

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Bundeswehrkrankenhaus Hamburg Wandsbek
Abteilung für Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie

Prof. Dr. Dr. Kai Olaf Henkel

Einfluss der individuellen Interpretation von Fluoreszenzsignalen auf die Diagnosesicherheit der oralen Plattenepithelkarzinomfrüher- kennung mit VELscope®- Unterstützung

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Sebastian Orywal
aus Bonn - Duisdorf

Hamburg 2014

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:**

17.04.2014

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. Kai Olaf Henkel

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Dr. Max Heiland

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: -/-

Datum der mündlichen Prüfung: 09.04.2015

- Gewidmet meiner Frau und meiner Familie -

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
1. Einleitung	5
1.1 Fakten zu Prävalenz und Genese des oralen Plattenepithelkarzinoms.....	6
1.1.1 Demografische Aspekte	7
1.1.2 Tabakkonsum	7
1.1.3 Alkoholkonsum	8
1.1.4 Infektiologische Aspekte.....	8
1.1.5 Weitere Risikofaktoren	9
1.2. Präkanzerosen des oralen Plattenepithelkarzinoms	9
1.2.1 Klinische Formen der Leukoplakie	10
1.2.2 Präkanzeröse Kondition und leukoplakieähnliche Erkrankungen	11
1.2.3 Diagnosezeitpunkt und Prognose	12
1.3 Klinisch erprobte Diagnostika.....	13
1.3.1 In- vivo Färbung mit Toludinblau.....	13
1.3.2 In-vivo Färbung mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA)	14
1.3.3 Bürstenbiopsie und Orale Zytologie	14
1.3.4 Gewebefluoreszenz und VELscope®	15
1.4 Die Signalentdeckungstheorie.....	16
1.4.1 Das Schwellenwertempfinden.....	16
1.4.2 Die moderne Signalentdeckungstheorie.....	17
1.4.3 Signalentdeckungstheorie und VELscope® - Messungen.....	17
2. Fragestellung der Arbeit.....	18
3. Material und Methoden	19
3.1 Funktionsweise des VELscopes®.....	19
3.2 Darstellung des Versuchsaufbaus	19
3.3 Geräteaufbau und Funktion.....	20
3.4 Patientenkollektiv.....	21
3.5 Fotodokumentation	23
3.6 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Probanden.....	25
3.7 Vorbereitung der Probanden	27
3.8 Durchführung des Versuchs	28
3.8.1 Parameter 1: Fluoreszenzverhalten	29
3.8.2 Parameter 2: Eindeutigkeit des Fluoreszenzverhaltens.....	29
3.8.3 Parameter 3: VELscope® -Evaluation.....	30
3.9 Datenbearbeitung	30
3.9.1 Fluoreszenzverhalten.....	31
3.9.2 Vertrauen in die VELscope® -Diagnose.....	33
3.9.3 Nebenkriterien.....	33
3.10 Statistische Methoden	34
4. Ergebnisse	35
4.1 Sensitivität.....	35
4.2 Spezifität	36
4.3 Nicht bewertete positive Befunde	37
4.4 Nicht bewertete negative Befunde	38
4.5 Eindeutig positive Befunde	39
4.6 Eindeutig negative Befunde	40
4.7 Nebenkriterien I	41

4.8 Nebenkriterien II	42
5. Diskussion	43
5.1 Aktuelle Studien zur Sensitivität und Spezifität des VELscopes®	43
5.2 Sensitivität und Spezifität von VELscope® -Messungen im Vergleich zu einer konventionellen Inspektion der Mundhöhle	49
5.3 Effekt des Nativbefundes auf die Bewertung des VELscope® -Signals	52
5.4 Zur Befundung abgelehnte Befunde	54
5.5 Eindeutig empfundene Befunde	56
5.6 Abschließende Bewertung des VELscopes® durch die Probanden	58
5.7 Zusammenfassung	59
6. Literatur	62
7. Anhang	68
7.1 Sensitivität	68
7.2 Spezifität	68
7.3 Statistisches Material	69
7.4 Fragebögen	84
7.5 Danksagung	87
7.6 Lebenslauf	88

1. Einleitung

Das Plattenepithelkarzinom der Mundschleimhaut gehört weltweit zu den zehn häufigsten malignen Erkrankungen. Es repräsentiert 95 - 98% aller Malignome der Mundschleimhaut. [Pfaltz & Jundt; 2004]

Bei fast allen Patienten finden sich vor der klinisch-histologischen Manifestation des Karzinoms bereits prä maligne Läsionen im Sinne von weißlichen Schleimhautveränderungen (Leukoplakien). Diese werden häufig nach chirurgischer Gewebebiopsie einer histologischen Begutachtung zugeführt. Vom klinisch tätigen Arzt können Leukoplakien leicht mit anderen gutartigen Veränderungen der Mundschleimhaut verwechselt werden. Hierdurch geht wertvolle Zeit verloren. Falsch interpretiert können Leukoplakien so unerkannt in ein manifestes Plattenepithelkarzinom transformieren. Häufig entzieht sich aber auch der Patient über lange Zeit einer ersten Biopsie, oder im Falle einer gesicherten dysplastischen Leukoplakie, den empfohlenen, regelmäßigen Kontrolluntersuchungen. Dies geschieht zum einen, weil Leukoplakien nicht mit spezifischen Symptomen wie Schmerzen oder Blutungen einhergehen, die eine ärztliche Untersuchung zur Folge hätten. Andererseits besteht häufig Angst vor der ärztlichen Untersuchung mit Gewebeentnahme in örtlicher Betäubung, chirurgischer Exzision mit Naht und anschließenden Wundkontrollen.

Dabei können Präkanzerosen des oralen Plattenepithelkarzinoms von anderen Mundschleimhautveränderungen auch mit verschiedenen, nicht-invasiven Methoden voneinander unterschieden werden, wobei diese spezifische Vor- und Nachteile in Hinblick auf Anwendbarkeit, Sensitivität und Spezifität besitzen. [Driemel et al.; 2008]

Es handelt sich dabei zum einen um in- vivo Anfärbungen (Toludinblau, 5-Aminolävulinsäure), und zum anderen um die Bürstenbiopsie als zytopathologische Methode.

Der Goldstandard, an denen sich diese diagnostischen, nicht-invasiven Methoden bezüglich Sensitivität, Spezifität und Anwendbarkeit im klinischen Alltag messen müssen, ist die chirurgische Gewebebiopsie mit anschließender histologischer Begutachtung. [AWMF; 2010, S 2 k-Leitlinie Reg.Nr. 007/092] Diese ist aber zeit- und kostenintensiv, und für den Patienten häufig auch psychisch belastend, da bis zur pathologischen Aufarbeitung und Befundung oft mehrere Tage vergehen. Die chirurgische Gewebebiopsie ist daher im Sinne der WHO-Richtlinien nach Wilson und Jungner (1968) für Screeninguntersuchungen zur Tumorfrüherkennung nicht optimal.

Eine seit etwa zehn Jahren verfügbare, non-invasive Alternative zur Gewebebiopsie stellt das Verfahren der Gewebefluoreszenz dar. Ihre Anwendung ist einfach, schmerzlos und ermöglicht eine schnelle in-vivo Beurteilung der gesamten Mundhöhle in Echtzeit. Damit stellt dieses Verfahren eine elegante Alternative zur Früherkennung maligner Prozesse der Mundhöhle mittels chirurgischer Gewebebiopsie dar.

Da bisher nur wenige Daten zu Sensitivität und Spezifität des Verfahrens im klinischen Einsatz vorliegen, besteht eine große Unsicherheit über die Validität der Methode.

Die Bedeutung einer zuverlässigen, einfachen und für den Patienten wenig belastenden Methode zur Früherkennung wird deutlich, wenn man die Entwicklung der Neuerkrankungs- und Sterbefälle am oralen Plattenepithelkarzinom betrachtet. Trotz des medizinischen Fortschritts konnte für das Mundschleimhautkarzinom, im Gegensatz zu anderen malignen Tumoren, in den letzten 20 Jahre keine wesentliche Senkung der Gesamtmortalität erreicht werden. [RKI; 2010]

1.1 Fakten zu Prävalenz und Genese des oralen Plattenepithelkarzinoms

In den 1990er Jahren stagnierte die Anzahl der Neuerkrankungen auf hohem Niveau. [RKI; 2010] Seit dem Millennium ist jedoch ein Anstieg der Neuerkrankungsfälle zu verzeichnen. [RKI; 2012] Dies lässt sich teilweise durch den demografischen Wandel erklären, da in einer alternden Gesellschaft eine höhere Prävalenz von solchen Malignomen besteht. Betrachtet man jedoch die Inzidenz des oralen Plattenepithelkarzinoms über den Zeitraum der letzten 10 Jahre, so fällt auf, dass die altersstandardisierte Sterberate bei Männern rückläufig ist, bei Frauen jedoch konstant bleibt. [RKI; 2012] Des Weiteren fällt auf, dass die Inzidenz der Neuerkrankungsfälle bei jungen Patientinnen unter 54 Jahren seit den 1990er Jahren nahezu unverändert ist. [RKI; 2010] Es müssen also verschiedene Risikofaktoren für das unverändert hohe Niveau an Erkrankungsfällen, insbesondere bei jungen Frauen, verantwortlich sein. Die Bedeutung der einzelnen Risikofaktoren, sowie deren Zusammenwirken, sollen im Folgenden näher dargestellt werden.

1.1.1 Demografische Aspekte

Etwa 3 – 4 % aller diagnostizierten Malignome in Deutschland sind Plattenepithelkarzinome der Mundschleimhaut. In Deutschland ist es das 7. häufigste Tumorleiden bei Männern. Sie sind etwa dreimal häufiger betroffen als Frauen. [RKI; 2010]

Die Inzidenz des oralen Plattenepithelkarzinoms steigt nach dem 40. Lebensjahr stark an und erreicht ihren Gipfel um die 6. Lebensdekade. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland für Männer bei 61, für Frauen bei 69 Jahren. [RKI; 2010]

Auch weltweit sind Männer doppelt so häufig betroffen wie Frauen. [Ferlay et al.; 2010]

Die höchsten Inzidenzraten finden sich dabei in Zentral- und Südostasien. Dort ist es die dritthäufigste Krebserkrankung. [WHO; 2003] Das überwiegende Auftreten der Erkrankung innerhalb der männlichen Population lässt sich mit deren vermehrten Konsum der beiden Genussgifte Tabak und Alkohol erklären. Seit den 1970er Jahren ist eine Angleichung des weiblichen an das männliche Sucht- und Risikoverhalten zu beobachten. Die Risikofaktoren Alkohol und Nikotin gewinnen so auch in der jüngeren, weiblichen Bevölkerung bei der Entstehung eines oralen Plattenepithelkarzinoms zunehmend an Bedeutung. [Lampert & Burger; 2004]

1.1.2 Tabakkonsum

Als Hauptrisikofaktor für das Entstehen eines oralen Plattenepithelkarzinoms wurde bereits 1957 von Wynder et al. das regelmäßige Tabakrauchen beschrieben. Durch Blot et al. wurde im Jahr 1988 bestätigt, dass über 90 % der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle und des Oropharynx Raucher sind.

Auch der Konsum von anderen Tabakformen wie z. B. Kautabak oder oral applizierter Schnupftabak sind mit einer erhöhten Prävalenz und Inzidenz von Krebsvorstufen vergesellschaftet. [Grady et al.; 1990]

Zu den in Tabakprodukten enthaltenen toxischen und karzinogenen Substanzen gehören tabakspezifische N-Nitrosamine, polyzyklische Kohlenwasserstoffe, radioaktives Polonium, Thorium sowie Cadmium. [Moreno-Lopez et al.; 2000]

Nach Resorption von N-Nitrosaminen und polyzyklischen Kohlenwasserstoffen werden diese durch zelleigene Enzymsysteme bzw. durch nicht gebundene, freie Radikale in ihre Epoxidform überführt.

In dieser Form interagieren sie mit DNS- und RNS- Molekülen und sind damit genotoxisch wirksam wodurch die Zellen des Mundschleimhautepithels entarten. [Dietz; 2006]

1.1.3 Alkoholkonsum

Als Ursache für die zelltoxische Wirkung von Alkohol wird eine physikalisch- chemische Veränderung der Zellmembran, und eine damit einhergehende, gesteigerte Penetration karzinogener Substanzen diskutiert. Durch diese gesteigerte Permeabilität der Mundschleimhaut soll der karzinogene Effekt von Tabakprodukten verstärkt werden. Zudem besteht eine direkte, positive Korrelation zwischen der Konzentration des konsumierten Alkohols, und der Prävalenz des Plattenepithelkarzinoms. [Reichart; 2002] Ein gleichzeitiges Zusammenwirken von Alkohol- und Zigarettenkonsum potenziert die Wahrscheinlichkeit für das Entstehen eines Karzinoms auf ein Sechs- bis Fünfzehnfaches im Vergleich zu Rauch- und Alkoholabstinenten. [Reichart; 2000]

1.1.4 Infektiologische Aspekte

Bei jüngeren Patienten ohne langjährigen Tabak- und Alkoholabusus wird die Entstehung von oralen Plattenepithelkarzinomen auf dem Boden einer HPV-Infektion zunehmend diskutiert. Auch Epstein-Barr-Viren stehen im Verdacht, die Entstehung von Karzinomen der Mundschleimhaut zu fördern. [Hocking ; 2011] Anders als bei der Pathogenese des Cervixkarzinomes fehlen aber genaue Erkenntnisse darüber, ob HPV induzierte Veränderungen der Mundschleimhaut als obligat oder fakultativ karzinogen eingestuft werden müssen. [Hocking; 2011] In Studien wurde ein gehäuftes Auftreten des Virusgenoms sogenannter „high risk“-HPV-Typen (16, 18, 31, 33, 35) in oralen Plattenepithelkarzinomen nachgewiesen, jedoch selten in gesunder Mundschleimhaut. [Bouda et al; 2000, Toner & O'Regan; 2009] Die kanzerogenen Eigenschaften der HPV-Viren ergeben sich aus ihrer Eigenschaft die sonst wirksamen Tumorsuppressorgene der Wirtszelle, wie z.B. p16, durch den Einbau viraler Protoonkogene, insbesondere m6 und m7, auszuschalten. [Schwarz et al; 2008]. Auf diesem Weg entstehen zunächst dysplastische Zellen, die spontan entarten können.

Auch eine Besiedelung von Vorläuferläsionen des Mundschleimhautkarzinoms mit *Candida albicans*-Arten soll bei der Entstehung eines Karzinoms eine Rolle spielen. [Reichart, 2001] Einige *Candida albicans*-Arten sind nämlich in der Lage, karzinogene N-Nitrosobenzylmethylamine zu bilden oder die im Zigarettenrauch vorkommenden, aromatischen Kohlenwasserstoffe durch pilzeigene Enzymsysteme in Karzinogene umzuwandeln. [Dwivedi; 2009]

1.1.5 Weitere Risikofaktoren

Durch dauerhafte mechanische Irritation der Mundschleimhaut können schlecht sitzende Prothesen die Inzidenz von Karzinomen erhöhen. [RKI, 2010] Bei chronischer Belastung durch mechanische Irritationen kommt es in den Epithelzellen zu einem schrittweisen Verlust von Tumorsuppressorgenen. Über die reaktive Bildung einer squamösen Hyperplasie entstehen dysplastische Zellen und schließlich ein Plattenepithelkarzinom in situ. [Schwarz; 2008]

Ein weiterer Risikofaktor für das Entstehen des Mundschleimhautkarzinoms ist das in einigen Regionen Südostasiens sowie des Pazifiks, verbreitete Kauen der Betelnuss (*Areca catechu*). Außerhalb dieser Region spielt dieser Faktor keine Rolle. [Reichart; 2007] Sehr selten wurde über ein familiär gehäuftes Auftreten von Plattenepithelkarzinomen berichtet. Eine genetische Prädisposition wird zwar häufig diskutiert, bisher konnten aber keine Protoonkogene für das orale Plattenepithelkarzinom im menschlichen Erbgut identifiziert werden. [Reichart; 2001]

1.2. Präkanzerosen des oralen Plattenepithelkarzinoms

Unabhängig von einer auslösenden Noxe sind während des Transformationsprozesses der normalen Mundschleimhaut in ein Plattenepithelkarzinom sind bei einer Vielzahl der Patienten präkanzeröse Veränderungen bereits klinisch nachweisbar. Als Präkanzerose wird eine Zell- bzw. Gewebeveränderung bezeichnet, die bei genügend langem Bestehen und weiterem Einwirken der Noxen in eine maligne Transformation mündet. Es werden fakultative Präkanzerosen, die erst spät und auch nur gelegentlich zu bösartigen Tumoren führen, von obligaten Präkanzerosen, die früh und regelmäßig maligne entarten, unterschieden. [Pfaltz & Jundt; 2004]

Einem klinisch manifestem Plattenepithelkarzinom gehen in 11 % bis 67 % der Fälle [Berghaus & Pirsig; 1996, Pfaltz & Jundt; 2004, Reichart; 2002] präkanzeröse Veränderungen voraus, die als obligat bezeichnen werden.

Solche weiße, nicht abwischbare Beläge der Mundschleimhaut, werden seit ihrer Erstbeschreibung durch Schwimmer 1877 als "Leukoplakie" bezeichnet.

Dieser Begriff wird seither in Zusammenhang mit malignitätsverdächtigen Mundschleimhautveränderungen verwendet.

Klinisch erscheint die Leukoplakie als leicht erhabener, hyperkeratotischer, weißlicher, nicht abwischbarer Belag der Mundschleimhaut. Die Leukoplakie der Mundhöhle hat in Deutschland eine Prävalenz von 2,3 % bei Männern und 0,9 % bei Frauen. Sie tritt bevorzugt in der fünften Lebensdekade auf. [Reichart; 2002] Die Leukoplakie kann isoliert oder multipel auftreten und wird in allen Bereichen der Mundhöhle beobachtet. Häufige Lokalisationen sind die retroanguläre Mundschleimhaut, die Mukosa des Alveolarfortsatzes, der Mundboden und der laterale Zungenrand. [Reichart; 2002]

Die Leukoplakie ist dabei eine Ausschlussdiagnose, die weder klinisch noch histopathologisch als eine andere Schleimhautveränderung charakterisiert werden kann. [Axell et al.; 1996].

In einem Zeitraum von zehn Jahren transformieren 3 – 6 % der Leukoplakien zu einem Plattenepithelkarzinom. Bei histologisch dysplastischen Leukoplakieformen steigt die Transformationsrate sogar auf 16 – 36 %. Etwa ein Drittel der oralen Plattenepithelkarzinome entstehen aus klinisch zuvor gesund imponierender Mundschleimhaut. [Reichart; 2002]

1.2.1 Klinische Formen der Leukoplakie

Leukoplakien besitzen verschiedene Oberflächenstrukturen. Klinisch werden sie in homogene und inhomogene Varianten sowie Mischformen unterteilt. [Reichart; 2002]

Homogene Leukoplakieformen zeigen eine plane Oberfläche mit scharfer Begrenzung der Seitenränder. Sie machen 50 % aller Leukoplakien aus. [Berghaus & Pirsig; 1996] In etwa 5 % der Fälle findet die Transformation in ein orales Plattenepithelkarzinom statt. [Pfaltz & Jundt; 2004]

Inhomogene Varianten werden morphologisch in verschiedene Formen unterteilt. Die Oberfläche der verrukösen Leukoplakie kann unregelmäßig flach, nodulär oder exophytisch sein. [Reichart; 2007] Die Entartungsbereitschaft der inhomogenen Varianten ist tendenziell höher einzustufen, als die der homogenen. Einen Überblick über die klinischen Erscheinungsformen der Leukoplakien und ihrer Entartungstendenzen gibt folgende Tabelle wieder:

Tab. 1: Entartungstendenzen der Leukoplakieformen*

	Prävalenz	Relative Entartungs- tendenz
Homogene Leukoplakie	ca. 50 %	gering
Verruköse Leukoplakien	ca. 30 %	mäßig
Noduläre Leukoplakien	ca. 20 %	hoch
proliferative verruköse Leukoplakie	5 - 7 % <	immer
idiopathische Leukoplakie	5 % <	hoch

*[Quellen Tab 1.; Berghaus & Pirsig; 1996, Pfaltz & Jundt; 2004, Reichart; 2002; Reichart 2003]

Die Erythroplakie ist wesentlich seltener als die Leukoplakie und zeichnet sich durch eine samtartige, rot-weißliche, erosiv veränderte Oberfläche aus. Sie findet sich meist im Bereich des Mundbodens, oder der Wangenschleimhaut [Berghaus & Pirsig; 1996], und stellt eine hochgradige Epitheldysplasie mit einer 25 – 50 %igen Entartungsgefahr dar. [Pfaltz & Jundt; 2004]

1.2.2 Präkanzeröse Kondition und leukoplakieähnliche Erkrankungen

Weitere Risikofaktoren für das Entstehen eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle stellen präkanzeröse Konditionen dar. Diese pathologischen Veränderungen begünstigen in ihrem Verlauf die Entstehung eines oralen Plattenepithelkarzinoms, nehmen aber keinen direkten Einfluss auf eine maligne Zelltransformation.

Sie ähneln in ihrem klinischen Erscheinungsbild einer Leukoplakie, besitzen histopathologisch aber keine squamöse Hyperplasie. [Reichart; 2003]

Differentialdiagnostisch zur Leukoplakie kommen eine Vielzahl von Erkrankungen und Mundschleimhautveränderungen in Frage. Sowohl präkanzeröse Konditionen als auch leukoplakieähnliche Schleimhauterkrankungen lassen sich häufig nur histologisch sicher von einer Leukoplakie oder einem manifesten Malignom abgrenzen. Zusammenfassend sind diese, und die nach WHO Kriterien als präkanzeröse Konditionen definierten Erkrankungen in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tab. 2: Übersicht präkanzeröse Konditionen vs. Leukoplakieähnliche Erkrankungen*

Präkanzeröse Kondition	Leukoplakieähnliche Erkrankungen
orale submuköse Fibrose	Hyperkeratosen
diskoider Lupus erythematodes	weißer Schwammnävus
oraler Lichen planus	Glossitis rhombica mediana
Xeroderma pigmentosum	Lingua geographica/ plicata
Epidermolysis bullosa hereditaria	Kollagenosen z.B.Lichen ruber mucosae
Sideropenische Dysphagie	Mycobakterieninfektionen
Syphilis	Lokale Candida Besiedelung

*[Quellen Tab.2: Reichart; 2003, A. Berghaus & W. Pirsig; 1996, Harnisch; 2006]

1.2.3 Diagnosezeitpunkt und Prognose

In der täglichen Praxis ist die diagnostische Abklärung von Präkanzerosen aufgrund der geringen Prävalenz, und zahlreicher Differentialdiagnosen schwierig. [Rodriguez et al.; 1998, Speight et al; 1993] Daher vergehen nicht selten Monate bis zur korrekten Diagnosestellung. [Reichart; 2002]

Dies führt dazu, dass trotz neuer chirurgischer, strahlen- sowie chemotherapeutischer Therapiemethoden die 5-Jahres-Überlebensraten bei oralen Plattenepithelkarzinomen in Deutschland seit 30 Jahren unverändert bei etwa 50 % liegen. [RKI; 2010] Dabei ist hervorzuheben, dass kleinere Tumoren (T1, T2) im Vergleich zu fortgeschrittenen Tumoren (T3, T4) eine wesentlich günstigere Prognose aufweisen. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt z. B. für T1-Tumoren bei 86 %, sinkt aber rapide auf 66 % bei T2-Tumoren bzw. 9 % bei T4-Tumoren ab. [Neville et al.; 2002] Bei einem manifesten Karzinom ist eine Therapieverzögerung von nur vier Wochen bereits mit einer deutlichen Verschlechterung der Überlebenschancen verbunden. Auch der langfristige Therapieerfolg ist durch eine verzögerte Diagnose und Behandlung deutlich schlechter. [Carvalho & Kowalski; 2001]

1.3 Klinisch erprobte Diagnostika

Es liegt nahe, eine schnelle, kostengünstige Methode zur Früherkennung zu entwickeln, die mit hoher Zuverlässigkeit dysplastische Schleimhautläsionen entdeckt, und so ein Entfernen von Karzinomen, oder deren Vorläuferläsionen in einem frühen Stadium ermöglicht.

