

## Diagnostik

# Leukoplakie an den Stimmlippen – Dysplasie oder Biofilm?

Susanne Fleischer, Markus Hess

Als Leukoplakie (wörtlich „weiße Fläche“) gelten alle weißen, nicht abwischbaren Effloreszenzen der Schleimhaut. Traditionell hat dieser Begriff eine gewisse Alarmwirkung. Eine Leukoplakie wird reflexhaft oft gleichgesetzt mit dem Vorliegen einer Dysplasie, die histologisch abgeklärt oder zumindest engmaschig kontrolliert werden muss. Andererseits zeigen viele Studien, dass sich bei Leukoplakien der Stimmlippen nur in etwa der Hälfte der Fälle Dysplasien nachweisen lassen. Differenzialdiagnostische Überlegungen sind deshalb besonders wichtig.

**D**a eine Stimmlippenbiopsie auch das Risiko einer Stimmverschlechterung mit sich bringt, stellt sich die Frage, wann eine Exzision mit histologischer Sicherung erforderlich ist. Mögliche wichtige Differenzialdiagnosen – für immerhin ca. 50 % der Fälle – sind beispielsweise eine Biofilmbildung, eine Steroid Inhaler Laryngitis (SIL) oder die idiopathische ulcerative Laryngitis (IUL). Hier bestehen „sanftere“ Therapieoptionen als eine Operation. Schließlich soll auf die photoangiolytische Laserbehandlung als ein neuer Therapieansatz hingewiesen werden, die sowohl in Lokalanästhesie im Behandlungsstuhl als auch unter Mikrolaryngoskopie in Vollnarkose erfolgen kann.

## Mögliche Differenzialdiagnosen Dysplasien, Karzinom

Das klinische Erscheinungsbild einer Leukoplakie der Stimmlippen ist sehr variabel. Oft lassen das klinische Bild und die Vorgeschichte Rückschlüsse auf das Risiko der malignen Entartung zu, eine sichere Einschätzung allein durch das laryngoskopische Bild ist jedoch nicht möglich. Wie schon erwähnt zeigen sich bei ca. 50 % Veränderungen mit

Dysplasien (**Abb. 1**), bei ca. 50 % lassen sich jedoch keine Dysplasien nachweisen. Dabei ist auch die Ausdehnung der Leukoplakie von Bedeutung: Ist mehr als die Hälfte einer Stimmlippe betroffen, sind die Rezidivrate und das Risiko für Dysplasien deutlich erhöht. Da das Spektrum bei der histologischen Untersuchung von einer gutartigen Hyperkeratose über prä maligne Dysplasien bis hin zum invasiven Karzinom reicht, wird in solchen Fällen die – ggf. wieder-

holte – histologische Abklärung empfohlen.

Auch ein bereits invasiv wachsendes Karzinom kann als Leukoplakie imponieren. Meistens ist dann die Oberfläche der Stimmlippe deutlich verdickt und uneben und ihre Schwingungsfähigkeit eingeschränkt (**Abb. 2**).

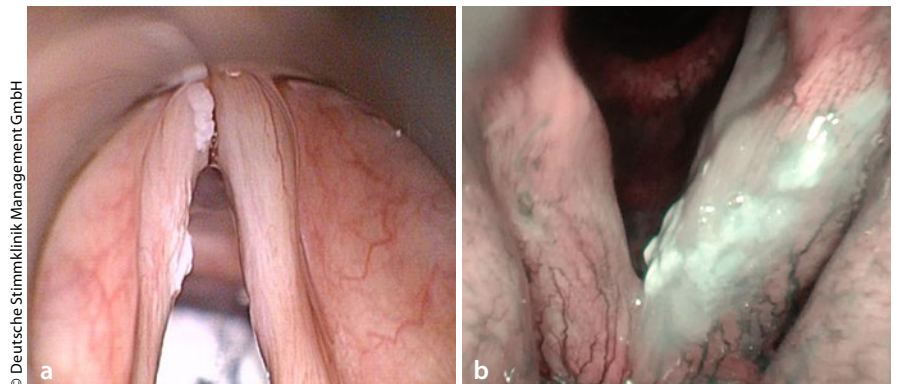
## Entzündliche Veränderungen

Eine wichtige Differenzialdiagnose der Leukoplakie sind entzündliche Veränderungen, von denen wir hier einige aufzählen.

