die Entstehung ist die Langzeitintubation [Choi et al. 2000, Lorenz 2003]. Die Inzidenz der erworbenen subglottischen Stenose im Setting von neonatologischen Intensivstationen wird mit 0,24-3,0% angegeben [Holinger et al. 1976, Choi et al. 2000, Walner et al. 2001]. Häufig werden Stenosen erst erkannt, wenn sie bereits fortgeschritten und dann auch nicht mehr reversibel sind. In diesem Stadium sind dann in der Regel mehrere zum Teil komplexe Operationen notwendig, die mit einer erhöhten Morbidität und dem Risiko einer permanenten Dysphonie einhergehen [Clary et al. 1996, Brehm et al. 2009]. Neben der Computertomographie, die fortgeschrittene Stenosen zuverlässig darstellt, ist der bisherige Goldstandard in der Diagnostik die direkte Laryngoskopie mit starrer Tracheoskopie. Eine Methode zum frühen Erkennen von subglottischen Veränderungen, z.B. eines Ödems, bei langzeitintubierten Patienten, wäre also äußerst sinnvoll, um die Ausbildung einer narbigen Stenose zu verhindern. Hierzu gelang es zunächst in einem Tiermodell (Hase) mittels OCT, mechanisch induzierte subglottische Ödeme zu erkennen [Kang et al. 2015]. In der Folge wurden 46 Kinder (2 – 16 Jahre) im Rahmen einer Adenotonsillektomie mittels OCT untersucht. Hierfür wurde eine OCT-Sonde in den liegenden Endotrachealtubus eingeführt und unter Rotation in kontrollierter Geschwindigkeit zurückgezogen. Die OCT-Untersuchung war problemlos durchführbar. Bei 20 der untersuchten Patienten konnten mittels OCT subepitheliale anatomische Strukturen (Stimmbänder, Ringknorpel, Trachealspangen) und der Aufbau des Epithels dargestellt werden (siehe Abbildung 6). Aus den Datensätzen konnten 3D-



Atemwegsmodelle kreiert werden. Auch wenn nicht in allen Fällen qualitativ hochwertige Bilder generiert werden konnten, so sind die Ergebnisse aus den beiden Studien ermutigend und lassen erhoffen, dass die OCT künftig zur Detektion von frühen subglottischen Veränderungen beitragen könnte. Vorteilhaft ist die nicht-invasive hochauflösende Bildgebung durch den liegenden Endotrachealtubus unter fortgesetzter Ventilation, was einen Einsatz auf Intensivstationen erleichtern würde. Die OCT bietet daher Vorteile gegenüber anderweitigen in vivo Methoden zur Darstellung des Atemweges, wie z.B. die starre Endoskopie (Vollnarkose, Extubation nötig). Zudem ist eine hochauflösende ( $\sim 10 \mu\text{m}$ ) Darstellung des epithelialen und subepithelialen Gewebes möglich, was die Detektion von frühen Veränderungen ermöglichen sollte.

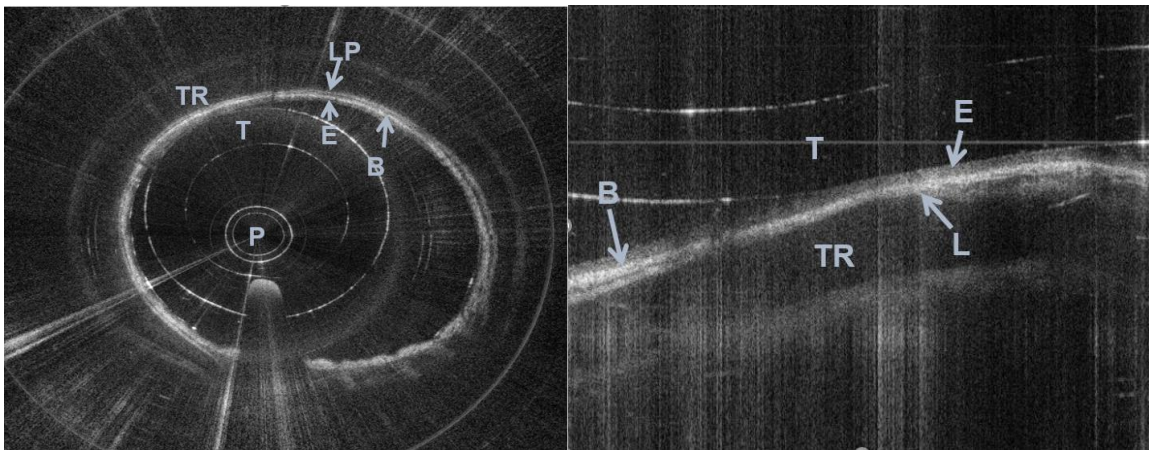


Abbildung 6: Intraoperatives OCT-Bild eines Kindes auf Höhe der Trachea. Links axial, rechts sagittal. TR = Trachealspange, E = Epithel, B = Basalmembran, LP = Lamina propria; T = Endotrachealtubus, P = OCT-Sonde