Bei den gegenwärtig verfügbaren, klinisch erprobten Verfahren handelt es sich um die Toludinblaufärbung, die Autofluoreszenzdiagnostik, die Bürstenbiopsie, sowie die Gewebefluoreszenzdiagnostik.

1.3.1 In- vivo Färbung mit Toludinblau

Die Anwendung von Toludinblau zum Tumorscreening wurde bereits in den 1960er Jahren praktiziert. Toludinblau gehört zu den in-vivo anwendbaren Zellfarbstoffen. Die Anwendung der einprozentigen Toludinblaulösung erfolgt nach einer ein- bis zweiminütigen Vorbehandlung der Mundschleimhaut mit zweiprozentiger Essigsäure. Die dabei entstehende Blaufärbung beruht auf einer Färbung der Zellkerne. [Driemel et al.; 2008]

Hierdurch kann indirekt, mittels Intensität der Färbung, auf die Kern-Plasma Relation der Zellen geschlossen werden. Maligne Zellen reichern aufgrund der höheren Kern-Plasma Relation mehr Farbstoff an und färben sich blau. [Patton et al; 2008]

Die Treffsicherheit bei manifesten Tumoren schwankt je nach Studie. Es wird eine Sensitivität von 38 – 98 % und eine Spezifität von 9 – 93 % angegeben. [Patton et al.; 2008] Bei Vorläuferläsionen liegt die Sensitivität bei zahlreichen Studien unter 50 %. [Onofre et al. 2001; Martin et al. 1998; Fedele 2009]

Die großen Schwankungen in der Genauigkeit, sowie der hohe Aufwand in der Durchführung, machen diese Methode für den klinischen Gebrauch nicht praktikabel. Ihr diagnostischer Stellenwert wird in den aktuellen Leitlinien der "Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie" (DGMKG) als „gering“ eingestuft. [AWMF; 2010, S 2 k-Leitlinie Reg.Nr. 007/092]

1.3.2 In-vivo Färbung mit 5-Aminolävulinsäure (5-ALA)

5-ALA ist Ausgangsstoff der körpereigenen Häm-Synthese, und gehört zu den photodynamisch sensibilisierenden Substanzen. Wird 5-ALA in hohen Dosen verabreicht, kommt es zu einer Anreicherung in Zellen mit hoher metabolischer Aktivität, insbesondere in Tumorgewebe. Hier wird die Bildung von Protoporphyrin IX angeregt, das intrazellulär akkumuliert, und in der Lage ist, kurzzeitig zu fluoreszieren. [Chang et al.; 2005]

Diese Methode ist hoch sensitiv, aber nicht spezifisch, so dass sie nicht für Screeningmaßnahmen geeignet ist. Falsch positive Befunde wurden bei Messungen an Patienten mit vorhergegangener Bestrahlung und Prothesenträgern beschrieben.

Aufgrund des hohen Aufwands, und der geringen klinischen Anwendungsbreite hat sich 5-ALA nicht etablieren können. [Driemel et al.; 2008]

1.3.3 Bürstenbiopsie und Orale Zytologie

Die Technik der Bürstenbiopsie befindet sich seit zehn Jahren in der klinischen Anwendung. Diese Technik ist minimal invasiv und einfach anzuwenden. Aufgrund ihrer gezielt lokalen Anwendung ist die Aussagekraft bei ausgedehnten Mundschleimhautläsionen allerdings gering. Daher eignet sie sich nicht zu Screeningzwecken bei klinisch gesunder Schleimhaut. Des Weiteren ist sie nicht zur „bed-side“ Diagnostik geeignet, weil die zytomorphologische Betrachtung nach Schnelfärbung mit Hämatoxylin-Eosin oder nach Papanicolaou keine verlässlichen Ergebnisse liefert. [Driemel et al.; 2008] Somit ergibt sich aufgrund der notwendigen pathologisch- zytologischen Aufarbeitung kein zeitlicher Vorteil gegenüber einer konventionellen Biopsie.

Zur Verbesserung der Sensitivität der Bürstenbiopsie wurden verschiedene Methoden erprobt. Durch eine computergestützte, automatische Bildanalyse der Zellmorphologie von Ausstrichpräparaten und anschließender, manueller Nachsichtung suspekter Zellen lässt sich eine Sensitivität von 100 % erreichen. Die Spezifität wurde durch diese Methode jedoch nicht verbessert. Sie liegt in der Zusammenschau mehrerer Statistiken unterschiedlicher, pathologischer Institute bei etwa 25 %. [Driemel et al.; 2008]

Eine Verfeinerung der Methode durch Hinzuziehen einer computergestützten DNA-Bildzytometrie zur Bewertung der DNA-Ploidie als Malignitätskriterium konnte sich

nicht durchsetzen. Abgesehen von allen Maßnahmen zur Verbesserung der Sensitivität und Spezifität der Bürstenbiopsie ist immer die korrekte Probenentnahme für eine erfolgreiche Diagnosestellung ausschlaggebend. Allein wegen qualitativ unzureichendem Material müssen 2 – 7 % der Patienten erneut biopsiert werden. Dadurch verzögert sich im Bedarfsfall der Therapiebeginn, und es entstehen zusätzliche Kosten durch wiederholte histologische Aufarbeitungen. [Driemel et al.; 2008]

1.3.4 Gewebefluoreszenz und VELscope®

Eine einfach zu handhabende, non-invasive Methode zur Erkennung von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms ist die Untersuchung der Mundschleimhaut mittels monochromatischen Lichts. Bereits 1924 wurde ein spezifisches Autofluoreszenzverhalten von Tumoren unter Beleuchtung durch UV-Licht von Policard beschrieben. [Policard; 1924]

Bei der Untersuchung wird eine Lichtquelle mit einem definierten Wellenbereich im kurzwelligen Lichtspektrum auf die suspekte Mundschleimhaut gerichtet. Durch die Photonen des Lichts wird Energie an bestimmte Moleküle der Mundschleimhaut abgegeben, und diese dadurch zur Fluoreszenz angeregt. Im Fall des VELscopes® sind dies vor allem Kollagenbündel, Elastin, Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NADPH), Flavin-Adenin-Nukleotid (FAD), Keratin und Porphyrine. [Scheer; 2008] Es wird zusammenfassend auch von Fluorochromen gesprochen.

Verschiedene trophisch-physiologische Veränderungen, wie Durchblutung und lokale Sauerstoffsättigung, führen zu einer Veränderung im Fluoreszenzverhalten. [Scheer; 2008] Bei malignen Prozessen werden weniger Fluorochrome gebildet und die Kollagenmatrix ist in ihrer Regeneration gestört. Zusammen bewirken diese Effekte eine verminderte Fluoreszenz des tumorösen Gewebes im Vergleich zur gesunden Mundschleimhaut. Durch diese Veränderungen des Tumorgewebes ist es dem Untersucher möglich, durch Fluoreszenzauslöschung in-vivo maligne Veränderungen im Frühstadium zu erkennen. Nebenwirkungen der Gewebefluoreszenz sind nicht bekannt.

1.4 Die Signalentdeckungstheorie

Problematisch bei der Signalerzeugung mittels VELscope® ist, wie bei allen untersucherabhängigen, optisch-analytischen Verfahren, dass visuelle Eindrücke vom Untersucher mit hoher Verlässlichkeit richtig interpretiert werden müssen. Es gibt für den Untersucher nur die Möglichkeit sich für oder gegen das Fluoreszieren eines Areals zu entscheiden. Bei der Festlegung des Fluoreszenzverhaltens handelt es sich aber immer um das subjektive „Fluoreszenzempfinden“ eines einzelnen Untersuchers, das nicht auf andere Untersucher übertragen werden kann. Somit stellt sich die Frage, inwieweit eine untersucherunabhängige, objektive Beurteilung mit diesem Verfahren überhaupt möglich ist. Um einen Überblick über die beschriebene Problematik zu bekommen, sollen im Folgenden die Arbeiten von Fechner (1860) und Weber (1834) betrachtet werden, welche als Pioniere der Signalentdeckungstheorie gelten.

1.4.1 Das Schwellenwertempfinden

Die Bedeutung des individuellen Schwellenwertempfindens wurde bereits 1860 von Fechner diskutiert. Fechner sprach von einer „Psychophysik“ und ging davon aus, dass es für jedes Sinnessystem minimale Reizgrößen gibt, die gemessen werden können. Er griff bei seiner Forschung auf bereits 1834 durch Weber veröffentlichte Erkenntnisse zurück. Weber hatte in seinen Experimenten nachgewiesen, dass es sich bei subjektiv linearen Änderungen eines Reizes um eine real exponentielle- physikalische Erhöhung des Reizes handelt [Weber, 1834]. Fechner griff diese Erkenntnisse auf und konnte in normierten Experimenten exakte Reizschwellen für eine Vielzahl von Sinnessystemen definieren. Dies führte unter anderem zur heute üblichen logarithmischen Einteilung der Schallempfindungsskala. Fechner erkannte jedoch, dass an der Signalerkennung eines Individuums auch „eine innere Komponente“ beteiligt sein müsse. Diese kann nach Fechner nur in Zusammenschau mit der äußeren Komponente gemessen werden. So besitzt jeder Mensch „absolute Schwellen“ und „Unterschiedsschwellen“. Fechner ging davon aus, dass diese für jeden Menschen annähernd gleich sind, da jeder Mensch über ähnliche "innere Komponenten" verfügen muss, um mit seiner Umwelt in Kontakt zu treten. Die absolute Schwelle gibt dabei den geringsten Betrag einer physikalischen Reizung an, der eine Empfindung hervorruft. Fechner spricht auch vom „Nullpunkt ei-

ner Empfindungsskala“. Die Unterschiedsschwelle bezeichnet die kleinste Differenz zwischen zwei Reizen, die ein sensorisches System ermitteln kann.

1.4.2 Die moderne Signalentdeckungstheorie

Fechners Ideen wurden weiter entwickelt und verfeinert. Ein wichtiger Schritt zur heute üblichen Definition der Signalentdeckungstheorie, ist die Aufgabe der starren Schwellenwert- und Nullpunktdefinition nach Fechner. Nach aktueller Auffassung sind Schwellenwert und Nullpunkt für das Entdecken eines Signals subjektive, schwankende Kriterien, die von vielen individuellen Faktoren eines Probanden abhängen. Diese sind, nicht wie Fechner annahm, starr, sondern unterliegen individuellen und zirkadianen Schwankungen. Zu diesen Faktoren gehören Motivation, Reaktionsfähigkeit, die individuelle Lernkurve sowie die Erwartungshaltung des Probanden gegenüber einem Signal. [Velden; 1982] Diese Eigenschaften eines Untersuchers lassen sich mit mathematischen Modellen für eine genügend große Population anhand von Messreihen eines Signals indirekt ableiten. Es handelt sich dabei um Schnittmengenberechnungen anzunehmender Normalverteilungen von Merkmalen in einer Population oder in einer Messreihe. Diese werden als ROC-Kurven bezüglich der Wahrscheinlichkeit der Entdeckung eines Signals dargestellt und ausgewertet. Anwendungen dieser mathematischen Modelle finden sich in der Audiometrie beim Unterscheiden zwischen „Rauschen“ und „Ton“, in der Augenheilkunde bei Funktionstests der Netzhaut mittels Lichtreizen, in der Elektrotechnik/-physiologie beim Messen von Strömen, der Spracherkennung sowie der Gedächtnis- und Verhaltensforschung. [Green, D.M. & Sweets, D.A.; 1973]

1.4.3 Signalentdeckungstheorie und VELscope® - Messungen

Im Falle des VELscopes® hängt der Erfolg einer Messung im Sinne der Signalentdeckungstheorie von zwei Parametern ab:

1. Der korrekten „technisch - physikalischen“ Funktionsweise des Gerätes in Verbindung mit einer geeigneten Untersuchungsumgebung und
2. Der Interpretation des Fluoreszenzsignals durch den Untersucher bezüglich der Eindeutigkeit des Fluoreszenzverhaltens.

Der biologische Unsicherheitsfaktor „Mensch“ spielt eine nicht zu unterschätzende Rolle, da er gegenüber den zu bewertenden Fluoreszenzbefunden eine individuelle, unbekannte Vorstimulation besitzt. Funktionelle Fähigkeiten des VELscope® -Nutzers wie z.B. das Farbsehen, lassen sich nach standardisierten Methoden genau bestimmen. Schlecht bis gar nicht messen lassen sich jedoch "weiche" Faktoren wie Motivation, Vertrauen in das Gerät und klinisches Wissen. Dies führt zu einer individuell schwankenden Genauigkeit der Messmethode. Hinzu kommt, dass der Untersucher sich während eines sehr kurzen Untersuchungszeitraums für- oder gegen das Fluoreszieren einer Stelle entscheiden muss, was eine weitere Fehlerquelle darstellt.

2. Fragestellung der Arbeit

Aufgrund der in 1.4.3 genannten Möglichkeiten, VELscope®-Messungen falsch zu interpretieren, muss diskutiert werden, ob VELscope®-Messungen überhaupt zuverlässige, untersucherunabhängige Diagnosen ermöglichen.

In der vorliegenden Studie wird dazu die Sensitivität und Spezifität des VELscopes® in den Händen von klinisch unterschiedlich vorgebildeten Untersuchern ermittelt. Als Referenz für die Zuverlässigkeit der VELscope®-Messungen dient dabei das histologische Ergebnis einer Probebiopsie oder eine eindeutige Klinik von suspekten Mundschleimhautveränderungen. Es wird geprüft, ob sich eine unterschiedliche klinische Erfahrung und eine Änderung der Präsentationsform der VELscope®-Befunde, als veränderte „Vorstimulation“ im Sinne der Signalentdeckungstheorie, auf die Sensitivität und Spezifität, der VELscope® -Messungen auswirken. Die Ergebnisse werden dabei in Zusammenschau mit aktuellen Studien zur Messgenauigkeit des VELscopes® diskutiert.

Zudem soll der Frage nachgegangen werden, wie viele der präsentierten VELscope® -Bilder überhaupt durch die Untersucher befundet werden. Anhand der Anzahl der bewerteten Befunde kann so eine Aussage zur Praxistauglichkeit des VELscopes® abgeleitet werden.

Darüber hinaus wird geprüft, ob die Untersucher die Fluoreszenz auf den VELscope® -Bildern in der vorliegenden Studie eindeutig und sicher bewerten können und somit ihrer VELscope®-Diagnose vertrauen.

Abschließend wird evaluiert, ob die Untersucher die durch das VELscope® gelieferten Bilder für hilfreich in der klinischen Diagnostik erachten und sich eine Anwendung in der Klinik vorstellen könnten.

3. Material und Methoden

3.1 Funktionsweise des VELscopes®

Das VELscope® ist eine portable Lichtquelle, die zur Visualisierung von Gewebefluoreszenz entwickelt wurde. Das Gerät arbeitet nach dem Prinzip der Autofluoreszenz, hervorgerufen durch Licht mit einer Wellenlänge von 400 – 460 nm. Die Lichtquelle wird auf eine suspekta Mundschleimhautveränderung gerichtet. Dabei kommt es zu einer Anregung von Fluorochromen, was eine Gewebefluoreszenz bewirkt. Die Fluoreszenz kann durch den Untersucher mit einem Blick durch das Handstück des Geräts bewertet werden. Dabei wird wie folgt vorgegangen:

Das Licht des VELscopes® wird vom Untersucher auf die verdächtige Stelle der Mundschleimhaut gerichtet. Eine unauffällige Mundschleimhaut fluoresziert apfelgrün. Liegt ein maligner Prozess vor ist die Fluorochromsynthese gestört, und der Untersucher sieht eine dunkle, nicht fluoreszierende Stelle.

Das Fluoreszenzverhalten kann nach einem einfachen Schema bewertet werden:

- Fluoresziert die Stelle grün, ist die Mundschleimhaut unauffällig.
- Erscheint die untersuchte Stelle im VELscope® Licht schwarz, d. h. ist die Fluoreszenz ausgelöscht, ist von einem malignen Geschehen auszugehen.

3.2 Darstellung des Versuchsaufbaus

Der Versuchsaufbau wurde zweistufig angelegt. In der ersten Stufe wurden suspekta, intraorale Schleimhautveränderungen fotografiert. Dabei wurden, mit identischer Einstellung, eine konventionelle Aufnahme und eine Aufnahme unter VELscope® -Licht angefertigt.

Die so angefertigten Bilder dienen der Erstellung zweier Fotoalben, die eine

VELscope® gestützte Untersuchungssituation der Mundhöhle simulierten.

Im zweiten Teil des Versuchsaufbaus wurden diese Alben den ausgewählten Untersuchern vorgelegt. Die Untersucher sollten die VELscope® -Bilder bezüglich ihres Fluoreszenzverhaltens bewerten.

Außerdem wurde die subjektive Sicherheit der Untersucher in Ihrer Befunderhebung mit Hilfe eines Fragebogens (siehe: Kap. 7.4) evaluiert und mit histologischen Befunden abgeglichen. Abschließend bewerteten die Untersucher die Praxistauglichkeit des VELscopes®.

3.3 Geräteaufbau und Funktion

Bei dem verwendeten Gerät handelte es sich um ein Produkt der Firma Rocker/Narjes®, das in Deutschland durch die Firma mectron® unter dem Namen VELscope® vertrieben wird.

Das VELscope® besitzt folgende technische Spezifikationen:

- Abmessungen (B x T x H): 333 x 114 x 356 mm
- Handstückkabel (Länge): 1,5 m
- Gewicht, komplett: 5,66 kg
- Wellenlängenbereich: 400 – 460 nm
- Lichtleistung: 500 mW
- Ausleuchtung, bei 10 cm Abstand: Ø 4 cm
- Stromversorgung und Frequenz: 90 – 264 VAC bei 47 – 63 Hz

Hersteller: LED Dental Inc.; 201-15047 Marine Drive; White Rock BC; Canada

Die folgende Abbildung zeigt den Aufbau eines VELscopes® sowie dessen Anwendung in einer Untersuchung:

Das Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Behandlung zwischen 25 und 79 Jahren, das mediane Alter 48 Jahre, der arithmetische Altersdurchschnitt 50,5 Jahre, die Geschlechterverteilung 12 männliche und 8 weibliche Patienten.

Die klinische Anzahl, und die Ergebnisse der histologischen Begutachtung der dokumentierten Veränderungen der betroffenen Patienten sind in der folgenden Tabelle aufgelistet:

Tab. 3: Dokumentierte Erkrankungen

Diagnose (histologisch)	Anzahl der dokumentierten Läsionen	Anzahl der betroffenen Patienten
Manifestes Plattenepithelkarzinom	4	3
Leukoplakien mit Dysplasien	1	1
Leukoplakien ohne Dysplasien	8	4
Hyperkeratosen	3	3
Aphthen	1	1
Lichen ruber mucosae	11	4
Pilzbesiedelte Ulcera	2	1
Chronisch floride, plasmazellreiche Entzündung	4	1
Pemphigusbeteiligung der Mundschleimhaut	1	1
Inkorporation von Fremdmaterial	1	1
Gesamtzahl	36	20

Die unterschiedliche Zahl an dokumentierten Läsionen und Patienten erklärt sich aus der Tatsache, dass bei einigen Patienten multilokuläre unterschiedliche Befunde vorliegen. Zu den Leukoplakien ohne Dysplasie wurden auch solche hinzugezählt, die nach histologischer Voruntersuchung und über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren unter klinischer Beobachtung keine Veränderung zeigten.

Aufgrund der histologischen Begutachtung des Instituts für Pathologie des UK-Aachens, und bei einem eindeutigen klinischen Bild, wurden die Befunde der Patienten in zwei Gruppen unterteilt:

Tab. 4: Einteilung positive- und negative Befunde

Positive Befunde	Negative Befunde
manifeste, maligne Neubildungen	Hyperkeratosen
Leukoplakien mit Dysplasie	Lichen ruber mucosae,
	Aphten
	Leukoplakien ohne Dysplasien
	pilzbesiedelte Ulcera
	chronisch floride-plasmazellreiche Entzündung
	Pemphigusbeteiligung der Mundschleimhaut,
	Inkorporation von Fremdmaterial

Insgesamt verteilten sich die positiven und negativen Befunde innerhalb der Gruppen wie folgt:

Tab. 5: Befundübersicht

Befunde	Anzahl (n)
Negative Befunde	31
Positive Befunde	5
Gesamt	36

3.5 Fotodokumentation

Die Schleimhautbefunde der Patienten wurden während eines Untersuchungstermines zweifach fotografisch dokumentiert. Es erfolgte zunächst eine Aufnahme des "in-vivo" Befundes unter Normalbedingungen. Anschließend wurde der Aufnahmeraum komplett verdunkelt und die VELscope® -Lichtquelle an die Digitalkamera angeschlossen. Hierzu wurde das Okular des VELscope® -Gerätes mittels eines mitgelieferten Adapterkits vor das Objektiv der Kamera geschaltet, so dass durch die Kamera ein Fluoreszenzbild der Mundschleimhaut aus gleicher Perspektive aufgenommen werden konnte.

Unter VELscope® -Ausleuchtung erfolgte nun die Aufnahme der Läsion zur Bestimmung des Fluoreszenzverhaltens. Damit entstanden bei jeder Untersuchung zwei Aufnahmen: eine Nativaufnahme (NA) und eine VELscope®-Aufnahme (VA).

Die Aufnahmen wurden im JPEG-Format mit einer Auflösung von 10,1 Mio.- MPI gespeichert.

Die VA wurde im Anschluss weiter bearbeitet. Unter Kenntnis des Originalbefundes erfolgte die Markierung der verdächtigen Stellen in der VA durch eine rote Umrandung. Ein Beispiel zum Vorgehen ist in Abbildung 2 dargestellt.



