

Aus dem
CharitéCentrum für Audiologie / Phoniatrie, Augen- und HNO-Heilkunde
Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Centrumsleiter: Prof. Dr. med. Manfred Gross
(ehem. Klinikdirektorin: Prof. Dr. med. Minoo Lenarz)

Habilitationsschrift

Nicht genetische prädiktive Parameter als Grundlage einer individualisierten Therapie von Kopf-Hals-Erkrankungen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Annekatriin Coordes

Eingereicht: 15. März 2016

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Thomas Hoffmann

2. Gutachter/in: Prof. Dr. Dr. h.c Karl-Bernd Hüttenbrink

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	4
1 Einleitung	5
1.1 Historie von Therapieentscheidungen bis zur rationalen individualisierten Therapie.....	5
1.2 Erkrankungen als multifaktorielles Geschehen und prädiktive Parameter	7
1.3 Genetische und nicht genetische prädiktive Parameter	8
1.4 Biomarker und klinische Parameter als prädiktive Faktoren der individualisierten Medizin.....	12
1.5 Evidenzbasierte Medizin	15
1.6 Kopf-Hals-Erkrankungen	17
1.6.1 Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome.....	17
1.6.2 Rezidivierende akute Tonsillitis.....	18
1.6.3 Larynx- und Tracheaverletzungen nach endotrachealer Intubation.....	19
1.7 Ziel der Arbeit	20
2 Eigene Arbeiten	22
2.1 Tracheale Morphometrie als Basis für die Auswahl eines Beatmungstubus	22
Publikation 1: Selection and Placement of Oral Ventilation Tubes Based on Tracheal Morphometry.....	22
2.2 Assoziation zwischen Trachealrupturen infolge endotrachealer Intubation und zu großer Endotrachealtuben bzw. Cuff-Überblockung.....	30
Publikation 2: Association of Oversized Tracheal Tubes and Cuff Overinsufflation With Postintubation Tracheal Ruptures	30
2.3 Einfluss der stationären Aufenthaltsdauer auf die Nachblutungshäufigkeit nach Tonsillektomie bei Erwachsenen.....	39
Publikation 3: Tonsillektomie bei Erwachsenen. Kein Einfluss der stationären Aufenthaltsdauer auf die Nachblutungshäufigkeit	39
2.4 Inzidenz und Überleben von Patienten mit <i>De-novo</i> Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach Lebertransplantation	49
Publikation 4: Incidence and Long-term Survival of Patients with De novo Head and Neck Carcinoma after Liver Transplantation.....	49

2.5	Prädiktive Parameter für die vorhersagbare Schluckfähigkeit nach offener horizontaler supraglottischer Larynxteilresektion	59
	Publikation 5: Predictable Swallowing Function after Open Horizontal Supraglottic Partial Laryngectomy	59
2.6	Metaanalyse über das Überleben von Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen in Abhängigkeit vom HPV/P16 Status	69
	Publikation 6: Meta-analysis of Survival in Patients with HNSCC Discriminates Risk Depending on Combined HPV and p16 Status.....	69
3	Diskussion	84
4	Zusammenfassung	98
5	Literaturverzeichnis	101
	Anhang	110
	Danksagung	111
	Erklärung	112

Abkürzungen

CT	Computertomographie
CTLA	Zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
HPV	Humane Papillomaviren
ISH	<i>In-situ</i> Hybridisierung
KH-PECA	Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom
KHE	Kopf-Hals-Erkrankungen
miRNA	micro-RNA
mRNA	<i>messenger</i> RNA
NGS	<i>Next-Generation-Sequencing</i>
PCR	Polymerasekettenreaktion
PD	Programmierter Tod-Rezeptor
RNA	Ribonukleinsäure
TNM	Tumorgroße, Lymphknotenstatus und Metastasen
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>

1 Einleitung

1.1 Historie von Therapieentscheidungen bis zur rationalen individualisierten Therapie

Erklärungen für die Ätiologie und Pathogenese von Krankheiten haben Menschen von jeher gesucht. Diese wurden dann als Behandlungsgrundlage verwendet. Über die Jahrhunderte wurden verschiedenste prädiktive Parameter in das Krankheitskonzept einbezogen. Zu Beginn bestand ein magisch-mystisches Verständnis von Krankheit und Gesundheit, für das Geister und Dämonen verantwortlich gemacht wurden. Danach folgte die Vorstellung, dass die Krankheit durch eine Schuld verursacht wird. Krankheit wurde als eine Strafe der Götter angesehen. Das Krankheitskonzept der Humoralpathologie, der sogenannten Vier-Säfte-Lehre, war in der europäischen Medizingeschichte besonders einflussreich. Nach Galens Humoralpathologie, die ca. 130–200 n. Chr. entwickelt wurde, entstanden Krankheiten durch die Störung der Ausgewogenheit der vier Säfte - Blut, Schleim, gelbe und schwarze Galle. Erst im 19. Jahrhundert begründete Rudolf Virchow die Zellularpathologie und Robert Koch die medizinische Mikrobiologie. In der modernen Medizin des 20. Jahrhunderts basiert eine Vielzahl von Krankheitskonzepten auf Kenntnissen der genetischen Disposition, die individuell durch genetische Biomarker prädiktiv dargestellt wird.

Vergleichbar hat sich auch die Therapie der Krankheiten über die Jahrhunderte entwickelt und verändert. Im Schamanismus wurden die Dämonen aus dem Körper der Kranken vertrieben. In der Humoralpathologie versuchte man das Gleichgewicht der vier Säfte durch Diätetik, Arzneimittel oder chirurgische Maßnahmen wieder herzustellen. Seit Ende des 19. Jahrhunderts wurden Antibiotika und Chemotherapeutika entwickelt. Parallel dazu entwickelte sich die Chirurgie weiter, die anfangs nur der Versorgung Verletzter diente. Zu

Beginn des 20. Jahrhunderts folgte die Strahlentherapie. Erste Ansätze für die Gentherapie ergaben sich aus der Genomanalyse in den 1990er Jahren.

Alle in den letzten zwei Jahrhunderten entstandenen Therapieverfahren werden weiter entwickelt. Unser zunehmendes Wissen zeigt, dass einzelne Faktoren eine Krankheit nicht ausreichend beschreiben können, sondern dass multiple Parameter involviert sind. Prädiktive Faktoren einer Erkrankung sollten daher bestimmt werden, um eine individuell geeignete Behandlung zu definieren. Die Behandlungsstrategien bestehend aus Antibiotika, Chemotherapie, Strahlentherapie und Chirurgie werden heute in individuell zugeschnittenen Therapieregimes auf die geeignetste Wirksamkeit und Evidenz geprüft. Prädiktive Parameter dienen dabei der Therapieentscheidung und –kontrolle. Sie ermöglichen es beispielsweise, die Resistenz oder Sensitivität des Tumors für eine spezifische Therapie zu benennen. Die genetischen prädiktiven Untersuchungen detektieren den spezifischen genetischen Defekt und ermöglichen dadurch, eine auf den individuellen Defekt zugeschnittene Therapie. Beispielsweise wurden beim Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom (KH-PECA) durch Gensequenzierung 74 verschiedene Mutationen detektiert. Das Zusammenspiel verschiedener Gene mit äußeren nicht genetischen prädiktiven Parametern determiniert dann, ob aus einer Disposition eine manifeste Erkrankung entsteht [1].

Daneben gehören nicht genetische prädiktive Faktoren zu den Grundlagen für patientenorientierte und individuelle Entscheidungen in der evidenzbasierten Medizin (EbM). Die Bedeutung der zahlreichen nicht genetischen prädiktiven Faktoren für den Krankheitsverlauf bzw. die Pathogenese sollen am Beispiel von Kopf-Hals-Erkrankungen (KHE) in der vorliegenden Arbeit aufgezeigt werden.

1.2 Erkrankungen als multifaktorielles Geschehen und prädiktive Parameter

Keimbahnmutationen führen zu monogenetischen Erkrankungen, die Mutationen in allen Körperzellen inklusive der Keimzellen betreffen, und damit hereditär übertragbar sind. Somatische Mutationen betreffen selektiv bestimmte Körperzellen und sind im Regelfall nicht hereditär (z.B. Karzinomerkrankungen). Komplexe multifaktorielle Krankheitsgeschehen zeigen eine familiäre Häufung ohne den Mendelschen Gesetzmäßigkeiten zu folgen (z.B. Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Allergien, bestimmte Karzinomerkrankungen, Epilepsie und viele psychiatrische Krankheiten). Auch wenn hier eine genetische Disposition eine wichtige Rolle spielt, determiniert das Zusammenspiel von Umwelteinflüssen und nicht genetischen prädiktiven Parametern, ob die Disposition in eine Krankheit übergeht [2]. Ein traditionelles Verfahren zur Abschätzung der relativen Einflüsse genetischer bzw. nicht genetischer Faktoren auf bestimmte Krankheitsgeschehen sind Zwillingsuntersuchungen. Bei multifaktoriellen Krankheiten liegen die Konkordanzraten eineiiger Zwillinge bei 40-60% und zweieiiger Zwillinge bei 10-15% [3].

Prädiktive und prognostische Parameter sind objektiv messbare, charakteristische biologische Merkmale, die eine diagnostische Aussagekraft haben und somit als Indikatoren für physiologische und pathologische Prozesse im Körper verwendet werden können [4, 5]. Ein prädiktiver Parameter definiert individuell das potentielle Therapieansprechen, z.B. Resistenz oder Sensitivität des Tumors für eine spezifische Therapie. Dabei werden klinische Parameter und molekulare Zielstrukturen untersucht. Die Behandlung kann so, insbesondere bei komplexen multifaktoriellen Erkrankungen, möglichst zielgerichtet, selektiv und individuell erfolgen [6] (Abbildung 1). Ein prognostischer Parameter bezieht sich auf einen bestimmten Zeitpunkt, z.B. den der Erstdiagnose, und ermöglicht Aussagen über den zu erwartenden individuellen Krankheitsverlauf (Rezidiv, Metastasierung, Überleben) und das Therapieansprechen bei

multifaktoriellen Erkrankungen. Erfolgt keine Therapie, so korreliert der prognostische Faktor mit dem natürlichen Krankheitsverlauf bzw. mit dem krankheitsfreien und/oder dem Gesamtüberleben. [6].

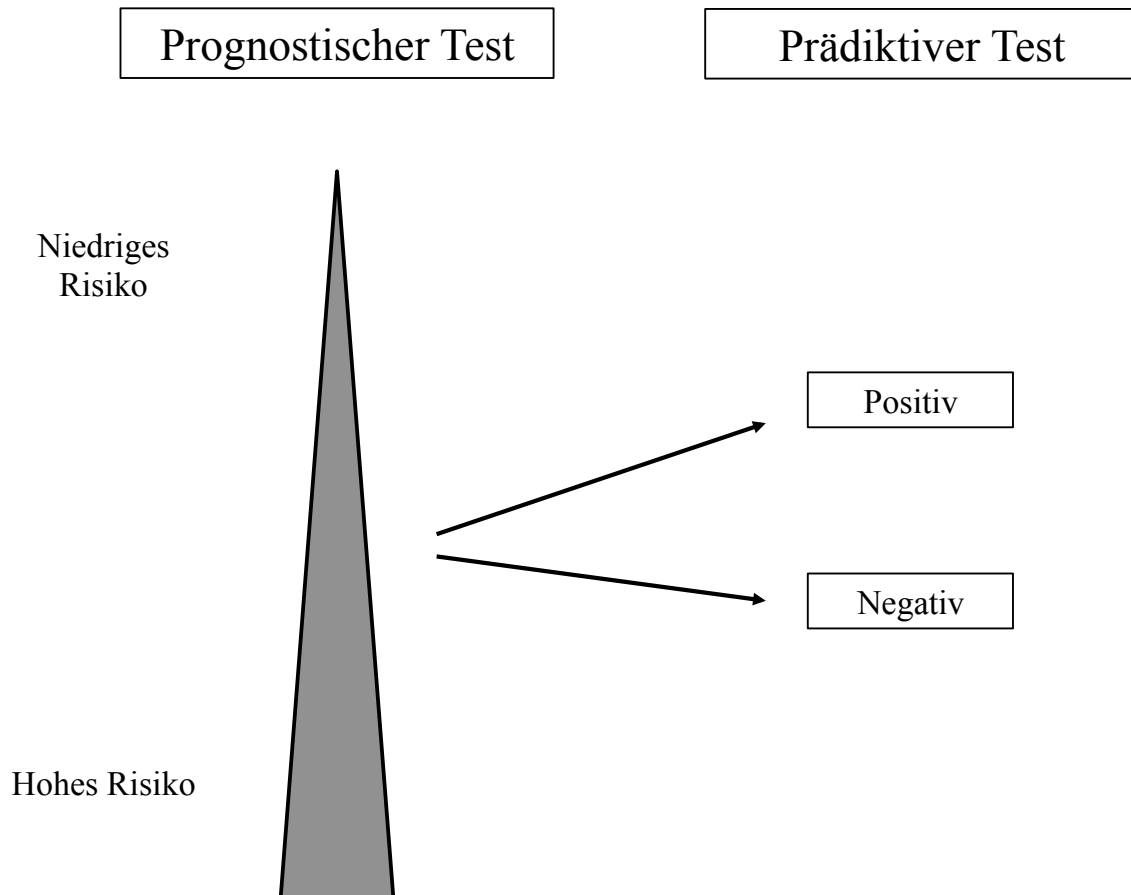


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen prognostischen und prädiktiven Tests. Der graue Pfeil steht für einen Parameter, z.B. eine molekulare Zielstruktur.

1.3 Genetische und nicht genetische prädiktive Parameter

Prädiktive Parameter können einen genetischen und einen nicht genetischen Hintergrund haben. Tabelle 1 fasst Vor- und Nachteile genetischer und nicht genetischer prädiktiver Parameter zusammen.

Tabelle 1: Vor- und Nachteile der Verwendung genetischer und nicht genetischer prädiktiver Parameter mit Beispielen.

	Genetisch	Nicht genetisch
Vorteile		
Präventiv	<ul style="list-style-type: none"> • Risikoeinschätzung (<i>Screening</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Soziologisch • Ökonomisch • Lebensführung
Diagnostisch	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Responder</i> versus <i>Non-Responder</i> • Sequenzierung ganzer Genome mit DNA-Chiptechnologie (große Datenmengen aus einem Testverfahren) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumorstadium • Komorbiditäten • Histologischer Typ • Patientenalter • Epigenetische Modifikationen • Dominanz von Immunzelltypen
Therapeutisch	<ul style="list-style-type: none"> • Gentherapien <ul style="list-style-type: none"> • Genscheren • Nanotechnologie 	<ul style="list-style-type: none"> • Operationszeitpunkt • Therapiealternative
Allgemein	<ul style="list-style-type: none"> • Homogenes Genmaterial 	
Nachteile		
	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht klar terminierbare Unsicherheitsphase bis zum Phänotyp • Falsche, widersprüchliche oder unerwünschte Informationen 	<ul style="list-style-type: none"> • Größerer Zeitaufwand; jede Bedingung wird durch eine Studie untersucht • Heterogenität der Gruppen erfordert viele verschiedene Faktoren

Die genetische prädiktive Diagnostik ist in der Lage die Krankheitsdisposition bestimmter Erkrankungen vor Beginn klinischer Symptome zu detektieren und eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Krankheit zu geben. Dazu haben die Erfolge in der Genomforschung der vorangegangenen Jahre beigetragen, die auf der Veröffentlichung der vollständigen humanen Genomsequenzierung aller 3,2 Milliarden DNA-Bausteine im Jahre

2001 basieren [7, 8]. Methodische Innovationen wie die Biochip-Technologie (DNA- und Protein-Chips) erzeugen mit einem einzigen Testverfahren große Datenmengen (*Big Data*), die bis dahin auch durch eine Vielzahl von Einzelanalysen nicht erhoben werden konnten [9, 10]. Ein Biochip ist ein Sammelbegriff für multiple unterschiedlichste Testmethoden bestehend aus *Microarray* und halbleiterbasiertem Sensor. Auf dem Trägermaterial finden zahlreiche biochemische Nachweise parallel statt. Die aktuellen Entwicklungen der sogenannten *Next Generation Sequencing* (NGS)-Technologie ermöglichen die Sequenzierung ganzer Genome und damit die Detektion spezifischer Mutationen innerhalb weniger Tage [11]. Die große Datenmenge der NGS-Techniken des ganzen Genoms (*Whole Genome-Ansätze*) hat derzeit für die individuelle praktische Patientenversorgung noch einen geringen Nutzen, während Sequenzierung nach gezielter Voranreicherung spezifischer Sequenzbereiche bereits Anwendungen findet. Voraussetzung dafür ist das Vorliegen einer konkreten Fragestellung. Entsprechende Zusammenstellungen relevanter Sequenzbereiche, in denen sog. *Driver*-Mutationen bekannt sind, werden bereits für spezielle Tumorentitäten, bestimmte Signalwege oder allgemein als sogenannte *Cancer Panels* kommerziell angeboten [11]. Dazu gehört bei den KH-PECA der Nachweis somatischer Mutationen im Tumorsuppressorgen TP53 [12]. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2014 hat Gollin genomische Aberrationen beim KH-PECA zusammengefasst [13]. Künftig könnten genetische prädiktive Biomarker beispielsweise dazu dienen, die Patienten rechtzeitig zu identifizieren, die von einer Induktionschemotherapie profitieren [14].

