

Aus der Abteilung für Lasermedizin
der Elisabeth Klinik Berlin

DISSERTATION

11 Jahre endoskopisch gestützte Laserbehandlung funktionell relevanter Stenosen im
oberen und unteren Respirationstrakt – eine retrospektive Studie

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jean Marc Sieder

aus Stuttgart

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. H. P. Berlien
2. Priv.-Doz. Dr. med. S. Lau
3. Prof. Dr. med. C. Sittel

Datum der Promotion: 19.03.2010

		3
1	Einleitung	5
2	Ätiologie respiratorischer Stenosen.....	5
2.1.1	Vaskuläre Anomalien	5
2.1.2	Andere benigne Tumoren	13
2.1.3	Maligne Tumoren	15
2.1.4	Postinterventionelle Atemwegsstenosen.....	18
2.1.5	Funktionelle Atemwegsstenosen.....	21
2.2	Morphologie und Klassifikationen laryngotrachealer Stenosen.....	22
2.2.1	Klassifikation subglottischer Stenosen nach Cotton/Myer.....	23
2.2.2	Symptome.....	24
2.3	Fragestellung der vorliegenden Arbeit	25
3	Material und Methoden	26
3.1	Laser	26
3.1.1	Nd:YAG-Laser.....	30
3.1.2	Photodynamische Therapie.....	33
3.2	Patientenkollektiv	35
3.2.1	Erhebung der Daten.....	36
3.2.2	Patienten Daten	36
3.2.3	Statistik	38
4	Ergebnisse	39
4.1	Gesamtkollektiv.....	39
4.2	Einzelergebnisse.....	45
4.2.1	Vaskuläre Anomalien	45
4.2.2	Andere benigne Tumoren	47
4.2.3	Maligne Tumoren	47
4.2.4	Postinterventionelle Atemwegsstenosen.....	48
4.2.5	Funktionelle Stenosen.....	51

		4
5	Diskussion.....	53
5.1	Vaskuläre Anomalien	53
5.1.1	Vaskuläre Malformationen	53
5.1.2	Andere benigne Tumoren	56
5.1.3	Maligne Tumorerkrankungen	57
5.1.4	Postinterventionelle Atemwegsstenosen.....	58
5.1.5	Funktionelle Stenosen.....	63
6	Schlussfolgerungen.....	65
7	Zusammenfassung.....	68
8	Literaturverzeichnis	70
9	Lebenslauf.....	79
10	Danksagung	80
11	Erklärung an Eides Statt	81

1 Einleitung

Funktionell relevante Stenosen im oberen und unteren Respirationstrakt treten in allen Altersstufen auf, sie können durch unterschiedlichste Krankheitsentitäten und therapeutische Maßnahmen verursacht und unterhalten werden. Es überwiegen im Kindesalter gefäßbedingte Befunde wie Hämangiome, vaskuläre Malformationen sowie postoperative Trachealstenosen. In höheren Altersstufen stehen maligne Tumoren und ebenso postoperative Stenosen nach Langzeitintubation und / oder Tracheotomie sowie virusassoziierte Läsionen im Vordergrund.

Die Lebensqualität der meisten Patienten mit signifikanten Atemwegsstenosen wird durch schwerwiegende Dyspnoe und Stridor beeinträchtigt [1], höhergradige Stenosen können lebenslimitierend sein. Die Anlage eines Tracheostomas kann in diesen Fällen die einzig mögliche lebensverlängernde Maßnahme sein. In allen Altersstufen hat die Anlage eines, wenn auch temporär geplanten, Tracheostomas weit reichende medizinische und gleichermaßen soziale, wie auch ökonomische Konsequenzen. In der aktuellen Literatur finden sich bislang keine definitiven Zahlen über kumulierte Behandlungskosten eines tracheotomierten Patienten bezogen auf seine Überlebensdauer. Diese können bislang nur grob abgeschätzt werden.

Erkrankungsspezifisch kann eine Tracheostomapflichtigkeit von Geburt an lebensbegleitend sein. Das Ziel muss heutzutage immer die Vermeidung einer Tracheostomaanlage sein.

2 Ätiologie respiratorischer Stenosen

2.1.1 Vaskuläre Anomalien

Vaskuläre Tumoren und vaskuläre Malformationen werden im Folgenden zusammen besprochen und vorgestellt, um die bis in die 90er Jahre des letzten Jahrhunderts verwandte Nomenklatur zu berücksichtigen. Auf Grund der Ähnlichkeit von Morphologie wurden Hämangiome und vaskuläre Malformationen (arterielle und venöse

Malformationen, sowie Lymphangiome) bis in die letzten Jahrzehnte des letzten Jahrhunderts einer Krankheitsentität zugeordnet. Die genaue diagnostische Trennung anhand der Histopathologie wird erst seit den Arbeiten von Mulliken und Glowacki vollzogen [2]. Deshalb werden im Folgenden diese beiden Entitäten auch getrennt erfasst und ausgewertet.

2.1.1.1 Klassifikationen und Einteilungen

Gefäßbedingte Anomalien gehören zu den häufigsten angeborenen und frühkindlichen Weichgewebsveränderungen [3]. Es sind in der Vergangenheit viele verschiedene Klassifikationen und Einteilungen entwickelt worden, die aus der Mixtur von anatomischer und histologischer Beobachtung und Beschreibung hergeleitet wurden, pathophysiologische Grundlagen blieben jedoch in den meisten Klassifikationen der Vergangenheit unberücksichtigt [2]. Bei der 1989 von Belov et al. [4] vorgeschlagenen Hamburger Klassifikation werden die vaskulären Malformationen ihrem embryologischen Ursprung nach in trunkuläre und extratrunkuläre Malformationen unterteilt. Es werden sowohl rein vaskuläre als auch rein lymphatische Malformationen in die Klassifikation miteinbezogen, wobei beide Formen miteinander kombiniert auftreten können. Hierbei beschrieben die Autoren die trunkulären Formen einer lymphatischen Malformation als Dysembryoplasie bereits differenzierter Gefäße, während die extratrunkulären Formen von Resten des primitiven lymphatischen Netzwerks stammen. Die Unterteilung in trunkuläre, bzw. extratrunkuläre Fehlbildungen findet sich in der Wahl des geeigneten Therapiemodus wieder. So bedürfen nach Philipp et. al [5] die trunkulären Formen lymphatischer Fehlbildungen in der Regel einer chirurgischen Therapie, während die extratrunkulären Anteile einer solchen Fehlbildung gut auf eine lasergestützte Behandlung oder Sklerosierungstherapie ansprechen.

Mulliken und Glowacki entwickelten eine Klassifikation unter Einbezug physikalischer Befunde, klinischem Verhalten und zellulärer Reaktionen [2]. Diese Klassifikation wurde 1996 von der International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) als offizielle Klassifikation anerkannt, da sie sich nicht nur durch eine einfache klinische Anwendbarkeit, sondern auch durch die Vorhersehbarkeit des klinischen Verlaufs auszeichnet. Grundsätzlich hat jedoch jedes Klassifikationssystem auch seine Grenzen, da in bestimmten Fällen eine korrekte Einschätzung nach den aufgestellten Kriterien auch fehlschlagen kann. Vaskuläre Anomalien lassen sich in Hämangiome und vaskuläre Malformationen unterteilen.

Vaskuläre Tumoren (VT)		Vaskuläre Malformation			
Infantiles Hämangiom (IH)		Hämangio-endotheliom (HE)	Ursprung	Embryol. Defekt	Kompartement
Stadium		Typ			
I	Prodromalphase	rapid involuting (RICH) non involuting (NICH) „tufted“ Angioma Kaposiform (KHE)	venös	Aplasie Hypoplasie Dysplasie Hyperplasie Hamartom	trunculär extratrunculär
II	Initialphase		lymphatisch		
III	Proliferationsphase		arteriell		
IV	Maturationsphase		arterio-venös		
V	Regressionsphase		capillär gemischt		
Organ					
-intra/subcutan -intra/submucös -intramusculär -intraossär/intraartikulär -intracraniell -parenchymatös -intracavitär -mesenterial					
Anzahl					
-singulär -multipel -disseminiert					
Lokalisation					
-peri/intraorbital -peri/intraauriculär -peri/enoral -laryngo-tracheal -übriges Gesicht -Hals/Nacken -perimammär -anogenital/intraanal/intestinal -übriger Stamm -akral/Hand/Fuß -übrige Extremitäten					
Wachstum					
-limitiert -mäßig infiltrierend -stark infiltrierend					
Komplikationen					
-Exulceration -Infektion -Blutung -kardiale Belastung -intravasale Koagulopathie -Begleitfehlbildungen -excessives Wachstum -Atembehinderung -Trinkschwäche -intestinale Obstruktion -Sichtbehinderung					

Abb. 1 - Klassifikation angeborener vaskulärer Anomalien [6]

Die genaue diagnostische Trennung zwischen Hämangiomen und vaskulären Malformationen ist von großer Bedeutung, da sich daraus komplett unterschiedliche therapeutische Konsequenzen ergeben können [7].

2.1.1.2 Vaskuläre Malformationen

Vaskuläre Malformationen entstehen auf dem Boden einer Anlagestörung im Gefäßsystem während der Embryonalentwicklung. Malformationen zeigen keine akute Proliferationstendenz und erfüllen somit histopathologisch nicht die Kriterien einer Neoplasie, auch wenn sie klinisch häufig so durch ihr verdrängendes bis hin zur körperlichen Entstellung reichendes Wachstum in Erscheinung treten [8]. Histologisch finden sich dünnwandige mit einschichtigem Endothel ausgekleidete Gefäße ohne primäre Wandhypertrophie. Im Gegensatz zu Hämangiomen zeigen vaskuläre Malformationen keine Spontanregression, auch eine Geschlechterspezifität wie bei den Hämangiomen findet sich hier nicht.

Über die Inzidenz von vaskulären Malformationen finden sich in der Literatur nur wenige Angaben. Die Inzidenz der rein venösen Malformationen wurde von Vikkula et al. auf 1/5.000 – 1/10.000 geschätzt [9].

Die vaskuläre Malformation kann als Fehlanlage bzw. Fehlbildung ausschließlich einen einzelnen Gefäßtyp (Arterien, Venen, Kapillaren oder Lymphgefäße) betreffen oder alle Gefäße mit einbeziehen. Häufig tritt sie wie nachfolgend gezeigt in Mischformen auf.

Sämtliche Lokalisationen, Strukturen und Organe kommen als Manifestationsort einer vaskulären Malformation in Frage. Die Gefäßmissbildungen sind bei Geburt vorhanden, wenn auch nicht immer vollständig ausgeprägt, vielmehr treten sie je nach Flussparametern zu verschiedenen Lebenszeitpunkten auf. Im Laufe des Jugend- und Erwachsenenalters kommt es häufig zur Ausdehnung der vorbestehenden Befunde.

Wie auch bei den Hämangiomen ist die Nomenklatur seit den neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts einem Wandel unterworfen. Die kapilläre Form der Malformation ist als Naevus flammeus, die lymphatische als Lymphangiom, die venöse als kavernoöses Hämangiom, die hamartöse als Lymphangioma circumscriptum bekannt. Nach neueren Arbeiten von Marler und Mulliken werden die lymphatischen Malformationen heutzutage in „mikrozystisch“, „makrozystisch“ und „kombiniert“ eingeteilt [11]. Sie treten bevorzugt im Kopf-Hals-Bereich auf.

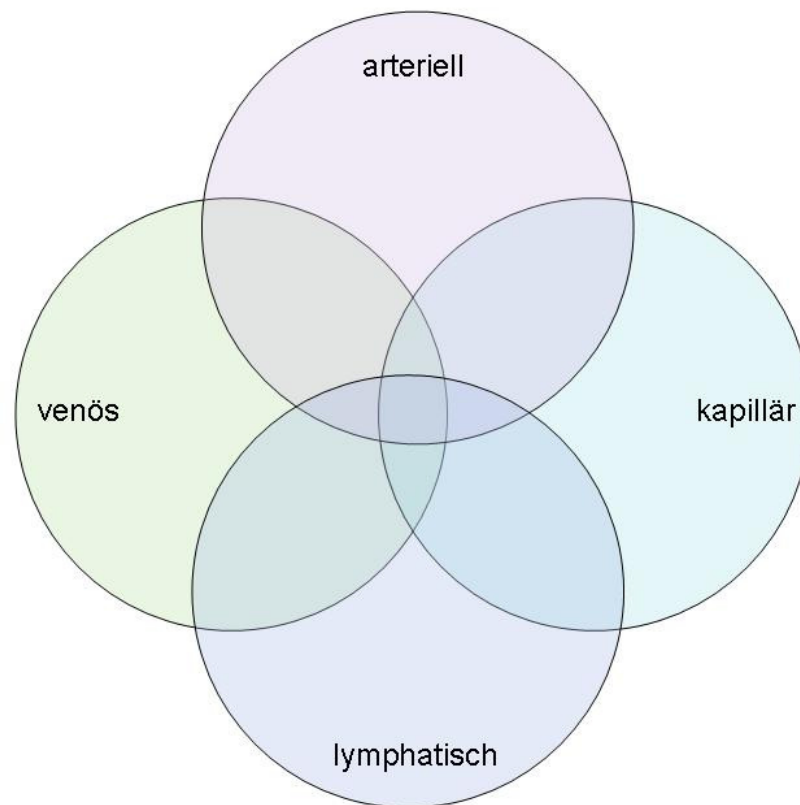


Abb. 2 - Vereinfachte schematische Darstellung einer vaskulären Malformation mit Beteiligung aller Gefäßtypen (modifiziert nach Mulliken, Young [10])

Je nach duplexsonografischen Flussparametern werden Gefäßmalformationen weiterhin in so genannte „Low-Flow“ und „High-Flow“ Läsionen unterteilt. Zu den Niederfluss-Läsionen gehören kapilläre, venöse und lymphatische Malformationen, während arteriovenöse Fehlbildungen und arteriovenöse Fisteln als Hochfluss-Läsionen eingestuft werden.

2.1.1.2.1 Staging zervikofazialer Lymphangiome

Das von De Serres et al. 1995 vorgeschlagene Stagingssystem unterteilt lymphatische Malformationen nach anatomischen Gesichtspunkten [12].

Hierbei konnten die Autoren zeigen, dass die Häufigkeit von Komplikationen, z.B. Infektionen, Rezidive, Atemwegobstruktionen, Intubation oder Tracheotomie und die Anzahl von notwendigen chirurgischen Interventionen mit zunehmendem Stadium korrelierend ansteigen.

Stage	Lokalisation	Komplikationsrate
I	unilateral infrahyoidal	17 %
II	unilateral suprahyoidal	18 %
III	unilateral infra- und suprahyoidal	67 %
IV	bilateral suprahyoidal	80 %
V	bilateral infra- und suprahyoidal	100 %

Tab. 1 - Stagingsystem zervikofazialer Lymphangiome nach De Serres et al. [12]

Dass anhand dieses Stagings eine prognostische Abschätzung über das Auftreten von Komplikationen erreicht werden kann, konnten Hamoir et al. 2001 in einer weiteren Studie bestätigen [13].

Erst 2006 haben Wittekindt et al. mit dem Cologne Disease Score ein neues Stagingsystem speziell für Kinder mit vaskulären Malformationen vorgestellt [14]. Hierbei werden klinische Gesichtspunkte wie Entstellungen, Dysphagie, Dysphonie, Dyspnoe und die Progression des Krankheitsgeschehens in die Bewertung miteinbezogen. Auch dieses neue Stagingsystem verspricht eine Prognose zum Outcome bei Kindern mit lymphatischen vaskulären Malformationen.

2.1.1.3 Hämangiome

Mit einer Inzidenz von 8-12% im ersten Lebensjahr sind Hämangiome die häufigsten Tumoren im Säuglings- und Kleinkindalter. Sie finden sich bei 22% aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1000g [15]. Das weibliche Geschlecht ist in einem Verhältnis von ca. 3:1 bevorzugt betroffen [2].

Hämangiome sind echte embryonale Tumoren mit Endothelproliferation und sekundärer Ausbildung von Gefäßlumina. Prädilektionsstellen sind der Kopf und der Nacken, rund 60% der Befunde sind hier zu finden, wobei Hämangiome am gesamten Integument auftreten können. Ca. 25% der übrigen Befunde verteilen sich auf den Rumpf und weitere ca. 15% auf die Extremitäten [12]. Bei den meisten Kindern findet sich lediglich ein Hämangiom, bei 15-20% der Patienten finden sich multiple Hautläsionen auch subkutan [16].

Hämangiome können bereits bei der Geburt vorhanden sein, treten am häufigsten jedoch in den ersten Lebenswochen auf. Hierbei finden sich postpartal Prodromalstadien, wie umschriebene Teleangiektasien, anämische, rötliche oder bläuliche Makulae, sowie Naevus flammeus-artige Hautveränderungen.

In der nachfolgenden meist 3-9 Monate andauernden Wachstumsphase proliferieren die Tumoren unterschiedlich rasch. Der Wachstumsverlauf eines Hämangioms ist nicht sicher voraussehbar und kann sowohl in einer Flächenausbreitung, in exophytischer oder endophytischer subkutaner Proliferation bestehen. Häufig finden sich Kombinationen aller drei Qualitäten.

Grundsätzlich ist eine fünf-phasige Abfolge von Wachstum, Stillstand und obligater Regression für diese Tumoren charakteristisch. Jedoch ist auch ein mehrphasiges Wachstumsverhalten mit schubweiser Regression bzw. Proliferation möglich. Ebenso kann an verschiedenen Stellen, sogar innerhalb eines singulären Tumors, eine Regression mit gleichzeitigem Aufschießen neuer Herde beobachtet werden. So finden sich foudroyante Verläufe mit Überschreiten von Organgrenzen, Destruktion von umliegendem Gewebe, sowie Lumenverlegung. Bei diesen Befunden kann eine Spontanregression häufig nicht abgewartet werden.

Histologisch finden sich in der Wachstumsphase vermehrt plumpe Endothelzellen und eine Erhöhung der Mastzellzahl. In der Reifephase präsentiert sich das Endothel flacher und die Gefäßlumina erscheinen größer. In diesem Stadium kann die Gefäßdilatation der drainierenden Venen innerhalb eines Hämangioms histologisch leicht mit dem Bild einer vaskulären Malformation verwechselt werden. In der Involutionsphase zeigen sich im histologischen Bild eine zunehmende interstitielle Fibrose, eine fettige Degeneration und eine normale Mastzellzahl.

Nach einer Phase des Wachstumsstillstands kommt es in der Regel ab dem 6. Lebensjahr in ca. 60-80% der Fälle zu einer Spontaninvolution der Hämangiome, häufig mit verbleibenden Residuen im Sinne von Teleangiektasien, gefältelten Hautatrophien und Hyper- oder Hypopigmentierungen des betroffenen Hautareals. Abhängig von der Ausdehnung des Ausgangsbefundes zum Zeitpunkt der Stillstandphase muss mit einer entsprechenden Schwere der Residuen gerechnet werden [17]. Bei kleineren Hämangiomen jedoch kann nicht selten eine vollständige Abheilung beobachtet werden.

Im Respirationstrakt gelegene Befunde können beim Patienten Stridor und lebensgefährliche Luftnot auslösen. Diese werden in der Literatur auch als eigene Krankheitsentität „Infantile subglottic Hemangioma“ beschrieben. Hierbei finden sich die Hämangiome zumeist im subglottischen Raum und zeigen in der Zeit vom 3. bis zum 9. Lebensmonat eine schnelle Größenzunahme. Eine „kontrolliert abwartende Strategie“,

wie sie von Werner et al. für die rein kutanen Befunde empfohlen wurde [18] kann im Falle von Atemwegshämangiomen nicht immer eingehalten werden. In der Regel findet sich eine Spontaninvolution zwar bereits nach Abschluss des 1. Lebensjahrs [19]. Bis dahin jedoch können intratracheal gelegene Hämangiome durch zunehmende Einengung bzw. bei kompletter Stenosierung des Atemwegslumens eine lebenslimitierende Gefährdung der jungen Patienten darstellen und fordern daher eine wiederholt durchgeführte Diagnostik und entsprechend frühzeitige Therapie [7].

2.1.1.3.1 PHACE Syndrom

Das Akronym PHACE(S) beschreibt einen neurokutanen Symptomenkomplex, der mehrere Fehlbildungen zusammenfasst.

P = Posterior Fossa	Strukturelle Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube (z.B. Hypoplasie des Kleinhirns, des Kleinhirnwurms (Dandy-Walker Syndrom))
H = Hemangioma	Faziale oder intrakorporale Hämangiome
A = Arterial anomaly	Vorliegen von Arteriellen Anomalien insbesondere im Bereich der gehirnversorgenden Gefäße
C = Cardiac problems	Vorliegen eines Herzvitiums oder einer Fehlbildung der großen Herzgefäße (z.B. Coarctatio aortae)
E = Eye problems	Vorliegen von Anomalien an den Augen

Liegt zusätzlich ein ventraler Entwicklungsdefekt wie ein gespaltenes Sternum und/oder eine supra-umbilikale Raphe vor, spricht man von einem PHACES Syndrom. Das Syndrom ist sehr selten, rund 200 Fälle finden sich in der aktuellen Literatur wieder [20]. Die Pathogenese ist noch unklar, aber wegen des hochsignifikanten Überwiegens des weiblichen Geschlechtes (2004 waren fast 90% der Literaturfälle Mädchen) wurde über eine X-chromosomale Vererbung mit Letalität im männlichen Geschlecht diskutiert [21]. Häufig finden sich auf Grund der mangelhaften Gefäßversorgung des Gehirns neurologische Komplikationen im Sinne einer Entwicklungsverzögerung oder Krampfanfälle. Eine kurative Therapie für das PHACE(S) Syndrom ist bislang nicht bekannt, bei Auftreten dieses Symptomenkomplexes ist eine multidisziplinäre

Zusammenarbeit von Ärzten der Fachrichtungen Kardiologie, Neurologie, Dermatologie, (Laser)chirurgie, Ophthalmologie und Pädiatrie notwendig. Neben der Stabilisierung des kardiologischen und neurologischen Status ist die Beherrschung der Hämangiome von besonderer Bedeutung.

2.1.2 Andere benigne Tumoren

2.1.2.1 Papillomatose

Papillome sind benigne Tumoren plattenepithelialer Differenzierung, welche mit einer Human-Papilloma-Virusinfektion assoziiert sind. Bislang sind 118 Typen des Human-Papilloma-Virus beschrieben. Einige Erreger (Typ 16, 18, 31, 33) finden sich gehäuft bei Auftreten eines Zervixkarzinoms, sie werden als „high-risk“ Virustypen bezeichnet. Zu den „low-risk“ Virustypen zählen Typ 6 und 11, sie sind Hauptverursacher von Feigwarzen (*condylomata accuminata*), können aber bei entsprechend langer Persistenz auch an anderen Körperregionen im Sinne eines Buschke-Löwenstein Tumors ebenfalls zu maligner Entartung führen, weshalb die Termini low risk und high risk nicht brauchbar sind.

Die virale Genese der Larynxpapillomatose wurde 1923 durch Ullmann [22] beschrieben. Als Übertragungsweg auf pädiatrische Patienten wird die vaginale Entbindung bei vorerkrankter Mutter angesehen. Beim Auftreten im Respirationstrakt verteilen sich die Papillome zumeist deszendierend im Larynx, häufig an den Stimmlippen. Zusätzlich kommt es auf Grund des lokalen Entzündungsreizes zu einer ödematösen Schwellung im Bereich des Larynx und dadurch zu einer Einengung des Luftwegs. Laryngotracheale Papillome treten üblicherweise im Alter von 1 bis 3 Jahren auf, können grundsätzlich aber in jedem Alter auftreten und den gesamten Respirationstrakt befallen. Die laryngotracheale Papillomatose ist die häufigste benigne epitheliale laryngeale Tumorart [23]. Die initialen Symptome sind Stridor und bei Befall der Stimmlippen Heiserkeit. Das Fortschreiten des Befundes bis hin zur Aphonie und Atemnot bestimmt die Dringlichkeit einer therapeutischen Intervention. Bislang ist keine kurative Therapie bekannt, außer der regelmäßigen Laserresektion zur Reduktion der Viruslast.