Bild 1

Bild 2

Bild 3

Abb. 2: Bild 1: Nativaufnahme, Bild 2 VELscope®-Aufnahme, Bild 3 VELscope®-Aufnahme bearbeitet

Die so bearbeiteten Aufnahmen wurden im ersten Album (Album 1) zusammengefasst. Im zweiten Album (Album 2) wurde eine Paarbildung der unbearbeiteten VA und der entsprechenden NA vorgenommen. Exemplarisch sind in Abb. 3 die Ansicht einer bearbeiteten VA in Album 1 dargestellt.

Abb. 4 zeigt das gleiche Bild als Bildpaar in Album 2.

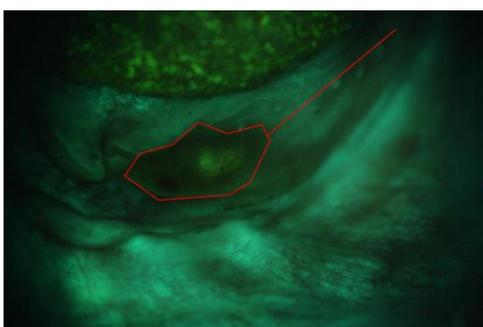


Abb. 3: Ansicht Alveolarkamm Album 1 markiert

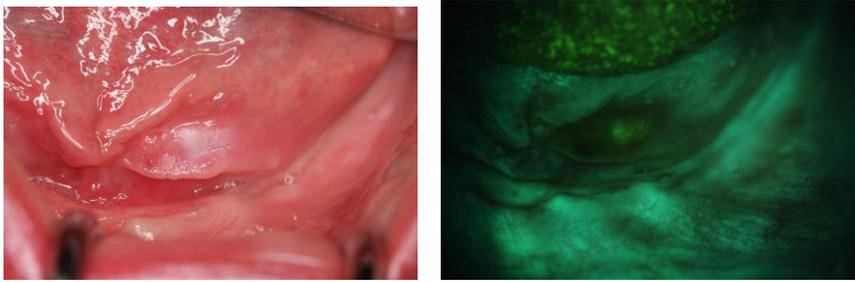


Abb. 4: Ansicht Alveolarkamm Album 2 Bildpaar unmarkiert

Um bei der Beurteilung der Bilder durch die Untersucher einen Lerneffekt zu vermeiden, wurde die Bildreihenfolge in Album 2 zu Album 1 randomisiert.

Der dabei verwendete Randomisierungsalgorithmus wurde durch das Institut für medizinische Statistik des UK-Aachens generiert.

Der Druck der Alben erfolgte in maximaler Bildauflösung (Portraitqualität). Bei ungewöhnlichen Befundlokalisationen wurde jedem Bild in Album 1 und jedem Bildpaar in Album 2 zur Orientierung eine kurze anatomische Beschreibung beigefügt (z. B.: Läsion, sublingual links). Album 1 wurde im Format DIN A5, Album 2 im Format DIN A4 gedruckt.

3.6 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Probanden

Nach Auswertung eines Erfassungsbogens erfolgte die Einteilung der Untersucher in drei Gruppen (siehe Kap. 7.4). Außerdem wurde die Farbsehtüchtigkeit durch den Farbsehtest nach Ishihara und einer Nahvisusprüfung mit Handkarten, Prüfzeichen: Landoltringe (Ziel: Visus 40cm \geq 1,0) vor Versuchsbeginn überprüft.

Anhand dieses Bogens und nach Erfüllung der Visuskriterien wurden drei Untersuchergruppen gebildet:

- **Gruppe 1:**

Die Expertengruppe bestand aus approbierten, berufserfahrenen Zahnärzten und Ärzten aus dem Bereich der MKG-Chirurgie, der Zahnmedizin und der HNO Heilkunde.

- **Gruppe 2:**

Die Studentengruppe bestand aus Humanmedizinstudenten im klinischen Studienabschnitt (7 - 11 Semester) Sie stellten als medizinisch geschultes, aber in der Praxis wenig erfahrenes Probandengut eine Zwischengruppe zu Gruppe 1 und Gruppe 3 dar. Im klinischen Abschnitt der ärztlichen Ausbildung am UK Aachen waren die malignen Veränderungen der Mundschleimhaut im Rahmen des Modellstudiengangs Aachens bereits abgehandelt worden, wodurch eine spezifische Vorbildung gegeben war.

- **Gruppe 3:**

Die Laiengruppe bestand aus Probanden ohne Hochschulabschluss und ohne Beschäftigung in den Bereichen MKG-Chirurgie, Zahnmedizin oder HNO-Heilkunde.

In jeder Gruppe wurden 20 Fragebögen verteilt. Davon wurden in Gruppe 1 dreizehn Bögen, in Gruppe 2 fünfzehn Bögen, und in Gruppe 3 siebzehn Bögen ausgefüllt. Insgesamt konnten damit die Angaben von 45 Probanden für den Versuch ausgewertet werden. Die Zusammensetzung des Probandenguts ist nachfolgender Tabelle zu entnehmen:

Tab. 6: Qualifikationsprofile der Probanden

	Gruppe	Anzahl (n)
MKG	Experte	5
HNO	Experte	3
Zahnmediziner	Experte	5
Humanmedizinstudenten	Student	15
Angestellter der RWTH	Laie	1
Arbeitspädagoge	Laie	1
Buchhalter	Laie	1
Einzelhandelskaufmann	Laie	2
Elektriker	Laie	1
Energielogistiker	Laie	1
Friseur	Laie	1
Pfarrhelfer	Laie	1
Sekretärin	Laie	1
Servicekraft	Laie	1
Sprechstundenhilfe	Laie	1
Tagesbegleitung	Laie	1
Verfahrensmechaniker	Laie	1
Zeitsoldat	Laie	3
Summe (n)		45

3.7 Vorbereitung der Probanden

Jeder Proband erklärte vor Versuchsbeginn schriftlich sein Einverständnis zu den am UK-Aachen gültigen Datenschutzbestimmungen, und die Freiwilligkeit an der Versuchsdurchführung gemäß des Status nach Helsinki- Protokoll [WMA; 2008].

Vor Versuchsbeginn wurde jedem Untersucher ein kurzer Informationsbogen mit der Versuchsbeschreibung vorgelegt. In diesem Bogen wurde den Probanden die Epidemiologie des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle, sowie Versuchsablauf und Versuchsaufbau erklärt. Die Kriterien für die Bewertung der Fotografien wurden wie folgt festgelegt:

Tab. 7: Bewertungskriterien

Physiologische Veränderung	VELscope® -Morphologie
Gesundes Gewebe besitzt eine normale Ausstattung an Membranproteinen und eine intakte Zellmatrix.	Gesundes Gewebe fluoresziert apfelgrün
Malignes, schwer dysplastisches oder stark entzündetes Gewebe hat aufgrund des erhöhten Proteinumsatzes an der Zelloberfläche keine komplette Proteinausstattung und eine veränderte Zellmatrix.	Malignes Gewebe fluoresziert nicht und erscheint schwarz

Als Basisreferenz (0 - Wert) für das Vorliegen einer Fluoreszenz wurde das Fluoreszenzverhalten des um die zu beurteilende Läsion liegenden, im Fotoabschnitt einsehbaren, unauffälligen, Gewebes gewählt. Ein Beispiel zur Vorgehensweise ist in Abb. 5 gezeigt:

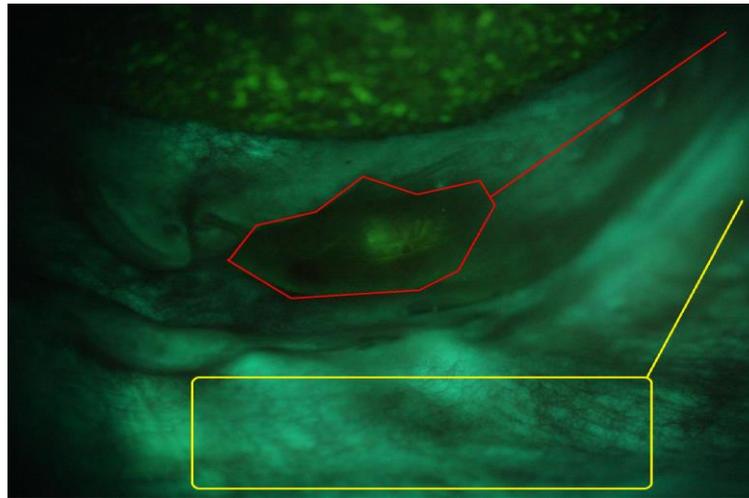


Abb. 5: Ansicht Alveolarkamm; rot umrandet: Läsion, gelb umrandet: Referenz im unauffälligen Gewebe

Um eine Überforderung der Laien mit medizinischen Fachtermini zu vermeiden, wurden zwei sprachlich unterschiedlich formulierte Informationsbögen verwendet. So wurden im "Laienbogen", so weit möglich, alle medizinischen oder technischen Fremdwörter durch umgangssprachliche Formulierungen ersetzt. (zum Beispiel: „Karzinom“ durch „Krebs“)

Nach Lesen des Informationsbogens hatten die Probanden die Gelegenheit, unklare Begriffe oder Zusammenhänge beim Versuchsleiter zu klären.

Anschließend wurde mit dem Austeilen der Fragebögen und Fotoalben der Versuch begonnen.

3.8 Durchführung des Versuchs

Zu den Alben 1 und 2 wurden insgesamt drei Fragebögen im Multiple-Choice Verfahren erstellt. Den Probanden wurde zuerst Album 1, dann Album 2 zur Bewertung der Fragebögen Fragebogen 1 (F1) zu Album 1 und Fragebogen 2 (F2) zu Album 2 vorgelegt. Es erfolgte keine Anpassungen der Fragen in der Laiengruppe, um eine Vergleichbarkeit der Gruppen untereinander zu sichern.

Die Abfolge der Fragen, sowie deren Wortlaut waren für die Fragebögen F1 und F2 sinngemäß gleich (Aufbau: siehe Kap. 7.4). Den Untersuchern war nicht bekannt, welche, und wieviele der Befunde innerhalb der Alben einem oralen Plattenepithelkarzinom

entsprachen, und welche Befunde benigne Schleimhautbefunde darstellten. Hiermit wurde eine einfache Verblindung der Studie erreicht.

Ziel dieses Versuchsaufbaus war es, die Befunde einer VELscope®-Untersuchung in einer Tumorsprechstunde möglichst realitätsnah wiederzugeben. Folgende Parameter wurden durch die Untersucher mit Hilfe der Fragebögen hintereinander bewertet:

3.8.1 Parameter 1: Fluoreszenzverhalten

Formulierte Frage an den Probanden:

- „Fluoresziert die markierte Stelle?“ (Wortlaut für Album 1)
- „Fluoresziert die verdächtige Stelle?“ (Wortlaut für Album2)

Das Fluoreszenzverhalten der vormarkierten Stelle in Album 1 bzw. der durch den Untersucher bewerteten Stelle in Album 2 sollte durch die Wahloptionen

- „ja“ (Fluoreszenz vorhanden)
- „nein“ (keine Fluoreszenz vorhanden) und
- „kann nicht bewertet werden“

festgelegt werden. Eine besondere Anforderung stellte das selbständige Erkennen der zu bewertenden Läsion auf dem Nativbild und dem VELscope®-Bild in Album 2 für Probanden der Gruppen 2 und 3 dar. Auf Anfrage wurden die zu bewertende Läsion und deren anatomische Lage bei Probanden dieser Gruppen durch den Versuchsleiter erläutert, um Messfehler durch Fehlbewertungen von nicht relevanten Strukturen zu vermeiden. Um eine etwaige Beeinflussung des individuellen Bewertungsprozesses zu vermeiden erfolgte keine Hilfestellungen des Versuchsleiters beim Auffinden der Läsion im zum Nativbild gehörenden VELscope®-Bild.

3.8.2 Parameter 2: Eindeutigkeit des Fluoreszenzverhaltens

Formulierte Frage an den Probanden:

- „Ist das Fluoreszenzverhalten **eindeutig** (negativ oder positiv)?“

Hier sollte der Proband beurteilen, ob er das Fluoreszenzverhalten der Läsion subjektiv für eindeutig hält. Er konnte zwischen den Optionen „ja“ (Fluoreszenz eindeutig vorhanden oder nicht vorhanden) oder „nein“ (Unsicherheit in der Bewertung des Fluoreszenzverhaltens) wählen.

Für die Befundung der Bilder waren maximal fünf Minuten pro Bild in Album 1 bzw. pro Bildpaar in Album 2 vorgesehen. Ein nachträgliches Korrigieren der Befund sowie das Vergleichen der Alben untereinander waren im Versuchsablauf nicht gestattet. Vor Versuchsdurchführung wurden die Bewertungskriterien mündlich durch den Versuchsleiter dargelegt, und auf Anfrage auch während des Versuchs wiederholt.

3.8.3 Parameter 3: VELscope® -Evaluation

Nach Ausfüllen des zweiten Fragebogens erfolgte eine abschließende Bewertung des VELscopes® bezüglich seiner Eignung als unterstützendes Diagnosemittel im dritten Fragebogen (F3).

Als Abstufungen wurden hier die Begriffe „sehr hilfreich“, „hilfreich“, „keinen Vorteil“, „nicht hilfreich“ und „nicht verwertbar“ verwendet.

In der darauf folgenden Frage sollten die Probanden beantworten, ob sie das VELscope® in ihrer Praxis einsetzen bzw. bei Nicht-Medizinern, ob sie sich eher in einer Praxis mit VELscope® -Ausstattung behandeln lassen würden, als in einer Praxis ohne VELscope® -Gerät. Die Probanden konnten hier zwischen den Antwortmöglichkeiten „ja“, „nein“ und „vielleicht“ wählen.

3.9 Datenbearbeitung

Zur Datenspeicherung und initialen Bearbeitung der Daten wurde das Programm „Excel®“ der Firma Microsoft® in der Version „MS Office® 2003“ verwendet. Die weitere elektronische Bearbeitung und grafische Aufarbeitung der Dateien erfolgte mit Hilfe des Programms „SPSS®“ der Firma IBM® in der Version 11.5 sowie „Excel®“.

3.9.1 Fluoreszenzverhalten

Die Bewertung des VELscope® -Bildes durch die Probanden wurden im Kontext mit der definitiven Diagnose der pathologischen Begutachtung verglichen. Dabei ergaben sich für den Parameter 1: „Fluoreszenzverhalten“ folgende Erfassungskonstellationen:

Tab. 8 : Erfassungskonstellationen

Befund durch Pathologie	Fluoreszenz vorhanden	Statistische Wertung
kein Karzinom	ja	richtig positiv
kein Karzinom	nein	falsch positiv
Karzinom	nein	richtig negativ
Karzinom	ja	falsch negativ
Karzinom oder auch kein Karzinom*	kann nicht bewertet werden	separate Betrachtung *

Anhand dieser Daten konnte eine Vierfeldertafel für jeden Probanden erstellt werden, mit der Sensitivität und Spezifität der Messmethode in den Händen jedes einzelnen Probanden ermittelt wurde. Für die unterschiedlichen Untersuchergruppen wurden so arithmetische Mittelwerte für Sensitivität, Spezifität, sowie die entsprechenden Standardabweichungen berechnet. Der arithmetische Mittelwert wurde hier, wie auch in der Auswertung der folgenden Parameter, aufgrund der geringen Anzahl an Fällen und Bewertern bewusst dem Median vorgezogen.

Bei der Berechnung der Sensitivität und Spezifität wurden die als „nicht bewertbar“ eingestuft positiven (X1) und negativen (X2) Befunde eines Probanden von allen möglichen bewertbaren positiven (PP) bzw. negativen Befunden (NN) subtrahiert:

$$\rightarrow PP-X1 = P$$

$$\rightarrow NN-X2 = N$$

Im Anschluss erfolgte die Berechnung der Sensitivität und Spezifität für den Probanden mittels einer Vierfeldertafel.

Sensitivität und Spezifität (Definition: siehe Kap. 7.1 und 7.2) wurden mit einer Genauigkeit von sechs Dezimalstellen in die statistischen Berechnungen eingebracht, und an-

schließlich der arithmetische Mittelwert sowie die Standardabweichungen innerhalb der Untersuchungsgruppen bestimmt.

Trotz der Verzerrung der absoluten Werte durch die niedrige Fallzahl, wurde diese Art der statistischen Erfassung aufgrund der Nähe zum Vorgehen in der täglichen Praxis gewählt. Es wurde davon ausgegangen, dass nicht bewertbare Befunde im klinischen Umfeld nicht mehr mit Hilfe des VELscopes®, sondern konventionell untersucht werden. So spielte lediglich die Anzahl der richtig diagnostizierten Patienten als Qualitätsmerkmal der VELscope® -Messungen eine Rolle. Der arithmetische Mittelwert wurde hier ebenfalls dem Median vorgezogen, da er als Parameter für die Algorithmen der nachfolgenden, statistischen Verfahren benötigt wurde. Alle als „nicht bewertbar“ eingestuft Befunde wurden separat statistisch erfasst. Dabei wurde wie folgt vorgegangen:

Bildung eines Quotienten aus allen als „ nicht bewertbar“ eingestuften positiven (X1) und negativen (X2) Befunde eines Probanden im Verhältnis zu allen möglichen bewertbaren positiven (PP) bzw. negativen Befunden (NN):

$$\rightarrow X1/PP = P_x$$

$$\rightarrow X2/NN = N_x$$

Dieser Quotient wurde als Prozentsatz über die jeweilige Gruppe arithmetisch gemittelt und separat ausgewertet.

3.9.2 Vertrauen in die VELscope® -Diagnose

Für die Daten des Parameters 2 "Eindeutigkeit des Fluoreszenzverhaltens" ergaben sich im Hinblick auf die definitive Pathologie folgende Bewertungsoptionen:

Tab. 9: Bewertungsoptionen

Diagnose nach pathohistologischer Begutachtung	Fluoreszenzverhalten
Positiv (maligne)	eindeutig
Positiv (maligne)	NICHT eindeutig
Negativ (benigne)	eindeutig
Negativ (benigne)	NICHT eindeutig

Es wurden lediglich die als „eindeutig“ bewerteten positiven und negativen Befunde statistisch erfasst.

Alle im Vorfeld als „nicht bewertbar“ eingestufte Befunde wurden aus der statistischen Bearbeitung des Parameters 2 genommen.

Durch Berechnung des arithmetischen Mittelwertes für Parameter 2 und anschließendem Vergleich innerhalb der Gruppen, konnte eine Aussage über das Vertrauen der Probanden in die durch sie gestellten Diagnosen getroffen werden.

3.9.3 Nebenkriterien

Für die Eignung des VELscopes® als unterstützendes Diagnosemittel wurden die mit Hilfe des Fragebogens zu Parameter 3 gewonnenen Angaben verwendet. Dabei wurde die Anzahl der Antworten „sehr hilfreich“, „hilfreich“, „keinen Vorteil“, „nicht hilfreich“ und „nicht brauchbar“ als Summe in einer Gruppe erfasst, und als Anteil an den Gesamtantworten als relative Zahlen in Prozent verglichen.

Ebenso wurde mit den Angaben zur individuellen Akzeptanz des VELscopes® als unterstützendes Diagnosemittel in der Praxis mit den Antwortoptionen „ja“, „nein“ und „vielleicht“ verfahren.

Wegen der geringen Anzahl an Probanden erfolgte keine weitere statistische Auswertung der Daten.

3.10 Statistische Methoden

Zur Feststellung signifikanter Unterschiede der Mittelwerte in der Bewertungstendenz der unterschiedlichen Gruppen der Parameter 1 und 2, der Sensitivität und Spezifität, sowie der Wahl der Option „nicht bewertbar“, wurden im ersten Schritt eine ANOVA Analyse der arithmetischen Mittelwerte sowie eine Post-Hoc Multivarianzanalyse nach Bonferroni jeweils für Album 1 und 2 durchgeführt.

Durch die ANOVA Analyse wurde ermittelt, ob zwischen den arithmetischen Mittelwerten der jeweiligen Untersuchergruppe in Album 1 und 2 signifikante Unterschiede bestanden. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ gewählt. Mit der Post-Hoc Analyse nach Bonferroni wurden die Mittelwerte der Gruppen eines Albums im Überkreuzvergleich auf signifikante Abweichungen hin untersucht. Dabei wurden entsprechend der Fragestellung die Mittelwerte der Parameter innerhalb eines Albums zwischen den Gruppen verglichen.

Im zweiten Schritt fand ein Vergleich innerhalb einer Gruppe zwischen den beiden Alben statt. Hierzu wurde der unverbundene T-Test ohne Post-Hoc Analyse mit $\alpha = 0,05$ zur Untersuchung der Daten verwendet.

Dies diente zum einen dazu, einen Einfluss der visuellen Vorstimulation auf die Bewertungstendenz einer Gruppe festzustellen. Zum anderen sollte festgestellt werden, ob die Häufigkeit der Wahl der Option „nicht bewertbar“ innerhalb einer Gruppe zwischen zwei Alben aufgrund des Einfluss der visuellen Vorstimulation signifikant abwich.

Aufgrund der kleinen Anzahl von Untersuchern und der klinischen Befunde ist die statistische Auswertung als explorativ zu betrachten.

4. Ergebnisse

Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgt durch Balkendiagramme. Dabei wird der Mittelwert als relative Zahl mit dem Maximalwert 1 (= 100 %) auf der Y-Achse aufgetragen.

Auf der X-Achse wird die Gruppen 1 - 3 in rot für Album 1, und in grün für Album 2 dargestellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt eine parallele Darstellung der statistischen Ergebnisse für Album 1 und 2 in einem Diagramm.

Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen eines Albums oder der gleichen Gruppe zwischen Album 1 und 2 werden mit einem roten Stern (*) markiert. Die grafische Darstellung der Standardabweichungen erfolgt mit vom arithmetischen Mittelwert ausgehenden "Whiskers".

Die verwendete Skalierung der Y – Achse reicht von 0 – 100 % (0,0000 - 1,0000).