## Akute Laryngitis und IUL

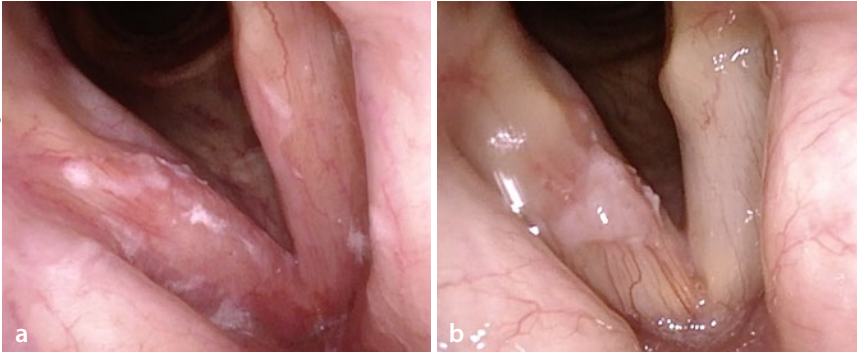
Bei einer akuten Laryngitis kann es durch die Bildung von Fibrinbelägen zu einer weißlichen Veränderung der Stimmlippen kommen. Diese bilden sich in der Regel schnell zurück und sind aufgrund der Anamnese auch leicht zu deuten (**Abb. 3**).

Eine Sonderform ist die sogenannte idiopathische ulcerative Laryngitis (IUL) (**Abb. 4**), bei der es zur beidseitigen

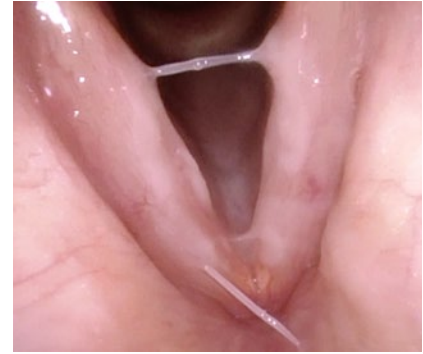


**Abb. 1a:** Leukoplakie linke Stimmlippe, histologisch mittelgradige Dysplasien, Aufnahme mit Weißlicht; **2b:** Leukoplakie linke Stimmlippe, histologisch mittelgradige bis schwere Dysplasien, Aufnahme mit NBI-Illumination

© Deutsche Stimmklinik Management GmbH



**Abb. 2a:** Leukoplakie rechte Stimmlippe, histologisch schwere Dysplasien / Carcinoma in situ; **2b:** Leukoplakie rechte Stimmlippe, histologisch infiltrierendes Karzinom



**Abb. 3:** Akute Laryngitis mit Fibrinauflagerung auf den Stimmlippen

gen Veränderung der Stimmlippen mit weißlicher Auflagerung kommt. Das Bild der IUL ist sehr typisch und es wird empfohlen, die innerhalb weniger Wochen einsetzende Spontanheilung abzuwarten und zunächst keine histologische Abklärung vorzunehmen.

#### Chronische Laryngitis

Das Bild einer chronischen Laryngitis (**Abb. 5**) kann sehr variieren und die Abgrenzung zu Veränderungen mit Dysplasien ist oft schwierig. Im Unterschied zur „klassischen“ Stimmlippen-Leukoplakie betrifft die Epithelveränderung meistens beide Stimmlippen und oft auch den supraglottischen Endolarynx. Häufig sieht man dabei auch eine Hyper- oder Parakeratose.



**Abb. 4:** Idiopathische ulcerative Laryngitis; typisch sind die Anamnese mit vorangegangenem Infekt und starkem Husten sowie die beidseitige Veränderung.

#### Biofilm

Eine uns besonders wichtig erscheinende und in der Literatur kaum beschriebene weißliche Epithelveränderung ist der „Biofilm“, der sich gut mit den Plaques an Zähnen vergleichen lässt. Biofilme bestehen aus Bakterien- und/oder Pilzclustern, die sich effektiv durch einen gelartigen Schutzfilm schützen. Diese Form der Leukoplakie kann auch an mehreren Lokalisationen auf der Stimmlippenoberfläche erscheinen und stellt zunächst eine harmlose Veränderung ohne Dysplasien dar, sodass eine tiefere Exzision mit daraus folgender Stimmverschlechterung vermieden werden sollte. Allerdings gibt es nach unserer Erfahrung auch Mischformen, bei denen es beispielsweise trotz eines nachgewiesenen Biofilms im Verlauf zum Auftreten von Dysplasien