Im Rahmen dieser Studie wurde erstmalig in vivo mittels OCT die Subglottis von Kindern visualisiert. Epitheliale und subepitheliale Strukturen konnten gut dargestellt werden. Das verwendete OCT-Gerät war ein Prototyp. In Zukunft könnte die OCT, wenn es handlichere, kommerziell erhältliche und für den HNO-Trakt zugelassene Geräte gibt, als Screening-Tool auf Intensivstationen eingesetzt werden. Kommerziell erhältliche Sonden-basierte OCT-Systeme gibt es zum jetzigen Zeitpunkt bereits für die Bildgebung von Koronararterien. Bei einer OCT-Bildgebung der Subglottis bei intubierten Patienten könnten frühe Veränderungen, z.B. Ulzerationen oder Ödeme möglicherweise rechtzeitig erkannt werden und somit der Ausbildung einer irreversiblen narbigen Stenose vorgebeugt werden.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen des vorliegenden Habilitationsprojektes konnte aufgezeigt werden, dass mithilfe der optischen Diagnostik dem Begriff „optische Biopsie“ nahegerückt wird und es in Zukunft gelingen könnte, Diagnosen ohne eine klassische Gewebebiopsie und anschließende histopathologische Untersuchung zu stellen. Wenngleich immense Fortschritte im Rahmen der optischen Diagnostik für den HNO-Bereich gemacht wurden, so gibt es momentan dennoch keine einzelne Methode, die alle Fragestellungen beantworten kann. Aktuell scheint eine Kombination aus mehreren Methoden, z.B. die Kombination aus NBI und HGTV bei laryngealen Veränderungen im ambulanten Setting oder die Kombination aus OCT und CLE oder konfokaler Mikroskopie intraoperativ am geeignetsten, um die gewünschten Informationen zu erhalten. Zukünftige Bestrebungen liegen in der Weiterentwicklung bestehender Techniken (z.B. Integration der OCT in ein flexibles Endoskop) und in der computergestützten Datenverarbeitung unter Ausnutzung von Deep-Learning und künstlicher Intelligenz. Hierfür ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Anwendern, Wissenschaftlern und der Industrie unumgänglich.

## 6. Literaturverzeichnis

Abdullakutty A, Bajwa MS, Patel S, D'Souza J. Clinical audit and national survey on the assessment of collateral circulation before radial forearm free flap harvest. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45:108–12

Abu-Omar Y, Mussa S, Anastasiadis K, Steel S, Hands L, Taggart DP. Duplex ultrasonography predicts safety of radial artery harvest in the presence of an abnormal Allen test. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:116–9

Arens C, Reussner D, Woenkhaus J, Leunig A, Betz CS, Glanz H. Indirect fluorescence laryngoscopy in the diagnosis of precancerous and cancerous laryngeal lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:621-626

Arens C, Glanz H, Wönckhaus J, Hersemeyer K, Kraft M. Histologic assessment of epithelial thickness in early laryngeal cancer or precursor lesions and its impact on endoscopic imaging. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264(6):645-9

Arens C, Vorwerk U, Just T, Betz CS, Kraft M. Fortschritte der endoskopischen Diagnostik von Dysplasien und Karzinomen des Larynx. *HNO* 2012;60:44–52

Arens C, Piazza C, Andrea M, Dikkers FG, Tjon Pian Gi RE, Voigt-Zimmermann S, Peretti G. Proposal for a descriptive guideline of vascular changes in lesions of the vocal folds by the committee on endoscopic laryngeal imaging of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(5):1207–1214

Backman V, Wallace MB, Perelman LT et al. Detection of preinvasive cancer cells. *Nature* 2000;406:35-36

Bertino G, Cacciola S, Fernandes WB, Fernandes CM, Occhini A, Tinelli C, Benazzo M. Effectiveness of narrow band imaging in the detection of premalignant and malignant lesions of the larynx: validation of a new endoscopic clinical classification. *Head Neck.* 2015;37(2):215–222

Betz CS, Volgger V, Silverman S, Rubinstein M, Kraft M, Arens C, Wong BJ. Clinical optical coherence tomography in head and neck oncology: overview and outlook. *Head Neck Oncol.*,2013;5(3):35

Brehm SB, Weinrich B, Zieser M, Kelchner L, Middendorf J, Elluru R, de Alarcon A. Aerodynamic and acoustic assessment in children following airway reconstruction: an assessment of feasibility. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(7):1019-23

Burns JA, Kim KH, deBoer JF, Anderson RR, Zeitels SM. Polarization-sensitive optical coherence tomography imaging of benign and malignant laryngeal lesions: an in vivo study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145(1):91-9