4.1 Sensitivität

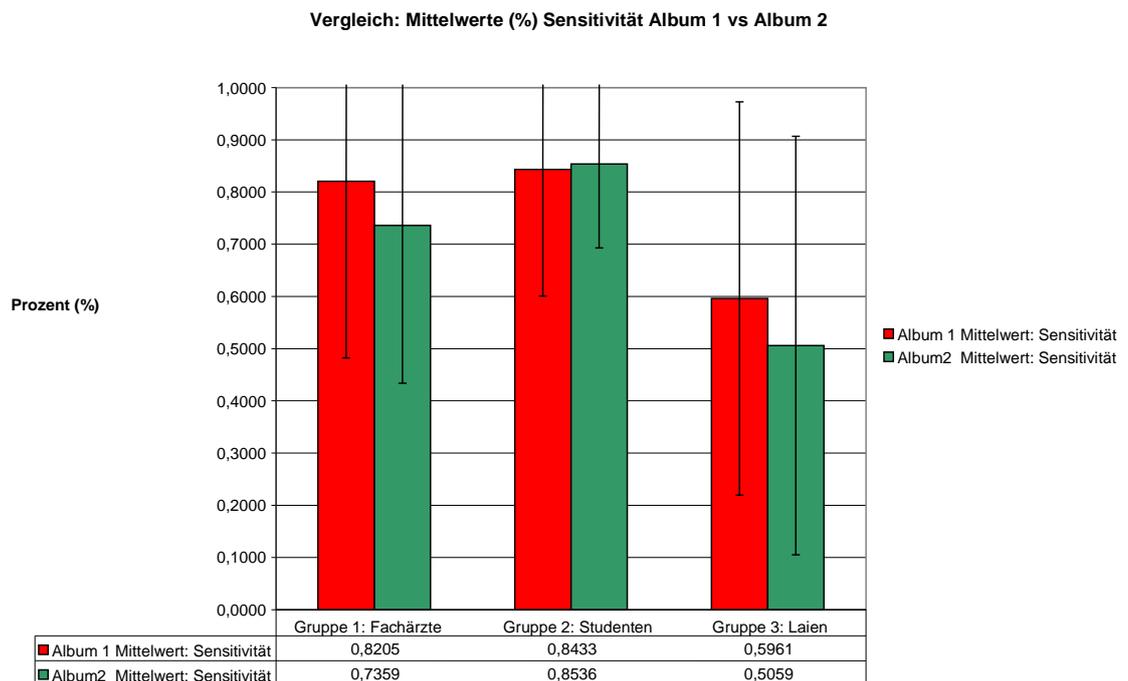


Diagramm I: Sensitivität innerhalb der Gruppen; rot = Album 1, grün = Album 2

Diagramm I zeigt die Veränderung der Sensitivität innerhalb der unterschiedlichen Gruppen und Alben. Auch hier sind große Standardabweichungen auffällig.

Gruppe 1 und Gruppe 3 zeigt für Album 2 gegenüber Album 1 einen Abfall der mittleren Sensitivität um ca. 9%. Für Gruppe 2 ist kein Abfall der Sensitivität zu beobachten. Während die Sensitivität für die Gruppen 1 und 2 in beiden Alben bei weit über 70% liegt, erreicht Gruppe 3 lediglich 59% als höchster Wert. Gruppe 2 zeigt neben einem Höchstwert von 85% auch die höchste Konstanz bezüglich der Sensitivität innerhalb der Alben mit im Mittel weniger als 2% Unterschied zwischen Album 1 und 2. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede der Sensitivität zwischen den Gruppen oder Alben.

4.2 Spezifität

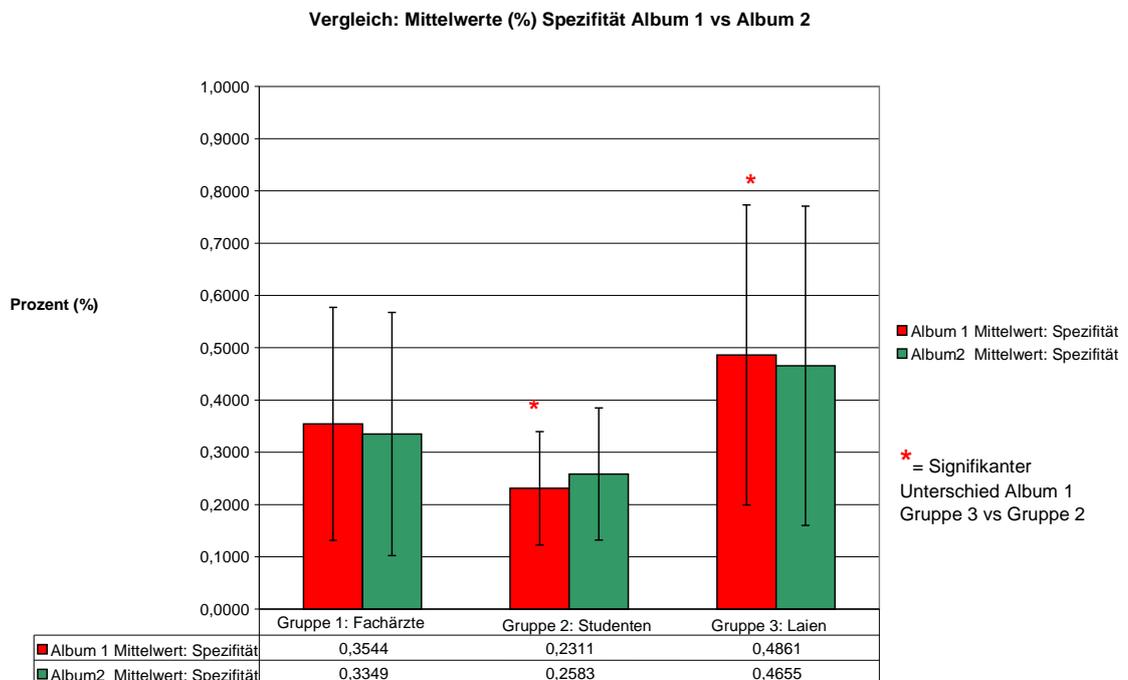


Diagramm II: Spezifität innerhalb der Gruppen; rot = Album 1, grün = Album 2

In Diagramm II wird die Spezifität innerhalb der Gruppen zu den jeweiligen Alben erfasst. Wie deutlich zu sehen, ist Gruppe 3 mit Werten von 49 % für Album 1, und 47 % für Album 2, den Gruppen 1 und 2 überlegen. Am schlechtesten schneidet Gruppe 2 mit Werten von deutlich unter 30 % ab. Hier ist ein signifikanter Unterschied zu Album 1 in Gruppe 3 auszumachen. Ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3 kann mit den verwendeten statistischen Methoden zwar nicht nachgewiesen werden, jedoch ist auch hier im Trend ein besseres Abscheiden von Gruppe 3 gegenüber Gruppe

1 ersichtlich. Unterschiede innerhalb der Gruppen in ihrer Spezifität zwischen den Alben können nicht nachgewiesen werden.

4.3 Nicht bewertete positive Befunde

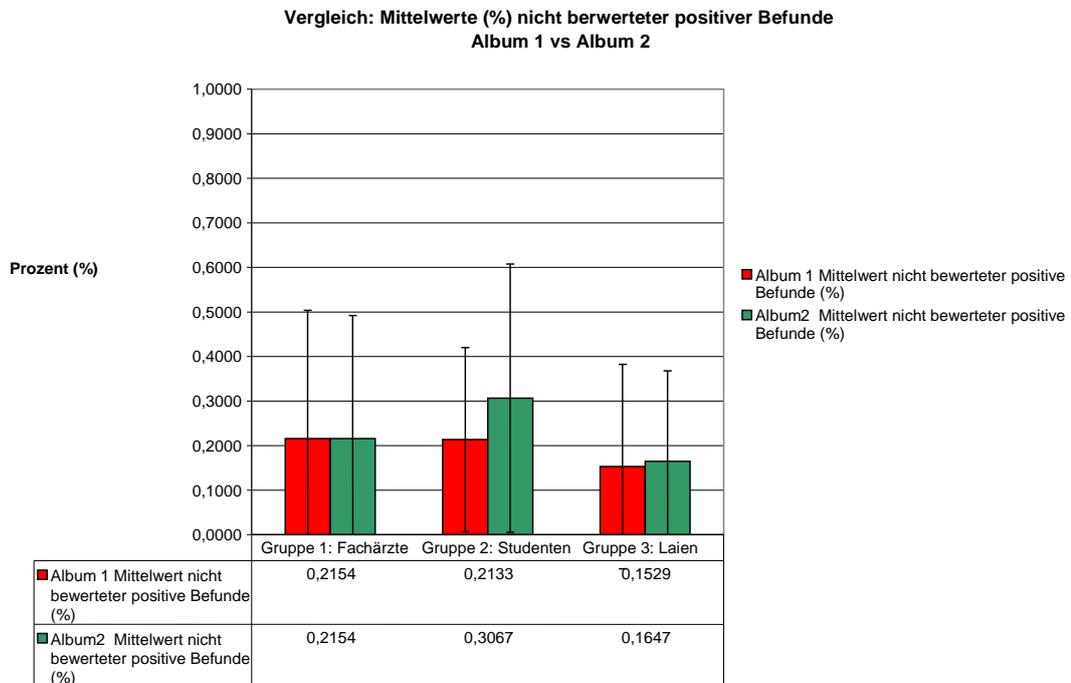


Diagramm III: Nicht bewertete positive Befunde innerhalb der Gruppen; rot = Album 1, grün = Album 2

In Diagramm III sind die Mittelwerte der als „nicht befundbar“ eingestuften, histologisch positiven (malignen) Befunde für Album 1 und Album 2 prozentual dargestellt. Wie in den vorangegangenen Diagrammen, sind auch hier die großen Spannweiten der Standardabweichungen auffällig.

Für Album 1 liegen die Mittelwerte der nicht bewertbaren Befunde für Gruppe 1 und 2 auf annähernd gleichem Niveau, während Gruppe 3 ca. 5 % weniger Befunde zur Bewertung ablehnt. Mit Werten um 20 % in Gruppe 1 und 2 und 15% in Gruppe 3 wird fast jeder fünfte Patient als nicht bewertbar abgelehnt.

Während diese Zahlen für Gruppe 1 und 3 in Album 2 stabil bleiben, steigt in Gruppe 2 die Zahl der Ablehnungen deutlich an. (Gruppe 2: Album 1; 21 %/ Album 2; 31 %)

In der Testung auf Signifikanz zeigen sich in keinem Vergleich signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen oder Alben.

4.4 Nicht bewertete negative Befunde

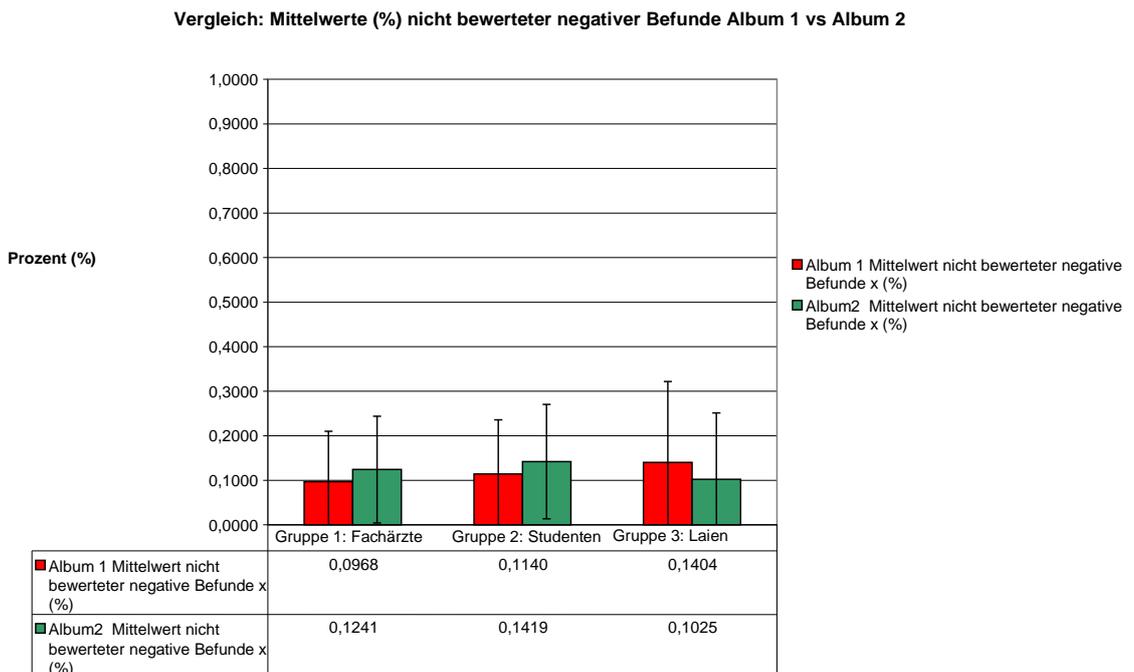


Diagramm IV: Nicht bewertete negative Befunde innerhalb der Gruppen; rot = Album 1, grün = Album 2

Für abgelehnte histologisch negative Befunde fällt für Diagramm IV im Vergleich zu Diagramm III die homogenere Verteilung der Mittelwerte bei weniger großen Standardabweichungen auf.

Über alle Gruppen ist der Anteil der abgelehnten Befunde mit Werten zwischen ca. 10 % und 14% über alle Alben gesehen geringer, als für die positiven Befunde in Diagramm III. In Gruppe 1 und 2 ist ein leichter Anstieg der Ablehnungen von Album 1 auf Album 2 zu verzeichnen. Gruppe 3 lehnt in Album 2 weniger Befunde ab.

Signifikante Unterschiede können mit den angewandten statistischen Methoden zwischen den Gruppen oder Alben nicht festgestellt werden.

4.5 Eindeutig positive Befunde

Vergleich: Mittelwerte (%) der als eindeutig empfundenen positiven Befunde Album 1 vs Album 2

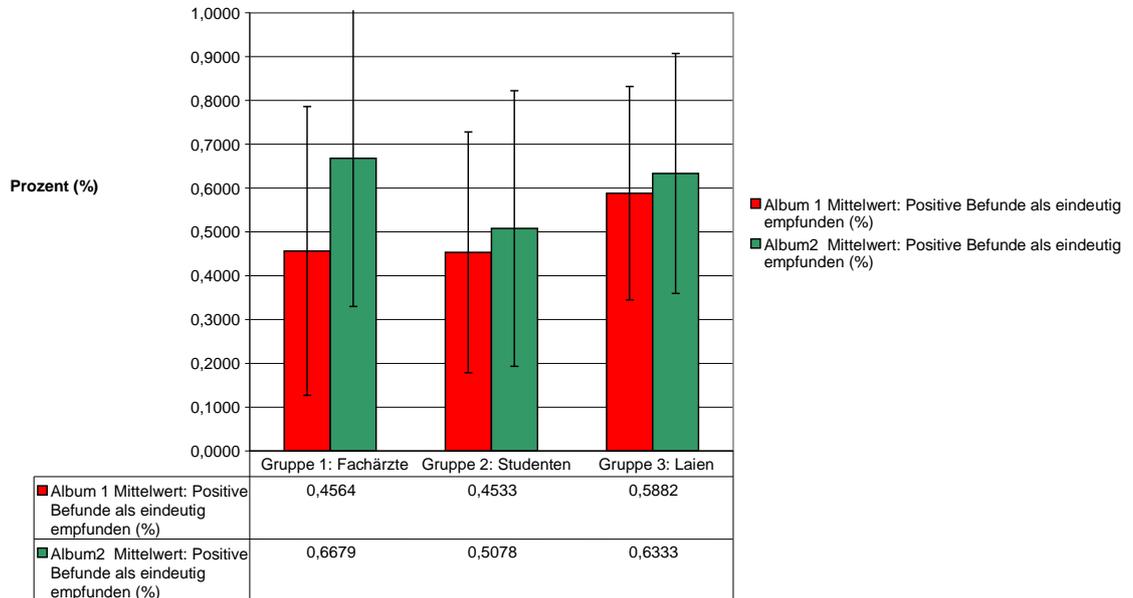


Diagramm V: Eindeutig empfundene positive Befunde innerhalb der Gruppen; rot = Album 1, grün = Album 2

In Diagramm V sind die Mittelwerte, der als eindeutig positiv empfundenen positiven Befunde, aus Album 1 und 2 gegeneinander dargestellt. Als eindeutig positiv empfundene Befunde werden solche Befunde gewertet, die eine Erkrankung im Sinne der im Material und Methodenteil genannten Kriterien darstellen, vom Probanden als solche richtig identifiziert, und im Fragebogen unter der Wahloption „Ist das Fluoreszenzverhalten eindeutig?“ mit „ja“ ausgewählt wurden.

Zu erkennen ist, dass über alle Gruppen in Album 2 geringfügig mehr Befunde als eindeutig empfunden werden als in Album 1. Signifikante Unterschiede können mit den angewandten statistischen Methoden nicht festgestellt werden.

4.6 Eindeutig negative Befunde

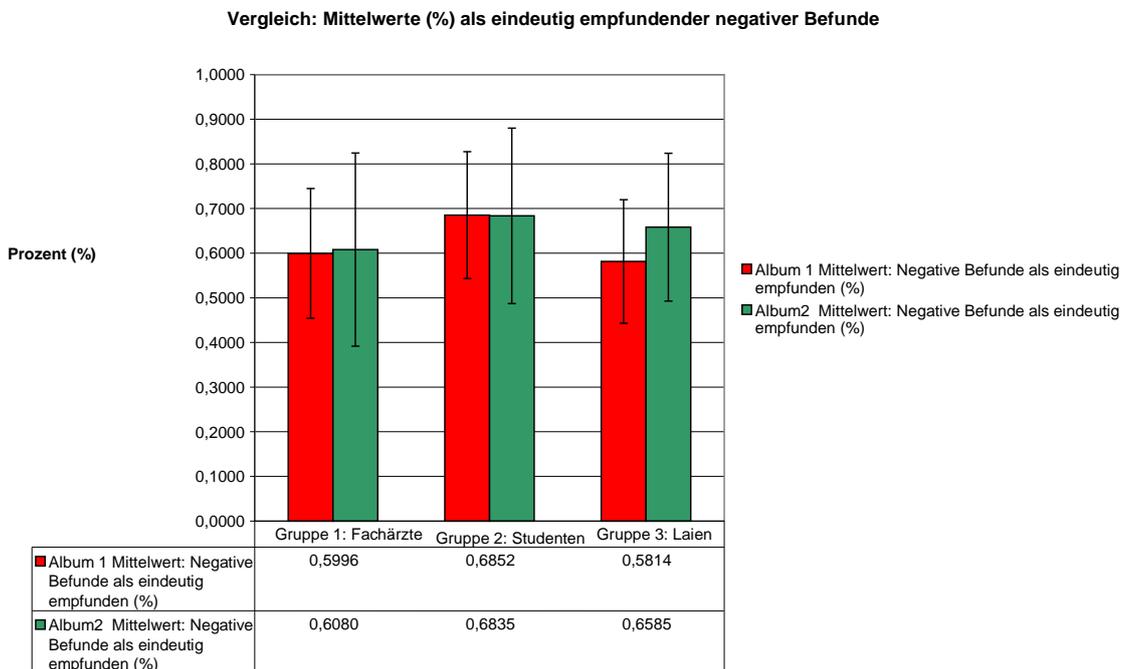


Diagramm VI: Eindeutig empfundene negative Befunde innerhalb der Gruppen; rot = Album 1,
grün = Album 2

In Diagramm VI ist der Vergleich der als eindeutig empfundenen negativen Befunde zwischen Album 1 und 2 aufgetragen. Als eindeutig negativ empfundene Befunde werden solche Befunde gewertet, die keine Erkrankung im Sinne der im Material und Methodenteil genannten Kriterien darstellen, vom Probanden als solche richtig identifiziert und im Fragebogen unter der Wahloption „Ist das Fluoreszenzverhalten eindeutig?“ mit „ja“ ausgewählt wurden.

Während die Gruppen 1 und 3 subjektiv mehr Befunde in Album 2 als eindeutig empfinden, bleiben die Werte für Gruppe 2 konstant. Insgesamt sind die Werte über alle Gruppe hinweg relativ homogen. Es können mit den angewandten statistischen Methoden keine signifikanten Unterschiede in der Bewertung zwischen den Gruppen innerhalb der Alben oder in einer Gruppe zwischen Album 1 und 2 festgestellt werden. Gruppe 2 erreicht hierbei die für beide Alben höchsten Werte innerhalb der Gruppen.

4.7 Nebenkriterien I

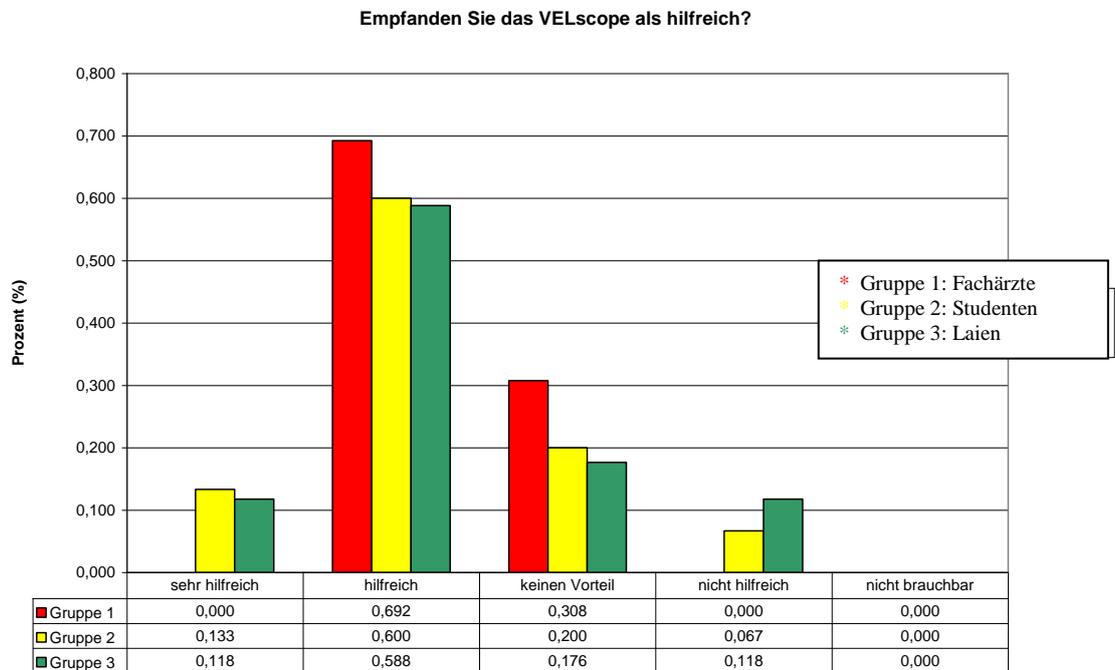


Diagramm VII: subjektiv empfundene Qualität des VELscopes® als unterstützendes Diagnostikum:

rot = Gruppe 1, gelb = Gruppe 2, grün = Gruppe 3

In Diagramm VII wird die Zufriedenheit der Probanden mit dem Diagnosemittel „VELscope®“ erfasst. Über alle Gruppen hinweg befinden zwischen 69 % und 73 % der Probanden das VELscope® als „sehr hilfreich“ oder „hilfreich“. „Keinen Vorteil“ sehen über 30 % in Gruppe 1, 20 % in Gruppe 2 und lediglich 18 % in Gruppe 3. Der prozentual hohe Anteil an Probanden aus Gruppe 1, der sich für diese Option entschieden hat ist hierbei hervor zu heben.

Die Option „nicht hilfreich“ wird lediglich von Gruppe 2 und 3 mit Werten zwischen 6,7 % für Gruppe 2 und 11,8 % für Gruppe gewählt. Die Option „nicht brauchbar“ wird von keinem Probanden gewählt.

Insgesamt zeigt sich über alle Gruppen hinweg eine homogene Bewertungstendenz, mit dem Schwerpunkt im Bereich „sehr hilfreich“ bis „hilfreich“.