Von einem umfassenden Verständnis aller Aspekte des humanen Genoms ist man derzeit aber noch weit entfernt. Die Ermittlung der exakten Anzahl humaner Gene, sowie deren Funktion und Interaktion während der einzelnen Entwicklungsphasen bedarf einer weiteren medizinisch-biologischen Grundlagenforschung [15, 16]. Hinzu kommen nicht-kodierende

Sequenzen, deren genetische Information über Mikro-RNA (miRNA) transkriptional die Genexpression durch Interaktion mit der Boten-RNA (mRNA) kontrolliert [17]. Veränderte Expressionsmuster der miRNA sind auch mit der Karzinogenese und Tumorprogression beim KH-PECA assoziiert [17].

Werden durch genetische diagnostische Verfahren Krankheitszeichen als präventiv oder diagnostisch früh in der Pathogenese erkannt, können Patienten einerseits früher behandelt und das *Outcome* möglicherweise verbessert werden. Andererseits ist es fraglich, ob diese zusätzliche Information dem Patienten einen Vorteil bringt [18]. Es bleibt eine nicht klar determinierbare Unsicherheitsphase zwischen dem Testergebnis und den ersten Krankheitszeichen. Diese kann erhebliche Auswirkungen auf die Lebensplanung haben und psychische Belastungen nach sich ziehen [19]. Eine intensivere Therapie könnte eine bessere Wirksamkeit auf den Krankheitsverlauf haben. Sie könnte aber auch zu stärkeren Nebenwirkungen führen. Falsche, widersprüchliche oder unerwünschte Informationen der prädiktiven genetischen Diagnostik bergen auch Risiken [20]. Daher wird heute empfohlen, dass die Durchführung der Tests an bestimmte Fragestellungen geknüpft werden sollte [21].

Nicht genetische prädiktive Parameter gewinnen eine wichtige zusätzliche Bedeutung. Sie können bei einem unklaren Ergebnis ergänzende diagnostische Hinweise liefern und den optimalen Zeitpunkt für einen Therapiebeginn benennen (z.B. präventive Mamma-Amputation bei Mutation des Tumorsuppressorgens *Breast Cancer* (BRCA) 1 oder 2 [22]). Nicht genetische prädiktive Parameter sind alle Parameter, die sich nicht durch Veränderungen der DNA-Basensequenz erklären lassen. Beispiele dafür sind: Patientengröße und -alter, Tumorstadium und stationäre Verweildauer [23]. Die nicht genetischen prädiktiven Parameter haben bei jeder Erkrankung einen unterschiedlichen Einfluss auf die Behandlung. Beim prädiktiven Parameter *N0-Stage* bei KH-PECA Patienten wird beispielsweise diskutiert, ob die geeignete Therapie entweder eine elektive

Neck Dissection simultan zur Operation des Primärtumors oder eine therapeutische *Neck Dissection* bei im Verlauf auftretenden Lymphknotenmetastasen ist [24]. Zu den nicht genetischen prädiktiven Parametern gehören auch epigenetische Effekte, die z.B. durch Infektionen mit humanen Papillomaviren (HPV) hervorgerufen werden. Die Epigenetik umfasst Faktoren, die die Aktivität eines Gens und somit auch die Entwicklung der Zelle beeinflussen. Die Sequenz der Desoxyribonukleinsäuren (DNA) wird dadurch nicht verändert. Die Veränderungen können in einer DNA-Methylierung und einer Modifikation der Histone bestehen. Die Veränderungen beeinflussen somit den Phänotyp, aber nicht den Genotyp (DNA-Sequenz) [25].

1.4 Biomarker und klinische Parameter als prädiktive Faktoren der individualisierten Medizin

Die *National Institutes of Health* (USA) definieren Biomarker als Parameter, mit denen sich Eigenschaften objektiv messen lassen, um sie als Indikator für physiologische und pathogene Prozesse bzw. pharmakologische Antworten auf therapeutische Interventionen heranzuziehen [5]. In dieser Arbeit wird zwischen klinischen prädiktiven Parametern, die den Menschen als Ganzes untersuchen, und Biomarkern, die eine Betrachtung auf zellulärer bzw. molekularer Ebene darstellen, unterschieden. Beide können genetische und nicht genetische Ursachen haben (Abbildung 2).

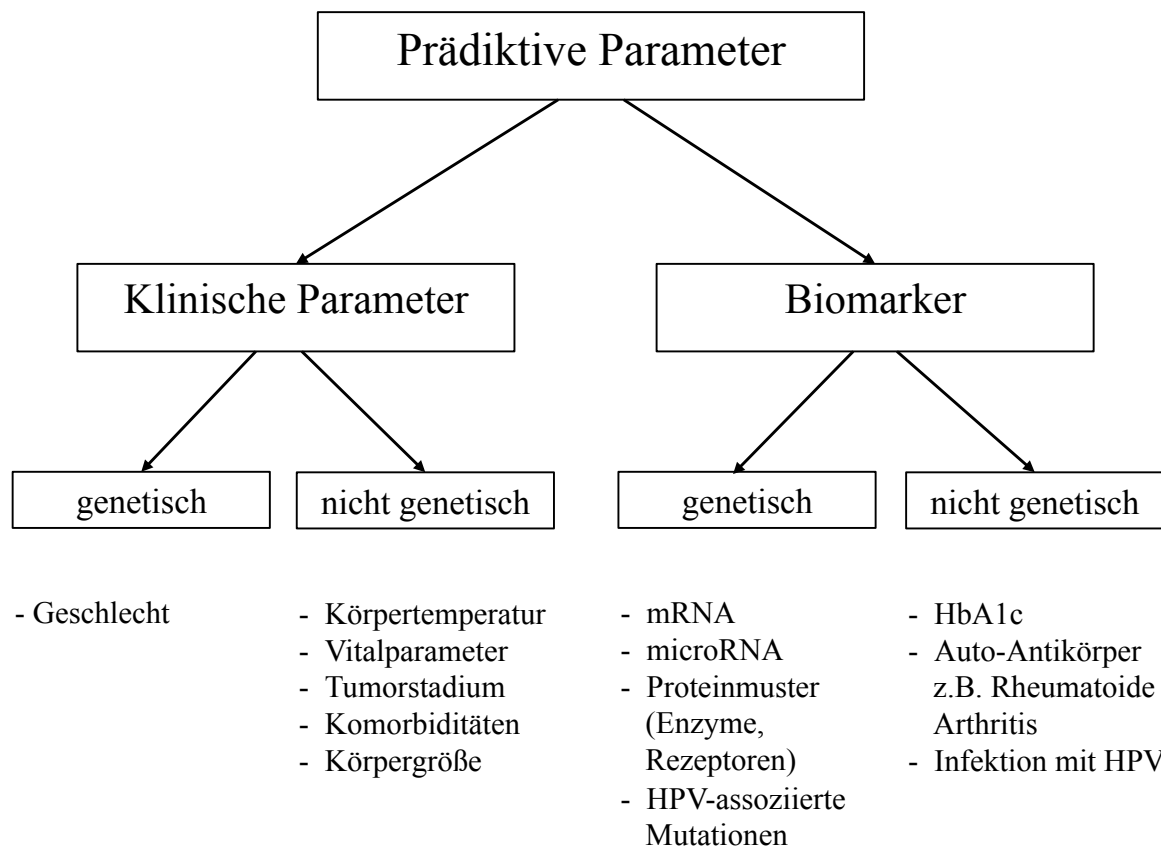


Abbildung 2: Hierarchischer Zusammenhang zwischen klinischen Parametern und Biomarkern als prädiktive Parameter mit Beispielen.

Klinische Parameter, die eine Prädiktion ermöglichen, umfassen physiologische Faktoren wie z.B. Körpertemperatur, Blutdruck oder Herzfrequenz und sind als Krankheitssymptome bzw. Krankheitsindikatoren anerkannt. Klinische Parameter zeigen somit eine physiologische Imbalance an [4]. Sie können auch radiologische Verfahren einschließen [4], wie z.B. das Mamma-Screening [26].

Der „klassische“ prädiktive Biomarker in der Medizin ist heute ein molekularbiologischer Marker, der für die Diagnosestellung und die Therapieentscheidung verwendet wird. Biomarker können prädiktiv, diagnostisch und prognostisch sein. Beispiele sind das prostataspezifische Antigen (PSA) beim Prostatakarzinom [27] oder der Estrogenrezeptorstatus beim Mammakarzinom [28]. Prädiktive Biomarker bestehen aus

einer Gensequenz, einem mRNA- und miRNA-Expressionsprofil oder einem Proteinmuster (z.B. Enzyme oder Hormone) [17, 29]. Ausgehend von der molekularen und zellulären Ebene können mit diesen Molekülen prädiktiv Rückschlüsse auf den individuellen Patienten gezogen werden [30]. Die Biomarker untersuchen die spezielle Ausstattung eines Patienten [4, 31] und sind moderne Werkzeuge einer individualisierten Medizin. Individualisiert bedeutet dabei, dass ein bestimmter Wirkstoff für einen einzelnen Patienten geeignet ist. Wird der Wirkungsmechanismus nachgewiesen, kann man Immuntherapeutika applizieren. Der Antikörper Cetuximab wird z.B. bei nachgewiesener Überexpression des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) verabreicht [32, 33]). *Non-Responder* können so frühzeitig erkannt werden [33, 34]. Die individualisierte Pharmakotherapie ermöglicht somit geringere Nebenwirkungen, höhere Wirksamkeit und langfristig auch niedrigere Kosten [4]. Andererseits können innovative immunologische Therapien in der Tumorbehandlung aus patentrechtlichen Gründen auch zu einer Kostenzunahme führen [18].

Empfohlene diagnostische prädiktive Biomarker für das KH-PECA [35] und Tumoren der Kopfspeicheldrüsen [36] gibt es bisher nicht. Das HPV an sich ist ein [37] prädiktiver Parameter (Biomarker) für KH-PECA [38, 39] und könnte möglicherweise zukünftig in die individuelle Therapieentscheidung einbezogen werden. Die unbehüllten, doppelsträngigen DNA-Viren, die mehr als 100 Subtypen umfassen, werden in Niedrigrisiko- und Hochrisiko-HPV-Subtypen unterteilt. Die Niedrigrisiko-HPV-Subtypen umfassen u.a. HPV 6 und 11, die im Kopf-Halsbereich zur Larynxpapillomatose führen [40]. Die Hochrisiko-HPV-Subtypen (z.B. HPV 16, 18, 31 und 33) sind mit dem Oropharynxkarzinom assoziiert. Die HPV-Genprodukte HPV-E6 und HPV-E7 verhindern Apoptose und Reparatur des DNA-Doppelstranges der Wirtszelle. Der HPV-Nachweis erfolgt durch Detektion seiner DNA, Ribonukleinsäure (RNA) sowie virusspezifischer Proteine (HPV-E6/HPV-E7).

Pathophysiologisch führt HPV zur Entwicklung des KH-PECAs durch epigenetische Effekte (nicht-genetisch) und durch spezifische HPV-assoziierte Mutationen der DNA (genetisch). Dazu gehören z.B. der 16q-Verlust [12, 41, 42], die Amplifikation des Chromosoms 20q11 (E2F1-Gen) und Deletion des Chromosoms 14q32 [12]. Der Transkriptionsfaktor E2F1 aktiviert den Zellzyklus und hat synergistische Effekte mit den viralen Onkoproteinen HPV-E6 und HPV-E7 [11]. Der Verlust des Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziierten Faktors 3 durch die Deletion von 14q32 führt zu einer gestörten Signalkaskade bei der angeborenen und erworbenen Immunantwort gegen HPV [43]. Die Infektion mit dem HPV kann somit als nicht genetischer prädiktiver Biomarker eingeordnet werden. Die spezifischen HPV-assoziierten Mutationen sind als genetische Biomarker detektierbar.

1.5 Evidenzbasierte Medizin

Der Begriff der EbM wurde von den Epidemiologen Guyatt und Sackett in den 1990er Jahren im englischen Sprachraum geprägt [44] und erstmals im Jahre 1995 in deutscher Sprache veröffentlicht [45, 46]. In der Folge wurden „Evidenzbasierte Leitlinien“ im Jahre 2000 ins deutsche Sozialgesetzbuch aufgenommen [47]. Die EbM fordert, dass eine patientenzentrierte Wissenschaftlichkeit basierend auf nachgewiesener Wirksamkeit bestimmter prädiktiver Parameter erfolgt [48]. Die EbM leitet aus einem klinischen Kasus eine Frage ab, welche die Grundlage einer Literaturrecherche ist. Institutionen bewerten die relevante Primärliteratur (Originaldaten) auf die Validität der prädiktiven Parameter anhand hierarchisch geordneter Evidenzklassen und fassen systematische Übersichtsarbeiten (Sekundärliteratur) zusammen. Eine wichtige Institution ist die Cochrane Collaboration. Im deutschsprachigen Raum hat die Organisation des Deutschen Netzwerks EbM (DNEbM e. V.) die Verbreitung des Begriffs EbM gefördert [49].

Die EbM fokussiert auf randomisierte kontrollierte Studien, die bei eindeutiger Fragestellung eine Beurteilung der Kausalzusammenhänge ermöglichen [26]. Bei eindeutigen Ergebnissen sind aus ethischen Gründen prospektive randomisierte Vergleichsstudien nicht vertretbar [50]. Analytische Beobachtungsstudien sind manchmal der einzige Weg, um prädiktive Parameter mit externer Validität zu prüfen (Abbildung 3). Das kann beispielsweise beim Vorliegen zu weniger Studien und zu geringer Patientenzahlen auftreten [50]. Die Ergebnisse der Beobachtungsstudien ermöglichen es, Korrelationen und gesicherte Zusammenhänge zu formulieren.

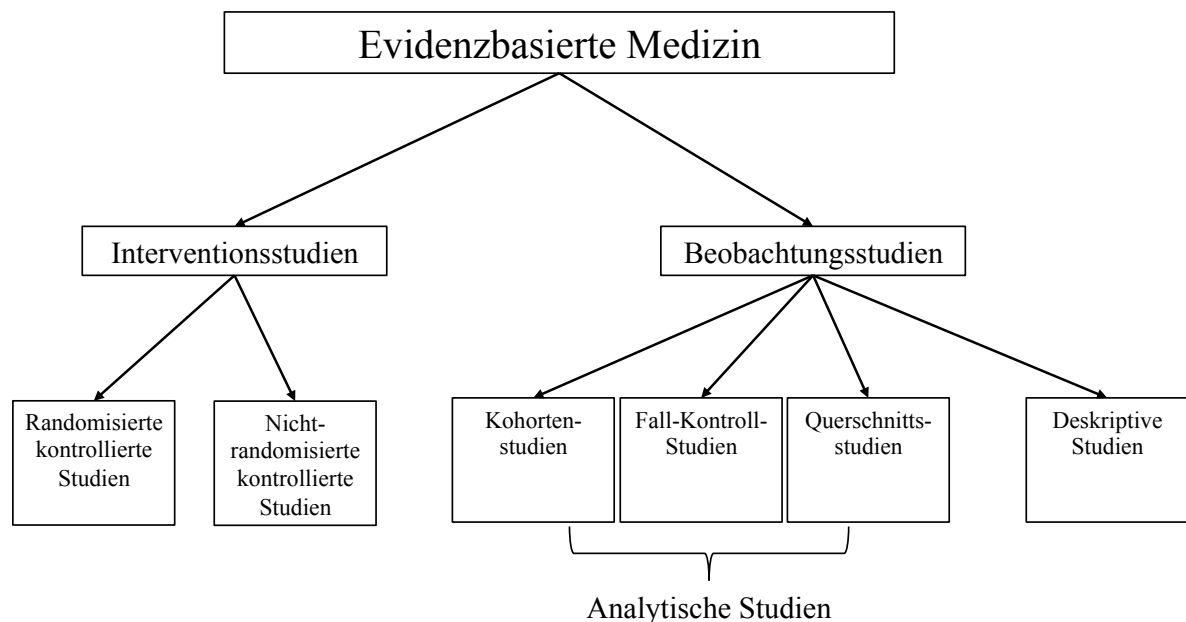


Abbildung 3: Interventions- und Beobachtungsstudien und ihre Subtypen als zentrale Werkzeuge in der evidenzbasierten Medizin.