Choi SS, Zalzal GH. Changing trends in neonatal subglottic stenosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122:61-63

Clary RA, Pengilly A, Bailey M, Jones N, Albert D, Comins J, Appleton J. Analysis of voice outcomes in pediatric patients following surgical procedures for laryngotracheal stenosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;122(11):1189-94

Djalilian HR, Rubinstein M, Wu EC, Naemi K, Zardouz S, Karimi K, Wong BJ. Optical coherence tomography of cholesteatoma. *Otol Neurotol.* 2010;31(6):932-5

Eckel HE, Simo R, Quer M, Odell E et al. European Laryngological Society position paper on laryngeal dysplasia Part II: diagnosis, treatment, and follow-up. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(6):1723-1732

Englhard AS, Wiedmann M, Ledderose GJ et al. Imaging of the internal nasal valve using long-range Fourier domain optical coherence tomography. *Laryngoscope.* 2016;126(3):E97-E102

Englhard AS, Wiedmann M, Ledderose GJ et al. In vivo imaging of the internal nasal valve during different conditions using optical coherence tomography. *Laryngoscope.* 2018;128(3):E105-E110

Esmaili N, Illanes A, Boese A, Davaris N, Arens C, Friebe M. Novel automated vessel pattern characterization of larynx contact endoscopic video images. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2019;14(10):1751-1761

Fiorella R, Di Nicola V, Resta L. Epidemiological and clinical relief on hyperplastic lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997;527:77-81

Fostiropoulos K, Arens C, Betz C, Kraft M. Nichtinvasive Bildgebung mittels Autofluoreszenzendoskopie: Stellenwert bei der Früherfassung des Kehlkopfkarzinoms [Noninvasive imaging using autofluorescence endoscopy: Value for the early detection of laryngeal cancer]. *HNO.* 2016;64(1):13-8

Fuhrman TM, Pippin WD, Talmage LA, Reilley TE. Evaluation of collateral circulation of the hand. *J Clin Monit.* 1992;8:28–32

Gokhroo R, Bisht D, Gupta S, Kishor K, Ranwa B. palmary arch anatomy: Ajmer Working Group classification. *Vascular.* 2016;24: 31–6

Goncalves M, Iro H, Dittberner A, Agaimy A, Bohr C. Value of confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of vocal cord lesions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21:3990-3997

Habib J, Baetz L, Satiani B. Assessment of collateral circulation to the hand prior to radial artery harvest. *Vasc Med.* 2012;17: 352–61

Haxel BR, Goetz M, Kiesslich R, Gosepath J. Confocal endomicroscopy: a novel application for imaging of oral and oropharyngeal mucosa in human. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:443–448

Hoffman RD, Danos DM, Lin SJ, Lau FH, Kim PS. Prevalence of accessory branches and other anatomical variations in the radial artery encountered during radial forearm flap harvest: a systematic review and meta-analysis. *J Reconstr Microsurg.* 2020;36(9):651–9

Holinger PH, Kutnick SL, Schild JA, Holinger LD. Subglottic stenosis in infants and children. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1976;85(5 Pt.1):591-9

Johnson WH, 3rd, Cromartie RS, 3rd, Arrants JE, Wuamett JD, Holt JB. Simplified method for candidate selection for radial artery harvesting. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:1167

Just T, Lankenau E, Huttmann G, Pau HW. Intra-operative application of optical coherence tomography with an operating microscope. *J Laryngol Otol* 2009;123:1027–1030

Just T, Lankenau E, Prall F, Huttmann G, Pau HW, Sommer K. Optical coherence tomography allows for the reliable identification of laryngeal epithelial dysplasia and for precise biopsy: A

clinicopathological study of 61 patients undergoing microlaryngoscopy. *Laryngoscope* 2010;120:1964–1970

Just T, Pau HW. Intra-operative application of confocal endomicroscopy using a rigid endoscope. *J Laryngol Otol.* 2013;127(6):599-604

Kimbell JS, Basu S, Garcia GJM et al. Upper airway reconstruction using long-range optical coherence tomography: Effects of airway curvature on airflow resistance. *Lasers Surg Med.* 2019;51(2):150-160

Kang D, Wang A, Volgger V, Chen Z, Wong BJ. Spatiotemporal correlation of optical coherence tomography in-vivo images of rabbit airway for the diagnosis of edema. *J Biomed Opt.* 2015;20(7):76015

Kraft M, Luerssen K, Lubatschowski H, Glanz H, Arens C. Technique of optical coherence tomography of the larynx during microlaryngoscopy. *Laryngoscope* 2007;117:950–952

Kraft M, Glanz H, von Gerlach S, Wisweh H, Lubatschowski H, Arens C. Clinical value of optical coherence tomography in laryngology. *Head Neck.* 2008;30:1628-35