4.8 Nebenkriterien II

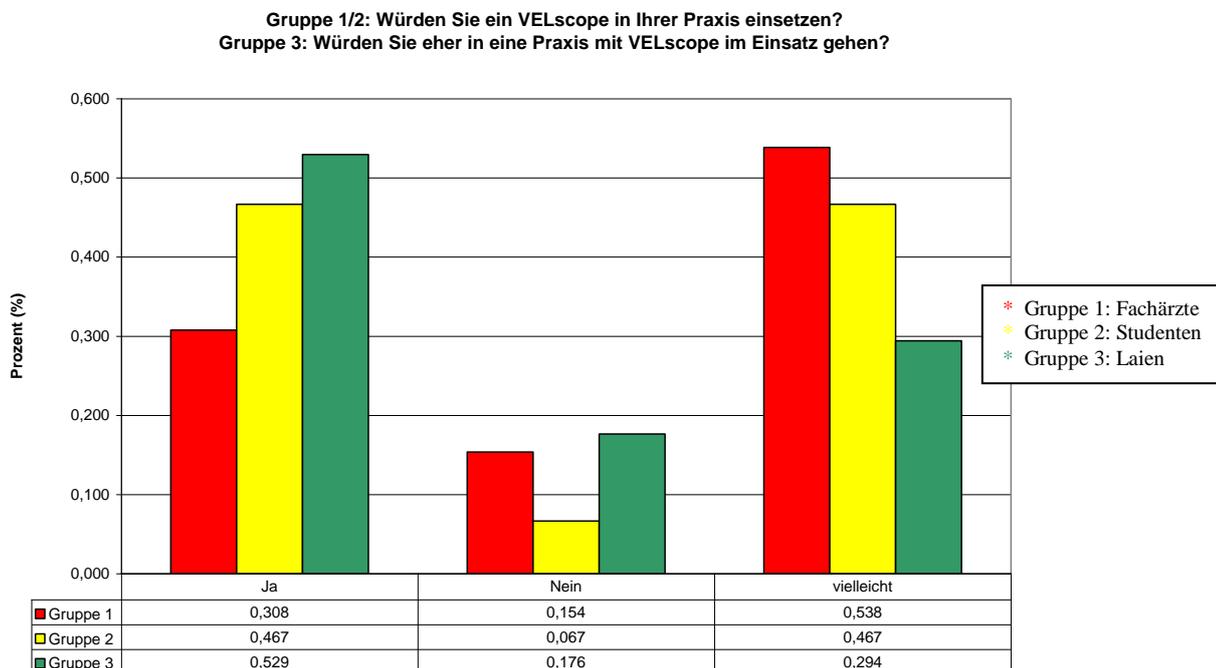


Diagramm. VIII: Praxiseinsatz des VELscopes®: rot = Gruppe 1, gelb = Gruppe 2, grün = Gruppe 3

Die abschließende Probandenbewertung des VELscopes®, in Bezug auf seine Praxistauglichkeit, ist in Diagramm VIII dargestellt. Hierbei spielt besonders die Haltung der Ärztesgruppe eine besondere Rolle, da diese als potentielle Anwender in Frage kommen.

Auffällig ist, dass nur 31% der Probanden aus Gruppe 1 ein VELscope® in Ihrer Praxis einsetzen wollen. Der Anteil der Probanden der Gruppen 2 und 3 liegt diesbezüglich bei 47 % bzw. 53 %.

Im Ablehnungsverhalten zeigt sich über alle Gruppen hinweg ein homogenes Bild mit Werten zwischen 7 % in Gruppe 2 und 18 % in Gruppe 3. Somit lehnt nur ein sehr geringer Teil der Probanden einen Einsatz des VELscopes® definitiv ab.

In den Gruppen 1 und 2 können sich jeweils 54 % bzw. 47 % der Probanden einen VELscope® Einsatz vorstellen. Für 29 % der Probanden aus Gruppe 3 spielt es keine Rolle, ob ein VELscope® als Diagnosemittel vorhanden ist.

Insgesamt sind fast 84 % der Probanden der Gruppe 1, 94 % der Probanden aus Gruppe 2 und 83 % der Probanden aus Gruppe 3 dem VELscope® gegenüber als Diagnosemittel aufgeschlossen, dh., sie können sich einen Einsatz definitiv oder vielleicht vorstellen.

5. Diskussion

5.1. Aktuelle Studien zur Sensitivität und Spezifität des VELscopes®

Bisher wurden nur wenige Studien über das VELscope® als diagnostisches Hilfsmittel in der Frühdiagnostik von Malignomen der Mundhöhle durchgeführt. Die Ergebnisse der bisher publizierten Studien repräsentieren Ergebnisse der Sensitivität und Spezifität des VELscopes® die auf Untersuchungen von einem [Poh et al.; 2006, Lane et al. 2006, Mehrotra et al.; 2010, Scheer et al; 2011, Rana et al.; 2012] oder maximal zwei erfahrenen klinischen Diagnostikern [Awan et al.; 2011, Farah et al.; 2011] zurückgehen.

In den Studien von McNamara K. et al. (2012) und Marzouki H. et al. (2012) erfolgte die Ermittlung der Sensitivität und Spezifität des VELscopes® durch die Befundbewertung mehrerer Untersucher, deren genaue Anzahl in den Studien nicht erwähnt wird.

Dagegen fand in der vorliegenden Studie die Ermittlung der Sensitivität und Spezifität des VELscopes® auf Grundlage des Bewertungsprofils von 45 Untersuchern unterschiedlichsten Qualifikationsgrades und deren individuellen Bewertungsverhalten statt. Problematisch für die Vergleichbarkeit der bisher publizierten Studien war außerdem, dass es bezüglich der ausgewählten Untersuchergruppen und dem angewendeten Untersuchungsprotokoll z. T. erhebliche Unterschiede im Studiendesign gab.

In der Studie von Poh et al. (2006) wurde ausschließlich nach konventioneller Inspektion der Mundschleimhaut als eindeutig maligne oder eindeutig prämaligne indentifizierte Veränderungen unter VELscope®-Beleuchtung betrachtet und bezüglich ihres Fluoreszenzverhaltens bewertet. Die Größe des durch Poh et al. (2006) untersuchten Kollektivs betrug 102 Patienten. Poh et al. (2006) beschrieben für diese Versuchsanordnung eine Sensitivität des VELscopes® von 97 % bei einer Spezifität von 94 %. In neueren Studien wurde keine vergleichbar parallel hohen Werte für Sensitivität und Spezifität erreicht. [Awan et al.; 2011, Farah et al.; 2011, Mehrotra et al.; 2010, Rana et al.; 2012, Scheer et al; 2011] Auch in der vorliegenden Studie konnten die Ergebnisse von Poh et al. (2006) nicht bestätigt werden. Die Studie von Poh et al. (2006) wies zwar höhere Patientenzahlen als die vorliegende auf, jedoch fehlte eine malignomfreie Kontrollgruppe. Aufgrund dessen, und der fehlenden Verblindung der Befunde, müssen die von Poh et al. (2006) angegebenen Werte für Sensitivität und Spezifität kritisch betrachtet werden.

Ein ähnliches Studiendesign wie bei Poh et al. (2006) findet sich in der Arbeit von Lane et al. (2006). Insgesamt wurden 50 Patienten mittels VELscope® im Rahmen von Tu-

mornachsorgeuntersuchungen untersucht. Eine malignomfreie Vergleichsgruppe wurde nicht in die Studie mit einbezogen. Mit diesem Studiendesign wurde von Lane et al. (2006) eine Sensitivität von 98 % und eine Spezifität von 100 % beim Auffinden eines Rezidives angegeben. Die Höhe der angegebenen Sensitivität in Verbindung mit einer hohen Spezifität muss im Vergleich mit der vorliegenden Studie und anderen, neueren Studien [Awan et al.; 2011, Farah et al.; 2011, Marzouki et al.; 2012, Mehrotra et al.; 2010, Rana et al.; 2012, Scheer et al; 2011] kritisch hinterfragt werden.

Bereits Lopez et al. kritisierten in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 2012 die mangelnde Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Lane et al. (2006) und Poh et al. (2006) mit anderen Studien. Aufgrund einer einseitigen Vorselektion der Probanden bewerteten sie deren Ergebnisse als nicht repräsentativ für die objektive Beurteilung des VELscopes® als unterstützendes Diagnostikum bei unklaren Befunden. Die Ergebnisse dieser Studien zu Sensitivität und Spezifität können daher nicht vergleichend diskutiert werden.

Im Gegensatz zu den Studien von Poh et al. (2006) und Lane et al. (2006) untersuchten MacNamara et al. (2012) nicht nur Hochrisikopatienten, oder solche mit manifestem Karzinom, sondern nutzten das VELscope® im Rahmen einer zahnärztlichen Sprechstunde zur Abklärung von unklaren Mundschleimhautveränderungen bei 130 Patienten.

Dazu wurde die Mundschleimhaut der Patienten zunächst durch mehrere, unterschiedliche Untersucher konventionell untersucht. Danach erfolgte eine Nachuntersuchung der Mundhöhle mittels VELscope® durch denselben Untersucher. Bei Verdacht auf Malignität in der klinischen Untersuchung oder bei Fluoreszenzauslöschung wurde eine Biopsie der verdächtigen Stellen entnommen, und histopathologisch untersucht. Insgesamt wurden 95 "klinisch abnorme" Schleimhautveränderungen festgestellt. Von diesen zeigten 59 eine Fluoreszenzauslöschung. 32 Biopsien wurden aus diesen Stellen entnommen, von denen sich eine als maligne, und eine als prämaligne darstellte. Drei Patienten wurden zusätzlich zur Histologie mykologisch und virologisch untersucht, wobei keine Dysplasien festgestellt wurden. Von 59 Patienten mit Fluoreszenzauslöschung wurden 14 klinisch als sicher benigne eingestuft und ohne Biopsie entlassen. Zehn Patienten entzogen sich den Nachuntersuchungen.

Von den 36 Patienten ohne Fluoreszenzauslöschung wurden 32 ohne Nachuntersuchung entlassen. In zwei Fällen wurde bei klinisch malignitätsverdächtigen Befunden eine Biopsie genommen, von denen eine ein dysplastisches Epithel aufwies. Bei zwei weiteren Patienten wurde klinisch ein malignes Geschehen ausgeschlossen.

McNamara et al. (2012) schlossen aus ihrem Versuchsaufbau, dass das VELscope® keinen Nutzen in der Früherkennung von Malignomen der Mundschleimhaut hat, weil

alle in der Histologie gesicherten malignen oder prämaligen Veränderungen bereits in der konventionellen Untersuchung auffällig waren. Die Untersucher befürchteten zu viele falsch-positive Ergebnisse, und damit indirekt eine geringe Spezifität. Auch falsch-negative Ergebnisse wurden nach ihren Ergebnissen in Zusammenschau mit den Studien von Mehrotra et al., (2010) und Farah et al., (2011) nicht ausgeschlossen. Es wurde daher auch eine mangelnde Sensitivität postuliert. Sensitivität und Spezifität wurden in der Studie von McNamara et al. (2012) jedoch statistisch nicht überprüft. Dies kann darauf zurück zu führen sein, dass insgesamt 27 von 59 Patienten, trotz Fluoreszenzauslöschung, nicht biopsiert wurden oder sich der Nachuntersuchung entzogen, und bei 32 von 36 Patienten, ohne Fluoreszenzauslöschung, aber mit "klinisch abnormen" Schleimhautveränderungen, keine Nachuntersuchungen stattfand. Trotz einer im Vergleich zu Lane et al. (2006) und Poh et al. (2006) vorhandenen "Negativ-Kontrollgruppe", ohne Mundschleimhautkarzinom kann aufgrund dieser methodischen Schwächen die Studie von McNamara et al. (2012) ebenfalls nicht vergleichend diskutiert werden.

Aufgrund ihrer Gemeinsamkeiten im Aufbau mit der vorliegenden Studie mit karzinomfreier Kontrollgruppe, und eindeutiger Angaben zur Anzahl der Untersucher, wurden daher nur die Studien von Mehrotra et al.; (2010), Scheer et al.; (2011), Awan et al.; (2011) und Farah et al.; (2011) zur Diskussion gewählt.

Die Studien von Marzouki et al.; (2012) und Rana et al.; (2012) werden, trotz ähnlichem Aufbau, aufgrund ihrer anderen Kernfragestellung, separat in Punkt 5.2 diskutiert. Mehrotra et al. (2010) untersuchten mit dem VELscope® insgesamt 156 visuell suspektete Mundschleimhautareale bei sonst gesunden Patienten. Anschließend verglichen sie die mit Hilfe des VELscope® getroffenen Beurteilungen mit den Gewebepathologien, welche aus den verdächtigen Arealen entnommen wurden. Die klinische Bewertung der Mundschleimhautveränderung und die anschließenden Untersuchungen mittels VELscope® wurden aus einem Pool von drei Ärzten durchgeführt. Die Ärzte hatten bereits Erfahrung im Umgang mit dem VELscope®, waren jedoch nicht explizit in der Interpretation von VELscope®-Signalen geschult. Es konnte eine Sensitivität von 50 % und eine Spezifität von 38,9 % erreicht werden. Mehrotra et al. (2010) kamen für ihre Studie zu dem Schluss, dass das VELscope® aufgrund seiner geringen diagnostischen Sicherheit nicht hilfreich im Auffinden von Präkanzerosen oder Malignomen sei.

In der Studie von Awan et al. (2011) wurden 126 Patienten mit klinisch suspekten Mundschleimhautveränderungen untersucht. Dabei wurde die Befundung von zwei unabhängigen Untersuchern vorgenommen, die zuvor in der Interpretation der

VELscope® -Signale einheitlich geschult wurden. Zur Validierung der Fluoreszenzbefunde fand ebenfalls eine histologische Kontrolle der Schleimhautbefunde statt. Awan et al. (2011) gaben in ihrer Studie eine Sensitivität von 84 % und eine Spezifität von 15 % an. Die Übereinstimmung der Bewerter in ihrer Befundung bezüglich des Fluoreszenzverhaltens einer suspekten Mundschleimhautveränderung wurde von den Autoren als schlecht eingestuft. Awan et al. (2011) kamen zu dem Schluß, dass sich das VELscope® bei hoher Sensitivität und niedriger Spezifität nur sinnvoll zum Unterscheiden zwischen malignen und benignen Veränderungen in einem bereits vorselektierten Patientenkollektiv einsetzen lässt.

Farah et al. (2011) untersuchten in ihrer prospektiv angelegten Studie 112 Patienten mit suspekten Mundschleimhautveränderungen über einen Zeitraum von sechs Monaten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit bereits bekannten epithelialen Dysplasien oder einem Plattenepithelkarzinom in der Vorgeschichte. Einer klinischen Inspektion der Mundschleimhaut zur Sichtung der verdächtigen Stelle folgte eine VELscope® - und Nativ-Fotodokumentation mit anschließender Biopsie. Die Bewertung der Befunde wurde durch zwei Untersucher mit Erfahrung in der Interpretation von VELscope® -Signalen vorgenommen. Farah et al. (2011) ermittelten eine Sensitivität von 30 % bei einer Spezifität von 63 %. Farah et al. (2011) kamen zu dem Schluss, dass das VELscope® ein nützliches Mittel sei, um zwischen "normaler" und "abnormaler" Mundschleimhaut zu unterscheiden. Sie sahen jedoch keine spezielle Eignung zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen Veränderungen. Sie sprachen sich zwar nicht explizit gegen das VELscope® als unterstützendes Diagnosemittel aus, sahen jedoch die klinische Inspektion mit anschließender Biopsie weiterhin als Goldstandard.

Scheer et al. untersuchten in ihrer 2011 veröffentlichten Studie 64 Patienten mit suspekten Mundschleimhautveränderungen, darunter auch solche mit Plattenepithelkarzinomen in der Vorgeschichte. Die Befundung erfolgte durch einen in der Interpretation von VELscope®-Bildern erfahrenen Untersucher. Scheer et al. (2011). erreichten in ihrer Studie eine Sensitivität von 100 %, bei einer Spezifität von ca. 81 %. Als Schwachpunkt ihrer Studie betrachteten Scheer et al. (2011) die subjektiv geprägte Bewertung des VELscope®-Signals sowie die eingeschränkte Fähigkeit des Gerätes zwischen einer Fluoreszenzauslöschung auf dem Boden einer gutartigen entzündlichen oder einer malignen Mundschleimhautveränderung zu unterscheiden.

Betrachtet man Sensitivität und Spezifität des VELscopes® in den zitierten Studien, fällt die Heterogenität der Ergebnisse auf. Die erreichte Sensitivität schwankte je nach Studie zwischen 30 % [Farah et al.; 2011] und 100 % [Scheer et al.; 2011,], die Spezifi-

tät zwischen 15 % [Awan et al.; 2011] und 80,8 %. [Scheer et al.; 2011] Vergleicht man diese Zahlen mit den arithmetischen Mittelwerten für Sensitivität und Spezifität der drei Untersuchergruppen aus der vorliegenden Studie, sind unsere Ergebnisse vergleichbar mit denen von Awan et al. (2011) (Sensitivität 84 %; Spezifität 15 %), Farah et al. (2011) (Sensitivität 30 %; Spezifität 63 %) und Mehrotra et al. (2010) (Sensitivität 50%; Spezifität 38,9 %). Dabei gab es innerhalb der Untersuchergruppen und der beiden Alben teilweise deutliche Unterschiede in der Spannweite der erreichten Sensitivität und Spezifität.

Beispielsweise erreichte die Gruppe der Studenten den Bestwert im arithmetischen Mittel aller Gruppen mit ca. 84 % Sensitivität in Album 1 und ca. 85 % Sensitivität in Album 2, und lag damit nahe an den durch Awan et al. (2011) beschriebenen Werte. Die Laiengruppe hatte die schlechteste mittlere Sensitivität mit etwa 51 % in Album 1 und ca. 60 % in Album 2 und lag damit näher an den Ergebnissen der Studie von Mehrotra et al. (2010).

Die Werte der erreichten Spezifität in unserer Studie variierte, je nach Album und Untersuchergruppen, zwischen 23 % und 48 %, und lag damit zwischen den Werten von Awan et al. (2011) [Spezifität 15 %] und Farah et al. (2011) [Spezifität 63 %].

Eine hohe Sensitivität (100 %) verbunden mit einer hohen Spezifität (81 %), wie bei Scheer et al. (2011) beschrieben, fand sich beim Betrachten der arithmetischen Mittelwerte für Sensitivität und Spezifität in unserer Studie nicht. Diese Aussage kann in der vorliegenden Studie nicht gehalten werden, wenn die extremen Ausreißer innerhalb der großen Standardabweichungen der Untersuchergruppen mit einbezogen werden.

In der Zusammenschau unserer vorliegenden Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität, und den zitierten Studien von Awan et al. (2011), Farah et al. (2011), Mehrotra et al. (2010) und Scheer et al. (2011), kommt man zu dem Schluss, dass es sich bei der Bewertung des Fluoreszenzverhaltens um ein sehr untersucherabhängiges Diagnoseverfahren handelt.

Dabei sollte erwähnt werden, dass die Untersucher sowohl in unserer Studie als auch in Studien von Farah et al. (2011), Mehrotra et al. (2010) und Scheer et al. (2011) keine einheitliche Schulung in der Interpretation von VELscope® -Befunden besaßen. Somit bleibt die Frage offen, ob Sensitivität und Spezifität in einem besser und einheitlich geschulten Untersucherkollektiv nicht höher und die Standardabweichungen daher kleiner wären.

Des Weiteren ist hervorzuheben, dass in der vorliegenden Studie lediglich fünf Patienten mit positiven Befunden durch die Untersuchergruppen bewertet werden konnten. Im

Gegensatz dazu standen 31 negative, d. h. malignomfreie Befunde, so dass es aufgrund dieses Ungleichgewichts zwischen den beiden Gruppen zu einem Bias in der Statistik kommt. Dies ist jedoch dem explorativem und prospektiven Charakter der Studie geschuldet. Darüber hinaus zielt die Fragestellung der vorliegenden Studie auf mögliche, VELscope® -Untersuchungen verfälschenden, Faktoren ab. Hierbei dienen die gemessenen Werte für Sensitivität und Spezifität als statistisches Instrument dazu, den Einfluss der Faktoren "medizinische Vorbildung" und den "klinische Präsentationsformen" von VELscope® -Befunden auf das Bewerterverhalten zu beschreiben.

Um validere Daten bzgl. Sensitivität und Spezifität zu erhalten, sollte in weiteren Studien auf eine gleiche Gruppengröße für positive und negative Merkmalsträger geachtet und klinisch gesunde Patienten in das Kollektiv der negativen Befunde aufgenommen werden.

In den bisher durchgeführten Studien wurden außerdem nur ein oder zwei Untersucher zur Bewertung der VELscope®-Befunde eingesetzt. Im Sinne der Signalentdeckungstheorie ist aber mit einem individuell schwankenden Bewerterverhalten zu rechnen. Beim Betrachten von Studienergebnissen bezüglich Sensitivität und Spezifität mit nur einem oder zwei Untersuchern handelt es sich demzufolge um "Schnappschüsse" individueller Bewertungsstrategien. Daher erscheint der Vergleich unserer Mittelwerte aus größeren Probandengruppen mit den Ergebnissen eines Einzelnen wenig zielführend.

Bereits Balevi (2007) stellte in einer Metaanalyse die Frage, inwieweit überhaupt von einer „Interobserverreliabilität“ bei der Interpretation von VELscope®-Befunden gesprochen werden kann. Durch die großen Standardabweichungen für die Sensitivität und Spezifität in unsere Studie über alle Gruppen und Alben hinweg, kommen wir für unser Studiendesign zu dem Schluss, dass es sich bei einer VELscope®-Untersuchung, um ein sehr subjektiv geprägtes Diagnoseverfahren mit großen individuellen Schwankungen, unabhängig von der medizinischen Vorbildung des Untersuchers handelt. Es ist von einer niedrigen Messungskonstanz und geringer „Interobserverreliabilität“ auszugehen. Eine zuverlässige Angabe über die Sensitivität und Spezifität des VELscopes® ist ohne weitere Studien mit systematischer Auswertung des Bewerterverhaltens unter Berücksichtigung der Erkenntnisse der Signalentdeckungstheorie nicht zielführend. Als Ergebnis der Betrachtung der Mittelwerte für Sensitivität und Spezifität unserer Studie, und im Vergleich zu den Ergebnissen von Awan et al. (2011), Mehrotra et al. (2010) und Scheer et al. (2011), lässt sich lediglich ein Trend dahin gehend feststellen, dass VELscope® Messungen über eine höhere Sensitivität als Spezifität verfügen. Um die Qualität der gemessenen Mittelwerte für die Sensitivität und Spezifität des VELscopes®

bezüglich ihrer Bedeutung für die Praxis einordnen zu können, erscheint es sinnvoll, diese Werte im Vergleich zu der Sensitivität und Spezifität einer konventionellen Untersuchung ohne VELscope®-Unterstützung zu betrachten. Dazu werden im Folgenden die Studien von Marzouki et al. (2012) und Rana et al. (2012) in Zusammenschau mit unseren, und den Ergebnissen von Metaanalysen über die Qualität der konventionellen Inspektion von Moles et al. (2002) und Downer et al. (2004) diskutiert.