Die Diagnosestellung erfolgt endoskopisch durch Laryngo- oder Tracheobronchoskopie. Durch Anwendung einer endoskopisch gestützten Nd:YAG- und/oder CO₂-Lasertherapie können heutzutage laryngotracheale Papillome gut beherrscht werden,

auf Grund der erkrankungsspezifischen hohen Rezidivrate sind jedoch zumeist mehrere Sitzungen erforderlich [24]. Bei tracheotomierten Kindern besteht ein erhöhtes Risiko an einer trachealen Papillomatose zu erkranken. Die Inzidenz für diese Fälle wird zwischen 12 und 60% angegeben. Hier finden sich die Läsionen zumeist direkt im Bereich des Stomas. Boston et. al empfehlen bei trachealer Papillomatose im Tracheostomabereich eine frühzeitige Dekanülierung anzustreben [25].

2.1.2.2 Neurofibrome

Die Neurofibromatose ist eine polysymptomatische, neuroektodermale, autosomal dominant vererbte Systemerkrankung. Das Kardinalsymptom der Neurofibromatose Typ-I ist das Auftreten von bis zu mehreren tausend benignen, peripheren Nervenscheidentumoren, den sog. dermalen Neurofibromen. Weitere Charakteristika sind erkrankungstypische kutane Pigmentveränderungen, wie Café-au-lait Flecken, sommersproßartige Hyperpigmentierungen der nicht-lichtexponierten Haut, Veränderungen in der Iris (sog. Lisch-Knötchen) und des Sehnerven (Optikusgliome).

1882 gelang dem deutschen Pathologen Friedrich Daniel von Recklinghausen erstmals eine Zuordnung der vielen verschiedenen Symptome zu einem einheitlichen Krankheitsbild. Noch heute ist die Bezeichnung Morbus von Recklinghausen gebräuchlich. Es werden heute 2 Hauptgruppen unterschieden, die Neurofibromatose Typ I und Typ II, wobei die die Neurofibromatose Typ I (NF1) mit einer Inzidenz von 1:3.500 – 4.000 die häufigere ist (über 90% der Fälle).

Bezeichnung	Neurofibromatose Typ 1	Neurofibromatose Typ 2
Häufigkeit	1:3500-4000	1:40000
Vererbung	Autosomal-dominant, 50% Neumutationen	Autosomal-dominant, 50% Neumutationen
Tumoren	Neurofibrome, plexiforme Neurofibrome (MPNST), Gliome, Myeloische Leukämie, Phäochromozytome	Schwannome, Gliome, Akustikusneurinome, Ependymome, Meningeome
Nichttumoröse Manifestation	Café-au-lait Flecken, Skelettale Dysplasien, Vaskuläre Stenosen, Lernstörungen	Posteriore subkapsuläre Katarakt
Genlokus	Chromosom 17	Chromosom 22
Genprodukt	Neurofibromin (GAP-Protein)	Merin/Schwannomin (zytoskelettales Protein)

Tab. 2 - Merkmale der Neurofibromatose Typ I und Typ II nach B. Korf [26]

Histologisch und klinisch lassen sich Neurofibrome in 3 große Gruppen aufteilen, wobei die dermalen Neurofibrome die häufigste Erscheinungsform darstellen.

	Dermale Neurofibrome	Subcutane Neurofibrome	Plexiforme Neurofibrome
Lokalisation	Dermis, nicht mit großen Nerven assoziiert	Subkutan, Hautnerven assoziiert	Subkutan, visceral, mit einem großen Nervenplexus assoziiert.
Anzahl	Multipel	multipel	Einzel
Auftreten	Pubertät	Pubertät	meist präpubertär
Maligne Entartung	Keine	selten MPNST	5% MPNST
Reg. Hypertrophie	Keine	selten	Häufig
Hyperpigmentierung	Keine	häufig	häufig

Tab. 3 – Charakteristische Eigenschaften dermalen und plexiformer Neurofibrome [27]

Maligne Entartungen finden sich insbesondere im Bereich plexiformer Neurofibrome, am häufigsten treten maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST) auf. Weiterhin besteht ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von Astrozytomen, Phäochromozytomen oder einer Leukämie. Manifestieren sich plexiforme Neurofibrome im Atemwegsbereich, können bei entsprechender Größe oder verdrängendem Wachstum funktionelle Atemwegsstenosen entstehen, die einer entsprechenden Therapie zugeführt werden müssen.

2.1.2.3 Weitere seltene benigne Tumorarten

Das Mukusdrüsenadenom entwickelt sich aus Zellen der submukösen Drüsen der Trachea und der großen Bronchien und kann ebenso wie das pulmonale Hämangioendotheliom, der inflammatorische myofibroblastische Tumor und das Schwannom eine atemwegsrelevante Stenose auslösen. Diese Tumorarten sind extrem selten und sollen der Vollständigkeit halber hier mit erwähnt werden.

2.1.3 Maligne Tumoren

2.1.3.1 Bronchialkarzinom

Mit einer Inzidenz von 70,1/100.000 bei den Männern ist das Bronchialkarzinom weltweit der häufigste maligne Tumor des Mannes und mit einer Inzidenz von 21/100.000 der dritthäufigste maligne Tumor bei den Frauen [28]. 2002 wurde die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland bei den Männern mit etwa 32.500 und bei den Frauen mit etwa 12.450 angegeben. [29]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt

sowohl für Männern und Frauen bei etwa 68 Jahren und entspricht somit dem durchschnittlichen Erkrankungsalter für alle Krebsarten insgesamt. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate ist für beide Geschlechter ähnlich mit etwa 12% bei den Männern und 14% bei den Frauen [29].

95 Prozent aller Patienten mit einem Bronchialkarzinom sind Raucher, 1956 belegten Doll et al. mit der British Doctors Study den Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Bronchialkarzinoms und dem Rauchen [30]. Bei Männern findet sich statistisch gesehen dreimal häufiger ein Bronchialkarzinom, wobei es, wahrscheinlich aufgrund einer Änderung der Rauchgewohnheiten bei Frauen und Männern, immer mehr zu einer Angleichung kommt.

Eine regional hohe Radonbelastung in Wohnhäusern oder bei der Arbeit ist die zweithäufigste Ursache für ein Bronchialkarzinom, was 7% aller Lungenkrebstodesfälle ausmacht [31]. Das Plattenepithelkarzinom wird am häufigsten bei Männern beobachtet und steht in enger Assoziation mit dem Genuss von Tabakwaren. Bei Frauen und männlichen Nichtraucherern ist das Adenokarzinom der häufigste Typ [28].

Die genaue Feindiagnostik eines Bronchialkarzinoms ist von besonderer Bedeutung, da sich hieraus die Stadieneinteilung, anhand derer eine stadiengerechte Therapie geplant und durchgeführt werden kann, ergibt.

Neben der Operabilität des Tumors muss die allgemeine Operabilität des Patienten berücksichtigt werden. Stadiengerecht wird eine multimodale Therapie geplant, welche das enge Zusammenarbeiten von Thoraxchirurgen, Pulmonologen, Onkologen und Strahlentherapeuten erfordert. Ziel der kurativen Behandlung ist die Verlängerung der 2 und 3 Jahresüberlebensrate bei guter Lebensqualität. Die therapeutischen Möglichkeiten umfassen alleine oder in Kombination:

- Chirurgische Therapie (je nach Befund Lob- oder Pneumonektomie mit ipsilateraler Lymphadenektomie)
- Radiochemotherapie (adjuvant und neoadjuvant)
- Strahlentherapie (prä- oder postoperativ)
- Palliative Radiatio / Chemotherapie
- Palliative Tumorrekanalisationsverfahren: Stenteinlage, Laserrekanalisation (auch in Kombination mit photodynamischer Therapie)

Wie bei den kurativen Therapieansätzen ist auch in der palliativen Therapie des Bronchialkarzinoms ein multimodales Vorgehen angezeigt.

2.1.3.2 Larynxkarzinom

Am Larynxkarzinom erkranken vorwiegend Männer im Alter zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, wobei statistisch gesehen 10-mal mehr Männer als Frauen betroffen sind. Wie auch beim Bronchialkarzinom wird der inhalative Genuss von Tabakwaren in Kombination mit Alkoholkonsum mit dem Kehlkopfkrebs in Zusammenhang gebracht.

Wird das Larynxkarzinom frühzeitig erkannt, sind heutzutage 90% der Befunde ohne Laryngektomie heilbar. In diesen Fällen kann eine chirurgische Resektion des Tumors oder alleinige Radiatio erfolgreich sein. Bei frühen Befunden eines Stimmlippenkarzinoms konnte sich die transorale Laserresektion als Standardtherapie durchsetzen. Bei fortgeschrittenen Befunden hat sich eine multimodale Therapie mittels Resektion und anschließender Cisplatin basierter Chemotherapie gefolgt von einer Strahlenbehandlung etablieren können [32].

Postoperative laryngotracheale Stenosen finden sich gehäuft bei den zumeist tracheotomierten Patienten.

2.1.3.3 Maligne Tumoren des Oropharyngealtrakts

Dies sind die Malignome der Lippe, der Zunge, des Mundbodens, des Gaumens, der Speicheldrüsen und des Rachens. Die geschätzte Zahl der Neuerkrankungen liegt nach dem Deutschen Krebsregister bei den Männern mit ca. 7.800 pro Jahr fast dreimal so hoch wie bei den Frauen (2.600). Zu den Hauptrisikofaktoren zählen Tabak- und Alkoholkonsum. Bei Größenzunahme und infiltrativem oder verdrängendem Wachstum können diese Tumoren, abgesehen von der erkrankungsspezifischen Malignität auch durch Lumenverlegung eine lebenslimitierende Atemwegsbehinderung darstellen.

Plattenepithelkarzinome des Pharyngealtrakts haben trotz multimodaler Therapie mittels chirurgischer Resektion und postoperativer Radiatio eine schlechte Prognose. Die 5-Jahresüberlebensrate nach operativer Versorgung liegt zwischen 27% und 61% [33]. Das Outcome hängt hierbei signifikant vom Lymphknotenstatus ab [34]. Aus diesem Grunde wird heutzutage der operativen Versorgung unter funktionellen Aspekten (bei ähnlichem Outcome) gegenüber einer radikalen Tumor Chirurgie der

Vorzug gegeben. Die klassische offene Pharyngo/-laryngektomie fordert die temporäre Anlage eines Tracheostomas und zumeist für mehrere Wochen Sondenernährung.

Kutter et al. berichteten 2007 über die erfolgreiche endoskopisch gestützte CO₂-Laserresektion von pharyngealen und pharyngolaryngealen Plattenepithelkarzinomen bei 55 Patienten. In der Follow-up Studie nach 2 Jahren zeigten sich als häufigste Komplikation (n=7) rezidivierende Aspirationspneumonien und als zweithäufigste (n=3) das Auftreten von tracheotomiepflichtigen Laryngotrachealstenosen [35].

2.1.4 Postinterventionelle Atemwegsstenosen

Die Ausbildung von sekundären Atemwegsstenosen nach operativen Eingriffen ist in der Literatur seit über 100 Jahren beschrieben. Ursächlich kommen 3 Gruppen in Betracht. Zum einen finden sich postoperative Atemwegsstenosen, die sich nach einer Operation unmittelbar im Atemwegsbereich ausgebildet haben. Weiterhin finden sich Atemwegsstenosen, die sich postinterventionell entweder nach Tracheostomaanlage oder nach endotrachealer (Langzeit-)intubation ausgebildet haben. In der Literatur wurden über viele Jahre postintubatorische und Posttracheotomiestenosen zusammen behandelt. In neueren Studien jedoch werden diese explizit differenziert, da sie in Ihrer Ätiologie als auch in Pathogenese und Morphologie Unterschiede aufweisen. So empfehlen Zias et al. in ihrem Review von 2008, postintubatorische und Posttracheotomiestenosen als jeweils eigene Krankheitsentitäten aufzufassen [36].

Heute wird die Inzidenz von funktionell wirksamen postintubatorischen und Posttracheotomiestenosen auf 4,9 / 1.000.000 geschätzt [37].

2.1.4.1 Postintubatorische Atemwegsstenosen

Die Technik der endotrachealen Intubation hielt 1880 Einzug in die Medizin. William McEwen beschrieb zu diesem Zeitpunkt erstmals diese heute vielfach angewandte Form der Anästhesie [38]. Bereits seit diesem Zeitpunkt finden sich in der Literatur erste Fälle von postintubatorischen Atemwegsstenosen, welche sich damals schon gehäuft nach Langzeitbeatmungen ausgebildet haben [37]. Diese können grundsätzlich im gesamten Atemwegsbereich auftreten, finden sich jedoch in rund einem Drittel der Fälle gehäuft auf Höhe des Block-Ballons des Endotrachealtubus [39]. Als Ursache für die Entstehung postintubatorischer Atemwegsstenosen wird die durch den Ballondruck bedingte lokale Ischämie im Bereich der Trachealwand genannt. Die so entstandene

Verletzung heilt meist innerhalb von 3 bis 6 Wochen unter Fibrosierung des Gewebes ab [40]. Morphologisch imponieren diese Stenosen meist als kurzstreckige membranartige Stenosen.

2.1.4.2 Postoperative Atemwegsstenosen

Seit den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden angeborene laryngotracheale Stenosen mit Deformierung oder Missbildung des Knorpelskeletts mittels Laminotomie operativ versorgt. Die anterior gespaltenen Teile des Larynxskeletts wurden mit Stents in ihrer Position gehalten, bis sich eine Narbenplatte ausgebildet hatte, die die Atemwege fixiert.

Die operative Versorgung erfuhr mit der Einführung der trachealen Rekonstruktion durch Cotton [41] eine entscheidende Weiterentwicklung. Hierbei werden zurechtgeschnittene Rippenknorpelstücke anterior zwischen den gespaltenen Ring- und Schildknorpel und die oberen Trachealringe implantiert. Bei hochgradigen Veränderungen des Ringknorpels ist weiterhin die posteriore Spaltung und Implantation eines zusätzlichen Rippenknorpelstücks möglich. Dieses Verfahren ergibt bei begrenztem operativem Aufwand im Allgemeinen sehr gute Ergebnisse, führt jedoch insbesondere bei höhergradigen Stenosen durch verstärkte Granulationsgewebebildung häufig zu Rezidiven und Restenosierungen [42]. Seit der Verwendung von resorbierbarem Nahtmaterial (Vicryl® Polyglactin) sank die Inzidenzrate dieser Komplikation von 23,6% auf 1,6% [39].

Diese sekundären granulomartigen Stenosen können kurz- oder längerstreckig imponieren und sind mit einer hohen Rezidivrate behaftet. 2002 berichteten Wright et al. über 15 Restenosierungen nach einer operativen Versorgung der Trachea bei 116 Kindern (12,9%) [43]. Insbesondere nach trachealen Resektionen ist bei Stenoserezidiven eine erneute Resektion oft aufgrund der fehlenden Trachealänge nicht möglich. So sind Resektionen von über 30% der Trachea mit einer erhöhten Therapieversagerrate behaftet [43]. Diese Fälle fordern häufig eine intraluminale Heransgehensweise mit Stenosenresektion, -dilatation oder -stenting.

2.1.4.3 Atemwegsstenosen nach Tracheotomie

Die Tracheotomie gehört zu den ältesten beschriebenen chirurgischen Eingriffen überhaupt. Nach Pahor [44] finden sich auf alten Tafeln aus der Zeit um 3000 v.Chr.

Beschreibungen, die durchaus eine Tracheotomie darstellen könnten. In der Neuzeit war es Wilhelm Braun, der 1844 die erste erfolgreiche Tracheotomie bei Diphtherie in Greifswald durchgeführt hatte. Neben Sofortkomplikationen wie Blutung, Verletzungen mediastinaler Strukturen, dem Auftreten eines Hautemphysems und Pneumothorax zählt das Auftreten einer postinterventionellen Atemwegsstenose zu den Spätkomplikationen der Tracheotomie.

Zum einen wird für die Entstehung einer Posttracheotomiestenose eine abnormale Wundheilung mit der Bildung von überschüssendem Granulationsgewebe im Bereich der Stomastelle und zum anderen Drucknekrosen durch die Trachealkanüle und Granulombildungen über Trachealknorpelfrakturen genannt [39]. Morphologisch imponieren diese Stenosen im Vergleich zu den membranartigen Postintubationsstenosen eher granulomartig und können sich von der Ursprungsstelle ausgehend auch längerstreckig ausbilden.

2.1.4.3.1 Tracheotomierte Kinder

Die Anlage eines Tracheostomas bei Kindern, insbesondere bei Neugeborenen geht mit einer 2-3 fach höheren Morbidität und Mortalität als bei Erwachsenen einher. In den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts lag die Mortalität bei 24% [45], 2006 wurde die Mortalität tracheotomierter Kinder mit 12% angegeben. Trotzdem steigt die Zahl der tracheotomierten Kinder im ersten Lebensjahr, da auf Grund des medizinischen Fortschritts mehr und mehr Frühgeborene überleben, die eine Langzeitbeatmung benötigen. Insbesondere angeborene Fehlbildungen mit Verlegung der Atemwege wie das Pierre Robin Syndrom und subglottische Stenosen sind die Hauptindikationen für die Anlage eines Tracheostomas im Kindesalter [46]. Als Frühkomplikationen werden Blutung, Infektion, Pneumothorax, -mediastinum, accidentelle Kanülendislokationen, Trachealrupturen und das Auftreten von tracheoösophagealen Fisteln genannt [47]. Spätkomplikationen sind durch Granulationsgewebe bedingte Trachealstenosen insbesondere im Bereich des Stomas, tracheokutane Fisteln, Stimmlippenlähmungen und ebenso Blutung, Infektion, Pneumothorax sowie Tracheomalazie. Wetmore et al. sahen in einer Langzeitstudie bei 152 von 373 tracheotomierten Kindern (41%) granulationsbedingte Trachealstenosen. In 19.6% der Fälle kam es zum Auftreten von tracheokutanen Fisteln und in 14,7% zu Infektionen [48].

2.1.4.3.2 Tracheotomierte Erwachsene

Die Indikationen der ersten neuzeitlich beschriebenen Tracheotomien waren obstruierende Infekte der oberen Luftwege. Heutzutage wird die Hauptindikation neben Notfalltracheotomien in der Langzeitbeatmung von schwerkranken Patienten und postoperativen Nachbeatmung gesehen. Da bei einer Tracheostomaanlage die Inzidenz einer granulatiionsbedingten Atemwegsstenose sehr hoch ist, wurde sie bereits 1985 von Myers „mehr als Konsequenz denn als Komplikation“ einer Tracheotomie beschrieben [49]. Sie wird in der Literatur von 0,6 – 21% [50] angegeben. Die Hauptursache für das Auftreten einer Trachealstenose an einem Tracheostoma wird nach Grillo et al. in der Verwendung zu großer Trachealkanülen, welche die Trachealschleimhaut gegen die Knorpelspangen drücken, gesehen [39]. Wie auch bei den Kindern ist die häufigste Spätkomplikation eine Restenosierung durch Granulombildung.

In einer 2006 veröffentlichten Langzeit-Studie (12 Jahre) konnten Kim et al. bei 249 von 2208 tracheotomierten Patienten (11,2%) das Auftreten einer laryngotrachealen Stenose aufzeigen. Sowohl die operativen Ergebnisse von HNO-Ärzten, die Ergebnisse von Ärzten anderer Fachrichtungen und die unterschiedlichen Techniken einer Tracheostomaanlage wurden in diese Untersuchung miteinbezogen und ausgewertet. Anhand ihrer Beobachtungen bezüglich Dauer, Lokalisation der Tracheotomie und Outcome der Patienten empfehlen die Autoren, ein Tracheostoma wenn möglich nicht länger als 20 Tage aufrecht zu erhalten [51]. Weiterhin zeigte sich, dass die Wiederverschlussrate am höchsten war, wenn das Tracheostoma zwischen dem 3. und 4. Trachealring angelegt wurde.

2.1.5 Funktionelle Atemwegsstenosen

Funktionelle Atemwegsstenosen, sind Stenosen, die hinsichtlich Ihrer Morphologie, Lokalisation und Ätiologie keine typischen Stenosenmerkmale aufweisen, jedoch eine funktionell wirksame Atemwegsbehinderung verursachen können.

2.1.5.1 Tracheoösophageale Fisteln

Die Inzidenz angeborener tracheoösophagealer Fisteln und Ösophagusatresien wird in der Literatur mit 1 auf 2.000 – 4.500 Geburten angegeben [52]. Die kleinen Patienten fallen in der Regel durch postprandiales Husten, Apnoe und Zyanose auf. Die

Diagnostik erfolgt entweder endoskopisch oder radiologisch mit Röntgenkontrastmittelapplikation.

Waren früher die offene operative Versorgung die Regel, so sind seit den Achtzigerjahren des letzten Jahrhunderts mehr und mehr endoskopische Techniken in der Therapie tracheoösophagealer Fisteln entwickelt worden. Diese beinhalten zum einen die Fistelobliteration mittels Diathermie, zum anderen die Verklebung des Fistelgangs mittels Histoacryl oder Fibrin.

2.1.5.2 Mukozele

Bei einer Mukozele handelt es sich um eine durch Sekretretention bedingte Ansammlung von Schleim in einem präformierten Hohlraum. Üblicherweise finden sich mit Erweiterung und Verdünnung der knöchernen Wände einhergehende Mukozelen im Bereich der Nasennebenhöhlen. Zumeist sind diese durch Verletzung oder Verlegung des Ausführungsgangs entstanden. Auch in anderen Körperregionen können Mukozelen vorkommen. So bildet eine Verlegung des Tränenausgangskanals eine Retentionszyste, die als Dakryozele bezeichnet wird.

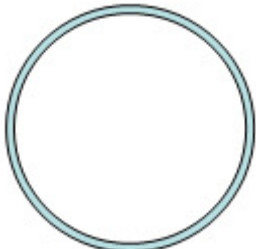
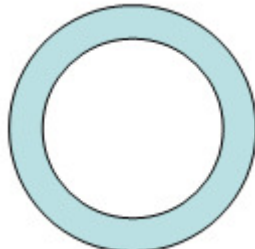
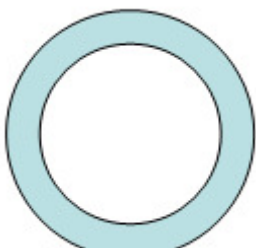
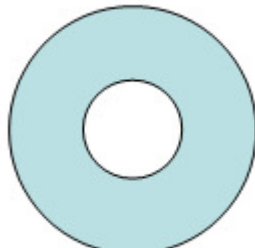
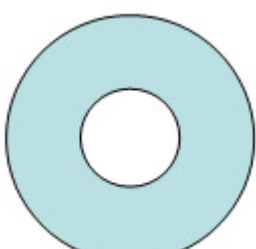
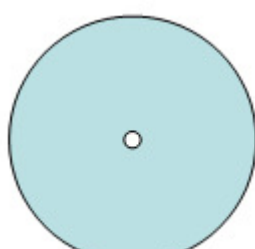
Im Bereich des unteren Respirationstrakts treten Mukozelen im subglottischen Bereich auf und sind extrem selten. So finden sich in der Literatur nur vereinzelt Beschreibungen von Atemwegsbehinderungen verursachenden trachealen Mukozelen, denen zumeist eine Infektion der oberen Atemwege vorausgeht [53].

2.2 Morphologie und Klassifikationen laryngotrachealer Stenosen

Laryngotracheale Stenosen können zum einen hinsichtlich ihrer Lage klassifiziert werden. So finden sich supraglottische, glottische, subglottische und tracheal lokalisierte Atemwegsstenosen. Eine weitere Einteilung ergibt sich aus der Morphologie, so finden sich einerseits subglottisch gelegene kurzstreckige zumeist konzentrische sogenannte Lochblendenstenosen, die ähnlich einem Trachealsegel membranartig das Atemwegslumen einengen. Längerstreckige Stenosen, die sich zumeist über eine Strecke von ca. 2 - 3 cm erstrecken, treten gehäuft bei extraluminärer Kompression, z.B. durch einen Tumor oder einen doppelten Aortenbogen, wie auch bei einer Tracheomalazie auf. Nach Abheilung imponieren diese Stenosen häufig sanduhrförmig. Diese Formen können ebenso in Kombination als sogenannte Doppel- oder Mehrfachstenosen auftreten.

2.2.1 Klassifikation subglottischer Stenosen nach Cotton/Myer

Die 1994 von Cotton und Myer [8] vorgeschlagene Einteilung differenziert laryngotracheale Stenosen nach dem verbliebenen trachealen Restlumen. Hierbei wird der Außendurchmesser eines endotrachealen Tubus, der gerade noch die Stenose passiert mit dem Außendurchmesser eines Tubus verglichen, der bei einem altersentsprechenden gesunden Patienten Verwendung finden würde und wie nachfolgend kategorisiert:

		von	bis
Grad I	Laryngotracheale Stenose <50% eines altersentsprechenden Normalbefundes		
		Keine Obstruktion	50% Obstruktion
Grad II	Laryngotracheale Stenose >51% bis 70% eines altersentsprechenden Normalbefundes		
		51% Obstruktion	70% Obstruktion
Grad III	Laryngotracheale Stenose >71% bis 99% eines altersentsprechenden Normalbefundes		
		71% Obstruktion	99% Obstruktion
Grad IV	Kein Lumen erkennbar (komplette Obstruktion, keine Tubuspassage möglich)		

Tab. 4 - Klassifikation laryngotrachealer Stenosen nach Cotton/Myer [8]

Anhand dieses Klassifikationssystems kann eine gewisse prognostische Einschätzung vorgenommen werden, so haben erst- und zweitgradige Stenosen im Allgemeinen ein besseres Outcome als Stenosen von Grad III und IV.

Die Konfiguration der Stenose und mögliche dynamische Anteile werden bei dieser Klassifikation ausser Acht gelassen, daher beschränken die Autoren die Anwendung ihres Graduierungssystems auf feste, ausgewachsene subglottische Stenosen. Alle anderen Stenostypen, wie z. B. die Laryngo- oder Tracheomalazie und alle Arten von Trachealstenosen sind explizit ausgeschlossen.

2.2.2 Symptome

Grundsätzlich gehen funktionell wirksame Atemwegsstenosen mit Obstruktionssymptomen einher. Heiserkeit, Stridor, Dyspnoe, Tachypnoe und Orthopnoe sind die Hauptsymptome, wenn auch nicht immer vollständig ausgeprägt. Aufgrund der behinderten Ausatmung kommt es zu einer abdominellen Überblähung und bei Expiration zur Zuhilfenahme der Bauchpresse.

In der Funktionsdiagnostik finden sich ein verlängertes Expirium und eine erhöhte Resistance. Nicht selten wird eine Abhängigkeit der Symptomatik von der Nahrungsaufnahme gesehen. Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern findet sich häufig eine Trinkschwäche.

Je nach Lokalisation der Stenose kann sowohl ein inspiratorischer als auch ein expiratorischer Stridor oder eine Kombination aus beidem vorliegen, wobei dieser nicht zwingend vorhanden sein muss. So findet sich bei sanduhrförmigen Atemwegsverengungen nur selten ein pathologischer Stridor. Aufgrund der Form dieser Stenose kommt es seltener zu Verwirbelungen des Luftstroms, die für ein entsprechendes Atemgeräusch Voraussetzung wären.

Je nach Ätiologie der Stenose sind unterschiedliche Verfahren zur Diagnosesicherung erforderlich. Sie erfolgt durch klinische Untersuchung, endoskopische und radiologische Verfahren (Röntgen, CT, MRT) sowie Sonografie.

2.3 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Seit dem letzten Jahrzehnt des 20. Jahrhunderts hat sich die endoskopisch gestützte Lasertherapie von respiratorischen Hämangiomen und vaskulären Malformationen weiterentwickelt und inzwischen einen festen Platz neben den konventionellen offenen Verfahren eingenommen. Die kontinuierliche Fortentwicklung dieser Technik erlaubt heute die Ausweitung des Indikationsspektrums auf Malignome, viral- und granulombedingte Atemwegsstenosen. Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick über inzwischen etablierte und neu eingeführte Therapieoptionen in der endoskopischen Laserbehandlung von Atemwegsstenosen aufzeigen und weitere folgende Fragestellungen beantworten:

- Bietet die endoskopische Lasertherapie eine sichere Option bei Atemwegsstenosen und inwiefern ist diese möglicherweise konventionellen offenen chirurgischen Verfahren überlegen?
- Konnte durch die Anwendung von laserchirurgischen Eingriffen bei Patienten mit Stenosen im oberen und unteren Respirationstrakt die Anlage eines Tracheostoma verhindert werden?
- Konnte ein zuvor bestehendes Tracheostoma verschlossen werden?

3 Material und Methoden

3.1 Laser

Schon in antiken Kulturen wurde Licht als Therapeutikum eingesetzt. Bereits im alten Ägypten, Indien und China wurde Licht eingesetzt, um Hauterkrankungen wie Psoriasis, Vitiligo, Rachitis und Krebs zu behandeln [54].

Zur Geschichte des Lasers – ein Exkurs

Bereits 1916 postulierte Albert Einstein, dass neben Absorption und spontaner Emission noch eine dritte Wechselwirkung zwischen Photonen und Materie auftreten kann. Dieser Effekt, die so genannte stimulierte Emission sei dadurch charakterisiert, dass sie Strahlung im Mikrowellenbereich erzeugt. 1928 gelang Rudolf Ladenburg und Hans Kopfermann am Kaiser-Wilhelm-Institut für Physikalische Chemie in Berlin-Dahlem der Nachweis der induzierten Emission [55]. In einem mit Neon gefüllten Rohr konnte bei hohen Stromstärken in einer elektrischen Entladung induzierte Emission erzeugt werden. Die Überlegungen und Berechnungen Einsteins fanden sich Jahre später im so genannten Maser wieder, wobei Maser für Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation (Mikrowellenverstärkung durch stimulierte Strahlungsemission) steht. 1954 erst wurde der erste Maser von Townes an der Columbia Universität in New York entwickelt. Durch den Einsatz von Radioteleskopen konnten Objekte im Kosmos erfasst werden, die natürliche Maserstrahlung aussenden. Der erste (natürliche) kosmische Maser wurde 1965 im Orionnebel entdeckt.

Unabhängig voneinander entwickelten Gould wie auch Schawlow und Townes Ende der fünfziger Jahre des letzten Jahrhunderts aus dieser Idee eine Anordnung die durch stimulierte Emission Licht erzeugen konnte. Gould war es, der 1957 den Begriff „Laser“ als Akronym für Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (Lichtverstärkung durch Stimulierte Strahlungsemission) geprägt hatte. Er beschreibt, wie durch den Vorgang der stimulierten Emission (synonym: induzierten Emission) ein Lichtstrahl erzeugt wird.

1960 wurde auf diesen Grundlagen das erste Lasergerät von Theodore Harold Maiman und Nikolai Gennadijewitsch Bassow entwickelt, ein Rubin Feststofflaser. Weitere Entwicklungen auf dem Gebiet der Quantenelektronik folgten und Laser wurden bereits in den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts in Industrie und Wissenschaft eingesetzt. Ungeklärt blieb bis dahin die Frage nach dem ursprünglichen Erfinder. 1960 hatten Schawlow und Townes ein erstes Patent vom US Court of Customs & Patent Appeals erhalten. Ein bereits zuvor eingereichter Patentantrag von Gould wurde Jahre später (1966) abgelehnt. Gould jedoch beanspruchte die Erfindung für sich und kämpfte sowohl in Amerika als auch international für sein Recht. Seine aus den fünfziger Jahren stammenden, in einem Notizbuch festgehaltenen, Aufzeichnungen sollten ihm dabei helfen. 1973 wurde das oben beschriebene, an Schawlow und Townes vergebene Patent zurückgezogen, da der dem Laser zugrunde liegende Prozess nicht akkurat beschrieben worden war. Gould sah seine Chance und zog erneut vor Gericht. Nach jahrelangen patentrechtlichen Verhandlungen wurde schlussendlich 1988 das Patent für das erste Lasergerät Gordon Gould zugesprochen.

Prinzip des Lasers

Licht kann nach der Quantentheorie sowohl als elektromagnetische Welle, als auch als Teilchenstrahlung, den Photonen, betrachtet werden. Elektronen liegen nur in diskreten Energiezuständen, zum einen dem stabilen energieärmeren Grundzustand und zum anderen einem energiereicheren so genannten angereicherten Zustand vor. Im Grundzustand können Elektronen Energie absorbieren und gehen bei diesem Vorgang in den angereicherten Zustand über. Hierbei springen die Elektronen auf eine höhere Umlaufbahn und ein höheres Energieniveau. Nach kurzer Zeit (ca. 10^{-8} s) geben diese angereicherten Elektronen ihre Energie spontan in Form eines Photons wieder ab und fallen in den Grundzustand zurück. Das abgegebene Photon wird als Licht wahrgenommen, dieser Vorgang wird als spontane Emission bezeichnet.

Im Gegensatz dazu wird bei der so genannten stimulierten Emission dieser Vorgang durch Zufuhr von Pumpenergie (z.B. optischem Licht, elektrischem Strom, chemischer Energie etc.) provoziert. Wird ein angeregtes Atom von einem Photon mit exakt derselben Energie getroffen, wie der Unterschied zwischen Grund- und angereichertem Zustand ist, so wird der Rückfall in den Grundzustand beschleunigt. In diesem Fall bleibt das induzierende Originalphoton bestehen und ein zweites identisches Photon wird bei dem Rückfall des Atoms in den Grundzustand erzeugt. Dieser Vorgang wird als

induzierte Emission bezeichnet. Beide Photonen haben dieselbe Energie und werden in dieselbe Richtung emittiert. Diese Phänomene sind Voraussetzung für die Existenz des Lasers [56]. Die beiden Photonen können den Vorgang mit anderen Elektronen fortsetzen, so dass daraus eine Photonenwolke entsteht.

Wird dieser 3- oder 4- stufige Prozess in einem Zylinder (Laserröhre, sog. Cavity) gestartet, wobei sich auf einer Seite des Zylinders ein Spiegel befindet und auf der anderen Seite ein halb durchlässiger Spiegel, wird der Lichtstrahl solange zwischen diesen beiden Spiegeln hin und her laufen und sich durch Rückkopplung selbst an seiner Resonanzfrequenz verstärken. Es werden mehr und mehr Photonen stimuliert, bis diese genug Energie besitzen, um den halb durchlässigen Spiegel zu passieren, um dann in einem Lichtstrahl (Laserlicht) aus dem Zylinder hervorzutreten.

Der Laserstrahl ist aufgrund der Mehrfachreflektion zwischen den Spiegeln kollimiert (parallel), da alle Photonen die gleiche Energie haben, monochrom und, da sich in der Laser Cavity eine stehende Welle ausgebildet hat, kohärent. Die Photonen eines Laserstrahls zeichnen sich durch gleiche Frequenz, Phase und Schwingungsrichtung (kohärente Strahlung) aus. Ausschließlich mit einem Laser sind diese drei Qualitäten in Kombination zu erreichen. Laserlicht kann im für den Menschen sichtbaren, wie auch im nicht sichtbaren Spektralbereich liegen.

Um eine biologische Wirkung im Gewebe zu erreichen, muss die Laserstrahlung von den Gewebekomponenten absorbiert und dabei in andere Energieformen umgewandelt werden. Beim Gewebeeintritt kommt es zunächst zu einer Streuung an Zellen und Zellbestandteilen und schließlich zu einer Absorption. Die Absorption im Gewebe ist ebenso wie die Streuung wellenlängenabhängig. Die Streuung ist bei kurzen Wellenlängen am größten und nimmt mit zunehmender Wellenlänge ab.

Die erzielbaren Gewebewirkungen sind Disruption, Ablation, Vaporisation, Koagulation oder photochemische Reaktionen. Je nach Wellenlänge, Leistung und Dauer des Einzelpulses, der Wiederholrate und dem Fleckdurchmesser lassen sich diese Gewebewirkungen mit dem Laser erzielen.

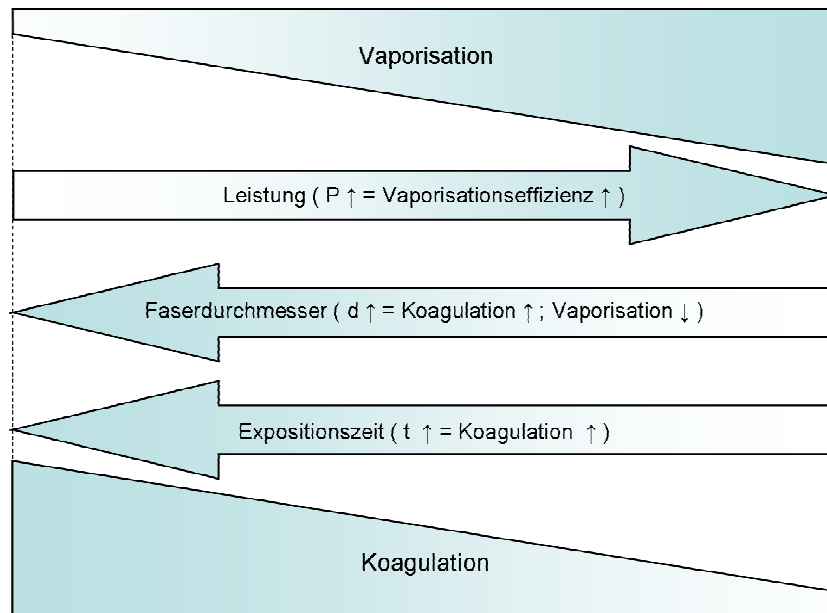


Abb. 3 - Abhängigkeit der Koagulation und Vaporisation von Leistung, Faserdurchmesser und Expositionszeit (modifiziert nach [57])

Die Eindringtiefe wird ebenso durch die Applikationsart, durch die Eigenschaften des Lasers, wie auch durch spezifische Gewebereaktionen und Umgebungsreaktionen beeinflusst.

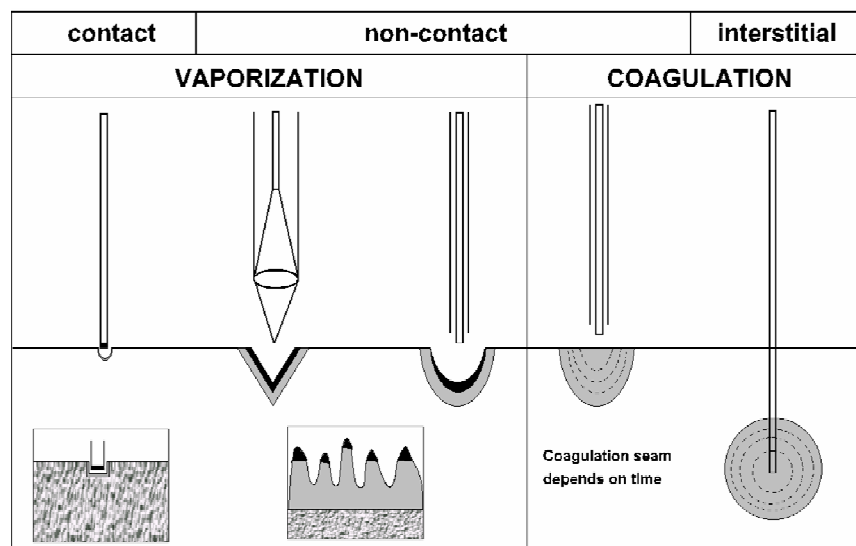


Abb. 4 – Möglichkeiten der Laserapplikation (modifiziert nach [57])

3.1.1 Nd:YAG-Laser

Bei Festkörperlasern wird ein Trägerkristall mit Ionen eines fremden Stoffes dotiert. Wobei dotieren (v. lat. *dotare* „ausstatten“) den Vorgang des Einbringens von Fremdatomen in ein anderes Grundmaterial beschreibt. Die Ionen sind in diesem Fall das optisch aktive Material, das Trägermaterial hat, wenn überhaupt, nur einen geringen Einfluss auf die Wellenlänge des emittierten Laserlichts.

Der Nd:YAG-Laser ist ein Festkörperlaser mit einem Kristall aus Yttrium-Aluminium-Granat (YAG), bei dem die Yttriumionen zum Teil durch Neodym, einem seltenen Erdalkalimetall, ersetzt werden. Festkörperlaser werden mit Licht optisch gepumpt. Das Lichtspektrum des Nd:YAG-Laser liegt im nahen infraroten Wellenlängenbereich (1064nm) und wird deutlich stärker im Blut als im umliegenden Gewebe absorbiert. Eine spezifische Absorption an Hämoglobin ist nicht vorhanden, vielmehr tritt eine starke Streuung an zellulären Bestandteilen auf, die zu einer vermehrten Absorption im Blut führt. In normalen Geweben besitzt der Nd:YAG-Laser von allen Lasersystemen die größte spezifische Eindringtiefe, die gewebeabhängig zwischen 3 und 10 mm betragen kann.

Die Gewebewirkung kann Vaporisation und Schneiden umfassen, bei wenig Energie kann man damit das Gewebe koagulieren und auf diese Weise zusammenschrumpfen lassen [58].

3.1.1.1 Nd:YAG-Lasertherapie von Hämangiomen im Respirationstrakt

Seit der Erstbeschreibung infantiler Hämangiome im Respirationstrakt durch Phillips und Ruh [59] sind mannigfaltige Therapiemöglichkeiten mit unterschiedlichstem Outcome entwickelt worden. 1980 beschrieben Healy et al. erstmals die Therapie mit einem CO₂-Laser, die bis heute weite Verbreitung findet. Da der CO₂-Laser jedoch durch ein Spiegelsystem umgelenkt werden muss und nicht wie z.B. der Nd:YAG-Laser durch eine flexible Faser geführt werden kann, gestaltet sich die Applikation im Respirationstrakt häufig schwierig bis unmöglich. In der Literatur wird die notwendige Anzahl der Eingriffe mit dem CO₂-Laser bei infantilen Hämangiomen im Durchschnitt mit 2 angegeben (Min/Max: 1/5) [60], das postoperative Auftreten einer signifikanten subglottischen Stenose liegt nach Cotton et al. bei 20-25% [61].

Neuere Publikationen empfehlen in der Therapie von adulten und infantilen subglottischen Stenosen die Verwendung eines Nd:YAG-Lasers [62]. Aufgrund seiner

Wellenlänge (1064nm) wird der Nd:YAG-Laser bevorzugt von Hämoglobin absorbiert, im Falle einer Blutung kann hiermit eine deutlich bessere Koagulations- und Hämostasewirkung als mit dem CO₂-Laser erzielt werden [63]. Dies ist bei der endoskopisch geführten Anwendung im Atemwegsbereich hilfreich, da eine freie Sicht auf das Operationsgebiet sichergestellt und eine blutungsbedingte Hypoxämie in den unteren Atemwegen vermieden werden kann. Die Erfolgsrate wird beim Nd:YAG-Laser mit 91% und die Rate des postoperativen Auftretens einer signifikanten subglottischen Stenose mit 4,3% angegeben [61].

3.1.1.2 Lasertherapie angeborener Gefäßmalformationen

Bereits 1986 konnten Cohen et al. zeigen, dass eine radiologische Therapie nur mäßig gute Ergebnisse in der Therapie von vaskulären Malformationen bei häufigem Auftreten von Komplikationen wie Wachstumsstörungen, Malignität und bleibenden Deformitäten erbringt [64]. Auch eine etwaige zytostatische Therapie ist nicht erfolgsversprechend, da es sich bei vaskulären Fehlbildungen um Fehlanlagen, nicht jedoch um einen Tumor handelt.

Eine Behandlung von ausgedehnten Manifestationen einer angeborenen vaskulären Anlagestörung kann immer nur symptomatisch sein, eine Heilung ist nicht möglich. Ein Stillstand der Erkrankung, bzw. ein funktionell ausreichendes Ergebnis ist als maximaler Therapieerfolg anzusehen. Dies lässt sich durch die Anwendung einer endoskopisch direkten oder interstitiellen Laserbehandlung mit Destruktion der Gefäßektasien und nachfolgender Obliteration erreichen. Bei großen Lymphpektasien wird diese mit einer anschließenden perkutanen Sklerosierungstherapie mittels Aethoxysklerol oder Picibanil (OK 432) kombiniert. Die Kombinationsbehandlung von interstitieller Lasertherapie (ITT - interstitielle Thermotheapie) und Sklerosierung erfolgt sonografiegesteuert, um einerseits Verletzungen und Nebenwirkungen durch Paravasat zu verhindern, andererseits um möglichst große Areale behandeln zu können.

Durch die optische Transmission des Gewebes kann die Nd:YAG-Laserstrahlung auch noch in Gewebeanteilen wirken, die nicht unmittelbar punktiert worden sind. Für eine reine Sklerosierungstherapie müsste jede einzelne Zyste direkt anpunktiert werden.

Voraussetzung hierfür ist eine gleichmäßige intraluminale Verteilung des Sklerosierungsmittels. Wenn die Gefäßektasien nicht miteinander kommunizieren, ist dies schwierig zu erreichen. Auch die Therapie mit OK 432 als Derivat eines

Bakterientoxins (streptococcus pyogenes) basiert auf dem gleichen Mechanismus, dem Auslösen einer sklerosierenden Lymphangitis. Ursprünglich wurde OK 432 in Japan zur Behandlung maligner Tumoren entwickelt und angewandt. Über die erste Anwendung von OK 432 bei Lymphangiomen berichteten Ogita et al. 1987 erstmals [65]. Laranne et al. empfehlen die Injektionsbehandlung mit OK 432 insbesondere bei Patienten, bei denen eine alleinige chirurgische Resektion ernstzunehmende funktionelle oder kosmetische Schäden verursachen würde [66]. Insbesondere makrozystische Befunde scheinen gut auf eine Sklerotherapie anzusprechen. Weiterhin wird in der Literatur über die Gefahr der postinterventionellen Schwellungsneigung bei Anwendung von OK 432 im Bereich der Mundhöhle berichtet [67]. Dies kann eine temporäre Schutzintubation oder gar eine Tracheostomaanlage erforderlich machen.

Die Notwendigkeit einer dauerhaften Tracheostomaanlage bei vaskulären Malformationen im Respirationstrakt, insbesondere bei Auftreten der Befunde am Zungengrund, ist häufig. So berichten Azizkhan et al. 2006 über 21 Patienten mit vaskulären Malformationen. In diesem Kollektiv mussten 14 Tracheotomien angelegt werden, von denen bis Ende des Untersuchungszeitraums lediglich 5 wieder verschlossen werden konnten [68]. Auch Edwards et al. berichteten 2005 über eine Tracheostomarate von 58% bei einem Kollektiv von 31 Patienten mit vaskulären Malformationen im oberen Respirationstrakt [69].

3.1.1.3 Nd:YAG-Lasertherapie von granulombedingten Atemwegsstenosen

Insbesondere langstreckige Postintubationsstenosen bei Kleinkindern sind nach wie vor eine Domäne der konventionellen chirurgischen bzw. HNO-ärztlichen Therapie. So konnten sich über die letzten Jahrzehnte zum einen die laryngotracheale Resektion mit Verbreiterung der Vorder- und/oder Hinterwand durch eine autogene Rippenknorpeltransplantation mit oder ohne postoperatives Platzhalterröhrchen (Stent) und zum anderen die von Monnier et al. entwickelte partielle krikotracheale Resektion etablieren [70]. Eine CO₂- und anders geartete Lasertherapie granulombedingter Atemwegsstenosen wird von Schultz-Coulon explizit nicht empfohlen [102]. Auch eine Arbeit von Grillo et al. empfiehlt eine Lasertherapie in der Behandlung von Postintubationsstenosen aufgrund häufiger Rezidive nur für ausgewählte Fälle [39].

3.1.2 Photodynamische Therapie

Die Geschichte der Photodynamischen Therapie (PDT) begann 1900 mit der Entdeckung Raabs, dass der gleichzeitige Einsatz von Licht und dem im Steinkohleteer vorkommenden fluoreszierenden Acridin einen induzierten Zelltod bei lebenden Organismen - in diesem Fall Pantoffeltierchen - hervorrufen konnte [72]. Bei seiner Zusammenarbeit mit Professor Hermann von Tappeiner am pharmakologischen Institut in München konnte er nachweisen, dass der Effekt von Licht und Acridin zusammen eine höhere in vitro Toxizität erreichte als Acridin alleine und hatte damit die optische Eigenschaft der Fluoreszenz von Acridin entdeckt. Nach weiteren Forschungen beschrieben von Tappeiner und der Dermatologe Jesionek 1903 die erfolgreiche Behandlung eines Basazellkarzinoms der Haut mittels topisch appliziertem Eosin und weißem Licht [73]. Die sensibilisierende Wirkung von fluoreszierenden Substanzen auf geschädigte Hautzellen durch Licht wurde 1907 durch von Tappeiner und Jodbauer als „photodynamische Aktion“ vorgestellt [74].

Porphyrine wurden Mitte des 19. Jahrhunderts entdeckt, es dauerte jedoch bis Anfang des 20. Jahrhunderts, bis sie in der Medizin erstmals Anwendung fanden. Die fluoreszierenden Eigenschaften von Hämatoporphyrin wurden erstmals 1867 beschrieben [75]. Es dauerte jedoch bis 1911, bis Hausmann die sensibilisierende Wirkung des Hämatoporphyrins im Sinne von Hautreaktionen bei mit Licht exponierten Mäusen nachweisen konnte [76]. Meyer-Betz beschrieb 1913 erstmals den Vorgang der Photosensibilisierung am Menschen [77]. Er hatte sich in einem Selbstversuch 200mg Hämatoporphyrin injiziert und beobachtete an lichtexponierten Stellen der Haut eine deutliche Rötung, Schwellung und Schmerzen. 1924 beobachtete der Franzose Policard die selektive Anreicherung des fluoreszierenden Hämatoporphyrins in einem malignen Tumor einer Ratte unter einer UV-Lampe, jedoch wurde dieser Effekt fälschlicherweise als eine Sekundärinfektion gewertet, da man eine ähnliche Fluoreszenz bereits bei Bakterienkulturen nachgewiesen hatte [78]. Finge, Manganiello und Weiland gelang es 1948, die selektive Anreicherung einer Reihe von Porphyrinen, darunter Hämatoporphyrin, Coproporphyrin, Protoporphyrin und Zink-Hämatoporphyrin in unterschiedlichen Tumoren von Mäusen nachzuweisen. Es zeigte sich, dass der fluoreszierende Effekt ausschließlich in Lymphknoten, Omentum, fetalem und Placentagewebe, sowie in heilenden Wunden auftrat [79].

Erst rund 70 Jahre nach den Postulierungen der beiden Erstbeschreiber von Tappeiner und Jesionek waren erste Fortschritte in der Entwicklung therapeutischer Anwendungen der photodynamischen Therapie zu verzeichnen. Diamond et al. gelang es mittels photodynamischer Therapie, das Wachstum von in Ratten implantierten Gliomen zu unterdrücken [80]. Erst 1976 beschrieb die Gruppe um J.F. Kelly die erste Heilung eines Blasenkarzinoms beim Menschen mittels PDT [81].

3.1.2.1 Prinzip der Photodynamischen Therapie

Die Photodynamische Therapie (PDT) ist ein Verfahren zur Behandlung von Tumoren und anderen Gewebeveränderungen durch die Kombination von Licht, einem Photosensibilisator (PS) und Sauerstoff. Dazu wird dem Patienten ein solcher lichtempfindlicher Sensibilisator oder einer seiner Stoffwechselläufer verabreicht, der sich selektiv im Tumor anreichert. Nach einer gewissen Wartezeit wird anschließend der Tumor und das ihn umgebende gesunde Gewebe mit Licht geeigneter Wellenlänge bestrahlt. Der Photosensitizer absorbiert diese Lichtenergie und überträgt sie auf Sauerstoffmoleküle, wobei hochreaktive Radikale, so genannte „reactive oxygen species“ (ROS) freiwerden, die mit Zellbestandteilen im Tumorgewebe reagieren und einen Zelluntergang hervorrufen.

Die photodynamische Therapie wird erst durch die Kombination eines tumorselektiven Photosensitizers, Licht und die Anwesenheit von Sauerstoff ermöglicht. Der im zu behandelnden Gewebe angereicherte Photosensitizer wird durch die Bestrahlung mit Licht geeigneter Wellenlänge (630 - 689 nm) aktiviert. Dabei nimmt der Photosensibilisator die Lichtenergie auf und gibt sie an Sauerstoffmoleküle weiter. Der dabei entstehende hochreaktive Singulett-Sauerstoff (1O_2) ist eine energetisch angeregte Form von molekularem Sauerstoff. Er kann durch Oxidation Membranlipide von angrenzenden Zellen zerstören.

Aufgrund der Abhängigkeit der Sauerstoffkonzentration im Zielgewebe kann der Einsatz der PDT in schlecht durchblutetem Gewebe limitiert sein [82]. Das Ausmaß der erzielbaren Schädigung führt zur Nekrose und bei Schädigung der Mitochondrien bis hin zur Apoptose der lebenden Tumorzellen.

3.1.2.2 Photodynamische Therapie maligner Atemwegsstenosen

Obwohl Lob- oder Pneumonektomie weltweit als Therapie der Wahl insbesondere des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms anerkannt sind, erfährt in der Praxis nur ein kleiner Teil der Patienten eine definitive chirurgische Versorgung. In den westlichen Ländern sind in letzten Jahren, insbesondere durch den Aufbau spezialisierter Lungenfachzentren Resektionsraten um 20 % erreicht worden. Dennoch verbleiben ca. 80% der Patienten, denen lediglich eine palliative Therapie angeboten wird [83], [84]. Als Grund hierfür wird die häufige Inoperabilität der Befunde bzw. Patienten bei Erstpräsentation genannt. Während früher die palliative Therapie des Bronchialkarzinoms auf Radiochemotherapie beschränkt war, bieten heutzutage einerseits die endoskopisch gestützte Tumorrekanalisation mittels Nd:YAG-Laserung und andererseits die Photodynamische Therapie anerkannte Methoden in der palliativen Therapie des Bronchialkarzinoms. Weiterhin kann die Photodynamische Therapie zum Downstaging von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen angewandt werden, um erst danach eine komplette Resektion zu planen und durchzuführen [85].

Ebenso ist die Photodynamische Therapie zur palliativen Behandlung von malignen Tumoren im Pharyngolaryngealtrakt geeignet. Insbesondere Plattenepithelkarzinome scheinen gut auf eine Photodynamische Therapie anzusprechen. So berichteten Lorenz et al. über die erfolgreiche Anwendung einer Foscan® PDT bei 24 Patienten mit Rezidivtumoren eines Plattenepithelkarzinoms im Kopf-Hals Bereich. In 12 Fällen konnte eine komplette Remission erreicht werden, eine partielle Remission wurde in 9 Fällen gesehen. Drei Patienten sprachen nicht auf die Behandlung an. Sie empfehlen die Photodynamische Therapie als gute Therapieoption bei Tumorrezidiven von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals Bereich [86].

3.2 Patientenkollektiv

In diese retrospektiv angelegte Studie wurden 113 Patienten aufgenommen, die im Zeitraum von 1996 – 2005 in der Abteilung für Lasermedizin des Krankenhauses Berlin Neukölln und von 2005 – 2007 in der Abteilung für Lasermedizin der Elisabeth Klinik in Berlin aufgrund einer Atemwegsstenose mit einer endoskopisch gestützten Lasertherapie versorgt wurden. Ausgeschlossen wurden die Fälle, bei denen im Rahmen der Endoskopie lediglich konventionelle Maßnahmen durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden die Operationsberichte von 683 operativen Eingriffen ausgewertet.

Das Kollektiv umfasst Patienten die sowohl notfallmäßig als auch elektiv in beiden Abteilungen behandelt wurden.

3.2.1 Erhebung der Daten

Die Erhebung der Daten erfolgte mit Hilfe der Krankenakten, der OP Bücher, Operationsprotokolle und der während des Untersuchungszeitraumes in beiden Fachabteilungen verwendeten Dokumentationssysteme „Mitan“ und „Medos“ (Fa. Medos AG, 63505 Langenselbold) von Februar bis September 2007.

3.2.2 Patienten Daten

3.2.2.1 Alter

Das Alter der Patienten bezieht sich auf den Zeitpunkt der ersten operativen Versorgung und wurde in folgenden Kategorien zusammengefasst:

- Alter <1 Jahr
- Alter zwischen 1 und 5 Jahren
- Alter zwischen 6 und 16 Jahren
- Alter > 16 Jahren

3.2.2.2 Geschlecht

Die Auswertung erfolgte nach Geschlecht getrennt.

3.2.2.3 Anzahl der Behandlungen und operativen Eingriffe

Die Anzahl der operativen Eingriffe wurden erhoben. Weiterhin wurde die Zahl der befundbedingt rein diagnostischen Endoskopien erhoben. Ein Großteil der Patienten wurde mehrfach während des Untersuchungszeitraums laserchirurgisch versorgt. Dementsprechend wurde die Anzahl der operativen Eingriffe pro Patient erfasst.

3.2.2.4 Ätiologie

Da unterschiedliche Diagnosen und Krankheitsentitäten zu Atemwegsstenosen führen, wurden diese in sinnvolle Kategorien zusammengefasst. Diese sind wie folgt:

- Maligne Tumoren
- Plexiforme Neurofibrome
- Hämangiome
- Vaskuläre Malformationen
- Postinterventionelle Stenosen
- Virusassoziierte Läsionen
- Funktionelle Stenosen (Mukozelen und ösophagotracheale Fisteln)

3.2.2.5 Lokalisation

Die Lokalisation der Atemwegsstenosen wurde erfasst. Zeigten sich bei einem Patienten mehrere Stenosen wurde der Hauptbefund der Untersuchung zu Grunde gelegt. Die Befunde wurden wie folgt kategorisiert:

- Supraglottische Befunde
- Glottische Befunde
- Subglottische Befunde
- Tracheale Befunde
- Bronchiale Befunde

3.2.2.6 Therapiemodus

Es wurde ausgewertet, welche Art der Lasertherapie die Patienten erfahren haben. Hierbei wurden die unterschiedlichen Lasertypen berücksichtigt. Diese sind wie folgt:

- Nd:YAG-Laser
- CO₂-Laser
- HO:YAG Laser
- Photodynamische Therapie

3.2.2.7 Entwicklung der Atemwegsstenose

Es wurde erhoben, ob die Atemwegsstenosen angeboren oder erworben waren.

3.2.2.8 Herzvitien

Es wurde ausgewertet, ob bei den untersuchten Patienten ein Herzvitium vorlag und ob dieses vor und/oder während des Untersuchungszeitraumes operativ versorgt worden war.

3.2.2.9 Tracheostoma

Es wurde erhoben, ob bei den Patienten eine Tracheostomaversorgung notwendig war und ob dieses im Untersuchungszeitraum wieder verschlossen werden konnte. Weiterhin wurde erhoben, ob durch die endoskopische Lasertherapie eine Tracheostomaneuanlage verhindert werden konnte.

3.2.2.10 Einlage von Stents im Atemwegsbereich

Es wurde ausgewertet, ob im Untersuchungszeitraum die Einlage eines Stents im Bereich der Atemwege erforderlich war und weiterhin, ob durch die Lasertherapie die eine Stenteinlage abgewendet werden konnte.

3.2.2.11 Stentrevisionen

Es wurde ausgewertet, ob bei den stenttragenden Patienten Stentrevisionen, mit Neuplatzierung, Korrektur oder eine Stentrekanalisierung erforderlich war.

3.2.3 Statistik

3.2.3.1 Software

Die statistische Auswertung und grafische Darstellung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel 2003.

3.2.3.2 Statistische Tests

Alle Daten wurden exploratorisch ausgewertet und grafisch dargestellt. Zur Bewertung der Mittelwerte wurde, wenn nicht anders angegeben, der Median herangezogen. Aufgrund sehr kleiner Fallzahlen in den jeweiligen Untergruppen wurde auf eine weiterführende Statistik verzichtet.

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtkollektiv

Im Zeitraum von 1996 – 2007 wurden in der Abteilung für Lasermedizin des Krankenhauses Neukölln und der Elisabeth Klinik in Berlin insgesamt 113 Patienten an funktionell wirksamen Atemwegsstenosen behandelt. Bei insgesamt 683 Eingriffen waren in 395 Fällen laserchirurgische Maßnahmen erforderlich. Von den 113 Patienten waren 54 männlich und 59 weiblich. Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose war wie folgt in der nachfolgend gezeigten Abbildung verteilt:

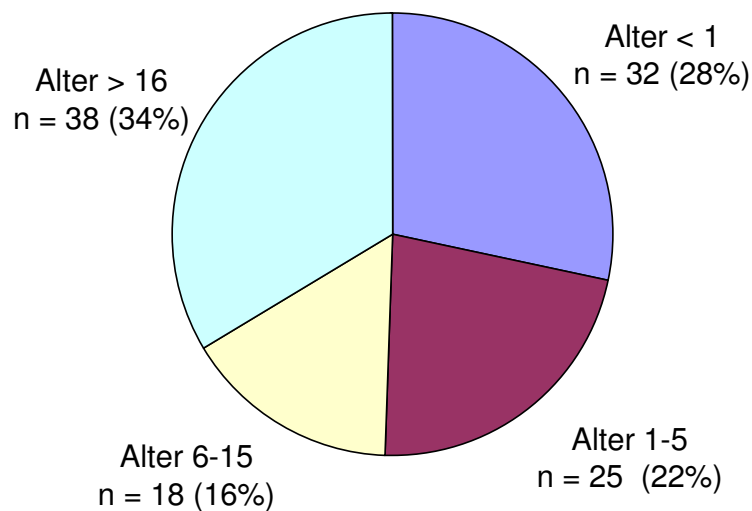


Abb. 5 - Altersverteilung der Patienten

Die Verteilung der Ursachen bzw. Krankheitsentitäten die zu einer operationspflichtigen Atemwegsstenose geführt hatten sowie die diagnosenkorrelierte Geschlechter- und Altersverteilung sind in den nachfolgenden Diagrammen dargestellt:

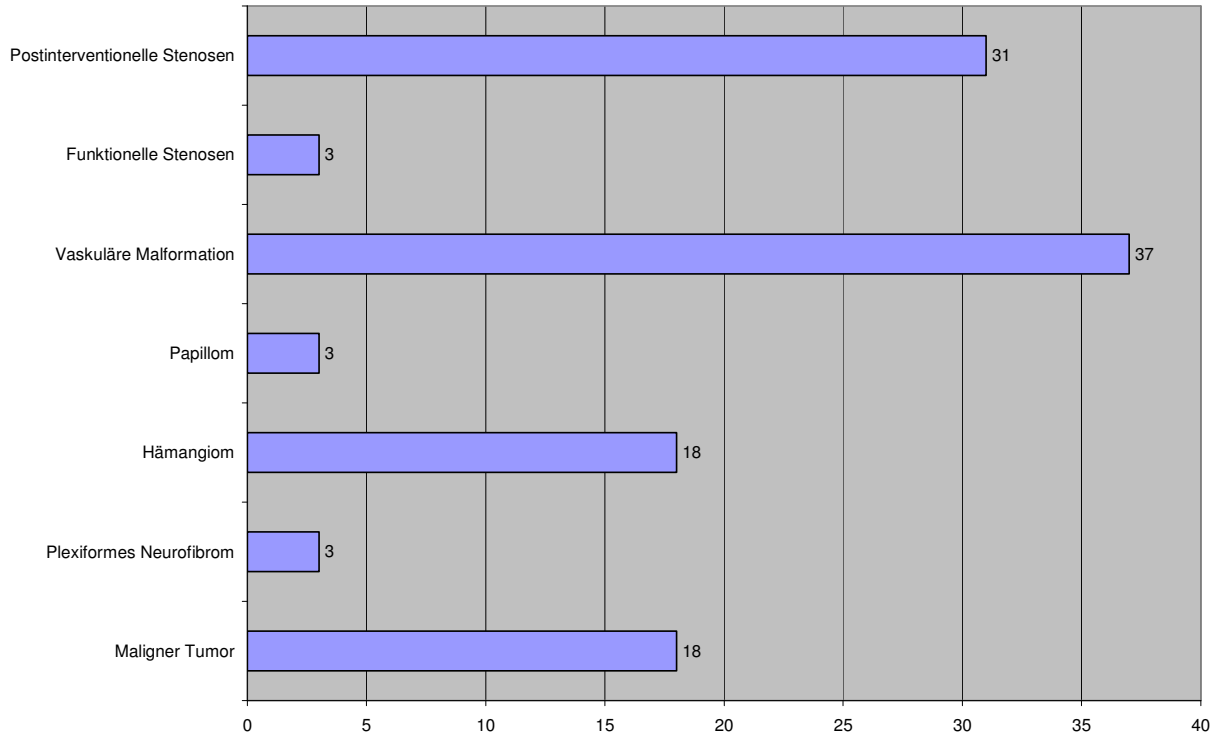


Abb. 6 – Häufigkeiten der zu einer Atemwegsstenose führenden Erkrankungen

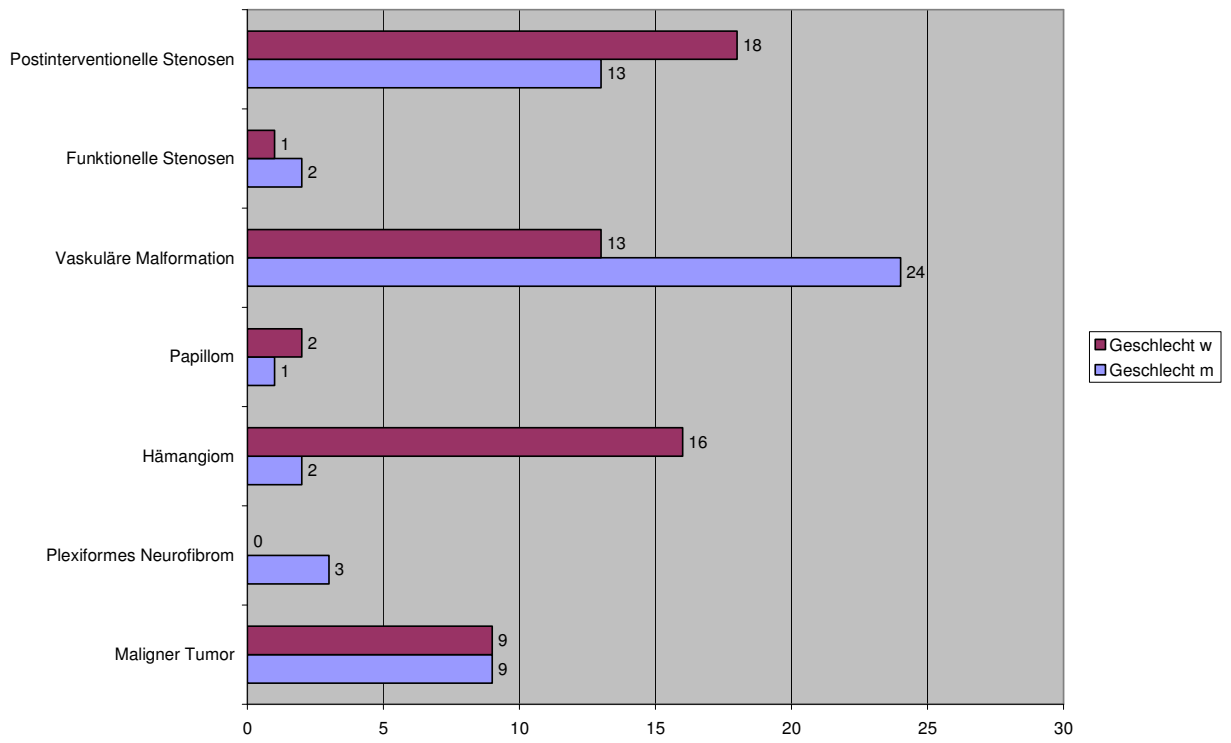


Abb. 7 - Diagnosenkorrelierte Geschlechtsverteilung

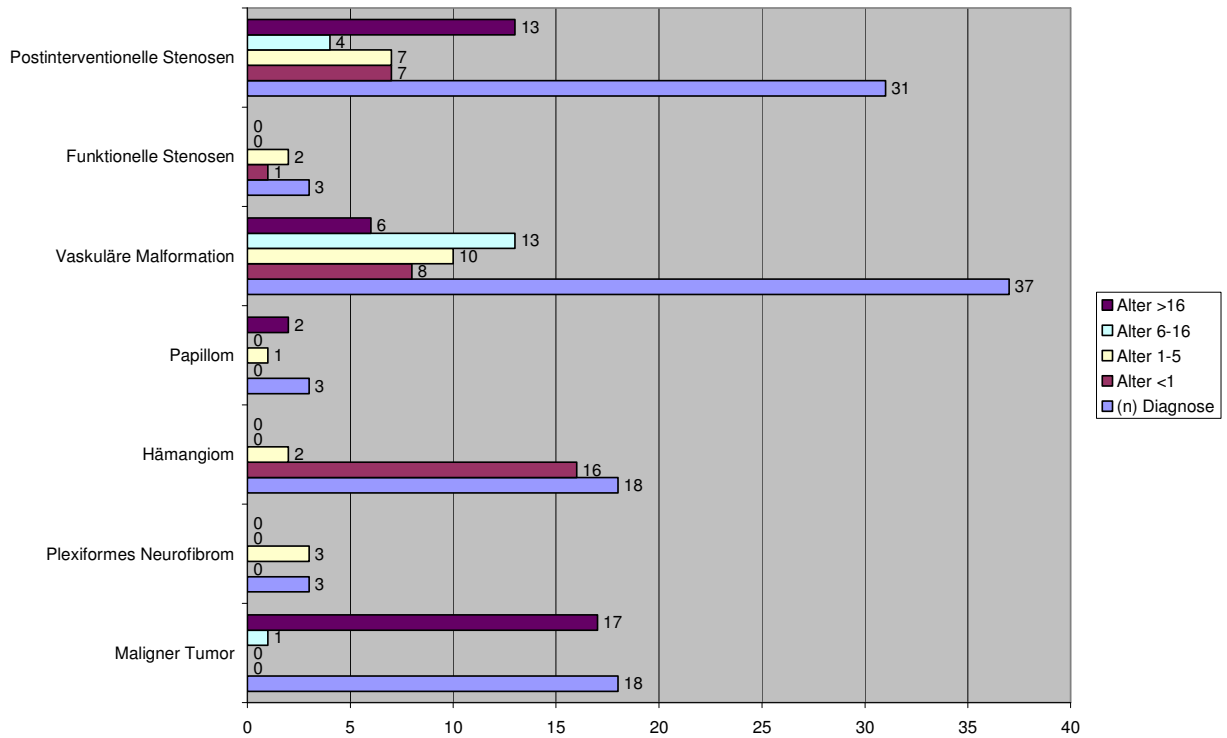


Abb. 8 – Diagnosenkorrelierte Altersverteilung

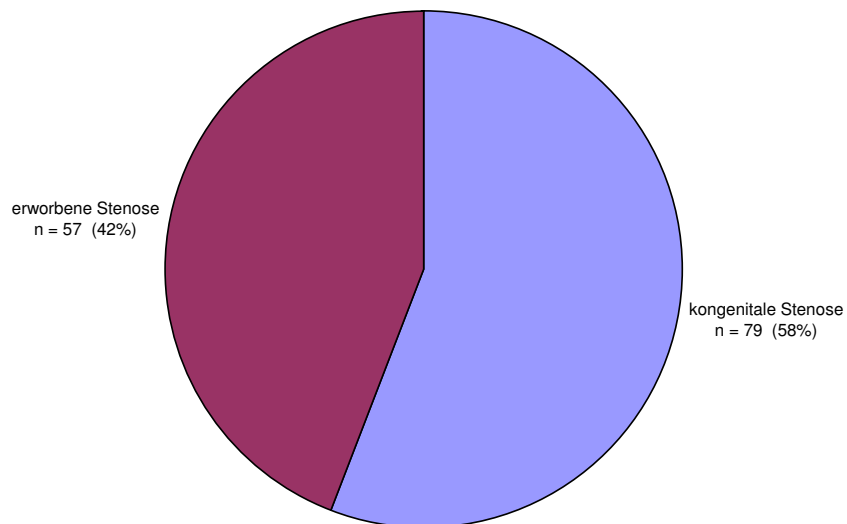


Abb. 9 – Verteilung kongenitaler und erworbener Atemwegsstenosen im Gesamtkollektiv

Von 113 versorgungspflichtigen Atemwegsstenosen wurden 79 als kongenital und 57 als erworben klassifiziert.