oder sogar zum invasiven Karzinom kommen kann. Bei der histologischen Untersuchung empfiehlt es sich, neben der Probe in Formalin auch eine Native-Probe untersuchen zu lassen. Diese darf nicht als Quetschpräparat gewonnen werden, um den Nachweis einer 3D-Matrix von Keimen zu ermöglichen. Bei der Einsendung in die Pathologie sollte explizit darauf hingewiesen werden. Zur mikrobiologischen Untersuchung sollten Abstriche (auch auf Pilze!) und Gewebeproben entnommen werden. Ein Biofilm ist allerdings in der mikrobiologischen Routinediagnostik nicht nachweisbar, da es viele verschiedene Biofilm-bildende Bakterien und Pilze gibt und der Biofilm selbst nur mit Spezialuntersuchungen darstellbar ist (**Abb. 6, Abb. 7**).

Die Behandlung eines Biofilms kann schwierig und langwierig sein, da eine



**Abb. 5:** Chronische Laryngitis mit Epithelveränderungen beidseits auf der gesamten Stimmlippe und Auflagerungen von trockenem Schleim

inhalative oder systemische medikamentöse Behandlung (auch unter Berücksichtigung einer mikrobiologischen Resistenztestung) meistens nicht anspricht. Die Besonderheit eines Biofilms ist ja gerade der Schutzfilm auf der schlecht durchbluteten Epitheloberfläche, sodass weder Inhalationen noch eine systemische Antibiose zu einer ausreichend hohen lokalen Konzentration des Medikaments führen. Nach einer operativen Exzision rezidiert der Biofilm häufig. Ein neues Therapieverfahren bei einer Biofilmbildung ist die photoan-giolytische Laserung, mit der wir sehr gute Erfahrungen machen.

Die Biofilmbildung wird mitunter begünstigt durch die Anwendung kortisonhaltiger Asthmasprays, was dann als „Steroid Inhaler Laryngitis“ (SIL) bezeichnet wird (**Abb. 8**). Bei der Anamnese sollte daher nach einer inhalativen Steroid-Therapie gefragt werden. Handelt es sich um eine SIL, kann – nach Absprache mit dem behandelnden Pulmologen – das Absetzen bzw. Umstellen der Medikation oder das Einsetzen eines Spacers (vorgeschaltete Inhalationskammer) unter Umständen zu einer Rückbildung der Leukoplakie führen. Bei der Anwendung eines Spacers bleiben größere Partikel ( $> 5 \mu\text{m}$ ) an der Wandung des Spacers hängen (und nicht an den Stimmlippen) und nur kleinere und lungengängige Parti-

kel werden eingeatmet, ohne sich im Larynx zu deponieren.

Auch eine Soorinfektion kann sich als weißliche Veränderung der Stimmlippen zeigen, meist mit typischer kleinfleckiger Veränderung, die oft weitere laryngeale Strukturen und ggf. den Ösophagus betrifft. Hier helfen nach unserer Erfahrung oral eingenommene Antimykotika. Eine Soor-Infektion kann an einer Biofilmbildung beteiligt sein (**Abb. 9**).

#### Andere weißlich erscheinende Epithelveränderungen

Narbenbildungen können ebenfalls als oberflächliche weißliche Veränderung erscheinen. Spätestens bei der Palpation während einer Narkoseuntersuchung sind sie durch die typische Steifheit und

Härte einer Narbe erkennbar. Auch ein Sulcus vocalis mit Epithelverdickung (z.B. bei einer „mucosal bridge“) und submuköser Zystenbildung, wie man sie bei einem Dymorphie-Komplex der Stimmlippen findet, kann für eine Leukoplakie gehalten werden. Bei einigen unserer Patienten mit einem ausgeprägten Reinkeödem ist eine „scheinbare Leukoplakie“ zu sehen, wenn nämlich das Ödem umklappt und dadurch in doppelter Schichtung liegt. Lässt man die Patienten forciert einatmen oder inspiratorisch phonieren, wird das Ödem dabei vollständig zur Mitte gesaugt und entfaltet sich – die „Leukoplakie“ ist dann nicht mehr zu sehen.

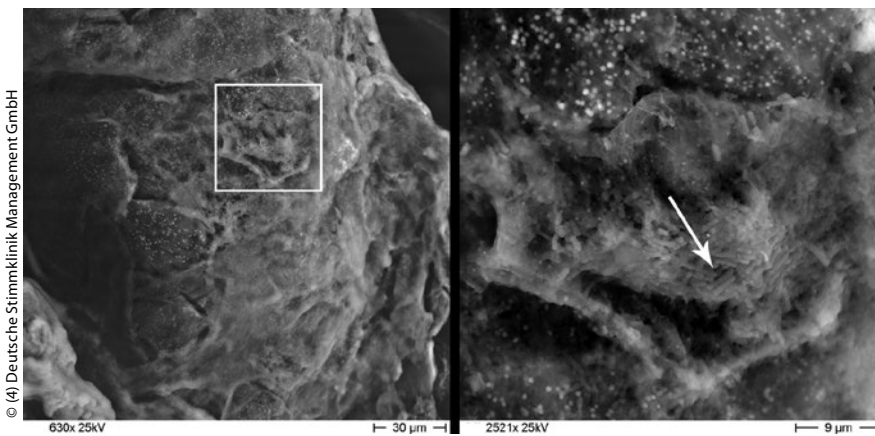
#### Diagnostische Verfahren

##### Laryngoskopie

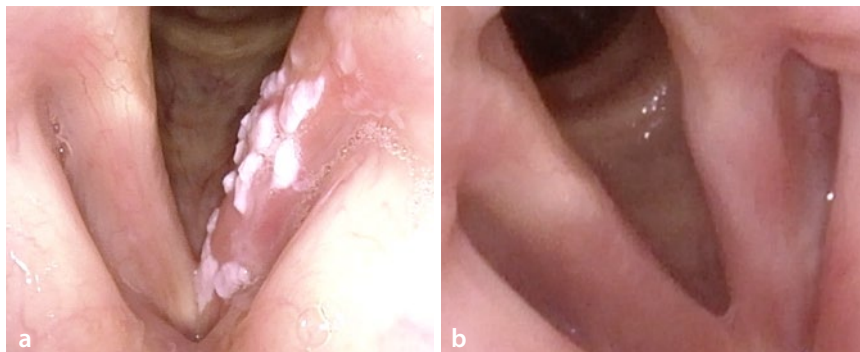
In der laryngoskopischen Diagnostik gibt es inzwischen deutlich bessere Möglichkeiten zur Beurteilung und zur Verlaufskontrolle als noch vor wenigen Jahren. Es können inzwischen auch ohne Narkose kleinste organische Veränderungen und Abweichungen im Schwingungsablauf visualisiert werden. Besonders gut lassen sich oberflächliche Veränderungen bei sehr naher Ansicht sehen, was bei der flexiblen Endoskopie beispielsweise mit dem sog. Dipping-Manöver gut gelingt. Hierzu wird der Patient aufgefordert, durch die Nase langsam und tief einzuatmen. Während der Einatmungsphase wird die Optik bis dicht an die Stimmlippenoberfläche vorgeschoben und vor dem Ausatmen wieder zurückgezogen. Mit diesem Manöver kann die Stimmlippenoberfläche im Abstand von 1–2 mm gesehen werden [s. HNO-Nachrichten 2016; 46: 6, Diagnostik und Therapie von Stimmstörungen]. Mit einer Videodokumentation lassen sich Veränderungen im Verlauf gut beurteilen, was die Entscheidung für die Indikation zur OP mit histologischer Abklärung erleichtert. Außerdem kann der Operateur damit unmittelbar vor der Operation erneut die Stimmlippen in ihrer Beweglichkeit und Schwingungsfähigkeit sehen und die notwendigen Maßnahmen besser einschätzen.

##### NBI

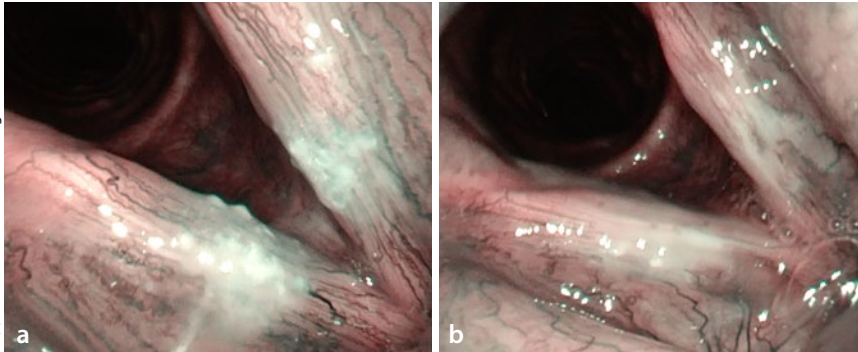
Sehr hilfreich beim Erkennen von Leukoplakien ist der Einsatz kontrastgeben-