5.2 Sensitivität und Spezifität von VELscope® -Messungen im Vergleich zu einer konventionellen Inspektion der Mundhöhle

Moles et al. (2002) und Downer et al. (2004) berichten in ihren Metaanalysen über eine Sensitivität der konventionellen Inspektion der Mundhöhle auf Präkanzerosen oder maligne Veränderungen von 60 % - 95 % und einer Spezifität von 81 % -94 %. Als unterstützendes Diagnostikum in der Praxis muss das VELscope® diese Werte übertreffen, um einen diagnostischen Vorteil bieten zu können.

Studien, die sich dieser Fragestellung widmen, wurden von Marzouki et al. (2012) und Rana et al. (2012) durchgeführt.

Marzouki et al. untersuchten in ihrer 2012 veröffentlichten Studie 85 Patienten. Diese wurden im Rahmen der Kontrolle, bei zuvor vom Hausarzt beschriebenen Mundschleimhautveränderungen oder wegen eines erhöhten Risikoprofils (starker Nikotin- und/oder Alkoholabusus) untersucht. Dabei wurde die Mundhöhle von einem Assistenten voruntersucht und suspekte Veränderungen auf einem Protokollbogen vermerkt. Im folgenden Schritt erfolgte eine erneute Untersuchung der Mundhöhle mit VELscope® -Unterstützung durch einen Facharzt für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Fluoreszenzauslösungen wurden durch diesen auf einem separaten Bogen erfasst. Insgesamt wurden schließlich 33 Biopsien entnommen und histologisch untersucht. Anhand der vorhergehenden Untersuchungen wurden drei Gruppen gebildet:

Gruppe 1: nur bei normaler Inspektion suspekte Veränderung

Gruppe 2: nur unter VELscope®-Ausleuchtung suspekte Veränderung

Gruppe 3: in beiden Verfahren suspekte Veränderungen

Marzouki et al. (2012) berechneten nach Erhalt der histopathologischen Befunde die Sensitivität und Spezifität für die Gruppen 1 und 2. Für die konventionelle Inspektion wurden eine Sensitivität von 61,5 % und eine Spezifität von 87,5 % erreicht.

Mit VELscope®-Unterstützung konnte die Sensitivität auf 92 % angehoben werden, die Spezifität sank jedoch auf 77% ab. Alle in der konventionellen Inspektion auffälligen Befunde wiesen auch unter VELscope®-Beleuchtung eine Fluoreszenzauslöschung auf. Fünf in der Histologie dysplastische Läsionen waren dagegen nur mit VELscope® Unterstützung nachweisbar.

Marzouki et al. (2012) schlossen daraus, dass das VELscope® bei Hochrisikopatienten ein hilfreiches unterstützendes Diagnostikum sei.

Rana et al. verglichen in ihrer 2012 veröffentlichten Studie die Sensitivität und Spezifität einer konventionellen Mundschleimhautinspektion bei 289 klinisch gesunden Patienten in Kombination mit einer VELscope®-Untersuchung. Sie untersuchten dazu 166 Patienten konventionell und 123 zusätzlich zur konventionellen Inspektion mittels VELscope®. Es zeigte sich, dass sich die Sensitivität durch den Einsatz des VELscopes® zwar von 17 % auf 100 % steigern ließ, jedoch die Spezifität von 97 % auf 74 % abfiel, und somit keinen klaren Vorteil, sondern eher eine diagnostische Verunsicherung mit sich bringt. Trotzdem sahen auch sie das VELscope® als hilfreiches diagnostisches Hilfsmittel beim Auffinden von Frühstufen des oralen Plattenepithelkarzinoms.

Die Ergebnisse von Marzouki et al. (2012) und Rana et al. (2012) bezüglich Sensitivität und Spezifität einer Untersuchung mit und ohne VELscope® -Unterstützung ließen sich nur begrenzt in Zusammenhang mit unseren Ergebnissen vergleichen, da eine konventionelle Untersuchung von Nativbefunden ohne VELscope® -Beleuchtung in unserem Versuchsaufbau nicht vorgesehen war. Die in der Studie von Rana et al. (2012) beschriebene Sensitivität der konventionellen Untersuchung von nur 17 % ist im Vergleich zu den von Moles et al. (2002) und Downer et al. (2004) beschriebenen Werten zwischen 60 - 95 % als niedrig zu betrachten. Dies lässt sich dadurch erklären, dass Rana et al. (2012) in ihrer Studie eine nur relativ kleine Patientenpopulation betrachteten. Bei den Studien von Moles et al. (2002) und Downer et al. (2004) handelte es sich dagegen um Metaanalysen mit erheblich größeren Patientenkollektiven. Es ist daher davon auszugehen, dass es sich bei der von Rana et al. (2012) ermittelten Sensitivität der konventionellen Inspektion der Mundhöhle um einen verzerrten Wert handelte. Die von Marzouki et al. (2012) angegebene Sensitivität von 61,5 % der konventionellen Untersuchung in seinem Patientenkollektiv lag innerhalb der von Moles et al. (2002) und Downer et al. (2004) angegebenen Werte, was auf einen eventuell geringeren Untersucherbias und ein eher dem "Durchschnitt" entsprechendes Patientenkollektiv schließen lässt.

Nimmt man die Sensitivität der konventionellen Untersuchung von Marzouki et al. (2012), Moles et al. (2002) und Downer et al. (2004) als Grundlage, wurde die durchschnittliche Sensitivität einer konventionellen Untersuchung von 60 % - 95 % in unserer Studie in allen Gruppen, unabhängig von der Präsentationsform der Bilder, erreicht. In der Gruppe der Ärzte lag sie bei 80 % in Album 1 und 75% in Album 2, in der Gruppe der Studenten bei 84 % in Album 1 und 85 % in Album 2, bei den medizinischen Laien bei noch 59,6 % in Album 1 und 51% in Album 2. Eine Sensitivität von 92 % wie bei Marzouki et al. (2012) oder sogar 100 % wie bei Rana et al. (2012) wurde mit VELscope® -Unterstützung im Mittel in unserer Studie dagegen nicht erreicht, sondern fand sich lediglich als Ausreißer innerhalb der Standardabweichung.

Für die Spezifität ergab sich ein gänzlich anderes Bild. Sowohl bei Rana et al. (2012) als auch bei Marzouki et al. (2012) sank die Spezifität bei der VELscope®-Untersuchung im Gegensatz zur konventionellen Untersuchung von 97 % auf 77 %, bei Rana et al. (2012) bzw. 87,5 % auf 77 % bei Marzouki et al. (2012). Selbst diese Werte wurden in der vorliegenden Studie nicht erreicht. Die höchste Spezifität erreichte die Laiengruppe mit 48 % beim Betrachten der reinen VELscope®-Befunde, die niedrigste die Studentengruppe mit knapp 23 %, ebenfalls beim Betrachten der VELscope®-Befunde ohne Nativbild. Legt man nun die Spezifität einer konventionellen Untersuchung von 81 - 94 % zu Grunde [Moles et al.; 2002, Downer et al.; 2004] und betrachtet zugleich das Absinken der Spezifität bei Einsatz des VELscopes® in den Studien von Rana et al. (2012) als auch bei Marzouki et al. (2012) unterhalb dieses Werts und die durchweg niedrige Spezifität in unserer Studie, so kann von keinem Vorteil des VELscopes® bezüglich einer verbesserten Spezifität der Diagnose gegenüber einer konventionellen Untersuchung ausgegangen werden.

Die von Marzouki et al. (2012) und Rana et al. (2012) aufgestellte These, dass das VELscope® einer konventionellen Inspektion überlegen sei, kann in dieser Studie unter Einbeziehung der Ergebnisse von Moles et al. (2002) und Downer et al. (2004), nicht gehalten werden. Allerdings handelt es sich dabei um Metaanalysen zweier Autoren, welche vorwiegend Quellen mit unterschiedlich qualifizierten Untersuchern in ihre Analyse einbezogen.

In Bezug auf die durch Rana et al. (2012) beschriebene geringe Sensitivität stellt sich die Frage, inwiefern sich die Ergebnisse von Moles et al. (2002) und Downer et al. (2004) auf die Diagnosesicherheit der konventionellen Untersuchung der Mundschleimhaut im deutschen Gesundheitswesen (z.B.: Leitlinienkonforme Untersuchung durch Facharzt oder Assistenzarzt) übertragen lassen. Dazu wäre das Anfertigen einer aktuellen Me-

taanalyse über die in deutschen Kliniken erreichte Sensitivität und Spezifität der konventionellen Inspektion der Mundhöhle erforderlich, um eine objektive Einschätzung über den Nutzen des VELscopes® gegenüber einer konventionellen Untersuchung in der klinischen Anwendung in Deutschland treffen zu können.

Durch eine geringe Spezifität besteht die Gefahr der „Fehlinterpretation“ von in-vivo harmlosen Mundschleimhautveränderungen und einer dadurch indirekt gesteigerten Morbidität durch fehlindizierte Weiterbehandlung. Dies wurde sowohl von Awan et al. (2011), als auch von Mehrotra et al. (2010) bereits als großer Nachteil des VELscopes® angesehen und konnte auch in unserer Studie bestätigt werden. Für unsere Studie kommen wir nach Sichtung der Metaanalysen zur konventionellen Mundschleimhautinspektionen von Moles et al. (2002) und Downer et al. (2004) im Vergleich mit unseren Ergebnissen sowie denen von Marzouki et al. (2012) und Rana et al. (2012) zu dem Schluss, dass die VELscope®-Untersuchung keinen eindeutigen diagnostischen Vorteil gegenüber der konventionellen Inspektion bietet.

Zusammenfassend kann postuliert werden, daß das VELscope® eine vergleichbare oder leicht höhere Sensitivität, bei niedrigerer Spezifität im Vergleich zur konventionellen Mundschleimhautuntersuchung besitzt. Dies würde auch den in 5.1. festgestellten Trend einer hohen Sensitivität bei geringer Spezifität von VELscope®-Messungen bestätigen.

5.3 Effekt des Nativbefundes auf die Bewertung des VELscope® -Signals

Die zentrale Problemstellung der vorliegenden Studie war die Frage, wie das Voranstellen eines Nativbildes in Verbindung mit einem VELscope®-Bild die Untersucher in ihrem Urteil zum Fluoreszenzverhalten in Abhängigkeit vom klinischen Erfahrungsgrad der Gruppenmitglieder beeinflusst. Es wurde angenommen, dass die Gruppe mit den klinisch erfahrensten Untersuchern bei "vorab Präsentation" eines Nativbildes gegenüber weniger erfahrenen Untersuchergruppen bessere Werte für Sensitivität und Spezifität erreicht.

Wir erwarteten die höchste Sensitivität und Spezifität in der Gruppe der Ärzte, gefolgt von der Studentengruppe. Für die Laiengruppe wurde von einer niedrigeren Sensitivität und Spezifität ohne nachweisbaren Effekt durch Voranstellen eines Nativbildes ausgegangen. In dieser Gruppe erwarteten wir, aufgrund der fehlenden klinischen Erfahrung, eine im Vergleich zur Ärzte- und Studentengruppe, niedrigere Sensitivität und Spezifität.

Für die Sensitivität konnte diese Thesen nur teilweise belegt werden. Zwar erreichten die Gruppen der Ärzte und Studenten im arithmetischen Mittel eine höhere Sensitivität als die Laien, jedoch kam es sowohl in der Laien- als auch in der Ärztegruppe zu einem Absinken der mittleren Sensitivität um etwa 8 % bei vorab Präsentation eines Nativbildes. Tendenziell schnitt die Gruppe der Ärzte für Album 1 und 2 sogar schlechter, als die Studentengruppe ab. Die Studentengruppe konnte ihre Werte für die Interpretation beider Alben in etwa gleich halten.

Dies führt zu dem Schluss, dass das parallele Betrachten eines Befundes unter Nativ- und VELscope®-Licht zu einem Sensitivitätsverlust der Untersuchungsmethode bei ärztlichen Untersuchern führt. Unsere These, dass medizinisch vorgebildete Kollektive einen Vorteil von der vorab Präsentation eines Nativbildes haben, konnte nicht bestätigt werden. Eine Überlegenheit medizinisch vorgebildeter Gruppen hinsichtlich der Sensitivität konnte nicht signifikant nachgewiesen werden, jedoch ist ein klarer Trend zu Gunsten der Ärzte- und Studentengruppe zu beobachten, wobei die Ärztegruppe gegenüber der Studentengruppe nicht überlegen war.

Eine Anwendung des VELscopes® als Screeninginstrument in den Händen von klinisch unerfahrenen Untersuchern sollte wegen der in dieser Untersuchergruppe ermittelten niedrigen Sensitivität kritisch hinterfragt werden. Erstaunlich ist, dass weder Ärzte noch Medizinstudenten von einer vorab Demonstration eines Nativbildes profitieren konnten. Das Nativbild wirkte sich bei Ärzten und Laien sogar eher negativ auf die Sensitivität der VELscope®-Untersuchung aus (Siehe Kap. 4.1).

In Bezug auf die Spezifität gelangten wir zu einem überraschenden Ergebnis. Entgegen unserer These, dass bei der Spezifität die Laiengruppe den klinisch erfahrenen Untersuchern unterlegen sei, zeigte sich eine deutliche und zum Teil auch signifikante Überlegenheit. Zwar lag die Spezifität der Laiengruppe mit Werten von maximal 49 % unterhalb eines akzeptablen Niveaus, jedoch um 15 - 20 % höher als in den Vergleichsgruppen der Ärzte und Studenten. Im Gegensatz zur Sensitivität veränderten sich die Werte bei vorab Präsentation eines Nativbildes in allen Gruppen um nur etwa 2 %, und lagen damit im Rahmen zufälliger Messungenauigkeiten. Es konnte gruppenunabhängig kein Vorteil durch die vorab Präsentation eines Nativbildes nachgewiesen werden.

Auf den ersten Blick scheint eine medizinische Vorbildung, die Spezifität des VELscopes® negativ zu beeinflussen. Wir erklären uns diesen Effekt aber durch eine überhöhte Erwartungshaltung der medizinisch vorgebildeten Probanden gegenüber positiven Befunden. Diese liegt am Anspruch der medizinisch vorgebildeten Gruppen, mög-

lichst wenige Patienten mit positiven Befunden zu übersehen, was auch die im Vergleich zu Laiengruppe höhere Sensitivität erklärt.

Diese psychologische Komponente, bei der Bewertung einer VELscope®-Fluoreszenz ist bei medizinisch vorgebildeten Gruppen nicht zu unterschätzen. Die bereits in der Einleitung im Zusammenhang mit der Signalentdeckungstheorie genannte „individuelle Vorstimulation“ scheint bei medizinisch vorgebildeten Gruppen sehr hoch zu sein, was tendenziell zu häufigen „falsch-positiven Befunden“ führt. Der Trend zu einer hohen Sensitivität in Verbindung mit einer geringen Spezifität bei VELscope®-Untersuchung durch medizinisches Fachpersonal wurde schon in den in Kapitel 5.1 und 5.2 ausgewerteten Studien beobachtet. Für den Patienten kann dies in der Konsequenz zu einer Falsch- oder Überbehandlung führen, was den Sinn einer VELscope®-Untersuchung in der Tumorfrühdagnostik in Frage stellt.

In der vorliegenden Studie beeinflusste das Voranstellen eines Nativbefundes vor einen VELscope® -Befund die Spezifität negativ. Unterstützende Effekte, durch zusätzliche Bildinformationen eines Nativbildes, waren nicht zu beobachten. Demzufolge sollte in der Praxis zunächst nur das VELscope®-Bild beurteilt werden. Unter Berücksichtigung unserer Ergebnisse, empfiehlt es sich, bei Anwendung des VELscopes®, die fotografisch dokumentierte Läsion unter VELscope® -Licht von einem nicht in die klinische Inspektion einbezogenen Untersucher auf ihr Fluoreszenzverhalten hin bewerten zu lassen.

5.4 Zur Befundung abgelehnte Befunde

Ein weiterer Unterschied unseres VELscope® -Studienaufbaus zu den bisher durchgeführten Untersuchungen war die Möglichkeit, dass unsere Probanden eine Befundung der Beispielbilder ablehnen konnten. In der Praxis würde dies einem Abbruch der VELscope® -Untersuchung mit anschließender konventioneller Diagnostik entsprechen.

In unserer Studie betrachteten wir die Anzahl der abgelehnten Befunde für positive und negative Befunde gesondert.

Als Ausgangsthese gingen wir davon aus, dass in den medizinisch vorgebildeten Gruppen aufgrund ihrer Erfahrung in der Bewertung von Bildsignalen (Röntgen-, CT-, MRT- und Ultraschallbefunden) nur ein geringerer Prozentsatz an positiven und negativen Befunden abgelehnt wird. Außerdem nahmen wir an, dass ein Voranstellen des Nativ-

bildes für medizinisch vorgebildete Probanden unterstützende Funktion in der Einordnung des Fluoreszenzverhaltens hätte und somit weniger Befunde in Album 2 abgelehnt würden.

Für die Laiengruppe erwarteten wir eine hohe Ablehnungsquote, insbesondere nach visueller Vorstimulation durch ein Nativbild. Zum einen, weil die Probanden in ihrer Alltagssituation nicht mit Bildbefundungen konfrontiert waren. Zum anderen weil eine zusätzliche visuelle Präsentation des Nativbildes sie in ihrer Entscheidung hätte verunsichern können.

Für die zur Bewertung abgelehnten positiven Befunde konnten diese Thesen nicht bestätigt werden.

Über alle Gruppen hinweg war hier die Ablehnungsquote im arithmetischen Mittel annähernd gleich. Entgegen unserer Vermutungen wurden sogar geringfügig mehr Befunde durch die Gruppe der Ärzte und Studenten abgelehnt, als durch die der Laien. Ein unterstützender Effekt im Sinne einer verminderten Ablehnungsquote nach visueller Vorstimulation in der Ärzte- oder Studentengruppe konnte nicht ermittelt werden. In der Gruppe der Studenten hatte die Präsentation des Nativbildes eine höhere Ablehnung zu Folge. In dieser Gruppe wurden 9 % mehr Befunde nach visueller Vorstimulation nicht bewertet.

Bei der Bewertung der negativen Befunde konnte unsere Anfangsthese in Hinblick auf das Ablehnungsverhaltens ebenfalls nicht bestätigt werden. Hier stellte sich das Bild sogar homogener dar. Alle Gruppen lehnten einen gleichen Prozentsatz (ca. 10 - 14 %) an Befundbildern, unabhängig von der visuellen Vorstimulation, zur Interpretation ab. Die Überlegenheit einer Untersuchergruppe konnte nicht gezeigt werden.

Ein sinnvoller Einsatz des VELscopes® in der täglichen Praxis, muss in Anbetracht dieser Ergebnisse, kritisch gesehen werden. Im Schnitt wurde jeder neunte negative Befund und etwa jeder fünfte positive Befund zur Befundung abgelehnt. Dies ist insofern bedenklich, da in unserer Studie eine recht hohe Sensitivität des VELscopes® nachgewiesen werden konnte, so dass gerade ein Einsatz bei fraglich positiven Befunden oder zur Verlaufskontrolle am ehesten denkbar wäre. Die Ablehnungsquote von ca. 20 % für positive Befunde war als hoch, und mit 10 - 14 % für negative Befunde als mäßig einzustufen.

Die Ablehnungsquote war dabei nicht erfahrungsabhängig, sondern scheint von anderen Faktoren abhängig zu sein. Besonders häufig war eine schlechte Bildqualität der Grund für das Ablehnen einer Befundung. Im Vorfeld fand zwar eine qualitätsorientierte Bildauswahl durch die Studienleitung statt, jedoch scheint die "gewählte Qualität" nicht aus-

zureichen, um eine durchweg hohe Bereitschaft zur Bewertung der Befunde zu sichern. Um diese zu erhöhen, sollten durch weitere Studien einheitliche Protokolle zur Aufnahmequalität erstellt werden und eine Vereinfachung der Aufnahmetechnik von Seiten des Herstellers erfolgen. Ziel dieser Bemühungen wäre es, standardisierte Bildaufnahmen, ähnlich derer in der Ultraschalldiagnostik oder dermatologischen Auflichtmikroskopie, zu ermöglichen, die untersucherunabhängig nach einheitlichen Kriterien bewertet werden können.

5.5 Eindeutig empfundene Befunde

Ein weiteres Ziel unserer Studie war es herauszufinden, inwieweit die Bewerter ihren eigenen Diagnosen vertrauen. Es wurden positive und negative Befunde gesondert betrachtet.

Wir erwarteten, dass Ärzte und Studenten häufiger Befunde als "eindeutig" einstufen würden, als Laien. Durch eine größere Erfahrung in der Beurteilung von Mundschleimhautveränderungen wurde von einem positiven Effekt durch visuelle Vorstimulation mit Nativbildern auf die Eindeutigkeit und Befundungssicherheit in den Gruppen der Ärzte und Studenten ausgegangen.

Für die Gruppe der Ärzte konnte diese Annahme für positive Befunde bestätigt werden. Durch Voranstellen des Nativbildes wurden 21% mehr Befunde als eindeutig empfunden, als durch alleinige Präsentation des VELscope® -Bildes. So fand die Gruppe der Ärzte ohne Nativbild im Mittel nur etwa 46% der positiven Befunde eindeutig, mit Nativbild hingegen 67%, was einer Steigerung von 21% im Mittel entsprach. In den anderen Gruppen fiel dieser Effekt deutlich geringer aus, und lag in seiner Ausprägung innerhalb zu erwartender statistischer Schwankungen, so dass kein Trend für einen positiven Effekt des Nativbildes auf das Eindeutigkeitsempfinden ersichtlich war. Die höchste Rate an eindeutig empfundenen Befunden wies die Gruppe der Laien auf. Hier wurden Werte zwischen 59% für Album 1 und 63% für Album 2 erreicht. Die annähernd gleichen Werte verdeutlichen, wie wenig die Laiengruppe von einer vorab Präsentation des Nativbildes subjektiv profitieren konnte. Zum anderen jedoch lässt dieses Phänomen die Vermutung zu, dass sich Laien auch am wenigsten durch einen Nativbefund von ihrer Bewertungsstrategie ablenken ließen. Auf die Signalentdeckungstheorie übertragen kann so auf eine relativ konstante innere Vorstimulation beim Bewerten in dieser Gruppe geschlossen werden. Dies machte sie im Vergleich zu der Ärzte- und Medizin-

studentengruppe weniger anfällig gegenüber Fehlern bei der Interpretation eines Fluoreszenzsignals, welche durch eine erhöhte Erwartungshaltung gegenüber positiven Befunden bei vorab Präsentation eines nativen Befundes entstehen können.

Wertet man den Anteil der eindeutig empfundenen Befunde als Indiz für das Vertrauen der Probanden in die Diagnose, so spiegelte dies eine durchweg hohe Unsicherheit wieder. Die Durchschnittswerte für als eindeutig empfundene positive Befunde lagen zwischen 45% und 67%, was bedeutet dass etwa jeder zweite bis dritte Befund nicht eindeutig empfunden, und somit zwar richtig, aber unsicher beurteilt wurde.