Kraft M, Fostiropoulos K, Gurtler N, Arnoux A, Davaris N, Arens C. Value of narrow band imaging in the early diagnosis of laryngeal cancer. *Head Neck.* 2016;38(1):15–20

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 2.0, 2018, AWMF Registernummer: 021/023OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms, Langversion 1.1, 2019, AWMF-Registernummer: 017/076OL, <http://www.leitlinienprogrammmonkologie.de/leitlinien/larynxkarzinom/>

Lin YC, Wang WH, Lee KF, Tsai WC, Weng HH. Value of narrow band imaging endoscopy in early mucosal head and neck cancer. *Head Neck.* 2012;34(11):1574-9

Lohscheller J, Eysholdt U, Toy H, Dollinger M. Phonovibrography: mapping high-speed movies of vocal fold vibrations into 2-D diagrams for visualizing and analyzing the underlying laryngeal

dynamics. *IEEE Trans Med Imaging*. 2008;27(3):300-9

Lorenz RR. Adult laryngotracheal stenosis: etiology and surgical management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11:467-472

Mascharak S, Baird BJ, Holsinger FC. Detecting oropharyngeal carcinoma using multispectral, narrow-band imaging and machine learning. *Laryngoscope*. 2018;128(11):2514-2520

Nathan CA, Kaskas NM, Ma X, Chaudhery S et al. Confocal laser endomicroscopy in the detection of head and neck precancerous lesions. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151(1):73-80

National Cancer Institute (2021) SEER Cancer statistics Review 1975-2017. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>; Zugegriffen: 25.11.2021

Ni XG, He S, Xu ZG et al. Endoscopic diagnosis of laryngeal cancer and precancerous lesions by narrow band imaging. *J Laryngol Otol* 2011;125(3):288–296

Nonaka S, Saito Y, Oda I, Koza T, Saito D. Narrow-band imaging endoscopy with magnification is useful for detecting metachronous superficial pharyngeal cancer in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb;25(2):264-9

Petruzzi M, Lucchese A, Nardi GM, Lauritano D, Favia G, Serpico R, Grassi FR. Evaluation of autofluorescence and toluidine blue in the differentiation of oral dysplastic and neoplastic lesions from non dysplastic and neoplastic lesions: a cross-sectional study. *J Biomed Opt*. 2014;19(7):76003

Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, Del Bon F, Nicolai P, Peretti G. Narrow band imaging and high definition television in the assessment of laryngeal cancer: a prospective study on 279 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267(3):409–414

Piazza C, Cocco D, Del Bon F et al. Narrow band imaging and high definition television in evaluation of oral and oropharyngeal squamous cell cancer: a prospective study. *Oral Oncol*. 2010;46(4):307-10

Piazza C, Cocco D, Del Bon F, Mangili S, Nicolai P, Peretti G. Narrow band imaging and high definition television in the endoscopic evaluation of upper aero-digestive tract cancer. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2011;31(2):70-5

Pierce MC, Schwarz RA, Bhattar VS et al. Accuracy of in vivo multimodal optical imaging for detection of oral neoplasia. *Cancer Prev. Res (Phila)* 2012;5:801-809

Pliske G, Voigt-Zimmermann S, Glaßer S, Arens C. Objective quantification of the vocal fold vascular pattern: comparison of narrow band imaging and white light endoscopy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(9):2599-605

Pogorzelski B, Hanenkamp U, Goetz M, Kiesslich R, Gosepath J. Systematic intraoperative application of confocal endomicroscopy for early detection and resection of squamous cell carcinoma of the head and neck: a preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138:404-411

Rohde M, A. M. Grontved AM, A. Krogdahl A, Godballe C. Aggressive elimination of precancerous lesions of the vocal cords to avoid risk of cancer. *Dan Med J.* 2012;59(5):A4399

Sharma GK, Chin Loy A, Su E, Jing J, Chen Z, Wong BJ, Verma S. Quantitative Evaluation of Adult Subglottic Stenosis Using Intraoperative Long-range Optical Coherence Tomography. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016;125(10):815-22

Sharma GK, Chen LY, Chou L et al. Surface kinematic and depth-resolved analysis of human vocal folds in vivo during phonation using optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2021;26(8):086005

Sievert M, Oetter N, Aubreville M et al. Feasibility of intraoperative assessment of safe surgical margins during laryngectomy with confocal laser endomicroscopy: A pilot study. *Auris Nasus Larynx.* 2021;48(4):764-769

Staníková L, Šatanková J, Kučová H, Walderová R, Zeleník K, Komínek P. The role of narrow-band imaging (NBI) endoscopy in optical biopsy of vocal cord leukoplakia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(1):355-359