Die Häufigkeit der notwendigen Lasereingriffe variierte befundspezifisch. Bei über der Hälfte der Patienten (n=61) des Gesamtkollektivs konnte nach zwei Eingriffen eine Besserung des Befundes erreicht werden, so dass keine weitere laserchirurgische Maßnahme erforderlich war.

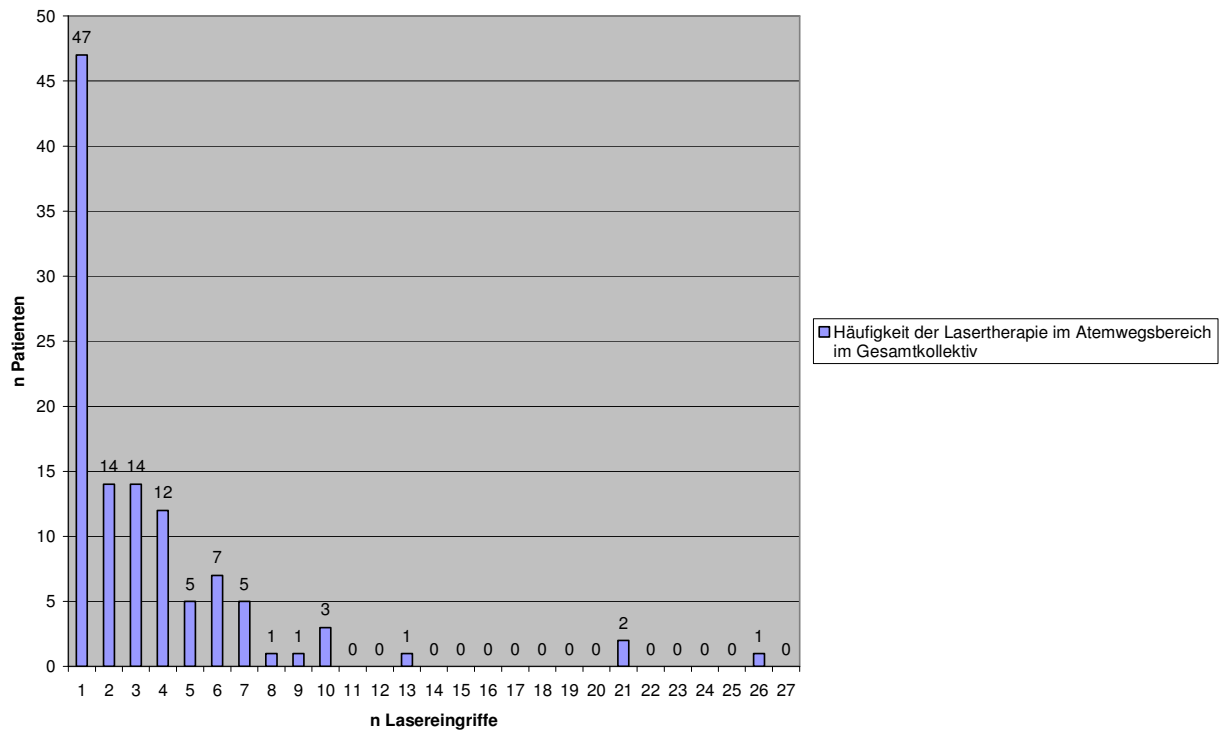


Abb. 10 – Häufigkeit der Lasertherapie im Atemwegsbereich im Gesamtkollektiv

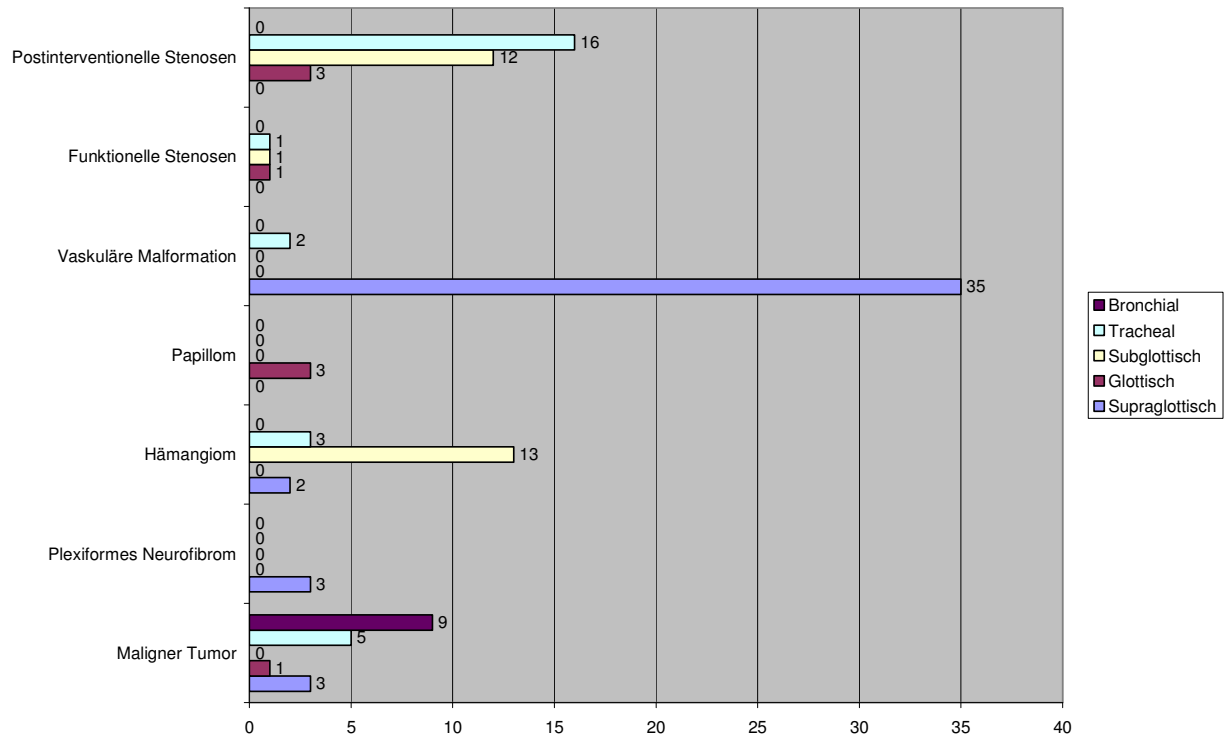


Abb. 11 – Diagnosenkorrelierte Verteilung der Befunde im Respirationstrakt

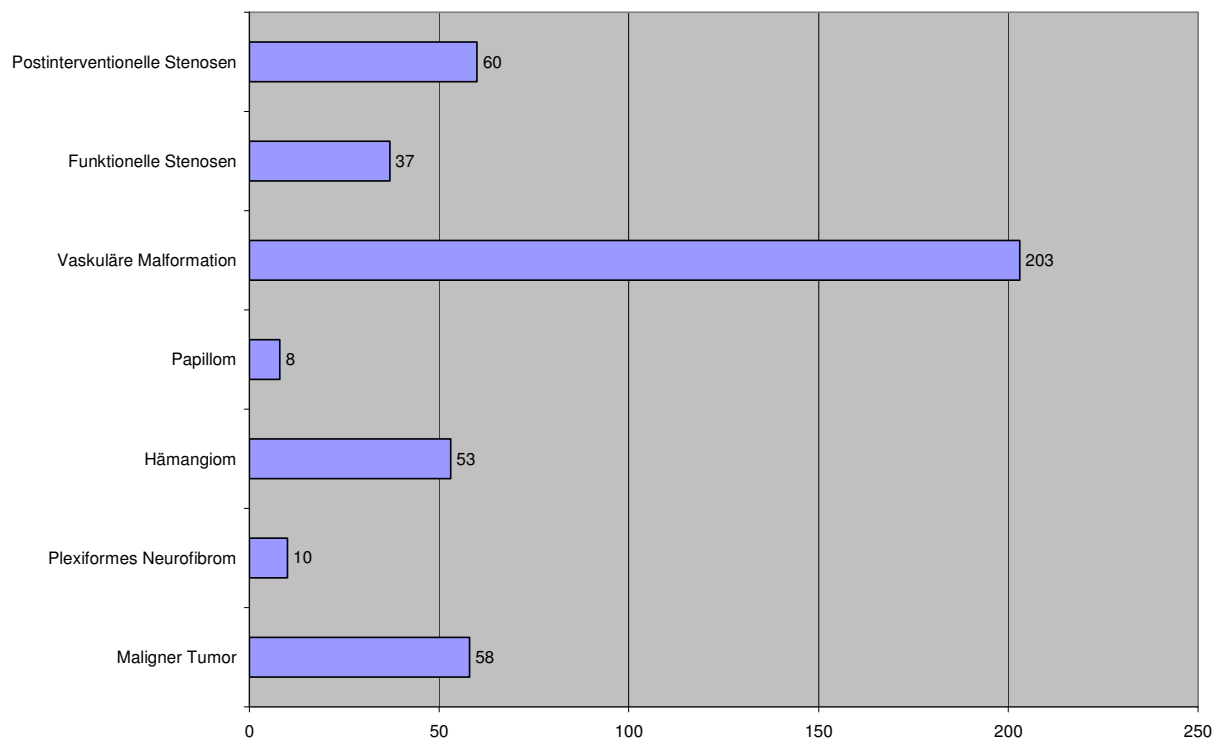


Abb. 12 – Diagnosenkorrelierte Gesamtanzahl der Eingriffe

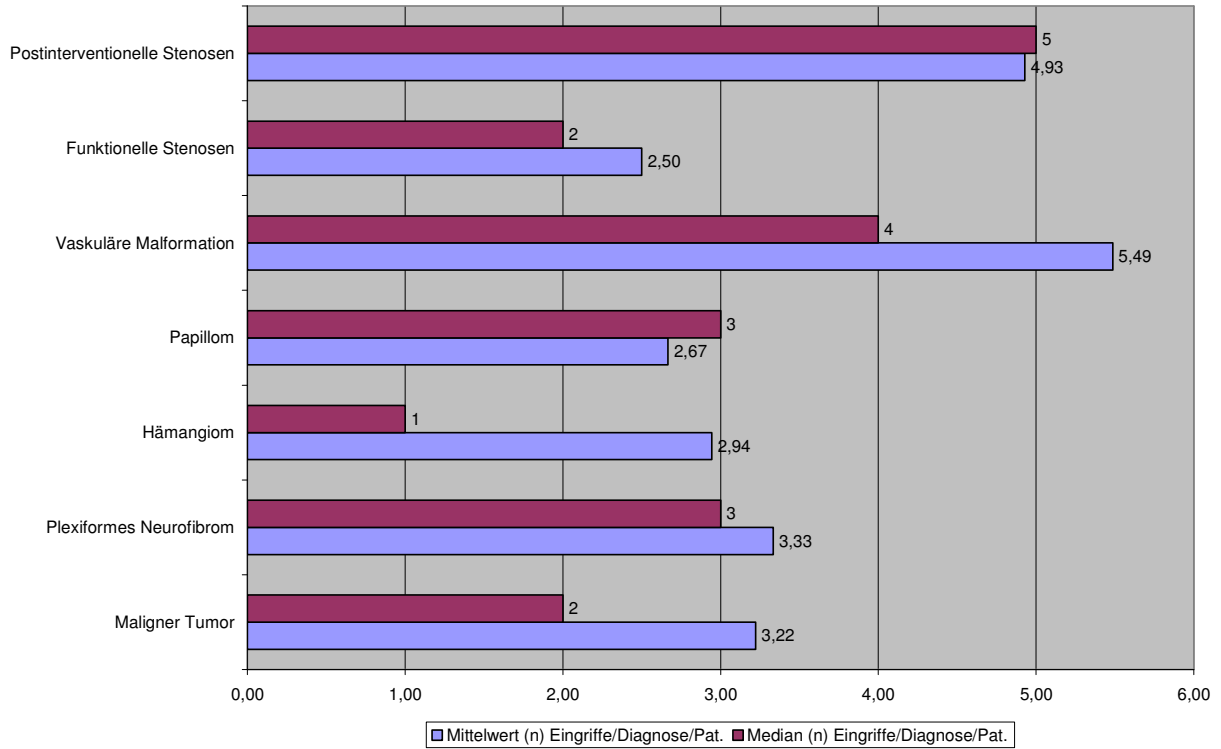


Abb. 13 – Diagnosenkorrelierter Vergleich der mittleren Operationshäufigkeit pro Patient

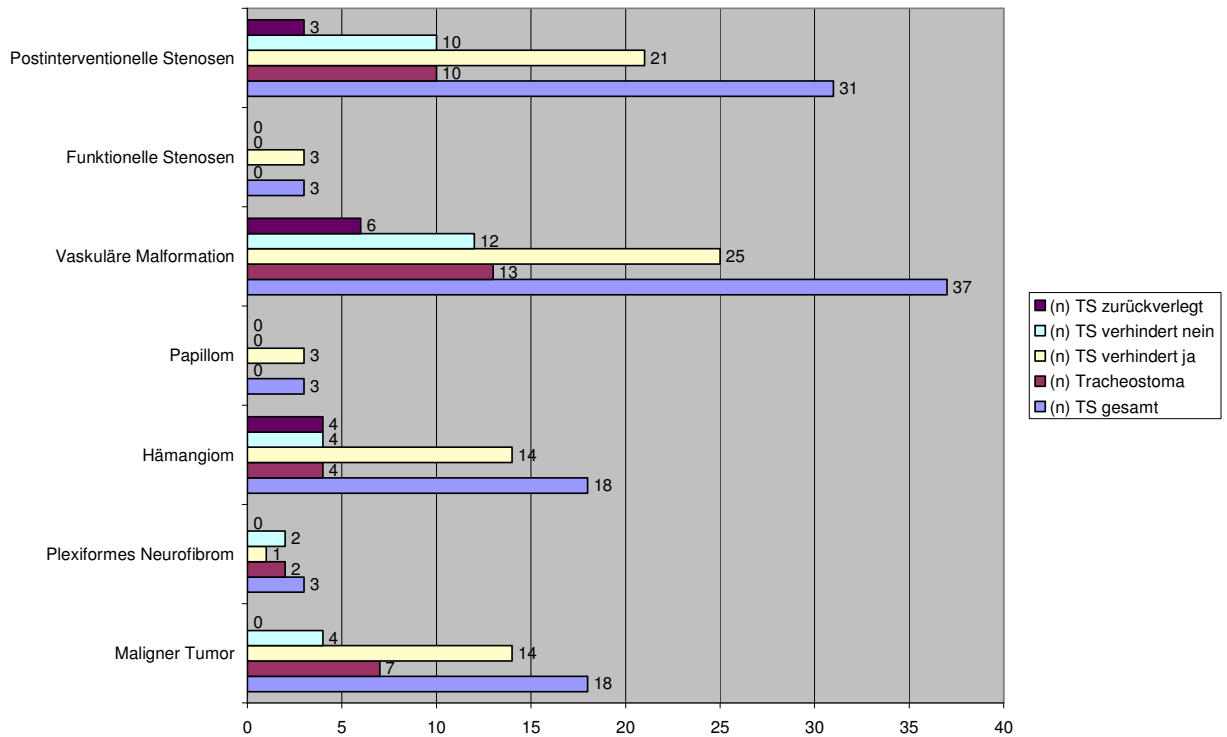


Abb. 14 – Diagnosenkorrelierte Verteilung von Tracheostomaträgern

In insgesamt 36 von 113 Fällen musste vor oder während des Untersuchungszeitraumes die Atemfunktion durch ein Tracheostoma sichergestellt werden. Dabei wurden auch die Fälle mit eingerechnet, die bereits vor Vorstellung in der Abteilung für Lasermedizin auswärts eine Tracheostomaanlage erhalten hatten.

Eine Tracheostomanueanlage konnte insgesamt in 81 Fällen durch eine erfolgreiche Lasertherapie abgewendet werden, bei 32 Patienten war die Versorgung, mit einem wenn auch temporären Tracheostoma unumgänglich, 13 von diesen konnten nach Abschluss der Behandlung wieder zurück verlegt werden.

In insgesamt 110 von 113 Fällen konnte durch eine erfolgreiche Lasertherapie die Notwendigkeit einer Stenteinlage im Atemwegsbereich verhindert werden.

4.2 Einzelergebnisse

4.2.1 Vaskuläre Anomalien

4.2.1.1 Vaskuläre Malformationen

In 37 Fällen waren vaskuläre Fehlbildungen die Indikation zum laserchirurgischen Eingriff. 24 dieser Patienten waren männlich, 13 weiblich. Die Altersverteilung (MW: 11,0; Median: 7 +/- 13,84; Min: 0; Max: 58) war hierbei wie folgt:

< 1 Jahre	1 – 5 Jahre	6 – 15 Jahre	> 16 Jahre
8	10	13	6

Tab. 5 - Altersverteilung der Patienten mit Gefäßmalformationen

Insgesamt wurden 203 Lasereingriffe und 162 rein diagnostische Endoskopien bei Patienten mit angeborenen Gefäßfehlbildungen durchgeführt. In allen Fällen wurde für die im Respirationstrakt gelegenen Befunde der Nd:YAG-Laser verwandt. Hierbei wurden die Befunde im contact und non-contact Verfahren behandelt, um eine Laservaporisation/-koagulation zu erzielen. Größere Zysten im Bereich der Zunge und der Mundhöhle wurden einer interstitiellen Lasertherapie zugeführt. 3-Mal waren bei einem Patienten die perioralen Befunde im Wangenbereich so groß, dass sonografiegestützt eine OK 432 Instillation erfolgen konnte.

Die Lokalisationen der Befunde waren wie folgt verteilt:

Supraglottisch	Glottisch	Subglottisch	Tracheal	Bronchial
35	0	0	2	0

Tab. 6 - Verteilung von vaskulären Malformationen im Respirationstrakt

Pro Patient waren im Median 4 Sitzungen erforderlich (MW: 5,49; Min: 1; Max: 26 Eingriffe/Patient). In 25 Fällen mit einer vaskulären Malformation konnte die Anlage eines Tracheostomas verhindert und in 13 Fällen nicht abgewendet werden. Im Untersuchungszeitraum konnte bei 6 Patienten das Tracheostoma wieder verschlossen werden.

Bei 5 Patienten mit vaskulären Malformationen, bei denen das Tracheostoma wieder zurückverlegt werden konnte, war die Ursache der Atemwegsstenose eine lymphatische Malformation (4 supraglottisch lokalisierte Befunde, 1 trachealer Befund). Bis zum Stomaverschluss waren in dieser Untergruppe im Mittel 9 (Min: 2; Max: 15; Median: 12) Eingriffe/Patient erforderlich.

Bei einer weiteren Patientin mit einer supraglottisch lokalisierten venösen vaskulären Malformation konnte nach insgesamt 14 diagnostischen und therapeutischen Eingriffen ebenso das Tracheostoma wieder verschlossen werden.

Ein Herzvitium oder ein vorangegangener kardiochirurgischer Eingriff fand sich in keinem dieser Fälle. Alle durch vaskuläre Malformationen bedingten Atemwegsstenosen wurden als angeboren klassifiziert. In einem Fall fand sich in der Anamnese das Vorliegen eines Sturge-Weber Syndroms.

4.2.1.2 Hämangiome

In 18 Fällen war die Ursache der Atemwegsstenose eine Hämangiomatose im Atemwegsbereich. 16 der Patienten wurden bereits im ersten Lebensjahr behandelt, 2 im Alter zwischen 1 und 5 Jahren (MW: 0,3; Median: 0 +/- 0,96; Min: 0; Max: 4). Es fanden sich 2 männliche und 16 weibliche Patienten.

Insgesamt wurden bei Patienten mit Hämangiomen 53 laserchirurgische Eingriffe mit dem Nd:YAG-Laser durchgeführt. In 92 Fällen erfolgte eine rein diagnostische (Kontroll)endoskopie. Pro Patient waren im Mittel 2,94 Sitzungen erforderlich (Median: 1; Min: 1; Max: 9). In 14 Fällen konnte eine Tracheotomie verhindert werden. In 4 von 4 Fällen konnte ein zuvor extern angelegtes Tracheostoma innerhalb des Untersuchungszeitraums wieder verschlossen werden. Die Befunde waren wie nachfolgend im Respirationstrakt lokalisiert:

Supraglottisch	Glottisch	Subglottisch	Tracheal	Bronchial
7	0	15	5	0

Tab. 7 - Verteilung von Hämangiomen im Respirationstrakt

In 3 Fällen fand sich in der Anamnese der Patienten ein mittels kardiochirurgischem Eingriff versorgtes Herzvitium. Alle Atemwegsstenosen dieser Gruppe wurden als kongenital eingestuft. In zwei Fällen lag der Hämangiomatose ein PHACE Syndrom zu Grunde.

4.2.2 Andere benigne Tumoren

4.2.2.1 Plexiformes Neurofibrom

Drei Patienten litten an supraglottisch gelegenen Befunden eines plexiformen Neurofibroms, welche mittels Nd:YAG-Laser behandelt wurden. Alle Patienten dieser Gruppe waren zwischen 1 und 5 Jahre alt (MW: 1,7; Median: 1; +/- 1,15; Min: 1 Max: 3). Im Median wurden 3 Sitzungen pro Patient durchgeführt (MW: 3,33 Min: 2; Max: 5 Eingriffe/Patient). Alle Patienten dieser Gruppe waren männlich und tracheotomiert. Im Untersuchungszeitraum konnte bei einem dieser Patienten das Tracheostoma verschlossen werden. Ein kongenitales Herzvitium oder ein vorangegangener kardiochirurgischer Eingriff fand sich in keiner Anamnese dieser Patienten.

4.2.2.2 Virusassoziierte Läsionen

In 3 Fällen fanden sich im Stimmlippenbereich gelegene HPV bedingte Läsionen, ein Patient war zwischen 1 und 5 alt, die beiden anderen älter als 16 Jahre (MW: 41,7; Median: 42 +/- 36,50; Min: 5; Max: 78 Jahre). Jeder Patient erfuhr eine unterschiedliche Lasertherapie, so kamen sowohl der Nd:YAG-Laser, ein Ho:YAG-Laser und ein CO₂-Laser zum Einsatz. Im Median waren pro Patient drei Eingriffe bis zur vollständigen Eradikation des Befundes erforderlich (MW: 2,67; Min: 1; Max: 4 Eingriffe/Patient). Ein Patient war männlich, zwei waren weiblich. In allen Fällen konnte die Anlage eines Tracheostomas oder eine Stenteinlage verhindert werden. Bezüglich eines Herzvitiums oder eines kardiochirurgischen Eingriffs waren die Anamnesen in allen Fällen leer. Weiterhin fanden sich keine Chromosomenaberrationen in der Anamnese.

4.2.3 Maligne Tumoren

Von 18 Patienten mit malignen Tumorerkrankungen im Bereich des oberen und unteren Respirationstrakts war 1 Patient zwischen 6 und 16 Jahre alt, 17 Patienten waren älter als 16 Jahre (MW: 59,6; Median: 63; +/- 17,00; Min: 13; Max: 85). 9 Patienten mit malignen Tumorerkrankungen waren männlich, 9 weiblich.

Bei den Patienten dieser Gruppe wurden insgesamt 58, im Median 2 laserchirurgische Eingriffe pro Patient durchgeführt (MW: 3,22; Min: 1; Max: 10 Eingriffe/Patient). Bei 21 Eingriffen wurde eine Photodynamische Therapie durchgeführt, in 31 Fällen wurde eine direkte Laservaporisation mit dem Nd:YAG-Laser in 5 Fällen mit dem CO₂-Laser durchgeführt.

Bei 14 Patienten konnte eine Tracheotomie verhindert werden, bei 4 Patienten konnte die Anlage eines Tracheostomas nicht abgewendet werden, keines wurde verschlossen. In 16 Fällen konnte die Notwendigkeit eines Trachealstents verhindert werden. Bei 2 Patienten konnten tumorinfiltrierte bronchial und tracheal liegende Stents erfolgreich mittels PDT rekanalisiert werden.

Die Befunde waren wie nachfolgend im Respirationstrakt lokalisiert:

Supraglottisch	Glottisch	Subglottisch	Tracheal	Bronchial
3	1	0	5	9

Tab. 8 - Verteilung maligner Tumoren im Respirationstrakt

In dieser Gruppe fanden sich keine Patienten mit Herzfehlern. Alle Patienten dieser Gruppe hatten erworbene Tumorerkrankungen. Eine Chromosomenaberration fand sich in keiner Anamnese dieser Patientengruppe.

4.2.4 Postinterventionelle Atemwegsstenosen

Unter der Gruppe der postinterventionellen Atemwegsstenosen wurden postintubatorische, postoperative und Posttracheotomiestenosen zusammengefasst. In 31 Fällen fand sich eine sekundäre postinterventionelle Stenose im Atemwegsbereich. Die Altersverteilung (MW: 33,02; Median: 21 +/- 31,91; Min: 0; Max: 94) war hierbei wie folgt:

< 1 Jahre	1 – 5 Jahre	6 – 15 Jahre	> 16 Jahre
7	7	4	13

Tab. 9 - Altersverteilung der Patienten mit postinterventionellen Atemwegsstenosen

Insgesamt wurden bei den Patienten dieser Gruppe 59 laserchirurgische Eingriffe mit dem Nd:YAG-Laser und ein Eingriff mit dem CO₂-Laser durchgeführt. In 20 Fällen erfolgte eine rein diagnostische (Kontroll)endoskopie. Pro Patient waren im Mittel 4,93 Sitzungen erforderlich (Median: 5; Min: 2; Max: 10). In dieser Gruppe fanden sich insgesamt 10 Tracheostomaträger. In 21 Fällen konnte eine Tracheotomie verhindert werden. In 3 Fällen konnte ein Tracheostoma innerhalb des Untersuchungszeitraums

nach erfolgreicher Lasertherapie wieder verschlossen werden. Die Befunde waren wie nachfolgend im Respirationstrakt lokalisiert:

Supraglottisch	Glottisch	Subglottisch	Tracheal	Bronchial
0	3	12	16	0

Tab. 10 - Verteilung von postinterventionellen Atemwegsstenosen im Respirationstrakt

In 8 Fällen fand sich in der Anamnese der Patienten ein mittels kardiochirurgischem Eingriff versorgtes Herzvitium. Bei einem weiteren 56-jährigen Patienten war zuvor bei einer coronaren Herzerkrankung ein aortocoronarer Venenbypass angelegt worden. 24 Atemwegsstenosen dieser Gruppe wurden als erworben, 7 als kongenital eingestuft.

4.2.4.1 Kurzstreckige (membranöse) Trachealstenosen

Bei 7 Kindern fand sich als Ursache der Atemwegsbehinderung eine sekundäre membranöse Trachealstenose. 5 Patienten dieser Gruppe waren jünger als 1 Jahr, 2 Patienten zwischen 1 und 5 Jahre alt (MW: 1,1; Median: 0; +/- 2,04; Min: 0; Max: 5). 4 Kinder waren männlich, 3 weiblich.

In dieser Gruppe waren insgesamt 24 Laseranwendungen im Respirationstrakt erforderlich. Im Mittel konnte nach 3,43 Anwendungen (Median: 4; Min: 1; Max: 7) eine definitive Beseitigung der Stenose erreicht werden. Bei allen Patienten wurde eine direkte Nd:YAG-Laservaporisation der Befunde durchgeführt. Es fanden sich 4 subglottisch und 3 tracheal gelegene Befunde.

In 6 von 7 Fällen dieser Gruppe konnte die Anlage eines Tracheostomas oder die Notwendigkeit eines Trachealstents verhindert werden. In einem Fall war bei einem 2-jährigen Jungen notfallmäßig eine temporäre Versorgung mit einem Tracheostoma erforderlich geworden. Dieses konnte nach erfolgreicher Nd:YAG - Lasertherapie wieder verschlossen werden.

Bei allen Patienten dieser Gruppe fand sich sowohl ein Herzvitium, als auch ein vorangegangener kardiochirurgischer Eingriff mit postinterventioneller Nachbeatmung in der Anamnese. Alle Atemwegsstenosen aus dieser Gruppe wurden als kongenital eingestuft.

Bei einem Fall dieser Gruppe fand sich eine Trisomie 21 (Down-Syndrom) als Grunderkrankung in der Anamnese.

4.2.4.2 Granulome

In 24 Fällen war ein Granulom die Ursache einer versorgungspflichtigen Atemwegsstenose. In dieser Gruppe fanden sich 9 männliche und 15 weibliche Patienten. Die Altersverteilung (MW: 31,6; Median: 21 +/- 29,87; Min: 0; Max: 89) war wie folgt:

< 1 Jahre	1 – 5 Jahre	6 – 15 Jahre	> 16 Jahre
2	5	4	13

Tab. 11 - Altersverteilung der Patienten mit granulombedingten Atemwegsstenosen

Bei den Patienten granulombedingten Atemwegsstenosen wurden insgesamt 36 laserchirurgische Eingriffe durchgeführt. 35-mal kam dabei der Nd:YAG-Laser zum Einsatz, bei einem Patient wurde der CO₂-Laser verwandt. Pro Patient waren im Mittel 1,50 (Median: 1; Min: 1; Max: 3) Eingriffe erforderlich. Die Befunde waren wie folgt im Respirationstrakt verteilt:

Supraglottisch	Glottisch	Subglottisch	Tracheal	Bronchial
0	3	8	13	0

Tab. 12 - Verteilung von granulombedingten Atemwegsstenosen im Respirationstrakt

Bei 11 der 24 Patienten mit Granulomen im Respirationstrakt war der Erkrankung eine Langzeitbeatmung vorausgegangen. 11 der Patienten dieser Gruppe wiesen eine Posttracheotomiestenose auf. In einem Fall fand sich ein Fremdkörpergranulom, nachdem der Patient zuvor ein Stück Stanniolpapier aspiriert hatte. In einem weiteren Fall war ein Stimmlippengranulom nach laserchirurgischer Entfernung eines Carcinoma in situ die Ursache der Atemwegsstenose. Dieses konnte erfolgreich mit dem CO₂-Laser versorgt werden. Bei 2 Patienten dieser Gruppe fand sich ein kardiochirurgischer Eingriff in der Anamnese (1 Herzvitium und der bereits in 4.2.4 beschriebene KHK-Patient). Bei allen Fällen dieser Gruppe wurde die Atemwegsstenose als erworben klassifiziert.

In 15 von 24 Fällen konnte die Neuanlage eines Tracheostomas verhindert werden.

In weiteren 9 von 24 Fällen war trotz Lasertherapie eine Stomaneuanlage erforderlich. Bei diesen Patienten fanden sich 5 tracheale, ein glottischer und 3 subglottische postintubatorische (n=3) oder Posttracheotomiestenosen (n=6). Eine Alterskorrelation zeigte sich hier nicht, die Patienten waren zwischen 1 und 73 Jahre alt.

Bei 2 Patienten war eine Stomarückverlagerung möglich. In allen 24 Fällen konnte durch den Lasereingriff die Notwendigkeit der Versorgung mit einem Stent verhindert werden.

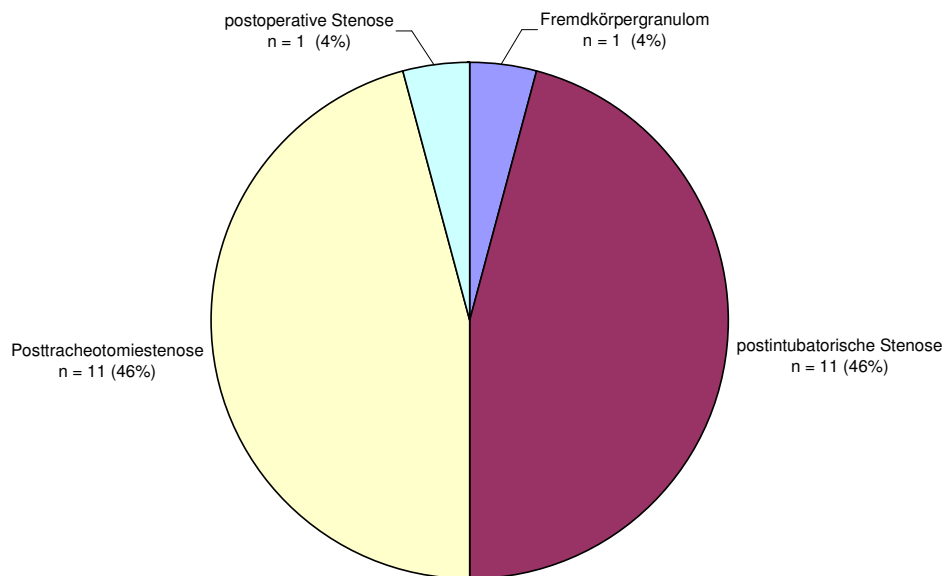


Abb. 15 - Verteilung der Granulombefunde

4.2.5 Funktionelle Stenosen

Unter der Gruppe der Funktionellen Stenosen wurden Ösophagotracheale Fisteln und laryngotracheale Mukozelen zusammengefasst.

4.2.5.1 Ösophagotracheale Fisteln

Ein zweijähriger Patient mit Ventrikelseptumdefekt wies nach zuvor stattgehabter operativer Korrektur einer langstreckigen Ösophagusatresie mittels Schwenklappen und primärer gastroösophagealer Anastomose eine ösophagotracheale Fistel auf, welche erfolgreich mit dem Nd:YAG-Laser verschlossen werden konnte. Klinische, tracheoskopische und gastrokopische Kontrollen erbrachten keinen Nachweis eines Rezidivs. Bei diesem Patient war im Untersuchungszeitraum die Versorgung mit einem Tracheostoma nicht erforderlich.

4.2.5.2 Mukozelen

Bei einem dreijährigen männlichen Patienten fand sich eine subglottische Mukozele, welche eine drittgradige Stenose des Atemwegs verursachte. Sie konnte durch Eröffnung mit dem Nd:YAG-Laser und endoskopischer Sekretabsaugung erfolgreich behandelt werden. Weitere Kontrolltracheoskopien erbrachten kein Rezidiv, weitere laserchirurgische Eingriffe, wie auch die Anlage eines Tracheostomas waren nicht erforderlich.

5 Diskussion

Das Patientengut für diese retrospektive Evaluation stellten 113 Patienten der Abteilung für Lasermedizin des Krankenhauses Berlin Neukölln und der Elisabeth Klinik in Berlin dar, bei denen im Zeitraum von 1996 bis 2007 aufgrund einer Atemwegsstenose eine endoskopisch geführte Lasertherapie durchgeführt worden war. Der Datensatz wurde anhand der Operationsprotokolle und der Krankenakten erhoben. Hierbei wurden die Ergebnisse der endoskopischen Lasertherapie von Atemwegsstenosen hinsichtlich Operationshäufigkeit und Tracheostomapflichtigkeit ausgewertet und dargestellt.

5.1 Vaskuläre Anomalien

5.1.1 Vaskuläre Malformationen

Da vaskuläre Malformationen nicht wie Hämangiome einer Spontaninvolution unterliegen und bei Größenzunahme im Respirationstrakt eine lebensgefährliche Stenose entwickeln können, ist eine abwartende Haltung nicht indiziert und wird in der aktuellen Literatur auch nicht mehr empfohlen.

Orvidas et al. empfehlen nach Auswertung ihrer eigenen Studie mit 49 Lymphangiompatienten eine konventionelle chirurgische Herangehensweise. Andererseits zeigten sich bei 20% ihrer Patienten nach sorgfältiger chirurgischer Exzision der Befunde bleibende Hirnnervenschäden [87]. Weiterhin stieg mit der Anzahl der Eingriffe die Zahl der operationsbedingten Komplikationen, woraus sich die Empfehlung der vollständigen Exzision des Befundes beim Ersteingriff ergibt. Im Kopf und Halsbereich ist dies häufig äußerst schwierig und daher nur durch eine stufenweise chirurgische Resektion, mit der sich daraus ergebenden höheren Komplikationsrate möglich. Aus diesem Grunde ist die Anwendung nicht konventionell chirurgischer Maßnahmen in der Therapie vaskulärer Malformationen im Kopf- und Halsbereich zu überdenken [66].

Die Patienten dieses Kollektivs wurden frühzeitig einer regelmäßigen endoskopischen Diagnostik und im Falle einer Operationspflichtigkeit einer Nd:YAG-Laserbehandlung zugeführt. Größere, im Bereich der Zunge und des Zungengrunds liegende Befunde wurden mit einer interstitiellen Lasertherapie behandelt.

In der Gruppe der Patienten mit vaskulären Malformationen wurden zahlenmäßig die meisten Eingriffe durchgeführt. Dies betrifft sowohl die Lasereingriffe (n=203) als auch die rein diagnostischen Endoskopien (n=162). Erwartungsgemäß zeigt sich, dass auf Grund der bislang nur symptomatischen Therapieoptionen lediglich immer nur eine Befundbesserung erreichbar ist und sich daraus auch die relativ große Zahl der Eingriffe pro Patient erklärt (MW: 5,49; Min: 1; Max: 26 Eingriffe / Patient).

Weiterhin finden sich in der dieser Gruppe die meisten Tracheostomaträger (n=13), was zum einen durch die Lokalisation der Befunde bedingt ist (35 der 37 Patienten wiesen supraglottische Befunde auf) und zum anderen durch den Schweregrad der Läsionen. Weiterhin auffällig ist, dass 12 der 13 Tracheostomaträger lymphatische Malformationen aufwiesen, bei einem Patient mit Tracheostoma fand sich eine venöse Malformation. In insgesamt 6 Fällen konnte ein vorbestehendes Tracheostoma wieder verschlossen werden. 5 dieser Patienten wiesen supraglottische rein lymphatische Malformationen auf und wurden alle bereits innerhalb der ersten 2 Lebensjahre erstmalig und daraufhin bis zum Stomaverschluss einer engmaschigen endoskopischen Diagnostik und Lasertherapie unterzogen. Der Erfolg des Stomaverschlusses rechtfertigt in diesem Falle die Häufigkeit der hierzu notwendigen Eingriffe in dieser Untergruppe (MW: 9; Max: 15 Eingriffe/Patient).

In diesem Kollektiv steht die niedrige Tracheostomarate bei den rein venösen Malformationen (1 von 12 Patienten) einer deutlich höheren Tracheostomarate bei den lymphatischen Befunden gegenüber (12 von 25 Fällen und 5 Trachestomaverschlüsse). Selten ist bei diesen Patienten mit einem Wiederverschluss zu rechnen und das Tracheostoma bleibt für ein Leben lang bestehen.

Die niedrige Tracheostomarate bei den rein venösen Malformationen erlaubt folgende Empfehlung: Wenn bei venösen vaskulären Malformationen ein Tracheostoma angelegt werden muss, kann die Anlage eines lediglich temporär geplanten Tracheostomas überdacht werden. Bei den lymphatischen Befunden hingegen war die Tracheostomarate bei geringer Wiederverschlussrate in diesem Kollektiv deutlich höher. Auf Grund der meist lebenslang bestehenden Tracheostomapflichtigkeit dieser Patienten empfiehlt sich hier die Anlage eines permanenten Tracheostomas.

Die Gesamthäufigkeit von tracheostomapflichtigen Patienten in dieser Gruppe deckt sich mit den Angaben in der Literatur und wird dort zum Teil noch höher angegeben [68], wenn auch, wie in dieser Untersuchung, nur kleine Fallzahlen vorliegen.

Obwohl nur bei einem kleinen Teil der Patienten ein zuvor bestehendes Tracheostoma wieder verschlossen konnte, ist die Nd:YAG-Laserbehandlung von vaskulären Malformationen eine komplikationsarme und auch erfolgreiche Methode, da im Untersuchungszeitraum durch eine erfolgreiche Lasertherapie 12 Tracheostomaneuanlagen verhindert werden konnten.

Weiterhin auffällig ist, dass die Geschlechtsverteilung dieses Kollektivs von den Angaben in der Literatur abweicht. Es gibt bislang keine Berichte über Fallgruppen von vaskulären Malformationen, die eine Geschlechterspezifität aufweisen. In diesem Kollektiv finden sich 24 männliche und 13 weibliche Patienten, was einer Ratio von 1,85:1 entspricht, dieser Aussage liegt eine Fallzahl von (n=37) zu Grunde, die in der Literatur beschriebenen Kollektive weisen eine ähnliche oder geringere Fallzahlen auf [68], [69]. Weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen oder Multicenterstudien werden zeigen müssen, ob bei Patienten mit vaskulären Malformationen im Respirationstrakt nicht doch eine Geschlechterspezifität vorliegt.

5.1.1.1 Hämangiome

Während früher häufig die spontane Rückbildung der Befunde abgewartet und nur Komplikationen therapeutisch angegangen wurden, erlaubt heutzutage die laserchirurgische Intervention, insbesondere bei rasch wachsenden Befunden und bei an ungünstigen Stellen gelegenen Hämangiomen, eine gute Option zur Frühtherapie [88]. Auch in diesem Kollektiv wurden die Hämangiompatienten frühelektiv einer regelmäßigen endoskopischen Diagnostik unterzogen und im Falle einer Operationspflichtigkeit zum selben Zeitpunkt eine Nd:YAG-Laserung der Befunde durchgeführt.

Die hohe Anzahl der rein diagnostischen (Kontroll)endoskopien (n=92) im Vergleich zu denen mit operativer Laserversorgung (n=53) rechtfertigt sich durch das gute Outcome der Patienten. Im gesamten Untersuchungszeitraum konnte bei allen Patienten (n=18) mit Hämangiomen im Respirationstrakt eine Tracheostomaneuanlage verhindert werden. Bei allen Patienten (n=4) mit vorbestehendem Tracheostoma konnte dasselbe nach erfolgreicher Lasertherapie wieder verschlossen werden.

Die in der Literatur beschriebene geschlechtsspezifische Häufung von Hämangiomen bei weiblichen Patienten im Allgemeinen [2] (weiblich:männlich = 3:1) findet sich auch in diesem Kollektiv wieder. Auffällig ist, dass bei dieser Auswahl von Patienten mit

Hämangiomen im Respirationstrakt die Häufung noch höher ausfällt (16 weibliche, 2 männliche Patienten). Die Ratio liegt somit in diesem Kollektiv bei 8:1, was in der Literatur bislang nicht beschrieben ist. Weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen werden zeigen müssen, ob die Geschlechterspezifität für weibliche Patienten mit Hämangiomen im Atemwegsbereich nicht noch höher ausfällt, als bisher angenommen.

Auch das in der Literatur beschriebene Auftreten von Hämangiomen im Rahmen von Symptomkomplexen (PHACE-Syndrom) [98], [6] fand sich in insgesamt 2 Fällen in diesem Patientenkollektiv wieder. Hiernach bestätigt sich die dort beschriebene Empfehlung, bei Auftreten von Hämangiomen eine entsprechende weiterführende Diagnostik anzustreben. Dass 90% der Literaturfälle mit PHACE-Syndrom Mädchen sind, lässt sich eingeschränkt auch in diesem Kollektiv nachvollziehen, da beide dieser Patienten weiblich waren. Bei einer Gesamtanzahl von 2 Fällen ist hier natürlich keine valide statistische Aussage zu treffen, jedoch kann der Trend bestätigt werden.

5.1.2 Andere benigne Tumoren

5.1.2.1 Virusassoziierte Läsionen

Die endoskopische CO₂-Laserbehandlung von respiratorischen Papillomen konnte sich in den letzten Jahren etablieren [24], die erkrankungsspezifische Rezidivhäufigkeit jedoch bleibt eine Herausforderung und der Gegenstand weiterer zukünftiger Untersuchungen. Auch in diesem Patientenkollektiv waren bis zur Befundremission 3 Eingriffe erforderlich und eine Follow-up Diagnostik wird zeigen müssen, ob die Patienten rezidivfrei bleiben. Wie in den verglichenen Studien [24], [90] waren auch in diesem Kollektiv keine Tracheostoma- oder Stenteinlagen erforderlich, was bei respiratorischen Papillomatosen auch nicht das Problem zu sein scheint. Vielmehr steht in Zukunft die Entwicklung einer kurativen Therapieoption, die eine dauerhafte Rezidivfreiheit in Aussicht stellt (z.B. die Kombination von Lasertherapie und antiviraler Medikation) im Vordergrund.

5.1.2.2 Neurofibrome

Laryngeale Neurofibrome sind eine Seltenheit. Auch in der Literatur finden sich bislang nur wenige Berichte über die Laserbehandlung von Neurofibromen im Atemwegsbereich. Auch die Patienten in diesem Kollektiv wurden wie bei Suzuki et al. [91] einer Nd:YAG-Lasertherapie unterzogen, wodurch im Median nach 3 Eingriffen

eine Befundremission erreicht werden konnte. Bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes war bei einem Patienten ein Stomawiederverschluss möglich, ein Patient verstarb im Untersuchungszeitraum an den Folgen der Begleiterkrankungen. Weitere Follow-up Untersuchungen werden zeigen müssen, ob bei dem noch tracheotomierten Patienten zu einem späteren Zeitpunkt nach erfolgreicher Laserbehandlung eine Stomarückverlagerung möglich ist.

Aufgrund der Seltenheit der Befunde muss die Empfehlung ausgesprochen werden, dass bei Auftreten von laryngealen Veränderungen an die Möglichkeit eines plexiformen Neurofibroms gedacht und eine entsprechende histopathologische Diagnostik eingeleitet werden muss, auch wenn die Patienten nicht mit typischen kutanen Veränderungen vorgestellt werden.

5.1.3 Maligne Tumorerkrankungen

Erwartungsgemäß handelte es sich in dieser Gruppe um ältere Patienten (Median: 63 Jahre). Auch in der Literatur finden sich ähnliche Zahlen für das Ersterkrankungsalter bei malignen Neoplasien des Larynx, Pharynx und des Bronchialsystems wieder [29].

Erkrankungsspezifisch wurde bei den Patienten mit nicht kurativ operablen malignen Tumorerkrankungen eine Therapie in palliativer Absicht durchgeführt. Es zeigt sich, dass sowohl durch die direkte Nd:YAG- bzw. CO₂ - Laservaporisation als auch durch den Einsatz der photodynamischen Therapie mit Foscan[®] und nachfolgender Nd:YAG-Laserbestrahlung bei allen 18 Patienten die Notwendigkeit einer tracheobronchialen Stentneueinlage verhindert werden konnte. Bei den 2 Patienten mit vorbestehenden tumorinfiltrierten Stents lies sich durch die Lasertherapie eine Rekanalisierung erreichen.

Es konnte keines der bereits zuvor bestehenden oder im Untersuchungszeitraum angelegten Tracheostoma wieder verschlossen werden, was sich im Falle der 9 bronchialen Befunde allein durch die Lokalisation erklärt, da hier die Versorgung mit einem Tracheostoma physiologischerweise nutzlos ist und sich entsprechend auch keine Stomaträger mit Bronchialkarzinomen fanden.

In der Gruppe der 5 trachealen Befunde konnte durch die Lasertherapie bei 4 Patienten eine Stomaneuanlage verhindert werden. Bei fortgeschrittenen Befunden mit zuvor bestehendem Tracheostoma jedoch war eine Rückverlegung nicht möglich. Ebenso

zeigte sich auch bei den supraglottischen Befunden (n=3), dass in fortgeschrittenen Stadien eine Tracheostomaversorgung trotz Lasertherapie unumgänglich ist.

Weiterhin ist anzumerken, dass diese ausgewählten Patienten mit stenosierenden Malignomen im Respirationstrakt explizit mit der Fragestellung einer möglichen Stenosenrekanalisierung bzw. Stentrevision in der Abteilung für Lasermedizin vorgestellt worden sind. Die konventionelle thoraxchirurgische und sekundäre Radio-/chemotherapeutische Therapie bleibt unberücksichtigt dieser Ergebnisse Mittel der ersten Wahl.

5.1.4 Postinterventionelle Atemwegsstenosen

Unter dieser Gruppe wurden Patienten mit kurzstreckigen membranösen Trachealstenosen sowie Patienten mit postoperativen-, postintubatorischen- und Posttracheotomiestenosen zusammengefasst. Fast alle Patienten dieser Gruppe wurden mit dem Nd:YAG-Laser (1 Fall mit CO₂-Laser) in der nachfolgend beschriebenen Art und Weise endoskopisch versorgt.

Hierbei wurden die Stenosen nicht vollständig abgetragen, sondern eine Längsinzision der Befunde durchgeführt, wobei die pars membranacea ausgespart wurde. Die Stenosen wurden explizit nicht vollständig und niemals zirkulär resiziert, sondern es erfolgte eine endoskopische Nd:YAG-Laser Inzision der Befunde unter sorgfältiger Aussparung der Stenosenbasis bzw. der Trachealwand. Bei dieser Inzisionstechnik weicht das verbleibende Stenosegewebe durch die punktuelle Aufhebung der gewebeeigenen Vorspannung zurück und weitet so das Tracheallumen auf. Diese Technik kann je nach Stenosierungsgrad und Befundkonfiguration I-förmig, V-förmig oder bei großen Befunden umgekehrt-Y-förmig durchgeführt werden. Entscheidend ist das minutiöse Aussparen der Stenosenbasis und der pars membranacea.

Die nachfolgend gezeigte Abbildung soll die Laserinzision von kurzstreckigen laryngotrachealen Atemwegsstenosen erläutern.

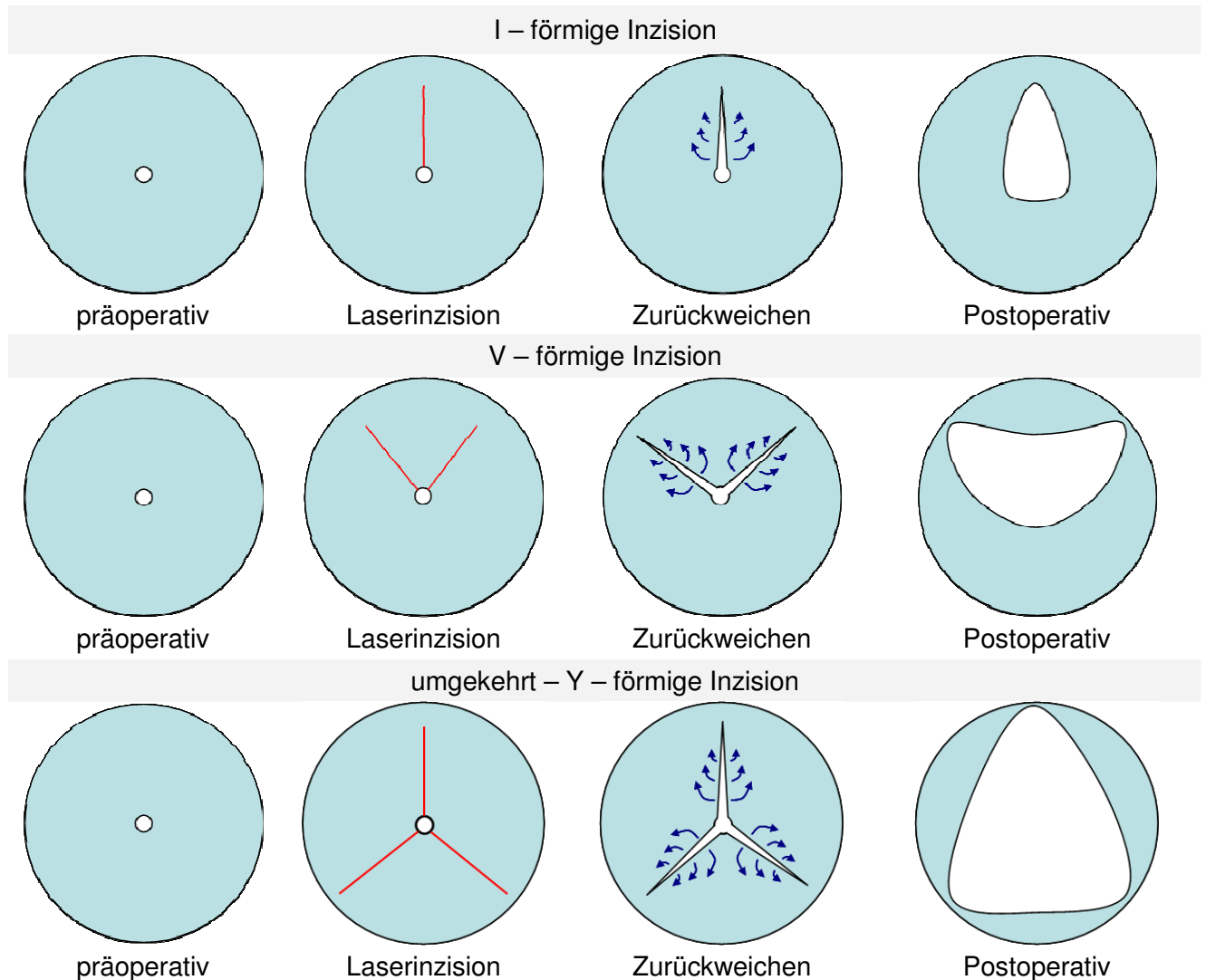


Abb. 16 – Nd:YAG-Laser Inzision von kurzstreckigen laryngotrachealen Stenosen

Wie auch von Zias et al. beschrieben [36], war von der Morphologie der Befunde nicht unmittelbar auf die Ätiologie der Fälle zu schliessen, jedoch fanden sich 2 große Befundgruppen. So fanden sich bei den postintubatorischen Stenosen 7 kurzstreckige membranöse Trachealstenosen und 11 granulomartige Befunde. Die 11 Posttracheotomiestenosen waren alle granulomartig. Daher kann der Vorschlag der Autoren, postintubatorische und Posttracheotomiestenosen unterschiedlichen Krankheitsentitäten zuzuordnen, bestätigt werden.

5.1.4.1 Kurzstreckige membranöse Trachealstenosen

Bei Kindern mit Herzvitien konnte in mehreren Studien eine höhere Inzidenz laryngotrachealer Veränderungen gezeigt werden [92], [93]. In einer Studie von Pereira et al. konnte bei 8 von 300 jungen Patienten im Durchschnitt 7 Tage nach einem

kardiochirurgischen Eingriff das Auftreten einer subglottischen Trachealstenose nachgewiesen werden [94].

In der Literatur werden die Ursachen für das Auftreten einer Trachealstenose nach einem kardiochirurgischen Eingriff kontrovers diskutiert. Zum einen wird die postoperative Langzeitintubation als Ursache für die Atemwegsstenose verantwortlich gemacht, zum anderen finden sich Arbeiten, in denen als Ursache der laryngotrachealen Stenose die embryonale kardiopulmonale Fehlentwicklung genannt wird [95].

Veränderungen der Atemwege im Sinne von laryngotrachealen Stenosen sind bei Patienten mit kardiovaskulären Fehlbildungen in der Literatur beschrieben. Mc Elhinney et al. konnten 2002 bei 9 von 25 Patienten mit Trachealsegeln einen kardiovaskulären Defekt nachweisen, die häufigste Form war hierbei eine Aortenbogenanomalie [92]

Insgesamt 7 Kleinkinder dieses Kollektivs litten an subglottischen membranösen Trachealstenosen, welche im Median nach dem vierten Nd:YAG-Lasereingriff vollständig und rezidivfrei beseitigt werden konnten. Eine temporäre Tracheostomaversorgung war nur in einem dieser Fälle erforderlich, 6 Patienten waren im Untersuchungszeitraum zu keiner Zeit tracheostomapflichtig. In allen 7 Fällen war der Erstdiagnose der Trachealstenose ein kardiochirurgischer Eingriff bei einem Herzvitium mit postinterventioneller Nachbeatmung vorangegangen.

Morphologisch zeigten sich in allen Fällen dieser Gruppe membranöse Trachealstenosen (4 subglottische und 3 tracheale Befunde).

Wie auch von Khariwala et al. [95] beschrieben, sind Kleinkinder nach einem kardiochirurgischen Eingriff für die Entwicklung einer laryngotrachealen Stenose prädisponiert. Hinsichtlich der Ätiologie bietet die Literatur bislang keine gesicherten Erkenntnisse, insbesondere da nur kleine Fallzahlen vorliegen. Ob eine embryonale Fehlentwicklung, ein Intubationsschaden oder eine Kombination aus beiden die Ursache einer membranösen Trachealstenose sein kann, werden weitere Untersuchungen zeigen müssen.

Aufgrund der hohen Inzidenz von membranösen Trachealstenosen bei Kleinkindern nach kardiochirurgischen Eingriffen in diesem Kollektiv muss eine regelhafte Tracheoskopie nach Extubation und im Intervall empfohlen werden, insbesondere da

durch die endoskopisch assistierte Laservaporisation in allen Fällen die Anlage eines Tracheostomas verhindert werden konnte.

Hinsichtlich der vergleichsweise hohen Inzidenz von kurzstreckigen membranösen Trachealstenosen in diesem Kollektiv, muss eingeräumt werden, dass diese Patienten explizit mit dieser Fragestellung in der Abteilung für Lasermedizin vorgestellt worden sind.

5.1.4.2 Granulome

In der Patientengruppe der Granulome zeigten sich sowohl postintubatorische, postoperative und Posttracheotomiestenosen.

Bei der Postintubationsstenose erwachsener Patienten kommt es durch den Druck des Block-Ballons des Tubus auf die Trachealschleimhaut im Bereich des starren Ringknorpels zu einem Gewebsödem, welches wiederum eine Ischämie der Mucosa verursacht. Der hierdurch getriggerte inflammatorische Reiz führt zu Perichondritis und Chondritis, welche mit Narbenbildung im Sinne von Strikturen oder einer kompletten Stenose abheilen kann. Weiterhin wird die durch einen intraoperativ bestehenden arteriellen Hypotonus und durch die Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine resultierende Hypoperfusion der Mucosa für das Mitentstehen einer endomucosalen laryngealen Ischämie verantwortlich gemacht. Bei einem Großteil der durch eine Intubationsverletzung entstandenen Gewebeschaden kommt es zur spontanen Abheilung, nur wenige Patienten entwickeln eine Trachealstenose, welche eine etwaige vorbestehende schlechte kardiovaskuläre Situation aggravieren kann.

Nach Werkhaven et al. sind 95% der erworbenen Trachealstenosen im Kindesalter auf ein Intubationstrauma zurückzuführen [96]. Als Hauptindikationen für die Langzeitbeatmung von Kindern werden in der Literatur zu rund 2 Dritteln der Fälle Ateminsuffizienz, in rund 20 % kardiovaskuläre Insuffizienz und Erkrankungen des ZNS in rund 10% der Fälle angegeben [97]. Die Inzidenz von subglottischen Stenosen nach Langzeitbeatmung wird mit 4 - 8,5% angegeben [98] wobei 97% der betroffenen Kinder tracheotomiert werden müssen [41].

Ebenso finden sich bei langzeitbeatmeten erwachsenen Patienten intubationsbedingte Granulome, welche nach Extubation eine signifikante Atemwegsbehinderung darstellen können. Insbesondere bei Polytraumata und großen Operationen, aber auch bei lebensbedrohlichen Infektionserkrankungen (Sepsis) ist eine perioperative Intubation

und postinterventionelle Nachbeatmung erforderlich. Die Inzidenz für das Auftreten von laryngotrachealen Granulomen nach endotrachealer Intubation wird nach Grillo et al. von 6 - 21% angegeben [39]. Seit der Weiterentwicklung des Tubenmaterials (high volume-low pressure cuffs) sowie der Intubations- und Beatmungstechniken konnte die Zahl von trachealen Intubationstraumen gesenkt werden [99], [100]. Weiterhin wird heutzutage eine möglichst kurzzeitige Beatmungsdauer angestrebt.

Bei rund der Hälfte der Patienten dieses Kollektivs mit durch Granulombildungen bedingten Atemwegsstenosen (11 von 24 Patienten) war eine Langzeitintubation vorausgegangen. Über die Therapie von nach Langzeitintubation entstandenen Atemwegsgranulomen wird in der Literatur von einer Laserbehandlung von Postintubationsstenosen Abstand genommen und insbesondere bei Kleinkindern die operative Versorgung, befundabhängig mittels laryngotrachealer Resektion oder partieller krikotrachealer Resektion nach Monnier empfohlen [71]. Auch Grillo et al. stufen die Lasertherapie in der Behandlung von Postintubationsstenosen (auf Grund der hohen Rezidivneigung) kritisch ein und empfehlen eine laryngotracheale Resektion [39].

Demgegenüber steht die Erfolgsrate in diesem Patientenkollektiv, das fast ausschließlich in der in 5.1.4 genannten Art und Weise mit dem Nd:YAG-Laser behandelt wurde. Im Mittel konnte in diesen Fällen nach 1,50 Eingriffen eine dauerhafte Befundremission erreicht werden.

Von den 10 vorbestehenden bei Posttracheotomiestenosen angelegten Tracheostomata konnten durch Anwendung dieser Technik 2 nach erfolgreicher Lasertherapie wieder verschlossen werden.

Einzuräumen bleibt, dass die sorgfältige Auswahl der Patienten die Durchführung dieser Maßnahme rechtfertigt. Ausschließlich Patienten mit kurzstreckigen maximal III^o-gradigen Stenosen wurden in der oben angegebenen Art und Weise versorgt. Weiterhin war über die Hälfte der Patienten älter als 16 Jahre (z.B. Patienten mit Atemwegsstenosen bei Z.n. Langzeitbeatmung nach Apoplex oder Polytrauma), diese Art des Eingriffs war nur bei 7 Kindern unter 6 Jahren möglich. Hervorzuheben bleibt, dass in allen 24 Fällen eine dauerhafte Stenteinlage vermieden werden konnte.

5.1.5 Funktionelle Stenosen

5.1.5.1 Ösophagotracheale Fisteln

In einem von Meier et al. 2006 veröffentlichten Review werden die Möglichkeiten der endoskopischen Therapie von tracheoösophagealen Fisteln anhand der bisher veröffentlichten Studien [101] verglichen und die Autoren sprechen sich nach dieser Metaanalyse für die endoskopische Fibrinverklebung aus.

Bereits 1992 berichteten Schmittbecher et al. über 3 Fälle einer endoskopisch gestützten Nd:YAG-Lasertherapie von ösophagotrachealen Fisteln [102]. Hierbei wurden die Wände der Fistel entweder verschweißt (primary closure) oder koaguliert, woraufhin sekundär eine Obliteration erfolgte (secondary closure). Im Vergleich zur offenen chirurgischen Korrektur einer tracheoösophagealen Fistel ist diese Therapieform insbesondere auf Grund des endoskopischen Zugangs mit weit weniger Komplikationen im Sinne von Wundheilungsstörungen oder Rezidiven behaftet. Weiterhin betonen die Autoren, dass bei der Nd:YAG-Lasertherapie eine vollständige Fistelobliteration ohne zurückbleibendes Fistelepithel, von dem ein Rezidiv ausgehen könnte, erreicht werden kann.

In einem Fall konnte in diesem Patientenkollektiv erfolgreich eine tracheoösophageale Fistel definitiv und rezidivfrei mit dem Nd:YAG-Laser beim Ersteingriff verschlossen werden. Weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen werden folgen müssen, um diese bislang wenig beschriebene Technik zu etablieren. Im Vergleich zu den endoskopischen Fistelverschlussstechniken mit Fibrin und/oder Histoacryl mag die Nd:YAG-Laserobliteration einen Vorteil haben, da das Fistelgewebe ohne zurückbleibendes Epithel vollständig obliteriert wird. Untersuchungen mit größeren Fallzahlen werden zeigen müssen, ob die Nd:YAG-Laserobliteration Vorteile hinsichtlich Rezidivfreiheit und der Möglichkeit einer früheren Nahrungswiederaufnahme ohne Magensonde bietet.

5.1.5.2 Mukozelen

Die Behandlung einer subglottischen Mukozele mit dem Nd:YAG-Laser ist bislang in der Literatur noch nicht beschrieben. Lediglich Einzelfallbeschreibungen über die endoskopiegestützte CO₂-Laserbehandlung von Mukozelen im Atemwegsbereich finden sich vereinzelt in der Literatur wieder [103]. Auch kann hier nur über die unkomplizierte

Eröffnung und endoskopische Sekretabsaugung berichtet werden. Weitere Kontrolltracheoskopien erbrachten keine Rezidive. Da der Nd:YAG-Laser über eine flexible Faser geleitet werden kann bietet er im Vergleich zum CO₂-Laser sicherlich hinsichtlich der Applizierbarkeit Vorteile.

6 Schlussfolgerungen

Die endoskopisch gestützte Lasertherapie ist eine nebenwirkungsarme, da in Etappen durchführbare Methode zur Behandlung von Atemwegsstenosen. Erkrankungsbedingt kann das Resultat von rein palliativen Maßnahmen bis zur vollständigen Ausheilung reichen.

Insbesondere bei Hämangiomen bietet die endoskopische Nd:YAG-Lasertherapie eine sichere und erfolgsversprechende Therapieoption, da bei allen Patienten im Untersuchungszeitraum eine dauerhafte Tracheostomafreiheit erreicht werden konnte. Auffällig ist in diesem Kollektiv die erhöhte Geschlechtsbevorzugung der weiblichen Patienten, welche in der Literatur in dieser Höhe nicht beschrieben ist und Gegenstand weiterer Untersuchungen sein muss.

Aufgrund der erkrankungsspezifisch hohen Rezidivneigung fanden sich im Vergleich zu anderen Ursachen bei den vaskulären Malformationen die meisten Tracheostomaträger und es war auch eine höhere Anzahl von Eingriffen bis zur Befundremission erforderlich. Auch hier kann die endoskopisch geführte Nd:YAG-Lasertherapie als eine etablierte Therapieoption bezeichnet werden, da bei 6 lymphatischen Malformationen nach der Laserbehandlung eine Stomarückverlegung möglich war.

Auffällig ist in der Gruppe der vaskulären Fehlbildungen weiterhin die geschlechtsspezifische Häufung der männlichen Patienten, welche in der Literatur nicht beschrieben ist und in nachfolgenden Studien gezielt überprüft werden muss.

Bei Patienten mit malignen Tumoren war erwartungsgemäß lediglich eine palliative Stenosebehandlung möglich, in allen Fällen konnte durch die Kombination von photodynamischer Therapie und Nd:YAG-Laserbehandlung eine Stentneueinlage verhindert werden. Auch in dieser Gruppe legt die niedrige Stomaverschlussrate die Empfehlung nahe, im Falle einer Stomapflichtigkeit eine dauerhafte Lösung anzustreben.

Ebenso wie die Inzidenz von Mukozelen im Bereich der Atemwege ist die Laserbehandlung derselben eine Seltenheit. Ob sich diese in den nächsten Jahren etablieren kann, wird Gegenstand weiterer Untersuchungen mit größeren Fallzahlen sein müssen.

Weiterhin auffällig war in diesem Kollektiv die hohe Korrelation bei jungen Patienten mit kurzstreckigen membranösen Trachealstenosen und vorangegangenem kardiochirurgischen Eingriff. In der Literatur bestätigt sich diese und wird dort mit der intra-/postoperativ erforderlichen Langzeitintubation begründet. Bei unseren Beobachtungen ließen sich sowohl morphologisch als auch bezüglich der Lokalisation bei Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen in 6 von 7 Fällen keine typischen primären oder durch Absaugung sekundären intubationsbedingten Granulome nachweisen. Weiterhin fand sich nicht bei allen postintubatorischen Stenosen eine granulomtypische Morphologie. Hiernach muss der Verdacht geäußert werden, dass unterschiedlichen Stenosemorphologien möglicherweise weiter gefächerte Ätiologien zu Grunde liegen, als bisher angenommen.

Einzuräumen bleibt, dass bei diesen Patienten ausschliesslich eine endoskopisch geführte laserchirurgische Inzision durchgeführt wurde und nicht eine minutiöse chirurgische Resektion (mit all ihren therapiespezifischen Risiken, wie zum Beispiel Nachblutung und Aspiration), die eine histologische Aufarbeitung des stenosierenden Gewebes ermöglicht hätte. Darüberhinaus ist die rein endoskopische Beurteilung der Länge einer Atemwegsstenose aus optischen und physikalischen Gründen (wie in diesem Kollektiv durchgeführt) nur sehr eingeschränkt möglich.

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, weiter gezielt zu untersuchen, ob nicht unterschiedlichen Stenose-Morphologien unterschiedliche Ätiologien zu Grunde liegen. Eine Zuordnung postintubatorischer und Posttracheotomiestenosen in eigene Krankheitsentitäten wurde in der Literatur bereits vorgeschlagen.

In Zukunft kann sicherlich die Kombination einer Feinschichtmagnetresonanztomografie mit computergestützter 3D-Rekonstruktion der Stenose und nachfolgender endoskopischer Diagnostik und Therapie weitere Aufschlüsse über die unterschiedlichen Ätiologien der hier beschriebenen Stenosemorphologien erbringen. Auch wird weiter gezielt untersucht werden müssen, ob einer subglottischen membranösen Trachealstenose nach zuvor stattgehabtem kardiochirurgischen Eingriff ein Intubationsschaden, eine Gefäßfehlbildung oder intraoperative Gefäßläsion zugrunde liegt.

Zusammenfassend kann die Nd:YAG-Laserbehandlung von postoperativen und granulombedingten Postintubationsstenosen in der in 5.1.4 beschriebenen Art und Weise als eine komplikationsarme Therapieoption bei kurzstreckigen Stenosen

bezeichnet werden. Längerstreckige Stenosen jedoch bleiben der operativen Versorgung vorbehalten.

7 Zusammenfassung

Die endoskopisch geführte Lasertherapie funktioneller Atemwegsstenosen hat in den letzten Jahren eine deutliche Erweiterung des Indikationsspektrums erfahren. Waren in den neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts Hämangiome, vaskuläre Fehlbildungen und die palliative endoskopisch gestützte photodynamische Therapie von Malignomen noch ein Novum, so hat heute die endoskopische Laserbehandlung insbesondere bei Hämangiomen und vaskulären Malformationen im Vergleich zur konventionellen offenen chirurgischen Resektion einen festen Stellenwert. Sie bietet bei minimaler Invasivität, insbesondere aufgrund des atraumatischen Zugangs und der unkomplizierten Wiederholbarkeit, den Vorteil der Möglichkeit während einem elektiven Diagnostikum ad hoc eine interventionelle Therapie einzuleiten.

Die in dieser Arbeit gezeigten guten Ergebnisse der endoskopischen Lasertherapie von Hämangiomen, bei der inzwischen kein Patient mehr ein permanentes Tracheostoma zu befürchten hat, sprechen für sich. Wünschenswert wäre diesbezüglich die feste Etablierung einer frühzeitigen endoskopischen Routinediagnostik bei allen Kleinkindern mit entsprechenden Hautveränderungen. Das gleiche gilt für Patienten mit vaskulären Malformationen, wenn auch, wie in diesem Kollektiv beschrieben, nicht in allen Fällen eine Tracheostomaanlage mit den entsprechenden Konsequenzen verhindert werden konnte.

Ebenso unterstützen die Ergebnisse dieser Studie die bislang erreichten Erfolge in der endoskopischen Lasertherapie von virusassoziierten respiratorischen Läsionen. Auch wenn diesbezüglich bislang keine definitive Therapieform entwickelt worden ist und berechtigterweise aus vielen Fachrichtungen Therapiemodifikationen entwickelt werden, bietet die CO₂-Lasertherapie dieser Befunde eine gute palliative Behandlungsmöglichkeit viraler Larynxstenosen.

Weiterhin beschreibt diese Arbeit mit der Technik der endoskopischen Nd:YAG-Laserinzision von kurzstreckigen granulombedingten und postinterventionellen membranösen Trachealstenosen eine im Vergleich zu offenen Verfahren unkompliziert wiederholbare und minimalinvasive Therapieoption mit rezidivfreiem Outcome in einem Großteil der beschriebenen Fälle.

Eine bislang nicht beschriebene Erkenntnis dieser Fallstudie ist das im Vergleich zur Literatur abweichende Geschlechterverhältnis bei den Patienten mit Hämangiomen und vaskulären Malformationen im Respirationstrakt. Wurden in der Literatur bislang lediglich kutane Manifestationen dieser Erkrankungen bezüglich ihrer Geschlechtsspezifität beschrieben, so scheint nach den dieser Arbeit zugrunde liegenden Zahlen für respiratorische Befunde eine deutlich höhere Geschlechterbevorzugung zu existieren. Auch wenn dieses aufgrund geringer Fallzahlen statistisch nicht validierbar ist, geben die Ergebnisse dieser Arbeit Impulse, diesen Sachverhalt zu verifizieren oder zu widerlegen.

8 Literaturverzeichnis

- 1 Cosano Povedano A, Munoz Cabrera L, Cosano Povedano FJ, Rubio Sanchez J, Pascual Martinez N, Escribano Duenas A. "Endoscopic treatment of central airway stenosis: five years' experience", Arch Bronconeumol. 2005 Jun;41(6):322-7.
- 2 Mulliken JB, Glowacki J. "Haemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics", Plast Reconstr Surg. 1982 Mar;69(3):412-22.
- 3 Garzon MC, Enjolras O, Frieden IJ. „Vascular tumors and vascular malformations: evidence for an association.“, J Am Acad Dermatol. 2000 Feb;42(2 Pt 1):275-9.
- 4 Belov S. "Classification, Terminology and Nosology of Congenital Vascular Defects" in: Belov S, Loose DA, Weber J "Vascular Deformations", Periodica Angiologica, 1989, 16, Einhorn-Press-Verlag GmbH, Reinbeck; 25-28.
- 5 Philipp CM, Poetke M, Berlien HP „Klinik und Klassifikation angeborener Gefäßerkrankungen“, pädiat prax 46 (1993/94):75-83.
- 6 Poetke M. "Laser Treatment in Haemangiomas and Vascular Malformations" in: Berlien HP, Müller GJ (Eds.) "Applied Laser Medicine" Springer, Berlin Heidelberg New York, 2003, 443-482.
- 7 Poetke M, Philipp CM, Berlien HP, Mack M, „Hämangiom oder vaskuläre Malformation? Differentialdiagnostische Überlegungen in der Frühtherapie kindlicher Hämangiome und vaskulärer Malformationen. Der Kinderarzt 28 (1997): 1233-1242.
- 8 Myer CM 3rd, O'Connor DM, Cotton RT. "Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes", Ann Otol Rhinol Laryngol. 1994 Apr;103(4 Pt 1):319-23.
- 9 Vikkula M, Boon LM, Mulliken JB. "Molecular genetics of vascular malformations." Matrix Biol. 2001 Sep;20(5-6):327-35.

- 10 Mulliken JB, Young AE. "Vascular Birthmarks", WB Saunders Company 1988: 31
- 11 Marler JJ, Mulliken JB. "Current management of hemangiomas and vascular malformations." Clin Plast Surg. 2005 Jan;32(1):99-116, ix.
- 12 De Serres LM, Sie KC, Richardson MA. „Lymphatic malformations of the head and neck. A proposal for staging.“, Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1995; 121:577-82.
- 13 Hamoir M, Plouin-Gaudon I, Rombaux P, Francois G, Cornu AS, Desuter G, Clapuyt P, Debauche C, Verellen G, Beguin C. "Lymphatic malformations of the head and neck. A retrospective review and a support for staging.", Head Neck. 2001 Apr;23(4):326-37.
- 14 Wittekindt C, Michel O, Streppel M, Roth B, Quante G, Beutner D, Guntinas-Lichius O. „Lymphatic malformations of the head and neck: introduction of a disease score for children, Cologne Disease Score (CDS).“ Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2006 Jul;70(7):1205-12.
- 15 Amir J, Metzker A, Krikler R, Reisner SH. "Strawberry hemangiomas in preterm infants", Pediatr Dermatol. 1986 Sep;3(4):331-2.
- 16 Requena L, Sanguenza OP. "Cutaneous vascular proliferations. Part II. Hyperplasias and benign neoplasms.", J Am Acad Dermatol. 1997, 37:887-919.
- 17 Geronemus RG. "Pulsed dye laser treatment of vascular lesions in children", J Dermatol Surg Oncol. 1993, 19:303-10.
- 18 Werner JA, Eivazi B, Folz BJ, Dünne AA. „`State of the Art´ zur Klassifikation, Diagnostik und Therapie von zervikofazialen Hämangiomen und vaskulären Malformationen“, Laryngo Rhino Otol. 2006,85:883-891.
- 19 Hughes CA, Rezaee A, Ludemann JP, Holinger LD. "Management of congenital subglottic hemangioma", J Otolaryngol 1999,28:223-228.
- 20 Poindexter G, Metry DW, Barkovich AJ, Frieden IJ. "PHACE Syndrome with Intracerebral Hemangiomas, Heterotopia, and Endocrine Dysfunction.", Pediatr Neurol. 2007 Jun;36(6):402-6.

- 21 Metry DW, Dowd CF, Barkovich AJ, Frieden IJ. "The many faces of PHACE syndrome.", *J Pediatr.* 2001 Jul;139(1):117-23.
- 22 Ullman EV. "On the aetiology of the laryngeal papilloma.", *Acta. Otolaryngol.* 1923;5:317-34.
- 23 Kubin K, Hormann M, Riccabona M, Wiesbauer P, Puig S. „Benigne und maligne Lungentumoren im Kindesalter“, *Radiologe* 2003 Dec;43(12):1095-102.
- 24 Dedo HH, Yu KC. "CO(2) laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas.", *Laryngoscope* 2001 Sep;111(9):1639-44.
- 25 Boston M, Rutter M, Myer CM III, Cotton RT. "Airway reconstruction in children with recurrent respiratory papillomatosis", *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006 Jun;70(6):1097-101.
- 26 Korf BR. „Malignancy in Neurofibromatosis type I.“ *The Onkologist*, 5:477-485, 2000.
- 27 Wiestler OD, Radner H. „Pathology of neurofibromatosis 1 and 2“ 6:135-59 in Huson SM, Hughes RAC "The neurofibromatosis. Apathogenic and clinical overview", University Press, Cambridge, UK, 1994
- 28 Gärtner V, Albes J, Brugger W, Budach W, Duda S, Friedel G, Hruska D, Sökler M, Uckmann FP. „Brochialcarcinom – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“ 2. überarbeitete Auflage November 1999:2-20.
- 29 Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland und das RKI. Saarbrücken 2006:46-50.
- 30 Doll R, Hill AB "Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of doctors.", *Br Med J.* 1956 Nov 10;2(5001):1071-81.
- 31 Steindorf K, Lubin J, Wichmann HE, Becher H. "Lung cancer deaths attributable to indoor radon exposure in West Germany.", *Int J Epidemiol.* 1995 Jun;24(3):485-92.
- 32 Devlin JG, Langer CJ. "Combined modality treatment of laryngeal squamous cell carcinoma.", *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007 Mar;7(3):331-50.

- 33 Eckel HE, Staar S, Volling P, Sittel C, Damm M, Junghuelsing M. „Surgical treatment for hypopharynx carcinoma: feasibility, mortality, and results.“, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001 May;124(5):561-9.
- 34 Rudert HH, Hoft S. „Transoral carbon-dioxide laser resection of hypopharyngeal carcinoma.“, *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003 Apr;260(4):198-206.
- 35 Kutter J, Lang F, Monnier P, Pasche P. „Transoral laser surgery for pharyngeal and pharyngolaryngeal carcinomas.“, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Feb; 133(2):139-44.
- 36 Zias N, Chroneou A, Tappa MK, Gonzalez AV, Gray AW, Lamb CR, Riker DR, Beamis JF Jr. "Post tracheostomy and post intubation tracheal stenosis: report of 31 cases and review of the literature.", *BMC Pulm Med*. 2008 Sep 21;8:18.
- 37 Poetker DM, Ettema SL, Blumin JH, Toohill RJ, Merati AL. "Association of airway abnormalities and risk factors in 37 subglottic stenosis patients.", *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Sep;135(3):434-7
- 38 MacEwen, W. "Clinical Observations on the Introduction of Tracheal Tubes by the Mouth Instead of Performing Tracheotomy or Laryngotomy.", *Br Med J*. 1880;2:122–124.
- 39 Grillo HC, Donahue DM, Mathisen DJ, Wain JC, Wright CD. "Postintubation tracheal stenosis. Treatment and results“, *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995 Mar;109(3):486-93.
- 41 Cotton RT. "Management of subglottic stenosis in infancy and childhood. Review of a consecutive series of cases managed by surgical reconstruction.", *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1978 Sep-Oct;87(5 Pt 1):649-57.
- 42 Ochi JW, Evans JNG, Bailey CM. "Pediatric airway reconstruction at Great Ormond Street: a ten year review.", *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992;101:465-468.
- 43 Wright CD, Graham BB, Grillo HC, Wain JC, Mathisen DJ. "Pediatric tracheal surgery.", *Ann Thorac Surg*. 2002 Aug;74(2):308-13; discussion 314.
- 44 Pahor AL. "Ear, nose and throat in ancient Egypt", *J Laryngol Otol*. 1992 Aug;106(8):677-87.

- 45 Fearon B, Cotton RT. "Surgical correction of subglottic stenosis of the larynx in infants and children. Progress report.", *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1974 Jul-Aug;83(4):428-31.
- 46 Shinkwin CA, Gibbin KP. "Tracheostomy in children.", *J R Soc Med.* 1996 April; 89(4):188–192.
- 47 Alladi A, Rao S, Das K, Charles AR, D'Cruz AJ. "Pediatric tracheostomy: a 13-year experience.", *Pediatr Surg Int.* 2004 Sep;20(9):695-8.
- 48 Wetmore RF, Marsh RR, Thompson ME, Tom LW. "Pediatric tracheostomy: a changing procedure?", *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999 Jul;108(7 Pt 1):695-9.
- 49 Myers EN, Stool SB. „Complications of tracheostomy“ in: E. N. Myers, S. E. Stool, and J. R. Johnson, editors. "Tracheostomy." Churchill Livingstone, New York.1985;147-169.
- 50 Pearson FG, Andrews MJ. „Detection and management of tracheal stenosis following cuffed tube tracheostomy“,1971 Oct;12(4):359-74.
- 51 Kim YH, Baek SJ. "Outcome of endoscopic management of extensive laryngotracheal stenosis", *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006 Dec;115(12):887-90.
- 52 Kovesi T, Rubin S. "Long-term complications of congenital esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula", *Chest.* 2004 Sep;126(3):915-25.
- 53 Redmond FA, Rogers CS. "Acute airway compromise due to tracheal mucocele.", *Ann Emerg Med.* 1987 Apr;16(4):445-6.
- 54 Spikes JD. „The historical development of ideas on applications of photosensitised reactions in health sciences“ in *Primary Photoprocesses in "Biology and Medicine"* (Edited by Bergasson RV, Jori G, Land EJ, Truscott TG) 1985:209-27.
- 55 Kopfermann H, Ladenburg R. „Untersuchungen über die Dispersion angeregter Gase“ *Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei.* 1928;48:51-61
- 56 Müller GJ. "Basic Physics" in: Berlien HP, Müller GJ (Eds.) "Applied Laser Medicine" Springer, Berlin Heidelberg New York, 2003:443-482.
- 57 Helfmann J. "Thermal Effects" in: Berlien HP, Müller GJ (Eds.) "Applied Laser Medicine" Springer, Berlin Heidelberg New York, 2003, 112-117.

- 58 Joffe SN, Schröder T. "Lasers in general surgery", *Adv Surg.* 1987, 20:125-154.
- 59 Phillips J, Ruh HO. "Angioma of the the larynx: especially its relationship to chronic laryngitis", *Am J Dis Child.* 1912;5:123-130
- 60 Bitar MA, Moukarbel RV, Zalzal GH. „Management of congenital subglottic hemangioma: trends and success over past 17 years.“, *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Feb;132(2):226-31.
- 61 Cotton RT, Tewfik T. "Laryngeal stenosis following carbon dioxide laser in subglottic hemangioma.", *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1985;94:494–497.
- 62 Fu CH, Lee LA, Fang TJ, Wong KS, Li HY „Endoscopic Nd:YAG Laser Therapy of Infantile Subglottic Hemangioma“, *Pediatr Pulmonol.* 2007 Jan;42(1):89-92.
- 63 Cholewa D, Waldschmidt J. „Laser treatment of hemangioma of the larynx and trachea.“, *Lasers Surg Med.* 1998;23:221–232.
- 64 Cohen SR, Thompson JW. "Lymphangiomas of the larynx in infants and children: a survey of pediatric lymphangioma", *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1986;127:1-20
- 65 Ogita S, Tsuto T, Tokiwa K, Takahashi T (1987) "Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children.", *Br J Surg.* 1987 Aug;74(8):690-1.
- 66 Laranne J, Keski-Nisula L, Rautio R, Rautiainen M, Airaksinen M. "OK-432 (Picibanil) therapy for lyphangiomas in children", *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2002 May;259(5):274-8.
- 67 Peters DA, Courtemanche DJ, Heran MK, Ludemann JP, Prendiville JS. "Treatment of cystic lymphatic vascular malformations with OK-432 sclerotherapy.", *Plast Reconstr Surg.* 2006 Nov;118(6):1441-6.
- 68 Azizkhan RG, Rutter MJ, Cotton RT, Lim LH, Cohen AP, Mason JL. "Lymphatic malformations of the tongue base.", *J Pediatr Surg.* 2006 Jul;41(7):1279-84.
- 69 Edwards PD, Rahbar R, Ferraro NF, Burrows PE, Mulliken JB. "Lymphatic malformation of the lingual base and oral floor.", *Plast Reconstr Surg.* 2005 Jun;115(7):1906-15.

- 70 Monnier P, Lang F, Savary M. „Partial cricotracheal resection for pediatric subglottic stenosis: a single institution's experience in 60 cases.“ *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2003 Jul;260(6):295-7.
- 71 Schultz-Coulon HJ. „Management von Postintubationsstenosen bei Kindern“ *HNO.* 2004 Apr;52(4):363-77
- 72 Raab O. „Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien“ *Z. Biol.* 39: 524-46
- 73 von Tappeiner H, Jesionek A. „Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen“ *Muench Med. Wochenschr.* 47,5
- 74 von Tappeiner H, Jodbauer A. „Die sensibilisierende Wirkung fluoreszierender Substanzen. Gesamte Untersuchungen über die photodynamische Erscheinung“ (Vogel, F C), Leipzig
- 75 Thudichum JL. „Tenth Report of the Medical Officer of the Privy Council“, 1867, H. M. Stationary Office London
- 76 Hausmann W. „Die sensibilisierende Wirkung des Hematoporphyrins“ *Biochem. Z.*,1911,30, 276-316
- 77 Meyer-Betz F. „Untersuchungen über die Biologische (photodynamische) Wirkung des Hämatoporphyrins und anderer Derivate des Blut- und Galenfarbstoffs“, *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1913,112, 476-503
- 78 Policard A. „Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examinees a la lumiere de Wood“, *C. R. Soc. Biol.*,1924,91,1423-1428
- 79 Figge FH, Weiland GS, Manganiello OJ. „Cancer detection and therapy. Affinity of neoplastic, embryonic and traumatized tissues for porphyrins and metaloporphyrins.“, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*,1948, 68, 640-641
- 80 Diamond I, Granelli SG, McDonagh AF, Nielsen S, Wilson CB, Jaenicke R. „Photodynamic Therapy of malignant tumours.“, *Lancet.* 1972 Dec 2;2(7788):1175-7.
- 81 Kelly JF, Snell ME, Beerenbaum MC. „Photodynamic destruction of human bladder carcinoma“, *Br. J. Cancer.* 1975, 31, 237-244

- 82 Gomer CJ, Razum NJ. "Acute skin response in albino mice following porphyrin photosensitization under oxic and anoxic conditions.", *Photochem Photobiol.* 1984 Oct;40(4):435-9.
- 83 Moghissi K, Conolly CK. "Resection rates in lung cancer patients", *Eur Respir J.* 1996 Jan;9(1):5-6.
- 84 Dransfield MT, Lock BJ, Garver RI Jr. "Improving the lung cancer resection rate in the US Department of Veterans Affairs Health System", *Clin Lung Cancer.* 2006 Jan;7(4):268-72.
- 85 Mortman KD, Frankel KM. "Pulmonary resection after successful downstaging with photodynamic therapy.", *Ann Thorac Surg.* 2006 Aug;82(2):722-4.
- 86 Lorenz KJ, Maier H. „Squamous cell carcinoma of the head and neck : Photodynamic therapy with Foscan®." *HNO.* 2007 May 22 [Epub ahead of print]
- 87 Orivads U, Kasperbauer JL. "Pediatric lymphangiomas of the head and neck", *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000 Apr;109(4):411-21.
- 88 Berlien HP, Cremer H, Djawari D, Grantzow R, Gubisch W, „Leitlinien zur Behandlung angeborener Gefäßerkrankungen, *pädiatr prax* 46 (1993/94):87-92
- 90 Preuss SF, Klussmann JP, Jungehulsing M, Eckel HE, Guntinas-Lichius O, Damm M. „Long-term results of surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis." *Acta Otolaryngol.* 2007 Apr 25:1-6 [Epub ahead of print]
- 91 Suzuki H, Sekine Y, Motohashi S, Chiyo M, Suzuki M, Haga Y, Hiroshima K, Ohwada H, Iizasa T, Saitoh Y, Baba M, Fujisawa T. „Endobronchial neurogenic tumors treated by transbronchial electrical snaring and Nd-YAG laser abrasion: report of three cases.", *Surg Today.* 2005;35(3):243-6.
- 92 McElhinney DB, Jacobs I, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldmuntz E. "Chromosomal and cardiovascular anomalies associated with congenital laryngeal web.", *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002 Oct 21;66(1):23-27.
- 93 Cohen SR. "Congenital glottic webs in children. A retrospective review of 51 patients.", *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1985 Nov-Dec;121:2-16.
- 94 Pereira KD, Mitchell RB, Younis RT, Lazar RH. "Subglottic stenosis complicating cardiac surgery in children.", *Chest.* 1997 Jun;111(6):1769-72.

- 95 Khariwala SS, Lee WT, Koltai PJ. „Laryngotracheal consequences of pediatric cardiac surgery.“, Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Apr;131(4):336-9.
- 96 Werkhaven JA, Beste D. “Diagnosis and management of pediatric laryngeal stenosis”, Otolaryngol Clin North Am. 1995 Aug;28(4):797-808.
- 97 Kendirli T, Kavaz A, Yalaki Z, Ozturk Hismi B, Derelli E, Ince E. “Mechanical ventilation in children.“, Turk J Pediatr. 2006 Oct-Dec;48(4):323-7.
- 98 Cotton RT, Myer CM 3rd. “Contemporary surgical management of laryngeal stenosis in children.“, Am J Otolaryngol. 1984 Sep-Oct;5(5):360-8.
- 99 Streitz JM Jr, Shapshay SM. “Airway injury after tracheotomy and endotracheal intubation.“, Surg Clin North Am. 1991 Dec;71(6):1211-30.
- 100 Ferdinande P, Kim DO. “Prevention of postintubation laryngotracheal stenosis.“, Acta Otorhinolaryngol Belg. 1995;49(4):341-6.
- 101 Meier JD, Sulman CG, Almond PS, Holinger LD. „Endoscopic management of recurrent congenital tracheoesophageal fistula: a review of techniques and results.“, Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007 May;71(5):691-7. Epub 2007 Apr 3.
- 102 Schmittbecher PP, Mantel K, Hofmann U, Berlien HP. „Treatment of congenital tracheoesophageal fistula by endoscopic laser coagulation: preliminary report of three cases.“, J Pediatr Surg. 1992 Jan;27(1):26-8.

9 Lebenslauf

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

10 Danksagung

Ich möchte mich bei allen Mitarbeitern der Abteilung für Lasermedizin der Elisabeth Klinik Berlin, die mich direkt und indirekt bei dieser Arbeit unterstützt haben, bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H.-Peter Berlien für die freundliche Überlassung des Themas sowie die stets konstruktive Kritik und Motivation während der Erstellung der Arbeit.

11 Erklärung an Eides Statt

Diese Dissertation ist von mir, Marc Sieder, selbst und ohne (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst worden. Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Alle benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur sind vollständig angegeben.