Bei den als eindeutig empfundenen negativen Befunden zeigte sich ein ähnliches Bild. Jedoch konnte hier in keiner Gruppe ein positiver Effekt durch das Voranstellen eines Nativbildes gezeigt werden. Es wurden mit 60% und 68% ähnliche Werte wie für die positiven Befunde erreicht. Ein besseres Abschneiden der klinischen erfahrenen Gruppen 1 und 2 konnte nicht nachgewiesen werden.

Unabhängig von der klinischen Erfahrung der Untersucher existierte eine hohe Unsicherheit bei der Interpretation des VELscope® -Signals. Außer in der Gruppe der von Ärzten bewerteten positiven Befunde konnte kein Effekt im Sinne eines häufigeren "Eindeutig- Empfindens" durch das Voranstellen des Nativbildes gezeigt werden. Die Gruppe der Ärzte schien bei positiven Befunden von ihrer langjährigen Erfahrung in der Bewertung von suspekten Mundschleimhautveränderungen zu profitieren, und konnte somit subjektiv „sicherer“ positive Befunde in Verbindung mit einem Fluoreszenzsignal bewerten.

Insbesondere die Betrachtung unserer Ergebnisse im Kontext mit der tatsächlich erreichten Sensitivität und Spezifität innerhalb der unterschiedlichen Gruppen zeigt, dass ein geringes Vertrauen, welches die Probanden in ihre Befundung hatten, durchaus ein messbares Korrelat in einer niedrigen Sensitivität und Spezifität zeigte. Auch die in Kapitel 5.4 ermittelte durchweg hohe Ablehnungsquote an Befunden kann in Zusammenhang mit der geringen Anzahl der als eindeutig empfundenen Fluoreszenzsignale als Zeichen für ein geringes Vertrauen der Probanden in das VELscope® als Diagnostikum interpretiert werden. Wie für die Sensitivität und Spezifität, ist auch für die Befundungssicherheit hervorzuheben, dass es innerhalb der Gruppen starke individuelle Unterschiede in der Befundungssicherheit gab, was sich in großen Standardabweichungen innerhalb der Gruppen und Alben zeigte.

Allerdings ist es wie in Kapitel 5.4 fraglich, ob die erreichten geringen Akzeptanzwerte der Ausdruck einer hohen Unsicherheit der Untersucher in der Bewertung des Fluoreszenzsignals oder vielmehr einer mangelnden Bildqualität geschuldet waren.

5.6 Abschließende Bewertung des VELscopes® durch die Probanden

Die abschließende Beurteilung des VELscopes® durch die Bewerter lieferte Einsicht in die subjektiv empfundene Qualität des VELscopes® als unterstützendes Diagnostikum. In der Gruppe der Ärzte fanden fast 70 % der Probanden das VELscope® „hilfreich“, obwohl in dieser Gruppe nur etwa jeder zweite positive und nur etwa jeder dritte negative Befund als eindeutig empfunden wurden. Allerdings sahen in dieser Gruppe auch etwa 30 % der Probanden keinen Vorteil in der Nutzung des VELscopes®. Extreme Bewertungsoptionen wurden innerhalb der Ärztesgruppe nicht gewählt. Um eine genauere Aussage über die Haltung der Gruppe gegenüber dem VELscope® als unterstützendes Diagnostikum machen zu können, war das Hinzuziehen der Frage nach einem möglichen Einsatz in der täglichen Praxis der Probanden sinnvoll. Hier wird die eher kritische Sicht dieser Gruppe auf den sinnvollen Einsatz des VELscopes® deutlich. Nur etwa 31 % der Ärzte würden das VELscope® in ihrer Praxis einsetzen. Etwa 54 % konnten sich den Einsatz nur eventuell vorstellen und etwa 15 % lehnten den Einsatz ab. Weil die Gruppe der Ärzte als potentielle Kunden die Zielgruppe für den Einsatz des VELscopes® ist, zeigte sich durch die oben genannten Zahlen, dass dem VELscope® als Diagnostikum kein wesentlicher klinischer Vorteil beigemessen wurde.

In der Gruppe der Studenten und Laien konnte kein klarer Trend ausgemacht werden. Sowohl in der Gruppe der Studenten, als auch in der Laiengruppe, empfanden mit 13 %, bzw. 12 % ein etwa gleich hoher Anteil der Probanden das VELscope® als „sehr hilfreich“, 60 %, bzw. 59 % als „hilfreich“, und 7 %, bzw. 12 % als nicht hilfreich. Im Bereich der positiven und neutralen Beurteilung lagen damit beide Gruppen in etwa im Bereich der Ärzte. Im Gegensatz zur Ärztesgruppe wurden auch die Extreme „sehr hilfreich“ und „nicht hilfreich“ gewählt. Auch hier kam keine Überzeugung hinsichtlich des Nutzens zum Ausdruck.

Interessant war der Vergleich im Bereich der Akzeptanz. Hier war innerhalb der Gruppen von Ärzten zu Laien ein aufsteigender Trend ersichtlich. Wollten innerhalb der Ärztesgruppe nur 31 % das VELscope® definitiv in ihrer Praxis einsetzen, waren es in der Studentengruppe ca. 47 %. Innerhalb der Laiengruppe würden sich, analog zur Frage nach einem Einsatz in der Praxis, etwa 53 % der Probanden eher in einer Praxis mit VELscope® behandeln lassen.

Dagegen gab es im Ablehnungsverhalten zwischen den Gruppen keine Unterschiede. Etwa 15 % in der Ärztgruppe, 7 % in der Studentengruppe, und 18 % der Laiengruppe lehnten eine Diagnosestellung mit VELscope® definitiv ab. Neutrale Bewertungsoptionen des VELscopes® bezüglich einer möglichen Verwendung wurden am häufigsten von der Ärztgruppe (54 %) gefolgt von der Studentengruppe (47 %) und am seltensten von der Laiengruppe gewählt.

Zusammenfassend schienen die medizinisch vorgebildeten Gruppen gegenüber den Laien das VELscope® bezüglich seiner Qualität als Diagnosemittel eher zurückhaltend zu betrachten. Dies lässt sich wiederum mit dem Anspruch dieser Gruppe erklären, möglichst wenige Fehler in ihrer Diagnosestellung zu zulassen.

Die Laiengruppe war dem VELscope® als Diagnosemittel gegenüber eher aufgeschlossen. Dies lässt sich mit der Position des Laien als Patient mit dem Wunsch nach einer vermeintlich sicheren Diagnostik erklären.

Die bei der abschließenden Bewertung des VELscopes® herangezogenen Daten sind dabei als rein deskriptiv bezüglich des psychologischen Effekts des "Hilfsmittels VELscope®" in Verbindung mit oder ohne einen Nativbefund zu werten, weil den Bewertern die tatsächlichen Befunde nicht eröffnet wurden. Als Analyse zu Marktforschungszwecken sind die oben genannten Ergebnisse daher nicht verwendbar.

5.7 Zusammenfassung

Eine klinische Diagnose mittels VELscope® ist ein stark untersucherabhängiges Verfahren. Dies zeigen die in der vorliegenden Studie enormen Standardabweichungen in den Parametern "Sensitivität" und "Spezifität", "Effekt des Nativbefundes", "Zur Befundung abgelehnte Befunde" und "Eindeutig empfundene Befunde".

Die in unsere Studie im Sinne der Signalentdeckungstheorie eingebrachten Variablen "medizinische Vorbildung" und "Präsentationsform der Befunde" scheinen einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf die subjektive Bewertung der VELscope® -Signale zu haben, wobei es sich bis auf eine signifikante Abweichungen im Bereich der Spezifität lediglich um statistische Trends handelt.

Generell ist die Sensitivität des VELscopes® in der vorliegenden Untersuchung als hoch einzustufen. Es ist ein Trend dahingehend zu verzeichnen, dass medizinisch erfahrene Personengruppen eine höhere Sensitivität erreichen als Laien. Gleichzeitig ist in unserer Studie eine nur geringe Spezifität nachweisbar. Die scheinbare Überlegenheit

der Laiengruppe in diesem Bereich kann dabei auf den Anspruch medizinisch vorgebildeter Gruppen zurückzuführen zu sein, möglichst wenige positive Befunde zu übersehen. Dies erklärt auch deren besseres Abschneiden bezüglich der Sensitivität und bestätigt, im Sinne der Signalentdeckungstheorie, die Abhängigkeit der Diagnosequalität von psychologischen Faktoren der Untersucher.

Das Voranstellen eines Nativbildes beeinflusst die Sensitivität bei Ärzten und Laien leicht negativ und zeigt bezüglich der Spezifität über alle Gruppen hinweg fast keinen Effekt. Eine Trennung der Inspektion der Mundhöhle mit einer anschließenden VELscope® Untersuchung und das Bewerten des Fluoreszenzsignals durch einen anderen Untersucher mit anschließender gemeinsamer Diagnosestellung im „Vier-Augen“-Prinzip erscheint daher eine sinnvolle Option.

Im Vergleich zur konventionellen Inspektion der Mundschleimhaut konnte in Zusammenschau mit anderen Studien [Downer et al.; 2004, Marzouki et al.; 2012, Moles et al.; 2002, Rana et al.; 2012] kein Vorteil des VELscopes® bezüglich der Diagnosesicherheit festgestellt werden.

Bezüglich der Sensitivität und Spezifität von VELscope®-Messungen sind die Ergebnisse zu Diagnosequalität aktueller Studien [Awan et al.; 2011, Farah et al.; 2011, Mehrotra et al.; 2010, Scheer et al.; 2011], aufgrund ihrer geringen Anzahl an VELscope®-Untersuchern, kritisch zu hinterfragen. Insgesamt können die Ergebnisse der Studien von Awan et al.; (2011), Marzouki et al.; (2012), Mehrotra et al.; (2010), Rana et al.; (2012), Scheer et al.; (2011), nach denen das VELscope® eine hohe Sensitivität bei geringerer Spezifität besitzt, in der vorliegenden Studie bestätigt werden.

Das Vertrauensniveau in die eigene Diagnose war dabei in unserer Untersuchung für alle Untersuchergruppen gering!

Um den Untersuchern eine höhere Sicherheit in ihrer Befundung zu ermöglichen, sind eine einheitliche Schulung der Untersucher, sowie einheitliche Standards in der Bildung zur Sicherung einer kontinuierlich hohen Bildqualität erforderlich. Zudem sollte es Ziel zukünftiger Studien sein, mehrere, gleichwertig qualifizierte Ärzte zur Befundung von VELscope® -Bildern einzubeziehen, und sowohl eindeutig negative wie positive Befunde in die Kontrollgruppen aufzunehmen. Die Ergebnisse dieser Studien sollten dabei mit aktuellen Metaanalysen über die Diagnosequalität einer leitliniengerechten, fachärztlichen Mundhöhlenuntersuchung verglichen werden, um den Nutzen des VELscopes® abschätzen zu können.

Die Unsicherheit der Untersucher bezüglich ihrer Diagnosestellung spiegelte sich letztlich auch in einer geringen Akzeptanz zum Einsatz in der Praxis wieder.

Im Gegensatz zu bisher durchgeführten Studien konnten wir aber zeigen, dass das Verfahren der VELscope®-Bildinterpretation nicht, wie bisher dargestellt, subjektiv eindeutig ist, sondern massiv von individuellen Vorstimulationen beeinflusst wird. Diese Vorstimulation ist zum Teil an die medizinische Erfahrung der Person sowie der Präsentationsform und Qualität der Bilddokumentation gebunden.

Des Weiteren sollten die Erkenntnisse der Signalentdeckungstheorie und deren statistische Methodik in zukünftigen Studien berücksichtigt werden, um bessere Daten bezüglich der Diagnosesicherheit des VELscopes® zu erhalten und eine Vergleichbarkeit der Studien untereinander zu gewährleisten.

Aufgrund der niedrigen Spezifität bietet das VELscope® als Screeninginstrument gegenüber der konventionellen Inspektion der Mundschleimhaut keinen Vorteil und ist bei unklarem Ausgangsbefund keine diagnostische Alternative zur chirurgischen Gewebentnahme mit histopathologischer Begutachtung.

Die Vorteile einer VELscope®-Untersuchung gegenüber einer chirurgischen Gewebentnahme, oder konventionellen Inspektion der Mundschleimhaut, ergeben sich aus der Anwendbarkeit auf großen Schleimhautarealen und der non-Invasivität.

Somit wäre eine Anwendung des VELscopes® bei klinisch bereits als „suspekt“ eingestuften Befunden, bei Verdacht auf Feldkanzerisierung, bei Hochrisikopatienten, bekanntem Genussgift-Abusus, multiplen Dysplasien, Karzinomen der Mundschleimhaut in der Anamnese oder zur Verlaufskontrolle bei bereits durch Biopsie sicher diagnostizierten Präkanzerosen vorstellbar.

6. Literatur

- Axéll T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I.
Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco - related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med.* 1996 Feb;25(2):49-54.
- Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S.
Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope® TM) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral Oncol.* 2011 Apr;47(4):274-7.
- AWMF S 2 k-Leitlinie Reg.Nr. 007/092:
Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Stand: 01.03.2010, <http://www.awmf.org/leitlinien/II/007-092.html>
- Balevi B.
Evidence-based decision making: should the general dentist adopt the use of the VELscope® for routine screening for oral cancer? *J Can Dent Assoc.* 2007 Sep;73(7):603-6
- Berghaus A. & Pirsig W.
"Erkrankungen der Mundhöhle" in:"Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde" 1996 ,1. Auflage, Hippokrates Verlag Stuttgart ,S. 385-420
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Bernstein L, Schoenberg JB, Stemhagen A, Fraumeni JF Jr.
Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 1988 Jun 1;48(11):3282-7.
- Bouda M, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG, Giannoudis A, Tsoi E, Danassi-Afentaki D, Foukas P, Kyroudi A, Laskaris G, Herrington CS, Kittas C.
"High risk" HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal oral mucosa. *Mod Pathol.* 2000 Jun;13(6):644-53.
- Chang CJ, Wilder-Smith P.
Topical application of photofrin for photodynamic diagnosis of oral neoplasms. *Plast Reconstr Surg.* 2005 Jun;115(7):1877-86.
- Dietz A.
Nicotine and the origin of cancer in the upper aerodigestive tract. *HNO.* 2006 May;54(5):345-6.
- Downer MC, Moles DR, Palmer S, Speight PM.
A systematic review of test performance in screening for oral cancer and precancer. *Oral Oncol.* 2004 Mar;40(3):264-73

Driemel O., Reichert, T.E., Burkhardt A. , Hemprich A., Remmerbach T., Hertrampf K., Wiltfang J., Howaldt H.P., Kosmehl H., Kunkel M., Mohr C., Reichart P.A., Wolff K.D.
Erkennung oraler Risikoläsionen in der zahnärztlichen Praxis
zm 98, Nr. 1, 2008 Aug., 34-39

Dwivedi PP, Mallya S, Dongari-Bagtzoglou A.
A novel immunocompetent murine model for Candida albicans-promoted oral epithelial dysplasia.
Med Mycol. 2009 Mar;47(2):157-67.

Farah CS, McIntosh L, Georgiou A, McCullough MJ.
Efficacy of tissue autofluorescence imaging (VELscope®) in the visualization of oral mucosal lesions.
Head Neck. 2012 Jun;34(6):856-62.

Fechner, G. T.
"Elemente der Psychophysik" , 1. Auflage, Breitkopf & Härtel, Leipzig (1860)
S.20-69, 238-255, 267-288, 323

Fedele S.
Diagnostic aids in the screening of oral cancer. Head Neck Oncol. 2009 Jan 30;1:5.

Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM.
GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10
Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
Erhältlich unter: <http://globocan.iarc.fr>

Grady D, Greene J, Daniels TE, Ernster VL, Robertson PB, Hauck W, Greenspan D, Greenspan J, Silverman S Jr.
Oral mucosal lesions found in smokeless tobacco users. J Am Dent Assoc. 1990 Jul;121(1):117-23.

Green, D.M. & Swets, J.A.
Signal Detection Theory and Psychophysics. (1973), Peninsula Publishing Los Altos (Reprint 1988)
S. 86-114, 149-175,180-207, 276-345

Harnisch H., Paredes B., Spieler P., Bornstein M.M.
Der weisse Schleimhautnävus: Ein Familienbericht unter Berücksichtigung histo- und zytopathologischer Aspekte sowie der DNAZytometriebefunde, Schweiz Monatsschr Zahnmed 2006; 116: 1131-1144

Hocking JS, Stein A, Conway EL, Regan D, Grulich A, Law M, Brotherton JM.
Head and neck cancer in Australia between 1982 and 2005 show increasing incidence of potentially HPV-associated oropharyngeal cancers. Br J Cancer. 2011 Mar 1;104(5):886-91

Kowalski LP, Carvalho AL.

Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2001 Jan;37(1):94-8.

Lampert T. & Burger M.

Rauchgewohnheiten in Deutschland – Ergebnisse des telefonischen Bundes-Gesundheitssurveys 2003. *Das Gesundheitswesen* (2004): 66 (8/9): 511-517.

Lane PM, Gilhuly T, Whitehead P, Zeng H, Poh CF, Ng S, Williams PM, Zhang L, Rosin MP, MacAulay CE.

Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence.

J Biomed Opt. 2006 Mar-Apr;11(2)

López-Jornet P, De la Mano-Espinosa T.

The efficacy of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice: an update. *Int J Dent Hyg.* 2011 May;9(2):97-100.

McNamara KK, Martin BD, Evans EW, Kalmar JR.

The role of direct visual fluorescent examination (VELscope®) in routine screening for potentially malignant oral mucosal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 Nov;114(5):636-43.

Martin IC, Kerawala CJ, Reed M.

The application of toluidine blue as a diagnostic adjunct in the detection of epithelial dysplasia.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998 Apr;85(4):444-6.

Marzouki HZ, Tuong Vi Vu T, Ywakim R, Chauvin P, Hanley J, Kost KM.

Use of fluorescent light in detecting malignant and premalignant lesions in the oral cavity: a prospective, single-blind study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Jun 1;41(3):164-8.

Mehrotra R, Singh M, Thomas S, Nair P, Pandya S, Nigam NS, Shukla P.

A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. *J Am Dent Assoc.* 2010 Feb;141(2):151-6.

Erratum in *J Am Dent Assoc.* 2010 Apr;141(4):388

Moles DR, Downer MC, Speight PM.

Meta-analysis of measures of performance reported in oral cancer and precancer screening studies.

Br Dent J. 2002 Mar 23;192(6):340-4; discussion 332.

Moreno-López LA, Esparza-Gómez GC, González-Navarro A, Cerero-Lapiedra R, González-Hernández MJ, Domínguez-Rojas V.

Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral Oncol.* 2000 Mar;36(2):170-4.

Neville, Damm, Allen, Bouquot

"Epithelial Pathology" in: *Oral and maxillofacial pathology*; 2nd Edt. 2002; Saunders Company, Seite 337-372

Onofre MA, Sposto MR, Navarro CM.

Reliability of toluidine blue application in the detection of oral epithelial dysplasia and in situ and invasive squamous cell carcinomas. *Oral Medicine Service, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001 May; 91(5):535-40.

Patton LL, Epstein JB, Kerr AR.

Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc.* 2008 Jul;139(7):896-905

Pfaltz M. & Jundt G.

"Mund, Zähne und Speicheldrüsen" in "Pathologie" 2004
3. Auflage, Elsevier-Verlag München , 640-643

Poh CF, Zhang L, Anderson DW, Durham JS, Williams PM, Priddy RW, Berean KW, Ng S, Tseng OL, MacAulay C, Rosin MP.

Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2006 Nov 15;12(22):6716-22.;

Policard, A.

Etude sur les aspects offerts pa des tumeurs expérimentales examinées à lalumière de Wood. *C R Soc Biol* 91, 1423-1424. 1924.

Rana M, Zapf A, Kuehle M, Gellrich NC, Eckardt AM.

Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. *Eur J Cancer Prev.* 2012 Sep;21(5):460-6.

Reichart PA.

Primary prevention of mouth carcinoma and oral precancerous conditions.; *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2000 Nov;4(6):357-64.

Reichart PA.

Identification of risk groups for oral precancer and cancer and preventive measures; Clin Oral Investig. 2001 Dec;5(4):207-13.

Reichart PA.

Früherkennung des Mundhöhlenkarzinoms und oraler Präkanzerosen; ZM (2002); 22/2002; S. 60

Reichart PA.

Oral precancerous conditions--an overview.; Mund Kiefer Gesichtschir. 2003 Jul;7(4):201-7. Epub 2003 Jun 28.

Reichart PA.

Orale Leukoplakie/ Erythroplakie; Wiss. Stellungnahme der DGZMK V1.0; DZZ 62 (01) 2007

RKI

Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends., 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2010

RKI

Krebs in Deutschland 2007/2008. Häufigkeiten und Trends., 8. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2012

Rocker/Narjes

Internetpräsenz mit Informationen der Firma Rocker/Narjes zum "VELscope® ":

http://www.mectron.de/fileadmin/user_upload/PDF/bro_VELscope@_de_08_web.pdf

Broschüre und Anleitung bestellbar unter: www.mectron.de

Rodrigues VC, Moss SM, Tuomainen H.

Oral cancer in the UK: to screen or not to screen. Oral Oncol. 1998 Nov;34(6):454-65.

Scheer M., Neugebauer J., Zöller JE,

Früherkennung von Mundhöhlenkrebs mittels Gewebsfluoreszenz., zm98 (2008), Nr.8: 36-40

Scheer M, Neugebauer J, Derman A, Fuss J, Drebber U, Zoeller JE.

Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosa lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011 May;111(5):568-77

Schwarz S, Bier J, Driemel O, Reichert TE, Hauke S, Hartmann A, Brockhoff G.

Losses of 3p14 and 9p21 as shown by fluorescence in situ hybridization are early events in tumorigenesis of oral squamous cell carcinoma and already occur in simple keratosis.

Cytometry A. 2008 Apr;73(4):305-11.

Schwimmer E,

Die idiopathischen Schleimhautplaques der Mundhöhle (Leukoplakia buccalis).

Arch Dermat Syph 1877;9:570-611.

Speight PM, Downer MC, Zakrzewska J

Screening for oral cancer and precancer, report of a UK working group.

Community Dent Health (1993);10: 1-3.

Toner M, O'Regan EM.

Head and neck squamous cell carcinoma in the young: a spectrum or a distinct group?

Head Neck Pathol. 2009 Sep;3(3):249-51.

Velden, M.

Die Signalentdeckungstheorie in der Psychologie. (1982), 1. Auflage Stuttgart:Kohlhammer-Verlag

S.32-52

Weber E.H.

De pulsu resorptione, auditu et tactu: Annotationes anatomicae et physiologicae. Leipzig: Koelolr 1834

WHO

The WHO World Oral Health Report 2003

http://www.who.int/oral_health/media/en/orh_report03_en.pdf

Wilson JMG, Jungner G.