Staníková L, Walderová R, Jančatová D, Formánek M, Zeleník K, Komínek P. Comparison of narrow band imaging and the Storz Professional Image Enhancement System for detection of laryngeal and hypopharyngeal pathologies. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(7):1819-1825

Thiem DGE, Frick RW, Goetze E, Gielisch M, Al-Nawas B, Kämmerer PW. Hyperspectral analysis for perioperative perfusion monitoring-a clinical feasibility study on free and pedicled flaps. *Clin Oral Investig* 2021;25(3):933-94.5



Thong PS, Olivo M, Kho KW, Zheng W, Mancer K, Harris M, Soo KC. Laser confocal endomicroscopy as a novel technique for fluorescence diagnostic imaging of the oral cavity. *J Biomed Opt* 2007;12:014007

Thong PS, Tandjung SS, Movania MM et al. Toward real-time virtual biopsy of oral lesions using confocal laser endomicroscopy interfaced with embedded computing. *J Biomed Opt* 2012;17:056009

Unger J, Hecker DJ, Kunduk M, Schuster M, Schick B, Lohscheller J. Quantifying Spatiotemporal Properties of Vocal Fold Dynamics Based on a Multiscale Analysis of Phonovibrograms. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2014;61(9):2422–2433

Unger J, Lohscheller J, Reiter M, Eder K, Betz CS, Schuster M. A noninvasive procedure for early-stage discrimination of malignant and precancerous vocal fold lesions based on laryngeal dynamics analysis. *Cancer Res*. 2015;75(1):31-9

Vokes DE, Jackson R, Guo S, et al. Optical coherence tomography-enhanced microlaryngoscopy: Preliminary report of a noncontact optical coherence tomography system integrated with a surgical microscope. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008;117:538–547

Volgger V, Conderman C, Betz CS. Confocal laser endomicroscopy in head and neck cancer: steps forward? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;21(2):164-70

Volgger V, Stepp H, Ihrler S et al. Evaluation of optical coherence tomography to discriminate lesions of the upper aerodigestive tract. *Head Neck*. 2013;35(11):1558-66

Walner DL, Loewen MS, Kimura RE. Neonatal subglottic stenosis - incidence and trends. *Laryngoscope*. 2001;111(1):48-51

Wilder-Smith P, Lee K, Guo S, Zhang J, Osann K, Chen Z, Messadi D. In vivo diagnosis of oral dysplasia and malignancy using optical coherence tomography: preliminary studies in 50 patients. *Lasers Surg Med* 2009;41(5):353-357

Wong BJ, Jackson RP, Guo S et al. In vivo optical coherence tomography of the human larynx: Normative and benign pathology in 82 patients. *Laryngoscope* 2005;115:1904–1911

Wong E, Hamizan AW, Alvarado R, Orgain CA, Kalish L, Sacks R, Harvey RJ. Utility of narrow band imaging in the diagnosis of middle turbinate head edema. *Am J Otolaryngol.* 2018;39(5):570-574

Yadava OP, Dinda AK, Mohanty BK, Mishra R, Ahlawat V, Kundu A. Is radial artery Doppler scanning mandatory for use as coronary bypass conduit? *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2015;23:822–7

## 7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die mich auf meinem bisherigen akademischen Weg begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Martin Canis, der als Klinikdirektor die Geschäftsführung des Fachmentorats übernommen hat, für die stete Unterstützung und das wohlwollende Interesse an meiner wissenschaftlichen Arbeit.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Alexander Berghaus, unter dessen Klinikleitung ein Großteil meiner Forschungsprojekte entstanden ist, für die hervorragende klinische Ausbildung und die wissenschaftliche Förderung.

Ein großes Dankeschön auch an meine Fachmentoren, Herrn Prof. Ronald Sroka, Leiter des Laser-Forschungslabors, für die wissenschaftliche Unterstützung und für physikalische Erläuterungen bereits seit meiner Dissertation, und Herrn Prof. Dr. med. Christoph Reichel, für die Unterstützung auf meinem Weg zur Habilitation und die tolle klinische Zusammenarbeit in den letzten Jahren.

Größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Christian Betz, Direktor der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf, der seine Begeisterung für die optische Diagnostik auf mich übertragen hat, mich beginnend im Rahmen meiner Doktorarbeit das wissenschaftliche Denken und Arbeiten gelehrt hat und meinen wissenschaftlichen Werdegang maßgebend geprägt hat. Er ist mir darüber hinaus ein wichtiger Mentor in meinem klinischen Werdegang.

Für die stets konstruktive und schöne Zusammenarbeit bei gemeinsamen Forschungsprojekten möchte ich mich bei meiner Kollegin Dr. med. Anna Enghard bedanken. Des Weiteren möchte ich all meinen Kolleginnen und Kollegen der HNO-Klinik für ihre kollegiale Zusammenarbeit und das freundliche Miteinander danken, sodass ich meiner Arbeit weiter mit großer Freude nachgehe.

Insbesondere gebührt mein Dank meinem lieben Ehemann für sein Verständnis, sowie meinen Eltern, auf deren geduldige Unterstützung ich immer zählen konnte.

## 8. Schriftenverzeichnis mit zugrundeliegenden Originalarbeiten

Die für die kumulative Habilitationsleistung herangezogenen Publikationen sind an den Seitenrändern markiert.

### Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

1. LINEK M, FELICIO-BRIEGEL A, FREYMÜLLER C, RÜHM A, ENGLHARD AS, SROKA R, **VOLGGER V**.  
Evaluation of Hyperspectral Imaging to quantify perfusion changes during the modified Allen test.  
Lasers Surg Med. 2022 Feb;54(2):245-255. (IF 4.025 (2020))
2. **VOLGGER V**, SCHIEßLER IT, MÜLLER J, SCHRÖTZLMAIR F, POLLOTZEK M, HEMPELJM.  
Audiological results and subjective benefit of an active transcutaneous bone - conduction device in patients with congenital aural atresia.  
Eur Arch Otorhinolaryngol 2021. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06938-8> (IF 1.809 (2019))
3. **VOLGGER V**, LOUZA J, GELLRICH D, EDER K, GRÖGER M.  
Value of Component Resolved Diagnostics to Aspergillus fumigatus in Patients with Upper Airway Complaints.  
Int Arch Allergy Immunol. 2021;182(2):120-130. (IF 2.917 (2019))
4. **VOLGGER V**, LINDESKOG G, KRAUSE E, SCHRÖTZLMAIR F.  
Identification of risk factors for residual cholesteatoma in children and adults: a retrospective study on 110 cases of revision surgery.  
Braz J Otorhinolaryngol. Braz J Otorhinolaryngol. 2020 Mar-Apr;86(2):201-208. (IF 1.603)
5. **VOLGGER V**, FELICIO A, LOHSCHELLER J, ENGLHARD AS, AL-MUZAINI H, BETZ CS, SCHUSTER ME.  
Evaluation of the combined use of narrow band imaging and high-speed imaging to discriminate laryngeal lesions.  
Lasers Surg Med. 2017 Aug;49(6):609-618. (IF 2.726)
6. **VOLGGER V**, GIRSCHICK S, IHRLER S, ENGLHARD AS, STEPPH, BETZ CS.  
Evaluation of confocal laser endomicroscopy as an aid to differentiate primary flat lesions of the larynx: A prospective clinical study.  
Head Neck. 2016 Apr;38 Suppl 1:E1695-704. (IF 3.376)
7. **VOLGGER V\***, SHARMA GK\*, JING J, PEAKS YSA, CHIN LOY A, LAZAROW F, WANG A, QU Y, SU E, CHEN Z, AHUJA GS, WONG BJ.

Long-range Fourier domain optical coherence tomography of the pediatric subglottis.

Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015 Feb;79(2):119-26 (IF 1.125)

8. **VOLGGER V**, STEPP H, IHRLER S, KRAFT M, LEUNIG A, PATEL PM, SUSARLA M, JACKSON K, BETZ CS.

Evaluation of Optical Coherence Tomography to discriminate lesions of the upper aerodigestive tract.

Head Neck. 2013; 35(11):1558-66 (IF 3.197)

\*Autoren mit gleichem Beitrag

### Originalarbeiten als Co-Autor

1. SHARAF K, GRUENINGER I, HILPERT A, POLTERAUER D, **VOLGGER V**, MANZ K, CANIS M, HEMPEL JM, MÜLLER J. Stapes and Stapes Revision Surgery: Preoperative Air-Bone Gap Is a Prognostic Marker. Otol Neurotol. 2021 Aug 1;42(7):985-993. (IF 1.712 (2019))
2. ABDULLAH B, RASID NSA, LAZIM NM, **VOLGGER V**, BETZ CS, MOHAMMAD ZW, HASSAN NFHN. Ni endoscopic classification for Storz Professional Image Enhancement System (SPIES) endoscopy in the detection of upper aerodigestive tract (UADT) tumours. Sci Rep. 2020 Apr 24;10(1):6941. (IF 4.379 (2020))
3. ENGLHARD AS, **VOLGGER V**, LEUNIGA A, MESSMER CS, LEDDEROSE GJ. Spontaneous nasal cerebrospinal fluid leaks: management of 24 patients over 11 years. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018 Oct;275(10):2487-2494. (IF 1.75)
4. ENGLHARD AS, WIEDMANN M, LEDDEROSE GJ, LEMIEUX B, BADRAN A, JING JC, CHEN Z, **VOLGGER V**, WONG BJF. In vivo imaging of the internal nasal valve during different conditions using optical coherence tomography. Laryngoscope. 2018 Mar;128(3):E105-E110. (IF 2.442)
5. ENGLHARD AS, PALARAS A, **VOLGGER V**, STEPP H, MACK B, LIBL D, GIRES O, BETZ CS. Confocal laser endomicroscopy in head and neck malignancies using FITC-labelled EpCAM- and EGF-R-antibodies in cell lines and tumor biopsies. J Biophotonics. 2017 Oct;10(10):1365-1376. (IF 3.768)
6. ENGLHARD AS, BETZ T, **VOLGGER V**, LANKENAU E, LEDDEROSE GJ, STEPP H, HOMANN C, BETZ CS. Intraoperative assessment of laryngeal pathologies with optical coherence tomography integrated into a surgical microscope. Lasers Surg Med. 2017 Jul;49(5):490-497. (IF 2.726)

7. FOULADA, **VOLGGER V**, WONG B.  
Lateral Crural Tensioning for Refinement of the Nasal Tip and Increasing Alar Stability: A Case Series.  
Facial Plast Surg. 2017 Jun;33(3):316-323. (IF 0.813)
8. KANG D, WANG A, **VOLGGER V**, CHEN Z, WONG BJ.  
Spatiotemporal correlation of optical coherence tomography in-vivo images of rabbit airway for the diagnosis of edema.  
J Biomed Opt. 2015 Jul 1;20(7):76015. (IF 2.556)

### Kasuistiken/Case reports

1. **VOLGGER V**, GÜRKOVR.  
Akutes vestibuläres Syndrom nach Kleinhirnininfarkt. Fallbericht und Literaturrecherche.  
HNO. 2017 Nov;65(11):933-936. (IF 0.893)
2. **VOLGGER V**, GÜRKOVR.  
Acute vestibular syndrome in cerebellar stroke: A case report and review of the literature.  
HNO. 2017 Aug;65(Suppl 2):149-152. (IF 0.893)
3. **VOLGGER V**, KRAUSE E, ERTL-WAGNER B; GÜRKOVR.  
Hydropic inner ear disease of the vestibular type.  
HNO. 2016 Sep;64(9):676-9. (IF 0.723)

### Übersichtsartikel/Reviews

1. HEMPELJM, EPPA, **VOLGGER V**.  
Die Vibrant Soundbridge zur Versorgung von Patienten mit kongenitalen Mittelohrfehlbildungen [Hearing rehabilitation with the Vibrant Soundbridge in patients with congenital middle ear malformation].  
HNO. 2021 Feb 18. doi: 10.1007/s00106-021-01004-5 (IF 1.284 (2020))
2. **VOLGGER V**, SCHRÖTZLMAIR F.  
Warum schwillt die Wange beim Essen an? [Sialolithiasis - Cheek swelling when eating].  
MMW Fortschr Med. 2020 Sep;162(15):46-48. (IF 0.027)
3. HAGEMANN J, BETZ CS, **VOLGGER V**, BERGHAUS A.  
[Essential principles for evaluation and management of upper airway stenoses in children and adults].  
MMW Fortschr Med. 2018 Jul; 160(13):51-54. (IF 0.033)
4. SCHUSTER M, AL-MUZAINI H, **VOLGGER V**, HAVEL M.  
Hands-on Anleitung für Larynxoperationen in örtlicher Betäubung mittels flexibler Endoskopie und Darstellung am Bildschirm.

- Laryngorhinootologie. 2017 Feb;96(2):83-85. (IF 0.922)
5. **VOLGGER V**, BETZ CS.  
Photodynamic therapy in the upper aerodigestive tract. Overview and outlook.  
J Biophotonics. 2016 Dec;9(11-12):1302-1313. (IF 4.328)
  6. **VOLGGER V**, ARENS C, KRAFT M, ENGLHARD AS, BETZ CS.  
Optical coherence tomography for early diagnosis of epithelial dysplasia and  
microinvasive carcinoma of the upper aerodigestive tract.  
HNO. 2016 Jan;64(1):34-40. (IF 0.723)
  7. BETZ CS, KRAFT M, ARENS C, SCHUSTER M, PFEFFER C, RÜHM A, STEPP H,  
ENGLHARD A, **VOLGGER V**.  
Optical diagnostic methods for early tumour diagnosis in the upper  
aerodigestivetract: Quo vadis?  
HNO. 2016 Jan;64(1):41-8. (IF 0.723)
  8. **VOLGGER V**, CONDERMAN C, BETZ CS.  
Confocal laser endomicroscopy in head and neck cancer: steps forward?  
Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2013 Apr; 21(2):164-70. (IF 1.731)
  9. BETZ CS, **VOLGGER V**, SILVERMAN SM, RUBINSTEIN M, KRAFT M, ARENS C,  
WONG B.JF.  
Clinical optical coherence tomography in head and neck oncology: overview and  
outlook.  
Head Neck Oncol. 2013 Mar 06; 5(3):35 (IF 1.99)

#### **Sonstige Veröffentlichungen - Buchkapitel**

1. BETZ CS, ENGLHARD A, **VOLGGER V**, LEUNIG A.  
"Fluorescence Imaging (Auto and Induced)"  
Biomedical Optics in Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery  
herausgegeben von B.JF Wong und J Ilgner, 2016, Springer; 1st ed. ISBN-13: 978-  
1493917570
2. **VOLGGER V**, ENGLHARD A, BETZ CS.  
„Confocal Microscopy and Micro-Endoscopy of the Larynx“,  
Biomedical Optics in Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery  
herausgegeben von B.JF Wong und J Ilgner, 2016, Springer; 1st ed. ISBN-13: 978-  
1493917570
3. SHAMOUELIAN D, TJOA T, **VOLGGER V**, WONG B.JF.  
"Clinical applications of OCT in laryngology"  
Normal and Abnormal Vocal Folds Kinematics: High Speed Digital Phonoscopy  
(HSDP), Optical Coherence Tomography (OCT) & Narrow Band Imaging (NBI®),  
Volume II: Applications  
herausgegeben von K Izdebski, Y Yan, RR. Ward, B.JF Wong, RM Cruz, 2016,  
CreateSpace Independent Publishing Platform; 1. Auflage. ISBN-13: 978-

1532946097

4. TJOA T, SHAMOUELIAN D, **VOLGGER V**, WONG B.JF.

“OCT and malignant lesions of the larynx”

Normal and Abnormal Vocal Folds Kinematics: High Speed Digital Phonoscopy (HSDP), Optical Coherence Tomography (OCT) & Narrow Band Imaging (NBI®), Volume II: Applications

herausgegeben von K Izdebski, Y Yan, RR. Ward, B.JF Wong, RM Cruz, 2016, CreateSpace Independent Publishing Platform; 1. Auflage. ISBN-13: 978-1532946097



## 9. Sonderdrucke der habilitationsrelevanten Publikationen

Aus Gründen des Copyrights kann kein Abdruck der Publikationen an dieser Stelle erfolgen. Die Veröffentlichungen sind über die eingefügten Links zugänglich.

1. **VOLGGER V**, GIRSCHICK S, IHLER S, ENGLHARD AS, STEPP H, BETZ CS. Evaluation of confocal laser endomicroscopy as an aid to differentiate primary flat lesions of the larynx: A prospective clinical study. Head Neck. 2016 Apr;38 Suppl 1:E1695-704. (IF 3.376)  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26614354/>
2. ENGLHARD AS, BETZ T, **VOLGGER V**, LANKENAU E, LEDDEROSE GJ, STEPP H, HOMANN C, BETZ CS. Intraoperative assessment of laryngeal pathologies with optical coherence tomography integrated into a surgical microscope. Lasers Surg Med. 2017 Jul;49(5):490-497. (IF 2.726)  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28231390/>
3. **VOLGGER V**, FELICIO A, LOHSCHELLER J, ENGLHARD AS, AL-MUZAINI H, BETZ CS, SCHUSTER ME. Evaluation of the combined use of narrow band imaging and high-speed imaging to discriminate laryngeal lesions. Lasers Surg Med. 2017 Aug;49(6):609-618. (IF 2.726)  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28231400/>
4. ABDULLAH B, RASID NSA, LAZIM NM, **VOLGGER V**, BETZ CS, MOHAMMAD ZW, HASSAN NFHN. Ni endoscopic classification for Storz Professional Image Enhancement System (SPIES) endoscopy in the detection of upper aerodigestive tract (UADT) tumours. Sci Rep. 2020 Apr 24;10(1):6941. (IF 4.379 (2020))  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32332848/>
5. LINEK M, FELICIO-BRIEGEL A, FREYMÜLLER C, RÜHM A, ENGLHARD AS, SROKA R, **VOLGGER V**. Evaluation of Hyperspectral Imaging to quantify perfusion changes during the modified Allen test. Lasers Surg Med. Med. 2022 Feb;54(2):245-255. (IF 4.025 (2020))  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34541694/>
6. KANG D, WANG A, **VOLGGER V**, CHEN Z, WONG BJ. Spatiotemporal correlation of optical coherence tomography in-vivo images of rabbit airway for the diagnosis of edema. J Biomed Opt. 2015 Jul 1;20(7):76015. (IF 2.556)  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26222962/>
7. **VOLGGER V\***, SHARMA GK\*, JING J, PEAKS YSA, CHIN LOY A, LAZAROW F, WANG A, QU Y, SU E, CHEN Z, AHUJA GS, WONG BJ. Long-range Fourier domain optical coherence tomography of the pediatric subglottis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015 Feb;79(2):119-26 (IF 1.125)  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25532671/>