

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie
(Direktorin: Prof. Dr. Ambrosch)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Intra- und Interrater-Reliabilität des
Ear-Nose-Throat Assessment Scores (ENTAS 2) für
Aktivitätsbeurteilungen der Granulomatose mit Polyangiitis
im Hals-Nasen-Ohren-Bereich**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Lars Decker

aus Berlin

Kiel, 2017

1. Berichterstatter: PD Dr. Martin Laudien
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Frank Moosig
Tag der mündlichen Prüfung: 13.07.2018
Zum Druck genehmigt, Kiel, den 31.03.2018

gez.: Prof. Dr. Johann Roider
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung	1
1.1 Definition	1
1.2 Epidemiologie	2
1.3 Ätiologie und Pathogenese	2
1.4 Die Bedeutung der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in der Klinik der GPA	3
1.5 Diagnostik und Therapie der Hals-Nasen-Ohren-Manifestationen der GPA	4
1.6 Formen und Aktivität	7
1.6.1 Klinische Beurteilungssysteme	8
1.6.2 Der Ear-Nose-Throat Assessment Score (ENTAS 2)	9
1.7 Reliabilität und multimethodische Übereinstimmung in der Analyse von Beurteilungssystemen	12
1.8 Ziel dieser Arbeit	13
1.9 Fragestellungen	13
2 Patienten und Methoden	14
2.1 Datenerhebung	14
2.1.1 GPA Patientenkohorte	14
2.1.2 Erstellung der ENTAS 2 Datenbank	14
2.1.2.1 Anamneseerhebung der GPA-Kohorte	15
2.1.2.2 Körperliche Untersuchung der GPA-Kohorte	15
2.1.2.3 Videoendoskopie der GPA-Kohorte	16
2.1.2.4 Funktionsdiagnostische Datenerhebung der GPA-Kohorte	18
2.2 Datenaufarbeitung	18
2.2.1 Bearbeitung der Endoskopievideos	18
2.2.2 Beurteilungsfragebogen	19
2.2.3 Definierende Items der einzelnen Organe (Ohren; Nase; Hals) für die organspezifischen GPA-Aktivitätsbeurteilungen	20
2.3 ENTAS 2 Reliabilitätsanalyse	21
2.3.1 Referenz	21
2.3.2 Versuchsdurchführung mit drei Untersuchern	23
2.4 Systemische Krankheitseinschätzung	24
2.5 Statistische Auswertungen	25
3 Ergebnisse	26
3.1 Kohortenbeschreibung	26
3.2 Intrarater-Reliabilität	29
3.2.1 Intrarater-Reliabilität der generellen GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen	29
3.2.2 Intrarater-Reliabilität der GPA-Ohren-Aktivitätsbeurteilungen	30
3.2.3 Intrarater-Reliabilität der GPA-Nasen-Aktivitätsbeurteilungen	30
3.2.4 Intrarater-Reliabilität der GPA-Hals-Aktivitätsbeurteilungen	31
3.3 Interrater-Reliabilität	32
3.3.1 Interrater-Reliabilität der generellen GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen der Referenz und der Untersucher	32
3.3.2 Interrater-Reliabilität der GPA-Ohren-Aktivitätsbeurteilungen der Referenz und Untersucher	34
3.3.3 Interrater-Reliabilität der GPA-Nasen-Aktivitätsbeurteilungen der Referenz und Untersucher	34
3.3.4 Interrater-Reliabilität der GPA-Hals-Aktivitätsbeurteilungen der Referenz und Untersucher	34

3.3.5 Interrater-Reliabilität der generellen GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher	36
3.3.6 Interrater-Reliabilität der GPA-Ohren-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher	37
3.3.7 Interrater-Reliabilität der GPA-Nasen-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher	37
3.3.8 Interrater-Reliabilität der GPA-Hals-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher	38
3.4 Multimethodische Übereinstimmung	39
3.4.1 Multimethodische Übereinstimmung in generellen GPA-HNO- Aktivitätsbeurteilungen	39
3.4.2 Multimethodische Übereinstimmung in GPA-Ohren-Aktivitätsbeurteilungen	41
3.4.3 Multimethodische Übereinstimmung in GPA-Nasen-Aktivitätsbeurteilungen	41
3.4.4 Multimethodische Übereinstimmung in GPA-Hals-Aktivitätsbeurteilungen	42
3.5 Änderung der GPA-HNO-Aktivitätseinschätzung nach der Hinzugabe von ENTAS 2 basierten Anamnese- und Diagnostikdaten.....	43
4 Diskussion	45
5 Zusammenfassung.....	52
6 Abbildungsverzeichnis	54
7 Abkürzungsverzeichnis	55
8 Literaturverzeichnis.....	57
9 Materialien	65
2.1 Verbrauchsmaterialien	65
2.2 Geräte	65
2.3 Computer und Hardware	66
2.4 Software	66
2.4.1 Video-Programme	66
2.4.2 Audiometrie-Programme	66
2.4.3 Statistik-Programme	66
2.4.4 Literatur-Programm	66
10 Anhang	67
10.1 Beurteilungsbogen (Beispiel)	67
11 Erklärung.....	71
12 Danksagung.....	72
13 Veröffentlichungen	73

1 Einleitung

1.1 Definition

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, vormals Wegenersche Granulomatose) ist eine Systemerkrankung, die durch eine Vaskulitis der kleinen bis mittleren Gefäße und eine nekrotisierende granulomatöse Entzündung gekennzeichnet ist [1]. Sie ist nach der Nomenklatur der 2012 überarbeiteten International Chapel Hill Consensus Conference ebenso wie die mikroskopische Polyangiitis (MPA) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, ehemals Churg-Strauss Syndrom) in die Gruppe der mit antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) assoziierten Vaskulitiden (AAV) zu klassifizieren. EGPA, MPA und GPA werden zudem als primär-systemische Vaskulitiden bezeichnet [2]. Heinz Klinger charakterisierte die GPA 1931 als Grenzform der Periarteriitis nodosa, Friedrich Wegener beschrieb sie 1936 und erkannte sie 1939 als eigenständige Erkrankung [3–5]. Die GPA kann in Studien anhand der American College of Rheumatology (ACR) –Kriterien (Oronasale Entzündung; pathologisches Röntgenbild des Thorax; nephritisches Urinsediment; biopsisch nachgewiesene granulomatös-entzündliche Veränderung in der Gefäßwand) klassifiziert und von anderen Vaskulitisformen abgegrenzt werden. Das Vorhandensein von mindestens zwei der vier ACR-Kriterien geht mit einer hohen Sensitivität und Spezifität für GPA einher, wenn eine Vaskulitis zuvor bereits diagnostiziert wurde [6]. Watts et al. schlugen den European Medicines Agency Algorithmus zur Diagnosefindung von Vaskulitiden basierend auf klinischen Kriterien, Histologie und Serologie vor [7]. Heutzutage wird die GPA meist durch ein Zusammenspiel von Biopsie, Klinik und dem Nachweis charakteristischer ANCA diagnostiziert [1]. Die European League Against Rheumatism (EULAR) empfiehlt die Diagnosesicherung der AAV nach folgenden Kriterien: 1. Das Vorliegen einer mindestens vier Wochen bestehenden chronisch-entzündlichen Erkrankung, die nicht durch andere Ursachen wie Infektion oder Malignität erklärt werden kann. 2. Das durch Biopsie gesicherte Vorliegen einer charakteristischen Histologie für eine Vaskulitis und/oder 3. das durch Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) gesicherte Vorliegen von gegen Proteinase 3 (PR3) oder Myeloperoxidase (MPO) gerichtete antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (PR3-/MPO-ANCA) [8]. Die histologische Sicherung gilt als Goldstandard der

Diagnosesicherung [9]. Um das Diagnostizieren von Vaskulitiden weiter zu standardisieren, werden seit Januar 2011 groß angelegte Datensammlungen von über 4500 Patienten weltweit innerhalb der Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis Study (DCVAS) durchgeführt [10].