Principles and practice of screening for disease ; WHO, 1968 Geneva,

Health Paper Number 343, pp. 26-27.

WMA

WMA Declaration of Helsinki -Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects

Stand 2008, <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

Wynder EL & Bross IJ.

Aetiological factors in mouth cancer; an approach to its prevention. Br Med J. 1957 May

18;1(5028):1137-43

7. Anhang

7.1. Sensitivität

Die **Sensitivität** gibt den Anteil der korrekt als positiv klassifizierten Objekte an der Gesamtheit der tatsächlich positiven Objekte an. Beispielsweise entspricht Sensitivität bei einer medizinischen Diagnose dem Anteil an tatsächlich Kranken, bei denen die Krankheit auch erkannt wurde.

$$P(\text{positiv erkannt}|\text{tatsächlich positiv}) = \frac{r_p}{r_p + f_n}.$$

7.2 Spezifität

Die **Spezifität** gibt den Anteil der korrekt als negativ klassifizierten Objekte an der Gesamtheit der in Wirklichkeit negativen Objekte an. Beispielsweise gibt die Spezifität bei einer medizinischen Diagnose den Anteil der Gesunden an, bei denen auch festgestellt wurde, dass keine Krankheit vorliegt.

$$P(\text{negativ erkannt}|\text{tatsächlich negativ}) = \frac{r_n}{r_n + f_p}.$$

7.3. Statistisches Material

Album 1 vs Album 2

Item: Eindeutigkeit der Fluoreszenz der negativen Befunde: Eindeutig :“JA“

Basisdaten: %

Gruppe 1

T-Test

Gruppenstatistiken

	GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
EINDNEGJ	1	13	,59958058	,145541734	,040366014
	2	13	,60805385	,216276511	,059984312

Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit	T-Test für die Mittelwertgleichheit								
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
EINDNEGJ	Varianzen sind gleich	4,462	,045	-,117	24	,908	-,0084733	,072301679	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			-,117	21,019	,908	-,0084733	,072301679	*****	*****

Gruppe 2

T-Test

Gruppenstatistiken

	GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
EINDNEGJ	3	15	,68515808	,142058206	,036679271
	4	15	,68348000	,196567779	,050753582

Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit	T-Test für die Mittelwertgleichheit								
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
EINDNEGJ	Varianzen sind gleich	,894	,353	,027	28	,979	,00167808	,062620245	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			,027	25,490	,979	,00167808	,062620245	*****	*****

Gruppe 3

T-Test

Gruppenstatistiken

	GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
EINDNEGJ	5	17	,58135871	,138348294	,033554390
	6	17	,65844706	,165542506	,040149955

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
EINDNEGJ	Varianzen sind gleich	1,367	,251	-1,473	32	,150	-,0770883	,052325099	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			-1,473	31,022	,151	-,0770883	,052325099	*****	*****

Album 1 vs Album 2

Item: Eindeutigkeit der Fluoreszenz der positiven Befunde: Eindeutig :“JA“

Basisdaten: %

Gruppe 1

T-Test

Gruppenstatistiken

	GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
EINDPOSJ	1	13	,45640769	,329530617	,091395349
	2	13	,66795385	,338054156	,093759353

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
EINDPOSJ	Varianzen sind gleich	,027	,871	-1,616	24	,119	-,2115462	,130934816	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			-1,616	23,984	,119	-,2115462	,130934816	*****	*****

Gruppe 2
T-Test

Gruppenstatistiken

	GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
EINDPOSJ	3	15	,45333333	,274891032	,070976559
	4	15	,50778000	,333866582	,086203981

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
EINDPOSJ	Varianzen sind gleich	,619	,438	-,488	28	,630	-,0544467	,111663773	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			-,488	27,005	,630	-,0544467	,111663773	*****	*****

Gruppe 3
T-Test

Gruppenstatistiken

	GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
EINDPOSJ	5	17	,58824118	,243797570	,059129596
	6	17	,63332941	,273675599	,066376082

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
EINDPOSJ	Varianzen sind gleich	1,210	,280	-,507	32	,615	-,0450882	,088893720	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			-,507	31,582	,616	-,0450882	,088893720	*****	*****

Album 1 vs Album 2

Item: Eindeutigkeit der Negativen Befunde mit „NEIN“ bewertet

Basiswerte: %

Gruppe 1

T-Test

Gruppenstatistiken

GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
EINDNEGN 1	13	,40041942	,145541734	,040366014
2	13	,39194615	,216276511	,059984312

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
EINDNEGN	Varianzen sind gleich	4,462	,045	,117	24	,908	,00847327	,072301679	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			,117	21,019	,908	,00847327	,072301679	*****	*****

Gruppe 2

T-Test

Gruppenstatistiken

GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
EINDNEGN 3	15	,31484192	,142058206	,036679271
4	15	,31652000	,196567779	,050753582

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
EINDNEGN	Varianzen sind gleich	,894	,353	-,027	28	,979	-,0016781	,062620245	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			-,027	25,490	,979	-,0016781	,062620245	*****	*****

Gruppe 3

T-Test

Gruppenstatistiken					
	GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
EINDNEGN	5	17	,41864129	,138348294	,033554390
	6	17	,34155294	,165542506	,040149955

Test bei unabhängigen Stichproben										
		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
EINDNEGN	Varianzen sind gleich	1,367	,251	1,473	32	,150	,07708835	,052325099	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			1,473	31,022	,151	,07708835	,052325099	*****	*****

Album 1 vs Album 2

Item: Eindeutigkeit der Fluoreszenz der positiven Befunde: Eindeutig :“Nein“

Basisdaten: %

Gruppe 1

T-Test

Gruppenstatistiken					
	GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
EINDPOSN	1	13	,54359231	,329530617	,091395349
	2	13	,33204615	,338054156	,093759353

Test bei unabhängigen Stichproben										
		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
EINDPOSN	Varianzen sind gleich	,027	,871	1,616	24	,119	,21154615	,130934816	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			1,616	23,984	,119	,21154615	,130934816	*****	*****

Gruppe 2
T-Test

Gruppenstatistiken					
	GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
EINDPOSN	3	15	,54666667	,274891032	,070976559
	4	15	,42555333	,324951629	,083902150

Test bei unabhängigen Stichproben										
		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
EINDPOSN	Varianzen sind gleich	,508	,482	1,102	28	,280	,12111333	,109896509	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			1,102	27,251	,280	,12111333	,109896509	*****	*****

Gruppe 3
T-Test

Gruppenstatistiken					
	GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
EINDPOSN	5	17	,41175882	,243797570	,059129596
	6	17	,36667059	,273675599	,066376082

Test bei unabhängigen Stichproben										
		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
EINDPOSN	Varianzen sind gleich	1,210	,280	,507	32	,615	,04508824	,088893720	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			,507	31,582	,616	,04508824	,088893720	*****	*****

Album 1 vs Album 2

Item: Fluoreszenz Album 1 vs Album 2
 Basisdaten: Angabe in %
 Test: unverbundener T-Test
 Vergleich: Richtig negative Ergebnisse

Gruppe 1:

T-Test

Gruppenstatistiken

GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
RNEG 1	13	,35444535	,222874561	,061814281
2	13	,33492528	,232536032	,064493891

Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
								Untere	Obere
RNEG									
Varianzen sind gleich	,053	,820	,219	24	,829	,01952007	,089333462	*****	*****
Varianzen sind nicht gleich			,219	23,957	,829	,01952007	,089333462	*****	*****

Gruppe 2

T-Test

Gruppenstatistiken

GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
VAR00002 1	15	,23111860	,108476518	,028008517
2	15	,25831570	,126311396	,032613462

Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
								Untere	Obere
VAR00002									
Varianzen sind gleich	,460	,503	-,633	28	,532	-,0271971	,042989707	*****	*****
Varianzen sind nicht gleich			-,633	27,375	,532	-,0271971	,042989707	*****	*****

Gruppe 3

T-Test

Gruppenstatistiken

GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
VAR00002 1	17	,48614646	,287090206	,069629602
2	17	,46551513	,305455599	,074083865

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
VAR00002	Varianzen sind gleich	,079	,781	,203	32	,840	,02063134	,101669565	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			,203	31,878	,840	,02063134	,101669565	*****	*****

Album 1 vs Album 2

Richtig Positive

Gruppe 1

T-Test

Gruppenstatistiken

GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
VAR00002 1	13	,82051282	,338170038	,093791493
2	13	,73589744	,301987717	,083756323

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
VAR00002	Varianzen sind gleich	,040	,842	,673	24	,507	,08461538	,125745639	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			,673	23,699	,508	,08461538	,125745639	*****	*****

Gruppe 2

T-Test

Gruppenstatistiken

	GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
VAR00002	3	15	,84333333	,242653977	,062652987
	4	15	,79666667	,269346652	,069545007

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
VAR00002	Varianzen sind gleich	,109	,744	,499	28	,622	,04666667	,093605047	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			,499	27,700	,622	,04666667	,093605047	*****	*****

Gruppe 3

T-Test

Gruppenstatistiken

	GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
VAR00002	5	17	,59607843	,376733466	,091371287
	6	17	,50588235	,400734620	,097192421

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
VAR00002	Varianzen sind gleich	,058	,811	,676	32	,504	,09019608	,133398196	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			,676	31,879	,504	,09019608	,133398196	*****	*****

Album 1 vs Album 2

Item: Nicht bewertbare negative Befunde

Basiswerte: %

Methode: unverb. T-Test

Gruppe 1

T-Test

Gruppenstatistiken

GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
PROZXNEG 1	13	,09677692	,113282009	,031418776
2	13	,12406923	,119853900	,033241491

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
PROZXNEG	Varianzen sind gleich	,148	,704	-,597	24	,556	-,0272923	,045739876	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			-,597	23,924	,556	-,0272923	,045739876	*****	*****

Gruppe 2

T-Test

Gruppenstatistiken

GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
PROZXNEG 3	15	,11398000	,121839867	,031458918
4	15	,14194000	,128329691	,033134584

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
PROZXNEG	Varianzen sind gleich	,024	,877	-,612	28	,546	-,0279600	,045689870	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			-,612	27,925	,546	-,0279600	,045689870	*****	*****

Gruppe 3

T-Test

Gruppenstatistiken

	GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
PROZXNEG	5	17	,14042941	,181393918	,043994487
	6	17	,10248235	,148805621	,036090664

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
PROZXNEG	Varianzen sind gleich	,479	,494	,667	32	,510	,03794706	,056903875	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			,667	30,822	,510	,03794706	,056903875	*****	*****

Album 1 vs Album 2

Item: Nicht bewertete positive Befunde

Basiswerte: %

Gruppe 1

T-Test

Gruppenstatistiken

	GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
PROZXPOS	1	13	,21538462	,288230677	,079940807
	2	13	,21538462	,276424052	,076666238

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
PROZXPOS	Varianzen sind gleich	,515	,480	,000	24	1,000	,00000000	,110762108	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			,000	23,958	1,000	,00000000	,110762108	*****	*****

Gruppe 2

T-Test

Gruppenstatistiken

GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
PROZXP03	3	,21333333	,206559112	,053333333
4	15	,30666667	,301109061	,077746025

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
PROZXP03	Varianzen sind gleich	1,155	,292	-,990	28	,331	-,0933333	,094280904	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			-,990	24,788	,332	-,0933333	,094280904	*****	*****

Gruppe 3

T-Test

Gruppenstatistiken

GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
PROZXP05	5	,15294118	,229449469	,05649670
6	17	,16470588	,202919862	,049215296

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
PROZXP05	Varianzen sind gleich	,473	,496	-,158	32	,875	-,0117647	,074290182	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			-,158	31,529	,875	-,0117647	,074290182	*****	*****

Album 1 vs Album 2

Item: Sensitivität

Gruppe 1

T-Test

Gruppenstatistiken

GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
SENS 1	13	,82051538	,338168774	,093791143
2	13	,73590000	,301987080	,083756146

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
SENS	Varianzen sind gleich	,040	,842	,673	24	,507	,08461538	,125745260	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			,673	23,699	,508	,08461538	,125745260	*****	*****

Gruppe 3

T-Test

Gruppenstatistiken

GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
SENS 5	17	,59607647	,376734919	,091371639
6	17	,50588235	,400734620	,097192421

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
SENS	Varianzen sind gleich	,058	,811	,676	32	,504	,09019412	,133398438	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			,676	31,879	,504	,09019412	,133398438	*****	*****

Album 1 vs Album 2

Item: Spezifität

Gruppe 1

T-Test

Gruppenstatistiken

GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
SPEZ 1	13	,35444615	,222870275	,061813093
2	13	,33492308	,232534941	,064493589

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
								Untere	Obere	
SPEZ	Varianzen sind gleich	,053	,820	,219	24	,829	,01952308	,089332421	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			,219	23,957	,829	,01952308	,089332421	*****	*****

Gruppe 2

T-Test

Gruppenstatistiken

GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
SPEZ 3	15	,23112667	,108483228	,028010249
4	15	,25830667	,126306156	,032612109

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
								Untere	Obere	
SPEZ	Varianzen sind gleich	,459	,504	-,632	28	,532	-,0271800	,042989809	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			-,632	27,376	,532	-,0271800	,042989809	*****	*****

Gruppe 3

T-Test

Gruppenstatistiken

GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
SPEZ 5	17	,48615294	,287085893	,069628557
6	17	,46551765	,305451365	,074082838

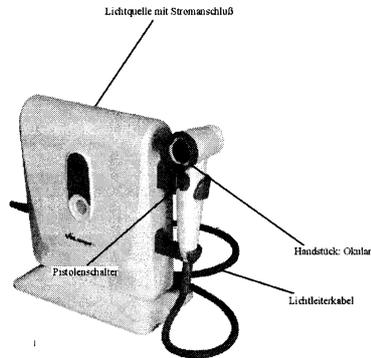
Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
SPEZ	Varianzen sind gleich	,079	,781	,203	32	,840	,02063529	,101668101	*****	*****
	Varianzen sind nicht gleich			,203	31,878	,840	,02063529	,101668101	*****	*****

Das VELscope®

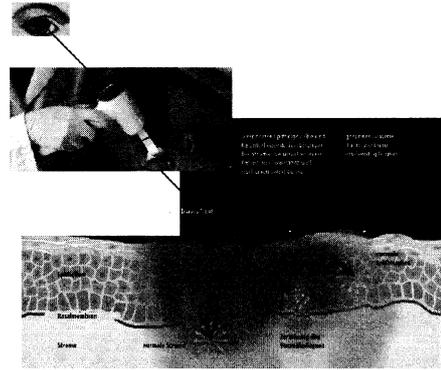
Das VELscope® bietet die Möglichkeit, ohne invasive Maßnahmen im lebenden Gewebe Dysplasien bzw. Frühformen des Plattenepithelkarzinoms zu erkennen. Sein Aufbau ist Abb. 1 zu entnehmen:

Abb. 1



Es bedient sich dabei der Tatsache, dass gesundes Gewebe, in einem bestimmten Lichtwellenbereich fluoresziert. Bei dem VELscope® handelt es sich um ein Gerät, das monochromatisches Licht mit der Wellenlänge von 400-460nm ausstrahlt. Das Handstück des Geräts wird dazu in etwa 5-15cm Abstand zur Schleimhaut des Mundes gehalten. Per Pistolenschalter am Handgriff wird die Leuchtquelle aktiviert und auf das zu untersuchende Areal gerichtet. Durch das Okular ist nun die Mundschleimhaut inspizierbar. Das Prinzip der Messung ist im folgenden Piktogramm Abb. 2. schematisch dargestellt:

Abb.2:



Ihre Aufgabe

Im folgendem werden Ihnen in **zufälliger Reihenfolge** Fotos von Patienten in Form **zweier Fotoalben** präsentiert.

Im **ersten Album** werden Ihnen Befunde unter **VELscope® -Licht** präsentiert, die Sie auf ihr Fluoreszenzverhalten hin bewerten sollen.

Das **zweite Album** enthält **sowohl Nativ-, als auch VELscope® -Aufnahmen**, die Ihnen hintereinander präsentiert werden. **Es handelt sich beim Nativbild um den gleichen Befund wie im darauf folgenden VELscope® Bild!**

Die Reihenfolge der Bilder aus dem zweiten Album entspricht NICHT der des ersten Albums! (d.h.: der erste Befund aus dem ersten Album gehört nicht zum gleichen Patient, wie der erste Befund des zweiten Albums!)

Das Bildmaterial!

Die Bilder wurden in der Poliklinik der ZMKPG-Aachen aufgenommen. Die Aufnahmen wurden im Rahmen der Befundung vor Probeexzisionen, oder zur Verlaufskontrolle angefertigt. Es wurde **eine große Bandbreite an Erkrankungen** dokumentiert, die Ihnen nun zur Bewertung vorliegt.

Bewertung:

Zur Bewertung von VELscope® -Bildern gilt folgendes:

- Gesundes Gewebe besitzt eine normale Ausstattung an Membranproteinen und eine intakte Zellmatrix.
⇒ **Gesundes Gewebe fluoresziert deshalb apfelgrün!**
- Malignes, schwer dysplastisches, oder stark entzündetes Gewebe hat aufgrund des erhöhten Proteinsatzes an der Zelloberfläche keine komplette Proteinausstattung und eine veränderte Zellmatrix.
⇒ **Krankes Gewebe fluoresziert nicht und erscheint schwarz!**

!!! Der Referenzwert für die Intensität der Fluoreszenz ist das Fluoreszenzverhalten des um die Läsion liegenden Gewebes!!!

Zur Orientierung wird Ihnen im ersten Album die zu **bewertende Region** durch eine **rote Umrandung** angezeigt. Zu jedem Bild in beiden Alben ist eine kurze topographische Beschreibung angefügt. (Bsp.: Läsion, sublingual links)

Befundungsregeln

Es gilt bei der Befundung folgende Regeln einzuhalten:

- Wenn die Fragen zu einem Befund beantwortet sind, ist mit der nächsten Befundung zu beginnen. **Eine nachträgliche Befundkorrektur ist nicht möglich.**
- Sie haben pro Bild / Bildpaar maximal 5 min Zeit dieses zu bewerten bzw. die dazugehörigen Fragen zu beantworten. Das **Umbältern** im Album erfolgt erst **nach abgeschlossener Befundung des Bildes!**
- Bitte geben Sie sich bei der Befundung im Rahmen Ihrer fachlichen Expertise die größtmögliche Mühe.

Der Versuchsleiter steht Ihnen gerne bei sämtlichen Fragen zum Versuchsablauf zur Verfügung. Bei Unklarheiten zum Versuch melden Sie sich bitte **VOR** Beginn des Versuchs beim Leiter!

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit und viel Spaß beim Versuch wünscht Ihnen

Sebastian Orywal
(cand.med.)

- * Quellen:
- Erkrankungszahlen und Trends: RKI Studie zur Entwicklung der Krebserkrankungen in Deutschland 2008
 - Angaben zur Geräterhandhabung und Bildbewertung: Gerätegebrauchsanweisung der Firma MECTRON
 - Abb. 1: Eigene Arbeit; Foto des Geräts mit freundlicher Genehmigung der Firma MECTRON
 - Abb. 2: Eigene Arbeit; verwendete Fotos: mit freundlicher Genehmigung der Firma MECTRON

Fragen: Album 1

FotoNr.: 1

- 1.) Fluoresziert die markierte Stelle?
 ja
 nein
 kann nicht bewertet werden, wegen:
 schlechter Bildqualität
 Artefaktoberlagerung

O sonstiges: _____

- 2.) Ist das Fluoreszenzverhalten **eindeutig** (negativ oder positiv)?
 ja
 nein

FotoNr.:2

- 1.) Fluoresziert die markierte Stelle?
 ja
 nein
 kann nicht bewertet werden, wegen:
 schlechter Bildqualität
 Artefaktoberlagerung

O sonstiges: _____

- 2.) Ist das Fluoreszenzverhalten **eindeutig** (negativ oder positiv)?
 ja
 nein

Fragen: Album 2

Foto Nr.:1

- 1.) Fluoresziert die verdächtige Stelle?
 ja
 nein
 kann nicht bewertet werden, wegen:
 schlechter Bildqualität
 Artefaktüberlagerung
O sonstiges: _____

- 2.) Ist das Fluoreszenzverhalten **eindeutig** (negativ oder positiv)?
 ja
 nein
-

Foto Nr.:2

- 1.) Fluoresziert die verdächtige Stelle?
 ja
 nein
 kann nicht bewertet werden, wegen:
 schlechter Bildqualität
 Artefaktüberlagerung
O sonstiges: _____

- 2.) Ist das Fluoreszenzverhalten **eindeutig** (negativ oder positiv)?
 ja
 nein

VELscope® -Bewertung Laie

- 1.) Wie empfanden Sie das Bild des VELscopes® als unterstützendes Diagnosemittel?
 sehr hilfreich hilfreich keinen Vorteil nicht hilfreich nicht verwertbar

- 2.) Würden Sie eher zu einem Zahnarzt/ Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen gehen, der das VELscope® zur diagnostischen Unterstützung einsetzt, als zu einem Arzt ohne VELscope®?

- ja
 nein
 vielleicht

VELscope® -Bewertung

- 1.) Wie empfanden Sie das Bild des VELscopes® als unterstützendes Diagnosemittel?
 sehr hilfreich hilfreich keinen Vorteil nicht hilfreich nicht verwertbar

- 2.) Würden Sie das VELscope® zur diagnostischen Unterstützung einsetzen wollen?

- ja
 nein
 vielleicht

7.5 Danksagung

- Prof. Dr. Dr. Kai Olaf Henkel: Betreuung der Arbeit
- Dr. med. Dr. med. dent. Frank Gerhards: Koordination der Patientenuntersuchung, Fotodokumentation, methodische und inhaltliche Betreuung der Arbeit
- Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Ralf Smeets: Zur Verfügung Stellung des Themas
- Dr. med. Dr. med dent. Oliver Maciejewski: IT- Infrastruktur, Koordination
- Dr. rer. medic. Dipl.-Stat. Nicole Heussen: Beratung statistische Methoden, Studiendesign
- Fa. Mectron Vertriebs GmbH, Köln: Zur Verfügung stellen eines VELscope® - Gerätes
- Mitarbeiter der Poliklinik der MKG- Chirurgie des UK- Aachens

7.6 Lebenslauf

Sebastian Orywal, geb. 26.10.1985 in Bonn- Duisdorf,
verheiratet mit Dr. med. Ann Kathrin Orywal

- **Juni 2005:** Abitur am Gymnasium "Marienschule- Euskirchen"
- **Juli 2005 - Oktober 2005:** Einberufung in die Laufbahn der Sanitätsoffiziere, Grundwehrdienst im 6. San.Lehr.Rgt. Feldkirchen/ Bayern
- **Oktober 2005:** Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der RWTH-Aachen
- **Juli 2008:** Erhalt Offizierspatent, Ernennung zum Leutnant SanOA
- **November 2011:** Abschluss des Medizinstudiums
- **Dezember 2012:** Ernennung zum Stabsarzt
- **seit März 2012:** Assistenzarzt in Abtlg. FU IV Augenheilkunde am BWKrhs. Hamburg- Wandsbek

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: