

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die topische Applikation von Mitomycin C in der Behandlung  
von Stenosen und Narben in Hohlorganen in der  
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katerina Risteska

aus Wilhelmshaven

Gutachter/in:      1. Priv.-Doz. Dr. med. B. Sedlmaier  
                         2. Prof. Dr. med. T. Nawka  
                         3. Priv.-Doz. Dr. med. P. Schneider

Datum der Promotion:      24.02.2012

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	4
<b>1.1</b>	<b>Grundlagen</b> .....	4
1.1.1	Ursachen von Stenosen in Hohlorganen, deren Folgen und bisherige Behandlungsoptionen .....	4
1.1.2	Mitomycin C - Herkunft und Verwendung .....	7
1.1.3	Wundheilung und MMC-Wirkmechanismus .....	8
<b>1.2</b>	<b>Topische Applikation von Mitomycin C - Stand der Forschung</b> .....	10
<b>1.3</b>	<b>Zielsetzung</b> .....	12
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	14
<b>2.1</b>	<b>Studiendesign</b> .....	14
<b>2.2</b>	<b>Methodik und Materialien</b> .....	14
2.2.1	Patientenkollektiv und Dokumentationsbogen .....	14
2.2.2	Operative Verfahren .....	19
2.2.3	Mitomycinapplikation .....	24
2.2.4	Parameter .....	24
<b>2.3</b>	<b>Statistische Analyse</b> .....	27
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	28
<b>3.1</b>	<b>Patienten-Charakteristika</b> .....	28
<b>3.2</b>	<b>Vorgeschichte</b> .....	29
<b>3.3</b>	<b>Diagnosen und Therapie des Patientenkollektivs sowie Therapieergebnisse</b> .....	30
<b>3.4</b>	<b>Deskriptive Fallvorstellungen</b> .....	45
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	55
<b>4.1</b>	<b>MMC-Dosierung, Art, Dauer und Frequenz der MMC-Applikation</b> .....	55
4.1.1	In-Vitro Studien .....	56
4.1.2	Tierexperimentelle Studien .....	56
4.1.3	Topischer Einsatz von MMC bei laryngotrachealen Stenosen im Tierexperiment ..	62
<b>4.2</b>	<b>Klinische Studien</b> .....	69
<b>4.3</b>	<b>Komplikationen der MMC-Applikation</b> .....	77
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	83
<b>6</b>	<b>Appendix</b> .....	84
<b>6.1</b>	<b>Methodik</b> .....	84
<b>6.2</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	85
<b>6.3</b>	<b>Diskussion</b> .....	88
<b>7</b>	<b>Literatur</b> .....	93
<b>8</b>	<b>Danksagung</b> .....	97
<b>9</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	98
<b>10</b>	<b>Publikationsliste</b> .....	99
<b>11</b>	<b>Erklärung an Eides statt</b> .....	100

# 1 Einleitung

## 1.1 Grundlagen

### 1.1.1 Ursachen von Stenosen in Hohlorganen, deren Folgen und bisherige Behandlungsoptionen

Die Entwicklung von Stenosen, Adhäsionen oder Synechien in Hohlorganen kann unterschiedlicher Genese sein. In den Atemwegen können sie als Folge von Langzeitintubation, Tracheotomie, Tumorentfernung, Bestrahlung und Trauma auftreten [1]. So liegt z.B. nach einer Intubation über zehn Tage die Inzidenz einer posterioren Glottisstenose bei 14% [2]. Im Abdomen treten Synechien und Stenosen nach endoskopischen Höhleneingriffen mit einer Inzidenz von 1-36% auf [3-5]. In der Pädiatrie werden Restenosen nach Laryngotrachealplastiken und Krikotrachealresektionen bei entsprechender Indikation mit postoperativen Stentingverfahren oder CO<sub>2</sub>-laserchirurgisch behandelt. Die Restenosierungsrate nach diesen Eingriffen beträgt durch übermäßige Narbenbildung 20-40% in Abhängigkeit vom initialen Stenosegrad [6].

Zirkuläre Narbenbildungen in einem Hohlorgan, die zu Stenosierungen führen, haben abhängig von ihrem Reifegrad einen unterschiedlichen histologischen Aufbau und eine unterschiedliche Gewebekonsistenz. Dieser Umbauprozess entspricht den Phasen der üblichen Wundheilung. Anfänglich bestehen Stenosen in der Regel aus Granulationsgewebe, welches im Verlauf durch narbiges Bindegewebe ersetzt wird. Später kommt es aufgrund der Kontraktion der kollagenen Fasern zu einer Progredienz der narbigen Verengung unterschiedlicher Länge. Isolierte Schleimhautsegel sind dagegen im Allgemeinen kurzstreckig [7].

Da viele Eingriffe in der HNO in schmalen Kanälen und Hohlorganen, wie z.B. Larynx, Ösophagus, Gehörgang und Nasenhöhle stattfinden, führt eine unerwünschte postoperative Verengung dieser Strukturen oft zu einer Beeinträchtigung der

Organfunktion. Es kann z.B. im Kehlkopfbereich zu einer teilweisen oder kompletten Verlegung des Luftweges mit Verschlechterung der Respiration, der Phonation bis zum respiratorischen Notfall mit der Notwendigkeit einer Tracheostomaanlage kommen [2,8,9].

Bei den Stenosen bzw. Atresien des Speiseweges unterscheidet man angeborene Fehlbildungen aufgrund fehlender Kanalisierung von erworbenen narbigen Stenosen. Bei der chirurgischen Behandlung der angeborenen Ösophagusatresie, die mit einer Häufigkeit von 1:3000 Geburten auftritt, zeigen 8-40% der Patienten als häufigste Komplikation Strikturen im Bereich der chirurgischen Anastomosen [10,11]. Außerdem sind erworbene Stenosen im Kindesalter meist Komplikationen von Verätzungen (2-10% der Fälle). Bei Erwachsenen sind erworbene narbige Stenosen meist entzündlicher Genese oder Behandlungsfolgen von Neoplasien [12,13].

Die Stenosierung des oberen Speiseweges führt zu ausgeprägten Schluckstörungen. Die geringere Nahrungsaufnahme kann u.a. zu Gewichtsverlusten führen, so dass eine perkutane endoskopische Gastrostomie oder eine parenterale Ernährung notwendig werden [14].

Angeborene Choanalatresien bei Kleinkindern können ein- oder beidseitig, membranös oder knöchern sein. Sie werden bei 1/5000-10000 Geburten beobachtet, sind häufiger ein- als beidseitig und in 90% der Fälle knöchern. Symptome der einseitigen Atresie sind eine aufgehobene Nasenatmung und Schleimabsonderung auf dieser Seite sowie eine einseitige Anosmie. Je später im Kindesalter die operative Therapie erfolgt, desto besser sind die Langzeitergebnisse [14,15].

Bei beidseitiger Atresie kommt es bald nach der Geburt zu einer lebensbedrohlichen Dyspnoe mit Zyanose, da ein Neugeborenes ca. bis zur 6. Lebenswoche physiologischerweise nur durch die Nase atmet. Des Weiteren ist die Nahrungsaufnahme gestört, da das Kind nicht zeitgleich trinken und atmen kann. Daraus ergeben sich negative Auswirkungen auf das Wachstum und eine erhöhte Aspirationsgefahr. Hier sollte eine operative Therapie schnellstmöglichst nach der Geburt durchgeführt werden. Allerdings scheinen die Ergebnisse ab dem 6. Lebensmonat besser zu sein [14]. In der Literatur wird die Restenosierungsrate sehr unterschiedlich mit 0-85% angegeben [16].

Im äußeren Gehörgang unterscheidet man angeborene Stenosen von posttraumatischen/postinterventionellen und postentzündlichen Stenosen. Bei den

angeborenen Gehörgangstenosen und Atresien handelt es sich um Mißbildungen, die man in drei Kategorien einteilen kann. Typ A sind Gehörgangstenosen, bei Typ B ist der Gehörgang teilweise angelegt und es besteht eine Atresie im medialen Anteil. Typ C entspricht einer kompletten Gehörgangsatresie. Bei einer beidseitigen Atresie sollte so schnell wie möglich die Versorgung mit Hörgeräten erfolgen. Eine hörverbessernde Operation, also eine plastische Rekonstruktion des äußeren Gehörganges und ggf. des Mittelohres, sollte im fünften oder sechsten Lebensjahr vor der Einschulung durchgeführt werden. Bei einer einseitigen Atresie besteht im Wesentlichen keine Notwendigkeit einer Operation [17,18]. Posttraumatische Gehörgangstenosen sind unter Anderem eine Folge von dislozierten Kochenfragmenten, welche von Gehörgangshaut überwachsen werden. Sie entstehen auch nach Amputationsverletzungen der Ohrmuschel mit resultierender zirkulärer Vernarbung. Postinterventionell treten Stenosen durch fehlerhafte Schnitfführung oder ungenügende Epithelisierung als Wundheilungsstörungen nach Operationen des äußeren Gehörganges und des Mittelohres auf [19]. Postentzündliche Gehörgangstenosen können durch bakterielle Erreger beim Erysipel, der Otitis externa diffusa/circumscripta, Perichondritis oder bei der Otitis externa maligna entstehen. Auch bei Herpes simplex-/Herpes zoster-Infektionen oder der Grippeotitis (Otitis externa haemorrhagica) sowie bei Ohrmykosen können Stenosen als Komplikation entstehen [17].

Eine Stenose oder Atresie des äußeren Gehörganges hat eine Schalleitungsschwerhörigkeit zur Folge. Außerdem können aufgrund der behinderten Gehörgangreinigung vermehrt Entzündungen auftreten [20].

In der Regel ziehen die funktionellen Folgeerkrankungen der narbigen Stenosen unterschiedlicher Lokalisation häufig eine Reihe von interventionellen Maßnahmen nach sich.

Die Behandlung von narbigen Stenosen kann endoskopische Maßnahmen inklusive intraläsionaler Injektionen mit Steroiden sowie offen-chirurgische Eingriffe umfassen. Häufig werden Dilatationen durch Bougierung oder Resektionen (konventionell oder mit Laser) oder augmentierende Verfahren durch Gewebetransfer, wie z.B. die Laryngotrachealplastik mit Rippenknorpel bei narbiger Ringknorpelstenose, mit nachfolgender Platzhalterbehandlung durchgeführt. Darüber hinaus kommen

Schleimhaut- oder Hauttransplantationen und andere Abdeckungsmöglichkeiten zum Einsatz [2,8,9,21].

Bei den laryngotrachealen Stenosen kommt es dabei nicht selten zur Anlage eines permanenten Tracheostomas [1].

In den letzten Jahren wurde nach Möglichkeiten gesucht, um bei der operativen Behandlung die Rezidivrate stenosierender Läsionen zu verringern [22,23]. Hierbei scheint topisch appliziertes Mitomycin überschießende Wundheilung und Narbenbildung zu reduzieren.

### **1.1.2 Mitomycin C - Herkunft und Verwendung**

Mitomycin C (MMC) wird seit 1960 bei unterschiedlichen Indikationen therapeutisch eingesetzt. Es handelt sich dabei um ein natürlich vorkommendes Antibiotikum mit antitumoralen Eigenschaften, das 1958 aus dem Bakterium *Streptomyces caespitosus* isoliert wurde. Schon seit 1960 wird Mitomycin C in der Tumorthherapie eingesetzt, da die Knochenmarkdepression im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika geringer ist. Hauptsächlich wird es in der Augenheilkunde und der Urologie sowie bei Mamma-, Lungen- und kolorektalen Karzinomen verwendet. Zudem findet es Anwendung als Second-line Substanz in der konservativen Therapie von Kopf-Hals-Malignomen. In der Behandlung des Carcinoma in situ der Harnblase ist die topische intravesikale MMC-Applikation Therapie der Wahl [24].

In der Augenheilkunde wird Mitomycin in der Bulbuschirurgie wie bei Pterygium-, Glaukom- und Strabismusoperationen benutzt. Außerdem wird es bei Dekompressionsoperationen des Nervus opticus sowie bei Dakryozystorhinostomien lokal appliziert [24]. Bei diesen Eingriffen verhindert MMC erfolgreich die übermäßige postoperative Narbenbildung durch eine lokal wirksame Fibroblastenhemmung.

In der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde ist MMC seit langem als systemisches Zytostatikum der zweiten Wahl zur Behandlung von Kopf-Hals-Malignomen etabliert. Aufgrund der guten Ergebnisse in der Augenheilkunde wurde ab 1998 der topische Einsatz von MMC in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde untersucht, da die Hemmung einer postoperativen Narbenbildung auch hier eine wichtige Rolle spielt [25,26].

Eliashar et al. induzierten in ihrer prospektiv randomisierten tierexperimentellen Studie an Hunden laryngotracheale Stenosen. Es zeigte sich, dass es bei den Hunden mit topischer MMC-Applikation zu einer signifikant geringeren Stenoseausprägung kam [27]. Rahal et al. untersuchten die Restenoserate im Kieferhöhlenostium nach Nebenhöhlenoperationen im Rattenmodell. Diese war in der Studiengruppe nach MMC-Applikation im Operationsgebiet deutlich geringer [28].

Nachfolgend zeigte sich in mehreren klinischen Studien der Nutzen einer additiven Behandlung mit MMC nach operativer Therapie in den oberen Atemwegen [26,29-31]. Es wurde zur Prävention von Adhäsionen und Synechien sowie zur Vermeidung von übermäßiger Vernarbung und Restenosierung nach Eingriffen in der Nase und im Kehlkopf eingesetzt. Die Wirkung wurde vor allem nach invasiv chirurgischen Maßnahmen in diesen mit Schleimhaut ausgekleideten Hohlorganen dokumentiert [24]. Es erschienen zahlreiche Berichte darüber, dass die lokale Applikation von MMC in der Stenosenchirurgie der Trachea das Risiko von Rezidivstenosen und Narben verringert [29,32,33].

In der HNO-Abteilung der Charité-Universitätsmedizin Berlin wurde Mitomycin C erstmals 1999 auf Empfehlung von Prof. Dr. P. Monnier, Lausanne, bei einem Patienten mit einer durch operative Therapie nicht beherrschbaren Trachealstenose eingesetzt.

In den folgenden Jahren beschränkte sich die Anwendung zunächst auf die Behandlung von laryngotrachealen Stenosen. Aufgrund der positiven klinischen Ergebnisse wurde der Indikationsbereich erweitert und so wird MMC zum jetzigen Zeitpunkt auch in der kombinierten Behandlung nach laserablativer Therapie von pharyngoösophagealen Stenosen, Stenosen des äußeren Gehörganges und Choanalstenosen/atresien verwendet.

### **1.1.3 Wundheilung und MMC-Wirkmechanismus**

MMC vermindert die Narbenbildung durch eine Hemmung der Proliferation und Aktivität von Fibroblasten [34-36].

Bei der Wundheilung und Narbenentstehung spielen die Fibroblasten durch die von ihnen synthetisierten Zellzwischen-substanzen Fibronectin und Kollagen eine entscheidende Rolle. Granulationsgewebe, welches nach invasiven Eingriffen bei der Wundheilung entsteht, ist reich an Zellen und Blutgefäßen. Allmählich kommt es zum



Um- und Durchbau des sich verfestigenden Granulationsgewebes mit den oben genannten Proteinfasern, welche zur extrazellulären Matrix zählen.

Die physiologische Wundheilung durchläuft drei Stadien.

Die *exsudative Phase* setzt direkt im Anschluss nach der gesetzten Gewebsläsion ein und beinhaltet Gefäßkontraktion, Entstehung eines Blut- und Fibrinkoagels und Einwanderung von Entzündungszellen.

Die nach wenigen Stunden beginnende *Proliferationsphase* ist gekennzeichnet durch die Vermehrung von Fibroblasten, ausgehend von ortsständigen Bindegewebszellen, und somit im Verlauf durch die Entstehung von Granulationsgewebe.

Nach ca. acht Tagen setzt die *Reparationsphase* ein, in der die Umwandlung des Granulationsgewebes durch kontinuierliche Synthese, Umstrukturierung und Verfestigung von Kollagenmaterial in Narbengewebe erfolgt. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Vernetzung und Verkürzung der Faserstrukturen, was zu einer Kontraktion und Schrumpfung der endgültigen Narbe führt [7].

Eine übermäßige Aktivität dieser Fibroblasten in den letzten beiden Phasen, als Ausdruck einer übersteigerten Wundheilungsreaktion, führt so in Hohlorganen zur Entstehung von bindegewebigen Stenosierungen, Adhäsionen und Synechien. Der Ausbildung von Keloiden und hypertrophen Narben der Haut liegt ein ähnlicher Mechanismus zugrunde [7].

Auf molekularer Ebene kommt es zur Bindung der Metabolite von MMC an die Fibroblasten-DNA. Daraus resultieren Verknüpfungen der DNA-Stränge und Strangbrüche, was die DNA-Synthese, die RNA-Transkription und folgend die Proteinsynthese hemmt. Dies hat Auswirkungen auf die Teilung und das Wachstum der Fibroblasten, was besonders in der Proliferations- und Reparationsphase eine Bedeutung hat [24].

Dieser Effekt ist ausgeprägter, wenn MMC unmittelbar nach dem Gewebetrauma appliziert wird, noch bevor die physiologische Up-Regulation bestimmter Gene nach einer Verletzung beginnt [36,37].

Bei topischer Applikation von MMC kann es zu Allergien, Hautexanthenen und lokalen Gewebsnekrosen kommen. Die bekannten Nebenwirkungen wie Übelkeit und

Erbrechen, Alopezia, Mukositis, Stomatitis und Myelosuppression, die bei systemischer Anwendung beobachtet werden, treten dabei nicht auf. Außerdem besteht bei topischer Anwendung von MMC keine Nephro-, Kardio- und Pulmotoxizität [24].

## 1.2 Topische Applikation von Mitomycin C - Stand der Forschung

In der Vergangenheit wurde in einigen tierexperimentellen Studien gezeigt, dass MMC in vivo in der Narbensuppression wirksam ist. Es wurden unterschiedliche Dosierungen und Applikationsformen verwendet.

So untersuchten Ferguson et al. im Tierexperiment bei subkutaner Injektion drei verschiedenen MMC-Dosierungen die unterschiedlichen Apoptoseraten von Fibroblasten. Es zeigte sich, dass ab einer Konzentration von 0,4 mg/ml MMC eine signifikante Beeinflussung der Fibroblasten resultiert, die Wirkdauer mindestens acht Wochen beträgt und bei Konzentrationen von 5,0 mg/ml keine Weichteilnekrosen entstehen (vergleiche Kapitel 4.1.2.) [35].

Gray et al. analysierten die Wirkung von intracutan und topisch appliziertem MMC im Rattenmodell und interpretierten die Ergebnisse als eine Synthesehemmung einiger Zellzwischen-substanzen. Dieser Effekt war bei topischer Applikation deutlicher zu verifizieren. Es zeigten sich weniger fibrotische Narben als bei den Kontrollen. Dies korrelierte klinisch außerdem mit einer verlangsamten Wundheilung. Es wurde postuliert, dass die Wirksamkeit zum Zeitpunkt der Verletzung am größten sei (vergleiche Kapitel 4.1.2) [36].

Es folgten weitere tierexperimentelle Studien, die die Wirkung von topisch appliziertem MMC in Hohlorganen im HNO-Bereich untersuchten.

Eliashar et al. induzierten in einer prospektiv kontrollierten Studie laryngotracheale Stenosen bei 60 Hunden. Eine Gruppe erhielt sofort 0,2 mg/ml MMC für fünf Minuten und die andere die gleiche Dosierung am zweiten Tag erneut. Die Autoren konnten zeigen, dass eine signifikante Verminderung der laryngotrachealen Stenosen im Vergleich zur Kontrollgruppe bei sofortiger MMC-Applikation bestand. Eine

Wiederholung der Applikation am zweiten Tag führte zu keiner Verbesserung (vergleiche Kapitel 4.1.3.) [27].

Rahal et al. entdeckten am Kaninchenmodell mit induzierter Maxillaanrostomie, dass MMC vorrangig die Synthese der extrazellulären Matrixproteine wie Kollagen und Fibronectin hemmt. Dadurch wurde der postoperative Heilungsprozess der nasalen Mukosa verlangsamt, ohne die Reepithelisierung zu beeinflussen. Weiterhin stellte sich heraus, dass im Bereich des Kieferhöhlenostiums die Restenoserate deutlich geringer war [28].

In klinischen Untersuchungen zeigten Simpson et al. und Rahbar et al. in verschiedenen retrospektiven Studien im Bereich des Larynx und der Trachea eine deutliche Überlegenheit der MMC-Anwendung bei Stenosen im Vergleich zu Kontrollgruppen [29-31,33]. Rahbar et al. führten innerhalb von zwei Jahren drei klinische Studien mit 8-15 Fällen durch. Bei allen drei Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass MMC einen Vorteil bei der Modulation der Wundheilungsprozesse bietet und Narbenbildung bei endoskopischen Interventionen vermindert (vergleiche Kapitel 4.2.) [29-31]. Simpson et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie 36 Patienten mit laryngotrachealen Stenosen und topischer intraoperativer MMC-Applikation. Bei der Betrachtung der Verbesserung der Atemwegssymptomatik und deren Wiederauftreten nach Intervention zeigte sich, dass das symptomfreie Intervall mit MMC von 4,9 Monaten auf 23,2 Monaten verlängert werden konnte. Die Arbeitsgruppe schloss daraus, dass MMC ein effektives Adjuvanz in der endoskopischen Behandlung von laryngotrachealen Stenosen ist (vergleiche Kapitel 4.2.) [33].

Arbeiten, die Stenosen im Pharynx und Ösophagus untersuchten, kamen von Olutoye et al., Daher et al. und Fröhlich et al. Es handelt sich hierbei um Fallbeschreibungen von ein bis zwei Patienten mit häufigen Ballon-Dilatationen in der Vorgeschichte. Die Patienten zeigten nach erneuter Dilatation und Applikation von 1 mg/ml bzw. 0,4 mg/ml MMC anhaltende Beschwerdefreiheit [38-40]. Auch Rosseneu et al. konnten an einem größeren Patientenkollektiv (16 Patienten) diese Ergebnisse bestätigen [41].

Battelino et al. kamen in ihrer prospektiven Studie an sechs Ohren (bei vier Patienten) zu einem positiven Ergebnis bezüglich der topischen MMC-Anwendung bei der Prävention von Stenosen im äußeren Gehörgang. Die Patienten litten unter kongenitaler oder sekundärer auraler fibrotischer Atresie und erhielten eine Meatoplastik. Während des Eingriffs wurde 0,4 mg/ml Mitomycin C für vier Minuten im äußeren Gehörgang appliziert. Sie zeigten, dass bei fünf von sechs Ohren eine adäquate Durchgängigkeit erreicht und die Schallleitungsschwerhörigkeit verbessert werden konnte [20].

Holland et al. und Prasad et al. applizierten in ihren retrospektiven Studien bei bis zu 20 Patienten mit kongenitaler Choanalatresie für drei Minuten 0,4 bzw. 0,5 mg/ml MMC. Der operative Eingriff erfolgte entweder transpalatinal wie von Owens beschrieben oder wie bei früher beschriebenen Methoden endoskopisch transnasal [42,43]. Postoperativ erhielten einige Patienten eine Stentbehandlung. Die Arbeitsgruppen kamen zu dem Schluss, dass der zusätzliche Einsatz von MMC die Durchgängigkeit verbessert und zu einer Verminderung an Folgeinterventionen (postoperative Dilatationen) führt [44,45].

### **1.3 Zielsetzung**

Die Ausbildung von stenosierenden Läsionen nach invasiven Maßnahmen in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde im Bereich von schlauchförmigen Hohlorganen führt zu gravierenden Folgeerkrankungen, deren Behandlung meist langwierig und schwierig ist. Im Krankheitsverlauf dieser Patienten entwickeln sich Funktionsstörungen von unterschiedlichen Organen. So behindern Larynx- und Trachealstenosen das Sprechen, Schlucken und Atmen, Pharynx- und Ösophagus-Stenosen das Schlucken und ggf. durch Aspirationsneigung die Atmung, Stenosen im Bereich des äußeren Gehörganges das Hören und angeborene Choanalstenosen die nasale Respiration sowie bei beidseitiger Ausprägung beim Neugeborenen auch das Schlucken.

Mitomycin C wird schon seit 1963 in der Augenheilkunde erfolgreich zur Reduzierung der postoperativen Narbenbildung eingesetzt. Seit 1998 wird dieser Effekt auch in der

Hals-Nasen-Ohrenheilkunde bei unterschiedlichen Indikationen eingesetzt und untersucht.

Die vorliegende retrospektive Arbeit stellt eine Auswertung von klinischen Verläufen anhand von vorliegenden Patientendaten wie Akten- und Bilddokumentation bei unterschiedlichen Anwendungsindikationen zwischen 1999 und 2008 dar. Es werden die Behandlungsergebnisse der einzelnen Patientenkollektive der unterschiedlichen Indikationsbereiche deskriptiv beschrieben und diskutiert, wobei der Schwerpunkt auf dem Einsatz in der Behandlung von laryngotrachealen Stenosen liegt. Die übrigen Indikationsbereiche werden gesondert in einem Appendix aufgeführt.

Die Arbeit soll Aufschluss über die Wirksamkeit von topisch appliziertem Mitomycin geben, eventuelle Komplikationen aufzeigen und klären, bei welchen Indikationen ein Einsatz sinnvoll ist. Sie untersucht das Outcome der additiven topischen intraoperativen Applikation von Mitomycin C bei der Therapie von Stenosen und Narben in Hohlorganen in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, um den Stellenwert der topischen Mitomycinapplikation in der Kombinationsbehandlung mit endoskopisch-laserchirurgischen oder/und offenen chirurgischen Verfahren zu definieren.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung von Patienten mit stenosierenden Läsionen im Bereich des Kehlkopfes und der Trachea. Die Auswertung erfolgte anhand klinischer Verläufe und Befunde. Zusätzlich wurden Patienten mit Stenosen des Pharynx und des Ösophagus, des äußeren Gehörganges und der Choanen betrachtet, die wegen der kleinen Fallzahl und der Heterogenität des Kollektivs in einem Appendix beschrieben werden. Es wurden Daten von einem Patientenkollektiv, welches 40 Patienten im Alter von 4 bis 79 Jahren mit einem Altersmedian von 54 Jahren umfasste, in einem Zeitraum der Jahre 1999 bis 2008 ausgewertet.

### 2.2 Methodik und Materialien

#### 2.2.1 Patientenkollektiv und Dokumentationsbogen

**Dokumentationsbogen : intraoperative Mitomycin-Applikation bei Stenosen in der HNO**

**Laufende Nummer:**

**Patient:**

Name:

Vorname:

Geb.-Datum:

Geschlecht: w 0 1      m 0 2

Alter in Jahren:

**Häufigkeit der Mitomycin-Anwendung insg.:**

**Häufigkeit der Laser-Anwendung insg.:**

**Häufigkeit der Bougierungen insg.:**

**Häufigkeit der Platzhalter-Wechsel insg.:**

**Dauer der Platzhalter-Behandlung insg.:**

**Vorgeschichte:**

**. Eingriff:**

Indikation	Luftweg	0 1	Nase	0 1
			Larynx	0 2
			Trachea	0 3
			Keine	0 4

	Speiseweg	0 2	Zunge	0 1
			Pharynx	0 2
			Ösophagus	0 3
			Keine	0 4
	Andere	0 3	Gehörgang	0 1
			Keine	0 2

Stenose:		Li				Re				
Lokalisation	Larynx	0	Supraglottis	0 1	Supraglottis	0 1	Glottis	0 2	Glottis	0 2
			Subglottis	0 3	Subglottis	0 3	Keine	0 4	Keine	0 4
	Nase	0	Links	0 1	Rechts	0 1	Keine	0 2	Keine	0 2
			Keine	0 2						
	Zunge	0	Zungenkörper	0 1	Zungenkörper	0 1	Zungengrund	0 2	Zungengrund	0 2
			Keine	0 3	Keine	0 3				
	Pharynx	0	Epipharynx	0 1	Epipharynx	0 1	Mesopharynx	0 2	Mesopharynx	0 2
			Mesopharynx	0 2	Hypopharynx	0 3	Hypopharynx	0 3	Keine	0 4
		Keine	0 4							
Hypopharynx	0	Sinus piriformis	0 1	Sinus piriformis	0 1	Postcricoidregion	0 2	Postcricoidregion	0 2	
		Postcricoidregion	0 2	Hinterwand	0 3	Hinterwand	0 3	Keine	0 4	
		Keine	0 4							
Gehörgang	0	Äußeres GG-	0 1	Äußeres GG-	0 1	Mittleres GG-	0 2	Mittleres GG-	0 2	
		Drittel		Drittel		Inneres GG-	0 3	Inneres GG-	0 3	
		Mittleres GG-	0 2	Drittel		Keine	0 4	Keine	0 4	
		Inneres GG-	0 3							
		Keine	0 4							
Trachea	0	Zervikal				Thorakal			0 1	
		Keine							0 2	
									0 3	
Ösophagus	0	Eingang				Zervikal			0 1	
		Zervikal				Thorakal			0 2	
		Keine							0 3	
									0 4	
Stenosegrad	Leicht (<50%)	0 1								
	Mittel (50-75%)	0 2								
	Höher (75-90%)	0 3								
und/oder	Hoch (>90%)	0 4								
	Atresie	0 5								
Restlumen (mm)										
Länge (cm)										
Durchmesser der Läsion (mm)										
Konsistenz	Narbe	0 1								
	Schleimhautsegel	0 2								
	Granulation	0 3								
	Andere	0 4								
Ausprägung	Zirkulär	0 1								
	Li-seitenbetont	0 2								

	Re-seitenbetont	0 3	
	Ventral	0 4	
	Dorsal	0 5	
Tracheostoma	Ja 0 1	Nein 0 2	

**Operative Therapie:**

Laser	Ja 0 1	Nein 0 2	
	Laser	CO <sub>2</sub> -Laser	0 1
		Diodenlaser	0 2
		Yag-Laser	0 3
	Applikationsform	Fokussierter Strahl	0 1
		Scannersystem	0 2
		Acublade	0 3
	Leistung (W): Pulsdauer (ms): Dauerstrich		
		Ja 0 1	Nein 0 2
	Laser-Mode	CW	0 1
	SP	0 2	
Ablation	Ja 0 1	Nein 0 2	
	Zirkulär	0 1	
	Nicht zirkulär	0 2	
Exzision	Ja 0 1	Nein 0 2	
Inzision	Ja 0 1	Nein 0 2	
Inzision (zur Epithelschonung)	Ja 0 1	Nein 0 2	
Konventionelle Inzision	Ja 0 1	Nein 0 2	
Konventionelle Exzision	Ja 0 1	Nein 0 2	
Plastische Erweiterung:	Ja 0 1	Nein 0 2	
	Ja 0 1	Nein 0 2	
Lappenplastik	Ja 0 1	Nein 0 2	
Knorpel- augmentation	Ja 0 1	Nein 0 2	
	Ja 0 1	Nein 0 2	
Andere	Ja 0 1	Nein 0 2	
Segmentresektion	Ja 0 1	Nein 0 2	
Bougierung	Ja 0 1	Nein 0 2	
Mitomycin	Ja 0 1	Nein 0 2	
Platzhalter	Ja 0 1	Nein 0 2	
	Art des Platzhalters	Silikon	0 1
		Tamponade	0 2
Andere		0 3	
Wechsel des Platzhalters	Ja 0 1	Nein 0 2	



Postoperativer Befund:		OP-Datum:	
Nase	Klinischer Befund: Status idem	Ja 0 1      Nein 0 2	
	Stenosegrad	prä-op: post-op:	
Larynx/Trachea	Klinischer Befund:	Verbesserung      0 1 Status idem      0 2 Verschlechterung      0 3	
	Lufu: FIV <sub>1</sub> (I)	prä-op: post-op:	
	Stenosegrad	prä-op: post-op:	
	Durchmesser der Läsion	prä-op: post-op:	
Zunge	Klinischer Befund: Status idem	Ja 0 1      Nein 0 2	
	Besserung der Mobilität	Ja 0 1      Nein 0 2	
	Besserung der Schluckfunktion	Ja 0 1      Nein 0 2	
	Besserung der Artikulation	Ja 0 1      Nein 0 2	
	Abnahme der Vernarbung	Ja 0 1      Nein 0 2	
Pharynx/ Ösophagus	Klinischer Befund: Status idem	Ja 0 1      Nein 0 2	
	Besserung der Mobilität	Ja 0 1      Nein 0 2	
	Besserung der Schluckfunktion	Ja 0 1      Nein 0 2	
	Besserung der Artikulation	Ja 0 1      Nein 0 2	
	Abnahme der Vernarbung	Ja 0 1      Nein 0 2	
	Rö-Breischluck: Status idem	Ja 0 1      Nein 0 2	
	Besserung der Mobilität	Ja 0 1      Nein 0 2	
	Besserung der Schluckfunktion	Ja 0 1      Nein 0 2	
	Verringerung der Aspiration	Ja 0 1      Nein 0 2	
	Abnahme der Stenosierung	Ja 0 1      Nein 0 2	
	Endoskopie Stenosegrad	prä-op: post-op:	
	Gehörgang	Klinischer Befund: Stenosegrad	prä-op: post-op:

Abbildung 1: Dokumentationsbogen

Bei der Auswahl der eingeschlossenen Patienten war das Hauptkriterium die mindestens einmalige lokale Applikation von Mitomycin C. Danach wurden die Operationsindikationen der so ausgewählten Patienten zusammengetragen und in die zunächst größeren Bereiche *Luftweg*, *Speiseweg* und *Andere* getrennt. Jeder dieser

Bereiche wurde nochmals in Untergruppen aufgeteilt. Der Luftweg wurde in Nase, Larynx und Trachea gegliedert, der Speiseweg in Zunge, Pharynx und Ösophagus und in den Bereich *Andere* wurde der Gehörgang eingeteilt. Darauf folgte die Chronologisierung der gesamten Krankengeschichte jedes Patienten mit Schwerpunkt auf Untersuchungen und Befunde der Poliklinik sowie stationäre Untersuchungen, Befunde und Operationen im HNO-Bereich.

Die operativen Eingriffe wurden in dem oben genannten Zeitraum von zwei Oberärzten an zwei Kliniken für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Charité- Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte und Benjamin Franklin durchgeführt.

Der individuelle Beobachtungszeitraum beinhaltete den dokumentierten Krankheits- und Behandlungsverlauf unter der Anwendung von MMC in der HNO-Klinik in der Charité-Universitätsmedizin Berlin.

Anhand eines für diese Studie entwickelten Dokumentationsbogens (siehe Abbildung 1) wurden die relevanten Daten des Beobachtungszeitraumes aus den jeweiligen Patientenakten zusammengestellt.

Dieser vierseitige Dokumentationsbogen beinhaltete allgemeine Patientendaten wie vollständiger Name, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht und laufende Patientennummer. Anschließend folgten eine kurze schriftliche Zusammenfassung der Krankengeschichte und Angaben, die sich auf die gesamte bisherige operative Therapie seit Beginn der Behandlung an der Charité beziehen. Hierbei sind insbesondere die Anzahl der topischen Mitomycin C-Applikationen, die Häufigkeit der endoskopischen/mikroskopischen CO<sub>2</sub>-Laser-Ablationen, der Bougierungen und der Platzhalterwechsel insgesamt sowie die Dauer der Platzhalterbehandlung insgesamt dokumentiert.

Fallbezogen wurde der weitere Dokumentationsbogen so strukturiert, dass jeder vorgenommene Eingriff für sich dokumentiert wurde, um den Verlauf und die Entwicklung des Stenosegrades nach jedem Eingriff mit Mitomycin-Applikation zu erfassen.

Er beinhaltete Angaben über die Indikation und die genaue Lokalisation der Stenose. Hierfür wurden die jeweiligen Untergruppen noch einmal gegliedert und doppelt für die rechte und die linke Seite dargestellt. Demnach wurde der Larynx in den supraglottischen, glottischen und subglottischen Bereich, die Trachea in den zervikalen und thorakalen Bereich, die Zunge in den Zungenkörper und den Zungenrund, der

Pharynx in Epipharynx, Mesopharynx und Hypopharynx, der Ösophagus in Ösophaguseingang, zervikalen und thorakalen Bereich und der Gehörgang in das äußere, mittlere und innere Gehörgangsdrittel unterteilt. Es folgten weiterführende Angaben über die Stenose wie Gradeinteilung (Leicht: <50%, Mittel: 50-75%, Höher: 75-90%, Hoch: >90%, Atresie), Angaben über das Restlumen, den Durchmesser der Läsion, Länge, Konsistenz (Narbe, Schleimhautsegel, Granulation, Andere) und Ausprägung (zirkulär, linksseitenbetont, rechtsseitenbetont, ventral, dorsal) sowie über das Vorhandensein eines Tracheostomas.

Der nächste Teil beinhaltete Informationen über die jeweils durchgeführte operative Therapie. Bei Laseranwendungen wurde die Art des Lasers (CO<sub>2</sub>-Laser (10600 nm), Dioden-Laser (812 nm), Nd:Yag (1064 nm), die Applikationsform des Lasers (fokussierter Strahl, Scannersystem, Mikromanipulator Acublade<sup>®</sup>, Quarzfaser), die Leistung in Watt, die Pulsdauer in Millisekunden oder Dauerstrich, der Laser-Mode (continuous wave, super pulse), Informationen über die Ablation (zirkulär, nicht zirkulär), die Exzision und die Inzision zur Epithelschonung dokumentiert. Wenn kein Laser verwendet wurde, folgten Angaben über eine konventionelle Inzisionen und/oder Exzisionen. Weiterhin wurden Informationen über eventuelle plastische Erweiterungen (Lappenplastik, Knorpelaugmentation, Andere), Segmentresektionen, Bougierungen, die Anwendung von Platzhaltern sowie deren Art (Silikon, Tamponade, Andere) und deren Wechsel dokumentiert. Die letzte Angabe dieses Abschnittes bezog sich auf die Applikation von Mitomycin C.

Im letzten Teil des Dokumentationsbogens wurden Daten bezüglich des postoperativen Befundes dokumentiert wie Stenosegrad, spezielle Lungenfunktionswerte, klinische Befunde und Befunde aus endoskopischen Untersuchungen sowie Röntgen-Breischluck-Untersuchungen jeweils vor und nach dem operativen Eingriff.

### **2.2.2 Operative Verfahren**

Bei dem kombinierten Therapiekonzept handelte es sich immer um den ergänzenden Mitomycin-Einsatz in Kombination mit einer chirurgischen Behandlung.

Zu den durchgeführten operativen Verfahren im Beobachtungszeitraum bei denen MMC Verwendung fand, zählten die Laryngotracheoskopie, die Ösophagoskopie, die Otomikroskopie und die Rhinomikro/endoskopie mit Abtragung von Granulations- und

Narbengewebe und Synechiedurchtrennung. Hierbei wurden bei entsprechender Indikation die Stenosen bzw. Restenosen endoskopisch oder mikroskopisch behandelt. Das jeweilige operative Vorgehen variierte zudem bezüglich des Einsatzes von konventionellen- oder Laserverfahren sowie Bougierung und Platzhalterbehandlung. In wenigen Fällen wurde MMC auf Resektionsbereiche nach Entfernung von Raumforderungen wie Schleimhautpolypen oder Larynxpapillomen appliziert. Hier sollten grundsätzlich Rezidive vermieden werden. Weitere Indikationen waren glottiserweiternde Eingriffe wie posteriore CO<sub>2</sub>-Laserchordektomien oder Arythenoidektomien. Bei den posterioren Chordektomien handelte es sich um Patienten mit einer beidseitigen Rekurrensparese, die einen glottiserweiternden Eingriff erhalten haben. Die Minimalvariante der Glottiserweiterung ist die posteriore Chordektomie, bei der nur der dorsale Anteil der Stimmlippe entfernt wird. Bei einer Arythenoidektomie werden teilweise auch der Aryknorpel und die Taschenfalte entfernt. MMC wurde hier verwendet, um Gewebeneubildung zu verhindern, welche die Glottiserweiterung wieder verringert. Die Glottiserweiterung sollte später einen Tracheostomaverschluss möglich machen.

In den meisten der hier untersuchten Fälle mit Stenosen des Respirationstraktes wurden Laryngotracheoskopien mit schleimhautschonender, CO<sub>2</sub>-lasergestützter Inzision bzw. Teilablation der Stenose oder Narbe durchgeführt. Direkt im Anschluss erfolgte die MMC-Applikation. Teilweise war eine Stentbehandlung indiziert. Im weiteren Verlauf wurden Kontrollendoskopien mit bei Bedarf CO<sub>2</sub>-lasergestützter Ablation einer Re- oder Reststenose (Granulationsgewebe, beginnende Narbenbildung, Synechien) und erneuter topischer MMC-Anwendung durchgeführt.

Außerdem wurden im Behandlungsverlauf bei elf Patienten offene chirurgische Verfahren angewandt. Bei zirkulären narbigen laryngotrachealen Stenosen wurden als augmentierende Verfahren Laryngotrachealplastiken mit Rippenknorpelimplantation und anschließendem Stenting und bei längerstreckigen, zirkulären trachealen Stenosen Tracheasegmentresektionen ohne Stenting durchgeführt. Bei den offenen Verfahren wurde intraoperativ kein MMC verwendet. Nur wenn im Verlauf bei den Kontrollendoskopien Granulationen oder Narben im Entstehen waren, wurde mit dem CO<sub>2</sub>-Laser behandelt und im Anschluss MMC topisch appliziert.

### Endoskopische Verfahren

Die Endoskopie wurde in der Regel in Vollnarkose in Jetventilation durchgeführt. Bei diesem Beatmungsverfahren kann ohne störenden Endotrachealtubus der laryngoskopische Eingriff in Allgemeinnarkose vorgenommen werden. Hierbei wurde dem apnoeischen Patienten nach üblicher Narkoseeinleitung und Muskelrelaxation Sauerstoff unter hohem Fluss mit einem Injektor oder speziellen Jetventilator über eine Öffnung im Laryngoskop zugeführt. Das unter Druck stehende Gas im zuleitenden System erzeugt an der Austrittsstelle einen sogenannten Venturi-Effekt. Luft aus der Umgebung bzw. dem Laryngoskop wird mitgerissen und je kleiner der Jet, desto größer der Venturi-Effekt [46]. Das unter Kurzrelaxation und in Kleinsassertechnik eingeführte halboffene Laryngoskop wurde auf einem Tischchen über dem Brustkorb abgestützt. Es folgte die Einstellung der Glottisebene mit einem Kleinsasser Stützrohr adäquater Größe. Die Evaluation der Stenose bezüglich ihrer Lokalisation, Länge, Konsistenz und Durchmesser erfolgte mittels starrer Staboptiken, flexiblem Endoskop und Stützinstrumenten. Daraufhin wurde die Entscheidung zur endoskopischen oder offenen chirurgischen Therapie gefällt. Bei einer endoskopischen Behandlung des stenotischen Bereiches wurde in der Regel bis auf wenige Ausnahmen (z.B. brennbarer Stent im Atemweg) eine Laserablation der Stenose unter Vermeidung von zirkulären Schleimhautläsionen durchgeführt.

Häufige Indikationen der endoskopischen Therapie sind Granulationsgewebe, Schleimhautsegel sowie kurzstreckige Stenosen mit einer Längenausdehnung von unter 0,5 cm. Bei diesen Bereichen wurde zumeist eine sternförmige Inzision mit dem CO<sub>2</sub>-Laser 40 C (Lumenis, USA/Israel) durchgeführt. Als Applikationsform des Lasers wurde ein fokussierter Strahl mit Mikromanipulator Acuspot®, Superpulse, 4 Watt, Einzelpulse, 50 ms zur Vermeidung von thermischer Belastung im Gewebe verwendet. Für flächenhafte Gewebeablationen kam das Scannersystems SurgiTouch® zur Anwendung. Hierbei wird der fokussierte Laserstrahl durch computergesteuerte rotierende Spiegel in einer Spiralfigur über eine definierte Fläche bewegt. So kann z.B. mit einer Scannfläche von 2 mm, einer Leistung von 25 Watt und einer Pulsdauer von 180 ms Gewebe mit wenig Thermik abgetragen werden. Im Anschluss erfolgte dann die topische Applikation von Mitomycin C.

Die Indikation zu einer Stentbehandlung nach endoskopischer Therapie war bei einem erhöhten Synechierisiko im Bereich der Supraglottis, Glottis, Subglottis und Trachea nur

bei Vorhandensein eines Tracheostomas gegeben. Hier kam ein L-förmiger selbst-modifizierter Montgomery Stent mit Ausleitung des kurzen kaudalen L-Schenkels über das Tracheostoma zum Einsatz. Die Trachea unterhalb des Stents war in üblicher Weise mit einer Trachealkanüle versorgt.

#### Laryngotrachealplastik (LTP)

Die Laryngotrachealplastik ist eine Erweiterungsplastik des Larynx, die in der Regel mit der Entnahme und Transplantation von autologem Rippenknorpel einhergeht. Zu den Indikationen dieses augmentierenden Verfahrens zählen langstreckige, zirkuläre, narbige Stenosen im Bereich der Glottis und Subglottis.

Hierbei werden der Ringknorpel ventral und dorsal und je nach Befund die kaudal angrenzenden Trachealspangen ventral in der Mittellinie inzidiert und mit eingepassten Rippenknorpelsegmenten augmentiert. Es werden schiffchenförmige, angepasste Knorpelstücke mit belassenem endoluminalem Perichondrium in die Inzisionen eingenäht, um den Querdurchmesser des Lumens zu vergrößern. In der Regel wird die Konstruktion durch eine ca. zehn Wochen dauernde Stentbehandlung mit einem modifizierten Montgomery L-Stent stabilisiert [47].

#### Tracheasegmentresektion (TSR)

Die Indikation zur Tracheasegmentresektion besteht bei langstreckigen trachealen Stenosen bis zu 5 cm Länge. Hierbei wird die tracheale Stenose nach Anlage eines kranialen und kaudalen Schürzenlappens und Seitverlagerung der ventralen Halsmuskulatur dargestellt. Die Trachea wird im Stenosebereich in der Mittellinie inzidiert, um die endoluminale Stenoseausdehnung zu visualisieren und den stenotischen Bereich unter Schonung beider Rekurrensnerven zu resizieren. Anschließend erfolgt nach kranialer Mobilisierung des Larynx durch Teilresektion des Zungenbeins und stumpfer kaudaler Mobilisierung der mediastinalen Trachea die primäre Anastomisierung der Trachealstümpfe mit Einzelknopfnähten. In der Regel erfolgt nach dem Eingriff die sofortige Extubation und es schließt sich bei diesem Verfahren keine Stentbehandlung an [19].

Bei den genannten operativen Verfahren kamen die folgenden Materialien zum Einsatz: Bei den direkten laryngotrachealen Endoskopien wurden Standard Kleinsasser Laryngoskope (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Deutschland) verwendet. Weiterhin wurden Operationsmikroskope (Carl Zeiss, Deutschland) eingesetzt. Die verwendeten Laser (CO<sub>2</sub>-Laser (40 C SurgiTouch®, Lumenis, USA), Dioden-Laser (6020, Lumenis, USA) und Nd:Yag-Laser (MediLas®, Dornier, Deutschland)) variierten je nach Eingriff in ihrer Applikationsform, Leistung, dem Laser-Mode und der Pulsdauer.

Zur ggf. notwendigen Bougierung wurden Standardvollbougies mit aufsteigendem Durchmesser eingesetzt.

Platzhalter bestanden im laryngotrachealen Bereich in der Regel aus Silikon wie z.B. der modifizierte Montgomery L-Tube (Boston Medical Products) oder der Dumont Stent. Die Abbildung 2 zeigt einen ursprünglichen Montgomery T-Tube. In der von den beiden Operateuren der vorliegenden Untersuchung gebrauchten Variante wurde der obere Teil entfernt. Somit entstand die modifizierte L-Form. Im Speiseweg kam der Salivary Bypass (Kapitex) zum Einsatz.



Abbildung 2: Montgomery T-Tube

### 2.2.3 Mitomycinapplikation

Bei der Wahl der MMC-Konzentration richteten sich die beiden Operateure nach den in der Literatur empfohlenen Angaben. Für die topische Applikation wurden 2 mg Mitomycin-Trockensubstanz in 2 ml Elektrolytlösung gelöst. Diese Lösung wurde mithilfe eines getränkten Wattebausches passender Größe für zwei Minuten auf die behandelten Oberflächen aufgebracht (siehe Abbildung 3).

Nach der Applikation wurde eine Spülung des Operationsgebietes vermieden.

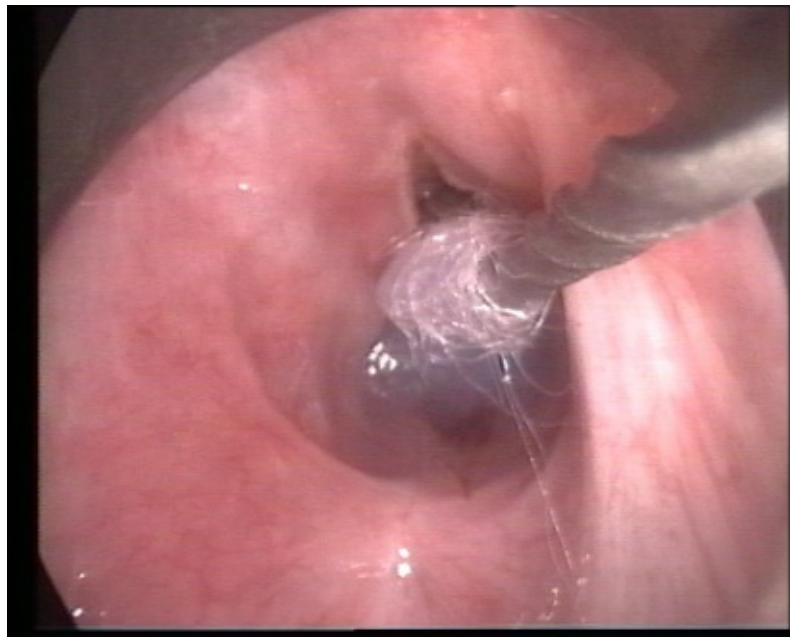


Abbildung 3: Topische Mitomycin-Applikation mit einem Watteträger nach endoskopischer CO<sub>2</sub>-Laserinzision einer subglottischen Stenose unter mikroskopischer Kontrolle

### 2.2.4 Parameter

Als Parameter für die prä- und posttherapeutische Auswertung dienten der klinische Untersuchungsbefund, also der Stenosegrad in Prozent, die Lungenfunktionsprüfung insbesondere der FIV<sub>1</sub>-Wert (Forciertes inspiratorisches Einsekundenvolumen) in Litern und die subjektive Einschätzung des Patienten.

Im Patientenkollektiv mit laryngotrachealen Stenosen erfolgte die Bestimmung des Stenosegrades videoendoskopisch durch die zwei Operateure der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Charité. Die Stenosenausprägung wurde am Videostandbild in Relation zur normalen Weite des unveränderten Lumens gesetzt und dann prozentual



quantifiziert. Außerdem wurde das Restlumen mit starren Saugern unterschiedlicher Stärke ausgemessen. Die Einteilung wurde daraufhin in modifizierter Form nach Cotton vorgenommen [48].

<b>Keine bis leicht</b>	< 50 %	Grad I
<b>Mittel</b>	51-70 %	Grad II
<b>Hoch</b>	71-99 %	Grad III
<b>Atresie</b>	100 %	Grad IV

Tabelle 1: Stenoseeinteilung nach Cotton

Die in der HNO-Abteilung der Charité gebräuchliche Stenosegradeinteilung entspricht der oben genannten Einteilung in leicht modifizierter Weise. Für eine leichtgradige Stenose gilt eine Lumenverengung um <50%, für eine mittelgradige Stenose eine Lumenverengung von 50%-75%, für eine höhergradige Stenose eine Lumenverengung von 75%-90%, für eine hochgradige Stenose eine Lumenverengung von >90%. Eine Atresie liegt bei 100% vor.

Eine Zusammenfassung der physiologischen Durchmesser der einzelnen Stenose- bzw. Läsionslokalisationen zeigt die folgende Tabelle:

<b>Lokalisation</b>	<b>Durchmesser (mm)</b>
<b>Supraglottis</b>	
<b>Glottis</b>	6-8 (in Ruhe in Inspirationsstellung) 13-19 (maximale Weite in Inspirationsstellung)
<b>Subglottis</b>	17-25
<b>Trachea</b>	13-22

Tabelle 2: Normwerte der Lumenweite (Durchmesser in mm) für die einzelnen Abschnitte der Glottis und Trachea beim Erwachsenen [49]

In einigen Fällen mit speziellen stenosierenden Läsionen (z.B. Polyp, Granulom, Plasmozytom) erfolgte die Einteilung des Stenosegrades über die Angaben des Durchmessers der Läsion im Verhältnis zum Lumendurchmesser.

Bei den Patienten mit Stenosen im Larynx und der Trachea erfolgte eine zusätzliche Einteilung mit Hilfe der Lungenfunktionsprüfung. Hierbei war der inspiratorische Parameter des FIV<sub>1</sub>-Wertes, also des forcierten inspiratorischen Einsekundenvolumens in Litern entscheidend. Die Patienten atmen nach Expiration so schnell und so kräftig ein wie möglich, wobei das inspirierte Volumen in der ersten Sekunde ausschlaggebend ist. Dieser Parameter ist bei einer Verengung der extrapulmonalen großen Atemwege analog zum Auftreten eines inspiratorischen Stridors verringert.

Bei der Beurteilung des FIV<sub>1</sub>-Wertes aus der Lungenfunktionsprüfung stellen Werte ab 2,5 l Normwerte dar. Werte unter 0,5 l sind vereinbar mit einer nahezu atretischen laryngotrachealen Verlegung, Werte zwischen 0,5 und 1 l entsprechen einer hochgradigen Obstruktion, Werte von 1 bis 1,5 l stellen eine höhergradige Obstruktion dar, Werte von 1,5 bis 2 l entsprechen einer mittleren Obstruktion und Werte zwischen 2 und 2,5 l zeigen eine leichte Obstruktion.

Diese Werte wurden im gesamten Verlauf dokumentiert und der initiale prätherapeutische Wert mit dem finalen posttherapeutischen Wert in Beziehung gesetzt. Die Lungenfunktionsdiagnostik wurde in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Pneumologie am Campus Charité Mitte sowie am Campus Benjamin Franklin durchgeführt.

Zusätzlich erfolgte bei allen Patienten die Einteilung nach dem subjektiven Empfinden. Hierbei wurde der posttherapeutische Zustand des Patienten von diesem selbst bewertet und vom Untersucher dokumentiert. Anhand der Patientenakte konnte dann eine Einteilung in einen *besseren*, *gleichen* oder *schlechteren* posttherapeutischen Zustand erfolgen.

## 2.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Universitätsmedizin Berlin.

Die gesammelten Daten wurden in SPSS 14.0 für Windows in eine Datenbank überführt und mit Hilfe des Programmes Grafiken erstellt. Die Tabellen entstanden mit Excel 2007.

Bei dem verwendeten Test handelt es sich um den Wilcoxon-Test. Er wurde für das Kollektiv der Patienten mit laryngotrachealen Stenosen verwendet. Dieser Test dient dem nichtparametrischen Vergleich zweier abhängiger Stichproben. Er basiert auf einer Rangreihe der absoluten Wertepaarunterschiede. Es wurde getestet, ob die Zunahme des FIV<sub>1</sub>-Wertes in Litern der Lungenfunktionsdiagnostik bei den Patienten nach der kombinierten Therapie mit MMC-Einsatz signifikant war. Zudem wurde untersucht, ob der endoskopisch ermittelte Stenosegrad nach der Therapie sich signifikant verbesserte. Die Ergebnisse wurden anhand zweier Boxplot-Diagramme dargestellt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patienten- Charakteristika

Von 40 Patienten (Alter:  $49,5 \pm 22,3$  Jahre; medianes Alter: 54 Jahre) waren 11 Patienten (27,5%) weiblichen (Alter:  $42,1 \pm 18,3$  Jahre; medianes Alter: 53 Jahre) und 29 Patienten (72,5%) männlichen Geschlechts (Alter:  $52,3 \pm 23,4$  Jahre; medianes Alter: 63 Jahre).

Indikation:

Von 40 Patienten wiesen 32 Patienten (80%) eine Larynx- bzw. Trachealstenose (Luftweg), vier Patienten (10%) eine Pharynx- bzw. Ösophagusstenose (Speiseweg), zwei Patienten (5%) eine Gehörgangstenose (Ohr) und zwei Patienten (5%) eine Choanalstenose (Nase) auf.

Der Schwerpunkt der weiteren Arbeit liegt in der Darstellung der Ergebnisse für das Patientenkollektiv mit laryngotrachealen Stenosen. Die anderen Gruppen werden aufgrund Ihrer geringen Fallzahlen gesondert in einem Appendix dargestellt.

	♀	♂	insgesamt
<b>Alter</b> (Jahre, Median)	53	63	54
<b>Indikation:</b> Larynx/Trachea	7	25	32
Pharynx/Ösophagus	2	2	4
Nase	1	1	2
Ohr	1	1	2
<b>Insgesamt</b>	11	29	40

Tabelle 3: Patienten-Charakteristika (n=40)

### 3.2 Vorgeschichte

Von den 32 Patienten mit laryngotrachealen Stenosen/Läsionen wiesen neun Patienten (28,1%) in der Anamnese Neubildungen im Larynx und/oder des Hypopharynx auf. Darunter waren drei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Larynx, zwei Patienten mit Polypen, je ein Patient mit Larynxpapillomatose, Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), Plasmozytom und ein Patient mit einem Ewing-Sarkom im Hypopharynx. Die stenosierenden Bereiche entstanden bei diesen Patienten zum größten Teil als Folge medizinischer Behandlungen wie Radiatio oder chirurgischer Exzision.

Bei acht Patienten (25%) wurde in der Vorgeschichte eine Tumorresektion durchgeführt. Drei Patienten (9,3%) mit Tumoren erhielten eine Bestrahlungstherapie. Bei 21 Patienten (65,6%) stellte sich eine Langzeitintubation (LZI) in der Vorgeschichte dar. Einige der Gründe für eine Langzeitintubation waren respiratorische Globalinsuffizienz bei COPD, Beatmung bei Schädel-Hirn-Trauma, Diphtherie, Polytrauma nach Unfällen und Komplikationen nach größeren Eingriffen. Sechs Patienten (18,7%) wiesen eine ein- oder beidseitige Rekurrensparese mit Larynxstenose zumeist intubationsbedingt auf. Schließlich zeigte ein Patient eine epiglottische Malformation.

### 3.3 Diagnosen und Therapie des Patientenkollektivs sowie Therapieergebnisse

Die folgende Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung der jeweiligen Diagnosen und Therapien des Patientenkollektivs sowie der FIV<sub>1</sub>-Werte und Stenosegrade prä- und posttherapeutisch (Einteilung siehe Kapitel 2.2.4 Parameter).

Diagnose	Therapie	FIV <sub>1</sub> (I), Stenosegrad Th.-beginn	FIV <sub>1</sub> (I), Stenosegrad Th.-ende
1. Narbige, zirkuläre, supraglottische Larynxstenose bei Zustand nach (Z.n.) supraglottischer horizontaler Hemilaryngektomie, 1x Restenose	2x Endoskopische Synechiedurchtrennung mittels CO <sub>2</sub> -Laser, 2x MMC	/ mittel	1,64 /
2. Supraglottische Neubildung, Verdacht auf (V.a.) NHL Larynx, links Tracheostoma	Endoskopische CO <sub>2</sub> -Laserresektion von Larynxgewebe, MMC	1,78 leicht	2,0 leicht
3. Rezidivierende Polypen der Stimmlippen und des Larynx, 3x Rezidiv	4x Endoskopische CO <sub>2</sub> -Laserexzision der Polypen, zuletzt einmalig MMC	/ /	/ /
4. Linksseitige Glottisstenose bei Z.n. Larynxkarzinom und primärer Radiatio	Posteriore CO <sub>2</sub> -Laser-Chordektomie einseitig, MMC	0,96 hoch	1,16 höher
5. Kurzstreckige, zirkuläre subglottische Trachealstenose narbig mit Granulationen nach LZI	Endoskopische CO <sub>2</sub> -Laserablation, MMC	/ hoch	/ mittel
6. Langstreckige, narbige, zirkuläre subglottische Trachealstenose nach LZI und LTP vor 22 Jahren	Endoskopische CO <sub>2</sub> -Laserteilablation, MMC	0,88 hoch	2,24 mittel
7. Rezidivierender supraglottischer Larynxpolyp (Plasmozytom laryngeale Epiglottis)	Endoskopische CO <sub>2</sub> -Laserexzision, MMC, Radiatio	/ /	/ /

<b>8.</b> Narbige Glottisstenose links- dorsal, subglottische Polyposis der Larynxschleimhaut Tracheostoma	Endoskopische Synechiedurchtrennung und Polypenabtragung mittels CO <sub>2</sub> -Laser, MMC Tracheostomaverschluss	/ hoch	/ hoch
<b>9.</b> Zervikale Trachealstenose durch Granulationen nach TSR	Endoskopisch konventionelle Exzision von Granulationsgewebe, MMC	1,28 mittel	2,36 leicht
<b>10.</b> Langstreckige, zirkuläre subglottische Trachealstenose narbig mit Granulationen nach TSR Tracheostoma	Endoskopische CO <sub>2</sub> -Laserablation von Granulationsgewebe, MMC Tracheostomaverschluss	0,44 hoch	1,88 leicht
<b>11.</b> Langstreckige, zirkuläre Trachealstenose thorakal nach LZI, Dumont-Stent-Versorgung rez. Granulationen am unteren Stenstrand Tracheostoma	Einmalige Bougierung Platzhaltertherapie bis auf weiteres, rez. Endoskopische Abtragung von Granulationsgewebe mit Shaversystem, mehrmalig MMC	1,96 hoch	2,45 mittel
<b>12.</b> Laryngotracheale Stenose nach Radiatio eines Ewing-Sarkom im Hypopharynx , 1x Restenose, mehrmalige frustrane operative Erweiterungsversuche Tracheostoma	LTP, Platzhalter-Therapie für ca. 10 Wochen, 2x Endoskopische Exzision von Granulationsgewebe konventionell und mittels CO <sub>2</sub> -Laser, 2x MMC  Tracheostomaverschluss	0,48 hoch	2,8 keine
<b>13.</b> Kurzstreckige narbige Glottisstenose bei Z.n. multiplen Larynxeingriffen nach LZI, mehrfache Restenosen Tracheostoma	2x dorsale partielle CO <sub>2</sub> -Laserchordektomie, 2x MMC Tracheostomaverschluss	0,52 hoch	2,36 keine
<b>14.</b> Narbige supraglottische Larynxstenose bei epiglottischer Malformation, 1x Restenose Tracheostoma	Endoskopische CO <sub>2</sub> -Laserresektion der transglottischen Stenose sowie Stenteinsatz, Endoskopisch konventionelle Abtragung von Fibrinbelägen, Platzhaltertherapie für ca. 10 Wochen, 2x MMC Tracheostomaverschluss	0,48 hoch	2,48 keine

<b>15.</b> Laryngotracheale Stenose nach LZI, im Verlauf zervikale Rezidiv-Trachealstenose durch Granulationen nach TSR Tracheostoma	Externer frustraner Versuch einer Platzhaltertherapie für ca. 49 Wochen mit Bougierungen, LTP, TSR, Endoskopische CO <sub>2</sub> -Laserabtragung von Granulationen MMC Tracheostomaverschluss	1,96 mittel	4,08 leicht
<b>16.</b> Zirkuläre glottisch-subglottische Stenose narbig mit Granulationen nach LZI und LTP, mehrfache Restenosen Tracheostoma	Platzhaltertherapie über ca. 97 Wochen, mehrfache Endoskopische Stenoseablation und Abtragung von Granulationsgewebe mittels CO <sub>2</sub> -Laser und MMC-Applikation dann TSR und Tracheostomaverschluss, 3x Endoskopische CO <sub>2</sub> -Laserabtragung von Granulationen 3x MMC	1,16 /	0,76 hoch
<b>17.</b> Glottisstenose durch Stimmlippenparese bds. nach Strumektomie, Z.n. Arythnoidektomie rechts, mehrfache Restenosen Tracheostoma	3x Posteriore partielle CO <sub>2</sub> -Laser-Chordektomie, zuletzt einmalig MMC Tracheostomaverschluss	1,09 /	1,81 /
<b>18.</b> Kurzstreckige, zirkuläre, narbige Trachealstenose zervikal nach LZI und TSR, mehrfache Restenosen	Platzhaltertherapie für ca. 3 Jahre, mehrfache Platzhalterwechsel, 2x Endoskopische CO <sub>2</sub> -Laserabtragung der Stenose, 1x Ballondilatation (ohne MMC), 4x Endoskopische CO <sub>2</sub> -Laserabtragung der Stenose und 4x MMC	1,84 mittel	2,20 leicht
<b>19.</b> Kurzstreckige, zirkuläre Trachealstenose thorakal narbig mit Granulationen nach LZI, 2x Restenose	Platzhaltertherapie für ca. 19 Wochen, 3x Endoskopische Laserung einer Stenose im Stent mittels Nd:YAG-Laser, 3x MMC	0,56 hoch	2,04 keine



<b>20.</b> Zirkuläre transglottisch/subglottische Trachealstenose narbig mit Schleimhautsegel nach LZI Tracheostoma	Endoskopische CO <sub>2</sub> -Laserabtragung der Trachealstenose, MMC-Applikation, Stenteinsatz Platzhaltertherapie für ca. 30 Wochen, Tracheostomaverschluss	1,97 hoch	4,08 keine
<b>21.</b> Rezidivierende narbige glottische Larynxpapillomatose	Endoskopische Papillomabtragung mittels CO <sub>2</sub> -Laser, Durchtrennung einer narbigen Stenose vordere Kommissur mittels CO <sub>2</sub> -Laser, MMC	/ /	/ /
<b>22.</b> Zirkuläre, narbige subglottische Trachealstenose nach LZI, mehrfache Restenosen Tracheostoma	4x partielle Laser-Chordektomie in der Vorgeschichte, Endoskopische CO <sub>2</sub> -laserassistierte transglottische Inzision der Stenose, MMC, Platzhalterbehandlung für ca. 8 Wochen	1,28 hoch	2,04 leicht
<b>23.</b> Zirkuläre subglottische Trachealstenose durch Granulationsgewebe nach LZI, mehrfache Restenosen	TSR, 6x Endoskopische CO <sub>2</sub> -Laserabtragung von Granulationsgewebe im Anastomosenbereich, 5x MMC	0,68 hoch	2,08 leicht
<b>24.</b> Laryngotracheale Stenose nach LZI, Trachealstenose zervikal durch Granulationen am oberen Tracheostomarand Tracheostoma	Platzhaltertherapie für ca. 96 Wochen, TSR, Endoskopische CO <sub>2</sub> -laserassistierte Granulationsabtragung, MMC	1,07 /	1,41
<b>25.</b> Subglottische Larynxstenose nach LZI, zirkuläre Granulationen am kranialen Tracheostomarand der zervikalen Trachea, mehrfache Restenosen Tracheostoma	3x Granulationsabtragung ohne MMC (subgl. Stenose), Endoskopische CO <sub>2</sub> -laserchirurgische Abtragung der Granulationen in der Trachea, MMC	1,03 hoch	1,24 leicht

<p><b>26.</b> Kurzstreckige Trachealstenose zervikal durch ein pyogenes Granulom und thorakal durch Granulationen nach mehrfacher Resektion und Radiatio eines glottischen Larynxkarzinoms Tracheostoma</p>	<p>Endoskopische CO<sub>2</sub>-laserchirurgische Exzision von Tracheagewebe (pyogenes Granulom) kranial, ohne MMC, Laserresektion der kaudalen Granulationen Trachea mittels Nd:YAG-Laser, MMC</p>	<p>1,24 /</p>	<p>1,89 /</p>
<p><b>27.</b> Narbige subglottische Trachealstenose nach LZI und LTP</p>	<p>Mehrfache Bougierung und endoskop. laserchirurgische Auftrennung der Trachealstenose ohne MMC, Platzhalterbehandlung für mehrere Jahre, LTP, Tracheostomaverschluss, zuletzt: endoskopische sternförmige Inzision der Laryngo-Trachealstenose mittels CO<sub>2</sub>-Laser, MMC</p>	<p>1,16 höher</p>	<p>1,52 leicht</p>
<p><b>28.</b> Kurzstreckige, narbige Trachealstenose zervikal nach Fraktur einer Knorpelspange, 2x Restenose</p>	<p>3x Endoskopische sternförmige CO<sub>2</sub>-Laser-Inzision der Trachealstenose, 2x MMC</p>	<p>0,68 hoch</p>	<p>1,32 höher</p>
<p><b>29.</b> Trachealstenose zervikal durch Granulationen mit Tracheomalazie nach LZI Tracheostoma</p>	<p>Endoskopische Granulationsabtragung mittels CO<sub>2</sub> -Laser, MMC Tracheostomaverschluss</p>	<p>/ hoch</p>	<p>/ leicht</p>
<p><b>30.</b> Kurzstreckige, narbige, zirkuläre subglottische Trachealstenose bei LZI, TSR</p>	<p>Endoskopische CO<sub>2</sub>-Laserbehandlung der Stenose mit MMC, TSR, Endoskopische Narbenlösung im Anastomosenbereich mittels CO<sub>2</sub>-Laser, MMC, Endoskopische Polypenabtragung im Anastomosenbereich mittels CO<sub>2</sub> -Laser ohne MMC</p>	<p>1,52 hoch</p>	<p>5,36 keine</p>
<p><b>31.</b> Kurzstreckige, narbige, zirkuläre Trachealstenose nach LZI</p>	<p>Endoskopische CO<sub>2</sub>-Laserinzision der Trachealstenose, MMC</p>	<p>2,56 mittel</p>	<p>5,91 keine</p>

<b>32.</b> Kurzstreckige, narbige, zirkuläre subglottische Trachealstenose nach LZI	Endoskopisch sternförmige CO <sub>2</sub> -Laserinzision der Trachealstenose, MMC	0,95 mittel	2,49 keine
---	---	----------------	---------------

Tabelle 4: Zusammenfassung: Diagnosen und Therapie des Patientenkollektivs sowie FIV<sub>1</sub>-Wert und Stenosegrad prä- und posttherapeutisch (Einteilung siehe Kapitel 2.2.4 Parameter)

Zu Beginn der Behandlung hatten 16 Patienten (50%) aus dem Kollektiv der Patienten mit laryngotrachealen Stenosen ein Tracheostoma.

### Stenoseeigenschaften

Von den Patienten mit Stenosen im Luftweg hatten zehn Patienten (31,2%) eine Larynxstenose, neun Patienten (28,1%) eine Trachealstenose und weitere 13 Patienten (40,6%) hatten eine gemischte laryngotracheale Stenose.

<b>Lokalisation</b>	<b>Fälle</b>
Larynx	10
Trachea	9
Laryngotracheal	13

Tabelle 5: Häufigkeit der Lokalisationen der stenotischen Bereiche

### Lokalisation

Bei den Angaben bezüglich der genauen Lokalisation des stenotischen Bereiches zeigte sich, dass sich im Behandlungsverlauf in einigen Fällen therapiebedingt die engste Stelle der Stenose verlagerte. Zudem gab es Fälle, die mehrere stenotische Bereiche an unterschiedlichen Stellen aufwiesen oder eine ausgedehnte Stenose mehrere Lokalisationen/Abschnitte umfasste. Um den Behandlungserfolg bewerten zu können, wurde die initiale Situation mit dem finalen Ergebnis verglichen.

Demnach zeigten drei Patienten (9,3%) der laryngotrachealen Gruppe eine rein supraglottisch gelegene Larynxstenose, sechs Patienten (18,7%) hatten eine isolierte glottische Larynxstenose, ein Patient (3,1%) eine transglottische Stenose, ein Patient (3,1%) wies Stenosen im Bereich der Glottis und der zervikalen Trachea auf, acht Patienten (25%) eine typische Stenose im Bereich der Subglottis und zervikalen

Trachea, ein Patient (3,1%) hatte eine glottisch-subglottische Stenose mit Verengungen der zervikalen Trachea, ein Patient (3,1%) kam mit einer transglottischen Stenose, die die zervikale Trachea mit einbezog. Bei weiteren neun Patienten (28,1%) bestand eine isolierte Stenosierung der zervikalen Trachea und bei zwei Patienten (6,2%) eine Stenose der thorakalen Trachea.

### Länge

Die Patienten zeigten bei den endoskopischen Untersuchungen Stenosen mit einer durchschnittlichen Länge von 2,4 cm  $\pm$  1,4 cm, Median: 2,4 cm (von 0,5 cm bis 5,0 cm). Drei Patienten (9,4%) zeigten eine Stenose von 0,5 cm Länge, sechs Patienten (18,8%) von 1,0 cm. Je ein Patient (3,1%) hatte eine Stenose von 1,5 cm bzw. 1,6 cm. Zwei Patienten (6,3%) wiesen einen stenotischen Bereich von 2,0 cm auf, drei Patienten (9,4%) von 2,3 cm, fünf Patienten (15,6%) von 2,5 cm und zwei Patienten (6,3%) von 3,0 cm. Je ein Patient (3,1%) hatte eine stenosierende Läsion von 3,2 cm bzw. 3,5 cm. Drei Patienten (9,4%) zeigten eine Stenose von 4,0 cm Länge und bei vier Patienten war die stenosierende Läsion 5,0 cm lang.

Länge (cm)	Anzahl der Patienten
0,5	3 (9,4%)
1,0	6 (18,8%)
1,5	1 (3,1%)
1,6	1 (3,1%)
2,0	2 (6,3%)
2,3	3 (9,4%)
2,5	5 (15,6%)
3,0	2 (6,3%)
3,2	1 (3,1%)
3,5	1 (3,1%)
4,0	3 (9,4%)
5,0	4 (12,5%)

Tabelle 6: Übersicht der Stenosen-Längen

### Konsistenz

Bezüglich der Konsistenz der Stenosen wurden diese in die Gruppen *Narbe*, *Segel*, *Granulation* und *Andere* eingeteilt. Zu der letzten Gruppe zählen unter anderem Raumforderungen wie Polypen, pyogene Granulome und Fibrinbeläge.

Demnach zeigten aus dem laryngotrachealen Patientenkollektiv im ganzen Therapiezeitraum zehn Patienten (31,2%) eine rein narbige Verengung und sieben Patienten (21,8%) eine Stenose, die aus Granulationsgewebe bestand. Fünf Patienten (15,6%) fielen mit der Konsistenz ihrer Stenose in die Kategorie *Andere* mit den oben genannten Möglichkeiten.

Auch bei dieser Stenoseeigenschaft zeigten sich Kombinationen unter den einzelnen Gruppen, so dass ein Patient eine narbig-segelartige Stenosierung und ein anderer Patient eine narbige Stenose mit Granulationen aufwies.

Bei den übrigen acht Patienten änderte sich die Konsistenz im Verlauf der Behandlung. Zwei von diesen Patienten wiesen zu Beginn eine narbige stenotische Läsion auf. Vor dem letzten Eingriff bestand bei allen nur noch eine therapiebedingte Verengung der Kategorie *Andere* wie zum Beispiel Fibrinauflagerungen oder polypöse Veränderungen. Zwei weitere Patienten zeigten zu Beginn der Behandlung eine Stenose aus der Gruppe *Andere*. Einer dieser Patienten hatte vor seinem letzten Eingriff noch eine Verengung durch Neubildung von Granulationsgewebe, der andere eine Kombination aus Narbe und Granulationsgewebe.

Bei Patientin Nr. 15 wechselte die Konsistenz der Stenose insgesamt fünfmal von narbig mit Granulationen zu Granulationsgewebe und schließlich bestand die Stenose vor dem letzten Eingriff aus einem Gewebesegel.

Patient Nr. 17 zeigte zu Beginn eine narbige Verengung. Im Verlauf änderte sich diese zu Granulationsgewebe, dann bestand wieder eine Narbe und zuletzt eine Kombination aus Narbe mit Granulationen.

Bei Patient Nr. 19 wechselten sich ebenfalls eine narbige Stenose mit Granulationen und eine rein narbige Stenose ab.

Patient Nr. 23 wies zu Beginn eine Stenose aus Granulationsgewebe auf, aus der sich eine segelartige Verengung mit Granulationen entwickelte.

Die Veränderungen bei den einzelnen beschriebenen Patienten spiegeln therapie- und heilungsbedingte Umwandlungen wider. Entscheidender für die Bestimmung der Therapieindikation ist der Ausgangsbefund der Stenose.

Beachtet man demnach die jeweilige Konsistenz nur zu Beginn der Therapie, zeigten von den insgesamt 32 Patienten 13 Patienten (40%) eine rein narbige Stenose. Acht Patienten (25%) wiesen Granulationsgewebe als verengende Läsion auf, sieben Patienten (21,8%) hatten eine Stenose die in die Kategorie *Andere* fiel, drei Patienten (9,3%) zeigten eine Kombination aus Narbe und Granulationsgewebe und ein Patient (3,1%) hatte eine narbig-segelartige Stenose.

### Ausprägung

Die Ausprägung der stenosierenden Läsion wurde in die Kategorien *zirkulär*, *links*, *rechts*, *ventral* und *dorsal* eingestuft. Hierbei konnten von einem Patienten keine Angaben gewonnen werden. Von den übrigen 31 Patienten zeigten 17 Patienten (54,8%) zu Beginn oder im Verlauf der Behandlung eine zirkuläre Stenose und 14 Patienten (45,1%) zeigten nicht zirkuläre Stenosen. Von den 17 Patienten mit zirkulärer Verengung wiesen 13 Patienten (76,4%) zudem Bereiche auf, die darüber hinaus zusätzlich verdickt waren.

		<b>Anzahl</b>
<b>Konsistenz</b>	Narbe	13
	Segel	/
	Granulation	8
	Kombiniert	11
<b>Ausprägung</b>	Zirkulär	17
	Ø zirkulär	14
<b>Länge (cm)</b>	Median	2,4
	Durchschnitt	2,4 ± 1,4

Tabelle 7: Zusammenfassung der Länge, Konsistenz und Ausprägung der Stenosen

### Stenosegrad

Bei 26 Patienten von den 32 Patienten (81,2%) mit laryngotrachealer Stenosierung wurden videoendoskopisch strukturelle Angaben über den prätherapeutischen Stenosegrad dokumentiert. Bei drei Patienten (11,5%) lag eine leichtgradige, bei fünf Patienten (19,2%) eine mittelgradige, bei einem Patienten (3,8%) eine höhergradige und bei 17 Patienten (65,3%) eine hochgradige Stenose vor.

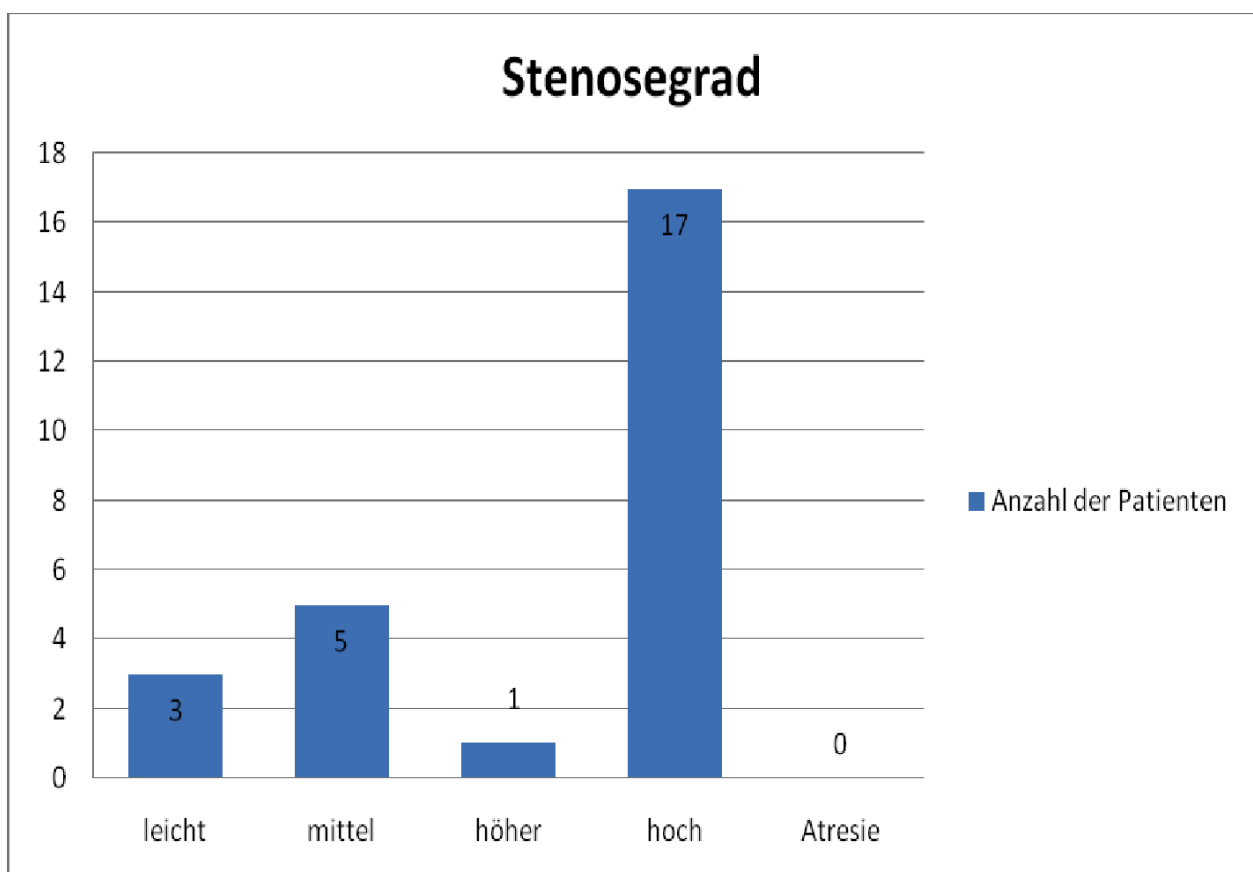


Abbildung 4: Prätherapeutischer Stenosegrad der Patienten mit laryngotrachealer Indikation nach modifizierter Cotton-Einteilung (n=26).

Der funktionelle Parameter des inspiratorischen Ein-Sekunden-Volumens (FIV<sub>1</sub>-Wert) ergab bei drei Patienten (12,5%) bei Behandlungsbeginn einen Wert kleiner 0,5 l (vereinbar mit einem nahezu atretischen Lumen). Von diesen hatte der erste eine langstreckige, zirkuläre subglottische Trachealstenose narbig mit Granulationen nach Trachealsegmentresektion, der zweite eine narbige laryngotracheale Stenose nach mehrmaliger operativer Therapie eines Ewing-Sarkom im Hypopharynx mit adjuvanter

Radiatio und der dritte Patient eine narbige supraglottische Larynxstenose bei epiglottischer Malformation.

Sieben Patienten (29,1%) hatten einen Wert von 0,5 bis 1,0 l (hochgradige Obstruktion), sieben Patienten (29,1%) zeigten Werte zwischen 1,0 und 1,5 l (höhergradige Obstruktion) und fünf Patienten (20,8%) erreichten Werte von 1,5 bis 2,0 l (mittlere Obstruktion). Zwei Patienten (8,3%) hatten bei Behandlungsbeginn einen Wert über 2,5 l (keine Obstruktion). Bei einem dieser Patienten bestand eine zervikale Trachealstenose durch Granulationen nach Tracheasegmentresektion und bei dem anderen Patienten eine kurzstreckige, narbige, zirkuläre Trachealstenose nach Langzeitintubation. Diese Angaben beziehen sich auf 24 (75%) von 32 Patienten.

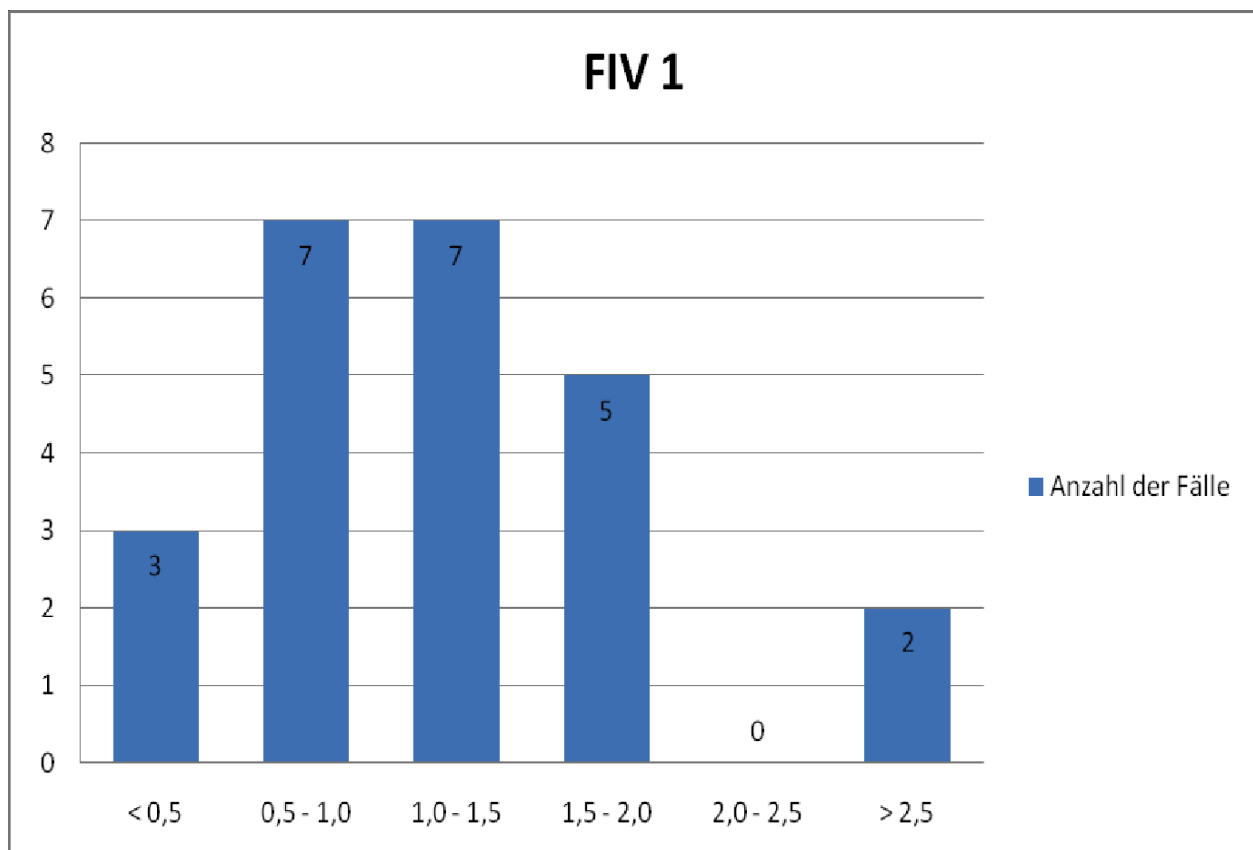


Abbildung 5: Prätherapeutische FIV<sub>1</sub>-Werte der Patienten mit laryngotrachealer Indikation in Liter (n=24).



### Dauer der Therapie

Die durchschnittliche Behandlungsdauer unter Verwendung von MMC lag bei  $32,8 \pm 46,5$  Wochen (0,5-250,7 Wochen). Insgesamt wurden im Durchschnitt  $2,0 \pm 1,8$  Eingriffe (1-10 Eingriffe) unternommen.

### Therapie

Von 32 Patienten mit Stenosen im laryngotrachealen Bereich wurde bei 30 Patienten (93,7%) eine Laserbehandlung durchgeführt. Durchschnittlich erhielten die Patienten  $3,1 \pm 2,7$  Laserbehandlungen insgesamt (1-10 Anwendungen). Weiterhin erhielten von diesen 32 Patienten fünf Patienten (15,6%) eine Bougierung, insgesamt im Schnitt  $2,4 \pm 2,6$  Mal (1-7 Mal).

Bei den 32 Patienten mit laryngotrachealer Stenose erhielten elf Patienten (34,3%) eine Stent-Behandlung, wobei die Behandlungsdauer im Durchschnitt  $54,5 \pm 72,6$  Wochen (8-250 Wochen) andauerte. Durchschnittlich wurde der Platzhalter bei sechs Patienten  $3,8 \pm 3,2$  Mal (1-8 Mal) gewechselt.

Die Therapie der 32 Patienten mit laryngotrachealen Läsionen bestand bei 21 Patienten (65,6%) in einem rein endoskopischen Vorgehen. Sieben Patienten (21,8%) wurden einer Tracheasegmentresektion unterzogen und vier Patienten (12,5%) erhielten eine Laryngotrachealplastik.

<b>Therapie</b>	<b>Im Mittel pro Patient</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
Rein endoskopisch		21
Tracheasegmentresektion		7
Laryngotrachealplastik		4
Dauer insgesamt (Wo.)	$32,8 \pm 46,5$	32
Eingriffe insgesamt	$2,0 \pm 1,8$	32
Laseranwendungen insgesamt	$3,1 \pm 2,7$	30
Bougierungen insgesamt	$2,4 \pm 2,6$	5
Platzhalter		11
Therapiedauer (Wo.)	$54,5 \pm 72,6$	
Wechsel	$3,8 \pm 3,2$	6

Tabelle 8: Übersicht des therapeutischen Vorgehens (n=32)

Von 32 Patienten erhielten 21 Patienten (65,6%) einmalig Mitomycin, sieben Patienten (21,8%) zweimal und je ein (3,1%) Patient dreimal, viermal, sechsmal und siebenmal Mitomycin.

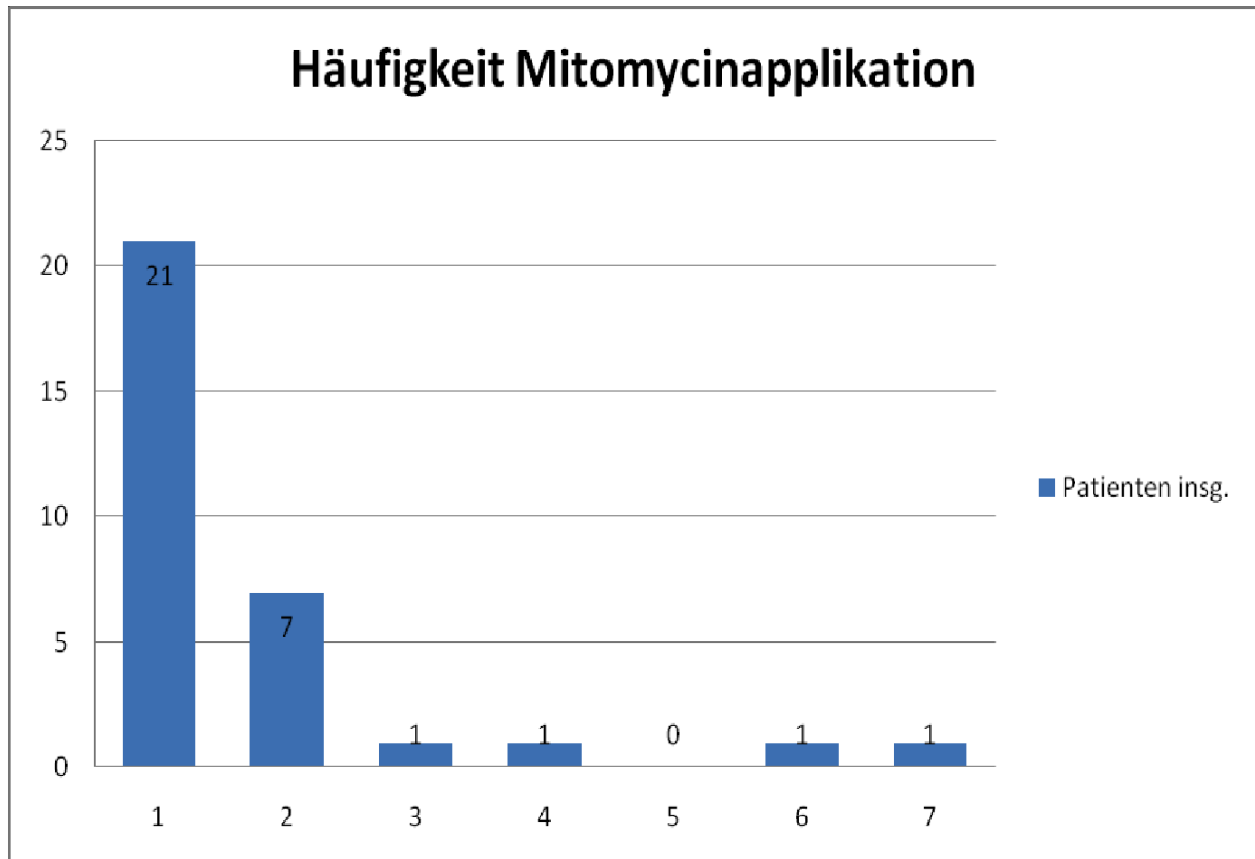


Abbildung 6: Häufigkeit der Mitomycinapplikation (n=32)

Am Ende der Behandlung zeigten aus dem Patientenkollektiv mit stenosierenden Läsionen im Larynx und der Trachea nur noch drei Patienten (12%) (zuvor 17 Patienten, 65,3%) eine hochgradige Stenose, zwei Patienten (8%) (zuvor ein Patient, 3,8%) eine höhergradige Stenose, zwei Patienten (8%) (zuvor fünf Patienten, 19,2%) eine mittelgradige Stenose, zehn Patienten (40%) (zuvor drei Patienten, 11,5%) eine leichtgradige Stenose und acht Patienten (32%) hatten keinerlei Stenosen mehr.

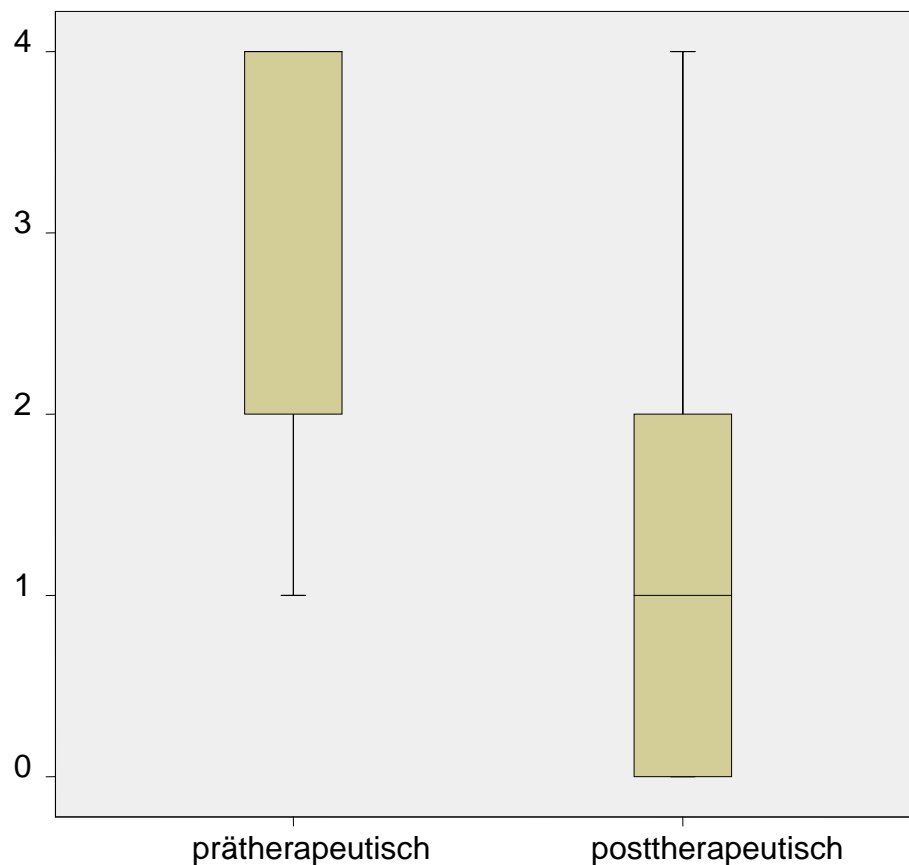


Abbildung 7: Mittelwert des prä- und posttherapeutischen Stenosegrades des Gesamtkollektivs (n=32) (endoskopisch ermittelt).

Stenoseskala: 0: keine Stenose, 1: leichtgradige Stenose, 2: mittelgradige Stenose, 3: höhergradige Stenose, 4: hochgradige Stenose.

Der prätherapeutische Mittelwert liegt bei 3,28 und der posttherapeutische Mittelwert beträgt 1,28.

Am Ende der Behandlung gaben aus dem Patientenkollektiv 30 Patienten (93,7%) eine Besserung ihres Zustandes im Vergleich zum Therapiebeginn an und jeweils ein Patient (je 3,1%) gab an, dass sich sein Zustand nicht verändert bzw. verschlechtert habe.

Bei den 32 Patienten mit stenosierenden Läsionen im Larynx und der Trachea zeigte noch ein Patient (3,7%) (zuvor drei Patienten, 12,5%) einen FIV<sub>1</sub>-Wert unter 0,5 Liter, ein weiterer Patient (3,7%) (zuvor sieben Patienten, 29,1%) hatte einen FIV<sub>1</sub>-Wert zwischen 0,5 und 1Liter, vier Patienten (14,8%) (zuvor sieben Patienten, 29,1%) hatten

einen FIV<sub>1</sub>-Wert zwischen 1 und 1,5 Liter, fünf Patienten (18,5%) (zuvor fünf Patienten, 20,8%) wiesen einen FIV<sub>1</sub>-Wert zwischen 1,5 und 2 Litern auf, elf Patienten (40,7%) schafften einen FIV<sub>1</sub>-Wert zwischen 2 und 2,5 Litern und fünf Patienten (18,5%) (zuvor zwei Patienten, 8,3%) erzielten einen FIV<sub>1</sub>-Wert über 2,5 Liter.

Die Gegenüberstellung zeigt das Patientenkollektiv der 32 Patienten mit laryngotrachealer Problematik vor und nach kombinierter Therapie (operativer Eingriff und Mitomycin C-Applikation).

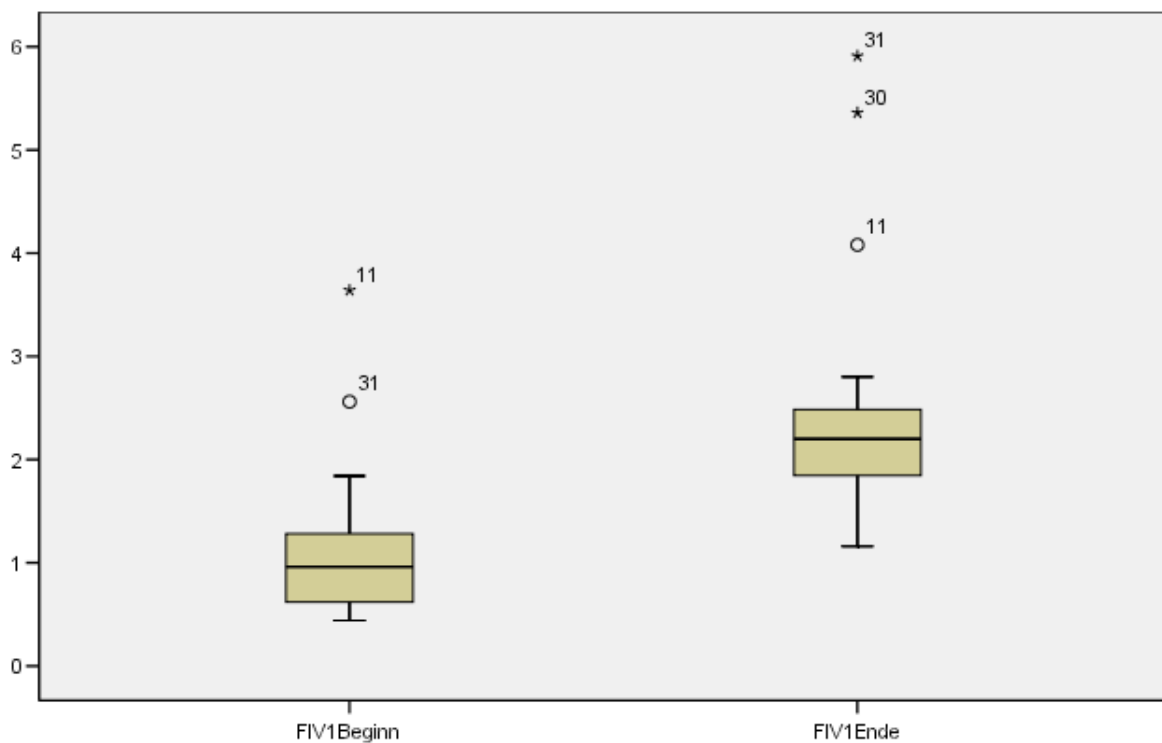


Abbildung 8: Prä- und posttherapeutische FIV<sub>1</sub>-Mittelwerte von 0-6l in der Lungenfunktionsprüfung (n=32).

Der Median des FIV<sub>1</sub>-Wertes beträgt bei Therapiebeginn 0,96 l (Min.: 0,44 l, Max.: 3,64 l) und bei Therapieende 2,20 l (Min.: 1,16 l, Max.: 5,91 l).

Es besteht eine signifikante Erhöhung ( $p = 0,00$ ) des FIV<sub>1</sub>-Wertes.

Es konnten zehn von 16 tracheotomierten Patienten (62,5%) erfolgreich dekanüliert werden.

Unter Anwendung von MMC kam es in dem gesamten Zeitraum zu keinen unerwünschten Nebenwirkungen oder Komplikationen.

### 3.4 Deskriptive Fallvorstellungen

Im Folgenden werden einige ausgesuchte Fälle exemplarisch beschrieben, um die Komplexität und Heterogenität des oben beschriebenen Patientenkollektivs mit laryngotrachealen Stenosen zu verdeutlichen.

Bei **Patient Nr. 12 (A. K.)** kam es 1998 nach Exstirpation und adjuvanter Radiochemotherapie eines extraossären Ewing-Sarkoms des Hypopharynx zu einer Larynxstenose. Es erfolgte daraufhin eine Tracheostomie.

Im darauffolgenden Zeitraum von 1998 bis 2005 wurden mehrere Mikrolaryngoskopien zum Rezidivausschluss und zur Synechiedurchtrennung durchgeführt. Es erfolgte auch der Versuch einer glottiserweiternden Operation bei bestehender glottischer und subglottischer Larynxstenose. Diese blieb erfolglos und es zeigte sich weiterhin eine funktionell relevante bei FIV<sub>1</sub>-Werten um 0,5 Liter, narbig, zirkuläre, das Lumen auf 3 mm verengende glottische und subglottische Larynxstenose.

Es folgte im Januar 2006 eine Laryngotrachealplastik mit Rippenknorpelaugmentation und die Einlage eines modifizierten transglottischen L-förmigen Montgomery Platzhalters.

Im März 2006 konnte der Platzhalter mikrolaryngoskopisch entfernt werden. Bei diesem Eingriff zeigten sich die Glottis und die Subglottis ausreichend weit. Die vorhandenen trachealen Granulationen wurden konservativ abgetragen und die entstandene Schleimhautwunde topisch mit Mitomycin C behandelt. Zwei Monate später erreichte der Patient in der Lungenfunktionsuntersuchung FIV<sub>1</sub>-Werte um 1,5 Liter.

Im August 2006 erfolgte bei geplantem Tracheostomaverschluss eine erneute Mikrolaryngoskopie aufgrund einer Verschlechterung des FIV<sub>1</sub>-Wertes auf 1,0 Liter und neu aufgetretener Dyspnoe. Bei dem Eingriff zeigten sich subglottische Granulationen, die mit dem CO<sub>2</sub>-Laser abgetragen wurden. Daraufhin wurde erneut Mitomycin C topisch appliziert.

Im Dezember 2006 konnte bei erfolgreich sanierter Trachealstenose (FIV<sub>1</sub>-Wert: 2,4 Liter) das Tracheostoma verschlossen werden. Im darauffolgenden Zeitraum verbesserte sich die Lungenfunktion noch und der Patient erreichte schließlich Werte um 2,8 Liter.

Dieser Fall zeigt einen zehnjährigen langfristig erfolglosen Krankheitsverlauf. Erst nach der therapieentscheidenden Laryngotrachealplastik mit Stent-Einsatz konnte das Ergebnis durch die Hemmung der Granulationsbildung durch MMC eindeutig verbessert werden.

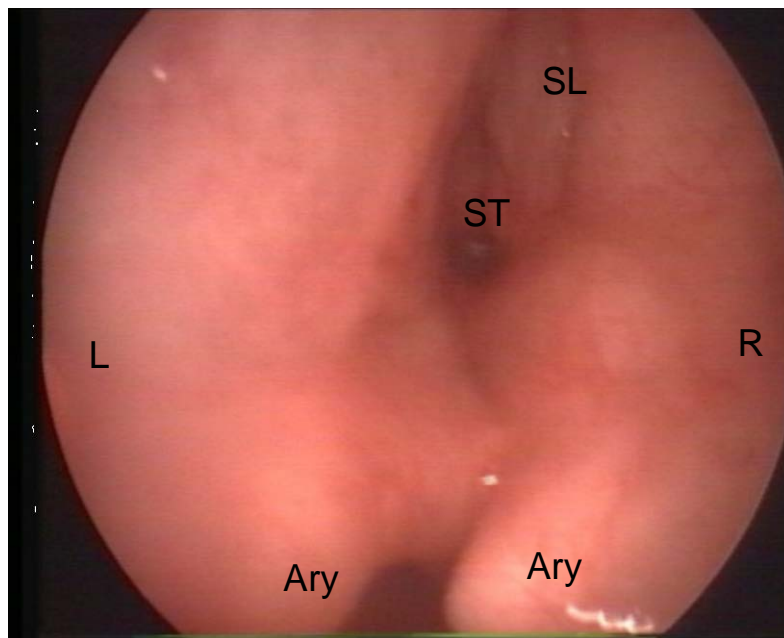


Abbildung 9: Prätherapeutischer Befund: Narbig zirkuläre, glottisch-subglottische Ringknorpelstenose (L=links, R=rechts, Ary=Arythenoidknorpel, SL=Stimmrippe, ST=ventrale subglottische Stenose mit Restlumen).

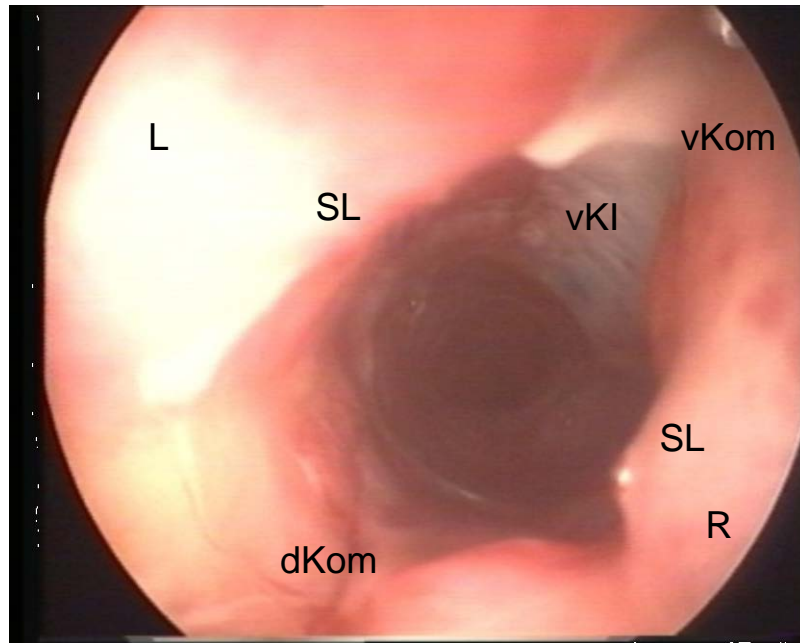


Abbildung 10: Mikrolaryngoskopie nach Stententfernung zehn Wochen nach LTP mit Rippenknorpelaugmentation (ventrale und dorsale Rippenknorpelimplantation) und postoperativem Stenting. Es zeigt sich ein weites Lumen. Im weiteren Verlauf wurde 2-malig nach endoskopischer CO<sub>2</sub>-Laserablation von Granulationsgewebe MMC appliziert (L=links, R=rechts, SL=Stimmlippe, dKom=dorsale Kommissur, vKom=ventrale Kommissur, vKI=ventrales Knorpelimplantat).

**Patient Nr. 13 (K. K.)** erlitt 1993 nach einer Langzeitintubation aufgrund einer Subarachnoidalblutung eine beidseitige Recurrensparese. Im Verlauf entwickelte er eine Glottisstenose und es erfolgte die Anlage eines Tracheostomas.

Es fanden mehrere glottiserweiternde Eingriffe statt, zuletzt im Januar 1996. Das Tracheostoma wurde dann 1997 verschlossen.

Im Juli 2005 kam es zu einer Re-Tracheostomie und CO<sub>2</sub>-Laserresektion von vernarbten Epiglottisresten. Auch nach diesem Eingriff verbesserte sich der Zustand des Patienten nicht wesentlich, er erreichte bei der Lungenfunktionsprüfung nur Werte um 0,5 Liter. Es bestand eine hochgradige Stenosierung.

Im März 2006 folgte dann aufgrund erneuter Synechiebildung und komplett verlegter mittlerer und hinterer Stimmlippen-Anteile eine dorsale Laserchordektomie mit Exzision der Synechie der Glottis. Die entstandene Schleimhautwunde wurde topisch mit Mitomycin C behandelt. Einen Monat später lagen die FIV<sub>1</sub>-Werte um 1,0 Liter.

Im Juni 2006 erlitt der Patient eine Restenose aufgrund einer Synechiebildung der hinteren Kommissur. Es erfolgte eine partielle posteriore Laserchordektomie rechts mit

anschließender MMC-Applikation. Schon drei Monate später besserte sich die Lungenfunktion des Patienten auf Werte um 1,4 Liter.

Bei Erreichen eines FIV<sub>1</sub>-Wertes von 2,4 Litern im Januar 2007 konnte schließlich bei erfolgreich behandelter Larynxstenose das Tracheostoma verschlossen werden.

Dieser Fall zeigt einen ca. 13-jährigen komplexen Krankheitsverlauf mit zunächst erfolgreicher Therapie und Rezidiv einer Stenose. Erst durch die Kombination von chirurgischer Intervention und additiver Applikation von MMC konnte ein gutes langfristiges Ergebnis erzielt werden.

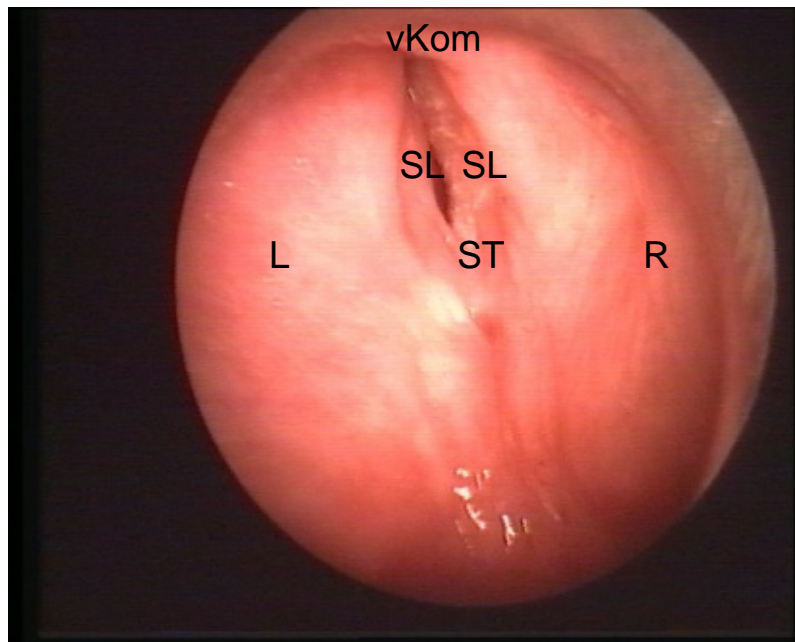


Abbildung 11: Prätherapeutischer Befund: hochgradige dorsale narbige Glottisstenose bei Z.n. multiplen Larynxeingriffen nach LZI mit ventralem Restlumen (L=links, R=rechts, vKom=ventrale Kommissur, SL=Stimmlippe, ST=dorsale Stenose/Synergie).



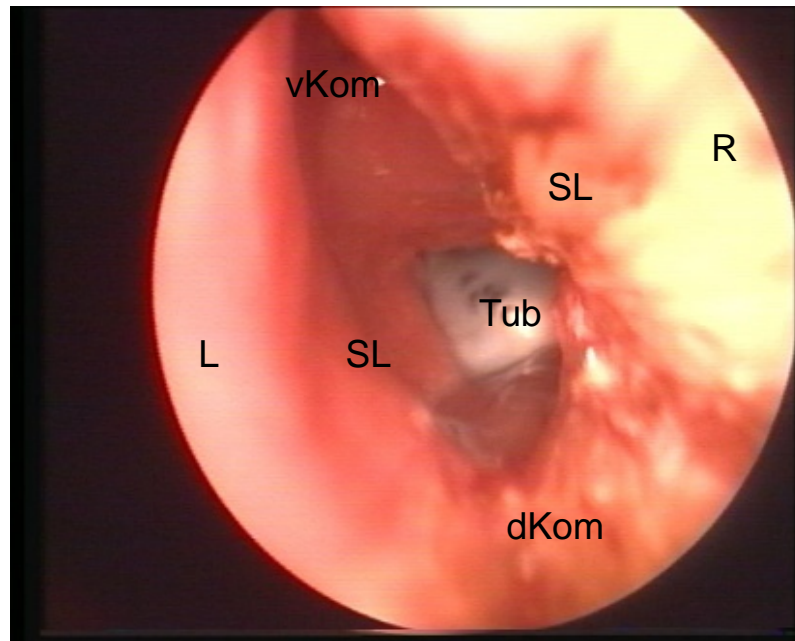


Abbildung 12: Intraoperativer Befund nach zweimaliger posteriorer CO<sub>2</sub>-Laserchordektomie sowie zweimaliger MMC-Applikation (L=links, R=rechts, dKom=dorsale Kommissur, vKom=ventrale Kommissur, SL=Stimm lippe, Tub=transstomal eingeführter Lasertubus in der Tiefe).

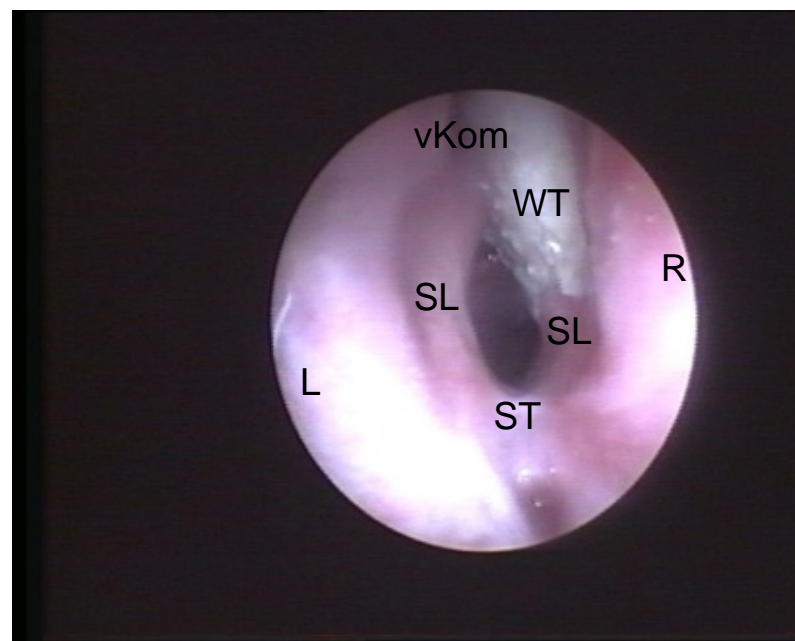


Abbildung 13: Posttherapeutisch vor Tracheostomaverschluss. Es zeigt sich eine dorsale Reststenose, das Lumen zwischen der linken Stimmlippe und der teilresizierten rechten Stimmlippe erscheint ausreichend weit (L=links, R=rechts, vKom=ventrale Kommissur, SL=Stimm lippe, ST=dorsale Reststenose, WT=Wattetupfer).

Bei **Patient Nr. 14 (T. P.)** wurde im Februar 2000 eine epiglottische Malformation diagnostiziert, woraufhin eine laserchirurgische Epiglottiskürzung erfolgte. Eine narbige supraglottische Stenose blieb auch nach dem Eingriff lange Zeit bestehen, bis im Dezember 2004 eine Tracheostomie bei supraglottischer Larynxstenose und Stenoseneröffnung mittels CO<sub>2</sub>-Laser erfolgte. In den darauffolgenden sechs Monaten besserte sich die Lungenfunktion des Patienten nicht wesentlich, er erreichte FIV<sub>1</sub>-Werte um 0,5 Liter und zeigte zirkulär narbige Verwachsungen der Epiglottis und Glottis. Es bestand eine hochgradige postinterventionelle Stenosierung.

Im Juni 2005 erfolgte aufgrund einer transglottischen narbigen Restenose der vorderen Kommissur eine CO<sub>2</sub>-Laserresektion der Stenose bis subglottisch und der Einsatz eines modifizierten transglottischen L-förmigen Montgomery Platzhalters (vergleiche Kapitel 2.2.2).

Eine Woche später wurde der Platzhalter gewechselt, Fibrinbeläge abgetragen und Mitomycin C aufgetragen.

Nach drei Monaten, im September 2005, konnte der Platzhalter entfernt werden und es erfolgte eine weitere Applikation von MMC. Der postoperative Befund zeigte eine regelrechte transglottische Schleimhautepithelisierung im Bereich der ehemaligen Stenose und die FIV<sub>1</sub>-Werte des Patienten stiegen kontinuierlich von 1,7 Liter auf 2,0 Liter.

Im Dezember 2005 konnte schließlich bei Lungenfunktionswerten von 2,5 Litern und transglottisch weiten und reizlosen Verhältnissen das Tracheostoma verschlossen werden.

Dieser Fall zeigt die erfolgreiche Kombination aus chirurgischer Intervention mittels CO<sub>2</sub>-Laser assistierter Abtragung, Platzhalterbehandlung und topischer Anwendung von MMC. Der zuvor narbig veränderte und verengte Bereich konnte suffizient behandelt werden, sodass langfristig regelrechte Schleimhautverhältnisse entstanden.

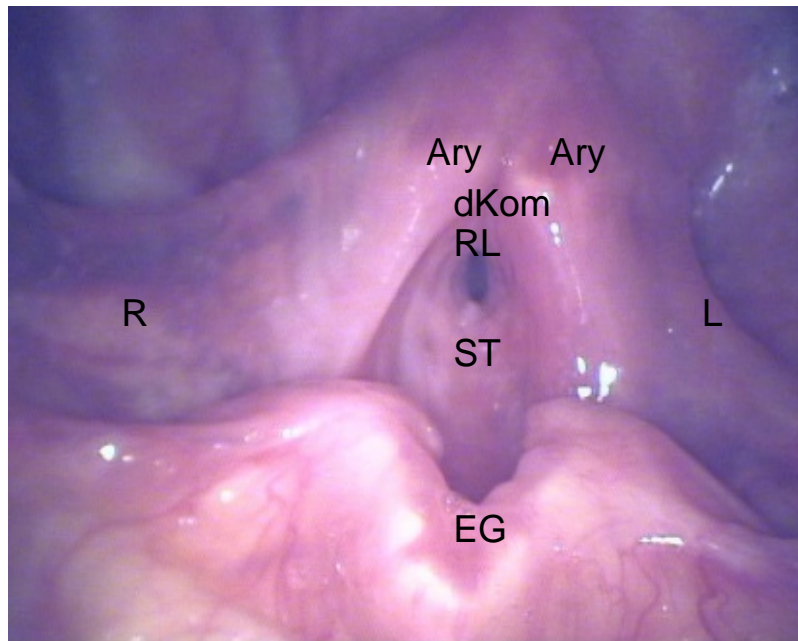


Abbildung 14: Prätherapeutisch: hochgradige, narbige, ventral gelegene, transglottische Larynxstenose nach operativer Intervention bei Epiglottismalformation (L=links, R=rechts, Ary=Arythenoidknorpel, dKom=dorsale Kommissur, EG=Epiglottisrest nach Resektion, RL=dorsales Restlumen, ST=ventrale Stenose).

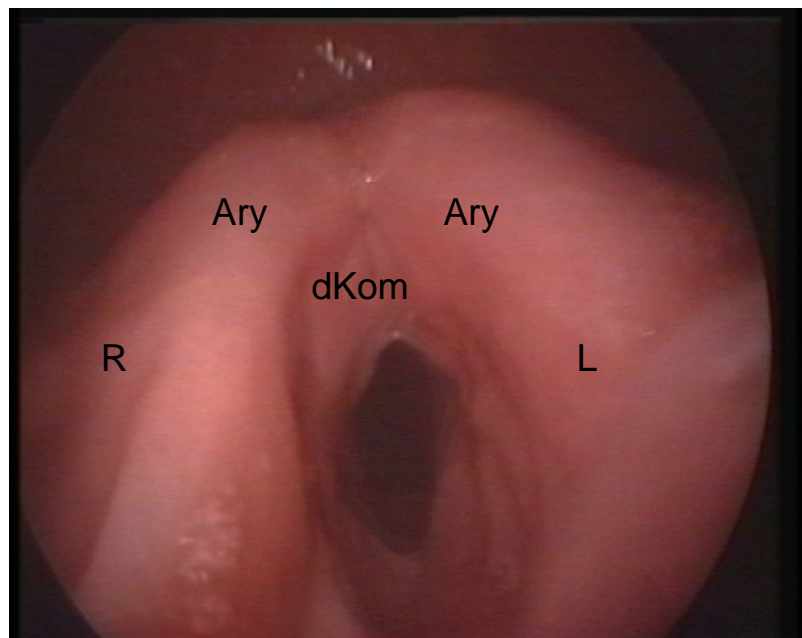


Abbildung 15: Postoperativ: endoskopische CO<sub>2</sub>-Laserresektion der Stenose sowie Stenteinsatz, im Verlauf konventionelle Abtragung von Fibrinbelägen, Platzhaltertherapie für ca. zehn Wochen, zweimalige MMC-Applikation (L=links, R=rechts, Ary=Arythenoidknorpel, dKom=dorsale Kommissur).

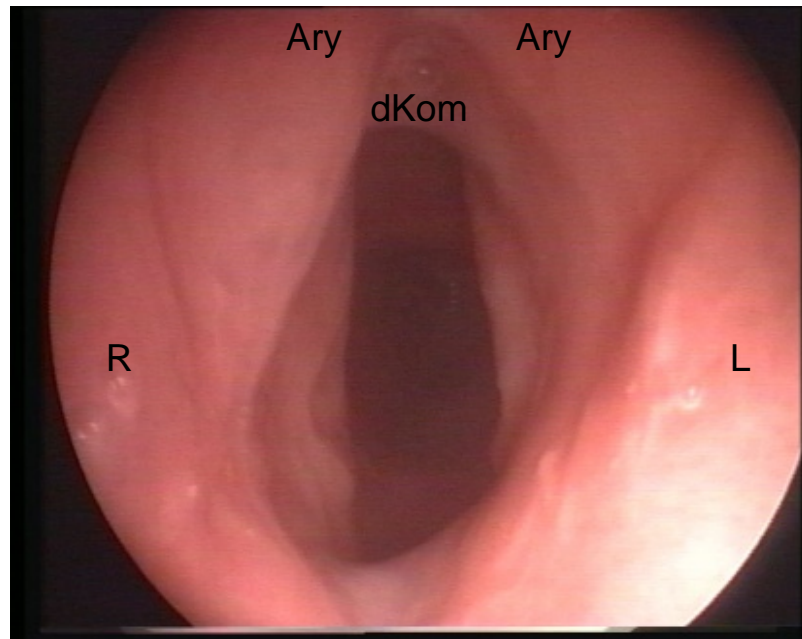


Abbildung 16: Posttherapeutisch vor Tracheostomaverschluss. Es zeigt sich ein nahezu normales Lumen in der Glottisebene (L=links, R=rechts, Ary=Arytheoidknorpel, dKom=dorsale Kommissur).

Bei **Patient Nr. 15 (M. B.)** kam es im Oktober 2004 aufgrund eines Polytraumas mit Punktionstracheotomie und Langzeitbeatmung zu einer laryngotrachealen Stenose. Es folgten im Dezember eine Re-Tracheostomie, im März 2005 eine endoskopisch-laserchirurgische Atresieplattenresektion und im Juni 2005 eine Tracheostoma-Erweiterung mit Montgomery Platzhalter-Einsatz. Im Verlauf wurde der stenotische Bereich einmalig bougiert, der Platzhalter mehrfach gewechselt und im Juni 2006 entfernt. Die FIV<sub>1</sub>-Werte stiegen von 1,5 auf 2,5 Litern.

Im Oktober 2006 erfolgte nach frustanem Dekanülierungsversuch und einer Verschlechterung der Lungenfunktionswerte auf 1,8 Liter eine Laryngotrachealplastik mit Knorpelaugmentation. Wichtig in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, dass der Patient starker Raucher war und sofort nach dem operativen Eingriff weiter rauchte.

Schon im nächsten Monat, November 2006, kam es erneut zur akuten Dyspnoe durch Restenosierung. Es zeigte sich eine ausgedehnte narbige kombinierte subglottische Trachealstenose mit einem Restlumen von 10% sowie Granulationen. Es wurde retracheotomiert und nach frustanem Einsatz eines Montgomery Platzhalters eine Trachealkanüle eingesetzt. Eine Woche später erfolgte eine

Kontroll-Mikrolaryngoskopie mit konventioneller Exzision von Granulationsgewebe im Bereich des Tracheaeinganges.

Im Januar 2007 erreichte der Patient nach Dekanülierung und Abkleben des Tracheostomas FIV<sub>1</sub>-Werten um 3,4 Liter. Drei Tage später erfolgte eine Mikrolaryngoskopie. Diese zeigte im Ringknorpelbereich eine längsovale stabile narbige Stenose mit einem Restlumen von 50% und einer zirkulären Trachealstenose mit einem Restlumen von 30%. Zwei Tage nach der Endoskopie erreichte der Patient mit abgeklebtem Tracheostoma nur noch Lungenfunktionswerte von 1,9 Liter. Die Indikation zur Tracheasegmentresektion wurde gestellt.

Im Mai 2007 erfolgte dann die Tracheasegmentresektion bei trachealer Stenose im Stomabereich mit End-zu-End-Anastomose. Es wurde ein 5 cm langes Trachealsegment inklusive des Tracheaostomas resiziert. Der postoperative Befund zeigte eine deutliche Verbesserung, welches sich auch in den guten FIV<sub>1</sub>-Werten von 3,6 Litern nach zwei Monaten widerspiegelte.

Eine im Juli 2007 durchgeführte Kontrollpanendoskopie ergab im Bereich der Trachealanastomose Granulationsgewebe, welches mittels CO<sub>2</sub>-Laser abgetragen wurde. Auf der behandelten Fläche wurde topisch Mitomycin C appliziert.

Es kam zu keinem erneuten Rezidiv der Granulationen und der Patient erreichte dauerhaft FIV<sub>1</sub>-Werte von 4,0 Litern.

Anhand dieses knapp dreijährigen komplexen Krankheitsverlaufes bei einem schwierig zu führenden, weiter rauchenden Patienten wird deutlich, dass eine Rippenknorpelaugmentation im Ringknorpelbereich und eine nachfolgende Tracheasegmentresektion mit Resektion des Tracheostomas vor dem Einsatz von Mitomycin C erfolgen musste. Das adjuvante MMC hat in diesem Fall erfolgreich eine Restenosierung durch Hemmung der Granulationsbildung verhindert. In einer kombinierten Behandlung, d.h. chirurgisches Vorgehen und topische Applikation von MMC, ist dessen Einsatz sinnvoll.

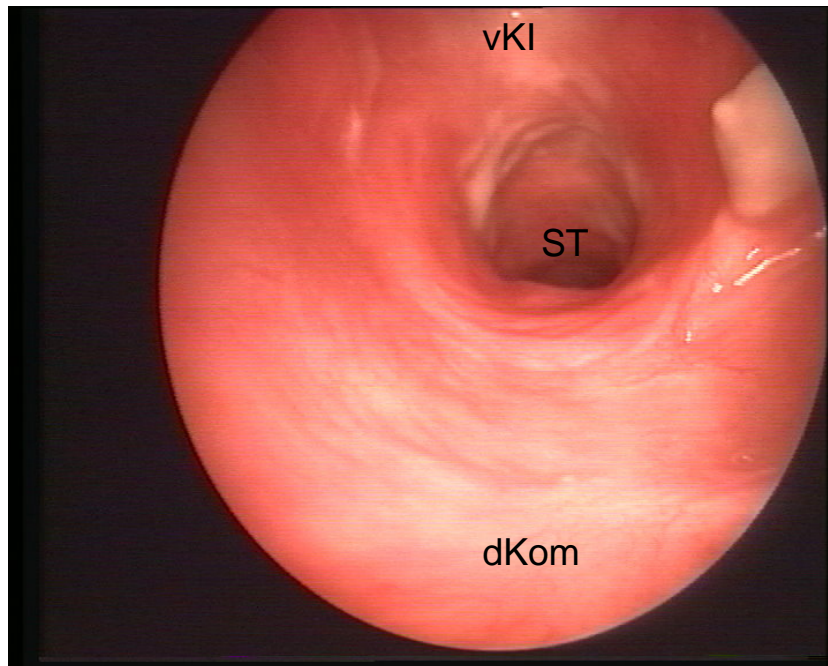


Abbildung 17: Intratherapeutischer Befund nach LTP vor TSR: Tracheale Stenose im Stomabereich (vKI=ventrales Rippenknorpelimplantat, dKom=dorsale Kommissur, ST=tracheale Stenose kranial des Tracheostomas).

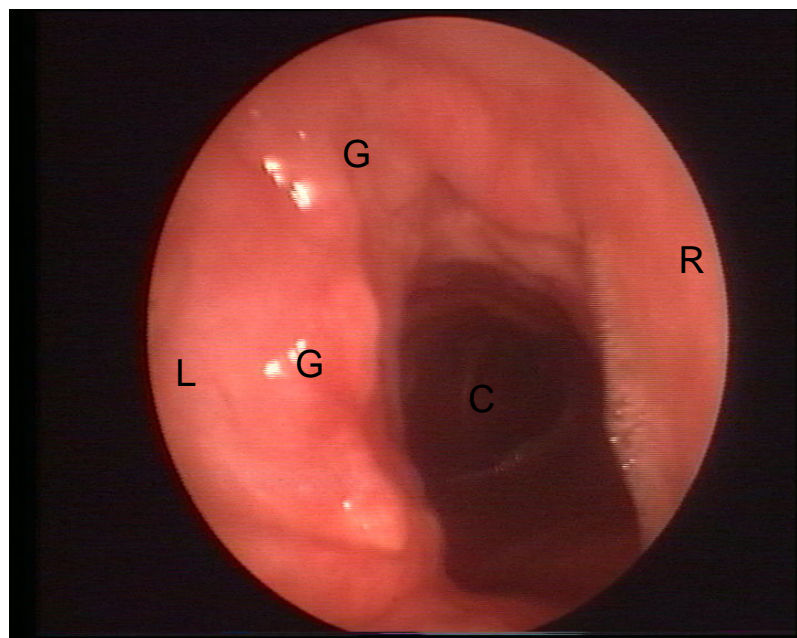


Abbildung 18: Postoperativer Befund: Z.n. LTP und TSR mit Granulationen im Bereich der Trachealanastomose v.a. links und ventral. Diese wurden mittels CO<sub>2</sub>-Laser abgetragen und MMC appliziert (L=links, R=rechts, G=Granulationen, C=Carina).

## 4 Diskussion

Mitomycin C ist ein natürlich vorkommendes Antibiotikum, welches bei der Fermentation von *Streptomyces caespitosus* erstmals 1958 isoliert wurde.

Nach metabolischer Aktivierung erfolgt die Reduktion des Chinons zum Semichinon-Radikal. Es wird eine Methoxy-Gruppe abgespalten. Das so entstandene bifunktionelle Alkylans ist in der Lage, durch die Reaktion des Ethylenimin-Rings und der Urethan-Seitenkette DNA-Stränge pathologisch miteinander zu verbinden. Die DNA-Matrize kann bei der darauffolgenden Replikation nicht mehr fehlerfrei abgelesen werden. Daraus resultieren sekundär zusätzlich DNA-Strangbrüche, so dass die DNA-Synthese gehemmt wird [24].

Aufgrund dieser antitumoralen Eigenschaft und der vergleichsweise geringen Knochenmarksdepression wird MMC seit 1960 bei der Therapie von Karzinomen auch im HNO-Bereich eingesetzt.

MMC bewirkt durch die Störung der DNA-Synthese eine Hemmung von Zellwachstum und Zellteilung der Fibroblasten, welche als Schlüsselzellen bei der Narbenbildung gelten [24].

Dieser besonders in der Chirurgie wichtige Effekt ist vor allem in der Ophthalmologie bei der topischen Anwendung von MMC erfolgreich. Auch in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde bei der Therapie von narbigen Stenosen in Hohlorganen möchte man sich diesen Effekt zu Nutze machen.

### 4.1 MMC-Dosierung, Art, Dauer und Frequenz der MMC-Applikation

Die Studienlage bezüglich des Nutzens von MMC sowie seiner Nebenwirkungen und Komplikationen ist nicht einheitlich. Auch die richtige Dosierung, Applikationsdauer, Art und Frequenz sowie Wundart wurden in der Vergangenheit in vielen Studien erforscht.

#### 4.1.1 In-Vitro Studien

Chen et al. untersuchten in ihrer in-vitro Studie die Wirkung von MMC auf das Wachstum und die autokrine Wachstumsfaktor-Produktion an humanen dermalen Fibroblasten der Gesichtshaut. Sie verwendeten 4, 0,4, 0,04, 0,004 und 0,0004 mg/ml MMC für vier Minuten. Die antiproliferative Wirkung auf Fibroblasten trat schon bei einer Dosierung von 0,04 mg/ml auf. Sie postulierten, dass die klinisch ideale MMC-Konzentration bei 0,4 mg/ml für vier Minuten liegt [34]. In der vorliegenden Untersuchung wurden immer 1mg/ml MMC für zwei Minuten appliziert. Dies entspricht somit einer höheren Konzentration bei kürzerer Applikationsdauer. In dem untersuchten zehnjährigen Verwendungszeitraum kam es dadurch zu keinerlei Komplikationen.

#### 4.1.2 Tierexperimentelle Studien

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der Methoden und Ergebnisse einiger relevanter tierexperimenteller Studien bezüglich Dosierung, Art, Dauer sowie Häufigkeit der MMC-Applikation.

Autor/ Jahr	Dosis	EZ	App. Art	App. Häuf	Wundart	Ergebnisse	Zusammenfassung
Ferguson et al 2005 [35]	0,4, 2,3, 5,0	k.A	s.c. Injektion	1	Chirurg- isch	Signifikante Abnahme der Kollagen- und Fibronektin- produktion sowie Zunahme der Apoptoserate der Fibroblasten auch nach 8 Wochen	Langzeiteffekt ab 0,4 mg/ml ohne Komplikationen
Gray et al 2003 [36]	0,4/ 0,5	2/3	Topisch und Injektion	1	Chirurg- isch	Downregulation der Expression von Fibroblasten- mRNA für Elastase, Hyaluronidase, Prokollagen, vor und während der Geninduktion am stärksten, topisch deutlicher	Applikation zum Zeitpunkt der Verletzung, Verlangsamte Wundheilung



Ribeiro et al 2004 [50]	0,5	5	Topisch	1	Chirurgisch	Signifikante Verminderung der Fibrosierung nach 4 Wochen, nach 3 Monaten kein Unterschied	Verspätete Wundheilung, wiederholte Applikation sinnvoll, keine Komplikationen
Sewall et al 2003 [51]	0,5, 1,0	5	Topisch	1, 2	k.A.	Signifikant langsamere Wundkontraktion, kein Unterschied bei Dosis und Häufigkeit	Einmalige niedrige Applikation in der frühen Phase sinnvoll
Roh et al 2005 [52]	0,4, 1,0	5	Topisch	1	Chirurgisch und CO <sub>2</sub> -Laser	Signifikante Hemmung der Reepithelisierung und Wundkontraktion, Hemmung der Kollagenablagerung und Fibroblastenproliferation, kein Unterschied der Dosis	Einsatz zur postoperativen Narbenprävention bei Laserwunden nützlich, antiproliferativer Effekt schon bei niedriger Dosis

Tabelle 9: Übersicht relevanter tierexperimenteller Studien (Dosis=Dosis (mg/ml), EZ=Einwirkungszeit (Min), App.Art=Applikationsart, App.Häuf=Häufigkeit der Applikation).

Ferguson et al. induzierten auf dem Rücken von 40 Ratten je vier Wunden mit dem Skalpell und injizierten bei allen Tieren MMC subkutan in einer Dosis von 0,4 mg/ml, 2,3 mg/ml und 5,0 mg/ml sowie eine Kochsalz-Kontrolle. Über die Einwirkzeit wurde keine Angabe gemacht. Bei jeweils acht Tieren wurden nach ein, zwei, vier, sechs und acht Wochen die Wundverhältnisse untersucht und verglichen. Es wurden Kollagen- und Fibronektin Gehalt sowie die Apoptoserate der Fibroblasten untersucht. Die Autoren konnten einen Langzeiteffekt von MMC ab einer Konzentration von 0,4 mg/ml nachweisen. Es zeigte sich auch nach acht Wochen eine signifikante Abnahme der Kollagen- und Fibronektinproduktion sowie eine signifikante Zunahme der Apoptoserate der Fibroblasten in subkutanem Gewebe. Selbst bei Konzentrationen von 5,0 mg/ml entstanden keine Weichteilnekrosen [35].

Gray et al. führten einen prospektiven Tierversuch durch und setzten sechs Inzisionen auf dem Rücken von je drei Ratten. Bei zwei der Wunden wurde 0,5/0,4 mg/ml MMC für zwei/drei Minuten topisch appliziert und daraufhin ein in MMC getränktes PVA-Schwämmchen (Polyvinylalkohol) implantiert. Bei zwei weiteren Wunden wurden vor Inzision 0,5/0,4 mg/ml MMC injiziert und ein in Kochsalz getränktes PVA-Schwämmchen implantiert. In zwei Wunden wurde als Kontrolle 1 ml Kochsalz injiziert und ein PVA-Kochsalzschwämmchen implantiert. Nach einer Woche wurden die Wundverhältnisse in *normal*, *leicht aufplatzend* und *dazwischen* kategorisiert. Am zehnten postoperativen Tag wurden die Schwämmchen entnommen und die eingewachsenen Fibroblasten untersucht. Mittels PCR wurde die Expression von mRNA für einige extrazelluläre Matrixproteine quantifiziert. Es zeigte sich eine Downregulation der Expression der mRNA für Elastase, Hyaluronidase und Prokollagen, die deutlicher in der Gruppe der topischen MMC-Applikation zu verifizieren war. Dieser Effekt ist vor oder während der Geninduktion oder mit anderen Worten zum Zeitpunkt der Verletzung am größten. Zudem konnten weniger fibrotische Narben als bei den Kontrollwunden nachgewiesen werden, was sich klinisch in einer verlangsamten Wundheilung zeigte [36].

Ribeiro et al. induzierten in ihrer prospektiven tierexperimentellen Studie mittels standardisiert messendem Instrument je zwei identische zirkuläre Wunden mit einem Durchmesser von 1 cm auf dem Rücken von zehn Ratten. Eine Wunde wurde topisch mit MMC 0,5mg/ml für fünf Minuten behandelt und die andere Wunde diente der Kontrolle. Danach wurde mit 10 ml Kochsalz gespült. Der Heilungsprozess wurde wöchentlich klinisch und histologisch anhand des Fibrosierungsgrades beurteilt. Ergebnis war, dass die mit MMC behandelten Wunden im Vergleich zu den Kontrollwunden eine verspätete Wundheilung zeigten. Klinisch fiel die Kruste in der MMC-Gruppe nach 21 Tagen und in der Kontrollgruppe nach 14 Tagen ab. Die histologische Auswertung ergab in der MMC-Gruppe nach vier Wochen bei drei von vier Ratten eine signifikante Verminderung der Fibrosierung. Nach drei Monaten war der Fibrosierungsgrad in beiden Gruppen wieder vergleichbar. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass eine Wiederholung der MMC-Anwendung für eine adäquate Kontrolle der

Wundheilungsprozesse nötig sei. Die zusätzlich bei allen Versuchstieren durchgeführte Blutkontrolle zeigte keine knochenmarksdepressive Nebenwirkung von MMC [50].

Sewall et al. untersuchten im Mausmodell verschiedene Dosierungen und Frequenzen der MMC-Applikation an induzierten Hautwunden. Auf dem Rücken von 40 Mäusen wurden je zwei 1cm<sup>2</sup> große Läsionen gesetzt. Es bestehen keine Angaben darüber, wie die Wunden induziert wurden. Direkt im Anschluss wurde eine der Wunden entweder mit 0,5 mg/ml MMC, 1,0 mg/ml MMC oder sterilem Wasser topisch für fünf Minuten behandelt. Die andere Wunde blieb unbehandelt. Zwei weitere Studiengruppen erhielten zusätzlich zwei Tage später eine erneute MMC-Applikation in der jeweiligen Dosierung. Die Autoren kamen nach 29 Tagen Observation zu dem Ergebnis, dass die Wundkontraktion in den MMC-Gruppen in den ersten 15 Tagen statistisch signifikant (neun mal) langsamer ablief als in den unbehandelten bzw. mit sterilem Wasser behandelten Gruppen. Die Auswertung der unterschiedlichen Dosierungen und Frequenzen der MMC-Applikation ergab keinen signifikanten Unterschied. Sie postulierten, dass eine einmalige, niedrig dosierte Applikation von MMC in der frühen Phase der Wundheilung bei Hautwunden sinnvoll erscheint [51].

In diesen vier Arbeiten wurde MMC in unterschiedlichen Konzentrationen appliziert. Es wurde 0,4/0,5/1,0 mg/ml für zwei Minuten oder fünf Minuten verabreicht. Ferguson et al. setzten zudem höhere Konzentrationen von 2,3 und 5,0 mg/ml ein, wobei keine Angaben über die Applikationsdauer gemacht wurden. Einen Wirkeffekt im Sinne einer Abnahme der Kollagen- und Fibronektinproduktion konnten sie schon bei einer Konzentration von 0,4 mg/ml verzeichnen. Nebenwirkungen traten auch bei 5,0 mg/ml nicht auf. Ribeiro et al. verzeichneten ebenfalls keinerlei Komplikationen der Anwendung von 0,5 mg/ml MMC über fünf Minuten.

Sewall et al. zeigten keinen signifikanten Wirkunterschied bei der Verwendung von 0,5 bzw. 1,0 mg/ml über fünf Minuten und postulierten den Einsatz niedriger MMC-Konzentrationen. In der vorliegenden klinischen Untersuchung wurde immer 1 mg/ml MMC für zwei Minuten appliziert. Dies entspricht somit im Vergleich einer meist höheren Konzentration bei kürzere Applikationsdauer, wobei auch bei diesem Vorgehen keinerlei Komplikationen auftraten.

MMC wurde in den Studien von Ribeiro et al. und Sewall et al. sowie in der vorliegenden Arbeit topisch appliziert. Gray et al. verglichen diese Applikationsart mit der Injektion von MMC in die Wunde und zeigten, dass der Wirkeffekt deutlicher bei der topischen Anwendung war. Des Weiteren konnte der Einsatz von MMC zum Zeitpunkt der Verletzung durch die Autoren als wirkungsvoller bewiesen werden. Auch Sewall et al. kamen zu dem Schluss, dass der MMC-Einsatz in der Frühphase der Wundheilung sinnvoller erscheint. Dieser Zeitpunkt wurde auch in den Eingriffen der vorliegenden klinischen Studie gewählt.

Ribeiro et al. postulierten, dass eine wiederholte MMC-Anwendung sinnvoll erscheint. Auch in der vorliegenden Untersuchung wurde in mehreren Fällen MMC mehrfach aufgetragen. Dahingegen konnten Sewall et al. keinen Unterschied bei einer wiederholten MMC-Applikation verzeichnen.

Roh et al. untersuchten in ihrer zweimonatigen randomisierten Studie an 20 Kaninchen die Wirkung von topisch appliziertem MMC in zwei verschiedenen Dosierungen bei chirurgischen- und laserinduzierten Wunden. Es wurden je sechs identische 2 cm zirkuläre Hautwunden drei mittels Exzision und drei mittels CO<sub>2</sub>-Laser (Scannersystem, 10 Watt, continuous wave) gesetzt. Bei je sechs Wunden eines Tieres wurden sofort topisch 0,4 oder 1,0 mg/ml MMC oder Kochsalz für fünf Minuten appliziert und im Anschluss mit Kochsalz gespült. Zweimal wöchentlich wurde die Reepithelisierung und Wundkontraktion beurteilt und fotodokumentiert. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die Reepithelisierung bei chirurgisch gesetzten Wunden nach zwei Wochen abgeschlossen war. Bei den laserinduzierten Wunden trat dieser Prozess mit drei Tagen Verspätung ein. In der MMC-Gruppe war die Wundheilung verglichen mit der Kochsalz-Gruppe signifikant um drei Wochen verspätet. Die Reepithelisierung und Wundkontraktion wurde in der MMC-Gruppe ebenfalls signifikant gehemmt. Eine vollständige Wundheilung war in der MMC-Gruppe nach vier Wochen und in der Kontroll-Gruppe nach zwei Wochen erreicht, wobei dieser Hemmeffekt in der MMC-Gruppe bei den laserinduzierten Wunden stärker ausgeprägt war. Histologisch konnte eine Hemmung der Kollagenablagerung sowie der Fibroblastenproliferation nach MMC-Anwendung nachgewiesen werden. Die beiden unterschiedlichen Dosierungen von MMC ergaben makroskopisch und histologisch keinen Unterschied. Die Autoren

schlossen aus ihren Ergebnissen, dass der Einsatz von MMC zur postoperativen Narbenprävention besonders bei Laserwunden nützlich erscheint und dass der antifibrotische Effekt schon bei niedrigen, klinisch akzeptablen Konzentrationen erreicht wird [52].

Ferguson, Ribeiro sowie Gray et al. induzierten die Wunden konventionell chirurgisch im Gegensatz zur vorliegenden klinischen Untersuchung, bei der überwiegend nach CO<sub>2</sub>-Laser-Einsatz die Geweboberflächen topisch behandelt wurden. Roh et al. verglichen in ihrer Studie dann beide Verfahren. Es zeigte sich eine um drei Tage verlangsamte Wundheilung bei den mittels CO<sub>2</sub>-Laser induzierten Wunden. Dieser in der Literatur beschriebene Effekt basiert auf der Entstehung von thermisch geschädigten Gewebезonen (Karbonisation, Koagulation), die in der Wundheilung zuerst abgebaut werden. Im Anschluss oder schon zeitgleich finden die Wundheilungsphasen statt [53-55].

Im Vergleich zur konventionell chirurgisch induzierten Wunde mittels Skalpell ist die Wundkontraktion nach CO<sub>2</sub>-Laser induzierten Wunden geringer ausgeprägt. Die Ursache liegt in dem verlangsamten Auftreten sowie der niedrigeren Anzahl von Myofibroblasten in der Wunde während des Heilungsprozesses [56].

Des Weiteren gibt es in der Literatur Hinweise darüber, dass die postoperative Narbenbildung nach Laseranwendung geringer ausgeprägt ist [57,58]. Diese Annahme ließ sich allerdings nicht in allen Untersuchungen bestätigen [54]. Prinzipiell gilt: Je weniger thermische Schäden im Gewebe gesetzt werden, um so weniger wird die Wundheilung negativ beeinflusst [58]. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden klinischen Untersuchung mehrheitlich Lasersysteme mit fokussiertem Strahl, Scannersystem und Superpuls-Modus bei den Behandlungen angewendet.

Diese beschriebenen tierexperimentellen Studien befassten sich zusammenfassend mit den Unterschieden der MMC-Dosierung, Art, Dauer und Frequenz der MMC-Applikation sowie unterschiedlicher Wundarten und MMC-Nebenwirkungen. Die Dosierungen variierten zwischen 0,0004 mg/ml und 5 mg/ml. Eine Wirkung wurde schon bei niedrigen Konzentrationen nachgewiesen [34,51,52], wobei auch bei hohen Konzentrationen keine Nebenwirkungen entstanden [35]. Es konnte gezeigt werden, dass der narbenpräventive Effekt von MMC bei CO<sub>2</sub>-Laserwunden ausgeprägter ist und dass MMC topisch appliziert wirkungsvoller ist als injiziertes MMC [36,52].

Diese Ergebnisse wurden daraufhin in klinischen Studien untersucht und fanden Anwendung in der vorliegenden klinischen Arbeit.

#### 4.1.3 Topischer Einsatz von MMC bei laryngotrachealen Stenosen im Tierexperiment

Eine ganze Reihe weiterer tierexperimenteller Studien thematisierten den topischen Einsatz von MMC bei stenosierenden Läsionen im laryngotrachealen Bereich. Unterschiedliche Indikationen und Therapieverfahren wurden untersucht und wiederum gab es zahlreiche Variationen bezüglich MMC-Konzentration, Applikationsdauer und Frequenz. Die folgende Tabelle zeigt diesbezüglich eine Übersicht der relevanten Studien.

Autor/ Jahr	St. Lok	Dosis	EZ	App. Häuf	Therapie	Ergebnisse	Zusammenfassung
Eliashar et al. 1999 [27]	LT	0,2	5	1 und 2	Elektro- kauter	Medianer Stenosegrad der beiden MMC- Gruppen 27% und 30%, der Kontrollgruppen 84,5% und 85 bzw. 95%, MMC-Gruppe weniger Granulationsgewebe und Fibrose	Einmalige Applikation von 0,2 mg/ml für 5 Min. beugt LTS vor und reduziert signifikant deren Schweregrad, Effekt nur bei frisch induzierten Wunden, keine MMC- Nebenwirkungen
Correa et al. 1999 [59]	Sub G	10	5	1	Radiäre CO <sub>2</sub> - Laser- inzision (6W, cw) Dilatation	Keinerlei Dyspnoe in MMC-Gruppe sowie signifikante Zunahme der Atemwegslumina und Abnahme der Kollagenformationen im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der 4 von 5 Hunden Stridor entwickelten	MMC beeinflusst klinischen Verlauf von subgl. Stenosen positiv, verbessert Atemwegsdurch- gängigkeit und reduziert Kollagenformationen

Spector et al. 2001 [60]	AG	10	3	1	CO <sub>2</sub> -Laser (10W, cw)	Beide initial mit MMC behandelten Hunde zeigten keine Restenose, 3 der nicht mit MMC behandelten Tiere zeigten eine Restenose, 2 dieser Tiere zeigten nach MMC-Applikation keine Restenose	MMC mit chirurgischer Therapie vermindert im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Therapie signifikant die Restenoserate
Spector et al. 1999 [61]	PG	10	3	1	CO <sub>2</sub> -Laser (6W, cw)	Signifikante Abnahme der Granulationsgewebsbildung sowie Verbesserung der Mobilität in der MMC-Gruppe	MMC ist eine mögliche Alternative oder Ergänzung in der Therapie von Narben und Läsionen der posterioren Glottis
Roh et al. 2005 [62]	PG	0,4	5	1	CO <sub>2</sub> -Laser (6W, cw)	Signifikante Verminderung an Narben und Granulationsgewebe sowie Kollagengehalt und Fibroblastenproliferation in der MMC-Gruppe	MMC beugt durch antifibrotischen Effekt der Entstehung von posterioren Glottisstenosen vor
Roh et al. 2005 [63]	AG	1,0	5	2	Mikroschere- und Zange	Keine Restenosen in der MMC-Gruppe	MMC kann die Entwicklung einer anterioren Glottisstenose minimieren

Tabelle 10: Übersicht und Zusammenfassung relevanter tierexperimenteller Studien mit Stenosen im laryngotrachealen Bereich (St.Lok=Lokalisation der Stenose, Dosis=Dosis (mg/ml), EZ=Einwirkungszeit (Min), App.Häuf=Häufigkeit der Applikation, LT=laryngotracheal, SubG=Subglottis, AG=anteriore Glottis, PG=posteriore Glottis).

Eliashar et al. führten eine prospektiv kontrollierte Tierstudie an 60 Hunden, eingeteilt in vier Gruppen, durch. Es wurden Laryngotrachealstenosen induziert. Hierfür wurden

2 mm tiefe Läsionen mittels Elektrokauter im Bereich zwischen dem Ringknorpel und der ersten Trachealspange gesetzt. Die erste Kontrollgruppe erhielt sofort topisch Kochsalzlösung für fünf Minuten appliziert und die zweite Kontrollgruppe zusätzlich am zweiten Tag eine Reinigung von Sekretionen. Die erste MMC-Gruppe wurde sofort topisch für fünf Minuten mit 0,2 mg/ml MMC behandelt. Die zweite MMC-Gruppe wurde nach Sekretreinigung zusätzlich am zweiten Tag erneut mit MMC behandelt. Das laryngeale Lumen wurde videoendoskopisch zu Beginn, am zwölften Tag und am 21. Tag bestimmt. Zudem wurde das Gewebe makroskopisch und histologisch untersucht. Es zeigte sich, dass alle Hunde der beiden MMC-Gruppen bis zum Abschluss der Studie überlebten. In der Kontrollgruppe mit Sekretreinigung waren es zwölf Hunde und in der Kontrollgruppe ohne Reinigung nur zwei Hunde. Der ermittelte Stenosegrad betrug in dieser Gruppe nach drei Wochen 85 und 95% und in der Kontrollgruppe mit Sekretreinigung im Median 84,5%. Die MMC-Gruppe zeigte nach drei Wochen einen medianen Stenosegrad von 27% und die Gruppe mit der wiederholten MMC-Anwendung 30%.

Verglichen mit den Kontrollgruppen zeigte der mit MMC behandelte subglottische Bereich weniger Granulationsgewebe und Fibrose. Die Autoren konnten demnach zeigen, dass die einmalige intraoperative topische Applikation von 0,2 mg/ml MMC für fünf Minuten teilweise Laryngotrachealstenosen vorbeugt und deren Schweregrad signifikant reduziert. Dieser Effekt tritt allerdings nur bei frisch induzierten Stenosen auf, denn in einer Folgestudie kamen Eliashar et al. zu dem Ergebnis, dass die MMC-Applikation bei alten, vernarbten Stenosen keinen Einfluss hat. Eine wiederholte Anwendung zeigte ebenfalls keinen weiteren Effekt. Es konnten keine Nebenwirkungen der MMC-Applikation nachgewiesen werden [27,64].

Correa et al. induzierten in einer sechs Wochen dauernden randomisierten kontrollierten Studie bei zehn Hunden subglottische Stenosen mittels CO<sub>2</sub>-Laser (6 Watt, continuous wave). Es wurden zirkuläre, bis zum Knorpel reichende Läsionen auf Höhe des Krikoids und unter der zweiten Trachealspange gesetzt. Nach 21 Tagen wurde nach Erreichen einer mindestens 50%-igen Atemwegsverlegung bei allen Tieren eine radiale Inzision mittels CO<sub>2</sub>-Laser und eine Dilatation durchgeführt. Fünf der Tiere wurden zudem topisch mit 10 mg/ml MMC für fünf Minuten behandelt. Die restlichen



Hunde dienten als Kontrolle. Täglich wurden der Verlauf der Stenosierung und die Dyspnoe festgehalten und wöchentlich erfolgte eine direkte Mikrolaryngoskopie mit Fotodokumentation der Progression der Stenose. Die Entwicklung der initialen Stenose zeigte am achten Tag ein zirkuläres Granulationsgewebe, an Tag 15 eine mehr ausgereifte Narbe und an Tag 21 eine enge Stenose mit Dyspnoe. In der MMC-Gruppe überlebten alle Hunde die sechs Wochen, kein Hund entwickelte Dyspnoe und die topische MMC-Applikation verursachte keinerlei Nebenwirkungen. Vier von fünf Hunden in der Kontrollgruppe entwickelten Stridor. Mikrolaryngoskopisch konnte eine Stenose nachgewiesen werden und die Tiere starben vor Studienende. In der MMC-Gruppe konnten die Autoren verglichen mit der Kontroll-Gruppe eine signifikante Zunahme der Atemwegslumina und signifikante Abnahme von Kollagenformationen in der subglottischen Narbe aufzeigen. Sie kamen zu dem Schluss, dass MMC den klinischen Verlauf von subglottischen Stenosen im Hundemodell positiv beeinflusst, die Durchgängigkeit der Atemwege verbessert und die Menge an subglottischen Kollagenformationen reduziert [59].

Spector et al. induzierten mittels CO<sub>2</sub>-Laser (10 Watt, continuous wave) anteriore Glottisstenosen im Hundemodell. Zwei der fünf Hunde erhielten 10 mg/ml MMC für drei Minuten nach initialem CO<sub>2</sub>-laserchirurgischen Lösungsversuch der Stenose. Der Applikationsbereich wurde nicht mit Kochsalz gespült. Kontrollaryngoskopien mit Fotodokumentation wurden alle zwei Wochen für insgesamt sechs Wochen durchgeführt. Die restlichen drei Hunde erhielten kein MMC, sondern wiederum zwei Wochen später eine CO<sub>2</sub>-Lasertherapie der Stenose mit anschließender Applikation von Kochsalz. Auch bei dieser Gruppe erfolgten Kontrollaryngoskopien mit Fotodokumentation alle zwei Wochen für sechs Wochen und bei Restenosen Lösungsversuche mittels CO<sub>2</sub>-Laser mit anschließender MMC-Applikation für drei Minuten ohne Spülung. Am Ende der Studie, nach sechs Wochen, zeigten vier von fünf Hunden keine Restenose. Bei den drei Hunden, die initial kein MMC erhielten, sondern nur das Therapieverfahren mittels CO<sub>2</sub>-Laser, bildete sich bei allen eine Restenose. Nach wiederholter CO<sub>2</sub>-Laserbehandlung und MMC-Applikation zeigten zwei von drei Hunden keine Restenose. Spector et al. kamen zu dem Schluss, dass topisch appliziertes MMC bei chirurgischer Therapie verglichen mit alleiniger

chirurgischer Therapie einer anterioren Glottisstenose die Restenoserate statistisch signifikant vermindert [60].

Eine weitere prospektiv randomisierte Studie von Spector et al. untersuchte an 16 Hunden die Granulationsgewebbildung und Mobilität der Krikoarythenoidregion nach tiefer unilateral CO<sub>2</sub>-laserinduzierter Läsion der posterioren Glottis (6 Watt, continuous wave). Acht Hunde erhielten sofort im Anschluss auf die 1 cm<sup>2</sup> große Läsion 10 mg/ml MMC für drei Minuten. Eine Kochsalzspülung dieser Region erfolgte nicht. Die anderen acht Hunde blieben nach der gleichen induzierten Läsion unbehandelt. Die MMC-Gruppe zeigte nach sechs Wochen in der mikroskopischen und grob histopathologischen Beurteilung eine signifikante Abnahme der Granulationsgewebbildung und in der Tensiometrie eine Verbesserung der Mobilität in der Krikoarythenoidregion. Zudem zeigten sich bei dieser vergleichsweise hohen MMC-Konzentration keine unerwünschten lokalen Gewebereaktionen. Die Autoren schlussfolgerten, dass der Einsatz von MMC eine mögliche Alternative oder Ergänzung der aktuellen Therapiemöglichkeiten bezüglich der Prävention von Narben und Läsionen der posterioren Glottis darstellt [61].

Roh et al. untersuchten die Bildung von Narben, Granulationsgewebe und Synechien bei laserinduzierten Glottisstenosen und topischer MMC-Applikation im Kaninchenmodell. Sie induzierten bei 30 Tieren direkt-mikrolaryngoskopisch Läsionen im Bereich der posterioren Glottis mittels CO<sub>2</sub>-Laser (6 Watt, continuous wave) und applizierten bei 15 Tieren sofort im Anschluss 0,4 mg/ml MMC für fünf Minuten. Danach wurde die Wunde mit einer Kochsalzlösung gespült. Die anderen 15 Tiere erhielten nur eine topische Kochsalzanwendung. Sechs Kaninchen dienten als Kontrolle. Je zwei Kaninchen aus den beiden Gruppen starben drei Tage nach dem operativen Eingriff. Nach zwei Monaten zeigte sich bei der grob makroskopischen Untersuchung, dass die Rate an Narben und Granulationsgewebe in der MMC-Gruppe verglichen mit der Kochsalz-Gruppe signifikant vermindert war. Bei der histologischen Betrachtung kam heraus, dass der Kollagengehalt und die Fibroblastenproliferation in der MMC-Gruppe signifikant reduziert, dass aber die Zahl der inflammatorischen Leukozyten sowie die kapilläre Angiogenese in dieser Gruppe nicht signifikant verändert war. Die Studie

zeigte, dass posteriore Glottisstenosen durch den Einsatz des CO<sub>2</sub>-Lasers induziert werden konnten. Die Autoren schlussfolgerten, dass MMC der Entstehung von posterioren Glottisstenosen durch einen antifibrotischen Effekt vorbeugen kann [62].

Eine weitere prospektiv randomisierte Studie von Roh et al. thematisierte die topische Applikation von MMC bei induzierten anterioren Glottisstenosen im Hundemodell. In einer direkten Mikrolaryngoskopie wurden bei zwölf Tieren mittels Mikroschere und -zange beide membranösen Stimmbänder abgetragen. Im Anschluss wurde entweder 1,0 mg/ml MMC (MMC-Gruppe) oder Kochsalz (Kontroll-Gruppe) für fünf Minuten appliziert. Danach erfolgte eine Spülung der Wunde mit Kochsalz. Nach drei und sechs Wochen wurde das entstandene Glottissegel mittels Mikroschere abgetragen und erneut MMC oder Kochsalz appliziert. Die Wundheilung und Stenosenbildung wurden jede Woche beurteilt und fotodokumentiert. Die Autoren kamen zehn Wochen nach initialem Eingriff zu dem Ergebnis, dass die Abtragung der Stimmbänder signifikant eine anteriore Glottisstenose induziert. Die entstandenen Glottissegel waren in der MMC-Gruppe signifikant kleiner als in der Kontroll-Gruppe. Nach Abtragung der Glottissegel zeigte der wiederholte MMC-Einsatz einen präventiven Effekt bezüglich der Entstehung einer Restenose. Nach zehn Wochen wies kein Tier aus der initial mit MMC behandelten Gruppe eine anteriore Glottisstenose auf. Die MMC-Applikation zeigte keine unerwünschten Nebenwirkungen oder Komplikationen. Roh et al. halten den sofortigen Gebrauch von MMC bei der chirurgischen Behandlung der anterioren Stimmbänder für effektiv und sicher. Sie nehmen an, dass MMC die Entwicklung einer anterioren Glottisstenose minimieren kann [63].

Diese Untersuchungen an Tieren mit Stenosen im laryngotrachealen Bereich untermauern die schon bei den vorherigen tierexperimentellen Arbeiten erzielten Ergebnisse bezüglich MMC-Konzentration und Applikationsdauer. Es konnte demnach bestätigt werden, dass MMC schon in geringer Dosierung (z.B. bei Eliashar et al. mit 0,2 mg/ml für fünf Minuten) wirksam ist, aber auch sehr viel höhere Konzentrationen (wie bei Correa et al. mit 10 mg/ml für fünf Minuten) keinerlei Nebenwirkungen verursachten. Verglichen mit der vorliegenden klinischen Untersuchung, in der 1 mg/ml MMC für zwei Minuten appliziert wurde, verabreichten Correa et al. die zehnfache Dosis und mehr als doppelt so lang.

Bezüglich des Vorgehens bei der Induktion der Läsionen sowie deren Therapie zeigte sich, dass in den oben beschriebene Studien mehrheitlich ein CO<sub>2</sub>-Laser-System zur Anwendung kam. Auch in der vorliegenden Untersuchung wurde zumeist mikrolaryngoskopisch ein CO<sub>2</sub>-Laser für die Inzision und athermische Ablation von Läsionen und Stenosen verwendet. Correa et al. führten in der Therapie der subglottischen Stenosen eine radiale CO<sub>2</sub>-Laserein-zision mit Dilatation des stenotischen Bereiches durch. In der vorliegenden Studie erfolgte häufig ebenfalls eine endoskopische sternförmige Laserein-zision der Stenose sowie in einigen Fällen eine zusätzliche Stenttherapie, aber selten eine Dilatation. Bei posterioren Glottisstenosen wurde meist mittels Synechiedurchtrennung oder dorsaler Chordektomie und immer mittels CO<sub>2</sub>-Laser und anschließender MMC-Applikation therapiert. In einigen Fällen wurde diese Prozedur wiederholt. Spector et al. (1999) applizierten in diesem Bereich nur einmalig MMC zum Zeitpunkt der Läsionsinduktion mittels CO<sub>2</sub>-Laser und untersuchten somit den narbenpräventiven Effekt von MMC.

Die Indikationsbereiche (laryngotracheal/subglottische Stenosen, anteriore und posteriore Glottisstenosen), die in den tierexperimentellen Studien untersucht wurden, entsprechen denen der vorliegenden klinischen Untersuchung. Allerdings zeigte sich eine reine anteriore Glottisstenose als Indikation prätherapeutisch bei nur wenigen Patienten. Es bestanden in dem Zusammenhang zumeist ausgedehntere Glottisstenosen, die den ventralen Bereich mit einschlossen.

Es gilt hervorzuheben, dass bei Spector et al. (2001) die Tiere der Kontrollgruppe (CO<sub>2</sub>-laserchirurgische Therapie des stenotischen Bereichs ohne MMC-Applikation) im weiteren Verlauf der Studie bei nachfolgenden Laser-Eingriffen ebenfalls MMC, ohne anschließende Kochsalzspülung, erhielten. Die Methodik dieser Studie und der vorliegenden klinischen Studie ist demnach ähnlich. Beide Studiengruppen kamen zu dem Schluss, dass MMC, im Tierversuch sowie im klinischen Bereich, in Kombination mit einer chirurgischen Therapie die Restenoserate vermindern kann.

Eliashar, Roh und Spector et al. zeigten, dass in den jeweiligen MMC-Gruppen ihrer Untersuchungen die Bildung von Granulationsgewebe geringer war. Correa und Roh et al. beschrieben einen niedrigeren Kollagengehalt in den MMC-Gruppen. Eine verminderte Fibroblastenproliferation [62] und eine ebenfalls geringere Fibrose des mit MMC behandelten Gewebes [27] konnte gezeigt werden. Weniger Narbengewebe der posterioren Glottis [62], ein weiteres Lumen der Subglottis [59] und eine signifikante

Verminderung des Schweregrades bei laryngotrachealen Stenosen sowie deren Prävention wurden postuliert [27]. Roh et al. zeigten ein signifikant kleineres Schleimhautsegel nach Trauma der Glottis mittels Mikroinstrumentarium und bei wiederholter MMC-Anwendung einen präventiven Effekt auf die Ausbildung einer Restenose nach erneutem Eingriff. Aufgrund dieser mannigfaltig positiven Ergebnisse in tierexperimentellen Studien erfolgte die weiterführende klinische Erprobung.

## 4.2 Klinische Studien

Zahlreiche klinische Untersuchungen befassten sich mit Patienten mit laryngotrachealen Stenosen und konnten mehrheitlich einen positiven Effekt von topisch appliziertem MMC zeigen. Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der relevanten klinischen Studien und Fallbeschreibungen.

Autor/ Jahr	St. Lok	St. G	Dosis	EZ	Therapie	Ergebnisse	Schlussfolgerung
Ward und April 1998 [26]	Sub G, T	5	0,1	2	KTP- Laser, Stent, Dilatation	Dekanülierung bei allen Kindern	Topische MMC- Applikation als Adjuvant bei Laserbehandlung und Dilatation sinnvoll
Rahbar et al. 2000 [31]	Sub G, PG	8	0,4	4	CO <sub>2</sub> - Laser, Dilatation	Verbesserung der präoperativen Symptome sowie Zunahme der Atemwegslumen bei allen Patienten	MMC kann als Adjuvant bei endoskopischen CO <sub>2</sub> - Laserektzisionen erfolgreich sein
Rahbar et al. 2001 [30]	G, Sub G, T	15	0,4	4	CO <sub>2</sub> - Laser, Dilatation	Verbesserung der Atemwegstenose und Auflösung der präoperativen Symptome bei 93% der Patienten	MMC spielt eine große Rolle in der Wundheilungs- modulation und bei Verminderung von Narbgewebe zur Prävention und Behandlung von Atemwegsstenosen

Perepelitsyn et al. 2004 [32]	LT	20	0,4	4	CO <sub>2</sub> -Laser, Dilatation oder Steroidinjektion	Signifikante dauerhafte Verbesserung der präoperativen Symptome in der MMC-Gruppe bei 75%	Adjuvanter MMC-Einsatz erscheint bei der Behandlung von laryngotrachealen Stenosen sinnvoll
Roh et al. 2005 [65]	AG	16	0,4	5	CO <sub>2</sub> -Laser oder Mikroinstrumente	31% der Patienten entwickelten ein akzeptables kleines Segel nach Intervention und MMC	MMC könnte zur Prävention von anterioren Glottisläsionen nützlich sein
Simpson et al. 2006 [33]	LT	36	0,4, 10	5	CO <sub>2</sub> -Laser	Signifikanter Anstieg des symptomfreien Intervalls von 4,9 auf 23,2 Monaten, 4 von 7 Patienten konnten dekanüliert werden	MMC ist ein effektives Adjuvanz bei der endoskopischen Behandlung von laryngotrachealen Stenosen
Bast und Sedlmaier 2009 [66]	LT, SG, G, PG, AG, Sub G, T	32	1	1-7	CO <sub>2</sub> -Laser, Stent, offen chirurgisch (LTP, TSR)	Nachhaltige Verbesserung des präoperativen Stenosegrades sowie der FIV <sub>1</sub> -Werte	MMC scheint eine sinnvolle Ergänzung in einem kombinierten Therapiekonzept zu sein, es ermöglicht eine bessere Beherrschung komplexer Fälle ohne Komplikationen

Tabelle 11: Übersicht und Zusammenfassung der einzelnen Studien (St.Lok=Lokalisation der Stenose, St.G=Studiengröße, Dosis=Dosis (mg/ml), EZ=Einwirkungszeit (Minuten), SubG=Subglottis, T=Trachea, PG=posteriore Glottis, G=Glottis, LT=laryngotracheal, AG=anteriore Glottis, SG=Supraglottis).

Ward und April untersuchten die Wirkung von MMC bei der Behandlung komplizierter und wiederkehrender Trachealstenosen in einer retrospektiven Fallserie an

fünf Patienten. Die fünf untersuchten Kinder zeigten nach trachealer Rekonstruktion von subglottischen oder trachealen Stenosen schwere, wiederkehrende tracheale Granulationen und Vernarbungen. Die Behandlung bestand aus Standard-Stenting-Methoden, Bronchoskopien mit Laserexzision der Granulationen und des Narbengewebes und Dilatationen. Die Larynx- und Trachearekonstruktionen wurden teils zweimal mittels anteriorem und posteriorem Knorpel-Knochen-Graft durchgeführt. Wiederholte Stentbehandlungen und mehrere bronchoskopische Dilatationen und KTP-Laser- (Kalium-Titanium-Phosphat-Laser) sowie frequenzverdoppelte Nd:YAG-Laserbehandlungen der immer wiederkehrenden Restenosen blieben erfolglos. Es folgte die topische Applikation von MMC (0,1 mg/ml für zwei Minuten) nach Laserbehandlung und Dilatation, woraufhin die Patienten nach einiger Zeit dekanüliert werden konnten. Das Ergebnis war eine 100%-ige Dekanülierung der Patienten. Dieses führten die Autoren auf die topische Applikation von MMC als Adjuvanz für die Entwicklung eines durchgängigen Tracheallumens zurück [26].

Ward und April veröffentlichten eine retrospektive Fallbeschreibung von fünf Fällen ohne Kontrollgruppe. Auch die vorliegende Arbeit beinhaltet solch deskriptive Fallbeschreibungen. Das Augenmerk lag allerdings auf der Auswertung von klinischen Daten wie dem prä- und posttherapeutischen Stenosegrad, dem FIV<sub>1</sub>-Wert der Lungenfunktionsprüfung sowie der jeweiligen subjektiven Einschätzung der Patienten bezüglich einer Befundverbesserung. Auch die Kollektivgröße lag mit 32 Patienten um einiges höher als bei Ward und April und umfasste Kinder und Erwachsene.

Das in unserer Untersuchung heterogene Patientenkollektiv bestand zum Teil ebenfalls aus Patienten mit komplizierten und wiederkehrenden laryngotrachealen Stenosen. Es handelte sich hierbei z.B. um langstreckige, narbige, zirkuläre Stenosen, die mehrheitlich offen-chirurgisch behandelt wurden, in einigen Fällen auch mehrfach. Stenosen im Ringknorpelbereich und der angrenzenden Trachea wurden mit einem augmentierenden Verfahren (Laryngotrachealplastik=LTP) durch Rippenknorpel-implantation nach Cotten operativ versorgt. Patienten mit augmentierenden Verfahren waren in der Regel bereits langzeit-tracheostomiert. Bei diesen Patienten wurden modifizierte, nach oben verschlossene Montgomery-Stents eingesetzt, die transglottisch positioniert wurden. Die Trachea und die Subglottis oberhalb des Tracheostomas wurden durch den Platzhalter gestützt. Die Trachea unterhalb des Stomas wurde mit

einer Kanüle versorgt. Die Dauer der Platzhalterbehandlung betrug im Median 30 Wochen. Die Stents wurden bei Kontrollendoskopien bei Bedarf entfernt oder ausgetauscht. Bei diesen Patienten erfolgte bei der Stententfernung oder beim Wechsel bei überschießender Granulations- oder Narbenbildung eine CO<sub>2</sub>-lasergestützte Resektion und die lokale MMC-Applikation. Bei Stenosen im Bereich der Trachea wurde eine Segmentresektion mit End-zu-End-Anastomose (Tracheasegmentresektion=TSR) durchgeführt. Sofern nötig erfolgte auch hier im weiteren Verlauf die Entfernung von Granulations- und Narbengewebe an den Anastomosenstellen endoskopisch mittels CO<sub>2</sub>-Laser und anschließender topischer MMC-Applikation. Im Unterschied zu Ward und April (0,1 mg/ml) wurde in der vorliegenden Untersuchung eine höhere Konzentration des MMC (1 mg/ml) verwendet, die Applikationsdauer allerdings entspricht der in der obigen Studie (zwei Minuten). Weiterhin erfolgten die operativen Kontrolleingriffe bei dem vorliegenden Patientenkollektiv hauptsächlich mittels CO<sub>2</sub>-Laser ohne mechanische Dilatationen der Stenosen. Mit diesem Vorgehen konnte eine Dekanülierungsrate von 63% erreicht werden.

Rahbar et al. führte zwei Studien durch, um die Effektivität und Sicherheit von topisch appliziertem MMC in der Prävention und Behandlung von Atemwegsstenosen zu erforschen. Sie befassten sich mit der Veränderung der Durchmesser der Atemwege und mit der Verbesserung von präoperativen Symptomen wie Belastungsdyspnoe, Stimmerschöpfung und Unfähigkeit des Tracheostomaverschlusses. Bei beiden Studien wurde 0,4 mg/ml MMC für vier Minuten topisch appliziert. In der prospektiven nichtkontrollierten Pilotstudie wurden acht Patienten (vier Männer, vier Frauen, mittleres Alter: 44 Jahre von 14-78 Jahren) mit subglottischer Stenose (sechs Patienten) oder posteriorer Glottisstenose (zwei Patienten) endoskopisch mittels CO<sub>2</sub>-Laserexzision (6 Watt, super pulse) und MMC behandelt. Zudem wurde bei Patienten mit subglottischer Stenose eine bronchoskopische Dilatation nach sternförmiger CO<sub>2</sub>-Lasereinziehung durchgeführt. Nach der MMC-Applikation wurde das Operationsgebiet mit Kochsalz gespült. Bei vier Patienten wurde der Eingriff wiederholt. Alle Patienten zeigten bei der letzten follow-up Untersuchung nach im Schnitt 15 Monaten eine Verbesserung der präoperativen Symptome und eine Zunahme des Atemwegslumens. Die Autoren zogen daraus den Schluss, dass MMC als Adjuvanz bei



endoskopischen CO<sub>2</sub>-Laserexzisionen von subglottischen und glottischen Stenosen erfolgreich sein kann [31].

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit, bei der 21 Patienten rein endoskopisch mit dem CO<sub>2</sub>-Laser behandelt wurden, ist im Vergleich zu dieser Pilotstudie (acht Patienten) größer. Zudem wurden zusätzlich Stenosen der Supraglottis und Trachea therapiert. Dabei waren eher kurze, segelartige, ggf. nicht zirkuläre und narbige Stenosen eine Indikation für die endoskopische Resektion mit CO<sub>2</sub>-Laser unter Schonung der Mukosa. Es wurde bei einigen Patienten mit Trachealstenosen und subglottischen Trachealstenosen, entsprechend der Behandlung von Rahbar et al., eine sternförmige CO<sub>2</sub>-Lasereinziehung mit anschließender MMC-Applikation vorgenommen, allerdings ohne darauffolgende Dilatation. Bei erhöhter Restenosegefahr schloss sich bei einigen Patienten eine Stentbehandlung an. Bei tracheotomierten Patienten kam der modifizierte L-förmige Montgomery-Stent mit Ausleitung des kurzen L-Schenkels über das Tracheostoma zum Einsatz. Rahbar et al. wählten bezüglich MMC-Konzentration und Applikationsdauer verglichen mit der vorliegenden Untersuchung ca. die halbe Dosis bei doppelt so langer Dauer. In beiden Studien kam es im Verlauf zu wiederholten MMC-Anwendungen. Bei der Mehrzahl der Patienten der vorliegenden Arbeit wurde der CO<sub>2</sub>-Laser mit einer Leistung zwischen 3 und 8 Watt eingesetzt. In der Regel wurde mit dem Scannersystem SurgiTouch® zur Vergrößerung der bestrahlten Fläche bei gleichzeitiger Reduktion der thermischen Nebenwirkungen gearbeitet. Ziel war eine oligothermische Gewebeablation durch gepulstes Arbeiten mit hoher Leistungsdichte und kurzen Pulsdauern. Dies entspricht in etwa der Methodik der beiden Studien von Rahbar et al., allerdings wurde dort kein Scannersystem verwendet und es erfolgte eine Spülung des Operationsgebietes nach Intervention mit Kochsalz. Prätherapeutische Symptome wie Belastungsdyspnoe, Unfähigkeit eines Tracheostomaverschlusses sowie ein eingeschränktes Atemwegslumen konnten verbessert werden. Im Vergleich dazu zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass der Stenosegrad gesenkt und der FIV<sub>1</sub>-Wert der Lungenfunktionsprüfung signifikant verbessert werden konnte. 93,7% der Patienten gaben eine Verbesserung ihres Befindens an und es konnten 10 von 16 Tracheostomata verschlossen werden.

Die zweite prospektive Multicenterstudie umfasste 15 Patienten (acht Männer, sieben Frauen, Durchschnittsalter: 32 Jahre von 2-78 Jahren) wovon drei Patienten eine

Stenose der Glottis, zehn Patienten eine subglottische Stenose und zwei Patienten eine Stenose der Trachea zeigten. Die Therapie gestaltete sich entsprechend der Pilotstudie. Es zeigte sich bei 93% der Patienten, bei der nach im Schnitt 18 Monaten durchgeführten follow-up Untersuchung eine Verbesserung der Atemwegstenose und die Auflösung präoperativer Symptome. Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Ergebnissen, dass MMC eine große Rolle in der Modulation der Wundheilung und bei der Verminderung von Narbengewebe zur Prävention und Behandlung von Stenosen der Atemwege spielen kann. Der zusätzliche Einsatz von MMC bei endoskopischen CO<sub>2</sub>-Laserexzisionen kann laut dieser Autoren erfolgreich sein. Es traten in beiden Studien keinerlei Komplikationen auf [30]. Diese Ergebnisse und Schlussfolgerungen decken sich mehrheitlich mit den Ergebnissen der vorliegenden retrospektiven Untersuchung.

Perepelitsyn et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Kohortenstudie das Outcome dreier unterschiedlicher Endoskopietechniken bei laryngealen und trachealen Stenosen in insgesamt 47 Eingriffen bei 20 Patienten (sechs Männer, 14 Frauen, Durchschnittsalter: 44 Jahre von 13- 73 Jahren). In der ersten Gruppe wurde von 1990 bis 1995 eine CO<sub>2</sub>-lasergestützte sternförmige Inzision (4-6 Watt, super puls) mit bronchoskopischer Dilatation durchgeführt. Die stenosierenden Bereiche der zweiten und dritten Gruppe wurden zusätzlich entweder mit einer Steroidinjektion behandelt (1995 bis 1997) oder es wurde topisch 0,4 mg/ml MMC für vier Minuten appliziert (ab 1997 bis 2001). Einige Patienten erhielten im Verlauf mehrere Eingriffe, bestehend aus allen drei Methoden. Das Operationsgebiet wurde im Anschluss bei allen Eingriffen mit einer Kochsalzlösung gespült. Erfolg wurde definiert als dauerhafte Verbesserung der präoperativen Symptome ohne Erfordernis einer weiteren operativen Intervention für mindestens vier Monate und konnte mit 75% nur für die Patienten der MMC-Gruppe erreicht werden. Somit postulierten auch diese Autoren, dass der adjuvante Einsatz von MCC bei der Behandlung von laryngotrachealen Stenosen sinnvoll erscheint [32].

Das ebenfalls sehr heterogene Patientenkollektiv der retrospektiven Studie von Perepelitsyn et al. umfasste, wie in der vorliegenden Studie, einige komplexe Fälle. Es wurden Patienten mit zirkulären subglottischen Stenosen, Stenosen der posterioren Glottis mit und ohne Fixation der Arythenoidknorpels und Patienten mit stenosierenden Läsionen der posterioren Subglottis eingeschlossen, die teilweise mehrere Eingriffe

erhielten. Die Methodik deckt sich nur bedingt mit der vorliegenden Studie. Es wurde zwar ein CO<sub>2</sub>-Laser mit ähnlicher Leistung und Applikationsmodus präferiert, allerdings wurden die Stenosen daraufhin dilatiert und mit 0,4 mg/ml MMC für vier Minuten behandelt (halbe Dosis, doppelt so lang). Die Autoren betrachteten drei Untersuchungsgruppen, in denen einige Patienten, die zunächst rein endoskopisch mittels CO<sub>2</sub>-Laser und Dilatation behandelt wurden, im weiteren Verlauf Steroidinjektionen und MMC erhielten. Zudem verwendeten die beiden Operateure der vorliegenden Untersuchung keine Kochsalzspülung nach MMC-Applikation. Das Ergebnis der Studie von Perepelitsyn et al., eine mit 75% signifikante Verbesserung der präoperativen Symptome, untermauert die Ergebnisse aus der vorliegenden Untersuchung. Diese konnte eine Verbesserung des Stenosegrades (prätherapeutisch 65% hoch, posttherapeutisch 72% leicht bzw. keine Stenose), eine signifikante Erhöhung des FIV<sub>1</sub>-Wertes (Median prätherapeutisch 0,96 l, posttherapeutisch 2,20 l) und eine Besserung des subjektiven Empfindens bei 93,7% der Patienten aufzeigen. Die Schlussfolgerung von Perepelitsyn et al., dass adjuvant verwendetes MMC bei der Behandlung von laryngotrachealen Stenosen sinnvoll erscheint, deckt sich mit der zehnjährigen Erfahrung der vorliegenden Untersuchung.

Einige spätere Studien beschränkten sich auf eine Indikation, so z.B. Roh et al., die die Effektivität von topisch appliziertem MMC zur Prävention der anterioren Glottisstenose untersuchten. Insgesamt 16 Patienten (14 Männer, zwei Frauen, Durchschnittsalter: 57 Jahre von 4-79 Jahren) mit benignen oder malignen Glottisläsionen (z.B. laryngeale Papillome, Stimmbandpolyp, Glottiskarzinom) erhielten endolaryngeale mikrochirurgische Eingriffe mittels CO<sub>2</sub>-Laser oder Mikroinstrumentarium (cold microinstruments). Anschließend erfolgte die topische MMC-Applikation mit 0,4 mg/ml für fünf Minuten. Aus ihren Ergebnissen zogen die Autoren den Schluss, dass MMC bei Glottisläsionen, die die vordere Kommissur mit einbeziehen, zur Prävention der anterioren Glottisstenose und nachfolgender Dysphonie nach transoraler Resektion nützlich sein könnte [65].

Roh et al. untersuchten ebenfalls Kinder, Frauen und Männer, deren Durchschnittsalter dem des vorliegenden Patientenkollektivs entsprach. Die Ätiologie der stenosierenden Läsionen ist vergleichbar. Auch in der vorliegenden retrospektiven Untersuchung zeigten sich anteriore Stenosen bzw. Glottisstenosen nach Behandlungen (Resektion

oder Bestrahlung) von Larynxpapillomen, Glottiskarzinomen oder Stimmbandpolypen. Glottisstenosen nach Resektion von Papillomen oder Polypen zeigten in der vorliegenden Studie drei Patienten. Es wurde meist eine endoskopische Resektion mittels CO<sub>2</sub>-Laser und anschließender MMC-Applikation, mit 1 mg/ml für zwei Minuten, durchgeführt. Roh et al. verwendeten ca. die halbe Dosis für einen mehr als doppelt so langen Zeitraum. Die Therapien beider Studien sind mehrheitlich vergleichbar.

In beiden Studien zeigten sich keinerlei Nebenwirkungen und Komplikationen durch den MMC-Einsatz. Die Schlussfolgerung von Roh et al., dass die MMC-Applikation bei anterioren Glottisläsionen zur Stenosenprävention nützlich sein könnte, bestätigte sich ebenfalls bei den Patienten der vorliegenden Studie, die eine subjektive Verbesserung der prätherapeutischen Symptomatik angaben.

Simpson et al. führten in einer retrospektiven Studie 67 Eingriffe an 36 Patienten (Durchschnittsalter: 49 Jahre von 10-79 Jahren) mit Stenosen der Supraglottis, posteriore Glottis und Subglottis/Trachea durch.

Die erste Studiengruppe (sieben Patienten) wurde rein endoskopisch mittels CO<sub>2</sub>-Laser (4-6 Watt, super puls) behandelt und die zweite Gruppe (29 Patienten) erhielt als Adjuvanz topisch MMC. In der MMC-Gruppe erhielten 22 Patienten 0,4 mg/ml MMC und sieben Patienten, alle tracheostomiert, 10 mg/ml für fünf Minuten. Schließlich konnten die Autoren zeigen, dass bei Patienten mit laryngotrachealen Stenosen nach MMC-Applikation das symptomfreie Intervall signifikant von 4,9 Monaten auf 23,2 Monaten anstieg. Vier von sieben tracheostomierten Patienten konnten erfolgreich dekanüliert werden, und ein Patient tolerierte nach der Behandlung zumindest tagsüber eine Tracheostomaabdeckung. Die sieben Patienten aus der ersten Studiengruppe zeigten eine 100%-ige Misserfolgsrate und erhielten weitere Eingriffe, bei denen nun zusätzlich MMC appliziert wurde. Diese Patienten zeigten erst daraufhin einen Langzeiterfolg. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass MMC ein effektives Adjuvanz bei der endoskopischen Behandlung von laryngotrachealen Stenosen ist [33]. Ähnlich wie bei Simpson et al. beinhaltete das Kollektiv der vorliegenden Arbeit Patienten mit Stenosen der Supraglottis, posteriore und anteriore Glottis, Subglottis und Trachea. Die Fallzahl ist mit 32 Patienten kleiner als bei Simpson et al. (36 Patienten),

der Beobachtungszeitraum mit zehn Jahren bei einigen Patienten allerdings länger (Simpson et al. fünf Jahre).

Die Therapie bei Simpson et al. gestaltete sich rein endoskopisch entsprechend der 21 von 32 Patienten der vorliegenden Studie. Über die genauen Indikationskriterien zur endoskopischen Intervention liegen in der Studie von Simpson et al. keine Angaben vor. Die beiden Operateure der vorliegenden Studie wählten dieses Verfahren meist bei eher kurzstreckigen Stenosen, Granulationsgewebebildung, Segelbildung und narbigen Stenosen. Zudem wurde bei der Mehrzahl der Fälle ein CO<sub>2</sub>-Laser in der Regel mit einem Scannersystem Surgi Touch® mit Leistungen bis >25 Watt im gepulsten Betrieb und ohne Scannersystem zwischen 3 und 8 Watt verwendet.

Simpson et al. verwendeten den CO<sub>2</sub>-Laser mit einer Leistung zwischen 4 und 6 Watt. Über einen Einsatz eines Scannersystems erfolgten keine näheren Angaben.

Simpson et al. untersuchten zwei MMC-Konzentrationen. Es handelte sich um 0,4 mg/ml und 10 mg/ml (bei sieben tracheostomierten Patienten) für fünf Minuten. Die vorliegende Studie verwendete immer 1 mg/ml für zwei Minuten und es waren 16 von 32 Patienten tracheostomiert. Nach Behandlungsabschluss konnten zehn von diesen Patienten erfolgreich dekanüliert werden im Vergleich zu vier von sieben Patienten bei Simpson et al.. Dieser Erfolg zeigte sich allerdings unter Verwendung einer viel geringeren Konzentration und Applikationsdauer von MMC. Auch Simpson et al. kamen zu dem Ergebnis, dass der Einsatz von 10 mg/ml MMC keinen größeren Erfolg zeigt, der grundsätzliche adjuvante Einsatz bei der endoskopische Therapie von laryngotrachealen Stenosen aber effektiv ist.

Bei der letzten in der Übersichtstabelle dargestellten Arbeit von Bast und Sedlmaier et al. handelt es sich um Teilergebnisse der vorliegenden Untersuchung. Patientenkollektiv und Methodik sind demnach annähernd identisch.

### **4.3 Komplikationen der MMC-Applikation**

Trotz der zahlreichen Studien, die einen erfolgreichen Einsatz von MMC postulieren, ergaben einige Arbeiten in der Vergangenheit, dass die topische MMC-Applikation zu negativen Auswirkungen und Komplikationen führen kann. Aus diesem Grund sollte die

Indikation zu dessen Einsatz streng gestellt werden. Die folgende Übersicht zeigt zwei relevante tierexperimentelle Untersuchungen zu diesem Thema.

Autor/ Jahr	St. Lok	St. G	Dosis	EZ	Therapie	Ergebnisse	Schlussfolgerung
Roh et al. 2006 [67]	pSubG	60	0,4; 10	5	Diodenlaser	32 Tiere starben in der ersten Wochen, mehr in MMC-Gruppe	Atemwegsobstruktion durch signifikant verlangsamte Reepithelisierung
Roh et al. 2007 [1]	T	60	1,0	5	Diodenlaser	27 Tiere starben früh durch Atemwegsobstruktion, Schorf in MMC-Gruppe ausgeprägter	Reepitheliesierung in MMC-Gruppe signifikant verlangsamt

Tabelle 12: Übersicht und Zusammenfassung tierexperimenteller Studien zu Komplikationen von MMC (St.Lok=Lokalisation der Stenose, St.G=Studiengröße, Dosis=Dosis (mg/ml), EZ=Einwirkungszeit (Minuten), pSubG=posteriore Subglottis, T=Trachea).

Roh et al. induzierten im Hasenmodell bei 60 Tieren offen, minimal invasiv eine Läsion der posterioren Subglottis mittels Diodenlaser (5 Watt, continuous wave). Daraufhin applizierten sie 0,4 mg/ml oder 10 mg/ml MMC oder Kochsalz (Kontroll-Gruppe) für fünf Minuten. 32 Tiere starben in den ersten Wochen, wovon mehr Tiere in der MMC-Gruppe waren. Der Hauptgrund war eine Atemwegsobstruktion durch die signifikant verspätete Reepithelisierung (histologisch als Schorf, Ablagerungen oder nekrotischer Knorpelkollaps der Subglottis identifiziert). Andere Gründe waren das Auftreten von Infektionen. Die Autoren kamen nach vier Wochen zu dem Ergebnis, dass der Durchmesser der Subglottis durch die induzierte Läsion signifikant vermindert wurde. Kollagenablagerungen waren signifikant geringer in der MMC-Gruppe als in der Kontroll-Gruppe, aber der subglottische Stenosegrad war in den unterschiedlichen Gruppen vergleichbar. Roh et al. schlussfolgerten, dass der MMC-Einsatz keinen Vorteil bei der Prävention von subglottischen Stenosen bringt. Es bestehe bei der Behandlung von subglottischen Laserwunden mit MMC ein signifikantes Risiko für die Entwicklung von akuten Atemwegsobstruktionen aufgrund verspäteter Wundheilung. Dieses Risiko sollte im klinischen Alltag berücksichtigt werden [67].

In der vorliegenden Studie zeigten acht Patienten (25%) eine Stenose der Subglottis. Von diesen wurden sechs rein endoskopisch mittels CO<sub>2</sub>-Laser und anschließender MMC-Applikation (1 mg/ml für zwei Minuten) behandelt. Roh et al. therapierten mittels Diodenlaser und einer MMC-Konzentration von 0,4 bzw. 10 mg/ml oder Kochsalzlösung für fünf Minuten. In dem zehnjährigen Einsatz von MMC konnte die vorliegende Studie keinerlei Nebenwirkungen oder Komplikationen nachweisen. Es ist zu vermuten, dass die Komplikationen in der Studie von Roh et al. zumindest in Anteilen durch die Wirkung des Diodenlasers am Ringknorpel verursacht wurde.

Eine weitere Studie von Roh et al. zeigte ebenfalls keinen Nutzen von MMC zur Prävention von trachealen Stenosen. Es wurden bei 60 Hasen offen je zwei Wunden, einmal in der oberen Trachea und einmal in der unteren Trachea, induziert. Bei 20 Tieren wurden anteriore Läsionen mit voller Breite bis zum Knorpelperichondrium mittels Diodenlaser (5 Watt) gesetzt. Bei weiteren 20 Tieren wurden mittels topischer Applikation von Albothyl für 30 Sekunden anteriore Läsionen, nur die Mukosa und Submukosa betreffend, gesetzt. Die letzten 20 Tiere erhielten ebenfalls mit Albothyl zirkuläre Läsionen die Mukosa und Submukosa betreffend. Im Anschluss wurden die Wunden der Tiere topisch entweder mit 1,0 mg/ml MMC oder mit Kochsalz für fünf Minuten behandelt. Das Ergebnis nach drei Wochen zeigte, dass 27 von 60 Tieren früh, hauptsächlich aufgrund von Atemwegobstruktion, verstorben waren. Der zur Obstruktion führende Schorf war in den mit MMC behandelten Bereichen ausgeprägter. Auch in dieser Studie zeigte sich die Reepithelisierung in der MMC-Gruppe signifikant verlangsamt. Sie postulierten, dass topisch angewandtes MMC keinen Nutzen bei der Prävention von Trachealstenosen zeigt und dass der Einsatz ein signifikantes Risiko für Atemwegsobstruktionen mit sich bringt [1].

In der vorliegenden Studie behandelten die Operateure elf Patienten mit ausschließlich in der Trachea liegenden Stenosen, davon sechs Patienten rein endoskopisch mittels CO<sub>2</sub>-Laser und MMC-Applikation und fünf Patienten offen-chirurgisch. MMC wurde bei gleicher Konzentration für nur zwei Minuten appliziert. Es konnten dabei zu keiner Zeit Komplikationen nachgewiesen werden. Roh et al. verwendeten in beiden Studien einen Dioden-Laser im Dauerstrichverfahren und einer Leistung von fünf Watt. In der Literatur ist für diese Laserart verglichen mit dem CO<sub>2</sub>-Lasersystem eine größere thermische

Gewebeverletzung beschrieben [68,69]. Dies könnte eine Ursache für das negative Outcome der beiden Studien sein und nicht, wie von den Autoren postuliert, die topische MMC-Applikation. Auch ist nicht auszuschließen, dass das eingesetzte Albothyl mit ein Grund für die entstandenen Komplikationen war. Der Wirkstoff von Albothyl ist Policresulen, ein Antiseptikum/Adstringens zur lokalen Wundbehandlung und Therapie von Infektionen sowie zur Blutstillung. In Bezug auf ihre Gefährlichkeit wurde die Substanz in der Gefahrenstoffkennzeichnung noch nicht eingestuft [70].

<b>Autor/ Jahr</b>	<b>St. Lok</b>	<b>St. G</b>	<b>Dosis</b>	<b>EZ</b>	<b>Therapie</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>Schlussfolgerung</b>
Hueman et al. [71]	SG, G, Sub G, T	44	0,4; 10	4	CO <sub>2</sub> - Laser, Dilatation	Bei 5% der Patienten überschießende Fibrin- und Wundsekretproduktion führte zur teilweisen Verlegung und zu respiratorischen Notfällen	Vorsichtiger Einsatz von topischem MMC bei der Therapie von Stenosen der Atemwege

Tabelle 13: Übersicht einer relevanten klinischen Untersuchung zu Komplikationen von MMC (St.Lok=Lokalisation der Stenose, St.G=Studiengröße. Dosis=Dosis (mg/ml), EZ=Einwirkungszeit (Minuten), SG=Supraglottis, G=Glottis, SubG=Subglottis, T=Trachea)

Diese retrospektive klinische Studie von Hueman et al. ergab Komplikationen bei der topischen Anwendung von MMC. Die Autoren führten bei 44 Patienten (20 Männer, 24 Frauen, Durchschnittsalter: 45 Jahre von 2-80 Jahren) mit Stenosen der Supraglottis, Glottis und Subglottis/Trachea insgesamt 85 CO<sub>2</sub>-lasergestützte mikrolaryngoskopische Eingriffe mit Dilatationen durch und applizierten 0,4 mg/ml oder 10 mg/ml MMC für vier Minuten. Es kam bei 5% der Patienten zu einer überschießenden Fibrin- und Wundsekretproduktion mit dadurch bedingter teilweisen Verlegung der Atemwege und notfallchirurgischer Intervention [71].

In der Literatur ist beschrieben, dass Dilatationen im Bereich der Atemwege zu Verletzungen wie oberflächlichen Mukosaläsionen und tiefen Schleimhautrissen aufgrund der Härte und Steifheit des stenotischen Gewebes kommen kann [72,73]. Die



beiden Operateure der vorliegenden klinischen Untersuchung vermieden in den meisten Fällen aus diesem Grunde den Einsatz dieses Verfahrens in den Atemwegen. Die Komplikationen bei 5% der Patienten in der Studie von Hueman et al. könnten auf das Bougierungsverfahren zurückzuführen sein.

In der HNO-Abteilung der Universitätsmedizin Charité Berlin wird MMC seit 1999 verwendet. Insgesamt 40 Patienten wurden seitdem, über einen Beobachtungszeitraum von ca. zehn Jahren, mit MMC behandelt. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 32 Patienten mit Stenosen der Supraglottis, Glottis, Subglottis und Trachea, vier Patienten mit Stenosen im Pharynx und Ösophagus, zwei Patienten mit Stenosen im Bereich des äußeren Gehörgangs und zwei Patienten mit Choanalatresie zusammen. In der zehnjährigen Behandlungserfahrung mit MMC als additive Behandlungsmethode zur chirurgischen Intervention kam es im gesamten Patientenkollektiv nicht zu den von Roh und Hueman et al. beschriebenen laryngotrachealen Komplikationen. Im gesamten Behandlungszeitraum traten weder Kurz- noch Langzeitkomplikationen auf und auch bei den Patienten, welche mehrfach MMC erhielten, zeigten sich keine in der Literatur beschriebenen Komplikationen [66]. Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse, dass alle Patienten einen niedrigeren Stenosegrad und eine erhöhte FIV<sub>1</sub> aufwiesen.

Basierend auf dem zehnjährigen klinischen Einsatz und Beobachtungszeitraum erscheint der MMC-Einsatz bei richtiger Indikationsstellung und Anwendung nützlich und sinnvoll.

Die adjuvante topische Anwendung von MMC bei einer chirurgischen Therapie stellt ein kombiniertes, nicht standardisiertes Behandlungskonzept dar. Rückschlüsse auf die alleinige Wirkung von MMC lassen sich somit nicht ziehen, da der ausschlaggebende Teil des Therapiekonzepts der chirurgische Eingriff ist und die oben genannten Ergebnisse stets Resultate einer Kombinationstherapie sind. Weiterhin ersetzt die MMC-Applikation nicht die richtige Durchführung der chirurgischen Therapie und eine sichere Indikationsstellung. Durch das sehr heterogene Patientenkollektiv kam es zur Betrachtung verschiedener Behandlungskonzepte. Aus diesem Grund ließ sich die statistische Auswertung dieser Studie nicht auf eine einzelne Variable konzentrieren. Des Weiteren wurden nur Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, die MMC im Behandlungsverlauf ein- oder mehrmals erhalten hatten, eine Kontrollgruppe zum Vergleich gab es nicht.

Trotz dieser Einschränkungen ist der nun fast zehnjährige klinische Eindruck ein guter Indikator für die Wirksamkeit von topisch angewandtem MMC als sinnvolle Ergänzung in einem kombinierten Therapiekonzept von stenosierenden Läsionen. Durch den MMC-Einsatz ist eine bessere Beherrschung von komplexen Fällen möglich und es stellt somit eine sichere Erweiterung des therapeutischen Spektrums von Stenosen und Narben in Hohlorganen in der Hals-Nase-Ohrenheilkunde dar. Dies bestätigten die langjährige klinische Erfahrung und die aus dieser Studie hervorgegangenen Ergebnisse [66].

## 5 Zusammenfassung

### Einleitung

Mitomycin C ist ein seit 1958 bekanntes und als antitumorales Antibiotikum verwendetes Derivat des Bakteriums *Streptomyces caespitosus*. Ab 1963 wurde es erfolgreich topisch in der Augenheilkunde zur Unterdrückung postoperativer Narbenbildung verwendet. Seit 1998 erfolgt mit diesem Ziel der klinische Einsatz von topisch appliziertem MMC bei Stenosen in Hohlorganen. Die vorliegende retrospektive Arbeit untersucht die adjuvante Wirksamkeit von MMC sowie eventuelle Nebenwirkungen und die Indikationsstellung über einen Zeitraum von zehn Jahren.

### Methodik

Das Patientenkollektiv umfasste 40 Patienten, medianes Alter 54 Jahre, mit stenosierenden Läsion des Larynx, der Trachea, des Pharynx, des Ösophagus, der Choanen und des äußeren Gehörganges. Es wurde eine retrospektive Untersuchung anhand klinischer Verläufe und Befunde bei einem zehnjährigen MMC-Einsatz durchgeführt. Hierbei wurde stets 1mg/ml MMC für zwei Minuten teils wiederholt appliziert.

### Ergebnisse

Bei der kombinierten Anwendung von topisch appliziertem MMC und laserchirurgischen bzw. nach offen-chirurgischen Verfahren ließ sich der Stenosegrad nachhaltig verbessern. Prätherapeutisch zeigten 65,3% der Patienten mit laryngotrachealen Stenosen einen hohen Stenosegrad. Posttherapeutisch wiesen 72% der Patienten nur noch eine leichte bis keine Stenose mehr auf. Das forcierte inspiratorische Ein-Sekundenvolumen konnte signifikant von prätherapeutisch 0,96 Liter auf posttherapeutisch 2,20 Liter gesteigert werden und 93,7% der Patienten gaben eine klinische Besserung ihrer Beschwerden an.

### Diskussion

Die Ergebnisse dieser Untersuchung des zehnjährigen komplikationslosen Einsatzes von adjuvant eingesetztem MMC in der Therapie von Stenosen in Hohlorganen in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde deuten stark auf dessen Wirksamkeit in einem kombinierten Behandlungskonzept hin. Im Vorfeld muss eine korrekte Indikationsstellung stattfinden sowie das entsprechende chirurgische Verfahren. So bestätigt der klinische Eindruck ebenfalls eine bessere Beherrschung komplexer Fälle.

## 6 Appendix

Der übrige Teil des Patientenkollektivs bestand aus vier Patienten mit stenosierenden Läsionen im Pharynx oder Ösophagus, zwei Patienten mit Stenosen des äußeren Gehörganges und zwei Patienten mit Choanalstenosen/atresien. Im folgenden Teil werden Methodik und Ergebnisse dieser Patienten beschrieben und im Anschluss diskutiert.

### 6.1 Methodik

An operativen Verfahren erfolgten die Pharyngo-Ösophagoskopie, die Otomikroskopie und die Rhinomikro/endoskopie mit Abtragung von Granulations- und Narbengewebe und Synechiedurchtrennung. Hierbei wurden bei entsprechender Indikation die Stenosen bzw. Restenosen endoskopisch oder mikroskopisch behandelt. Das jeweilige operative Vorgehen variierte zudem bezüglich des Einsatzes von konventionellen- oder Laserverfahren sowie Bougierung und Platzhalterbehandlung.

Bei den endoskopischen Eingriffen im oberen Digestivtrakt wurde eine Pharyngo-Ösophagoskopie mit Laserbehandlung, Bougierung und fast immer eine Platzhalterbehandlung vorgenommen.

Die Art und Weise des MMC-Einsatzes (1 mg/ml für zwei Minuten) war identisch zum Kollektiv der laryngotrachealen Stenosen. Auch hier wurden in unterschiedlichem zeitlichen Abstand Kontrollendoskopien durchgeführt.

Platzhalter bestanden im oberen Digestivtrakt aus Silikon. In den Choanen wurden speziell angefertigte Platzhalter aus weichen Saugschläuchen und im äußeren Gehörgang kortisonhaltige Salbenstreifen als Tamponaden verwendet.

Als Parameter für die prä- und posttherapeutische Auswertung bei den Patienten mit Stenosen im Bereich der Zunge, des Pharynx und des Ösophagus, der Choanen und des äußeren Gehörganges dienen der modifizierte Stenosegrad nach Cotton bei der endoskopischen Untersuchung sowie Symptome und die subjektiven Einschätzungen. Bei den Patienten mit stenosierenden Läsionen im Pharynx und Ösophagus wurde die

subjektive Einschätzung anhand einer Besserung der Mobilität, Schluckfunktion sowie Artikulation und der Abnahme der Vernarbung beurteilt. Zudem wurde die Röntgen-Brei-Schluck-Untersuchung durchgeführt. Die Passage des Kontrastmittels (bariumhaltig oder bei Aspirationsgefahr ohne Barium) durch Mund, Pharynx und Ösophagus wurde röntgenologisch verfolgt. In dieser Untersuchung wurden die Verbesserung der Mobilität und Schluckfunktion, die Verringerung der Aspiration und die Abnahme der Stenosierung beurteilt.

## 6.2 Ergebnisse

### Speiseweg:

Es handelte sich bei den Patienten um zwei Frauen (Alter: 48 und 59 Jahre) und zwei Männer (Alter: beide 69 Jahre). Alle vier Patienten hatten eine Tumorresektion in Kombination mit einer Bestrahlungstherapie, wobei diese in allen Fällen als Ursache der Stenoseentwicklung anzusehen ist.

Bei den Patienten mit Stenosen im Speiseweg hatte ein Patient (25%) eine Pharynxstenose und ein Patient (25%) eine Ösophagusstenose. Zwei Patienten (50%) wiesen eine kombinierte pharyngoösophageale Stenose auf.

Eine Patientin zeigte eine stenosierende Läsion im Bereich des Zungenkörpers und des Epipharynx und eine weitere Patientin wies eine Stenose im Hypopharynx und Ösophaguseingang auf. Außerdem hatte ein Patient eine isolierte Verengung des zervikalen Ösophagusbereiches.

Patient Nr. 35 zeigte einen komplexen Krankheitsverlauf bezüglich der Lokalisation der Stenose. Bei Behandlungsbeginn bestand eine Stenose im Hypopharynx sowie im zervikalen Ösophagus. Später zeigten sich zwei Verengungen nur noch im Ösophagus im Eingangsbereich und im thorakalen Bereich.

Der Mittelwert der Stenosenlänge lag bei  $3,2 \text{ cm} \pm 1,2 \text{ cm}$  (von 2,0 cm – 5,0 cm) und der Median betrug 3,0 cm.

Bezüglich der Konsistenz hatten zwei Patienten eine narbige Verengung und jeweils ein Patient eine segelartige Stenose und eine segelartige Stenose mit Granulationsgewebe. Zwei Patienten zeigten eine hochgradige Stenose und ein Patient eine Atresie. Bei einem Patient gestaltete sich die Einteilung schwierig, da die stenosierende Läsion am

Zungenkörper und im Epipharynxbereich lag, hier ließ sich der Stenosegrad am ehesten mit höhergradig beschreiben.

	Patientenanzahl
<b>Pharynx</b>	1
<b>Ösophagus</b>	1
<b>Pharyngoösophageal</b>	2

Tabelle 14: Lokalisation der Stenosen im Speiseweg

		Patientenanzahl
<b>Konsistenz</b>	Narbe	2
	Segel	1
	Granulation	/
	Kombiniert	1
<b>Ausprägung</b>	Zirkulär	3
	Ø zirkulär	1
<b>Länge Median (cm)</b>	3,0	

Tabelle 15: Länge, Konsistenz, Ausprägung der Stenosen im Pharynx und Ösophagus

	prätherapeutisch	posttherapeutisch
<b>Leicht</b>	/	/
<b>Mittel</b>	/	2
<b>Höher</b>	1	/
<b>Hoch</b>	2	1
<b>Atresie</b>	1	1
<b>Keine</b>	/	/

Tabelle 16: prä- und posttherapeutischer Stenosegrad der pharyngoösophagealen Stenosen

Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug bei den vier Patienten  $56,1 \pm 19,3$  Wochen (33,8-68,8 Wochen), es kam zu  $2,7 \pm 2,0$  Eingriffen (1-5 Eingriffe). Bei drei Patienten (75%) wurde eine Laserbehandlung durchgeführt. Sie erhielten im Durchschnitt  $2,3 \pm 1,1$  Behandlungen (1-3 Behandlungen). Zudem erhielten drei von ihnen eine Bougierung, im Durchschnitt  $4,0 \pm 2,6$  Mal (1-6 Mal).

Drei Patienten (75%) erhielten eine Platzhaltertherapie ( $21,0 \pm 23,6$  Wochen, Behandlungsdauer 4-48 Wochen). Hier wurde der Platzhalter im Durchschnitt  $2,6 \pm 2,0$  Mal (1-5 Mal) gewechselt.

Posttherapeutisch zeigte ein Patient weiterhin eine Atresie und ein Patient weiterhin eine hochgradige Stenose. Zwei Patienten zeigten nach Therapie nur noch eine mittelgradige Stenose, die bei Therapiebeginn als hoch- bzw. höhergradig beschrieben wurde. Demnach gaben auch nur die beiden Patienten eine subjektive Verbesserung an, die anderen beiden Patienten gaben keine Veränderung ihres Zustandes an.

### Choanen:

Patient F. M., ein Junge von sechs Jahren, zeigte postpartal eine beidseitige Choanalatresie. Es folgte die Durchführung mehreren Bougierungen, Nd:Yag-Laseranwendungen und Platzhalterwechsel. Im Alter von vier Monaten erfolgte die Restenoseneröffnung mittels CO<sub>2</sub>-Laser (repetitive Einzelpulse, Scanner), beidseitiger Bougierung und erneuter Platzhaltereinlage. Im Verlauf kam es im Alter von acht Monaten zu einer beidseitigen konventionellen Abtragung von Granulationsgewebe, zur Platzhalterentfernung sowie topischen Applikation von MMC 1 mg/ml für zwei Minuten. Vier Wochen später zeigte sich eine beidseitige Restenose im Sinne eines funktionellen Verschlusses. Die Eltern des nun neun Monate alten Jungen lehnten weitere Interventionen ab. Drei Jahre später wurde alio loco eine Laserbehandlung durchgeführt. Bei einer Wiedervorstellung im Alter von sechs Jahren in der Charité aufgrund von Infektanfälligkeit zeigte sich ein Lumen von 5 mm bds.

Bei der zweiten Patientin, A. A, wurde bei schon in der Kindheit bestehender Nasenatmungsbehinderung im Alter von 16 Jahren eine beidseitige Choanalatresie diagnostiziert. In der Vorgeschichte fanden dann mehrere Choanalerweiterungs-Operationen statt. Es folgte im Alter von 17 Jahren eine CO<sub>2</sub>-laserassistierte Choanalatresieoperation mit Platzhaltereinlage in die Nasenhaupthöhlen sowie MMC-Applikation 1mg/ml für zwei Minuten. Bei der letzten Kontrolluntersuchung nach fünf Monaten zeigten sich bei andauernder subjektiver Beschwerdefreiheit die Choanen schließlich beidseits suffizient weit und durchgängig.

### Gehörgang:

Bei dem Patienten B. C. lag eine angeborene linksseitige Gehörgangsatresie vor. Es erfolgte im Alter von 31 Jahren die Anlage eines Gehörganges mit Tympanoplastik Typ III und drei Monate später bei Restenosierung eine Gehörgangserweiterung. Nach weiteren vier Monaten wurde bei erneuter Restenose eine Revisionsgehörgangsplastik durchgeführt. Hierbei erfolgte die topische MMC-Applikation mit 1 mg/ml für zwei Minuten. Bei den nachfolgenden Kontrolluntersuchungen war der Patient beschwerdefrei, das Hörvermögen gut und der Gehörgang ausreichend weit.

Bei der zweiten Patientin, G. K., bestand eine erworbene linksseitige Gehörgangsatresie nach Tympanoplastik Typ I aufgrund einer seit der Kindheit bekannten Hörminderung und Tinnitus. Zwei Monate nach der Tympanoplastik erfolgte eine Erweiterungsplastik der sich nun zeigenden Stenose mittels CO<sub>2</sub>-Laser und Einlage einer Salbenstreifentamponade. Zwei Wochen später wurde erneut der Gehörgang mittels CO<sub>2</sub>-Laser erweitert, MMC topisch appliziert und die Tamponade gewechselt. Eine Wiederholung des Tamponadenwechsels sowie der MMC-Applikation wurde nach weiteren zwei Wochen durchgeführt. Die Patientin konnte im weiteren Verlauf detamponiert werden, der äußere Gehörgang zeigte sich bei den Kontrolluntersuchungen reizlos und weit.

## **6.3 Diskussion**

### Speiseweg:

Olutoye et al. untersuchten die MMC-Wirkung an einem Fallreport eines zweijährigen Jungen mit distaler Ösophagusstenose nach Laugeningestion. Zunächst wurden über ein Jahr mehrfache Dilatationen des Ösophagus unternommen. Diese blieben erfolglos und es zeigte sich eine Lumeneinengung bis auf 20%. Bei der nachfolgenden endoskopischen Dilatation wurde im Anschluss 4 mg/ml MMC für eine Minute topisch appliziert. Diese Intervention wurde nach acht Wochen und vier Monaten wiederholt. Bei der nach 20 Monaten durchgeführten follow-up Untersuchung zeigte sich ein sich wieder normal ernährendes Kind mit einer nun 50%-igen Durchgängigkeit des stenotischen Bereiches. Es ergaben sich keine Nebenwirkungen und die Autoren



postulierten, dass MMC als Adjuvanz bei der Therapie von Ösophagusstenosen bei Kindern sinnvoll ist [40].

Die Stenosen der Patienten der vorliegenden Studie waren alle erworben und postradiogen, weshalb die beiden Arbeiten nur bedingt miteinander vergleichbar sind. Wie bei Olutoye et al. wurde im Vorfeld versucht die Stenosen mittels teils mehrfacher Bougierungen zu beherrschen. Die beiden Operateure der vorliegenden Studie führten noch endoskopische CO<sub>2</sub>-Inzisionen oder Teilablationen der stenotischen Bereiche durch. Daraufhin erfolgte die MMC-Applikation in einer Dosierung von 1 mg/ml für zwei Minuten und nicht wie bei Olutoye et al. 4 mg/ml für eine Minute. Drei Patienten erhielten zusätzlich eine Platzhaltertherapie zumeist mittels Montgomery-Speichelbypass für im Schnitt 21 Wochen.

Auch bei dieser Indikation mussten wie bei Olutoye et al. die Interventionen und MMC-Applikationen wiederholt werden. Die Ergebnisse zeigten, dass das Outcome bei zwei von vier Patienten durch den zusätzlichen MMC-Einsatz nicht verbessert werden konnte, bei den anderen zwei Patientinnen jedoch schon. Beide Patienten zeigten bei Behandlungsende nur noch eine mittelgradige Stenose bei zuvor hoch- bzw. höhergradiger Stenose. In beiden Studien ergaben sich keinerlei Komplikationen oder Nebenwirkungen durch den MMC-Einsatz.

Eine Fallbeschreibung von Daher et al. konnte in zwei Fällen den erfolgreichen Einsatz von MMC zeigen. Zwei Kinder litten unter schweren Ösophagusstenosen nach chirurgischer Entfernung einer Halszyste bzw. operativer Versorgung einer Bronchusruptur. Die vorerst erfolglosen Dilatationen wurden mit einer MMC-Applikation (1 mg/ml für zwei Minuten) ergänzt. In einem der Fälle wurde zudem eine endoskopische Exzision mittels Argon-Laser durchgeführt. Die Interventionen wurden ggf. wiederholt. Beide Kinder waren nach neun bzw. sechs Monaten ohne Komplikationen oder Nebenwirkungen asymptomatisch [38].

Auch diese beiden Indikationen differieren zu der Indikation einer durch Bestrahlung entstandenen Ösophagusstenose. Der Behandlungsansatz zeigt jedoch Übereinstimmungen. Daher et al. führten endoskopische Dilatationen und Argon-Laserexzisionen durch. Die Operateure der vorliegenden Studie verwendeten bei drei Patienten einen CO<sub>2</sub>-Laser für die Inzisionen der Narbenzüge. Des Weiteren kamen Speichelbypässe als Platzhalter zum Einsatz. MMC wurde in gleicher Dosierung

und ebenfalls für zwei Minuten appliziert. Beide Studien konnten mit ihrem jeweiligen Behandlungskonzept ohne das Auftreten von Komplikationen Erfolge verzeichnen. Daher et al. zu 100% und die vorliegende Untersuchung zu 50%.

Ein weiterer Fallreport von Fröhlich et al. beschreibt den erfolgreichen MMC-Einsatz bei einem Kind nach mehrfachen Ballondilatationen mit immer wiederkehrender klinisch relevanter Restenose nach Laugeningestition. Die Dilatation mit anschließender Applikation von 0,4 mg/ml MMC erfolgte viermal. Über die Dauer der Applikation machten die Autoren keine Angaben. Das Kind blieb im Anschluss erstmals für 18 Monate ohne Nebenwirkungen beschwerdefrei und es konnte radiologisch keine relevante Stenose mehr aufgezeigt werden [39].

Der Verlauf dieser Fallbeschreibung zeigt, dass für eine lang andauernde Beschwerdefreiheit eine wiederholte MMC-Applikation zusätzlich zur Intervention erforderlich scheint. Die Operateure der vorliegenden Studie führten ebenfalls im Schnitt vier Bougierungen mit MMC-Applikationen (1 mg/ml für zwei Minuten statt 0,4 mg/ml) durch. Des Weiteren wurde eine Durchtrennung der Narbenzüge mittels CO<sub>2</sub>-Laser bei drei Patienten durchgeführt und ggf. eine Platzhaltertherapie angeschlossen. Das Outcome erwies sich zum Ende der Untersuchung bei 50% der Patienten als erfolgreich, da bei ihnen der Stenosegrad sowie die eigene subjektive Einschätzung ihrer Symptome verbessert werden konnte. Da nur bei 50% der Patienten ein Erfolg verzeichnet werden konnte, sollten zur Bestätigung der Nützlichkeit von adjuvant eingesetztem MMC bei Stenosen des Speiseweges weiterführende Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv mit Kontrollgruppe folgen.

In der vorliegenden Untersuchung wurden radiogene Stenosen behandelt, bei denen der Fibrosierungsgrad höher als bei posttraumatischen oder angeborenen Stenosen erscheint. Darüber hinaus ist die Wundheilung bei bestrahltem Gewebe deutlich verändert.

#### Choanen:

Holland et al. untersuchten retrospektiv 23 Patienten mit kongenitalen Choanalatresien. Acht Patienten erhielten nach transpalatinaler oder endoskopisch transnasaler Atresieoperation 0,4 mg/ml MMC für drei Minuten. 15 Patienten dienten als Kontrollgruppe und erhielten kein MMC. Alle Patienten erhielten eine

Platzhaltertherapie. Die Ergebnisse zeigten, dass in der MMC-Gruppe signifikant weniger postoperative Dilatationen erforderlich waren als in der Kontrollgruppe [44].

Die beiden Patienten der vorliegenden Arbeit litten ebenfalls an beidseitigen kongenitalen Choanalatresien. Die teils mehrfach in der Vorgeschichte durchgeführten Atresieoperationen blieben erfolglos. Im Verlauf wurde dann zusätzlich zur CO<sub>2</sub>-laserassistierten bzw. konventionellen Choanalatresieoperation mit Stentbehandlung (im Schnitt 22 Wochen) 1 mg/ml MMC für zwei Minuten appliziert. Holland et al. applizierten 0,4 mg/ml für drei Minuten. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung ergaben nur bei einem der beiden Patienten ein erfolgreiches Outcome. Er zeigte nach Therapieabschluss keine Atresien mehr. Der zweite Patient zeigte auch nach zusätzlicher MMC-Applikation ein Bestehen der beidseitigen Choanalatresie.

Eine zweite retrospektive Untersuchung an 20 Patienten mit kongenitaler Choanalatresie kam von Prasad et al.. Sie führten endoskopische transnasale Atresieoperationen durch, applizierten 0,5 mg/ml MMC für drei Minuten, schlossen bei einigen ihrer Patienten eine Platzhaltertherapie für ein bis zwei Wochen an und führten ggf. eine Wiederholung der MMC-Applikation durch. Sie kamen zu dem Schluss, dass der zusätzliche Einsatz von MMC die Durchgängigkeit der Choanen verbessert und Folgeinterventionen seltener notwendig sind [45].

Auch diese Studie stimmt mit dem Indikationsbereich der vorliegenden Studie überein. Die Operateure führten in einem Fall eine CO<sub>2</sub>-laserassistierte Choanalatresieoperation und bei dem anderen Patienten eine konventionelle Abtragung von Granulationsgewebe durch. Darauf folgte die MMC-Applikation (1mg/ml für zwei Minuten) und eine Platzhalterbehandlung für im Schnitt 22 Wochen. Es konnte nur bei einem der beiden Patienten ein Erfolg erzielt werden. Ob demnach der adjuvante Einsatz von MMC in der Therapie von kongenitalen Choanalatresien sinnvoll ist, lässt sich abschließend nicht beweisen.

#### Gehörgang:

Battelino et al. applizierten 0,4 mg/ml MMC für vier Minuten in sechs Ohren von vier Patienten nach Meatoplastik. Die Patienten zeigten kongenitale sowie sekundär erworbene fibrotische Atresien des äußeren Gehörganges. Bei einem Patienten wurde die Applikation in einem Ohr nach vier Wochen wiederholt. Sie konnten in einem

Zeitraum von drei bis 14 Monaten postoperativ bei fünf von sechs Ohren eine adäquate Durchgängigkeit erreichen. Zudem ließ sich eine Verringerung des Air-Bone Gap um 10 dB oder weniger erzielen. Für die Autoren scheint intraoperativ appliziertes MMC hilfreich bei der Prävention von Narben im äußeren Gehörgang zu sein [20].

Im Vergleich zur vorliegenden Studie, bei der die Indikation ebenfalls aus kongenitalen und sekundär erworbenen Gehörgangsatresien bestand, wurde MMC in einer ca. doppelt so hohen Dosierung für die Hälfte der Zeit appliziert. Die zuvor durchgeführten Gehörgangserweiterungen erfolgten bei einer Patientin mittels einmaligem CO<sub>2</sub>-Lasereinsatz und Einlage einer Salbenstreifentamponade, die im weiteren Behandlungsverlauf (28 Wochen) mehrfach gewechselt wurde. Bei dem zweiten Patienten erfolgte die Erweiterung ohne CO<sub>2</sub>-Laser.

Beide Patienten zeigten bei Therapieende keine Stenose des äußeren Gehörganges mehr und gaben auch beide eine Verbesserung ihres subjektiven Befindens an. Es kann demnach festgestellt werden, dass aufgrund des Therapieerfolges beider Patienten der adjuvante Einsatz von MMC in der Therapie von kongenitalen sowie sekundär erworbenen Gehörgangsatresien sinnvoll erscheint.

Die drei oben behandelten Indikationsbereiche lassen aufgrund geringer Fallzahlen keine abschließenden Schlussfolgerungen bezüglich des Nutzens von adjuvant eingesetztem MMC zu. Es lässt sich allenfalls eine positive Tendenz durch den jeweils 50%-igen Erfolg bei den Patienten mit Stenosen im Speiseweg und der Choanen sowie den 100%-igen Erfolg bei Gehörgangsstenosen feststellen. Demnach sollten für eine bessere Beurteilung weiterführende Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv mit Kontrollgruppe folgen.

## 7 Literatur

- [1] Roh JL, Kim DH, Rha KS, et al. Benefits and risks of mitomycin use in the traumatized tracheal mucosa. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:459-463
- [2] Whited RE. Posterior commissure stenosis post long-term intubation. *Laryngoscope* 1983;93:1314-1318
- [3] May M, Levine HL, Mester SJ, et al. Complications of endoscopic sinus surgery: analysis of 2108 patients--incidence and prevention. *Laryngoscope* 1994;104:1080-1083
- [4] Shone GR, Clegg RT. Nasal adhesions. *J Laryngol Otol* 1987;101:555-557
- [5] White A, Murray JA. Intranasal adhesion formation following surgery for chronic nasal obstruction. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1988;13:139-143
- [6] Hartnick CJ, Hartley BE, Lacy PD, et al. Topical mitomycin application after laryngotracheal reconstruction: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:1260-1264
- [7] Scheithauer M, Riechelmann H. [Review part I: basic mechanisms of cutaneous woundhealing]. *Laryngorhinotologie* 2003;82:31-35
- [8] Bogdasarian RS, Olson NR. Posterior glottic laryngeal stenosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980;88:765-772
- [9] Hoasjoe DK, Franklin SW, Aarstad RF, et al. Posterior glottic stenosis mechanism and surgical management. *Laryngoscope* 1997;107:675-679
- [10] Touloukian RJ. Long-term results following repair of esophageal atresia by end-to-side anastomosis and ligation of the tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 1981;16:983-988
- [11] Tsai JY, Berkery L, Wesson DE, et al. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: surgical experience over two decades. *Ann Thorac Surg* 1997;64:778-783
- [12] Crain EF, Gershel JC, Mezey AP. Caustic ingestions. Symptoms as predictors of esophageal injury. *Am J Dis Child* 1984;138:863-865
- [13] Gaudreault P, Parent M, McGuigan MA, et al. Predictability of esophageal injury from signs and symptoms: a study of caustic ingestion in 378 children. *Pediatrics* 1983;71:767-770
- [14] Boenninghaus H, Lenarz T: *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*, Heidelberg 2007,299
- [15] Probst R, Grevers G, Iro H: *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*, Stuttgart 2004
- [16] Brown OE, Pownell P, Manning SC. Choanal atresia: a new anatomic classification and clinical management applications. *Laryngoscope* 1996;106:97-101
- [17] Strutz J, Mann W: *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie*, Stuttgart 2001
- [18] Westhofen M: *Hals-Nasen-Ohrenheilkunde systematisch*, Bremen 2001
- [19] Naumann H, Helms J: *Kopf- und Halschirurgie*, Stuttgart New York 1996
- [20] Battelino S, Hocevar-Boltezar I, Zargi M. Intraoperative use of mitomycin C in fibrous atresia of the external auditory canal. *Ear Nose Throat J* 2005;84:776-779
- [21] Grahne B, Poppius H, Viljanen AA, et al. Surgical treatment of chronic laryngeal stenosis secondary to vocal cord paralysis: pre and postoperative evaluation of ventilatory function. *Laryngoscope* 1983;93:163-167
- [22] Cincik H, Gungor A, Cakmak A, et al. The effects of mitomycin C and 5-fluorouracil/triamcinolone on fibrosis/scar tissue formation secondary to subglottic trauma (experimental study). *Am J Otolaryngol* 2005;26:45-50
- [23] Fang R, Sun J, Wan G, et al. Comparison between mitomycin C and chitosan for prevention of anterior glottic steno after CO2 laser cordectomy in dogs. *Laryngoscope* 2007;117:2057-2062
- [24] Scheithauer MO, Riechelmann H. [Mitomycin C in head and neck surgical procedures]. *Laryngorhinotologie* 2007;86:384-390

- [25] Ingrams DR, Volk MS, Biesman BS, et al. Sinus surgery: does mitomycin C reduce stenosis? *Laryngoscope* 1998;108:883-886
- [26] Ward RF, April MM. Mitomycin-C in the treatment of tracheal cicatrix after tracheal reconstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998;44:221-226
- [27] Eliashar R, Eliachar I, Esclamado R, et al. Can topical mitomycin prevent laryngotracheal stenosis? *Laryngoscope* 1999;109:1594-1600
- [28] Rahal A, Peloquin L, Ahmarani C. Mitomycin C in sinus surgery: preliminary results in a rabbit model. *J Otolaryngol* 2001;30:1-5
- [29] Rahbar R, Jones DT, Nuss RC, et al. The role of mitomycin in the prevention and treatment of scar formation in the pediatric aerodigestive tract: friend or foe? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:401-406
- [30] Rahbar R, Shapshay SM, Healy GB. Mitomycin: effects on laryngeal and tracheal stenosis, benefits, and complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1-6
- [31] Rahbar R, Valdez TA, Shapshay SM. Preliminary results of intraoperative mitomycin-C in the treatment and prevention of glottic and subglottic stenosis. *J Voice* 2000;14:282-286
- [32] Perepelitsyn I, Shapshay SM. Endoscopic treatment of laryngeal and tracheal stenosis-has mitomycin C improved the outcome? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:16-20
- [33] Simpson CB, James JC. The efficacy of mitomycin-C in the treatment of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope* 2006;116:1923-1925
- [34] Chen T, Kunnavatana SS, Koch RJ. Effects of mitomycin-C on normal dermal fibroblasts. *Laryngoscope* 2006;116:514-517
- [35] Ferguson B, Gray SD, Thibeault S. Time and dose effects of mitomycin C on extracellular matrix fibroblasts and proteins. *Laryngoscope* 2005;115:110-115
- [36] Gray SD, Tritle N, Li W. The effect of mitomycin on extracellular matrix proteins in a rat wound model. *Laryngoscope* 2003;113:237-242
- [37] Ihnat MA, Nervi AM, Anthony SP, et al. Effects of mitomycin C and carboplatin pretreatment on multidrug resistance-associated P-glycoprotein expression and on subsequent suppression of tumor growth by doxorubicin and paclitaxel in human metastatic breast cancer xenografted nude mice. *Oncol Res* 1999;11:303-310
- [38] Daher P, Riachy E, Georges B, et al. Topical application of mitomycin C in the treatment of esophageal and tracheobronchial stricture: a report of 2 cases. *J Pediatr Surg* 2007;42:9-11
- [39] Frohlich T, Greess H, Kohler H. [Topical mitomycin C treatment of a benign oesophageal stricture following caustic ingestion in a four-year-old boy]. *Z Gastroenterol* 2007;45:255-258
- [40] Olutoye OO, Shulman RJ, Cotton RT. Mitomycin C in the management of pediatric caustic esophageal strictures: a case report. *J Pediatr Surg* 2006;41:1-3
- [41] Rosseneu S, Afzal N, Yerushalmi B, et al. Topical application of mitomycin-C in oesophageal strictures. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:336-341
- [42] Owens H. Observations in Treating Twenty-Five Cases of Choanal Atresia by the Transpalatine Approach. *Laryngoscope* 1965;75:84-104
- [43] Vickery CL, Gross CW. Advanced drill technology in treatment of congenital choanal atresia. *Otolaryngol Clin North Am* 1997;30:457-465
- [44] Holland BW, McGuirt WF, Jr. Surgical management of choanal atresia: improved outcome using mitomycin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:1375-1380
- [45] Prasad M, Ward RF, April MM, et al. Topical mitomycin as an adjunct to choanal atresia repair. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:398-400
- [46] Larsen R: Anästhesie, München Jena 2002
- [47] Fearon B, Cotton R. Surgical correction of subglottic stenosis of the larynx. Preliminary report of an experimental surgical technique. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 1972;81:508-513

- [48] Myer CM, 3rd, O'Connor DM, Cotton RT. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 1994;103:319-323
- [49] Ballenger J: *Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head & Neck*, Philadelphia London 1991
- [50] Ribeiro Fde A, Guaraldo L, Borges Jde P, et al. Clinical and histological healing of surgical wounds treated with mitomycin C. *Laryngoscope* 2004;114:148-152
- [51] Sewall GK, Robertson KM, Connor NP, et al. Effect of topical mitomycin on skin wound contraction. *Arch Facial Plast Surg* 2003;5:59-62
- [52] Roh JL, Koo BS, Yoon YH, et al. Effect of topical mitomycin C on the healing of surgical and laser wounds: a hint on clinical application. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:851-856
- [53] Arashiro DS, Rapley JW, Cobb CM, et al. Histologic evaluation of porcine skin incisions produced by CO2 laser, electrosurgery, and scalpel. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1996;16:479-491
- [54] Molgat YM, Pollack SV, Hurwitz JJ, et al. Comparative study of wound healing in porcine skin with CO2 laser and other surgical modalities: preliminary findings. *Int J Dermatol* 1995;34:42-47
- [55] Silverman EB, Read RW, Boyle CR, et al. Histologic comparison of canine skin biopsies collected using monopolar electrosurgery, CO2 laser, radiowave radiosurgery, skin biopsy punch, and scalpel. *Vet Surg* 2007;36:50-56
- [56] Zeinoun T, Nammour S, Dourov N, et al. Myofibroblasts in healing laser excision wounds. *Lasers Surg Med* 2001;28:74-79
- [57] Capon A, Mordon S. Can thermal lasers promote skin wound healing? *Am J Clin Dermatol* 2003;4:1-12
- [58] Hendrick DA, Meyers A. Wound healing after laser surgery. *Otolaryngologic clinics of North America* 1995;28:969-986
- [59] Correa AJ, Reinisch L, Sanders DL, et al. Inhibition of subglottic stenosis with mitomycin-C in the canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:1053-1060
- [60] Spector JE, Werkhaven JA, Spector NC, et al. Prevention of anterior glottic restenosis in a canine model with topical mitomycin-C. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1007-1010
- [61] Spector JE, Werkhaven JA, Spector NC, et al. Preservation of function and histologic appearance in the injured glottis with topical mitomycin-C. *Laryngoscope* 1999;109:1125-1129
- [62] Roh JL. Prevention of posterior glottic stenosis by mitomycin C. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:558-562
- [63] Roh JL, Yoon YH. Prevention of anterior glottic stenosis after bilateral vocal fold stripping with mitomycin C. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:690-695
- [64] Eliashar R, Gross M, Maly B, et al. Mitomycin does not prevent laryngotracheal repeat stenosis after endoscopic dilation surgery: an animal study. *Laryngoscope* 2004;114:743-746
- [65] Roh JL, Yoon YH. Prevention of anterior glottic stenosis after transoral microresection of glottic lesions involving the anterior commissure with mitomycin C. *Laryngoscope* 2005;115:1055-1059
- [66] Bast F, Risteska K, Jovanovic S, et al. [The topical application of mitomycin C in the treatment of scar formation and stenosis in hollow organs of the head and neck: a field report]. *Laryngorhinootologie* 2009;88:528-533
- [67] Roh JL, Lee YW, Park CI. Can mitomycin C really prevent airway stenosis? *Laryngoscope* 2006;116:440-445
- [68] Rizzo LB, Ritchey JW, Higbee RG, et al. Histologic comparison of skin biopsy specimens collected by use of carbon dioxide or 810-nm diode lasers from dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2004;225:1562-1566
- [69] Suter VG, Altermatt HJ, Sendi P, et al. CO2 and diode laser for excisional biopsies of oral mucosal lesions. A pilot study evaluating clinical and histopathological parameters. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2010;120:664-671

- [70] Reiche D: Roche Lexikon Medizin 2003
- [71] Hueman EM, Simpson CB. Airway complications from topical mitomycin C. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:831-835
- [72] Kim JH, Shin JH, Shim TS, et al. Deep tracheal laceration after balloon dilation for benign tracheobronchial stenosis: case reports of two patients. *Br J Radiol* 2006;79:529-535
- [73] Lee KH, Ko GY, Song HY, et al. Benign tracheobronchial stenoses: long-term clinical experience with balloon dilation. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:909-914



## 8 Danksagung

Meinem Betreuer, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Benedikt Sedlmaier, bin ich zu größtem Dank verpflichtet – für die Überlassung des Themas, die unermüdliche und schnelle Hilfestellung in jeder Hinsicht und die vielen anregenden Diskussionen und Hinweise, die mich zum weiteren selbstständigen Arbeiten animierten.

Weiterer Dank gebührt Herrn Dr. med. Florian Bast für die Unterstützung sowie Mitbetreuung bei der Datenerhebung und die vielen hilfreichen Hinweisen zum Schreiben der Arbeit.

Danken möchte ich zudem den Mitarbeitern der Hals-Nasen-Ohren-Polikliniken und dem Archiv der Charité am Campus Mitte sowie Campus Benjamin Franklin für die nette Zusammenarbeit bei der Datenerhebung. Herrn Klaus Arndt danke ich für die ausgezeichnete Hilfestellung in der Verarbeitung des Videomaterials. Außerdem danke ich den Mitarbeitern des Instituts für Biometrie und klinischer Epidemiologie der Universitätsmedizin Berlin für die statistische Beratung.

Weiterhin bedanken möchte ich mich bei Manuel, Konrad, Tobias, Birgit und Miriam für ihre Unterstützung und hilfreichen Hinweise bei der Textverarbeitung.

Meinen Eltern danke ich für das Vertrauen, welches sie mir entgegenbrachten und für die große Unterstützung und Hilfe, die sie mir während des Studiums und der anschließenden Promotion gaben. Vielen Dank – ich bin froh, Euch als Eltern zu haben.

## **9 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 10 Publikationsliste

1. Bast F, Risteska K, Jovanovic S, Sedlmaier B.

The topical application of mitomycin C in the treatment of scar formation and stenosis in hollow organs of the head and neck: a field report.

Laryngo-Rhino-Otol 2009, DOI 10.1055/s-0029-1202366

Im Rahmen der 79. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (Bonn 30.04.-04.05.2008) wurde ein Auszug aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit präsentiert.

## **11 Erklärung an Eides statt**

„Ich, Katerina Risteska, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Die topische Applikation von Mitomycin C in der Behandlung von Stenosen und Narben in Hohlorganen in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

01.08.2011