

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor:
Univ.-Prof. Dr. med. J. A. Werner
In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg

**Eine retrospektive Autopsieanalyse von Patienten mit
Malignomen der oberen Luft- und Speisewege
1968-2007**



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Alexander Szalay
aus Marburg
Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg
am 20.05.2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Matthias Rothmund
Referent:	Univ.-Prof. Dr. Andreas Sesterhenn
Korreferent:	Univ.-Prof. Dr. Peter Barth

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	5
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	6
1 Einleitung.....	7
1.1 Ätiologie ektodermaler Neoplasien des Kopf-Hals-Bereiches	9
1.2 Epidemiologie.....	10
1.3 Therapie.....	11
1.4 Historische Aspekte zur Sektion.....	12
2 Fragestellung.....	16
3 Patienten und Methode.....	17
3.1 Beschreibung des Patientengutes.....	17
3.2 Datenerfassung.....	17
3.3 Datenerhebung.....	18
3.4 Datenauswertung.....	19
3.5 TNM- Klassifikation.....	19
4 Ergebnisse.....	21
4.1 Patienten.....	21
4.1.1 Geschlechterverteilung.....	21
4.1.2 Altersverteilung bei Primärdiagnose	22
4.1.3 Altersverteilung bei Exitus letalis.....	23
4.1.4 Dauer der Tumorerkrankung.....	24
4.2 Sektionsstatistik des Instituts für Pathologie im zeitlichen Verlauf.....	25
4.2.1 Sektionsstatistik des gesamten Instituts für Pathologie	25
4.2.2 Sektionsstatistik der in der HNO-Klinik verstorbenen Patienten.....	26
4.2.3 Relation der absoluten Sektionszahlen.....	27
4.3 Darstellung der Tumorbefunde.....	30
4.3.1 Lokalisation der Primärtumore	30
4.3.2 Lokalisation der Zweitkarzinome.....	31
4.3.3 Histologie.....	32
4.3.4 TNM-Klassifikation, histologisches Grading.....	33
4.4 Pathogenetische Obduktionsdiagnosen.....	35
4.4.1 Letale Komplikationen.....	35
4.4.2 Fernmetastasen.....	36
4.4.3 Gefäßarrosion.....	38
5 Diskussion.....	39
6 Zusammenfassung.....	49
7 Summary.....	52
8 Literaturverzeichnis.....	54
9 Curriculum vitae.....	62
10 Ehrenwörtliche Erklärung.....	64
11 Akademische Lehrer.....	65
12 Danksagung.....	66

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des standardisierten Fragebogens	18
Abbildung 2: Geschlechterverteilung	21
Abbildung 3: Altersverteilung der Malignompatienten bei Primärdiagnose	22
Abbildung 4: Altersverteilung der Malignompatienten nach Dekaden.....	23
Abbildung 5: Dauer der Tumorerkrankung in Monaten.....	24
Abbildung 6: Sektionsstatistik des Marburger Instituts für Pathologie	25
Abbildung 7: Sektionsstatistik Marburger HNO-Klinik im zeitlichen Verlauf	26
Abbildung 8: Sektionsstatistik Marburger HNO-Klinik vs. gesamte Pathologie.....	28
Abbildung 9: Todesfälle HNO vs. Sektionen HNO im zeitlichen Verlauf.....	29
Abbildung 10: Verteilung der Tumorlokalisationen	30
Abbildung 11: Häufigkeiten der Zweitkarzinome.....	31
Abbildung 12: Häufigkeit der Tumorhistologien	32
Abbildung 13: Verteilung der letalen Komplikationen	35
Abbildung 14: Häufigkeit der Fernmetastasierung.....	37
Abbildung 15: Lokalisationen der Gefäßarrosionen.....	38
Tabelle 1: TNM-Klassifikation	20
Tabelle 2: Todesfälle, Sektionen, Sektionsverweigerungen im zeitlichen Verlauf	27
Tabelle 3: Einteilung der Malignome nach TNM-Klassifikation und histologischem Grading.....	33
Tabelle 4: Tumorausdehnung im Verhältnis zum lokoregionären Lymphknotenbefall	34
Tabelle 5: Verteilung Fernmetastasen vs. Tumorlokalisation	36

1 Einleitung

Die Inzidenz maligner Erkrankungen steigt in Deutschland und anderen westlichen Industrieländern proportional zur Lebenserwartung. Sind die häufigsten Todesursachen derzeit noch Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, so zeichnet sich bereits ein Trend zu Tumorerkrankungen als häufigste Todesursache ab [5]. Demnach stirbt hierzulande altersunabhängig inzwischen jeder Dritte an einer Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems und jeder Vierte an einer malignen Grunderkrankung. Nach den Neoplasien der Lunge, des Dickdarms, der Prostata, der Harnblase und des Magens, stehen die Tumore der oberen Luft- und Speisewege in der Todesursachenstatistik weltweit an sechster Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen [27]. Hierbei handelt es sich histologisch zu über 90% um Plattenepithelkarzinome [102].

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich die Diagnostik und Therapie onkologischer Krankheitsbilder im Kopf-Halsbereich immens gewandelt. Bis Ende der achtziger Jahre wurden Kopf-Hals-Neoplasien bei gegebener Resektabilität überwiegend mit kurativem Ansatz chirurgisch behandelt, welche mit teilweise erheblichen funktionellen Einbußen verbunden waren [73]. Aus diesem Grund wurden zunehmend primär radiochemotherapeutische Behandlungskonzepte etabliert, wobei die erzielten Ergebnisse den konventionell chirurgischen Resektionstechniken entsprechen [90, 97]. Im Bereich der Diagnostik stellt die Panendoskopie zur Identifikation und histologischer Sicherung des Primärtumors nach wie vor den Goldstandard dar. Die Panendoskopie umfasst eine flexible und starre Tracheo-Bronchoskopie, eine starre Ösophaguskopie sowie eine Inspektion des Kehlkopfes (Mikrolaryngoskopie), des gesamten Rachenraumes (Pharyngoskopie) und der Mundhöhle. Zur Detektion cervicaler Metastasen ist die B-Mode Sonographie von großer Bedeutung. Zusätzlich helfen moderne Schnittbildverfahren wie die Computertomographie (CT), die Positronen-Emissions-tomographie (PET-CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) die Ausdehnung des Primärtumors und die Detektion von Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen und Zweitkarzinomen zu verbessern [77, 96]. Nicht zuletzt eignen sich seit Mitte der neunziger Jahre biologische Tumormarker, wie beispielsweise das Cyfra 21-1, als klinische

Verlaufparameter insbesondere zum Nachweis einer frühen Fernmetastasierung im Rahmen der onkologischen Nachsorge.

Bislang konnte die Qualität der sich zunehmend verbessernden diagnostischen Maßnahmen anhand von Autopsien als zentrale Säule der Qualitätssicherung im Gesundheitswesen verifiziert werden. Jedoch ist in den letzten Jahrzehnten ein kontinuierlicher Rückgang der Obduktionsfrequenzen in Instituten für Pathologie zu registrieren [3, 37, 67, 68, 95, 98]. Autopsien, welche in der Vergangenheit als diagnostischer Goldstandard galten, werden zunehmend durch moderne bildgebende Verfahren (CT, MRT, PET), laborchemische Untersuchungen, Endoskopien und Biopsien ersetzt, sodass immer häufiger der Sinn und Nutzen einer Autopsie als eine Säule zeitgemäßer Medizin kritisch hinterfragt wird [34, 57, 62].

Für den Rückgang der Autopsiefrequenzen werden unterschiedliche Gründe genannt. Zum einen mangelt es an Akzeptanz der Autopsie in der Bevölkerung, deren Umgang mit Sterben und Tod distanziert ist. Hinzu kommt der Mangel an Wissen um Ausführung, Sinn und Wert einer klinischen Sektion. Ebenso ist das Fehlen einer finanziell und gesetzlich gesicherten Verankerung der klinischen Sektion als Qualitätssicherung ärztlicher Diagnostik und Therapie von maßgebender Bedeutung [26, 89, 94].

Die Notwendigkeit von Autopsien bei Patienten mit von Kopf-Hals-Malignomen wird beim Zusammenhang von Therapie und Überlebensrate deutlich. Der wesentliche Fortschritt in den vergangenen drei Jahrzehnten in der Behandlung von Kopf-Hals-Malignomen lag in ihrer lokoregionalen Kontrolle [42]. Trotz dieses Therapiekonzeptes gelang keine signifikante Steigerung der Überlebensrate. Ursächlich scheint das Auftreten von Begleiterkrankungen, Zweitkarzinomen und Fernmetastasen zu sein [99]. Verschiedene Autopsiestudien an Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen konnten zeigen, dass die Mortalitätsrate bei 65-74% der Patienten mit erheblichen Begleiterkrankungen und 29-40% mit Fernmetastasen assoziiert waren [42, 71, 93]. In klinischen Langzeitstudien an Patienten mit Plattenepithelkarzinomen wiesen lediglich 15% der Patienten Begleiterkrankungen auf [99]. Diesbezüglich konnte auch die Arbeitsgruppe von Jennings in einer Autopsiestudie, in der sie die prä mortal gestellten Diagnosen anhand von 53

Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen ausgewertet, eindrucksvolle Erkenntnisse. Sie fanden heraus, dass in 53% der Fälle die Autopsie neue Erkenntnisse erbrachte bzw. die Patienten unterdiagnostiziert oder falsch diagnostiziert worden waren [42]. 36% der Patienten verstarben entweder an den Folgen der Begleiterkrankungen oder an den Folgen nicht tumorassoziierter Erkrankungen.

Demnach sind die Konsequenzen rückläufiger Sektionszahlen im Wesentlichen falsche Todesursachen- und Krankheitsstatistiken. Daraus resultieren eine Fehlverteilung von Ressourcen und das Fehlen von qualifizierter Fort- und Weiterbildung von medizinischem Personals. Die Bedeutung der Autopsie liegt somit auch im Nachweis von Grund- und Nebenerkrankungen sowie der eigentlichen Todesursachen. Es scheint in diesem Zusammenhang wichtig, dem Werteverlust dieses Instruments während der letzten Jahre entgegenzuwirken [13, 25, 88, 89, 94].

1.1 Ätiologie ektodermaler Neoplasien des Kopf-Hals-Bereiches

Die Malignome der oberen Luft- und Speisewege und deren Präkanzerosen können durch mehrere Ursachen hervorgerufen werden. Dabei unterscheidet man zwischen primär exogenen von endogenen Noxen sowie genetischen Determinanten. Zu den exogenen Noxen zählen insbesondere Faktoren wie Tabak- und Alkoholkonsum sowie virale Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) oder dem Humanen Papilloma-Virus (HPV) [19, 20, 80, 101]. Bezüglich des Tabak- und Alkoholkonsums scheint eine direkte Beziehung zwischen der Quantität und Dauer des Tabakkonsums ausschlaggebend zu sein [31, 46, 59, 87]. Sie allein tragen einen Anteil von ca. 75% zur Inzidenz dieser Tumorart bei [59]. Während Tabakkonsum vor allem die Entstehung von laryngealen Neoplasmen begünstigt, fördert Alkoholkonsum die Genese von Mundhöhlen- und Rachenneoplasmen [2, 4, 36, 106]. Es gilt als erwiesen, dass nicht etwa das Nikotin im Tabak kanzerogene Wirkung entfaltet. Vielmehr entstehen bei der Verbrennung des Tabaks Teerstoffe, aus denen polyzyklische Kohlenwasserstoffe wie Methylcholanthren, Benzpyren und Benzanthrazen isoliert wurden, die als kanzerogen gelten. Der Abbau dieser Karzinogene an der Zelloberfläche des Epithels mit Hilfe der Arylhydrocarbonhydroxylase führt letztlich zu den kanzerogenen Epoxiden [41].

Alkohol hingegen wirkt als Kokarzinogen und potenziert die toxische Wirkung des Rauchens über eine Schwächung der plattenepithelialen Barriere der Schleimhaut. Daraus resultiert eine höhere Suszeptibilität gegenüber anderen Karzinogenen [48]. Weiterhin können sekundäre alkoholbedingte Ernährungsstörungen mit resultierender Erniedrigung des Serumalbumins oder Vitaminmangel den Kanzerierungsprozess ebenso begünstigen wie eine Störung der Immunglobulin-A-Synthese, ein Riboflavinmangel oder eine Veränderung der Enzymaktivität im Epithel [47, 104, 105]. Auch die Exposition gegenüber organischen Verbindungen wie z.B. Farben, Lacken, Benzindämpfen, Bitumen und Asbestfasern werden genauso als exogene Faktoren aufgeführt wie die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, die zur Zerstörung der DNA im Zellkern beiträgt [49]. Eine dadurch entstehende Mutation der DNA kann die Zelle zu einer Stammzelle von Krebszellen verändern [30].

Zu den endogenen Faktoren für die Entstehung von ektodermalen Neoplasien des Kopf-Hals-Bereiches zählen vor allem das Alter, das Geschlecht und die genetische Determination [23]. In jüngster Vergangenheit werden zunehmend verschiedene Genmutationen, insbesondere Mutationen des Tumorsuppressorgens p53, mit der Entstehung von ektodermalen Neoplasien im Kopf-Hals-Bereich in Verbindung [39, 69, 79, 107]. Solche Mutationen werden unter anderem durch Tabakrauch als auch Alkohol und das Humane-Papilloma-Virus beeinflusst.

1.2 Epidemiologie

Mit einer Inzidenz von ca. 500.000 Neuerkrankungen pro Jahr weltweit stellen die Kopf-Hals-Tumore die sechst häufige Tumorentität der männlichen Bevölkerung dar [9, 75]. In Deutschland machen Malignome des Kopf-Hals-Bereiches nach der Statistik des Deutschen Krebsforschungszentrum von Heidelberg 1999 jährlich etwa 3 % aller malignen Neubildungen aus. Dabei manifestieren sich Malignome des oberen Aerodigestivtraktes etwa sieben mal häufiger bei Männern als bei Frauen mit einem Altersgipfel zwischen dem 55. bis 65. Lebensjahr, wobei sich nach jüngsten Angaben die Relation der Inzidenz zu Gunsten der Frau zu verschieben scheint [83]. Insgesamt verursachten im Jahr 1999 insbesondere bei den Männern in der Europäischen Union (EU) Tumore der Mundhöhle und des Pharynx mit einer

Mortalitätsrate von 6/100.000 und Tumore des Larynx mit einer Mortalitätsrate von 6/100.000 bei einer Gesamtmortalitätsrate von 169/100.000 einen Anteil von 5,4% [56]. Weiterhin variiert die Inzidenzrate und Lokalisation von Kopf-Hals-Tumoren charakteristisch in Abhängigkeit von der geographischen Region und korreliert mit dem Konsum und Verfügbarkeit von Genussmitteln wie beispielsweise Tabak, Alkohol und Betelnuss [81].

1.3 Therapie

In den letzten Jahrzehnten gelangen durch eine gezielte Abstimmung von Radio- und Chemotherapie sowie durch lokal begrenzte Chirurgie Fortschritte in der Behandlung von Malignomen im Kopf-Hals-Bereich. Dabei hängt der Erfolg der Therapie von der sinnvollen Kombination der drei Therapiekonzepte sowie von der Verhinderung einer Fernmetastasierung ab. Insbesondere durch die zunehmende Optimierung der Radiochemotherapieprotokolle hat sich in den letzten Jahren ein primär radiochemotherapeutisches Behandlungskonzept bei fortgeschrittenen Oro- und Hypopharynxkarzinomen etabliert, wobei die onkologischen Ergebnisse den konventionell chirurgischer Resektionstechniken, die teilweise mit erheblichen funktionellen Einbußen einhergingen, weitestgehend entsprechen [51, 90, 97].

Kopf-Hals-Tumore, die frühzeitig diagnostiziert wurden und sich somit im UICC-Stadium I und II befinden, werden in der Regel primär chirurgisch behandelt. In Abhängigkeit vom loko-regionären Lymphknotenstatus und anderen Faktoren erfolgen adjuvante Therapiekonzepte. Dabei wird die Art der Therapie von der Lokalisation, der Ausdehnung sowie der Tumorhistologie beeinflusst. Bei kurativer Zielsetzung liegt die 5-Jahresüberlebensrate je nach Tumorlokalisierung und Stadium zwischen 40 - 90% [12, 43, 44]. Lokal fortgeschrittene (UICC-Stadium III) werden bei etwa 60% der Patienten beobachtet [12]. Dabei liegt die Heilungsrate durch eine Operation und nachfolgender Radiochemotherapie unter 30%. In den letzten Jahren konnte nachgewiesen werden, dass eine kombinierte Radio- und Chemotherapie Vorteile für die lokoregionären Kontrolle sowie für die Fünfjahresüberlebensrate bietet [7, 22]. In diesem Stadium befindet sich die Fünfjahresüberlebenszeit zwischen 20 und 50% [12, 43, 44].

Liegt bereits bei Erstdiagnose des Tumors Fernmetastasen vor liegt die Fünfjahresüberlebensrate zwischen 0 und 20%. In der Regel werden den Patienten in dieser Situation palliative Therapieansätze zugeführt [12, 43, 44].

1.4 Historische Aspekte zur Sektion

Die heutige Sektion ist das Produkt einer langen, historisch gut nachvollziehbaren Entwicklung. Das Interesse an der Sektion und der menschlichen Anatomie entwickelte sich vor dem Hintergrund sich veränderter Weltanschauungen und Philosophien, die sich mit dem Leben und dem Tod sowie mit der Gesundheit und der Krankheit auseinandersetzen.