**Abb. 6:** Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Biofilms der Stimmlippe. Mit der Environmental Scanning Elektronenmikroskopie (ESEM) lässt sich auf der Oberfläche des Epithels eine Ansammlung stäbchenförmigen Bakterien erkennen als typisches Bild eines Biofilm-Clusters (siehe Pfeil).



**Abb. 7a:** Multiple Leukoplakie-Herde an der linken Stimmlippe mit nachgewiesener Biofilmbildung, histologisch keine Dysplasien, **7b:** zwei Jahre nach photoangiolytischer Laserbehandlung, immer noch rezidivfrei.



**Abb. 8:** Steroid Inhaler Laryngitis nach Anwendung von inhalativen Steroiden. Typisch sind die Anamnese sowie die Stimmlippenveränderung. Histologisch keine Dysplasien. **a:** Mit vermehrter Gefäßzeichnung und „umbrella-effect“; die Veränderungen sind besonders gut mit NBI-Illumination zu sehen. **b:** Deutliche Symptomverbesserung zwei Monate nach Therapie (photoangiolytische Laserbehandlung und Anwendung eines Spacers).



**Abb. 9:** Soor im interarytenoidalen Bereich sowie SIL: anamnestisch Anwendung von inhalativen Steroiden. Die Veränderungen sind besonders gut mit NBI-Illumination zu sehen.

der Verfahren wie beispielsweise Narrow Band Imaging (NBI). Mit dieser Darstellung sind Epithelveränderungen und auch atypische Gefäßmuster (z.B. Intraepithelial Capillary Papillary Loops, ICPL) als Hinweis auf eine beginnende Dysplasie oder Neoplasie leichter zu sehen, was unter anderem bei der Entscheidung über die Lokalisation einer repräsentativen Biopsie hilft. Besonders gut lassen sich verdächtige Gefäßmuster bei sehr naher Ansicht erkennen (Dipping-Manöver). Dabei ist zu beachten, dass die Gefäßmuster durch eine darüber liegende keratotische Veränderung möglicherweise verdeckt werden (sog. genannter umbrella effect) und sich nur bei sehr genauer Ansicht erahnen lassen.

### Stroboskopie

Mit der Stroboskopie lassen sich Einschränkungen der Schwingungsfähigkeit der Stimmlippe erkennen. Dies kann lediglich die Epithelverschieblichkeit (Randkantenverschiebung) betreffen oder auch die Amplituden der Schwingung des Stimmlippenkörpers, und es kann auf einen Bereich der Stimmlippe begrenzt sein oder die gesamte Stimmlippe erfassen. Mit dem sogenannten phonatorischen Stillstand wird die komplette Aufhebung der Schwingungsfähigkeit einer Stimmlippe beschrieben. Dadurch sind Rückschlüsse über die Tiefenausdehnung einer Veränderung möglich, eine detaillierte Einschätzung ist aber nicht zuverlässig möglich.

### Histologischer und mikrobiologischer Befund

Letzte Klarheit über das Vorliegen von Dysplasien und über mögliche weitere Ursachen bringen erst der histologische und mikrobiologische Befund. Dies ist aber kein „konstanter Befund“, sondern ein dynamischer Prozess, und er kann bei wiederholten Untersuchungen variieren. Je nach klinischem Bild sind also ggf. wiederholte histologische Kontrolluntersuchungen erforderlich. Studien zeigen, dass sich Leukoplakien auch nach tiefer Exzision erneut bilden können und eine tiefe Exzision nicht den Schweregrad von Dysplasien beim Wiederauftreten verbessert. Auch der bei unseren Patienten nachgewiesene Biofilm neigte zu hartnäckigen Rezidiven (vor der photoangiolytischen Laserung).

### Therapieverfahren

Welche Therapie zu empfehlen ist, hängt von den Vorbefunden und vom klinischen Bild der Leukoplakie ab. Besonders im Spektrum der operativen Maßnahmen bieten sich seit einiger Zeit neue Möglichkeiten.

### Konservative Maßnahmen

Nicht bei jeder Leukoplakie steht sofort die histologische Diagnostik im Vordergrund. Je nach Anamnese und vorliegenden Risikofaktoren können zunächst Inhalationen, eine antibiotische Behandlung o.ä. eingeleitet und Verlaufscontrollen empfohlen werden. Die Beratung des Patienten bezüglich der Bedeu-

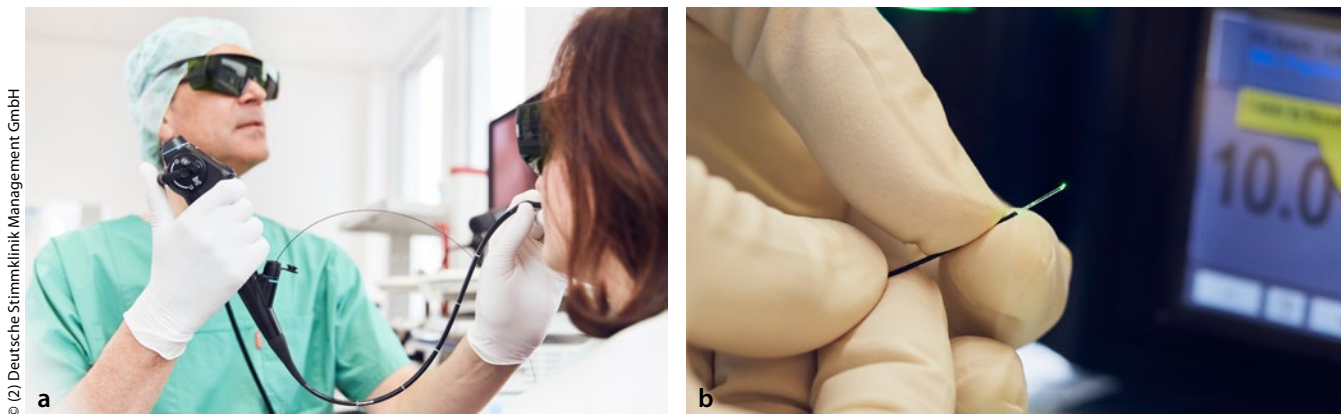
tung einer Leukoplakie und ihrer möglichen Ursachen und Verlaufsformen sowie ggf. einer Noxenkarenz ist eine weitere Maßnahme. Von manchen Autoren werden Protonenpumpenhemmer empfohlen. Besteht eine akute entzündliche Veränderung, sollte Stimm Schonung eingehalten werden.

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Steroid Inhaler Laryngitis ist zu klären, ob das Absetzen bzw. Umstellen der Steroid-Inhalation oder das Einsetzen eines Spacers möglich ist (s.o.). Bei einer Soor-Infektion ist eine lokale antimykotische Therapie sinnvoll. Liegt das Ergebnis einer mikrobiologischen Untersuchung vor, kann gezielt und entsprechend der Resistenztestung behandelt werden.

### Operative Maßnahmen und histologische Sicherung

Nach den neuen Leitlinien muss eine Stimmlippenleukoplakie aus klinischer Sicht engmaschig kontrolliert werden – initial durch eine Exzisionsbiopsie und im Verlauf ggf. auch durch wiederholte histologische oder zytologische Untersuchungen. Bei dysplastischen Veränderungen wird die komplette Entfernung empfohlen. Grundsätzlich gilt, dass jede länger als drei bis vier Wochen bestehende Schleimhautveränderung tumorverdächtig ist und abgeklärt werden muss.

Die am häufigsten angewendete Operationstechnik ist die phonomikrochirurgische Exzision mit der direkten Mikrolaryngoskopie in Vollnarkose. Dabei gibt es beispielsweise in den USA neue



© (2) Deutsche Stimmklinik Management GmbH

**Abb. 10a:** Operation mit dem Blue-Laser in Lokalanästhesie mit transnasalem Zugang: Visualisierung durch eine flexible Optik mit Arbeitskanal, Einführen der Laserfaser durch den Arbeitskanal; Laser-Schutzbrillen für Patient und Personal; **b)** flexible Laserfaser.