Die EbM unterstützt die klinische Expertise eines Arztes [44] bei der Patientenaufklärung. Die verfügbaren Behandlungsverfahren werden erklärt und ihre Möglichkeiten für den individuellen Fall diskutiert. Durch die individualisierte Medizin kann der einzelne Patient eine informierte Einwilligung treffen. Die evidenzbasierte Behandlung des Individuums

kann erweitert und stratifiziert werden. Patienten mit vergleichbarer Individualität für physiologische und biochemische prädiktive Parameter werden zusammengefasst [51, 52]. Eine externe Evidenz kann für bestimmte prädiktive Parameter ermittelt werden, so dass Leitlinien und Richtlinien formuliert werden können [53].

1.6 Kopf-Hals-Erkrankungen

1.6.1 Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome

KHE stellen meist multifaktorielle komplexe Erkrankungen dar. Der Stellenwert nicht genetischer prädiktiver Parameter als Grundlage einer individualisierten evidenzbasierten Therapie soll beispielhaft an typischen KHE beschrieben werden.

Das KH-PECA ist weltweit die sechsthäufigste Malignomerkrankung [54]. Übermäßiger Alkohol- und Tabakkonsum sowie persistierende Infektionen mit Hochrisiko-HPV-Subtypen gelten als Hauptrisikofaktoren [37]. Für das noxeninduzierte KH-PECA ist die TP53-Mutation charakteristisch. Beim HPV-assoziierten KH-PECA besteht in den Patientenzellen typischerweise der Wildtyp-p53 [55] und zugleich eine erhöhte Expression von p16. P16 gilt als Marker der onkogenen Aktivität von HPV [55, 56]. Die viralen Onkogene HPV-E6 und HPV-E7 degradieren p53 und inaktivieren das Retinoblastom-Protein [57, 58]. Somit wird die Apoptose unterdrückt und der Zellzyklus aktiviert. P16 wird durch die Inaktivierung des Retinoblastom-Proteins überexprimiert [59, 60].

Im KH-PECA beträgt die HPV-Positivität ca. 25%, im oropharyngealen KH-PECA ist dieser Anteil bis zu 70% [61, 62]. Die Klassifikation erfolgt nach Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Metastasenbefall (TNM-Stadium) und/oder den Definitionen der *Union for International Cancer Control* (UICC-Stadium). Etablierte Tumormarker (prädiktive Parameter) in der Diagnostik gibt es bisher nicht [35]. Die Behandlung umfasst

Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie. Hinzu kamen in den letzten Jahren Immuntherapien, z.B. Antikörper gegen EGFR [63] und den programmierten Tod-Rezeptor (PD)-1 [64]. Das Langzeitüberleben der Patienten mit KH-PECA hat sich in den vergangenen Jahren nur geringfügig verbessert [65, 66]. Den Hauptgrund stellen die Entwicklung von Metastasen und inoperablen Rezidiven mit erhöhter Resistenz gegenüber Strahlen- oder Chemotherapie dar. Anti-Raucher-Kampagnen wirken präventiv und führten zu einer Reduktion des noxeninduzierten KH-PECA mit Mutation von p53.

1.6.2 Rezidivierende akute Tonsillitis

Die Tonsillitis ist eine über die physiologische Form hinaus bestehende Entzündung der Gaumenmandeln (Tonsillae palatinae) mit klinisch relevanter Symptomatik [67]. Dabei werden die akute Tonsillitis und die rezidivierende akute Tonsillitis (früher auch chronische Tonsillitis) unterschieden. Die rezidivierende akute Tonsillitis bezeichnet das wiederholte Auftreten akuter Tonsillitiden mit beschwerdefreien oder -armen Intervallen. Die operative Therapie besteht in der Tonsillektomie. Die Indikation basiert auf der Anzahl der rezidivierenden akuten Tonsillitiden [68]. Die deutsche S2k-Leitlinie „Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln – Tonsillitis“ [67] kommt zu dem Ergebnis, dass die Tonsillektomie die Zahl rezidivierender akuter Tonsillitiden reduzieren und die Lebensqualität steigern kann. Langzeiteffekte sind jedoch nicht gesichert. Je jünger der Patient und je schwerer die Erkrankung ist, umso ausgeprägter ist der klinische Benefit. Die S2k-Leitlinie empfiehlt die Tonsillektomie, wenn die Zahl der Episoden in den letzten 12 Monaten ärztlich diagnostizierter und mit Antibiotika therapierter eitriger Tonsillitiden die Zahl 6 erreicht. Bei 3-5 Episoden stellt sie eine mögliche Option dar.

Unter der Tonsillektomie versteht man die vollständige Entfernung der paarigen Tonsillae palatinae mit unterschiedlichen Instrumenten. Die kaliberstarken Tonsillenpolgefäße werden durchtrennt und elektrochirurgisch bzw. durch Nähte verschlossen. Die gefürchtetste Komplikation ist die Nachblutung, die in Einzelfällen letal verlaufen kann. Die Häufigkeit der Nachblutungen wird mit 0-33% angegeben [69-74]. In der Literatur werden frühe (≤ 24 h) und späte Nachblutungen (>24 h) unterschieden. Die Blutstillung erfolgt durch lokale medikamentöse und chirurgische Maßnahmen in Lokalanästhesie oder Intubationsnarkose. Als Risikofaktoren für Nachblutungen nach Tonsillektomie werden das männliche Geschlecht [71, 75], postoperative Schmerzmedikation mit nichtsteroidalen Antirheumatika [70, 76] oder Opioiden [70], die Gabe von Glukokortikoiden [70, 77], Therapie mit Antibiotika [78, 79] und die Erfahrung des Operateurs [80] diskutiert.

1.6.3 Larynx- und Tracheaverletzungen nach endotrachealer Intubation

Bei einer Intubation wird ein Endotrachealtubus orotracheal durch den Mund oder nasotracheal durch die Nase zwischen den Stimmlippen des Larynx in der Trachea positioniert. Durch das Aufblasen eines Ballons (Cuff) wird das System abgedichtet und ermöglicht so eine externe Beatmung. Weiterhin kann so die Lunge vor dem Eindringen von Sekreten (Aspiration) geschützt werden. Die Intubation ist eine Standardmethode in der Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin. Sie wird bei Patienten mit elektiver Narkose, Bewusstlosigkeit und akuter Atmungsinsuffizienz verwendet.

Komplikationen einer Intubation umfassen iatrogene Verletzungen des Larynx und der Trachea durch ein endolaryngeales Positionieren des Cuffs [81]. Zumeist entstehen Verletzungen der Stimmbänder [82]. Es kommt zu Ödemen, Ulzerationen, Larynxfrakturen, Luxationen, ösophagotrachealen Fisteln und laryngotrachealen Stenosen [83]. Ein erhöhtes Risiko wird bei Frauen, Kindern, älteren Patienten, Notfallintubation und

Langzeitbeatmung angegeben [84-86]. Zu große Beatmungstuben und traumatische Reintubation gelten als Hauptrisikofaktoren [87, 88]. Bei Langzeitbeatmungen kann der Cuff-Druck zu Nekrosen oder Ulzerationen der trachealen Schleimhaut führen. Eine Kontrolle des Cuff-Drucks ist Standard [89].

Bei Langzeitbeatmung erfolgt die Tracheotomie als Alternative zur endotrachealen Intubation. Die Tracheotomie ist ein chirurgischer Eingriff, bei dem ein Zugang zwischen den Halsweichteilen und der Trachea angelegt wird. Weitere Indikationen zur Tracheotomie umfassen Dysphagie infolge neurologischer Erkrankungen oder KH-PECA.

1.7 Ziel der Arbeit

Auf dem Weg zu individualisierten Therapien benötigt man prädiktive Faktoren, um vorab das Ansprechen auf eine Therapie und individuelle Risiken abzuschätzen und rational zu ermitteln. Erkrankungen im Kopf-Halsbereich haben häufig multifaktorielle komplexe Ursachen. Simple lineare Empfehlungen können daher nicht gegeben werden. Mit Hilfe von eigenen Beobachtungsstudien und Metaanalysen von HPV-abhängigen KH-PECA und Komplikationen nach endotrachealen Intubationen und Tonsillektomien prüft die vorliegende Arbeit die übergeordnete Hypothese, dass neben genetischen Parametern auch nicht genetische prädiktive Faktoren erforderlich sind, um eine auf den Defekt zugeschnittene individualisierte Therapie zu ermöglichen. Dazu werden vier Verfahren zur Entwicklung von nicht genetischen prädiktiven Parametern erarbeitet, die folgende Teilhypothesen prüfen:

Teilhypothese 1: Mit Genetik allein lassen sich keine zuverlässigen Vorhersagen machen.

Teilhypothese 2: Bei bestimmten Entitäten von KHE sind allein nicht genetische Faktoren von ausreichend hohem prädiktiven Wert und haben allein Einfluss auf das Therapieansprechen.

Teilhypothese 3: Unter bestimmten Bedingungen kann eine Kombination von genetischen und nicht genetischen, einschließlich epigenetischen Markern die Sicherheit von Vorhersagen und Entscheidungen verbessern.

2 Eigene Arbeiten

2.1 Tracheale Morphometrie als Basis für die Auswahl eines Beatmungstubus

Publikation 1: Selection and Placement of Oral Ventilation Tubes Based on Tracheal Morphometry

Annekatriin Coordes; Grit Rademacher; Steffen Knopke; Ingo Todt; Arne Ernst; Barbara Estel; Rainer O. Seidl. *Laryngoscope*. 2011 Jun;121(6):1225-30. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.21752> [90].

Die endotracheale Intubation ist das Standardverfahren bei der Narkose mit Schmerzausschaltung und wird daher heute bei den meisten chirurgischen Therapieverfahren in Vollnarkose verwendet. Eine große Anzahl von Intubationen wird täglich routinemäßig durchgeführt. Komplikationen umfassen iatrogene Verletzungen durch falsche endolaryngeale Platzierung des Cuffs [81]. Die meisten Läsionen betreffen die Glottis [82] und führen zu einer Dysphonie. Die Behandlung übernimmt der Hals-Nasen-Ohrenarzt oder der Phoniater. Laryngotracheale Verletzungen sowie subglottische Stenosen nach endotrachealer Intubation werden vermehrt bei kleiner Körpergröße (z.B. Frauen, Kindern und älteren Patienten), sowie nach Notfallintubationen und Langzeitintubationen gefunden [84-86]. Als Hauptrisikofaktoren werden zu große Tubengrößen und eine traumatische Reintubation genannt [87, 88].

Ausgangspunkt der Arbeit war die Feststellung, dass es keine verfügbaren evidenzbasierten Richtlinien für die Auswahl der geeigneten Größe von endotrachealen Beatmungstuben und ihrer Platzierung gibt [91]. Das Ziel dieser prospektiven Querschnittsstudie war es daher,

anatomische Kriterien zu finden, die bei der Auswahl der geeigneten Tubusgröße Empfehlungen oder Anhaltspunkte geben können. Dazu wurden die Computertomographien (CT) des Halses von 159 Patienten mit normalen anatomischen Verhältnissen multiplanar rekonstruiert. Zwei unabhängige Untersucher führten die Messungen durch. Die Werte wurden mit den Patientendaten (Körpergröße und –gewicht) korreliert.

Die Arbeit konnte den statistischen Zusammenhang zwischen der Körpergröße und einer ausgewählten Tubusgröße und Tubusplatzierung belegen. Für das Körpergewicht wurde der Zusammenhang nur für die Platzierung, nicht aber für die Wahl der Tubusgröße (subcricoideal Trachealdurchmesser) gezeigt. Geschlecht und Alter hatten keinen statistischen Einfluss. Aufgrund der beachtenswerten Unterschiede der Dimensionen verschiedener Beatmungstuben in Abhängigkeit vom jeweiligen Hersteller wurde die Notwendigkeit aufgezeigt, ein Nomogramm für die Tubuswahl und die Tubusplatzierung in Abhängigkeit von der Körpergröße zu entwerfen. Dieses Nomogramm stellte somit basierend auf externer Validität die geeignete Tubuswahl und Tubusplatzierung anhand der Körpergröße dar. Auf die Wichtigkeit eines einheitlichen Größensystems der Hersteller wurde hingewiesen.

Diese radiologisch basierte anatomische Untersuchung dient dazu, eine seit vielen Jahren anerkannte Therapiemaßnahme, die endotracheale Intubation, welche zunächst auf Erfahrungswerten oder klinikinternen Standards beruhte, auf Basis wissenschaftlicher externer Validität zu prüfen und zu standardisieren. Als prädiktiver nicht genetischer Parameter wurde die Körpergröße für die geeignete Wahl der Tubusgröße evaluiert, um möglichen Komplikationen vorzubeugen.

2.2 Assoziation zwischen Trachealrupturen infolge endotrachealer Intubation und zu großer Endotrachealtuben bzw. Cuff-Überblockung

Publikation 2: Association of Oversized Tracheal Tubes and Cuff Overinsufflation With Postintubation Tracheal Ruptures

Tobias H. Sudhoff; Rainer O. Seidl; Barbara Estel; Annekatriin Coordes. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2015 Dec;8(4):409-15. <http://dx.doi.org/10.3342/ceo.2015.8.4.409> [92].

Die iatrogene Trachealruptur nach endotrachealer Intubation ist eine seltene Komplikation, die mit einer Prävalenz von 0.05-0.37% der Intubationen angegeben wird und eine Mortalitätsrate von 22% besitzt [93]. Klinische Fallserien beinhalten bis zu 30 Patienten [94, 95]. Iatrogene Trachealrupturen treten vermehrt nach Notfallintubationen und bei unerfahrenem Personal [93, 96], aber auch bei elektiven Operationen auf [97]. Der genaue Pathomechanismus ist unklar. Experimentelle Studien zur Pathophysiologie der Verletzung existieren nur begrenzt [98, 99]. Frauen, Kinder und ältere Patienten sind häufiger betroffen [93, 96, 100, 101]. Das in der vorangegangenen Arbeit erarbeitete Nomogramm [90] wurde verwendet, das evidenzbasiert die geeignete Tubuswahl anhand der Körpergröße darstellt. Die Krankheitsentstehung einer seltenen Komplikation, der iatrogenen Trachealruptur, wurde mit einem innovativen experimentellen System in einer Kohortenstudie untersucht.

Die Studie hat in einem experimentellen *in-vitro* System die Druckbruchfestigkeit und das Verletzungsmuster an 28 humanen Tracheen nach endotrachealer Intubation untersucht. Die Größe der endotrachealen Tuben wurde anhand des bewährten Nomogramms gewählt. Das experimentelle Modell zeigte die pathophysiologische Lokalisation der Trachealruptur längs median an der Tracheahinterwand und die Bedeutung der korrekten Tubusgröße in

Abhängigkeit von der Patientengröße. Bei geeigneter Tubusgröße entsprechend Körpergröße und Nomogramm traten die Trachealrupturen erst bei signifikant höheren Cuff-Drücken im Vergleich zu übergroßen Tuben auf. Ein erhöhtes Risiko für Trachealrupturen bestand demnach bei kleineren Patienten unabhängig vom Geschlecht, wenn zu große Tubengrößen mit zugleich sehr hohen Cuff-Drücken verwendet wurden.