Die Anfänge medizinischen Handelns sind nicht exakt datiert, sie liegen in prähistorischer Zeit. Es gilt jedoch als erwiesen, dass eine Leicheneröffnung zum Zwecke der Todesursachenfeststellung bei den Naturvölkern nicht vorkam. Zu dieser Zeit wurden Krankheiten als Folge für begangene Straftaten, Hexerei oder äußerlich erkennbare Verletzungen betrachtet. Auch im alten Ägypten, wo nach dem Glauben durch die Leichenmumifizierung ein Weiterleben im Jenseits gewährleistet wurde, diente der Umgang mit dem Leichnam nicht anatomisch-medizinischen Zwecken [11].

Die Leicheneröffnung des menschlichen Körpers im Sinne innerer Leichenschauen reichen nach Dorsey mit ihren Wurzeln bis 3500 Jahre zurück [21]. Zu dieser Zeit wurden von den Asklepioschülern erste Beschreibungen einer Sektion des menschlichen Körpers aufgeschrieben. Erste Forschungs- und Lehrsektionen fanden etwa zwei Jahrhunderte später statt. Mit dem Aufbau einer Schule für Anatomie durch Ptolemäus I. (320 v. Chr.) ermöglichte man erstmals fachgerechte Sektionen menschlicher Körper, nachdem die griechischen Heilkundler bis dahin ihre anatomischen Kenntnisse ausschließlich aus Tiersektionen gewannen [33].

Von 131-201 n. Chr. erlebte die Anatomie erstmals durch Claudius Galenos, bekannt als Galen, einen Aufschwung. Auch wenn seine anatomischen Kenntnisse auf der Untersuchung von Tiersektionen (Schweine, Affen) beruhten, die er analog auf den

menschlichen Körper übertrug, besaßen seine Lehren bis ins Mittelalter Gültigkeit [60]. Er war der bedeutendste Vertreter der antiken Medizin - nach Hippokrates (469-377 v. Chr.) wohlgermt. Der soll sich bereits mit rechtsmedizinischen Fragestellungen befasst haben [60].

Im frühen Mittelalter nahmen Kirchenväter wie Tertullian (160-230 n. Chr.) und Augustin (354-430 n. Chr.) eine ablehnende Grundhaltung zur Sektion ein. Durch die stetige Verbreitung des Christentums geriet die Medizin zunehmend unter den Einfluss der Kirche, deren Vertreter den menschlichen Leichnam als unantastbar predigten. Erst die Verbreitung der Pest und die hohe Kindersterblichkeit im Hoch- und Spätmittelalter führte dazu, dass Päpste wie Sixtus IV. und Clemens VII. von der restriktiven Einstellung Abstand nahmen und der menschlichen Sektion nicht länger derart ablehnend gegenüber standen [32].

Andreas Vesal (1514-1564), Leibarzt Karls V. und Philipps II., gelangen grundlegende Neuerungen für die anatomische Lehre. In seinen "De corporis humani fabrica libri septem" aus dem Jahr 1543 griff er mutig die Thesen des nach wie vor als höchste Autorität geltenden Galen an. Anfangs hatte er noch zu dessen überzeugten Anhängern gehört Nun stellte etwa 200 Irrtümer richtig [60]. Durch Vesal wurde auf medizinischem Gebiet das Streben nach Erkenntnis verdeutlicht, ein Grundpfeiler der Renaissance und des Humanismus.

Gegen Ende des 16. und zu Beginn des 17. Jahrhunderts erlosch der Widerstand gegen Sektionen - die Anatomie wurde zum Pflichtfach an den Universitäten. Im Jahr 1628 erschien von dem englischen Arzt William Harvey das Werk „Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus“, in dem er die Bedeutung der Obduktion für morphologische Grundlagen von Krankheiten erkannte und beschrieb [65].

Im 18. Jahrhundert erreichte die pathologische Anatomie einen neuen Höhepunkt mit dem Holländer Herman Boerhave (1668-1738), welcher bereits recht ausführlich die Krankengeschichte und den Sektionsbefund miteinander verknüpfte. Maßgeblich durch das im Jahr 1761 veröffentlichte Werk von Giovanni Battista Morgagni (1662-1772) aus Padua „De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque“ wurde die pathologische Anatomie ins Leben gerufen und die klassische

Humoralpathologie als Lehrmeinung abgelöst. Es übertraf alle früheren Veröffentlichungen an Systematik, Gründlichkeit und dem besonders erfolgreichen Aufzeigen der Wechselbeziehungen zwischen klinischen Symptomen und Autopsiebefunden [1].

Im 19. Jahrhundert erfuhr die innere Leichenschau durch die Einführung des Mikroskops einen neuen Aufschwung, so dass die Sektionstätigkeit stark zunahm. Hier etablierten vor allem zwei Wissenschaftler die pathologische Anatomie zum eigentlichen Hauptfach der Medizin [65]. Carl von Rokitansky (1804-1878) galt als der Begründer des Dialoges zwischen Klinikern und Pathologen und Rudolf Virchow (1821-1902) als Pionier der Zellularpathologie.

Die Pathologie entwickelte sich stürmisch weiter und wurde in der Mitte des 20. Jahrhunderts zur Hauptquelle wissenschaftlicher Erkenntnisse für die klinische Medizin [35]. Allerdings rückte dabei die Bedeutung der Obduktion zunehmend in den Hintergrund - zu Gunsten einer histopathologischen Untersuchungsmethode in der wissenschaftlichen und klinisch-diagnostischen Pathologie. So nahm die Immunhistochemie nach ihrer erstmaligen Einführung 1942 durch A.H. Coons vor allem in den achtziger und neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts einen rasanten Aufschwung, welche vor allem bei der histopathologischen Analyse von Malignomen eingesetzt wird [15].

Heutzutage liegt in den meisten Instituten für Pathologie der überragende Schwerpunkt in der Diagnostik. Anders formuliert: Morphologischen Begutachtung der von lebenden Patienten gewonnenen Organ-, Gewebs- oder Zellproben werden eher als Grundlage für therapeutische Entscheidungen verwendet als in der Todesursachenforschung durch Obduktionen erlangte Erkenntnisse. Durch den anhaltenden Rückgang der Sektionszahlen geht ein wesentliches Qualitätsmerkmal ärztlichen Handelns, aber auch eine Quelle wissenschaftlicher Erkenntnisse verloren.

Ziel der vorliegenden Dissertationsschrift ist die Sichtung und Aufarbeitung sämtlicher Patienten einer onkologisch ausgerichteten Hals-Nasen-Ohrenklinik über einen großen Zeitraum. Damit soll ein Beitrag in der Diskussion zu Relevanz und Wertigkeit der Autopsie für den Kliniker geleistet werden.

2 Fragestellung

Wissenschaftlicher Ansatz der vorliegenden Dissertationsschrift ist die vollständige Erfassung und Aufarbeitung der in der Marburger Universitätsklinik für Hals-, Nasen und Ohrenheilkunde verstorbenen und anschließend obduzierten Patienten der letzten 39 Jahre. Im Einzelnen soll zu folgenden Fragen Stellung bezogen werden:

1. Wie hoch ist der Anteil der durchgeführten Sektionen gemessen an der Gesamtzahl der in der Marburger Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde verstorbenen Patienten?
2. Lässt sich ein Trend in der Obduktionsbereitschaft während der letzten 39 Jahre erkennen?
3. Wie viele Patienten sind tatsächlich tumorabhängig verstorben?
4. Welche sind die häufigsten Todesursachen?
5. Wie hoch ist der Prozentsatz von Blutungen als letale Komplikation?
6. Wie stellt sich autoptisch die Verteilung von Fernmetastasen dar?

3 Patienten und Methode

3.1 Beschreibung des Patientengutes

Zur Erfassung der in der Marburger Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde verstorbenen Patienten wurden die Sektionsbücher des Instituts für Pathologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Roland Moll) studiert. Aus ihnen gingen sowohl die Gesamtanzahl der Todesfälle, die Gesamtanzahl an Sektionen bzw. an verweigerten Sektionen als auch die fachbereichsspezifische Sektionszahl über die einzelnen Jahre hervor. Im Zeitraum von 1968–2007 konnten insgesamt 211 Patienten identifiziert werden, die unter stationären Bedingungen in der Klinik für Hals-, -Nasen- und Ohrenheilkunde verstorben sind. Bei 108 Patienten wurde die Obduktion entweder durch eine vorhandene Patientenverfügung oder durch die Angehörigen verweigert. In 103 Fällen konnte eine Obduktion durchgeführt werden. 91 der obduzierten Patienten verstarben an Malignomen der oberen Luft- und Speisewege und bilden die Grundlage dieser Arbeit. Zwölf Patienten verstarben aufgrund anderer Todesursachen.

3.2 Datenerfassung

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung war der überwiegende Anteil der Patientenakten nicht mehr vorhanden bzw. vernichtet. Eine elektronische Datenarchivierung von Obduktionsbefunden ist erst seit dem Jahr 2004 umfassend vorhanden. Daher sind, insbesondere in den Jahren 1968 bis 2000, Obduktionsprotokolle die Hauptinformationsquelle der vorliegenden Arbeit.

Erfasst wurden die folgenden Parameter: Alter, Geschlecht, Größe, Tumorlokalisationen, Histologie, Grading, TNM-Stadium, Gefäßarrosion und die Lokalisation einer eventuell vorhandenen Fernmetastasierung. Weiterhin wurden die pathologischen Obduktionsdiagnosen mit Grundleiden, Lymphangiosis carcinomatosa sowie die letalen Komplikationen erfasst. Die Datenerhebung erfolgt retrospektiv anhand des nachfolgend aufgeführten standardisierten Fragebogens.

3.3 Datenerhebung:

Geschlecht:

Geburtsdatum.:

Sterbedatum:

Alter bei Erstdiagnose des Tumors:

Alter bei Exitus letalis:

Tumorlokalisation:

2.Ca:

3.Ca:

Histologisches Grading:

T_{c5}N_{c5}M_{c5} – Stadium:

Größe:

Gewicht:

I. Pathogenetische Obduktionsdiagnose

1. Grundleiden

1.

2.

3.

4.

Lymphangiosis carcinomatosa j/n:

2. Letale Komplikationen :

Tumorkachexie j/n :

II. Pathologisch-Anatomische Organdiagnose

a) Gefäßarrosionen (insbesondere A carotis)

III. Fernmetastasierung

Lokalisation :

Abbildung 1: Darstellung des standardisierten Fragebogens

3.4 Datenauswertung

Die erhobenen Daten wurden computergestützt mit Hilfe des Softwarepaketes SPSS für Windows, Release 15.0, Standard Version, statistisch erfasst, ausgewertet und graphisch dargestellt. Es erfolgte eine deskriptive Statistik.

3.5 TNM- Klassifikation

Diese beschreibt die Tumorgroße (T), die regionale Lymphknotenmetastasierung (N), sowie die Fernmetastasen (M). Seit der Einführung im Jahr 1953 wird dieses organspezifische Einteilungssystem maligner Tumore 1953 von der UICC („Union International Contre le Cancer“) überarbeitet und liegt mittlerweile in der sechsten Auflage vor [103]. Durch das TNM-System wird eine möglichst genaue klinische und histopathologische Beschreibung des Tumors angestrebt [103].

T-Stadium	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1-4	Zunehmende Größe und/oder lokale Ausdehnung des Primärtumors in Abhängigkeit vom Primärtumor

N-Stadium	
Nx	Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Lymphknoten nicht palpabel
N1	Lymphknoten ipsilateral solitär < 3 cm
N2a	Lymphknoten ipsilateral solitär 3 cm < 6 cm
N2b	Lymphknoten ipsilateral multipel < 6 cm
N2c	Lymphknoten kontralateral oder bilateral < 6 cm
N3	Lymphknoten > 6 cm

M-Stadium	
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 1: TNM-Klassifikation

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

Die pathogenetischen Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung beziehen sich auf die 91 Patienten, die in dem Zeitraum von 1968 bis 2007 in der Marburger Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde an Malignomen der oberen Luft- und Speisewege verstorbenen sind.

4.1.1 Geschlechterverteilung

Unter den 91 obduzierten Patienten befanden sich 81,3% (n=74) Männer und 18,7% (n=17) Frauen. Somit lag das Geschlechterverhältnis im Marburger Patientenkollektiv bei ca. 4:1.

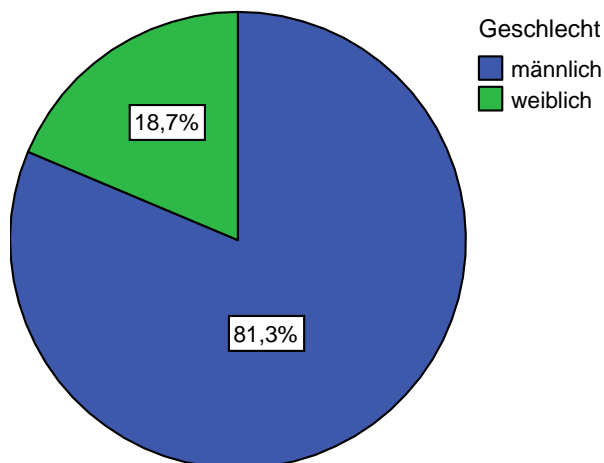


Abbildung 2: Geschlechterverteilung

4.1.2 Altersverteilung bei Primärdiagnose

Die Alterstruktur aller Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose verteilt sich wie in Abbildung 3 dargestellt. Der Altersdurchschnitt bei Primärdiagnose des Malignoms lag in diesem Kollektiv bei 57 Jahren. Der jüngste berücksichtigte Patient war 33 Jahre alt, der älteste 85 Jahre. Insgesamt fehlten in den Obduktionsprotokollen bei 11 Patienten die Einträge bezüglich des Alters bei Primärdiagnose.

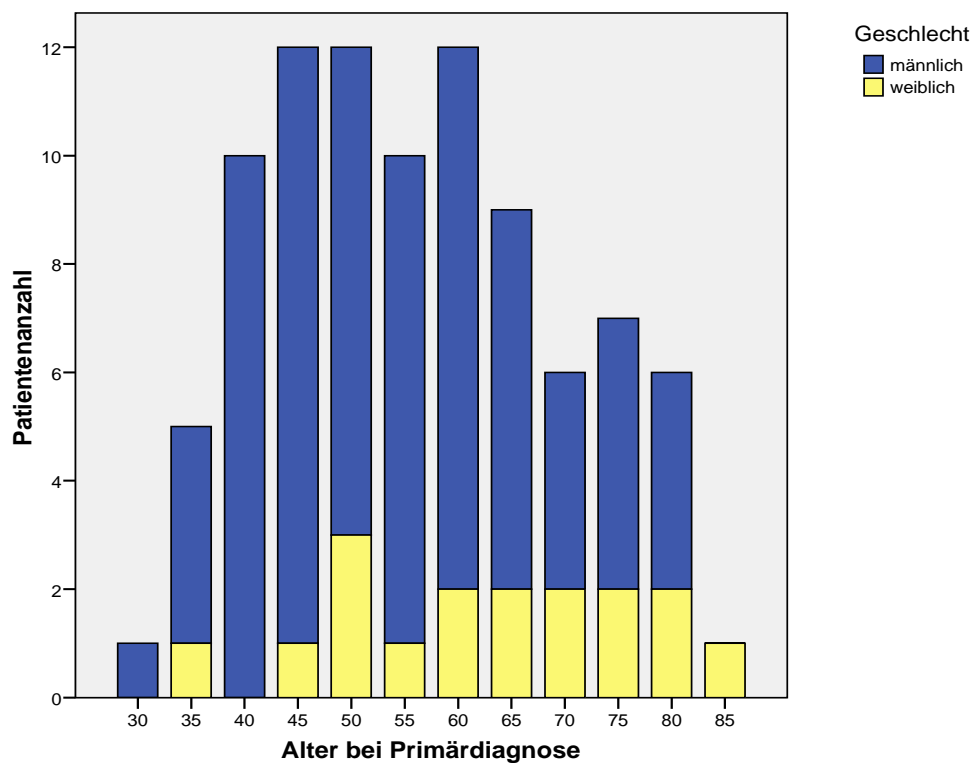


Abbildung 3: Altersverteilung der Malignompatienten bei Primärdiagnose

4.1.3 Altersverteilung bei Exitus letalis

Die Altersstruktur bei Exitus letalis der Patienten verteilt sich wie im Histogramm (Abbildung 4) graphisch aufgetragen. Zum Zeitpunkt des Todes lag das Durchschnittsalter bei 59,9 (m= 58,5 Jahre, w= 66,1 Jahre). 60,97% (n=67) waren zum Zeitpunkt des Todes über 50 Jahre.

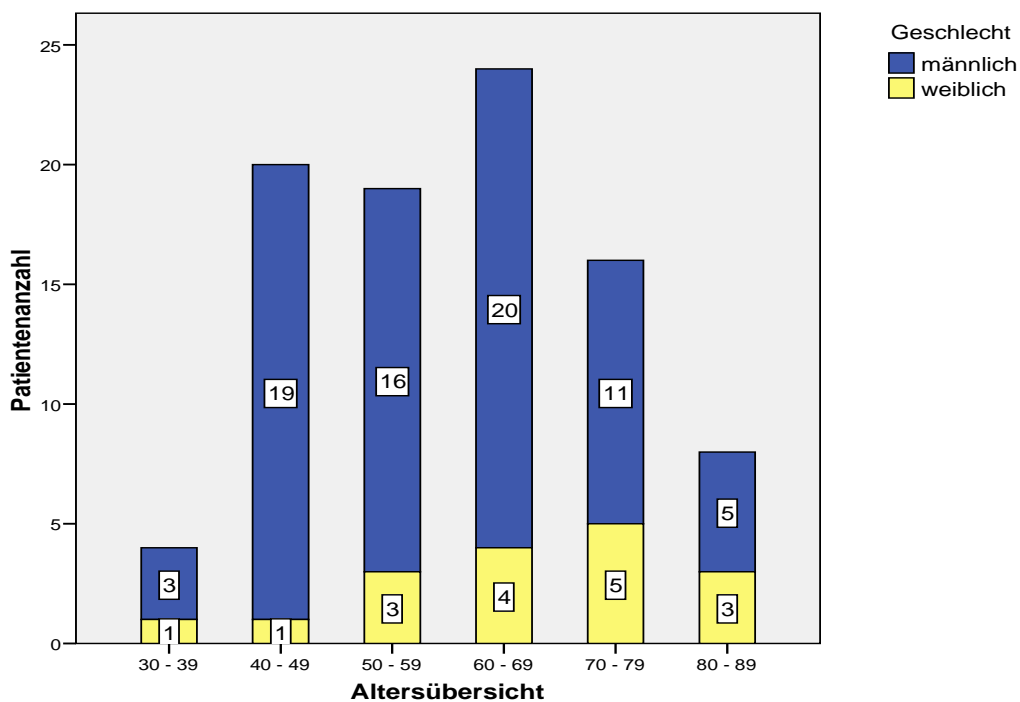


Abbildung 4: Altersverteilung der Malignompatienten nach Dekaden

4.1.4 Dauer der Tumorerkrankung

Im Marburger Patientenkollektiv lag die Dauer der Tumorerkrankung im Durchschnitt bei 22,54 Monaten (Abbildung 5). Für Larynxkarzinome wurde eine durchschnittliche Überlebenszeit von 33 Monaten errechnet, gefolgt von Tumoren der Kieferhöhle mit 31 Monaten, des Oropharynx- bzw. des Hypopharynx (19 bzw. 18 Monate) sowie Mundhöhlenkarzinome (16 Monate). In 11 Fällen konnte aufgrund der Datenlage kein Zeitpunkt der Primärdiagnose ermittelt werden, so dass für diese Patienten die Dauer der Tumorerkrankung nicht festgestellt werden konnte.

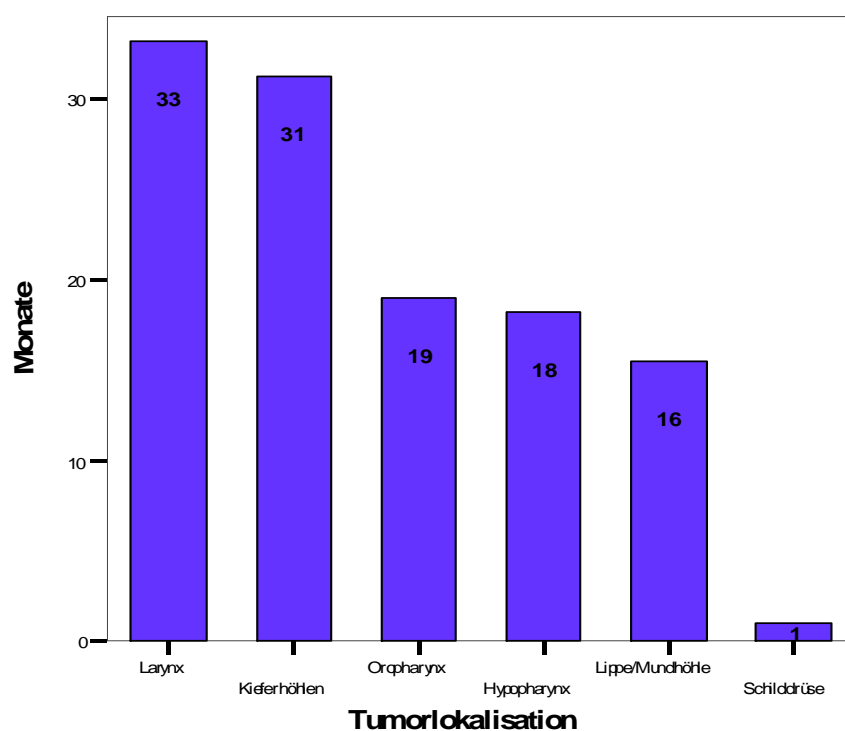


Abbildung 5: Dauer der Tumorerkrankung in Monaten

4.2 Sektionsstatistik des Instituts für Pathologie (Gesamtzahl) im zeitlichen Verlauf

4.2.1 Sektionsstatistik des gesamten Instituts für Pathologie

Abbildung 6 verdeutlicht die Entwicklung der Sektionszahlen des Marburger Instituts für Pathologie seit Ende der 60er Jahre. Es zeigt sich ein kontinuierlicher Rückgang durchgeführter Sektionen bei zugleich stetig steigenden Verweigerungen. Wurden beispielsweise im Jahr 1970 noch 653 Sektionen durchgeführt, waren es im Jahr 2000 nur 232 Sektionen.

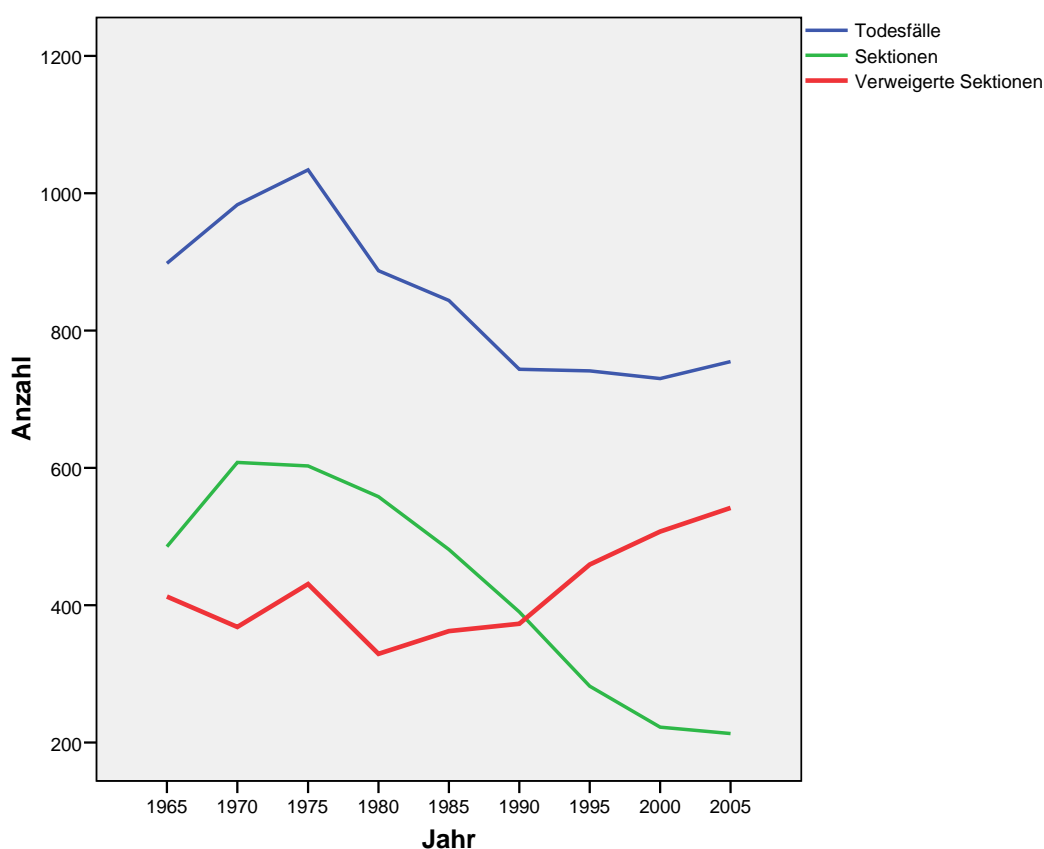


Abbildung 6: Sektionsstatistik des Marburger Instituts für Pathologie

4.2.2 Sektionsstatistik der Patienten, die in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde verstarben

In Abbildung 7 ist die Sektionsstatistik der in der Marburger HNO-Klinik verstorbenen Patienten nach Dekaden aufgeführt. Demnach wurden die meisten Patienten aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde in den achtziger Jahren ($n = 38$) obduziert. Bereits in den neunziger Jahren sank die Anzahl der Obduktionen auf 14 Patienten. Von 2000 bis Ende 2007 zeigte sich tendenziell eine Steigerung der Obduktionsrate ($n = 17$).

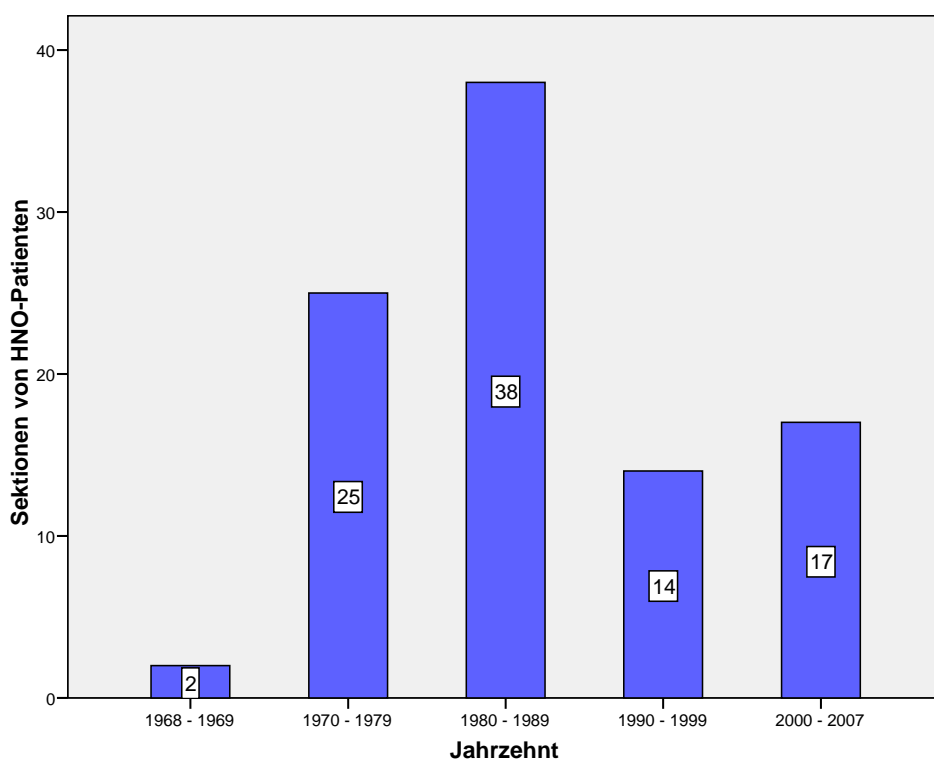


Abbildung 7: Sektionsstatistik Marburger HNO-Klinik im zeitlichen Verlauf

4.2.3 Relation der absoluten Sektionszahlen zu den Sektionszahlen der HNO-Patienten

Jahr	Todesfälle	Sektionen gesamt	Sektionsrate gesamt	Verweig. gesamt	Todesfälle HNO	Sektionen HNO	Sektionsrate HNO	Verweig. HNO
1968	897	583	64,99%	314	7	2	28,57%	5
1969	996	647	64,95%	349	6	0	0,00%	6
1970	1000	653	65,30%	332	4	1	25,00%	3
1971	1005	627	62,38%	378	4	2	50,00%	2
1972	995	590	59,29%	385	6	2	33,33%	4
1973	925	581	62,81%	344	3	1	33,33%	2
1974	991	588	59,33%	403	5	3	60,00%	2
1975	1047	608	58,07%	439	3	0	0,00%	3
1976	963	572	59,39%	391	8	5	62,50%	3
1977	1018	582	57,17%	436	6	4	66,66%	2
1978	1062	634	59,69%	428	2	2	100,00%	0
1979	1080	619	57,31%	461	6	5	83,33%	1
1980	928	545	58,72%	383	10	8	80,00%	2
1981	921	576	62,54%	345	6	4	66,60%	2
1982	823	543	65,97%	280	7	7	100,00%	0
1983	857	548	63,94%	309	3	2	66,66%	1
1984	908	579	63,76%	329	6	3	50,00%	3
1985	852	489	57,39%	363	5	3	60,00%	2
1986	879	532	60,52%	347	5	3	60,00%	2
1987	874	514	58,81%	360	7	4	57,14%	3
1988	830	427	51,44%	403	6	1	16,66%	5
1989	783	444	56,70%	339	5	3	60,00%	2
1990	749	384	51,26%	365	3	1	33,33%	2
1991	736	455	61,82%	381	12	8	66,66%	4
1992	735	395	53,74%	340	5	1	25,00%	4
1993	735	359	48,84%	376	5	1	25,00%	4
1994	763	359	47,05%	404	7	2	28,57%	5
1995	768	352	45,83%	416	3	0	0,00%	3
1996	721	276	38,28%	445	5	1	25,00%	4
1997	738	282	38,21%	456	4	0	0,00%	4
1998	754	250	33,15%	504	4	0	0,00%	4
1999	725	250	34,48%	475	2	0	0,00%	2
2000	728	232	31,86%	496	3	0	0,00%	3
2001	705	237	33,61%	468	7	4	57,14%	3
2002	747	200	26,77%	547	7	3	42,85%	4
2003	801	226	28,21%	575	8	2	25,00%	6
2004	740	221	29,86%	519	1	1	100,00%	0
2005	731	232	31,73%	499	5	5	100,00%	0
2006	739	206	27,87%	533	2	2	100,00%	0
2007	795	202	25,40%	593	0	0	0,00%	0

Tabelle 2: Todesfälle, Sektionen, Sektionsverweigerungen im zeitlichen Verlauf

Die Sektionsrate beschreibt den Anteil an Sektionen bezogen auf die Anzahl der Todesfälle. Sie gipfelte für die gesamte Pathologie zwischen 65,3% im Jahr 1970 und erreicht ihren Tiefpunkt zuletzt im Jahr 2007 mit 25,4%. Insgesamt ist ab Mitte der achtziger Jahre ein kontinuierlicher Rückgang der Sektionsrate/-frequenz zu registrieren (Tabelle 2). Trotz der durchschnittlichen Sektionsrate (bei niedriger Fallzahl von 45,4%) ist dieser Trend auch in der Sektionsstatistik der Marburger Hals-Nasen- und Ohrenklinik bis zum Jahr 2000 wiederzuerkennen (Tabelle 2, Abbildung 9). Ab 2000 ist wieder eine Zunahme der Sektionen zu verzeichnen, ab 2004 liegt die Statistik bei 100% (Abbildung 9).

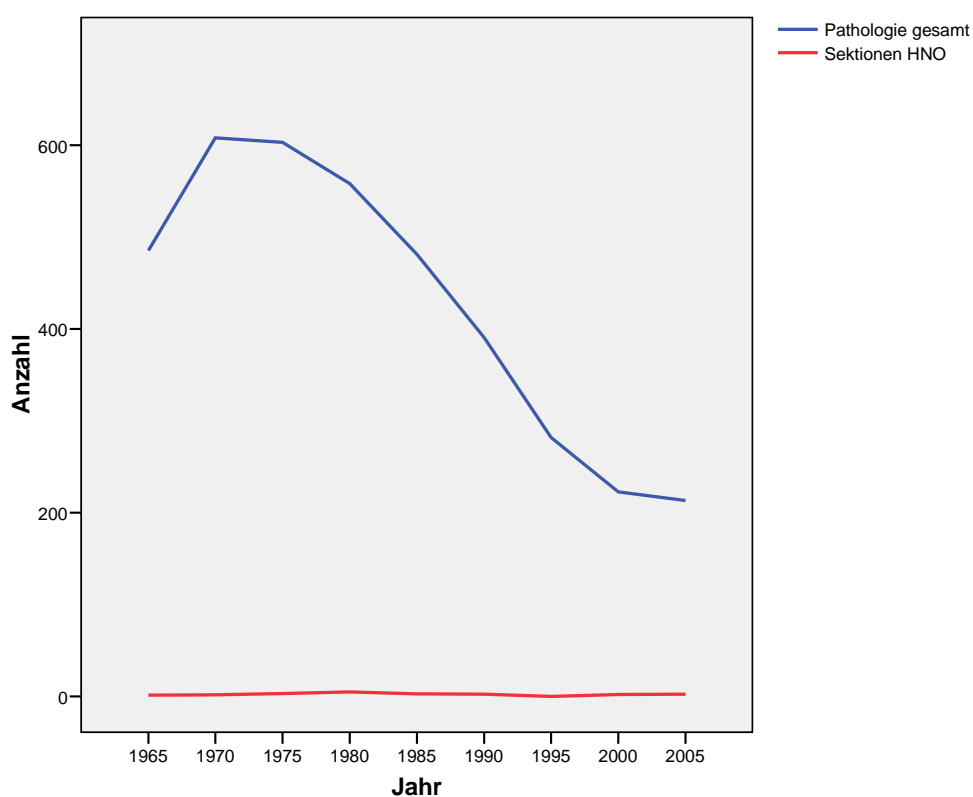


Abbildung 8: Sektionsstatistik Marburger HNO-Klinik vs. gesamte Pathologie

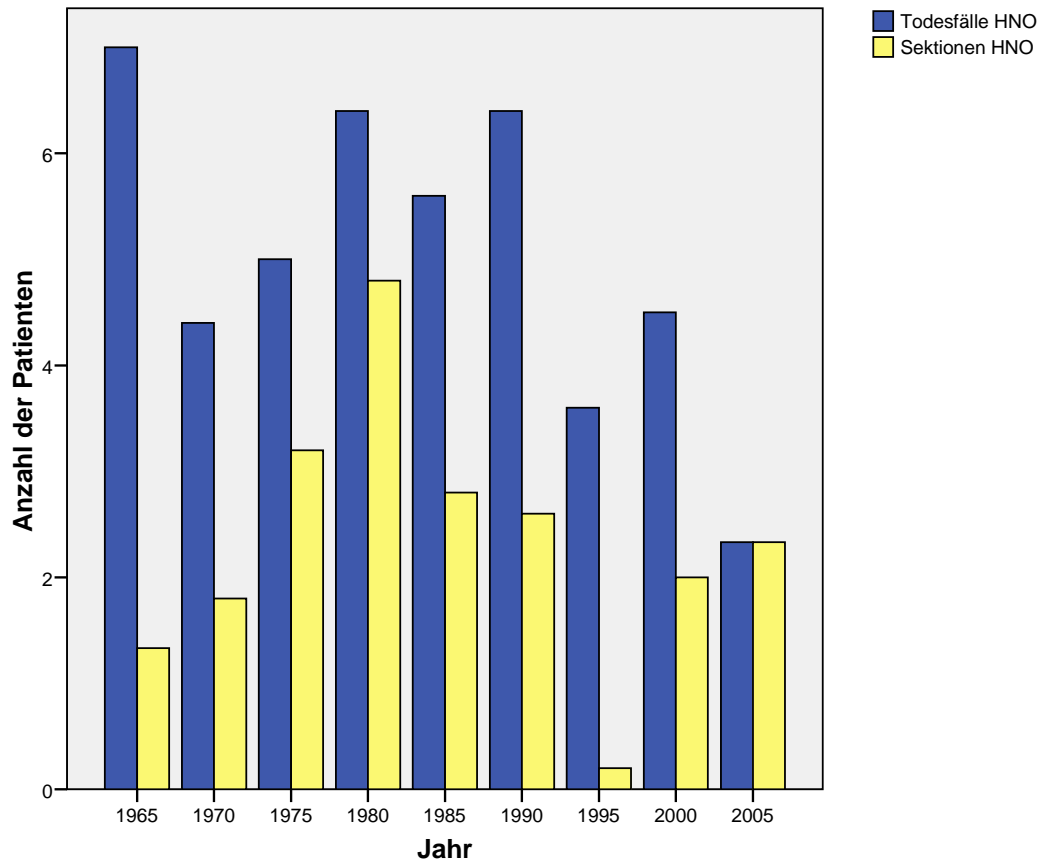


Abbildung 9: Todesfälle HNO vs. Sektionen HNO im zeitlichen Verlauf

4.3 Darstellung der Tumorbefunde

4.3.1 Lokalisation der Primärtumore

Die Primärtumore waren in 28 Fällen (30,8%) im Larynx lokalisiert. Weitere 25 (27,5%) Malignome traten im Oropharynx, 20 (22%) im Hypopharynx und 7 (7,7%) im Bereich der Mundhöhle oder der Lippe auf. Karzinome der Schilddrüse kamen in 5 Fällen (5,5%) vor. Die Identitäten von jeweils 3 Befunden konnten einem Malignom der Speicheldrüse (Glandula parotidea) bzw. der Kieferhöhle zugeordnet werden (Abbildung 10).

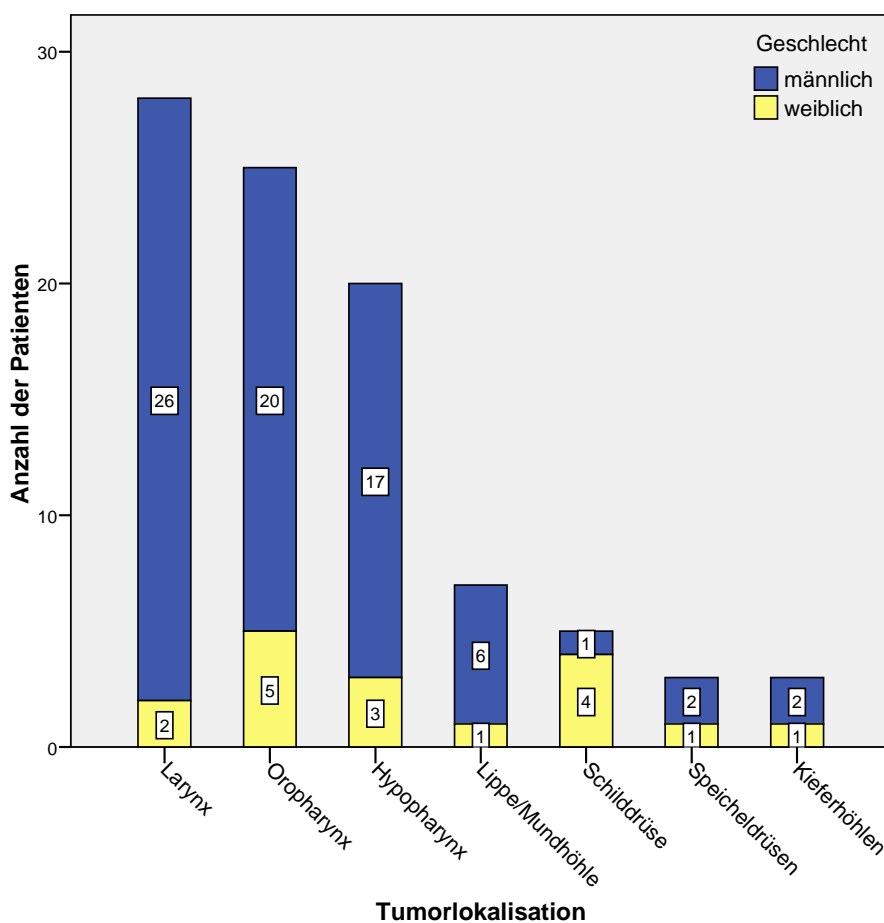


Abbildung 10: Verteilung der Tumorlokalisationen

4.3.2 Lokalisation der Zweitkarzinome

Bei 16 Patienten wurde in den Obduktionsprotokollen das Auftreten eines Zweitkarzinoms vermerkt. Allerdings geht aus den Berichten nicht hervor, ob diese bereits zu Lebzeiten oder erst im Rahmen der Autopsie diagnostiziert wurden. Bezogen auf Anzahl der Primärtumore liegt die Gesamtinzidenz für Zweitkarzinome in der vorliegenden Studie bei 17,6%. Bei 50% (n=8) handelte es sich hierbei um Bronchialkarzinome und bei 25% (n=4) um Oropharynxkarzinome. Hypopharynx-, Larynx-, Niere- oder Prostatakarzinome wurden bei je einem Patient festgestellt (Abbildung 11).

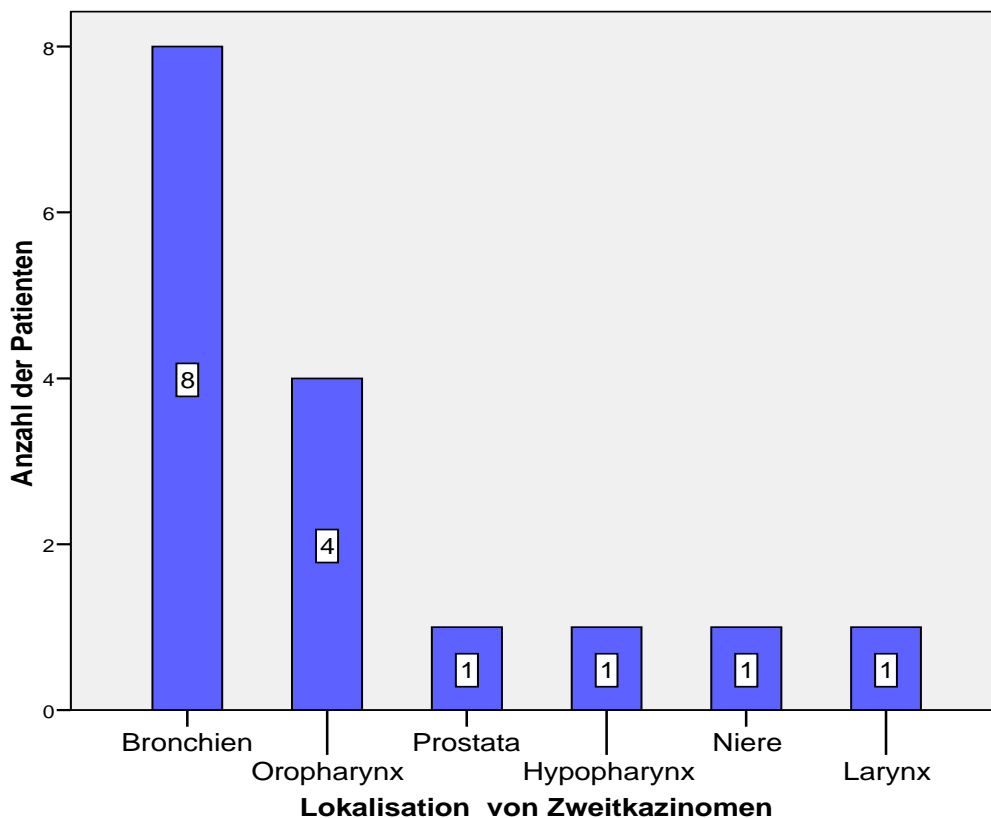


Abbildung 11: Häufigkeiten der Zweitkarzinome

4.3.3 Histologie

Bei der Betrachtung aller im onkologischen Krankengut vorkommenden Tumorhistologien findet sich am häufigsten das Plattenepithelkarzinom mit 85,7% (n=78) (Abbildung 12). Anteilsmäßig folgen, mit weitem Abstand, die Adenokarzinome mit 5,5% (n=5), hier insbesondere den Schilddrüsenkarzinomen. Danach reihen sich anaplastische Karzinome mit 3,3% (n=3), Mucodermoidkarzinome und Basalzellkarzinome mit je 2,2% (n=2) sowie ein lymphoepitheliales Karzinom mit 1,1% ein. Eine Lymphangiosis carcinomatosa wurde bei 26,4% (n=24) der Patienten diagnostiziert.

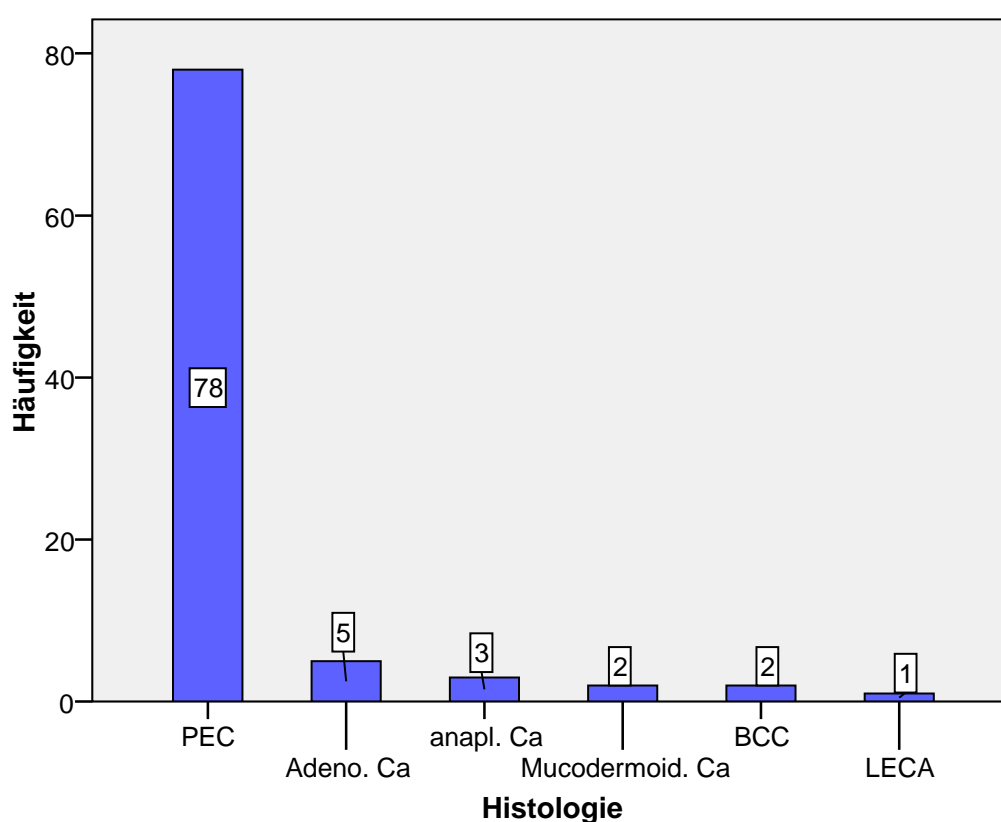


Abbildung 12: Häufigkeit der Tumorhistologien

4.3.4 TNM-Klassifikation, UICC-Stadium, histologisches Grading

In der vorliegenden Untersuchung traten bei 64,8% (n=59) Tumore im T4-Stadium auf. Tumore im T3-Stadium kamen bei 14,3% (n=13) bzw. im T2-Stadium bei 17,6% (n=16) der Patienten vor. Ein lokoregionärer Lymphknotenbefall konnte bei insgesamt 51,6 % (n=56) nachgewiesen werden, deren Verteilung Tabelle 4 darstellt. Wiesen die Obduktionsprotokolle aufgrund des Alters keine TNM-Klassifikation auf, wurde diese nachträglich anhand der Angaben klassifiziert.

		Anzahl der Patienten	Prozent (%)
Tumorgröße	TX	2	2,2
	T1	1	1,1
	T2	16	17,6
	T3	13	14,3
	T4	59	64,8
Lokoregionärer Lymphknotenstatus	NX	2	2,2
	N0	33	36,3
	N1	10	11,0
	N2	1	1,1
	N2a	2	2,2
	N2b	15	16,5
	N2c	13	14,3
	N3	15	16,5
Fernmetastasen	MX	1	1,1
	M0	58	63,7
	M1	32	35,2
Histolog. Grading	GX	4	4,4
	G1	7	7,7
	G2	35	38,5
	G3	9	9,9
	G4	3	3,3
	Schilddrüse	5	5,5
	keine Angabe	28	30,8

Tabelle 3: Einteilung der Malignome nach TNM-Klassifikation und histologischem Grading

Bezüglich der histologischen Aufarbeitung der Tumorpräparate wurde in 38,5% der Fälle ein mäßig differenziertes (G2) Karzinom und in 9,9% ein gering differenziertes Karzinom (G3) diagnostiziert. Ein hoch differenziertes Karzinom (G1) zeigten 7,7% der Präparate. In 30,8% der Fälle konnte kein Vermerk in den Obduktionsberichten bezüglich der histologischen Differenzierung gefunden werden.

In Tabelle 4 wird die Tumorausdehnung in ein Verhältnis zum lokoregionären Lymphknotenbefall gesetzt. Man erkennt, dass Tumore im fortgeschrittenen Stadium IV mit insgesamt 32,76 % (n = 36) den höchsten Anteil von Lymphknotenbefall aufwiesen. Dabei traten das N3-Stadium und N2c-Stadium am häufigsten auf.

	NX	N0	N1	N2	N2a	N2b	N2c	N3
TX	0	0	1	0	0	0	0	1
Tcis	0	0	0	0	0	0	0	0
T1	0	0	0	0	0	1	0	0
T2	8	8	3	0	0	3	1	0
T3	4	4	1	0	1	3	2	2
T4	21	21	5	1	1	7	10	12

Tabelle 4: Tumorausdehnung im Verhältnis zum lokoregionären Lymphknotenbefall

4.4 Pathogenetische Obduktionsdiagnosen

4.4.1 Letale Komplikationen

Als letale Komplikationen (Abbildung 13) werden körperliche Begleiterkrankungen bezeichnet, deren Manifestation zum Tode geführt haben. In 49,5% (n=45) trat der Tod infolge einer Pneumonie ein. 20,9% (n=19) der Patienten verstarben aufgrund einer Blutung und 11% (n=10) der Patienten an einer progredienten Tumorkachexie. Bei 8,8% (n=8) der Patienten wurden in den Obduktionsprotokollen als letale Komplikation ein coronares Herzsyndrom und bei 6,6% der Patienten eine Embolie dokumentiert. Ein zentraler Tod trat bei 2,2% (n=2) der Patienten und die Sepsis bei 1% (n=1) der Patienten auf. Unter zentralen Tod versteht man den Zustand des irreversiblen Erlöschens lebenserhaltender Funktionen bedingt durch hirndrucksteigernde Prozesse wie cerebraler Tumoreinbruch oder cerebrale Metastasen.

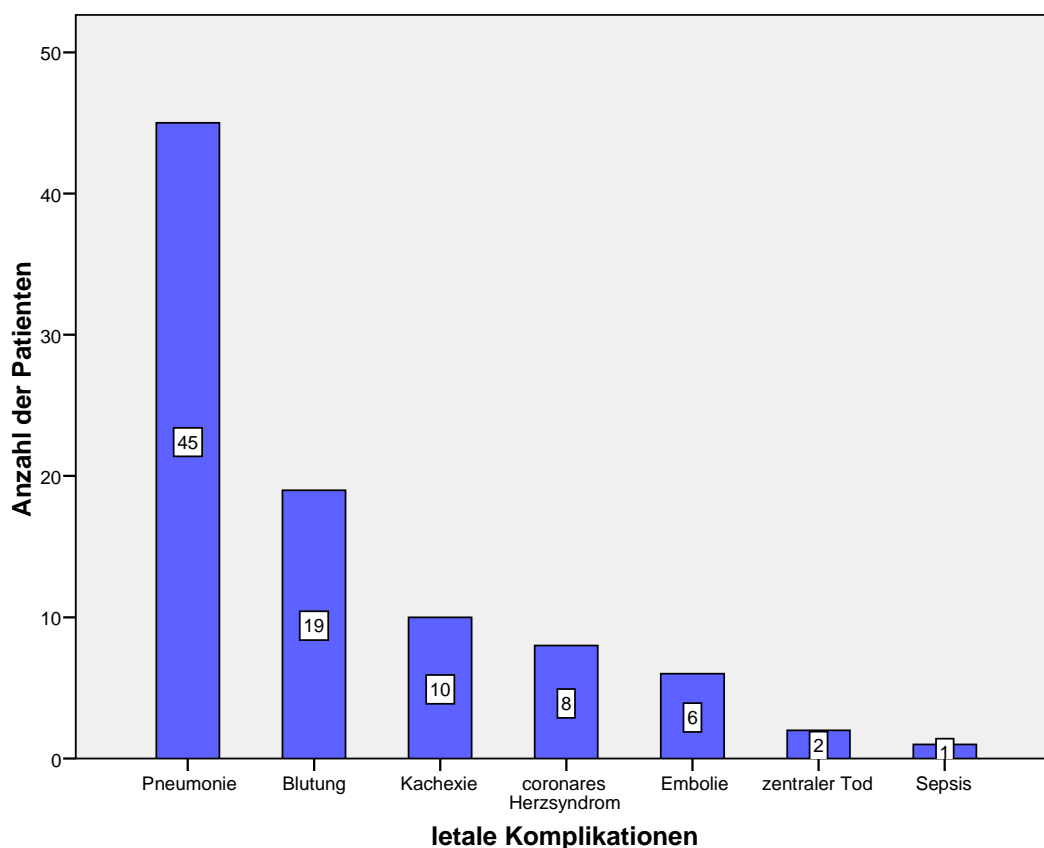


Abbildung 13: Verteilung der letalen Komplikationen

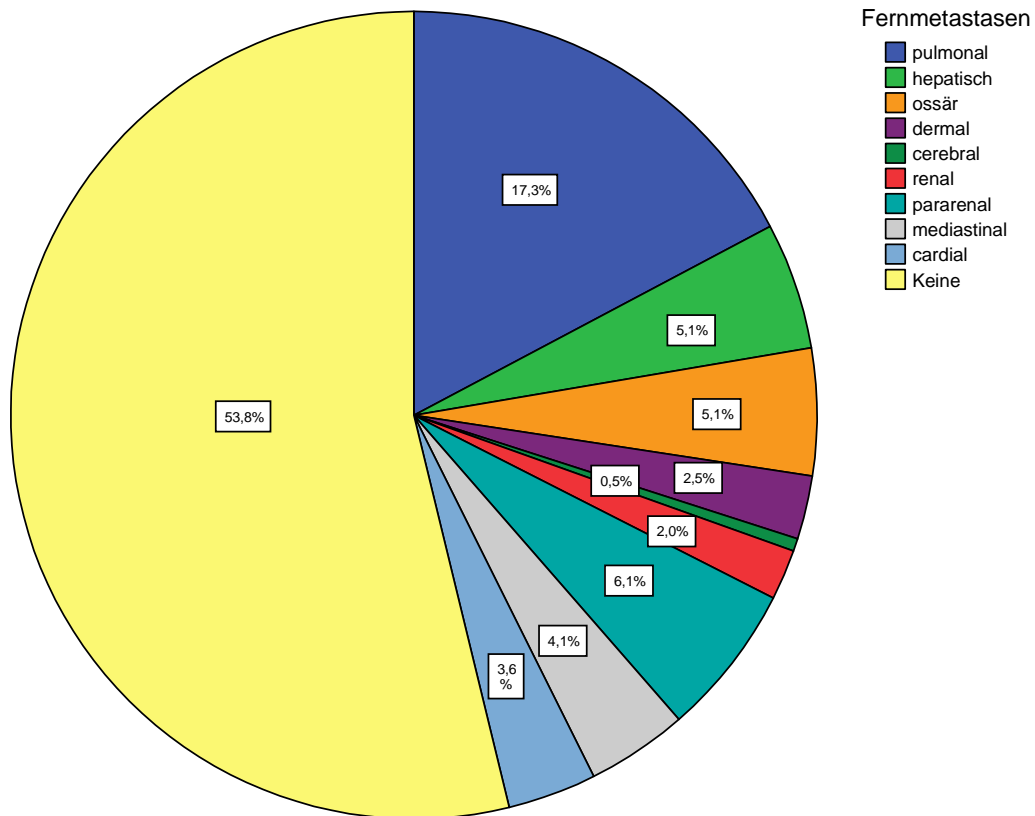
4.4.2 Fernmetastasen

Insgesamt wurden bei 42 Patienten (46,2%) autoptisch Fernmetastasen beschrieben. Dabei zeigten sich pulmonale Fernmetastasen bei anteilig 17,3% (n=34) und pararenale Fernmetastasen bei 6,1% (n=12) an der Gesamthäufigkeit aufgetretener Fernmetastasen, gefolgt von hepatischen bzw. ossären Fernmetastasen mit je 5,1% (n=10). Weiterhin zeigte sich in abnehmender Häufigkeit folgende Verteilung (Tabelle 5): mediastinal 4,1% (n=8), cardial 3,6% (n=7), cutan 2,5% (n=5), renal 2,0% (n=4) sowie 0,5% (n=1) cerebral. Insgesamt kamen pulmonale Fernmetastasen in der vorliegenden Untersuchung am häufigsten vor (Abbildung 14). Der größte Anteil an pulmonalen Fernmetastasen traten bei Larynx- (n=12) und bei Oropharynxkarzinomen (n=10) auf (Abbildung 14). In jeweils 3 Fällen konnten Lungenmetastasen bei Patienten mit Mundhöhlen- und Hypopharynxkarzinomen nachgewiesen werden. Hepatische Metastasen wurden vornehmlich bei Patienten mit Larynx und Hypopharynxkarzinomen (jeweils n=3) und ossäre Metastasen bei Hypopharynx-(n=6) und Oropharynxkarzinomen (n=3) identifiziert. Weiterhin konnte bei 8 Patienten mit Larynxkarzinomen pararenale und bei 3 Patienten mit Oropharynxkarzinomen renale Fernmetastasen nachgewiesen werden. Kardiale Fernmetastasen traten vornehmlich bei Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom (n=4) auf. Eine cerebrale Fernmetastase zeigte sich bei einem Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom (Tabelle 5).

	Lippe/ Mund- höhle	Oro- pharynx	Naso- pharynx	Hypo- pharynx	Larynx	Kiefer- höhlen	Speichel- drüse	Schild- drüse
pulmonal	3	10	0	3	12	2	2	2
hepatisch	1	1	0	3	3	0	1	1
ossär	0	3	0	6	1	0	0	0
cutan	2	2	0	0	0	0	0	1
cerebral	0	0	0	1	0	0	0	0
renal	0	3	0	0	1	0	0	0
pararenal	1	1	0	2	8	0	0	0
mediast.	0	3	0	1	2	1	0	1
cardial	0	2	0	4	1	0	0	0

Tabelle 5: Verteilung Fernmetastasen vs. Tumorlokalisierung

Abbildung 14: Häufigkeit der Fernmetastasierung



4.4.3 Gefäßarrosion

Insgesamt fanden sich bei 20% der Patienten im Obduktionsbericht Hinweise auf eine Gefäßarrosionsblutung. Am häufigsten war eine bei 11% (n=10) der Patienten eine Gefäßarrosion der A. carotis nachweisbar (Abbildung 15). Bezogen auf die Gesamtzahl (n=20) der Patienten mit Arrosionsblutungen entspricht dies 50%.

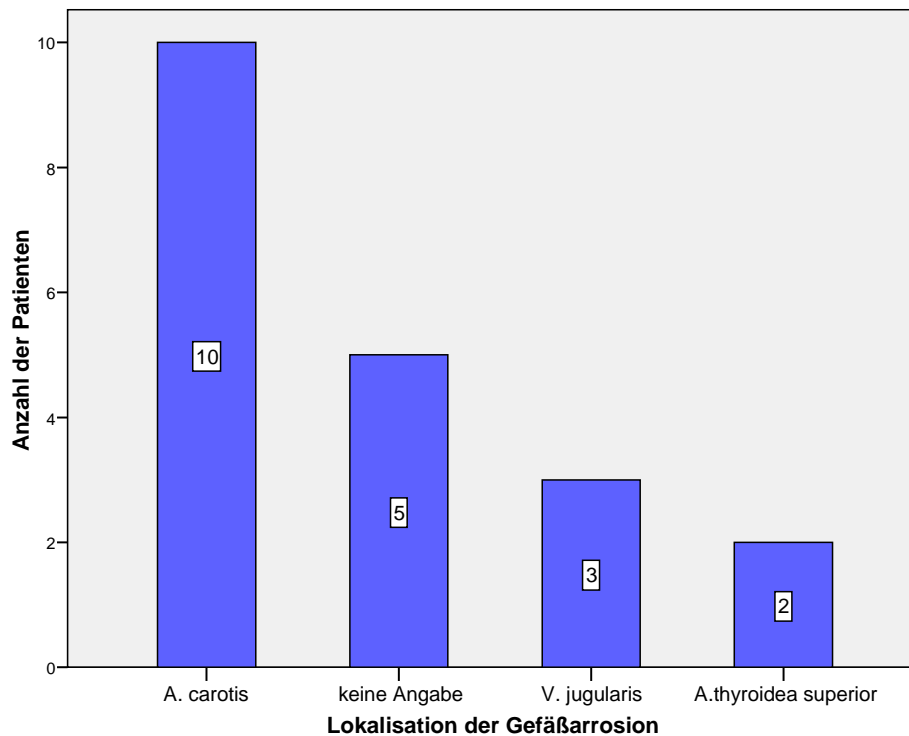


Abbildung 15: Lokalisationen der Gefäßarrosionen

5 Diskussion

In den letzten 30 Jahren ist die Zahl der durchgeführten klinischen Obduktionen in deutschen Krankenhäusern sowie weltweit drastisch gesunken [10, 26, 28, 85, 94]. In der vorliegenden Studie wird dieser Trend der abfallenden Obduktionsfrequenz am Universitätsklinikum Marburg bestätigt. Andere Autoren beobachteten die gleiche Entwicklung. Spermhake et al. beschreiben in ihrer Arbeit die Sektionsquote in den sieben größten pathologischen Abteilungen Hamburgs für die Jahre 1990 bis 1999, die 1991 mit 61% gipfelte, 1994 auf 46% fiel und 1999 schließlich bei 23% lag [94]. Für Berliner Krankenhäuser dokumentierten Friemann und Mitarbeiter einen Rückgang der Sektionszahlen von 8181 Sektionen im Jahr 1988 auf 2212 im Jahr 1999 [26]. Auch Schlake veröffentlichte 2001 die Zahlen für den deutschlandweiten Rückgang der Sektionsfrequenz von 35646 im Jahre 1994 auf 27147 im Jahre 1999 [88]. Hiernach wurden 1999 nur etwa 10 % der Verstorbenen obduziert, aber nicht wie in der Literatur empfohlen 25-30 % oder gar 30-40 % [88].

Die Gründe für den Rückgang der Obduktionsfrequenzen sind vielfältig [25, 94]. Schwarze et al. beschreiben als Ursache eine oft unsachliche, verzerrende Darstellung der Arbeit von Pathologen und Rechtsmedizinern durch die Medien, die fehlende Akzeptanz in der Öffentlichkeit durch fehlende Aufklärungsarbeit. Ursächlich scheint ein Mangel an Wissen um die Ausführung, den Sinn und die Wertigkeit einer klinischen Sektion zu sein [89]. Auch Brinkmann und Mitarbeiter sehen im Gegensatz zur österreichischen oder skandinavischen Bevölkerung eine skeptische öffentliche Einstellung gegenüber klinischen Obduktionen in Deutschland. Sie führen ebenfalls die mangelhafte Information, Aufklärung und Kenntnis der Bevölkerung an [10]. In der Diskussion der rückläufigen Sektionsfrequenzen darf nicht die staatliche Regelung bezüglich der Obduktionseinwilligung außer Betracht gelassen werden. Nach Schwarze und Mitarbeitern erscheint im Gegensatz zur Wartefrist-/Widerspruchsregelung nur noch die Einwilligungregelung, also das aktive Einholen einer Sektionserlaubnis, als rechtskonform und zeitgemäß im Sinne eines Verfassungsgebotes. Dieses wird nach den vorherrschenden, öffentlichen und rechtsphilosophischen Meinungen als praktikabel angesehen. Durch solch ein Vorgehen soll dem mutmaßlichen Willen eines verstorbenen Menschen Respekt erwiesen und über dessen Tod hinaus wirkende Persönlichkeits- und

Selbstbestimmungsrechte geachtet werden. Die Wartefrist-/Widerspruchsregel hingegen, die eine klinische Sektion begünstigt, wird kaum noch praktiziert. Zusätzlich wirkt sich ein Fehlen einer finanziell und gesetzlich gesicherten Verankerung der klinischen Sektion als Qualitätssicherung ärztlicher Diagnostik und Therapie negativ auf die Obduktionszahlen aus [26, 89, 94]. Auch das Fehlen einer zeitnahen und gekonnten Kommunikation mit den Hinterbliebenen aufgrund des immer größer werdenden Ärztemangels scheint seinen Beitrag zuleisten [25, 94]. Folglich wird durch den Mangel an finanziellen und personellen Ressourcen, insbesondere auch im Gesundheitswesen, die Obduktionsrate negativ beeinflusst. Wenn nicht genug Mittel für Kosten der Versorgung der lebenden Bevölkerung zur Verfügung stehen, ist es eine schwierige Aufgabe die Verwendung von Geldern aus diesem Budget für den Gewinn an Erkenntnissen durch „medizinische Forschung an Toten“ der Öffentlichkeit verständlich zumachen. Dem entgegenzuhalten ist jedoch, dass Obduktionen nicht nur der Aufklärung einer Todesursache dienen, sondern dass gerade die Erkenntnisse aus Obduktionen der lebenden Bevölkerung zu Gute kommen [25, 89]. Laut Fluri et al. sind Obduktionen trotz der modernen diagnostischen Möglichkeiten unentbehrlich [25]. Sie berichten wörtlich, dass „trotz aller neuen Techniken verpasste oder fehlerhafte Diagnosen autoptisch nicht seltener als früher gefunden werden“. Diese Feststellung wird von anderen Autoren bestätigt [6, 61, 91, 108].

Vor diesem Hintergrund werden von mehreren Autoren zunehmend die öffentliche Meinung bzw. die Akzeptanz beeinflussender Faktoren diskutiert [26, 88]. Sowohl Schwarze als auch Friemann und Mitarbeiter führen eine verzerrende, unsachgemäße Darstellung der Arbeit von Pathologen und Rechtsmedizinern in den Medien sowie eine abnehmende Kompetenz der klinisch tätigen Ärzte als Ursachen an [26, 89]. Immer öfter wird die fachliche, soziale und psychosoziale Kompetenz zur Führung eines Hinterbliebenengesprächs, gerade bei jungen Ärzten, von verschiedenen Autoren in Frage gestellt [25, 94]. Demnach sind es häufig die unerfahrenen Ärzte, die für die Einholung der Sektionserlaubnis nach der Einwilligungsregel verantwortlich sind. Ähnliche Schlussfolgerungen ziehen Sperhake et al. [94], als weitere, die öffentliche Meinung bzw. Akzeptanz beeinflussende Faktoren weisen sie auf mangelndes Interesse klinischer Kollegen, den Zeitmangel im klinischen Alltag und die daraus resultierende ungenügende Aufklärung der

Hinterbliebenen über Sinn und Zweck der Obduktion hin. Nicht zuletzt beschreiben sie Angst der Kliniker vor Aufdeckung von Behandlungsfehlern [94]. Diesbezüglich zeigten Jennings und Mitarbeiter, dass sich in 53% der Fälle durch eine Autopsie neue Erkenntnisse gewinnen ließen und die Patienten unterdiagnostiziert oder falsch diagnostiziert waren [42].

Auch unter religiösen Aspekten fällt es schwer, Argumente gegen eine Obduktion zu finden [25]. Nach Schwarze und Mitarbeiter gibt es keine Ethik, Morallehre oder Religion, die eine Obduktion generell verbietet [25, 88, 89]. Lediglich bei den Zeugen Jehovas wird die Obduktion als kritisch empfunden und hängt von der Glaubenseinstellung eines jeden einzelnen ab. Die ärztliche Sektion aus moralethischer Sicht in der christlichen Religion wird von Schöllgen dargelegt [86]. Demnach sind sich Moral und Kirchenrecht darüber einig, die Erkenntnisse aus ärztlichen Sektionen dem Gemeinwohl zu Gute kommen und werden deshalb zu den „fines boni“ (gute Zwecke) gezählt werden. Anders verhält es sich im jüdischen Glauben. Hier steht das Verbot der Entweihung des Körpers (nivvul ha-met) der Pflicht, Leben zu retten und zu erhalten (pikku áh nefesh) gegenüber [25, 78]. Prinzipiell gilt demzufolge eine Sektion als eine Entweihung des Körpers, die nur beim übergeordnetem Prinzip der unmittelbaren Lebensrettung und Lebenserhaltung vorgenommen werden darf [29]. In islamischen Schriften findet man keine direkte Ablehnung gegenüber Sektionen [84]. Von Bedeutung ist, dass der Leichnam nach Durchführung der Obduktion einer rituellen Waschung unterzogen wird.

Über die negativen Konsequenzen einer zu niedrigen Obduktionsrate sind sich die Autoren einig [10, 25, 26, 85, 88, 89, 94]. Falsche Todesursachen- und Krankheitsstatistiken führen zu einer Fehlverteilung knapper Ressourcen und zum Fehlen einer qualifizierten Fort- und Weiterbildung medizinischen Personals. Schwarze und Mitarbeiter verweisen auf die Problematik, dass der Rückgang an Sektionen zu einer Zunahme an ungeklärten Todesursachen führt. Auch die Vorenthaltung berufsbedingter Versorgungsansprüche sowie der Verbleib von Selbstvorwürfen und Schuldzuweisungen gegenüber Dritten, Ärzten oder Hinterbliebenen werden angeführt. Durch eine Sektion hätte dieses relativiert oder ausgeräumt werden können [89]. Diese Feststellung von Schwarze greifen Sperhake und Mitarbeiter auf [94]. Sie sind der Meinung, dass auch in der heutigen modernen

Zeit die Autopsie als Mittel zur Klärung von Todesursache und Todesart in Pathologie und Rechtsmedizin unverzichtbar ist. Sie bekräftigen ihre These anhand der Görlitzer Studie, welche die derzeit noch ungenaue Treffsicherheit der klinischen Diagnosen in Bezug auf die Todesursache durch moderne Bildgebung darlegt [66]. Auch das nachlassende Interesse der Ärzteschaft an klinischen Obduktionen, welches folglich zu einer sinkenden Obduktionsfrequenz führt wird als ursächlich angeführt. Ebenso sind individuell moralischen Wertevorstellungen von Angehörigen sowie Ärzten für die Durchführung von entscheidender Bedeutung.

Zweifelsohne ist gerade für Kliniker eine Obduktion von höchstem Wert, da sie zum einen als Selbstkontrolle, zur Bestätigung bzw. Korrektur der prä mortal gestellten Diagnosen und zum anderen den Informationsgehalt über Ursachen, Manifestationen und Verlauf von Krankheiten ein hohes Maß an Qualitätssicherung widerspiegelt [52]. Darüber hinaus existiert eine besondere Bedeutung für die Weiterbildung und Ausbildung medizinischer Berufsgruppen [25, 52, 58, 89].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in den letzten Jahrzehnten die Sektionsquote weltweit abgenommen hat, ohne dass eine Trendwende ersichtlich wird. Dies impliziert langfristig eine unzureichende Qualitätssicherung der medizinischen Versorgung, sodass eine Anhebung der Sektionsquote unabdingbar ist [94]. Neue transparente Konzepte zur Verbesserung des Öffentlichkeitsbildes von Pathologen und intensiveren Kontakt der Obduzenten selbst zu den Hinterbliebenen könnten zukünftig zu einer höheren Akzeptanz des Sektionswesens in der Bevölkerung führen.

Betrachtet man hingegen die Obduktionsstatistik der in der Marburger Hals-Nasen-Ohrenklinik verstorbenen Patienten ist festzustellen, dass, nachdem 1991 die Obduktionsfrequenz nahezu gegen Null tendierte, ab dem Jahr 2001 wieder zunehmend Obduktionen durchgeführt wurden. Um dem Rückgang entgegenzuwirken scheint ambitionierte Aufklärungsarbeit ein entscheidender Faktor zu sein [25]. Die Wichtigkeit neuer Erkenntnisgewinne durch Autopsien bezogen auf Malignome des oberen Aerodigestivtraktes wird deutlich, wenn man die Prognose von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches analysiert. Trotz der weiterführenden Entwicklung der Diagnostik und Therapie zur

lokoregionalen Kontrolle in der Behandlung von Kopf- und Halsmalignomen während der letzten Jahrzehnte ist kein zufriedenstellender Fortschritt in der Gesamtüberlebensrate zu verzeichnen [16, 23, 89]. Vor 20 Jahren wurde aufgrund der damaligen Erkenntnisse ein 5-Jahresüberleben beinahe einer Heilung gleichgesetzt. Heutzutage weisen verschiedene Publikationen darauf hin, dass auch nach dieser Zeit ernstzunehmende Beeinträchtigungen der Mortalität durch Tumorrezidive, das Auftreten von Fernmetastasen oder von Zweitkarzinomen bestehen [64, 100].

Ein wissenschaftlicher Ansatz der vorliegenden Dissertation ist die retrospektive Analyse der autoptisch gesicherten Fernmetastasierungsfrequenz und deren Verteilung. Dabei variiert die Häufigkeit von Fernmetastasen in der Literatur erheblich mit Angaben zwischen 4% und 26% in klinischen Studien und 37% bis 57% in Autopsiestudien [55]. Diesen Beobachtungen entsprechen den Erkenntnissen aus dem Marburger Patientenkollektiv, in dem bei 46,2% autoptische Fernmetastasen nachweisbar waren. Vergleicht man die Ergebnisse der verschiedenen Studien wird augenscheinlich, dass die Fernmetastasierungsraten aufgrund des deutlichen Unterschiedes zwischen der klinisch-radiologischen Detektion und der autoptischen Detektion stark variieren. In einer klinischen Untersuchung von Bhatia und Mitarbeitern wurde 1127 an Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches erkrankte Patienten klinisch-radiologisch untersucht, es zeigten sich bei 48 Patienten Fernmetastasen [8]. Die Inzidenzrate lag demnach bei 4,3%. In einer weiteren Studie von Papac et al, bei der sie 169 Patienten hinsichtlich der Fernmetastasierung sowohl klinisch-radiologisch sowie im Folgenden autoptisch analysierten, wurde eine Fernmetastasierungsrate von 30,7% verzeichnet [74]. Bei rein autoptisch gesicherter Detektion von Fernmetastasen wie beispielsweise in der Studie von Sano et al zeigte sich eine Fernmetastasierungsrate für epitheliale Tumore von 58% [82]. Somit lässt sich folgern, dass nach wie vor die Autopsie das wichtigste Instrument zur Detektion von Fernmetastasen darstellt. Eine allein klinische Aufdeckung der Fernmetastasierung ist heutzutage unzureichend und unzuverlässig, da die reale Fernmetastasierungsrate offensichtlich viel höher ist, als prä mortal zunächst angenommen. In der vorliegenden Dissertation konnte ein radiologisch-autoptischer Vergleich bezüglich der Fernmetastasen nicht sinnvoll geführt werden, da gerade in den 70er-80er Jahren ein Screening, wenn überhaupt, lediglich mittels

konventionellem Röntgenbildern durchgeführt werden konnte. Grundlegende Ideen präziserer Schnittbildgebung wie CT, MRT und PET-CT fanden ab Mitte der 1980er Jahre [38, 45]. Im Weiteren erfolgte anhand des Marburger Patientenkollektivs die Analyse der lokalisationsbezogenen Inzidenzrate der Fernmetastasen. Dabei wurde die Lunge bei 37,4% als häufigste Lokalisation von Fernmetastasen, insbesondere bei progredienten Tumorstatus (T3/T4) und bei laryngealen Neoplasien, detektiert. Es gilt allerdings zu berücksichtigen, dass eine Korrelation zwischen bereits klinisch manifesten Fernmetastasen und autoptisch festgestellten Fernmetastasen aufgrund des großen Beobachtungszeitraums von über 35 Jahren und teilweise aufgrund nicht mehr vorhandener Akten, nicht verifiziert werden konnte. Sowohl in klinisch-radiologischen als auch in autoptischen Studien wird die Lunge als Hauptlokalisierung für Fernmetastasen bei Kopf-Hals-Malignomen bestätigt. So lag die pulmonale Fernmetastasierungsrate bei Papacs klinischer Studie bei 66% und bei Sanos Autopsiestudien gar bei 85% [74, 82]. Bezüglich der lokalisationsbezogenen Inzidenzrate für Fernmetastasen zeigten Ergebnisse einer Studie von Bhatia eine Variationsbreite von 11,8% bei Mundbodenkarzinomen bis 58,6% für laryngeale Karzinome bei einer Gesamtinzidenz von 25,2% [8]. Alle Autoren kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass lokal weit fortgeschrittene Karzinome im T3- oder T4-Stadium mit einer weit reichenden Fernmetastasierung assoziiert sind. Zudem weisen demnach besonders laryngeale Karzinome eine große Prädisposition für eine pulmonale Fernmetastasierung auf.

Ebenso steht im Zuge des Fortschritts bezüglich Gesamtüberlebensdauer die Diagnostik und Therapie von Zweitkarzinomen im wissenschaftlichen Fokus [14, 18, 55]. Leon et al untersuchten in einer retrospektiven Studie 1845 Patienten mit Kopf- und Halsmalignomen bezüglich des Auftretens von Zweitkarzinomen. Insgesamt wiesen 302 Patienten (16%) Zweitkarzinome auf [54]. Diese Angabe deckt sich annähernd mit dem Häufigkeitsgipfel von 17,6% im Marburger Patientenkollektiv. Bezüglich der Lokalisationen der Zweittumore divergieren die Ergebnisse der Autoren geringfügig. Während bei Leon und Mitarbeitern Zweittumore vorrangig im Kopf-Hals-Bereich und in der Lunge auftraten zeigten sich im Marburger Patientenkollektiv am häufigsten bronchopulmonale Zweittumore und am zweithäufigsten oropharyngeale Zweittumore [54]. Auch die Arbeitsgruppe von Nikolaou sehen die Lunge als die Hauptlokalisierung von Zweitkarzinomen bei

Patienten mit Larynxkarzinomen [70]. In einer aktuelleren Studie analysieren Leon et al. [53] die Lokalisation der Zweitkarzinome anhand verschiedener Quellen [4, 7, 9-26]. Aus ihr geht hervor, dass der größte Anteil der Zweitkarzinome bei Kopf- und Hals-Tumoren ebenfalls im Kopf-Hals-Bereich (46%) lokalisiert ist, gefolgt von der Lunge (23%) und Lokalisationen außerhalb des oberen Aerodigestivtraktes (22%). Somit lässt sich zusammenfassen, dass Zweittumore bei Patienten mit Malignomen der oberen Luft- und Speisewege in allen Körperregionen zu finden sind. Hier besteht eine große Korrelation zwischen der Lokalisation des Primärtumors und der Lokalisation des Zweittumors an entweder der gleichen oder anatomisch benachbarten Körperregionen.

Trotz der Kenntnis von prognoselimitierenden Faktoren wie dem Auftreten von Fernmetastasen oder Zweitkarzinomen ist für Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen die eigentliche Todesursache in der heutigen Literatur nicht ausreichend beschrieben [17]. So sollte der Analyse der letalen Komplikationen eine hohe Bedeutung beigemessen werden, damit deren Erkenntnisse zur Prävention und zur Verbesserung der Überlebensdauer beitragen.

Bei annähernd der Hälfte aller Fälle (49,5%) wurde die Pneumonie als wesentliche letale Komplikation festgestellt. Weiterhin wurde in 20,9% der Exitus letalis infolge einer Blutung und in 10% der Fälle aufgrund der progredienten Tumorkachexie verursacht. Ähnliche Ergebnisse beobachtete die Arbeitsgruppe von Isono und Mitarbeiter in ihrer statistischen Arbeit, in der sie 638 Patienten mit Ösophaguskarzinomen auf ihre Todesursache analysierte [40]. Sie befanden ebenfalls, dass die häufigste Todesursache pulmonale Komplikationen waren. Andere Autoren beschreiben in ihren Publikationen dagegen vornehmlich die lokale Tumorprogredienz (LRD) als häufigste Todesursache [17, 92]. Coatesworth et al. untersuchten beispielsweise in ihrer retrospektiven Studie 113 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren auf deren letale Komplikation [17]. 45 der 113 Patienten (42,5%) verstarben aufgrund einer lokalen Tumorprogredienz. Als weitere Todesursachen wurden in 19 Fällen (17,9%) Metastasen und in 17 Fällen Catosis aufgeführt. Lediglich 4 Patienten starben an einer Tumorblutung, 8 Patienten an einem Zweitkarzinom und 10 Patienten an einer respiratorischen Insuffizienz. In ihrer Studie lag das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Todes bei 64 Jahren. Die restlichen 23

Fälle hatten eine „nicht malignomspezifische“ Todesursache. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Slootweg et al. in ihrer Arbeit, bei der sie ein Patientenkollektiv von 31 Patienten auf die Todesursache analysierte [92]. Die häufigste Todesursache war mit 61 % durch eine lokale Tumorausbreitung bedingt, wogegen jedoch der Tod durch Fernmetastasierung nur in 1% der Fälle auftrat und somit eine untergeordnete Rolle zu spielen schien. Auch diverse andere Studien lieferten vergleichbare Daten. Ó'Brien et al., Kotewall et al., Zbären et al. und Sano et al. beschreiben eine Häufung im lokalen Tumorprogress (LRD) als primäre Todesursache bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren [50, 72, 82, 109]. Der essentiell hohe Anteil an der lokalen Tumorausbreitung an den primären Todesursachen wirft die Frage nach dem pathophysiologischen Zusammenhang auf. Diesbezügliche Erklärungsansätze werden von Sano et al. diskutiert. Sie befinden, dass eine lokoregionäre Ausbreitung des Tumors im Kopf-Hals-Bereich im engen Zusammenhang mit einer Funktionsstörung primärer, lebenserhaltender Funktionen wie der Atmung und dem Schlucken steht. Diese haben häufig eine aspirationsbedingte Pneumonie zur Folge [82]. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass respiratorische Insuffizienzen direkt postoperativ oder durch aspirationsbedingte Pneumonien infolge der lokalen Tumorausbreitung die wesentliche Todesursache zu sein scheinen.

Die Todesfolge aufgrund von Fernmetastasierung wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Coatsworth et al. berichten in ihrer Studie über einen Gesamtanteil letaler Komplikationen von 17,9% aufgrund von Fernmetastasen bei Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereiches [17]. Ó'Brien, Kotwall und Zbären et al. kommen zu divergenten Ergebnissen [50, 72, 92, 109] In ihren Studien verstarben 1-3% ursächlich einer Fernmetastasierung. Sie messen der lokalen Tumorprogredienz und dem Auftreten eines Zweitkarzinoms eine weitaus größere Bedeutung zu. Diverse ältere Studien, deren Informationen auch aus Autopsien gewonnen wurden, zeigten jedoch, dass Fernmetastasen deutlich häufiger als klinisch vermutet nachweisbar waren [63, 74, 92].

Oft scheint die Beurteilung der direkt tumorabhängig verstorbenen Patienten schwierig zu sein. Berücksichtigt man lediglich die eindeutig tumorassoziierte letale Komplikation, wie die Tumorprogredienz oder die tumorbedingte Gefäßblutung, so

kommt man in der vorliegenden Arbeit auf 11% bzw. 20,9%. Es stellt sich jedoch die Frage, inwiefern auch der Tod durch respiratorische Insuffizienz bei beispielsweise Pneumonien oder Embolien als eine direkt tumorabhängige Todesfolge bezeichnet werden müssen. Es ist bekannt, dass es durch Tumorprogredienz, gerade bei Malignomen im Kopf-Hals-Bereich, oftmals zu Dysphagien kommt, welche nicht selten eine Aspirationspneumonie zur Folge haben. Auch sind Embolien häufig nicht zuletzt durch paraneoplastische Syndrome verursacht. Zählt man demnach zu den oben erwähnten, eindeutig tumorassoziierten letalen Komplikationen (Blutung, Tumorprogredienz) die Todesfolge bedingt durch eine respiratorische Insuffizienz infolge von Pneumonie (49,5%) oder Embolie (6,6%) hinzu, so verstarben im Marburger Patientenkollektiv 88% an den Folgen eines Malignoms der oberen Luft- und Speisewege.

Ein nicht unerheblicher Anteil (8,8%) aus dem Marburger Patientenkollektiv verstarb an Begleiterkrankungen wie beispielsweise der coronaren Herzkrankheit. Sie werden in der Literatur zu den Komorbiditäten gezählt. Dies sind Erkrankungen, die neben der eigentlichen Grunderkrankung existieren. Die Wichtigkeit der Berücksichtigung solcher Komorbiditäten bezüglich der Überlebensstatistik bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals Bereich ist deutlich zu erkennen, da gerade Tabak -und Alkoholkonsum nicht nur Kopf-Hals-Tumore verursachen, sondern auch wesentlich an der Entstehung vieler anderer Krankheiten beteiligt sind. Diese haben jede für sich wiederum einen großen Einfluss auf die Überlebensstatistik.

Der Einfluss der Komorbidität auf die Überlebensdauer bei Patienten mit Kopf-Hals Tumoren ist bis dato noch nicht genau untersucht worden. 1977 berichtete Feinstein [24] über 192 Patienten mit Larynx Tumoren, die zwischen 1953 und 1962 diagnostiziert worden waren. Er kam zu der Schlussfolgerung, dass bei Patienten ohne Komorbiditäten die Überlebenszeit deutlich höher (54%) lag als bei Patienten mit Komorbiditäten (15%). Auch Picarillo [76] leitete eine identische Studie etwa 18 Jahre später mit einer Gruppe von 193 Patienten, die an Larynx Tumoren erkrankt waren und über einem Zeitraum von fünf Jahren nachbeobachtet wurden. Die Überlebensrate lag für Patienten ohne Komorbidität bei 74% und bei bestehenden Komorbidität bei 15%.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit der weltweite Trend vom kontinuierlichen Rückgang der Obduktionszahlen während der letzten 30 Jahren bestätigt werden. Die Obduktionsstatistik der Hals-Nasen-Ohrenklinik des Universitätsklinikums Marburg zeigt ab dem Jahr 2001 eine wieder zunehmende und stetig ansteigende Obduktionsbereitschaft, welche durch bewusste und ambitionierte Aufklärungsarbeit der Angehörigen erreicht wurde. Es konnte verdeutlicht werden, dass in der Literatur erhebliche Unterschiede bezüglich der Fernmetastasierungsrate zwischen der klinisch-radiologischen Detektion von Fernmetastasen und der autoptischen Detektion vorliegen und dass die autoptisch gesicherte Detektion von Fernmetastasen eine höhere Reliabilität aufweist als die rein radiologische. In der vorliegenden Studie jedoch konnte ein radiologisch-autoptischer Vergleich bezüglich der Fernmetastasierung nicht geführt werden, da moderne Screeningmethoden wie CT, MRT und PET zu damaligen Zeiten nicht existenziell waren und erst ab Mitte der 80er ihre breite klinische Anwendung fanden. Weiterführend zeigte die Analyse der lokalisationsbezogenen Inzidenzrate der Fernmetastasen die Lunge bei 17,3% als häufigste Lokalisation von Fernmetastasen, insbesondere bei progredienten Tumorstatus (T3/T4) und bei laryngealen Neoplasien. In Bezug auf das Auftreten von Zweitkarzinomen wurde festgestellt, dass Zweitkarzinome in allen Körperregionen zu finden sind und dass eine große Korrelation zwischen der Lokalisation des Primärtumors und der Lokalisation des Zweittumors an entweder der gleichen oder anatomisch benachbarten Körperregionen besteht. Die retrospektive Analyse der Todesursachen bzw. die letalen Komplikationen identifizierte bei annähernd der Hälfte aller Fälle respiratorische Insuffizienzen, allen voran (49,5%) die Pneumonie, als wesentliche Todesursache. Dies ist aufgrund der nahen anatomischen Verhältnisse zwischen der Lokalisation von Kopf-Hals-Malignomen und dem Respirationstrakt bedingt. Der Anteil an Blutungen lag bei 20,9%, wobei die A. carotis das am häufigsten betroffene Gefäß war. Das Auftreten von Komorbiditäten ist ein die Prognose des Patienten limitierender Einflussfaktor.

6 Zusammenfassung

Mit zunehmender Lebenserwartung steigt auch die Inzidenz maligner Erkrankungen. Malignome der oberen Luft- und Speisewege stehen weltweit an sechster Stelle der Häufigkeiten aller Krebserkrankungen. Obwohl die Medizin in den letzten Jahren im Bereich der Diagnostik und Therapie umfangreiche Fortschritte verzeichnen konnte, hat sich die Hoffnung auf Verbesserung der Gesamtüberlebensrate bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich bisher nicht im erwarteten Umfang erfüllt. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage nach der Qualitätskontrolle bildgebender Verfahren. Diesbezüglich stellt die Autopsie eine Referenzmethode zur Qualitätssicherung in der Medizin dar. Nach wie vor ist sie eine der wichtigsten Quellen zur Erhebung von medizinischen Kenntnissen. Gleichzeitig ist jedoch in den letzten Jahrzehnten ein kontinuierlicher Rückgang der Obduktionssequenzen in Instituten für Pathologie zu verzeichnen.

In der vorliegenden Dissertation wurden retrospektiv die Sektionen von 1968 bis 2007 von den in der Marburger Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde verstorbenen Patienten analysiert. Im Einzelnen sollte das Verhältnis der durchgeführten Sektionen von HNO-Patienten gemessen an der Gesamtamtzahl der in der Marburger HNO-Klinik sowie der gesamten im Marburger Universitätsklinikum obduzierten Patienten untersucht werden. Ferner war von Interesse, ob sich Aussagen bezüglich eines Trends in der Obduktionsbereitschaft während der letzten 39 Jahre treffen lassen. Bezüglich der Patienten mit Malignomen des oberen Aerodigestivtraktes sollte die autoptische Verteilung von Fernmetastasen und die häufigsten Todesursachen ermittelt werden.

Insgesamt wurden zwischen 1968 bis 2007 91 Patienten mit Malignomen der oberen Luft- und Speisewege identifiziert und bilden im Wesentlichen das Patientenkollektiv der vorliegenden Dissertationsschrift. Die Analyse der gesamten Obduktionen der Marburger Universitätsklinik bestätigt den weltweiten Trend vom kontinuierlichen Rückgang der Obduktionszahlen während der vergangenen 3 Jahrzehnte. Die Sektionsstatistik der Marburger HNO-Klinik zeigt in den vergangenen 39 Jahren einen Sektionsdurchschnitt von 45,9%. Im vorliegenden Patientenkollektiv zeigte sich bis 1997 eine kontinuierlich abnehmende Obduktionsfrequenz, ab 2001 war ein

Anstieg der Obduktionen zu verzeichnen. Aufgrund der geringen Fallzahlen lassen sich jedoch nur bedingt Aussagen bezüglich des Trends zur Obduktionsbereitschaft treffen.

Die Analyse der autoptisch gesicherten Fernmetastasierungsfrequenz lag bei 46,2% und deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen Angaben von 37% bis 57%. Es existiert eine hohe Variationsbreite zwischen der klinisch-radiologischen Detektion von Fernmetastasen (4-26%) und der autoptischen Detektion (37-57%). Somit wird die Autopsie als ein wichtiges Instrument zur Detektion von Fernmetastasen bestätigt. Die ausschließlich klinische Aufdeckung der Fernmetastasierung scheint somit auch heutzutage unzureichend und unzuverlässig.

Bezüglich der lokalisationsbezogenen Inzidenzrate der Fernmetastasen konnte die Lunge bei 17,3% als häufigstes betroffenes Organ identifiziert werden, insbesondere bei progredienten Tumorstatus (T3/T4) und bei laryngealen Neoplasien. Weiterhin zeigte sich, dass lokal weit fortgeschrittene Karzinome im T3- oder T4-Stadium mit einer weit reichenden Fernmetastasierung assoziiert waren. Es ist bekannt, dass eine Korrelation zwischen bereits klinisch manifesten Fernmetastasen und autoptisch festgestellten Fernmetastasen nur unzureichend vorhanden ist.

Neben dem Auftreten von Fernmetastasen wird in der Literatur das Auftreten von Zweitkarzinomen als prognoselimitierend diskutiert. Im Marburger Patientenkollektiv lag die Inzidenz für Zweitkarzinome bei 17,6%. Diese waren vorwiegend bronchopulmonal und oropharyngeal lokalisiert. Andere Autoren kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Insgesamt besteht eine große Korrelation zwischen der Lokalisation des Primärtumors und der Lokalisation des Zweittumors an entweder der gleichen oder anatomisch benachbarten Körperregionen.

Bei annähernd der Hälfte aller Fälle (49,5%) wurde die Pneumonie als letale Komplikation detektiert. Der hohe Anteil an pulmonalen Komplikationen lässt sich durch den engen Zusammenhang zwischen der lokoregionären Ausbreitung eines Malignoms im Kopf-Hals-Bereich und den primären lebenserhaltenden Funktionen wie der Atmung und dem Schlucken erklären. In 20,9% wurde der Exitus letalis infolge einer Blutung und in 10% der Fälle aufgrund der progredienten

Tumorkachexie verursacht. Dabei scheint die Beurteilung der direkt tumorabhängig verstorbenen Patienten schwierig. Berücksichtigt man lediglich die eindeutig tumorassoziierte, letale Komplikation kommt man in der vorliegenden Arbeit auf 31,9%. Zählt man respiratorische Komplikationen hinzu verstarben im Marburger Patientenkollektiv 88% an den Folgen eines Malignoms der oberen Luft- und Speisewege. Ein nicht unerheblicher Anteil (8,8%) aus dem Marburger Patientenkollektiv verstarb an Begleiterkrankungen wie beispielsweise der coronaren Herzkrankheit. Sie werden in der Literatur zu den Komorbiditäten gezählt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass aus Autopsien nach wie vor wertvolle Erkenntnisse gewonnen werden können, die rein klinisch-radiologische Verfahren nicht detektieren. Insbesondere in Bezug auf Fernmetastasen und die Detektion von Zweitkarzinomen ist die Überlegenheit der Autopsie unbestritten. Folglich müssten die angewendeten klinisch-radiologische Verfahren deutlich verbessert werden. Als wichtiges Instrument der Qualitätssicherung wird der Autopsie auch in Zukunft eine wesentliche, unverzichtbare Bedeutung zukommen. Der sinkenden Obduktionsfrequenz muss insbesondere durch Aufklärungsarbeit der Angehörigen, aber auch in der Bevölkerung über den Sinn und die dringende Notwendigkeit entgegengewirkt werden.

7 Summary

Background: With the increasing of life expectancy the number of malignant diseases rises simultaneously. The malignant tumors of the upper aero-digestive tract are the number six of all kinds of malignancies. Within the last years great advances in medicine has been documented. Even though no improvement of the total life expectancy of patients who suffer from head and neck cancer could be noticed. From this background the radiological methods as an instrument of quality control should be discussed. Concerning this matter the autopsy represents a reverence method in medical quality control and is still one of the most important instruments of evaluating medical knowledge. Simultaneously the frequency of autopsies has been continuously decreasing in the institutes of pathology within the last three decades.

Methods: In the dissertation at hand autopsies of patients who died of head and neck cancer at the Department of Otorhinolaryngology, Head & Neck Surgery, Philipps University of Marburg, Germany from 1968 to 2007 have been analyzed. In detail the relation between the number of autopsies of to the Department of Otorhinolaryngology, Head & Neck Surgery and the total number of autopsies of all clinics of Philipps University of Marburg has been evaluated. In addition it should be determined if there is any tendency in the frequency of autopsies in general. The distribution of metastases and the most common causes of death of head and neck cancer patients should be figured out.

Results: Overall between 1968 and 2007 a total number of 91 patients with malignancies of the upper aero-digestive tract was determined and represent the collective of patients of this dissertation. The number of autopsies concerning to all clinics of Philipps University of Marburg verified the worldwide trend of decreasing autopsy frequency within the last three decades. In the Department of Otorhinolaryngology, Head & Neck Surgery 45,9% of the deceased patients were autopsied. It could be shown that until 1997 the number of autopsies decreased continuously. An increasing number of autopsies has been recognized not until 2001.

The distribution of distant metastases found by autopsy was 46,2%. It corresponds with the data written in other literature which is between 37% and 57%. There exists

a high range of variation of the detection of distant metastases by clinical-radiological procedures (4-26%) compared to the detection by autopsy (37-57%). Consequently autopsy has been approved as an important instrument in the detection of distant metastases.

The lung (17,3,4%) has been identified as the most frequent organ for distant metastases particularly when the tumor has already been proceeded (T3/T4) and when the tumor was located in the larynx. Furthermore it could be shown that a high frequency of distant metastases was associated with tumors which had a T3/T4 stadium.

In this study the incidence of a second carcinoma was 17,6%. Those were mostly located in bronchopulmonal or oropharyngeale regions. Altogether there seems to be a high correlation between the location of the primary and secondary tumors either in the same or in anatomical regions which are close to the primary tumor.

In 49,5% of cases pneumonia was the cause of death. This is explained by the correlation between the head and neck organs and the life-saving functions like breathing and swallowing. Furthermore 20,9 % of the patients died because of bleeding and in 10 % because of tumorcachexy. Summing up 88% of the collective died depending on head and neck cancer. In 8,8% of all cases patients died because of comorbidities like heart disease.

Conclusion: In summary the autopsy has been established to be a valuable method to gain useful findings which cannot be detected by clinical-radiological procedures. Referring to the detection of distant metastases and secondary carcinomas the superiority of autopsy is indisputable. As a result radiological methods should be improved. As an indispensable instrument of quality control in medicine autopsy will still have an important standing. The declining autopsies rates should be countervailed by educational work of the population and especially relatives of patients.

8 Literaturverzeichnis

1. Amann I. "hic mors vivos docet". Die Geschichte der Leicheneröffnung in: Daxelmüller, Christoph (Hrsg), Tod und Gesellschaft- Tod im Wandel. Begleitband zur Ausstellung im Diözesanmuseum Obermünster Regensburg, 8 November bis 22 Dezember 1996; 1:53-58.
2. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001; 85:1700-1705.
3. Baker P, Zarbo RJ, Howanitz PJ. Quality assurance of autopsy face sheet reporting, final autopsy report turnaround time and autopsy rates. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120:1003-1008.
4. Barbone F, Franceschi S, Talamini R, Barzan L, Franchin G, Favero A, Carbone A. A follow-up study of determinants of second tumor an metastasis among subjects with cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:367-372.
5. Becker N, Wahrendorf, J. Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981-1990. Springer, Berlin 1998; 3:736.
6. Beer J. High necropsy rates: just a ritualistic mantra? *Lancet* 2000; 355:934.
7. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1945-1952.
8. Bhatia R, Bahadur S. Distant metastasis in malignancies of the head and neck. *J Laryngol Otol* 1987; 101:925-928.
9. Boring C, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. *Cancer Journal for clinicians* 2 1992; 2:19-38.
10. Brinkmann B, Du Chesne A, Vennemann B. Aktuelle Daten zur Obduktionsrate in Deutschland. *Dtsche Med Wochenschr* 2002; 127:1-6.
11. Brugger C, Kühn H. Sektion der menschlichen Leiche. Enke, Stuttgart 1979; 7: 148-150.
12. Büchele T. Kombinierte Behandlung von Patienten mit bereits vorbehandelten und rezidierten Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich mit Paclitaxel zweimal pro Woche und simultaner Bestrahlung - Ergebnisse einer Phase 1 Studie. Springer, Berlin 2008;1:61-66.
13. Bundesärztekammer, Stellungnahme zu "Autopsie" - Langfassung-. <http://www.baek.de/page.asp?his=0.7.47.3179.3180> 2005;1:23.

14. Burke E. Metastases in squamous cell carcinoma. *Am J Cancer* 1937; 30: 493-503.
15. Büttner R, Thomas C, Fend F, Mennel HD, Moll R, Schmid KW, Schmitz-Moormann P. *Allgemeine Pathologie* 2003; 3:11-13.
16. Choksi A, Dimery IW, Hong WK. Adjuvant chemotherapy of head and neck cancer: the past, the present, and the future. *Semin Oncol* 1988; 15:45-59.
17. Coatesworth A, Tsikoudas A, MacLennan K. The cause of death in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol* 2002; 116:269-271.
18. Crile G. Carcinoma of the jaw, tongue, cheek and lips. *Surg gynecol obset* 1923; 36:159-162.
19. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:1944-1956.
20. Döbrossy L. Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. *Cancer Metastases Rev* 2005; 24:9-17.
21. Dorsey DB. A perspective on the autopsy. *Am J Clin Pathol* 1978; 69:217-219.
22. Duenne A, Barth PJ, Budach V, Werner JA. Neck-Dissection nach Radiochemotherapie bei Kopf-Hals-Karzinomen. *Der Onkologe* 2007; 13:129-138.
23. El-Husseiny G, Kandil A, Jamshed A, Khafaga Y, Saleem M, Allam A, Al-Rajhi N, Al-Amro A, Rostom AY, Abuzeid M, Otieschan A, Flores AD. Squamous cell carcinoma of the oral tongue: an analysis of prognostic factors. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38:193-199.
24. Feinstein AR, Schimpff CR, Andrews JF, Wells CK. Cancer of the larynx: a new staging system and a re-appraisal of prognosis and treatment. *J Chronic Dis* 1977; 30: 277-305.
25. Fluri S, Gebbers JO. Glanz, Sinn (und Elend) der Autopsie. *Forum Med Suisse* 2002; 4:79-83.
26. Friemann J, Pickhartz H. Selbstkontrolle ist kein Luxus! Rückgang der Obduktionszahlen gefährdet die ärztliche Qualitätssicherung. *Berliner Ärzte* 2001; 36:2-7.
27. Ganly I, Souter D, Kaye S. Current role of gene therapy in head and neck cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:338-343.

28. Geiler G. Das Jahr 1989. Eine Wende der Pathologie an der Universität Leipzig? *Pathologe* 2001; 22:235-240.
29. Goldmann N. *Encyclopaedia Judaica*. Macmillian 1971; 3:123-234.
30. Gössner W. Grundlagen und allgemeine pathologische Anatomie der Strahlenschäden. *Dtsch Ges Path* 1972; 56:168-186.
31. Grimm G. *Geschwülste im Mund -Zahn -und Kieferheilkunde*. Schwenger, Springer 1990; 2:253-357.
32. Groß D. Sektionen in Deutschland: Historische Wurzeln, gegenwärtiger Stellenwert und aktuelle ethische Probleme. *Ethik Med* 1999; 11:169-181.
33. Groß D. Die Entwicklung der inneren und äußeren Leichenschau in historischer und ethischer Sicht. *Ethik Med* 2002; 5:13-14.
34. Haber S. Whither the autopsy? *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120:7124-7127.
35. Hecht A. Todesursache, Todesmechanismus und Kausalität. *Z Klin Med* 1987; 42:2133-2136.
36. Hedberg K, Vaughan TL, White E. Alcoholism and cancer of the larynx: a case-control study in western Washington (US). *Cancer Control* 1994; 5:3-8.
37. Hill R. The current status auf autopsies in medical care in the USA. *Qual Assur Health Care* 1993; 5:309-313.
38. Houndsfield G. Computerized transverse axial scanning (tomography). Part 1. Description of system. *Br J Radiol* 1973; 46:1016-1024.
39. Ibrahim SO, Aarsaether N, Holsve MK, Heimdal JH, Aarstad JH, Liavaag PG, Elgindi OA, Lillehaug JR, Vasstrand EN. Gene expression profile in oral squamous cell carcinomas and matching normal mucosal tissues from black Africans and white Caucasians: the case of he Sudan vs. Norway. *Oral Oncol* 2003; 39:37-48.
40. Isono K, Onoda S, Ishikawa T, Sato H, Nakayama K. Studies on the causes of deaths from esophageal carcinoma. *Cancer* 1982; 49:2173-2179.
41. Jahnke V. Bösartige Tumore. *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis* 1994; 3:217.
42. Jennings C, Bradley PJ. Are autopsies useful? Do premorbid findings predict postmortem results in head and neck cancer patients? *Ann R Coll Surg Engl* 2002; 84:133-136.
43. Kaanders J, Issing PR, Pop LAM, Lenarz T, de Mulder PHM, Schmoll HJ, Marres HAM. Hypopharynxkarzinom. *Kompodium Internistische Onkologie* 1999; 1:632-647.

44. Kaanders J, Lenarz T, Pop LAM, Schmoll HJ, de Mulder PHM, Marres HAM. Larynxkarzinom. Kompendium Internistische Onkologie 1999; 2:648-667.
45. Kalender W, Seissler W, Klotz E, Vock P. Spiral volumetric ct with single-breath-hold technique, continuous transport and continuous scanner rotation. Radiology 1990; 176:181-183.
46. Keane W, Atkins JP, Vidas M. Epidemiology of head and neck cancer. Laryngoscope 1981; 91:2037-2045.
47. Kissin B. Epidemiologic investigations of possible biological interactions of alcohol and cancer of the head and neck. Ann N Y Acad Sci 1975; 252:374-377.
48. Kleinsasser O. Bösartige Geschwülste des Kehlkopfes und des Hypopharynx. Thieme, Stuttgart 1983. Band 4.
49. Kleinsasser O. Chirurgische Behandlung der Larynx- und Hypopharynxkarzinome. Thieme, Stuttgart 1987; 1:165-218.
50. Kotwall C, Razack MS, Sako K, Rao U. Multiple primary cancers in squamous cell cancer of the head and neck. J Surg Oncol 1989; 40:97-99.
51. Kovacs AF, Eberlein K, Smolarz A, Weidauer S, Rohde S. Organ-preserving treatment in inoperable patients with primary oral and oropharyngeal carcinoma: chances and limitations. Mund Kiefer Gesichtschir 2006; 10:168-177.
52. Landefeld C, Chren MM, Myers A, Geller R, Robbins S, Goldman L. Diagnostic yield of the autopsy in a university hospital and a community hospital. N Engl J MEd 1988; 318:1249-1254.
53. Leon X, Ferlito A, Myer CM, Saffiotti U, Shaha AR, Bradley PJ, Brandwein MS, Anniko M, Elluru RG, Rinaldo A. Second primary tumors in head and neck cancer patients. Acta Otolaryngol 2002; 122:765-778.
54. Leon X, Quer M, Diez S, Orus C, Lopez-Pousa A, Burgues J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. Head Neck 1999; 21:204-210.
55. Leon X, Quer M, Orus, C, del Prado L, Venegas M, Lopez M. Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. Head Neck 2000; 22: 680-686.
56. Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, Vecchia C. Cancer mortality in europe, 1995-1999, and an overview of trends since 1960. Int J Cancer 2004; 110:155-169.

57. Lundberg G. College of American Pathologists Conference XXIX on restructuring autopsy practise for health care reform: let's make autopsy conference matter. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120:736-738.
58. Lundberg G. Low-tech autopsies in the era of high -tech medicine: continued value for quality assurance and patient safety. *Jama* 1998; 280:1273-1274.
59. Maass J, Hoffman-Fazel A, Goeroegh T, Hoffmann M, Meyer JE, Gottschlich S, Rudert H, Maune S. Cyfra 21-1: a serological help for detection of distant metastases in head and neck cancer. *Anticancer Res* 2000; 20:2241-2243.
60. Mallach H. Geschichte der Gerichtlichen Medizin im deutschsprachigen Raum. Schmidt-Römhild, Lübeck 1996; 1:530-535.
61. Martinez-Hernandez A. The autopsy in crisis. *Rev Med Chil* 2000; 128:533-538.
62. Marwick C. Pathologists request autopsy revival. *Jama* 1995; 273:1889-1891.
63. Matsuura S, Makino S, Satake B, Shimizu R, Sakaino K, Maehara Y, Sugihara S, Ogawa A. Autopsy findings in 255 cases of head and neck cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1989; 16:1954-1961.
64. McGuirt W, Ray M. Second laryngeal cancers in previously treated larynges. *Laryngoscope* 1999; 109:1406-1408.
65. Mette A. Geschichte der Medizin: Einführung in die Grundzüge. Verl. Volk und Gesundheit 1968; 1:504.
66. Modelmog D, Goertchen R. Todesursachen sowie Häufigkeit pathologisch-anatomischer Befundkomplexe und Diagnosen einer mittelgroßen Stadt bei fast 100%-Obduktionsquote. Görlitzer Studie 1986/1987). *Z Klin Med* 1989; 44:2163-2173.
67. Nakhleh R, Baker PB, Zarbo RJ. Autopsy result utilization: a College of American Pathologists Q-probes study of 256 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123:290-295.
68. Nemeta P, Ludiwig J, Kurland I. Assessing the autopsy. *Am J Pathol* 1987; 128:362-379.
69. Nibu KI, Yanagisawa A, Nakamizo M, Hoki K, Nigauri T, Kawabata K, Kamata SE. Clinical role of p53 an p21WAF1/CIP1 in squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. *Acta Otolaryngol* 1998; 118:432-437.
70. Nikolaou A, Markou CD, Petridis DG, Paniilidis IC. Second primary neoplasms in patients with laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2000; 110:58-64.

71. Nishijima W, Takooda S, Tokita N, Takayama S, Sakura M. Analyses of distant metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck and lesions above the clavicle at autopsy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119:65-68.
72. O'Brien P, Carlson R, Steubner EA, Staley CT. Distant metastases in epidermoid cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1971; 27:304-307.
73. Ogura J, Biller HF, Theissing G. Hypopharynx, Oropharynx. *Kopf-Hals-Chirurgie Thieme* 1973;1:111-124.
74. Papac R. Distant metastases from head and neck cancer. *Cancer* 1984; 53:342-345.
75. Parkin D, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54:594-606.
76. Piccirillo JF, Wells CK, Sasaki CT, Feinstein AR. New clinical severity staging system for cancer of the larynx. Five-year survival rates. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103:83-92.
77. Rege S, Maass A, Chaiken L, Hoh CK, Choi Y, Lufkin R, Anzai Y, Juillard G, Maddahi J, Phelps ME. Use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extracranial head and neck cancers. *Cancer* 1994; 73:3047-3058.
78. Rosner F. L 'autopsie dans la loi juive et les controverses sur l'autopsie en Israel. *Rev Hist med Heb* 1972; 25:69-76.
79. Rowley H, Roland NJ, Helliwell TR, Caslin A, Kinsella AR, Jones AS. p53 protein expression in tumours from head and neck squamous cell carcinoma, larynx and hypopharynx and differences in relationship to survival. *Clin Otolaryngol* 1998; 23:57-62.
80. Rudert H. Maligne Tumoren der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx. *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis* 1992; 2:648-668.
81. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, Ferlay J, Whelan S. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res* 1998; 18:4779-4786.
82. Sano H, Nitta M, Nakayama M, Yao K, Nagai H, Makoshi T, Inagi K, Takahashi H, Okamoto M. Clinical review of autopsy cases that succumbed to head and neck malignancies. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002; 547:64-66.
83. Sawants S, Zingde SM, Vaidya MM. Cytokeratin fragments in the serum: their utility for the management of oral cancer. *Oral Oncol* 2008; 44:722-732.

84. Schipperges H. Arabische Medizin im lateinischen Mittelalter. Heidelberger Akademie der Wissenschaften, Mathematische-naturwissenschaftliche Klasse. Springer, Berlin; 1. Auflage (1976).
85. Schneider E, Wittekind Ch. Obduktion im Krankenhaus als Bestandteil von Qualitätsmanagement und Qualitätssicherung. *Pathologe* 2003; 2:6-7.
86. Schöllgen W. Die ärztliche Sektion von Leichen in der Sicht der katholischen Moralethiologie. *Patmos* 1955; 1:393-404.
87. Scholz T. Retrospektive Analyse zur Diagnostik und Therapie von 100 Patienten mit Larynxkarzinomen am Kenyatta National Hospital in Nairobi, Kenia. Medizinische Dissertation Marburg 2005;1:53.
88. Schwarze E. Die Bedeutung der Autopsie-heute und morgen. *Verh Dtsch Ges Path* 2001; 85:118-131.
89. Schwarze E, Plitschko J. Autopsie in Deutschland: Derzeitiger Stand, Gründe für den Rückgang der Obduktionszahlen und deren Folgen. *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 100:2802-2808.
90. Shirazi H, Sivanandan R, Goode R, Fee WE, Kaplan MJ, Pinto HA, Goffinet DR, Le QT. Advanced-staged tonsillar squamous carcinoma: organ preservation versus surgical management of the primary site. *Head Neck*, 2006; 28:587-594.
91. Sinard J. Factors affecting autopsy rates, autopsy request rates and autopsy findings at a large academic medical centre. *Exp Mol Pathol* 2001; 70:333-343.
92. Slootweg P, Bolle CW, Koole R, Hordijk GJ. Cause of death in squamous cell carcinoma of the head and neck. An autopsy study on 31 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 1992; 20:225-227.
93. Slootweg P, Hordijk GJ, Koole R. Autopsy findings in patients with head and neck squamous cell cancer and their therapeutic relevance. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 6:413-415.
94. Sperhake J, Püschel K. Das Hamburger Sektionsgesetz vom 9. Februar 2000 - Entwicklung der Sektionszahlen in Hamburgs Prosekturen. *Pathologe* 2003; 24:204-206.
95. Start R, Flirth JA, Macgillovray F. Have declining necropsy rates reduced the contribution of necropsy to medical research? *J Clinical Pathol* 1995; 48:402-404.
96. Stern W, Silver CE, Zeifer BA, Persky MS, Heller KS. Computed tomography of the clinically negative neck. *Head Neck* 1990; 12:109-113.

97. Taguchi T, Tsukuda M, Mikami Y, Matsuda H, Horiuchi C, Yoshida T, Nishimura G, Ishitoya J, Katori H. Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, methotrexate and leucovorin in patients with advanced resectable squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Acta Otolaryngol* 2006; 126:408-413.
98. Veress B, Alafuzoff I. A retrospective analysis of clinical diagnosis and autopsy findings in 3042 cases during two different time periods. *Human Pathol* 1994; 25:140-145.
99. Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R. Changing patterns of failure in advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1984; 110:564-565.
100. Vrabec D. Multiple primary malignancies of the upper aerodigestive system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 88:846-854.
101. Wentzensen N, Knebel-Doerberitz M. Virale Kanzerogenese von Kopf-Hals-Tumoren. *Der Pathologe* 2004; 4:21-30.
102. Werner JA. Indikationen zur Halsoperation bei nicht nachweisbaren Lymphknotenmetastasen Teil 1: Grundlagen zum lymphogenen Metastasierungsverhalten von Kopf-Hals-Karzinomen. *HNO* 2002; 50:253-263.
103. Wittekind C, Meyer HJ, Boots F. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Springer, Berlin; 6. Auflage (2002).
104. Wynder E. Etiological aspects of squamous cancers of the head and neck. *Jama* 1971; 215:452-453.
105. Wynder E, Covey LS, Mabuchi K, Mushinski M. Environmental factors in cancer of the larynx: a second look. *Cancer* 1976; 38:1591-1601.
106. Wynder E, Mushinski MH, Spicak JC. Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. *Cancer* 1977; 40:1872-1878.
107. Xu J, Gimenez-Conti B, Cunningham JE, Collet AM, Luna MA, Lanfranchi HE, Spitz MR, Conti CJ. Alterations of p53, cyclin D1, Rb and H-ras in human oral carcinoma related to tobacco use. *Cancer* 1998; 83:204-212.
108. Zarbo R, Baker PB, Howanitz PJ. The autopsy as a performance measurement tool- diagnostic discrepancies and unresolved clinical questions. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123:191-198.
109. Zbaren P, Lehmann W. Frequency and sites of distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. An analysis of 101 cases at autopsy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113:762-764.

9 Curriculum vitae

Alexander Szalay

Adresse: Bödekerstr. 84
30161 Hannover
Telefon: +49 (0) 511- 37363077
Mobil: +49 (0) 1577- 1664175
E-Mail: alexanderszalay@web.de

PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum 01. Dezember 1977
Geburtsort Lich
Nationalität deutsch
Familienstand ledig
Eltern Dr. Laszlo Szalay, Kinder – und Jugendarzt
Gabriele Szalay, geb. Kopp, Lehrerin
Geschwister Christopher Szalay, Physiotherapeut und Lehrer

SCHULAUSSCHULUNG

08/1984– 07/1988 Grundschule Waldschule in Marburg-Wehrda
08/1988– 07/1997 Gymnasium Martin-Luther-Schule Marburg
08/ 1994- 04/1995 Mountain-View-Highschool, Vancouver/ Washington, USA

ZIVILDienst

08/ 1997- 08/1998 Zivildienst bei der Rettungsdienst DRK Mittelhessen GmbH
mit Ausbildung zum Rettungssanitäter

BERUFSAUSBILDUNG

10/ 1998- 11/1999 Ausbildung zum staatlich geprüften Rettungsassistenten an der Rettungsassistentenschule des Marburger Krankenpflegeteams

HOCHSCHULSTUDIUM

10/1999 – 10/2006 Studium der Humanmedizin an der Philipps - Universität Marburg

09/2002 Physikum

09/2003 1. Staatsexamen

09/2005 2. Staatsexamen

10/2005 – 09/2006 Praktisches Jahr

10/2005 – 02/2006 1. Terial: Abteilung für Innere Medizin
Philipps - Universitätsklinikum Marburg

02/2006 – 05/2006 2. Terial: Abteilung für Chirurgie
Philipps-Universitätsklinikum Marburg

05/2006 – 09/2006 3. Terial: Orthopädie
Auguste-Victoria-Klinikum Berlin

11/2006 3. Staatsexamen

12/2006 Approbation als Arzt

BERUFSTÄTIGKEIT

04/2007 – 05/ 2008 Assistenzarzt in der Abteilung für Viszeralchirurgie im Städtischen Klinikum Hildesheim

ab 05/2008 Assistenzarzt in der Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie Henriettenstiftung Hannover

10 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Eine retrospektive Autopsieanalyse von Patienten mit Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches 1969-2007

in der Klinik für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde unter Leitung von Univ.-Prof. J.A. Werner mit Unterstützung durch PD. Dr. A. Sesterhenn ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den 30.05.2010

11 Akademische Lehrer

Univ.-Prof. Dr. med. Aumüller
Univ.-Prof. Dr. med. Barth
Univ.-Prof. Dr. med. Basler
Univ.-Prof. Dr. med. Bertalanffy
Univ.-Prof. Dr. med. Bien
Univ.-Prof. Dr. med. Czubayko
Univ.-Prof. Dr. med. Daut
Univ.-Prof. Dr. med. Geuß
Univ.-Prof. Dr. med. Görg
Univ.-Prof. Dr. med. Gotzen
Univ.-Prof. Dr. med. Grimm
Univ.-Prof. Dr. med. Grzeschik
Univ.-Prof. Dr. med. Gudermann
Univ.-Prof. Dr. med. Heeg
Univ.-Prof. Dr. med. Kern
Univ.-Prof. Dr. med. Klose
Univ.-Prof. Dr. med. Koolmann
Univ.-Prof. Dr. med. Lang
Univ.-Prof. Dr. med. Lohoff
Univ.-Prof. Dr. med. Maisch
Univ.-Prof. Dr. med. Moll
Univ.-Prof. Dr. med. Moosdorf
Univ.-Prof. Dr. med. Müller
Univ.-Prof. Dr. med. Neubauer
Univ.-Prof. Dr. med. Neumüller
Univ.-Prof. Dr. med. Oertel
Univ.-Prof. Dr. med. Remschmidt
Univ.-Prof. Dr. med. Renz
Univ.-Prof. Dr. med. Rothmund
Univ.-Prof. Dr. med. Richter
Univ.-Prof. Dr. med. Röhm
Univ.-Prof. Dr. med. Sesterhenn
Univ.-Prof. Dr. med. Steiniger
Univ.-Prof. Dr. med. Seyberth
Univ.-Prof. Dr. med. Voigt
Univ.-Prof. Dr. med. Vogelmeier
Univ.-Prof. Dr. med. Werner
Univ.-Prof. Dr. med. Wulff

12 Danksagung

Die vorliegende Arbeit habe ich im Klinikum für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Philipps-Universität Marburg unter der Leitung von Herrn Univ.-Prof. Dr. J.A. Werner durchgeführt.

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Andreas M. Sesterhenn für die Überlassung des Themas und für die gute Betreuung.

Mein ausgesprochener Dank gilt meinem Freund Dr. med. J. Pega für seine hilfreiche, geduldige und tatkräftige Unterstützung.

Nicht zuletzt möchte ich an dieser Stelle meinen liebevollen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht und immer unterstützt haben, von ganzen Herzen danken.