Ansätze: Selbst mittel- oder hochgradige Dysplasien werden nicht immer radikal mit großem Sicherheitsabstand in allen Ebenen, sondern im Sinne einer „excisional biopsy“ unter weitmöglicher Schonung der tieferen Schichten entfernt, um eine – im nachhinein möglicherweise unnötige – Verletzung tieferer Schichten und damit eine Stimmverschlechterung zu vermeiden. Eine dafür hilfreiche OP-Technik ist die Hydrodissektion mit Injektion von physiologischer Kochsalzlösung in den Reinke-Raum zur Anhebung des Epithels. Das früher empfohlene komplette Stimmlippen-Stripping wird heute bei einer Leukoplakie nicht mehr empfohlen.

Eine Probeexzision lässt sich auch in örtlicher Betäubung in transoraler oder transnasaler OP-Technik als „Office-based surgery“ durchführen. Insbesondere bei schlechter Einstellbarkeit des Kehlkopfes unter Mikrolaryngoskopie oder eingeschränkter Narkosefähigkeit ist das eine hervorragende Alternative [s. HNO-Nachrichten 2016; 46: 3, Phono-chirurgie, Teil 1].

#### Photoangiolytische Laserbehandlung

Ein neuer Therapieansatz ist die lasergestützte Photoangiolyse mit dem KTP-Laser (Kalium-Titanyl-Phosphat-Laser; 532 nm) oder mit dem neuen Blue Laser (445 nm, seit 2018 auf dem Markt). Die Wellenlänge dieser Laserstrahlen führt dazu, dass sie besonders von Oxyhämoglobin absorbiert werden, sodass Blutgefäße innerhalb der Stimmlippe unter Schonung der darüber liegenden

Schleimhaut verödet werden können. Die Applikation des Lasers erfolgt über flexible Laserfasern und kann optimal auch in Lokalanästhesie transoral oder transnasal vorgenommen werden (**Abb. 10**).

Die photoangiolytische Laserung wird beispielsweise in den USA schon seit ca. 10–15 Jahren routinemäßig bei der Behandlung von Leukoplakien mit Dysplasien inkl. Carcinoma in situ oder sogar bei frühen Stadien eines Karzinoms eingesetzt. Der genaue Wirkungsmechanismus ist nicht vollständig geklärt, aber durch die Wirkung auf Blutgefäße bzw. Hämoglobin sollen neoplastische Strukturen mit der durch die Tumorangio-neogenese erhöhten Dichte an Mikrogefäßen deutlich stärker geschädigt werden als das gesunde Stimmlippengewebe.

Wir haben mit der photoangiolytischen Laserbehandlung von Stimmlippen-Leukoplakien, insbesondere bei einer Biofilmbildung, mit dem KTP-Laser bzw. mit dem Blue Laser seit einigen Jahren sehr gute Erfahrung gemacht. Um eine störende Vernarbung zu vermeiden, muss die Behandlung mit geringer Energie und unter Umständen mehrfach durchgeführt werden. Sowohl der KTP-Laser als auch der Blue Laser lassen sich sehr gut in örtlicher Betäubung einsetzen, da die Laserfasern mit einem Durchmesser von 400 µm flexibel sind. Dies ist beispielsweise bei nicht-einstellbarem Kehlkopf eine sehr gute Alternative zur Operation von außen. Prinzipiell können beide Laser auch in Mikrola-

ryngoskopie in Vollnarkose eingesetzt werden. In Deutschland hat sich dieses Verfahren leider bisher noch nicht flächendeckend etabliert.

#### Fazit

Die histologische Sicherung einer Leukoplakie zum Ausschluss von Dysplasien steht nach wie vor im Vordergrund. Allerdings wird ein Biofilm als Differenzialdiagnose der Leukoplakie viel zu selten berücksichtigt. Es gibt in der Literatur nur sehr wenige Studien dazu und auch in aktuellen Reviews zur Leukoplakie wird auf diese Entität nicht eingegangen. Welche Rolle eine Biofilmbildung bei der Entstehung von Dysplasien spielt, muss die zukünftige Forschung klären. Neueste Untersuchungen zeigen, dass bakterielle Entzündungen in vielen Organen nachweislich tumorigen wirken und das Wachstum entarteter Zellen fördern können. Als Behandlung sowohl von Dysplasien als auch von Biofilmen eignet sich die photoangiolytische Laserung (auch als „Photodesinfektion“ beschrieben).

#### Literatur beim Verfasser

**Korrespondierende Autorin**  
**Dr. med. Susanne Fleischer**  
 Deutsche Stimmklinik  
 Martinistraße 64  
 20251 Hamburg  
 E-Mail: fleischer@stimmklinik.de