Das experimentelle *in-vitro* System konnte nachweisen, dass die Körpergröße (prädiktiver Parameter) das entscheidende Kriterium bei der Wahl der Tubusgröße sein sollte, um im Falle einer Überblockung des Cuffs späteren Komplikationen, wie der Trachealruptur, vorzubeugen. Alternativ könnten veränderte Konstruktionen der Tuben und das Vermeiden manueller Cuff-Blockung ohne Manometer unvorhergesehen hohe Cuff-Drücke und das Risiko von Trachealverletzungen reduzieren.

2.3 Einfluss der stationären Aufenthaltsdauer auf die Nachblutungshäufigkeit nach Tonsillektomie bei Erwachsenen

Publikation 3: Tonsillektomie bei Erwachsenen. Kein Einfluss der stationären Aufenthaltsdauer auf die Nachblutungshäufigkeit

Annekatriin Coordes; Janina Soudry; Veit Maria Hofmann; Minoo Lenarz. HNO. 2015 Dec;63(12):841-4, 846-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00106-015-0077-7> [102].

Die Tonsillektomie gehört zu den häufigsten Operationen in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und wird in Deutschland traditionell im Rahmen eines 7-14-tägigen stationären Aufenthaltes durchgeführt [103-105]. In angloamerikanischen Ländern erfolgt der Eingriff ambulant oder mit 24-stündiger postoperativer Überwachung [106, 107]. Die gefürchtete Komplikation ist die Nachblutung, die auch einen tödlichen Verlauf haben kann [80]. Sozioökonomische Veränderungen im deutschen Gesundheitssystem führten in den letzten 10 Jahren zu verkürzter Verweildauer. Dabei dürfen aber aus ethischen Gründen keine Nachteile oder Risiken für den Patienten entstehen.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob es Risikofaktoren für Nachblutungen nach Tonsillektomie gibt, und ob eine Verkürzung des stationären Aufenthaltes auf zwei Tage, wie sie seit 2013 in der die Studie durchführenden Klinik üblich ist, zu einer erhöhten postoperativen Nachblutungsrate bei Erwachsenen führt. Zudem wurden Faktoren untersucht, die einen Einfluss auf die Hospitalisationsdauer haben könnten.

Nach einer retrospektiven Datenerhebung wurden die Patienten mit einer Liegedauer von zwei Tagen mit den Patienten verglichen, die eine stationäre Verweildauer von drei und mehr Tagen hatten. Unter Einbeziehung einer Literaturrecherche wurde ein Überblick über

die Verweildauern verschiedener Studien gegeben. Als einziger Risikofaktor für Nachblutungen ergab sich das männliche Geschlecht. Eine Verkürzung der poststationären Überwachung auf zwei Tage hatte keinen Einfluss auf die Nachblutungshäufigkeit. Die Dauer der stationären Überwachung sollte allerdings nicht nur an dem nicht genetischen prädiktiven Faktor Nachblutung festgelegt werden. Die Prüfung von Faktoren zur Krankheitsbehandlung in einer retrospektiven Beobachtungsstudie kann keine Ursache-Wirkungs-Beziehung erklären. Zukünftig sollten ferner Patientenkomfort und –sicherheit berücksichtigt werden.

2.4 Inzidenz und Überleben von Patienten mit *De-novo* Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen nach Lebertransplantation

Publikation 4: Incidence and Long-term Survival of Patients with De novo Head and Neck Carcinoma after Liver Transplantation

Annekatriin Coordes; Andreas E. Albers; Minoos Lenarz; Daniel Seehofer; Gero Puhl; Andreas Pascher; Ruth Neuhaus; Peter Neuhaus; Johann Pratschke; Andreas Andreou. Head Neck. 2016 May;38(5):707-14. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.23943> [108].

Die allogene Organtransplantation erfordert eine lebenslängliche Immunsuppression, um die Organabstoßung zu verhindern. Dadurch beträgt bei Patienten mit allogenen Transplantaten die Prävalenz der *De-novo* Malignome das Zwei bis Vierfache der Prävalenz der Normalbevölkerung [109-118]. Die Inzidenz steigt von 6% nach 5 Jahren auf 50% nach 20 Jahren [119-121]. Frühere Studien untersuchten eine geringe Patientenzahl von *De-novo* KH-PECA nach Lebertransplantation (n<15). Diese konnten daher keine Subgruppen der Tumorstadien bilden. Größere Studien untersuchten die Inzidenz und Prävalenz der *De-novo* KH-PECA ohne ein *Follow-up* über Prognose und Krankheitsverlauf anzugeben [122-127]. Das Ziel dieser Studie war es, in einer größeren Patientenserie die Inzidenz und Prognose bei Patienten mit *De-novo* KH-PECA nach Lebertransplantation zu analysieren. Dabei wurden das Tumorstadium und die angewandte Behandlungsstrategie berücksichtigt.

Die in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie CVK der Charité Universitätsmedizin Berlin seit 1988 operierten 2040 Patienten nach Lebertransplantation wurden regelmäßig nachgesorgt. Dabei wurden prospektiv auch die *De-novo* Tumore

dokumentiert. Die Analyse der bis 2010 transplantierten Patienten ergab eine Gesamtprävalenz von 1,6% (33 von 2040 Patienten) *De-novo* KH-PECA. Unter denjenigen Patienten, die eine Lebertransplantation infolge alkoholischer Leberzirrhose erhielten (26 von 33 KH-PECA Patienten), betrug der Anteil 5%. In Europa erfolgt die Lebertransplantation infolge der alkoholischen Leberzirrhose in 18-25% der Fälle [128-132].

Die *Follow-Up* Daten zeigten ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 34%, das zwar über den bisher berichteten Überlebensraten für *De-novo* KH-PECA nach Lebertransplantation lag, allerdings weit unter dem 5-Jahres-Gesamtüberleben von etwa 50% bei nicht organtransplantierten Patienten mit KH-PECA. Das Gesamtüberleben in frühen Tumorstadien (UICC I und II) war vergleichbar mit dem Überleben von nicht transplantierten Patienten, während das Gesamtüberleben in fortgeschrittenen Tumorstadien signifikant schlechter war als bei nicht transplantierten Patienten (UICC III und IV).

Die Studie zeigt, dass in Abhängigkeit vom Tumorstadium die Lebertransplantation einen signifikanten Einfluss (prädiktiver Parameter) auf die Prognose und den Krankheitsverlauf von *De-novo* KH-PECA Patienten hat. Empfohlen wurde, dass bei Nachuntersuchungen nach Lebertransplantation insbesondere Risikopatienten mit positiver Anamnese für Rauchen und Alkohol auch vom Facharzt für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde untersucht werden.

2.5 Prädiktive Parameter für die vorhersagbare Schluckfähigkeit nach offener horizontaler supraglottischer Larynxteilresektion

Publikation 5: Predictable Swallowing Function after Open Horizontal Supraglottic Partial Laryngectomy

Christine Breunig; Philipp Benter; Rainer O. Seidl; Annekatriin Coordes. *Auris Nasus Larynx*. 2016 Dec;43(6):658-65. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2016.01.003> [133].

Bei einem mittleren und fortgeschrittenen Tumorstadium von supraglottischen Larynxkarzinomen mit Zungengrundinfiltration bestehen zwei kurative therapeutische Behandlungsstrategien: 1. Operation (Larynxteilresektion oder Laryngektomie) und 2. Radio(chemo)therapie [134-136]. Die horizontale supraglottische Larynxteilresektion hat bei unilateralem supraglottischen Tumorwachstum vergleichbare Heilungsraten wie die Laryngektomie [137, 138]. Das Wiedererlangen der Schluckfähigkeit nach horizontaler supraglottischer Kehlkopfteilresektion stellt einen Krankheitsverlauf dar, der möglicherweise präoperativ anhand ausgewählter prädiktiver Parameter bestimmt werden könnte. Patienten, die sich dieser Operation unterziehen, haben postoperativ ein erhöhtes Aspirationsrisiko [139], da sie möglicherweise nicht in der Lage sind, den Larynxeingang mit dem Zungengrund zu verschließen. Bisher liegt keine Studie vor, die vorhersagbare Risikofaktoren für eine beeinträchtigte Rekonvaleszenz der Schluckfähigkeit z.B. anhand der radiologischen Tumorausdehnung bestimmt hat.

Ziel der Studie war es, den Einfluss der radiologisch präoperativ gemessenen Tumorausdehnung am Zungengrund auf die spätere Schluckfähigkeit nach offener horizontaler supraglottischer Larynxteilresektion zu untersuchen. Alle eingeschlossenen 26

Patienten erhielten eine horizontale supraglottische Kehlkopfteilresektion bei Oropharynxkarzinom oder supraglottischem Larynxkarzinom mit Zungengrundinfiltration. Retrospektiv wurde die präoperative Tumorausdehnung des Zungengrundes (CT-basierte Größenausmessung) mit der Zeitspanne bis zur Entfernung der Magensonde bzw. dem Wechsel auf eine ungeblockte Sprechkanüle verglichen. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Tiefe, Breite und Fläche der Zungengrundinfiltration mit der Zeitspanne bis zur Entfernung der Magensonde. Die Patienten wurden anhand des Medians der Tumordinfiltrationsfläche am Zungengrund in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe hatte eine Zungengrundinfiltrationsfläche von $<6.2\text{cm}^2$ und die andere Gruppe von $\geq 6.2\text{cm}^2$. Dabei zeigte sich für die Patientengruppe mit geringerer Infiltrationsfläche eine signifikant kürzere Verweildauer der Magensonde im Vergleich zu der Patientengruppe mit der größeren Infiltrationsfläche (4d versus 22d). Zudem benötigten signifikant weniger Patienten in der Gruppe mit geringerer Infiltrationsfläche postoperativ eine perkutane endoskopische Gastrostomie (zwei versus 5 Patienten).

Die retrospektive Untersuchung konnte zeigen, dass die zu erwartende postoperative Schluckfähigkeit (Krankheitsverlauf) anhand des Ausmaßes der Zungengrundinfiltration (prädiktiver Parameter) vorhersagbar ist. Damit kann dieser Parameter verwendet werden, um prätherapeutisch geeignete Behandlungsstrategien zu ermitteln. Bei absehbarer permanenter Dysphagie und/oder dauerhaft erforderlichem Tracheostoma nach dieser organerhaltenden Operation könnten alternative Therapieverfahren, wie die primäre Radiochemotherapie, diskutiert werden.

2.6 Metaanalyse über das Überleben von Patienten mit Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen in Abhängigkeit vom HPV/P16 Status

Publikation 6: Meta-analysis of Survival in Patients with HNSCC Discriminates Risk Depending on Combined HPV and p16 Status

Annekatriin Coordes; Klaus Lenz; Xu Qian; Minoo Lenarz; Andreas M. Kaufmann; Andreas E. Albers. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016 Aug;273(8):2157-69. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-015-3728-0> [140].

HPV-assoziierte KH-PECA zeigen eine bessere Prognose und könnten zukünftig eigene HPV-spezifische Behandlungsstrategien erforderlich machen [141, 142]. Die HPV-spezifischen Tests umfassen die Detektion der HPV-RNA und HPV-DNA durch die Polymerasekettenreaktion (PCR) oder die *In-situ* Hybridisierung (ISH), sowie die immunhistochemische Färbung des Surrogatmarkers p16. Bei allen Testverfahren korreliert der HPV-Nachweis mit einem längeren Patientenüberleben [143-147]. Bisherige Metaanalysen zeigten ein signifikant besseres Überleben für p16+ KH-PECA [143, 144, 146-148]. Daher gelten die HPV-DNA-Positivität und die p16-Expression als etablierte prädiktive Biomarker, die einzeln als unabhängige Prädiktoren zur Bestimmung des Überlebens akzeptiert werden [149]. Bisherige Studien, die das Überleben der Patienten mit KH-PECA in Abhängigkeit vom HPV- und p16-Status untersuchten, fanden für die Subgruppen HPV+/p16- und HPV-/p16+ diskordante Ergebnisse. Metaanalysen untersuchten bisher nur die Prävalenz und nicht das Überleben von HPV+/p16- und HPV-/p16+ Patienten. Der prozentuale Anteil dieser Subgruppen wurde jeweils mit 5-10% der untersuchten KH-PECA Patienten angegeben [150]. Ziel der Metaanalyse war es, bei den

relativ wenigen Patienten mit HPV+/p16- und HPV-/p16+ KH-PECA das Überleben zu untersuchen.

Die Metaanalyse umfasste 18 Studien (12 Fall-Kontroll-Studien und 6 Kohorten-Studien), die bei KH-PECA Patienten das Überleben und das Vorhandensein der HPV-DNA und von p16 untersuchten. Der prozentuale Anteil der Prävalenz war für die verschiedenen Subgruppen wie folgt: 25% für HPV+/p16+, 61,2% für HPV-/p16-, 7,1% für HPV-/p16+ und 6,8% für HPV+/p16-. Die Metaanalyse zeigte ein signifikant längeres Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben für HPV+/p16+ KH-PECA im Vergleich zu denen, die als HPV-/p16-, HPV+/p16- oder HPV-/p16+ charakterisiert wurden. Das 5-Jahresgesamtüberleben der HPV-/p16+ Untergruppe war intermediär, während HPV+/p16- und HPV-/p16- KH-PECA das kürzeste Überleben aufwiesen. Damit ist das Überleben von Patienten mit KH-PECA mit aktuellen Therapiestrategien besser bei den Patienten mit HPV+/p16+ oder HPV-/p16+ Subtypen (prädiktive Parameter).

Diese Metaanalyse wurde verwendet, um erstmals den Einfluss der Kombination der beiden prädiktiven Parameter HPV+/- und p16+/- in den Subgruppen mit einer geringen Patientenzahl (HPV+/p16- und HPV-/p16+) bei KH-PECA Patienten auf das Überleben bzw. den Krankheitsverlauf und die Prognose zu untersuchen.

3 Diskussion

Das zunehmende Wissen über die Komplexität von biologischen Systemen machen in der Medizin neue Diagnostik- und Therapieansätze möglich. Früher wurde nach dem Versuch-und-Irrtum-Prinzip ein einzelner Faktor für Erkrankungen verantwortlich gemacht und mit einem Therapieansatz behandelt (z.B. Bakterien mit Antibiotika). Der Erfolg gab dem Behandelnden schließlich Recht. Dieses einfache Modell ist heute bei einer Vielzahl von Krankheiten nicht mehr anwendbar. Erkrankungen im Kopf-Halsbereich haben häufig multifaktorielle Ursachen. Für eine scheinbar einheitliche Entität, z.B. dem Oropharynxkarzinom, können inzwischen verschiedene Ursachen benannt werden, wie z.B. Lebenswandel und Viren. Diese Unterschiede verhindern, dass es einfache „Patentrezepte“ für die Behandlung gibt. Für eine effiziente Therapie von Erkrankungen ist es vielmehr notwendig, die Faktoren in der Entstehung und Behandlung der Erkrankung zu differenzieren und den Stellenwert der Faktoren zu bestimmen. Für individualisierte Therapien werden prädiktive Parameter benötigt, um vorab Ansprechen und individuelle Risiken einer Therapie abzuschätzen. Als prädiktive Parameter werden vor allem klinische Parameter und Biomarker verwendet. Diese können wiederum in genetische und nicht genetische prädiktive Parameter unterschieden werden. Um zu verdeutlichen, dass neben genetischen Untersuchungen eine Vielzahl weiterer Verfahren notwendig ist, um eine individuelle Therapie bei KHE zu gestalten, werden in dieser Arbeit beispielhaft vier Verfahren für nicht genetische prädiktive Parameter dargestellt. Diesen werden die eigenen Arbeiten zugeordnet. Die Relevanz der nicht genetischen prädiktiven Parameter bei der individualisierten Therapie der KHE für die EbM wird im Folgenden diskutiert.

Mit Genetik allein lassen sich keine zuverlässigen Vorhersagen machen.

In der individualisierten Therapie stellt die Prüfung anerkannter Therapiemaßnahmen ein Verfahren für nicht genetische prädiktive Parameter der KHE dar. So gab es bisher keine Richtlinien für eine geeignete Größenwahl und Platzierung endotrachealer Tuben, obwohl iatrogene Trachea- und Larynx-Verletzungen nach endotrachealer Intubation nicht selten vorkommen. Die Auswahl der Tubengrößen erfolgt üblicherweise nach klinikinternen Standards, nämlich in Abhängigkeit vom Geschlecht. Die Querschnittsstudie [90] standardisierte die Größenwahl der Tuben anhand der Körpergröße der Patienten. CT-basiert wurde die Tracheamorphometrie determiniert und so ein Nomogramm für die Tubuswahl und -platzierung als Leitfaden erarbeitet. Das verwendete Studiendesign der Querschnittsstudie führt eine einmalige empirische Untersuchung durch, wobei Zufallsstichproben die Repräsentativität gewährleisten [151]. Die Körpergröße wurde als entscheidender nicht genetischer prädiktiver Parameter eruiert, um valide einen klinikinternen Konsens zu standardisieren. Die seit langer Zeit in der Ansicht vieler Kliniker als geklärt geltenden Regeln anerkannter Therapiemaßnahmen können so im Sinne der EbM durch eine externe Validität überprüft werden.

Auch andere wie D'Anza *et al.* sahen die Notwendigkeit einer externen Validität bei der Tubusauswahl [152]. Die Arbeit zeigte eine positive Korrelation zwischen den Dimensionen der laryngotrachealen Luftwege und der Patientengröße, sowie eine inverse Beziehung zu Körpergewicht bzw. *Body-Mass Index*. Das Fazit war, dass übergewichtige Patienten keine größeren Atemwege haben. In einem *Letter to the Editor* [153] haben wir bedauert, dass die Autoren nicht die Körpergröße als entscheidenden prädiktiven Faktor für die Wahl der geeigneten Tubusgröße verwendet haben [154]. Diese unterschiedliche Gewichtung der Ergebnisse zeigt, wie schwierig nicht genetische prädiktive Parameter trotz hinreichender externer Validität im klinischen Alltag zu etablieren sind.

Ein Nomogramm enthält im Allgemeinen zwei (oder mehr) einfach zu messende Größen und eine weitere näherungsweise zu bestimmende Größe. Es wird meist grafisch mit bekannten Skalen dargestellt. Auf einer weiteren Skala wird das Ergebnis abgelesen. Die Darstellung erfolgt gelegentlich nicht grafisch, z. B. durch Tabellen. Das Nomogramm nach Bowen *et al.* [155, 156] dient beispielsweise dazu, den optimalen Operationszeitpunkt der Achskorrektur eines Genu varum oder valgum zu bestimmen. Dazu kann der zu erzielende Korrekturwinkel im Diagramm in Abhängigkeit vom Skeletalter und der Epiphysenfugenbreite abgelesen werden. Beim Prostatakarzinom wird beispielsweise das Prostatektomie-Nomogramm verwendet. Der Arzt kann evidenzbasiert den Patienten mit Hilfe des Nomogramms bei der Therapieentscheidung beraten. Die Prognose ist der prädiktive Parameter. Bei der Berechnung werden der PSA-Wert, Histologie der Prostatabiopsie und das klinische TNM-Stadium einbezogen [157]. Das Nomogramm basiert auf Daten von Prostatakarzinompatienten in den USA. Bei einem nicht genetischen prädiktiven Parameter muss die Übertragbarkeit auf die Population in Deutschland festgestellt werden [158].

Die Krankheitsentstehung kann mit innovativen experimentellen Verfahren untersucht werden. Prospektive Kohortenstudien prüfen den Zusammenhang zwischen prädiktiven Parametern und dem Auftreten eines Ereignisses, z.B. Krankheit und Sterblichkeit. Als Informationsquelle liegt für viele Fragestellungen die EbM verzögert vor, da zu wenige Studien existieren und große kontrollierte klinische Studien nicht durchführbar sind, z.B. kleines Patientenkollektiv bei seltenen Erkrankungen oder pädiatrische Patienten [159]. Für eine sichere Bewertung ist dadurch keine hinreichende Evidenz vorhanden [160]. Die eigene experimentelle Kohortenstudie [92] untersuchte, ob ein zu großer Trachealtubus und eine Cuff-Überblockung mit einer erhöhten Rate an Trachealrupturen nach

Intubationsnarkose assoziiert ist. Bei Kohortenstudien gehören alle Objekte einer Stichprobe zu derselben Kohorte. Dabei werden exponierte und nicht exponierte Patienten über einen bestimmten Zeitraum hinsichtlich des Auftretens von Ereignissen beobachtet [151]. Das Verhältnis der Inzidenz der Ereignisse von exponierten zu nicht exponierten Patienten ergibt das relative Risiko eines prädiktiven Parameters [151]. Trachealrupturen traten bei normalen Tubengrößen erst bei signifikant höheren Cuff-Drücken im Vergleich zu übergroßen Tuben auf. Die geeignete Tubusgröße, die anhand der individuellen Körpergröße bestimmt wurde, war hier der entscheidende prädiktive Parameter, um Komplikationen vorzubeugen [92].

In der Literatur existierten bisher nur wenige Daten, die den Effekt des Cuff-Drucks auf die Trachealschleimhaut untersuchten. *In-vivo* Tiermodelle haben mikroskopische Veränderungen der Trachealwand in Abhängigkeit von der Cuff-Form gezeigt [161]. *In-vitro* Studien benutzen humane Kadaver [98] oder Tracheamodelle [99]. Beide Versuchsanordnungen untersuchten standardisiert bei einer vertrauten Technik, wie der Intubation, einzelne Parameter und ihre Relevanz. Für den Berstungsdruck bei der Trachealruptur gibt es keine Literaturdaten. Ein *in-vitro* Modell stellt zunächst ein artifizielles System dar, das mögliche Einflussfaktoren *in-vivo* nicht einbeziehen kann, z.B. den Blutfluss. Zunächst kann es die Relevanz einer seltenen Erkrankung prüfen und damit die Durchführung von Tierversuchen partiell oder komplett ersetzen. So können erste Vorstellungen über den Berstungsdruck bei der Trachealruptur erlangt werden. Eine Literaturrecherche kann zunächst verwendet werden, um den entstehenden Druck von 700-1300 mbar zu erklären. Bei manueller Cuff-Regulation werden in der Klinik nur unter 30% der empfohlenen Druckwerte erreicht [97, 162-164]. Veränderungen der Elastizität der Trachealwand senken den Berstungsdruck zusätzlich. Stickoxide und andere flüchtige Narkosegase diffundieren in luftgefüllte Hohlräume und können den Cuff-Druck ferner

erhöhen [165]. So ist auch das Erreichen eines Cuff-Drucks von 1000 mbar unter seltenen Umständen möglich. Der nicht genetische prädiktive Parameter Cuff-Druck/Überdruck muss in weiteren Untersuchungen der Krankheitsentstehung bewiesen werden. Auch hier sind weitere innovative experimentelle Verfahren denkbar. Vorsorglich kann der Cuff-Druck durch Ventile reguliert und begrenzt werden [166].

Die Prüfung von nicht genetischen prädiktiven Parametern zur Krankheitsbehandlung kann durch Beobachtungsstudien evaluiert werden. Hierbei kann abgeschätzt werden, welche rechtlichen und wirtschaftlichen Aspekte bei einer individualisierten Therapie von KHE betrachtet werden müssen. Bei einer definierten Fragestellung eignen sich retrospektive Fall-Kontroll-Studien die prädiktiven nicht genetischen Parameter auf ihre externe Validität bei der Krankheitsbehandlung zu prüfen. Eine Stichprobe aus Erkrankten (z.B. Nachblutung nach Tonsillektomie) und Gesunden (z.B. keine Nachblutung nach Tonsillektomie) untersucht, ob eine Exposition gegenüber einem potenziellen prädiktiven Parameter in der Vergangenheit vorlag (z.B. Dauer der stationären Liegedauer). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen weist den Einfluss des prädiktiven Faktors nach [151]. Der eigene Ansatz untersuchte, ob eine Nachblutung nach Tonsillektomie (prädiktiver nicht genetischer Parameter) durch eine Verkürzung des stationären Aufenthaltes auf zwei Tage häufiger auftritt [102]. In Übereinstimmung mit der Literatur konnte die Studie keine gehäuften Nachblutungsraten nach Verkürzung der stationären Überwachung auf zwei Tage feststellen [167, 168]. Gleichzeitig wurde darauf hingewiesen, dass die Betrachtung des prädiktiven Parameters (Nachblutung) nicht für die Beantwortung sozioökonomischer Fragen verwendet werden darf. Das Studiendesign der Fall-Kontroll-Studie kann keine Ursache-Wirkungs-Beziehung erklären [151]. Betrachtungen des Patientenkomforts und der Patientensicherheit bei der

Krankheitsbehandlung müssen in weiteren prospektiven Studien zur Lebensqualität erfolgen. Aus ethischen Gründen dürfen keine Nachteile oder Risiken für den Patienten entstehen.

Retrospektiv können ebenfalls nicht genetische prädiktive Parameter auf den Krankheitsverlauf geprüft werden, um eine geeignete individuelle Therapie bei KHE zu definieren. Dieses Studiendesign eignet sich insbesondere, um prädiktive Faktoren für seltene Krankheiten zu erkennen [151]. Die in jeder Studie neu zu definierenden prädiktiven Parameter kontrollieren, ob ein Merkmal den Verlauf oder die Prognose einer Erkrankung beeinflusst, um Hinweise auf individualisierte Therapieschemata zu erlangen. Bei der Prüfung nicht genetischer prädiktiver Parameter auf den Krankheitsverlauf sind insbesondere KH-PECA interessant. Nicht genetische prädiktive Parameter können im Gegensatz zu genetischen prädiktiven Parametern eine Aussage über eine stadiengerechte Therapie machen. Beim Larynxkarzinom hat sich die Prognose in den letzten Jahren nicht verbessert [169]. Den Patienten mit Larynxkarzinomen in den Stadien T3-4 nach TMN-Einstufung werden die Therapieoptionen einer primären Radiochemotherapie und einer Laryngektomie als gleichwertige Optionen hinsichtlich des Überlebens angeboten [136]. Inzwischen gibt es Studien, die beim Larynxkarzinom mit Stadium T4a ein signifikant längeres Überleben nach Laryngektomie als nach primärer Radiochemotherapie zeigen konnten [170, 171].

Auch die eigenen beispielhaft dargestellten Originalarbeiten konnten diese wichtige Aufgabe der nicht genetischen prädiktiven Parameter darstellen. So konnte die Arbeit der Patienten mit Lebertransplantation zeigen, dass bei fortgeschrittenem *De-novo* KH-PECA mit einem Tumorstadium von UICC III und IV ein signifikant schlechteres Überleben besteht im Vergleich zu der nicht organtransplantierten KH-PECA Patientengruppe. Ein

frühes Tumorstadium (UICC I und II) erwies sich als vergleichbar zu nicht organtransplantierten Patienten [108]. Eine modifizierte Therapiestrategie bei *De-novo* KH-PECA Patienten mit UICC III und IV nach Lebertransplantation kann überlegt werden, z.B. *Best Supportive Care*. Der nicht genetische prädiktive Parameter Lebertransplantation sollte daher ins Therapieregime einbezogen werden. Allgemein kann auch die allogene Organtransplantation bzw. Immunsuppression einbezogen werden. Die Prävalenz der *De-novo* Malignome ist um das Zwei- bis Vierfache der Prävalenz der Normalbevölkerung erhöht [109-118]. Differenzierter betrachtet, erhöht die Lebertransplantation infolge alkoholischer Leberzirrhose ferner die Prävalenz von *De-novo* KH-PECA hochsignifikant [108].

Bei den KH-PECA weiß man inzwischen, dass die Tumorprogression davon abhängt, ob die Tumorzellen der Überwachung des Immunsystems entgehen können. Das KH-PECA wird zu einer immunsuppressiven Erkrankung mit niedrigerer absoluter Lymphozyten-Anzahl [172], auch bei nicht medikamentös immunsupprimierten Patienten. Die regulatorischen T-Zellen werden mit der Tumorprogression der KH-PECA in Verbindung gebracht. Ihre physiologische Aufgabe ist es, die Aktivierung des Immunsystems zu dämpfen und die Selbsttoleranz des Immunsystems zu regulieren, um so die Entstehung von Autoimmunkrankheiten zu verhindern. Sie sezernieren suppressive Zytokine wie den transformierenden Wachstumsfaktor- β und Interleukin-10 sowie das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Protein (CTLA)-4 [173]. Immunmodulatorische Therapien, die die immunsuppressiven Signale überwinden, stellen heute einen neuen immunologischen Therapieansatz dar. Dazu gehören Therapieangriffspunkte wie Anti-CTLA-4 (Ipilimumab) und Anti-PD-1 (Nivolumab). Beide stellen inzwischen in der Melanombehandlung in Deutschland zugelassene Therapien dar [174, 175] und können als nicht genetische prädiktive Parameter auf den Krankheitsverlauf verstanden werden.

Die retrospektive Prüfung von Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf beschränkt sich nicht nur auf die Prognose, sondern kann auch weitere Fähigkeiten, wie beispielsweise die Schluckfähigkeit, einbeziehen. Die präoperativ radiologisch bestimmte Zungenrundinfiltration (prädiktiver Parameter) bei mittleren und fortgeschrittenen Tumorstadien von supraglottischen Larynxkarzinomen konnte die zu erwartende postoperative Schluckfähigkeit vor horizontaler supraglottischer Larynxteilresektion vorhersagen [133]. Dieser radiologisch determinierbare prädiktive Parameter kann verwendet werden, um prätherapeutisch die geeignete Behandlung bzw. den Krankheitsverlauf mit dem Patienten und den Kollegen in der interdisziplinären Tumorkonferenz zu besprechen. Bei absehbarer permanenter Dysphagie und dauerhaft erforderlichem Tracheostoma könnten alternative Therapieverfahren, wie die primäre Radiochemotherapie, bevorzugt werden.

Bei bestimmten Entitäten von KHE sind nicht genetische Faktoren allein von ausreichend hohem prädiktiven Wert und haben allein Einfluss auf das Therapieansprechen.

Die Betrachtung und Therapie von Erkrankungen sind komplex und dürfen nicht einseitig erfolgen. Während die Suche nach genetischen Prädiktoren nur einen Aspekt der Krankheitsentstehung und ihrer Behandlung beleuchtet, stellen die nicht genetischen prädiktiven Parameter, insbesondere bei der Behandlung komplexer Erkrankungen, einen wichtigen Ansatz dar. Die eigene Metaanalyse untersuchte das Überleben der KH-PECA Patienten in Abhängigkeit vom HPV- und p16-Status [140]. Die retrospektive Prüfung von Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf können Metaanalysen untersuchen. Durch das Zusammenfassen der Primärdaten zu Metadaten wird die Teststärke von Studien mit wenigen Probanden erhöht und eine genauere Aussage über den prädiktiven Einfluss des

HPV/P16 Status ermöglicht. Die Ergebnisse der Metaanalyse hängen von der Qualität und Homogenität der eingeschlossenen Studien ab [176]. HPV und p16 sind anerkannte unabhängige prädiktive Parameter für das Überleben nach KH-PECA [143, 144, 146-149]. Bei aktuellen Therapiestrategien zeigte sich ein signifikant längeres Überleben bei den Subtypen HPV+/p16+ oder HPV-/p16+. Somit können auch die Kombinationen der Subtypen HPV+/p16+ und HPV-/p16+ als nicht genetische prädiktive Parameter für ein längeres Überleben verwendet werden. Metaanalysen können nur inhaltlich homogene Primärdaten des untersuchten prädiktiven Parameters zusammenfassen. Die Klassifikation prüft systematisch die Relevanz prädiktiver Parameter. Ein Klassifikator ordnet die Objekte verschiedenen Klassen anhand bestimmter Parameter zu. Bei der Zuordnung kann es zu Fehlern kommen, deren relative Häufigkeit quantitativ bestimmt wird [177]. Die HPV-Detektion kann auf einer PCR der HPV-DNA oder HPV-RNA sowie einer alleinigen ISH ohne PCR basieren [178]. Eine weitere Methode ist die immunhistochemische Färbung des Surrogatmarkers p16 [178]. Jede dieser Detektionsmethoden hat eine andere Sensitivität und Spezifität. Die beiden Maße korrelieren negativ miteinander [177]. Damit stellt jede Detektionsmethode einen eigenen nicht genetischen prädiktiven Parameter dar.

Inzwischen kennt man durch Genexpressionsanalyse die numerischen und strukturellen Chromosomenveränderungen beim noxeninduzierten KH-PECA [179]. Beim HPV-assoziierten KH-PECA kommt es insgesamt zu weniger Chromosomenveränderungen [12, 41, 42]. Die virale DNA wird in die Wirtszelle integriert. Beim HPV+ KH-PECA wird p53 durch das virale Onkoprotein HPV-E6 inaktiviert. Man weiß inzwischen, dass HPV durch epigenetische Veränderungen zu differenziell methylierten Genen (z.B. Aldehyddehydrogenase 1A2) und damit zur KH-PECA Bildung führt [180]. HPV ist als Virus zunächst ein nicht genetischer prädiktiver Marker, der allerdings durch genetische und epigenetische Veränderungen zu einem unmittelbaren und mittelbaren Einfluss auf die

DNA führt. Eine strenge Teilung in genetisch und nicht genetisch ist damit nicht immer möglich. Hinzuweisen ist dennoch, dass für die tumorstadienabhängige Behandlung der HPV-assoziierten KH-PECA nicht genetische prädiktive Parameter erforderlich sind. Auch beim HPV-positiven zervikalen *Cancer of Unknown Primary*-Syndrom wurde ein signifikant besseres Überleben nach *Neck Dissection* und adjuvanter Bestrahlung im Vergleich zur primären Radiochemotherapie gezeigt [181].

Unter bestimmten Bedingungen (z.B. HPV-Infektion) kann eine Kombination von genetischen und nicht genetischen, einschließlich epigenetischen Markern die Sicherheit von Vorhersagen und Entscheidungen verbessern.

Die beispielhaft in dieser Arbeit aufgeführten vier Verfahren zur Entwicklung von nicht genetischen prädiktiven Parametern (Abbildung 4) zeigen, dass man mit Markern aus der Genetik allein keine zuverlässigen Vorhersagen machen kann.

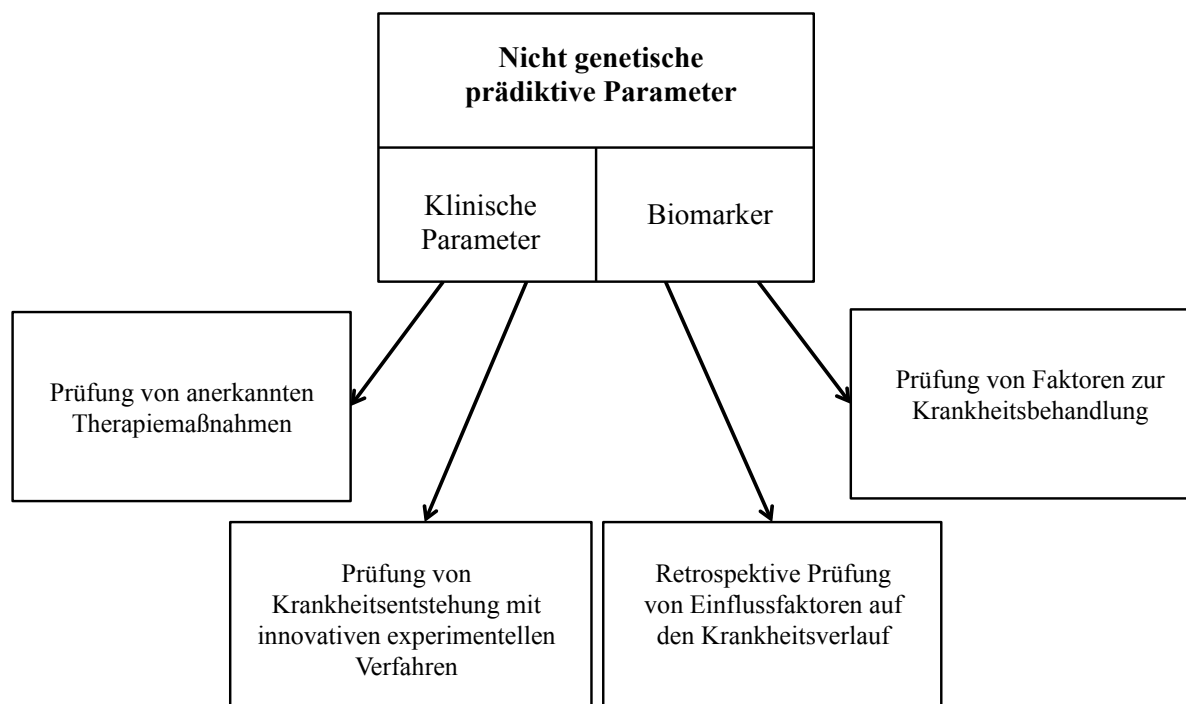


Abbildung 4: Vier Verfahren zur Entwicklung von nicht genetischen prädiktiven Parametern.

Eine Vielzahl nicht genetischer Verfahren ist notwendig, um eine individuelle Therapie zu gestalten. Die zunehmende pathophysiologische Aufklärung der genetischen Veränderungen (*Big Data*) muss bei der präventiven, diagnostischen und therapeutischen Betrachtung berücksichtigt werden. Doch erst in der Folge der intelligenten Verlängerung der individuellen genetischen Suszeptibilität durch die vier beschriebenen Verfahren zur Entwicklung von nicht genetischen prädiktiven Parametern kann in Abhängigkeit von der Fragestellung eine individualisierte Behandlung und Beratung der Patienten erfolgen. Bei bestimmten Entitäten von KHE, wie z.B. bei der Diagnostik von Frakturen, sind nicht genetische Faktoren allein von ausreichend hohem prädiktiven Wert und haben allein Einfluss auf das Therapieansprechen.

In Zukunft müssen in Abhängigkeit von der Fragestellung unter bestimmten Bedingungen (HPV-Infektion und KH-PECA) genetische und nicht genetische prädiktive Parameter kombiniert werden, um eine evidenzbasierte Aussage zu treffen. Um die nicht genetischen prädiktiven Parameter umfassend zusammenzutragen, können die vier beschriebenen Verfahren genutzt werden. Ihnen können die nicht genetischen prädiktiven Parameter zugeordnet werden: Bestimmung des Therapiebeginns, Einbeziehung von Nebendiagnosen, stationäre Verweildauer, tumorstadiengerechte Therapie usw. Diese komplexen Entscheidungsfindungen vergrößern die Anforderungen an die behandelnden Ärzte. Die Menge der zu prüfenden Daten werden immer umfangreicher. Initiativen wie „Gemeinsam Klug Entscheiden“ der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften unterstreichen, dass ausgewählte evidenzbasierte Empfehlungen (prädiktive Parameter) zu wissenschaftlich und ethisch begründeten Entscheidungen in der individualisierten Medizin beitragen [182].

Für KH-PECA gibt es bereits interdisziplinäre Tumorkonferenzen, in denen das individualisierte Therapievorgehen besprochen wird. Hier werden nicht genetische

prädiktive Parameter einbezogen. Am Beispiel eines KH-PECA Patienten werden hier exemplarisch anhand der vier Verfahren die zu berücksichtigenden nicht genetischen prädiktiven Parameter zusammengetragen:

- Prüfung von anerkannten Therapiemaßnahmen: Operation versus Radio(chemo)therapie versus palliative Therapie
- Prüfung von Krankheitsentstehung mit innovativen experimentellen Verfahren: Immuntherapeutika und Antikörper
- Prüfung von Faktoren zur Krankheitsbehandlung: stationär versus ambulant
- Retrospektive Prüfung von Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf: Nikotinabusus, HPV-Status

Ähnlich wie die beim Prostatakarzinom verwendeten validierten Nomogramme [157] könnten auch beim KH-PECA Nomogramme entwickelt werden, die nach der Eingabe sämtlicher genetischer und nicht genetischer prädiktiver Parameter eine entsprechende Therapieempfehlung geben könnten. Hier könnte die Checkliste neben den Patientendaten und tumorspezifischen Daten auch weitere Komorbiditäten und den Barthel-Index [183] enthalten. Die vier Verfahren könnten dabei helfen, die nicht genetischen prädiktiven Parameter umfassend zusammenzutragen. Um solch ein differenziertes und komplexes Nomogramm zu erarbeiten, wäre es erforderlich, die Datenbanken der Tumorregister auch mit Daten zu füllen, die über das Tumorstadium und die Behandlung hinaus reichen. Jede aus dem Nomogramm resultierende wissenschaftliche Entscheidung sollte abschließend auf die ethische Richtigkeit für den individuellen Patienten überprüft werden.

Auf diese Weise können die vier beschriebenen Verfahren dabei helfen, innere Widerstände zu überwinden und das „gefühlte“ evidenzbasierte Wissen zu nutzen. Am Beispiel des eigenen oben beschriebenen Nomogramms zur Verwendung von endotrachealen Tuben konnten wir zeigen, wie schwierig nicht genetische prädiktive Parameter trotz

hinreichender externer Validität im klinischen Alltag zu etablieren sind. Trotz wissenschaftlicher Untersuchungen besteht bei nicht genetischen prädiktiven Parametern ein „gefühltes“ Wissen, das einer überprüfbareren Erkenntnis vorgezogen wird. Genetische Informationen sind zu abstrakt für eine solche Einschätzung und werden daher direkter, allerdings auch ungeprüfter aufgenommen.

Die Verwendung eines solchen komplexen Nomogramms für KH-PECA erfordert allerdings auch, dass die verschiedenen zertifizierten Tumorzentren vorgeschlagene Therapieverfahren anbieten und durchführen können. Sicherlich werden in manchen Stadien auch alternative Behandlungsmöglichkeiten ermittelt. Bei KH-PECA Patienten mit mittleren Tumorstadien könnten beispielsweise die alternativen Optionen Radiochemotherapie, Radioimmuntherapie und Operation einfließen. Der Arzt sollte die alternativen Behandlungsverfahren mit dem Patienten besprechen und ebenso die Bedenken des Patienten kompetent beantworten können. Die persönliche Behandlung durch den Arzt darf durch diese Nomogramme nicht ersetzt werden. Ein solches Programm würde daher nicht das Wissen des Arztes ersetzen. Es könnte lediglich als Instrument genutzt werden, um das „gefühlte“ Wissen des Arztes in der Diskussion mit den Patienten oder auch den Krankenkassen zu unterstützen. Unsinnige Therapieansätze werden so vermieden und Behandlungsgelder gespart. Bei der Behandlung von KHE, die ausschließlich auf nicht genetischen Prädiktoren basiert (z.B. Larynxstenose), würde ein entsprechendes validiertes Nomogramm ausschließlich auf den nicht genetischen prädiktiven Parametern basieren.

Zusammenfassend zeigt die Arbeit, dass neben genetischen prädiktiven Parametern eine Vielzahl weiterer nicht genetischer prädiktiver Parameter notwendig ist, um eine individuelle Therapie zu gestalten. Mit Genetik allein lassen sich keine zuverlässigen Vorhersagen machen. Während die Suche nach genetischen Prädiktoren nur einen Aspekt,

möglicherweise auch die Grundlage der Krankheitsentstehung und ihrer Behandlung beleuchtet, stellen insbesondere bei komplexen Erkrankungen die nicht genetischen prädiktiven Parameter wesentliche zu berücksichtigende Aspekte bei der Behandlung dar. Sie können Risikofaktoren für den Krankheitsverlauf benennen. Die vier beschriebenen Verfahren zur Entwicklung von nicht genetischen prädiktiven Parametern können beim Zusammentragen der Faktoren helfen. Bei bestimmten Bedingungen, z.B. bei HPV-Infektionen und bei Malignomen, kann eine Kombination von genetischen und nicht genetischen, einschließlich epigenetischen Markern die Sicherheit von Vorhersagen und Entscheidungen verbessern. Bei bestimmten Entitäten von KHE haben nicht genetische Faktoren einen ausreichend hohen prädiktiven Wert und so allein Einfluss auf das Therapieansprechen. Basierend auf den vier Verfahren zur Entwicklung von nicht genetischen prädiktiven Parametern könnte ein validiertes Nomogramm entwickelt werden, um das „gefühlte“ Wissen des Arztes in der Diskussion mit den Patienten und den Krankenkassen zu unterstützen.

4 Zusammenfassung

Das zunehmende Wissen über die Komplexität von biologischen Systemen machen in der Medizin neue Diagnostik- und Therapieansätze möglich. Erkrankungen im Kopf-Hals-Bereich sind häufig Erkrankungen mit multifaktoriellen Ursachen und Einflüssen. Simple lineare Empfehlungen können daher nicht gegeben werden. Für eine effiziente Behandlung komplexer Erkrankungen ist es notwendig, die Faktoren in der Entstehung und Therapie zu differenzieren und den Stellenwert zu bestimmen. Für individualisierte Therapien werden prädiktive Parameter benötigt, um das Ansprechen und individuelle Risiken einer Therapie abzuschätzen und rational ermitteln zu können. Dazu werden klinische Parameter und Biomarker verwendet. Diese werden wiederum in genetische und nicht genetische prädiktive Parameter unterschieden. Um zu verdeutlichen, dass neben genetischen Untersuchungen weitere Verfahren verfügbar und notwendig sind, um eine individuelle Therapie bei Kopf-Hals-Erkrankungen (KHE) zu gestalten, werden in der vorliegenden Arbeit die eigenen Beobachtungsstudien und Metaanalysen vorgestellt. Die Studien untersuchen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome (KH-PECA) mit einem positiven Status von humanen Papillomaviren (HPV) sowie Komplikationen nach endotrachealen Intubationen und Tonsillektomien. Beispielhaft werden die in den Studien untersuchten nicht genetischen prädiktiven Parameter vier Verfahren zugeordnet. Dabei wird die Relevanz der nicht genetischen prädiktiven Parameter bei der auf den Defekt zugeschnittenen individualisierten Therapie der KHE sowie ihr Bezug für die evidenzbasierte Medizin erläutert.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass neben genetischen prädiktiven Parametern eine Vielzahl von nicht genetischen prädiktiven Parametern notwendig ist, um eine individuelle Therapie zu gestalten. Mit Genetik allein lassen sich Krankheiten und ihre Behandlung nicht ausreichend beschreiben. Während die Suche nach genetischen Prädiktoren nur einen

Aspekt, möglicherweise die Grundlage der Krankheitsentstehung und ihrer Behandlung beleuchtet, stellen insbesondere bei komplexen Erkrankungen die nicht genetischen prädiktiven Parameter eine Möglichkeit für eine wesentlich größere Anzahl von Aspekten bei der Behandlung zur Verfügung. Bei bestimmten Entitäten von KHE, z.B. der Diagnostik von Frakturen, sind nicht genetische Faktoren allein von ausreichend hohem prädiktivem Wert und haben allein Einfluss auf das Therapieansprechen. Bei bestimmten Erkrankungen, z.B. bei HPV-Infektionen und KH-PECA, kann eine Kombination von genetischen und nicht genetischen, einschließlich epigenetischen Markern die Sicherheit von Vorhersagen und Entscheidungen verbessern.

Die zunehmende pathophysiologische Aufklärung der genetischen Veränderungen (*Big Data*) muss bei der präventiven, diagnostischen und therapeutischen Betrachtung berücksichtigt werden. Doch erst in Folge der intelligenten Verlängerung der individuellen genetischen Suszeptibilität durch die vier beschriebenen Verfahren zur Entwicklung von nicht genetischen prädiktiven Parametern kann in Abhängigkeit von der Fragestellung eine individualisierte Behandlung und Beratung der Patienten erfolgen. Die folgenden vier Verfahren können das Aufzeigen der nicht genetischen prädiktiven Faktoren für die individualisierte Therapie der KHE unterstützen:

- Prüfung von anerkannten Therapiemaßnahmen
- Prüfung von Krankheitsentstehung mit innovativen experimentellen Verfahren
- Prüfung von Faktoren zur Krankheitsbehandlung
- Retrospektive Prüfung von Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf

Diesen vier Verfahren können die nicht genetischen prädiktiven Parameter zugeordnet werden: Bestimmung des Therapiebeginns, Einbeziehung von Nebendiagnosen, stationäre Verweildauer oder tumorstadiengerechte Behandlung, usw. Die vier Verfahren können dabei helfen, das „gefühlte“ Wissen auf eine evidenzbasierte Grundlage zu stellen.

Basierend auf den vier Verfahren könnte ein validiertes Nomogramm entwickelt werden, das das Wissen des Arztes in der Diskussion mit Patienten und Krankenkassen unterstützt. Die aus dem Nomogramm resultierenden Behandlungsempfehlungen sollten abschließend auf die ethische Richtigkeit für den individuellen Patienten geprüft werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Stransky, N., et al., The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science*, 2011. 333(6046): p. 1157-60.
2. Khankhanian, P., et al., Genetic contribution to multiple sclerosis risk among Ashkenazi Jews. *BMC Med Genet*, 2015. 16: p. 55.
3. Wolff, G. and D. Wolff, Die Bedeutung genetischer Information im medizinischen Kontext, in *Was bedeutet genetische Information?*, E. Hildt and L. Kovacs, Editors. 2009, Walter de Gruyter: Berlin. p. 31-43.
4. Dingermann, T., Individualisierte Medizin: Der Wert von Biomarkern. *Pharmazeutische Zeitung*, 2012. 20.
5. Biomarkers Definitions Working, G., Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*, 2001. 69(3): p. 89-95.
6. Müller, V. and F. Jänicke, Prognostische und prädiktive Faktoren bei Patientinnen mit Mammakarzinom, in *Management des Mammakarzinoms*, R. Kreienberg, et al., Editors. 2006, Springer: Heidelberg. p. 183-198.
7. Lander, E.S., et al., Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 2001. 409(6822): p. 860-921.
8. Venter, J.C., et al., The sequence of the human genome. *Science*, 2001. 291(5507): p. 1304-51.
9. Tian, C., et al., Analysis and application of European genetic substructure using 300 K SNP information. *PLoS Genet*, 2008. 4(1): p. e4.
10. Howorka, S. and J. Hesse, Microarrays and single molecules: an exciting combination. *Soft Matter*, 2014. 10(7): p. 931-41.
11. Wagner, S., et al., [HPV-associated head and neck cancer : Mutational signature and genomic aberrations]. *HNO*, 2015. 63(11): p. 758-67.
12. Cancer Genome Atlas, N., Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature*, 2015. 517(7536): p. 576-82.
13. Gollin, S.M., Cytogenetic alterations and their molecular genetic correlates in head and neck squamous cell carcinoma: a next generation window to the biology of disease. *Genes Chromosomes Cancer*, 2014. 53(12): p. 972-90.
14. Bradford, C.R., et al., Biomarkers in advanced larynx cancer. *Laryngoscope*, 2014. 124(1): p. 179-87.
15. Burke, W., Genetic testing. *N Engl J Med*, 2002. 347(23): p. 1867-75.
16. Sidore, C., et al., Genome sequencing elucidates Sardinian genetic architecture and augments association analyses for lipid and blood inflammatory markers. *Nat Genet*, 2015. 47(11): p. 1272-81.
17. Coordes, A., et al., [Cancer stem cell phenotypes and miRNA: therapeutic targets in head and neck squamous cell carcinoma]. *HNO*, 2014. 62(12): p. 867-72.
18. Bühler, D., Individualisierte Medizin – die Grenzen des Machbaren. Konsequenzen für Krankenkassen und die Patientenversorgung, in *Frankfurter Forum für gesellschafts- und Gesundheitspolitische Grundsatzfragen e.V.* 2013: Frankfurt p. 6-18.
19. Spranger, S. and M. Spranger, Prädiktive genetische Diagnostik: Konsequenzen für die Lebensplanung. *Kontext*, Dez. 2014 / Jan. 2015: p. 5-7.
20. Bundesärztekammer, Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik. *Dtsch Arztebl* 2003. 100(19): p. A-1297.
21. Bundesärztekammer, Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen. *Dtsch Arztebl*, 1998. 95(50): p. A1396-1403.
22. Hartmann, L.C., et al., Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med*, 1999. 340(2): p. 77-84.
23. Zatterstrom, U.K., et al., Prognostic factors in head and neck cancer: histologic grading, DNA ploidy, and nodal status. *Head Neck*, 1991. 13(6): p. 477-87.

24. D'Cruz, A.K., et al., Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373(6): p. 521-9.
25. Egger, G., et al., Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*, 2004. 429(6990): p. 457-63.
26. Boyd, N.F., et al., Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst*, 1995. 87(9): p. 670-5.
27. Baum, N. and J. Levy, Methodology of patient care for elevated PSA after prostate cancer treatment: A primary care perspective. *Postgrad Med*, 2015. 127(6): p. 654-9.
28. Paik, S., et al., Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24(23): p. 3726-34.
29. WHO. WHO International Programme on Chemical Safety Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation. 2001. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm> (abgerufen am 31.12.2015).
30. Strimbu, K. and J.A. Tavel, What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*, 2010. 5(6): p. 463-6.
31. Coordes, A., et al., [Role of miRNA in malignoma of the head and neck]. *Laryngorhinootologie*, 2014. 93(3): p. 201-9; quiz 210.
32. van Dijk, L.K., et al., PET Imaging in Head and Neck Cancer Patients to Monitor Treatment Response: A Future Role for EGFR-Targeted Imaging. *Clin Cancer Res*, 2015. 21(16): p. 3602-9.
33. Bernstein, J.M., J.J. Homer, and C.M. West, Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging biomarkers in head and neck cancer: potential to guide treatment? A systematic review. *Oral Oncol*, 2014. 50(10): p. 963-70.
34. Boeckx, C., et al., Anti-epidermal growth factor receptor therapy in head and neck squamous cell carcinoma: focus on potential molecular mechanisms of drug resistance. *Oncologist*, 2013. 18(7): p. 850-64.
35. Lampri, E.S., et al., Biomarkers of head and neck cancer, tools or a gordian knot? *Int J Clin Exp Med*, 2015. 8(7): p. 10340-57.
36. Guerra, E.N., et al., Diagnostic capability of salivary biomarkers in the assessment of head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*, 2015. 51(9): p. 805-18.
37. IARC Cancer Incidence in Five Continents. Vol IX 1983-2002.
38. Liang, C., et al., Biomarkers of HPV in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res*, 2012. 72(19): p. 5004-13.
39. Westra, W.H., The pathology of HPV-related head and neck cancer: implications for the diagnostic pathologist. *Semin Diagn Pathol*, 2015. 32(1): p. 42-53.
40. Munoz, N., et al., Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 2003. 348(6): p. 518-27.
41. Klussmann, J.P., et al., Genetic signatures of HPV-related and unrelated oropharyngeal carcinoma and their prognostic implications. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(5): p. 1779-86.
42. Jung, A.C., et al., Biological and clinical relevance of transcriptionally active human papillomavirus (HPV) infection in oropharynx squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*, 2010. 126(8): p. 1882-94.
43. Karim, R., et al., Human papillomavirus (HPV) upregulates the cellular deubiquitinase UCHL1 to suppress the keratinocyte's innate immune response. *PLoS Pathog*, 2013. 9(5): p. e1003384.
44. Sackett, D.L., et al., Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*, 1996. 312(7023): p. 71-2.
45. Klemperer, D., Qualität und Qualitätskontrolle in der Medizin, in *Patienten im Gesundheitssystem: Patientenunterstützung und -beratung: Notwendigkeit, Konzepte und Erfahrungen*, W. Damkowski, Editor. 1995, MaroVerlag: Augsburg. p. 189-209.

46. Lühmann, D., Bericht über den Ersten Lübecker Workshop Evidence based Medicine, D.C. Centrum, Editor. 1997, Rundbrief Nr. 3 der Cochrane Collaboration Deutschland: Freiburg. p. 7-9.
47. Sozialgesetzbuch, Gesetzliche Krankenversicherung, in § 137e-g SGB V. Zuletzt geändert durch Art. 1 u. 2 G v. 16.7.2015 I 1211.
48. Baethge, C., Evidenzbasierte Medizin: In der Versorgung angekommen, aber noch nicht heimisch. Dtsch Arztebl., 2014: p. A-1636.
49. DeutschesNetzwerkEvidenzbasierteMedizin.e.V. <http://www.ebm-netzwerk.de>. (abgerufen am 31.12.2015).
50. Heimes, S., Evidenzbasierte Medizin, in Warum Schreiben hilft. Die Wirksamkeitsnachweise zur Poesitherapie., S. Heimes, Editor. 2012, Vandenhoech&Ruprecht: Göttingen. p. 45-49.
51. Phillips, K.A., et al., Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. JAMA, 2001. 286(18): p. 2270-9.
52. BlueCrossBlueShieldTechnologyEvaluationCenter, Special report: genotyping for cytochrome P450 polymorphisms to determine drug-metabolizer status. Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ, 2004. 19(9): p. 1-2.
53. Torpy, J.M., C. Lynn, and R.M. Glass, JAMA patient page. Evidence-based medicine. JAMA, 2006. 296(9): p. 1192.
54. Albers, A., et al., Antitumor activity of human papillomavirus type 16 E7-specific T cells against virally infected squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Res, 2005. 65(23): p. 11146-55.
55. Haraf, D.J., et al., Human papilloma virus and p53 in head and neck cancer: clinical correlates and survival. Clin Cancer Res, 1996. 2(4): p. 755-62.
56. Klussmann, J.P., et al., Expression of p16 protein identifies a distinct entity of tonsillar carcinomas associated with human papillomavirus. Am J Pathol, 2003. 162(3): p. 747-53.
57. Talis, A.L., J.M. Huijbregtse, and P.M. Howley, The role of E6AP in the regulation of p53 protein levels in human papillomavirus (HPV)-positive and HPV-negative cells. J Biol Chem, 1998. 273(11): p. 6439-45.
58. Xie, X., et al., Targeting HPV16 E6-p300 interaction reactivates p53 and inhibits the tumorigenicity of HPV-positive head and neck squamous cell carcinoma. Oncogene, 2014. 33(8): p. 1037-46.
59. Bottley, G., et al., High-risk human papillomavirus E7 expression reduces cell-surface MHC class I molecules and increases susceptibility to natural killer cells. Oncogene, 2008. 27(12): p. 1794-9.
60. Guirat-Dhouib, N., et al., Oral HPV infection and MHC class II deficiency (A study of two cases with atypical outcome). Clin Mol Allergy, 2012. 10(1): p. 6.
61. Hammarstedt, L., et al., Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. Int J Cancer, 2006. 119(11): p. 2620-3.
62. Ndiaye, C., et al., HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol, 2014. 15(12): p. 1319-31.
63. Cassell, A. and J.R. Grandis, Investigational EGFR-targeted therapy in head and neck squamous cell carcinoma. Expert Opin Investig Drugs, 2010. 19(6): p. 709-22.
64. Kim, J.W. and J.P. Eder, Prospects for targeting PD-1 and PD-L1 in various tumor types. Oncology (Williston Park), 2014. 28 Suppl 3: p. 15-28.
65. Jones, A.S., et al., Extensive neck node metastases (N3) in head and neck squamous carcinoma: is radical treatment warranted? Otolaryngol Head Neck Surg, 2011. 144(1): p. 29-35.
66. Pignon, J.P., et al., Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiother Oncol, 2009. 92(1): p. 4-14.

67. S2k-Leitlinie, Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln – Tonsillitis, in 017/024, AWMF_Online, Editor. aktueller Stand 08/2015: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-024l_S2k_Tonsillitis_Gaumenmandeln_2015-08_01.pdf.
68. Paradise, J.L., et al., Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. Results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. *N Engl J Med*, 1984. 310(11): p. 674-83.
69. Ikoma, R., et al., Risk factors for post-tonsillectomy hemorrhage. *Auris Nasus Larynx*, 2014. 41(4): p. 376-9.
70. Tolska, H.K., et al., Post-tonsillectomy haemorrhage more common than previously described--an institutional chart review. *Acta Otolaryngol*, 2013. 133(2): p. 181-6.
71. Mueller, J., et al., Population-based analysis of tonsil surgery and postoperative hemorrhage. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014.
72. Raut, V., et al., Bipolar scissors versus cold dissection tonsillectomy: a prospective, randomized, multi-unit study. *Laryngoscope*, 2001. 111(12): p. 2178-82.
73. Benson-Mitchell, R. and A.R. Maw, Assessment of sequelae at home following adenotonsillectomy. A basis for day-case management? *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1993. 18(4): p. 282-4.
74. Windfuhr, J.P. and T. Ulbrich, Post-tonsillectomy hemorrhage: results of a 3-month follow-up. *Ear Nose Throat J*, 2001. 80(11): p. 790, 795-8, 800 passim.
75. Sarny, S., et al., Hemorrhage following tonsil surgery: a multicenter prospective study. *Laryngoscope*, 2011. 121(12): p. 2553-60.
76. Riggin, L., et al., A 2013 updated systematic review & meta-analysis of 36 randomized controlled trials; no apparent effects of non steroidal anti-inflammatory agents on the risk of bleeding after tonsillectomy. *Clin Otolaryngol*, 2013. 38(2): p. 115-29.
77. Gallagher, T.Q., et al., Perioperative dexamethasone administration and risk of bleeding following tonsillectomy in children: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2012. 308(12): p. 1221-6.
78. Al-Kindy, S.A., Do antibiotics decrease post-tonsillectomy morbidity? *Saudi Med J*, 2002. 23(6): p. 705-7.
79. Ranjit, S., et al., The incidence and management of post-tonsillectomy haemorrhage: a Singaporean experience. *Singapore Med J*, 1999. 40(10): p. 622-6.
80. Arnoldner, C., et al., Surgical revision of hemorrhage in 8388 patients after cold-steel adenotonsillectomies. *Wien Klin Wochenschr*, 2008. 120(11-12): p. 336-42.
81. Weiss, M., et al., Shortcomings of cuffed paediatric tracheal tubes. *British Journal of Anaesthesia*, 2004. 92(1): p. 78-88.
82. Peppard, S.B. and J.H. Dickens, Laryngeal injury following short-term intubation. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 1983. 92(4 Pt 1): p. 327-30.
83. Leinung, S., et al., Tracheobronchiale Verletzungen Klassifikation und Therapiestrategie. *Chirurg*, 2005. 76(8): p. 783-8.
84. Jorgensen, J., et al., Incidence of and risk factors for airway complications following endotracheal intubation for bronchiolitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 2007. 137(3): p. 394-9.
85. Randestad, A., C.E. Lindholm, and P. Fabian, Dimensions of the cricoid cartilage and the trachea. *Laryngoscope*, 2000. 110(11): p. 1957-61.
86. Schonfelder, K., V. Thieme, and D. Olthoff, Iatrogene Verletzungen der Trachea. *Anaesthesiologie und Reanimation*, 2004. 29(1): p. 8-11.
87. Poetker, D.M., et al., Association of airway abnormalities and risk factors in 37 subglottic stenosis patients. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 2006. 135(3): p. 434-7.
88. Thurnher, D., et al., The glottis and subglottis: an otolaryngologist's perspective. *Thoracic Surgery Clinics*, 2007. 17(4): p. 549-60.

89. Seegobin, R.D. and G.L. van Hasselt, Endotracheal cuff pressure and tracheal mucosal blood flow: endoscopic study of effects of four large volume cuffs. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984. 288(6422): p. 965-8.
90. Coordes, A., et al., Selection and placement of oral ventilation tubes based on tracheal morphometry. *Laryngoscope*, 2011. 121(6): p. 1225-30.
91. Chandler, M. and B.E. Crawley, Rationalization of the selection of tracheal tubes. *British Journal of Anaesthesia*, 1986. 58(1): p. 111-6.
92. Sudhoff, T.H., et al., Association of Oversized Tracheal Tubes and Cuff Overinflation With Postintubation Tracheal Ruptures. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2015. 8(4): p. 409-15.
93. Minambres, E., et al., Tracheal rupture after endotracheal intubation: a literature systematic review. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2009. 35(6): p. 1056-62.
94. Conti, M., et al., Management of postintubation tracheobronchial ruptures. *Chest*, 2006. 130(2): p. 412-8.
95. Cardillo, G., et al., Tracheal lacerations after endotracheal intubation: a proposed morphological classification to guide non-surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010. 37(3): p. 581-7.
96. Chen, E.H., et al., A case of tracheal injury after emergent endotracheal intubation: a review of the literature and causalities. *Anesthesia & Analgesia*, 2001. 93(5): p. 1270-1.
97. Lim, H., et al., Tracheal rupture after endotracheal intubation - A report of three cases. *Korean J Anesthesiol*, 2012. 62(3): p. 277-80.
98. Ulrich-Pur, H., et al., Comparison of mucosal pressures induced by cuffs of different airway devices. *Anesthesiology*, 2006. 104(5): p. 933-8.
99. Horisberger, T., et al., Measurement of tracheal wall pressure: a comparison of three different in vitro techniques. *Anaesthesia*, 2008. 63(4): p. 418-22.
100. Wagner, A., et al., Tracheal rupture after emergency intubation during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*, 1995. 30(3): p. 263-66.
101. Schedlbauer, E.M., et al., Iatrogenic tracheal rupture in children: A retrospective study. *Laryngoscope*, 2009. 119(3): p. 571-5.
102. Coordes, A., et al., [Tonsillectomy in adults : Length of hospital stay has no influence on the frequency of postoperative hemorrhage]. *HNO*, 2015. 63(12): p. 841-9.
103. Wolfensberger, M., [Thoughts on hospital length of stay after tonsillectomy]. *HNO*, 2001. 49(9): p. 701-3.
104. Herberhold, C., [Tonsillectomy--postoperative necessary measures]. *Laryngorhinootologie*, 1999. 78(11): p. 613.
105. Windfuhr, J.P. and K. Sesterhenn, [Hemorrhage after tonsillectomy. Analysis of 229 cases]. *HNO*, 2001. 49(9): p. 706-12.
106. Drake-Lee, A. and M. Stokes, A prospective study of the length of stay of 150 children following tonsillectomy and/or adenoidectomy. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1998. 23(6): p. 491-5.
107. Gabalski, E.C., et al., Ambulatory tonsillectomy and adenoidectomy. *Laryngoscope*, 1996. 106(1 Pt 1): p. 77-80.
108. Coordes, A., et al., Incidence and long-term survival of patients with de novo head and neck carcinoma after liver transplantation. *Head Neck*, 2016. 38(5): p. 707-14.
109. Vajdic, C.M. and M.T. van Leeuwen, Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer*, 2009. 125(8): p. 1747-54.
110. Collett, D., et al., Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant*, 2010. 10(8): p. 1889-96.
111. Vajdic, C.M., et al., Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*, 2006. 296(23): p. 2823-31.
112. Adami, J., et al., Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer*, 2003. 89(7): p. 1221-7.

113. Kyllonen, L., K. Salmela, and E. Pukkala, Cancer incidence in a kidney-transplanted population. *Transpl Int*, 2000. 13 Suppl 1: p. S394-8.
114. Serraino, D., et al., Kaposi's sarcoma in transplant and HIV-infected patients: an epidemiologic study in Italy and France. *Transplantation*, 2005. 80(12): p. 1699-704.
115. Kasiske, B.L., et al., Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 2004. 4(6): p. 905-13.
116. Grulich, A.E., et al., Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*, 2007. 370(9581): p. 59-67.
117. Engels, E.A., et al., Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*, 2011. 306(17): p. 1891-901.
118. Birkeland, S.A., Lessons from transplantation and future perspectives. *Transpl Int*, 1998. 11(6): p. 397-400.
119. Duvoux, C., De novo tumours after liver transplantation in adults. What is the actual risk? *J Hepatol*, 2001. 34(1): p. 161-4.
120. Haagsma, E.B., et al., Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol*, 2001. 34(1): p. 84-91.
121. Gaya, S.B., et al., Malignant disease in patients with long-term renal transplants. *Transplantation*, 1995. 59(12): p. 1705-9.
122. Scheifele, C., et al., Incidence of oral, pharyngeal, and laryngeal squamous cell carcinomas among 1515 patients after liver transplantation. *Oral Oncol*, 2005. 41(7): p. 670-6.
123. Jimenez, C., et al., Upper aerodigestive tract and lung tumors after liver transplantation. *Transplant Proc*, 2003. 35(5): p. 1900-1.
124. Nure, E., et al., Incidence of upper aerodigestive tract cancer after liver transplantation for alcoholic cirrhosis: a 10-year experience in an Italian center. *Transplant Proc*, 2013. 45(7): p. 2733-5.
125. Ettorre, G.M., et al., De novo malignancies following liver transplantation: results from a multicentric study in central and southern Italy, 1990-2008. *Transplant Proc*, 2013. 45(7): p. 2729-32.
126. Duvoux, C., et al., Increased incidence of oropharyngeal squamous cell carcinomas after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplantation*, 1999. 67(3): p. 418-21.
127. Preciado, D.A., A. Matas, and G.L. Adams, Squamous cell carcinoma of the head and neck in solid organ transplant recipients. *Head Neck*, 2002. 24(4): p. 319-25.
128. Adam, R., et al., Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl*, 2003. 9(12): p. 1231-43.
129. Bellamy, C.O., et al., Liver transplantation for alcoholic cirrhosis: long term follow-up and impact of disease recurrence. *Transplantation*, 2001. 72(4): p. 619-26.
130. Pageaux, G.P., et al., Alcoholic cirrhosis is a good indication for liver transplantation, even for cases of recidivism. *Gut*, 1999. 45(3): p. 421-6.
131. Poynard, T., et al., Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis using matched and simulated controls: 5-year survival. Multi-centre group. *J Hepatol*, 1999. 30(6): p. 1130-7.
132. Platz, K.P., et al., Liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transpl Int*, 2000. 13 Suppl 1: p. S127-30.
133. Breunig, C., et al., Predictable swallowing function after open horizontal supraglottic partial laryngectomy. *Auris Nasus Larynx*, 2016. 43(6): p. 658-65.
134. Lee, N.K., H. Goepfert, and C.D. Wendt, Supraglottic laryngectomy for intermediate-stage cancer: U.T. M.D. Anderson Cancer Center experience with combined therapy. *Laryngoscope*, 1990. 100(8): p. 831-6.

135. Timmermans, A.J., et al., T3-T4 laryngeal cancer in The Netherlands Cancer Institute; 10-year results of the consistent application of an organ-preserving/-sacrificing protocol. *Head Neck*, 2014.
136. Forastiere, A.A., et al., Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349(22): p. 2091-8.
137. Chawla, S. and A.S. Carney, Organ preservation surgery for laryngeal cancer. *Head Neck Oncol*, 2009. 1: p. 12.
138. Comert, E., U. Tuncel, and Z. Sencan, Analysis of multicentricity in supraglottic laryngeal carcinoma treated with partial laryngeal surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013. 270(2): p. 635-9.
139. Flores, T.C., et al., Factors in successful deglutition following supraglottic laryngeal surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1982. 91(6 Pt 1): p. 579-83.
140. Coordes, A., et al., Meta-analysis of survival in patients with HNSCC discriminates risk depending on combined HPV and p16 status. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015.
141. Geiger, J.L., et al., Adjuvant chemoradiation therapy with high-dose versus weekly cisplatin for resected, locally-advanced HPV/p16-positive and negative head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*, 2014. 50(4): p. 311-8.
142. Flavill, E., et al., Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for advanced stage oropharyngeal squamous cell carcinoma with HPV and P16 testing. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2014. 123(5): p. 365-73.
143. Braakhuis, B.J., et al., Human papilloma virus in head and neck cancer: the need for a standardised assay to assess the full clinical importance. *Eur J Cancer*, 2009. 45(17): p. 2935-9.
144. Wiest, T., et al., Involvement of intact HPV16 E6/E7 gene expression in head and neck cancers with unaltered p53 status and perturbed pRb cell cycle control. *Oncogene*, 2002. 21(10): p. 1510-7.
145. Schache, A.G., et al., Evaluation of human papilloma virus diagnostic testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma: sensitivity, specificity, and prognostic discrimination. *Clin Cancer Res*, 2011. 17(19): p. 6262-71.
146. Smeets, S.J., et al., A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer*, 2007. 121(11): p. 2465-72.
147. Perrone, F., et al., Isolating p16-positive/HPV-negative oropharyngeal cancer: an effort worth making. *Am J Surg Pathol*, 2011. 35(5): p. 774-7; author reply 777-8.
148. Schlecht, N.F., et al., A comparison of clinically utilized human papillomavirus detection methods in head and neck cancer. *Mod Pathol*, 2011. 24(10): p. 1295-305.
149. Weiss, D., M. Koopmann, and C. Rudack, Prevalence and impact on clinicopathological characteristics of human papillomavirus-16 DNA in cervical lymph node metastases of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 2011. 33(6): p. 856-62.
150. Robinson, M., P. Sloan, and R. Shaw, Refining the diagnosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma using human papillomavirus testing. *Oral Oncol*, 2010. 46(7): p. 492-6.
151. Razum, O., J. Breckenkamp, and P. Brzoska, in *Epidemiologie für Dummies*. 2009, Wiley-VCH Verlag: München.
152. D'Anza, B., J. Knight, and J.S. Greene, Does body mass index predict tracheal airway size? *Laryngoscope*, 2015. 125(5): p. 1093-7.
153. Coordes, A. and R.O. Seidl, In reference to Does Body Mass Index Predict Tracheal Airway Size? *Laryngoscope*, 2015.
154. D'Anza, B., J.S. Greene, and J. Knight, In response to Does body mass index predict tracheal airway size? *Laryngoscope*, 2015.
155. Bowen, J.R., R.R. Torres, and E. Forlin, Partial epiphysiodesis to address genu varum or genu valgum. *J Pediatr Orthop*, 1992. 12(3): p. 359-64.

156. Bowen, J.R., et al., Partial epiphysiodesis at the knee to correct angular deformity. *Clin Orthop Relat Res*, 1985(198): p. 184-90.
157. Graefen, M., et al., International validation of a preoperative nomogram for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*, 2002. 20(15): p. 3206-12.
158. Graefen, M., et al., [Can nomograms derived in the U.S. applied to German patients? A study about the validation of preoperative nomograms predicting the risk of recurrence after radical prostatectomy]. *Urologe A*, 2003. 42(5): p. 685-92.
159. Phillips, B., Towards evidence based medicine for paediatricians. *Arch Dis Child*, 2006. 91(1): p. 74.
160. Weßling, H., in *Theorie der klinischen Evidenz – Versuch einer Kritik der evidenzbasierten Medizin*. 2012, Lit Verlag. p. 176-178.
161. Li Bassi, G., et al., An in vitro study to assess determinant features associated with fluid sealing in the design of endotracheal tube cuffs and exerted tracheal pressures. *Crit Care Med*, 2013. 41(2): p. 518-26.
162. Sengupta, P., et al., Endotracheal tube cuff pressure in three hospitals, and the volume required to produce an appropriate cuff pressure. *BMC Anesthesiol*, 2004. 4(1): p. 8.
163. Hoffman, R.J., V. Parwani, and I.H. Hahn, Experienced emergency medicine physicians cannot safely inflate or estimate endotracheal tube cuff pressure using standard techniques. *Am J Emerg Med*, 2006. 24(2): p. 139-43.
164. Michlig, S.A., Anaesthetic staff cannot identify extremely high tracheal tube cuff pressures by palpation of the pilot balloon. *Br J Anaesth*. 111(2): p. 300-1.
165. Dullenkopf, A., A.C. Gerber, and M. Weiss, Nitrous oxide diffusion into tracheal tube cuffs: comparison of five different tracheal tube cuffs. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004. 48(9): p. 1180-4.
166. Chadha, N.K., et al., Automated cuff pressure modulation: a novel device to reduce endotracheal tube injury. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011. 137(1): p. 30-4.
167. Ahmad, R., et al., Predicting safe tonsillectomy for ambulatory surgery. *Auris Nasus Larynx*, 2010. 37(2): p. 185-9.
168. Bennett, A.M., et al., Meta-analysis of the timing of haemorrhage after tonsillectomy: an important factor in determining the safety of performing tonsillectomy as a day case procedure. *Clin Otolaryngol*, 2005. 30(5): p. 418-23.
169. Quaresma, M., M.P. Coleman, and B. Rachet, 40-year trends in an index of survival for all cancers combined and survival adjusted for age and sex for each cancer in England and Wales, 1971-2011: a population-based study. *Lancet*, 2015. 385(9974): p. 1206-18.
170. Grover, S., et al., Total Laryngectomy Versus Larynx Preservation for T4a Larynx Cancer: Patterns of Care and Survival Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015. 92(3): p. 594-601.
171. Rosenthal, D.I., et al., Long-term outcomes after surgical or nonsurgical initial therapy for patients with T4 squamous cell carcinoma of the larynx: A 3-decade survey. *Cancer*, 2015. 121(10): p. 1608-19.
172. Kuss, I., et al., Decreased absolute counts of T lymphocyte subsets and their relation to disease in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res*, 2004. 10(11): p. 3755-62.
173. Kammertoens, T., T. Schuler, and T. Blankenstein, Immunotherapy: target the stroma to hit the tumor. *Trends Mol Med*, 2005. 11(5): p. 225-31.
174. Rauschenberg, R., et al., Systemic therapy of metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2015. 13(12): p. 1223-37.
175. Buchbinder, E.I. and A. Desai, CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*, 2015.
176. Heimes, S., Limitationen von Metaanalysen, in *Warum Schreiben hilft. Die Wirksamkeitsnachweise zur Poesitherapie.*, S. Heimes, Editor. 2012, Vandenhoech&Ruprecht: Göttingen. p. 23.

177. Gaus, W. and R. Muehe, Medizinische Statistik: Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe. 2013: Schattenauer.
178. Krane, J.F., Role of cytology in the diagnosis and management of HPV-associated head and neck carcinoma. *Acta Cytol*, 2013. 57(2): p. 117-26.
179. Seiwert, T.Y., et al., Integrative and comparative genomic analysis of HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res*, 2015. 21(3): p. 632-41.
180. Dietz, A., et al., [Gene expression analyses and their possible clinical benefit in head and neck cancer]. *HNO*, 2015.
181. Demiroz, C., et al., Head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary: neck dissection and radiotherapy or definitive radiotherapy. *Head Neck*, 2014. 36(11): p. 1589-95.
182. Bundesärztekammer, Choosing wisely - Mut haben, etwas nicht zu tun. *Dtsch Ärztebl*, 2015. 44: p. B1496-1497.
183. Mahoney, F.I. and D.W. Barthel, Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*, 1965. 14: p. 61-5.

Anhang

1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen prognostischen und prädiktiven Tests. Der graue Pfeil steht für einen Parameter, z.B. eine molekulare Zielstruktur.	8
Abbildung 2:	Hierarchischer Zusammenhang zwischen klinischen Parametern und Biomarkern als prädiktive Parameter mit Beispielen.....	13
Abbildung 3:	Interventions- und Beobachtungsstudien und ihre Subtypen als zentrale Werkzeuge in der evidenzbasierten Medizin.....	16
Abbildung 4:	Vier Verfahren zur Entwicklung von nicht genetischen prädiktiven Parametern.....	93

2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Vor- und Nachteile der Verwendung genetischer und nicht genetischer prädiktiver Parameter mit Beispielen.....	9
------------	---	---

Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei allen meinem bisherigen Mentoren bedanken, die meinen wissenschaftlichen und zum Teil auch klinischen Werdegang begleitet haben. Sie haben mir den Enthusiasmus für die Wissenschaft vorgelebt, wie auch den Ansporn vermittelt, immer die beste Therapie für unsere Patienten zu finden.

Frau Prof. Dr. Minoos Lenarz danke ich im stillen Gedenken sehr herzlich, dass sie mir als Direktorin der Hals-Nasen-Ohrenklinik am Campus Benjamin Franklin die Möglichkeit gegeben hat, verschiedene Forschungsprojekte durchzuführen, und dass sie meine Habilitation in Ihrer Abteilung gefördert hat.

Herrn Prof. Dr. Manfred Gross danke ich sehr herzlich, dass er mich als Centrumsleiter des Charité Centrums für Audiologie/Phoniatrie, Augen- und HNO-Heilkunde unterstützt hat, meine Habilitationsarbeit abzuschließen. Ebenso danke ich Herrn Dr. Veit M. Hofmann, Kommissarischer Klinikdirektor der Hals-Nasen-Ohrenklinik am Campus Benjamin Franklin, der ebenfalls mein Habilitationsverfahren unterstützt hat.

Desweiteren danke ich Herrn PD Dr. Rainer Seidl, Frau Dr. Ulrike Erben, Herrn PD Dr. Ingo Todt und Herrn PD Dr. Andreas Albers für ihre Unterstützung und Zusammenarbeit bei gemeinsamen Projekten.

Meinen Kollegen und Doktoranden danke ich für die gute Kooperation und das entgegengebrachte Vertrauen.

Mein Dank gilt allen Patienten für die vertrauensvolle Überlassung von Materialien und Informationen, ohne die unsere Forschung nicht möglich gewesen wäre.

Besonders herzlich möchte ich mich zum Abschluss bei meiner Familie bedanken. Ohne ihre uneingeschränkte Unterstützung wäre ich in meinem Leben nicht so weit gekommen!

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, 15.03.2016

..... Datum Unterschrift