1.2 Epidemiologie

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung liegt zwischen 50 und 60 Jahren. Ein signifikanter Unterschied in der Prävalenz der GPA zwischen Männern und Frauen ist nicht bekannt [11]. In der Häufigkeit der GPA zeigt sich ein Nord-Süd-Gefälle [12]. Während die Prävalenz pro 1 Millionen Einwohner in Schweden bei 160 liegt, liegt sie in Norddeutschland bei 98 und in Südspanien bei 15,8. Außerdem hat sich die Prävalenz in Norddeutschland von 1994 auf 2006 verdoppelt [13–15]. Die Inzidenz liegt in Schweden bei 9,8 Neuerkrankungen pro 1 Millionen Einwohner pro Jahr, in England bei 11,3, in Norddeutschland bei 8,5, in Griechenland bei 6,6 und in Südspanien bei 2,1 Neuerkrankungen [13, 16–19]. Zudem zeigten sich reziproke Inzidenzverhältnisse zwischen Japan und dem Vereinigten Königreich bezüglich GPA und MPA [20].

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der GPA ist derzeit nicht vollständig geklärt. Es wird eine komplexe Interaktion von genetischen und autoimmunen Faktoren, sowie Umweltfaktoren angenommen [21]. Eine Vielzahl an genetischen Prädispositionsfaktoren wurde beschrieben [22]. Eine Theorie zur Pathogenese der GPA ist die ANCA-Zytokin-Sequenz: Neutrophile Granulozyten oder Monozyten werden von Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF - α) oder Interleukin (IL) -1 aktiviert und bewirken eine Translokation von Autoantigenen wie der PR3. An diese PR3-Antigene binden im Anschluss c-ANCA (Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper mit zytoplasmatischem Fluoreszenzmuster in der Immunfluoreszenz) und bewirken so durch eine erneute Stimulation der Granulozyten und Monozyten ein autoimmunes Aufrechterhalten der Entzündungsprozesse [11, 23]. Allerdings fehlt bei bis zu 25% der GPA Patienten der Nachweis von c-ANCA, weswegen die Bestimmung des ANCA-Levels allein nicht zum Manage-

ment der GPA geeignet ist [24]. MPO-ANCA's liegen bei bis zu 10% der GPA Patienten vor [22]. Allerdings zeigen GPA Patienten mit PR3-ANCA und GPA Patienten mit MPO-ANCA klinisch signifikante Unterschiede, sodass es sich um zwei verschiedene Formen der AAV handeln könnte [25]. Infekte und Superantigene von *Staphylococcus aureus* könnten potentielle Triggerfaktoren für die Vaskulitiserstehung sein [26]. GPA Patienten können eine Dysbalance in der Expression von Cytokinen wie dem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor oder Interleukinen aufweisen [27–29]. Es ist Gegenstand der Forschung, ob dies zu einer endonasalen Mukosabarrierestörung, zu einer Veränderung der mikrobiellen Flora und damit zur Pathogenese der GPA beitragen kann [29].

1.4 Die Bedeutung der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in der Klinik der GPA

Da die GPA eine Systemerkrankung ist, kann sie prinzipiell jedes Organ betreffen [30]. Am häufigsten sind jedoch Manifestationen der oberen und unteren Atemwege, sowie der Niere [1]. Eine Lungenbeteiligung liegt in 50-90% der Patienten vor und kann sich symptomatisch als Dyspnoe oder mit Hämoptysen zeigen. Die Niere ist in 40% aller Patienten befallen und kann sich in einer Abnahme der Nierenfunktion und einer pauci-immunen (ohne Nachweis von Immunglobulinen oder Komplementverbrauch in der Immunfluoreszenz) Glomerulonephritis mit mikrohämaturischem Urinsediment präsentieren [31]. Eine Nierenbeteiligung wird als negativer prognostischer Faktor der GPA angesehen [32]. Gerade Beteiligungen des Hals-Nasen-Ohren (HNO) -Bereichs kommen allerdings besonders häufig vor und können die einzige Manifestation der GPA sein [33–35]. Das Vorkommen von Manifestationen an den oberen Atemwegen bei Patienten mit GPA wird mit 70-100% beschrieben. Die Nase und Nasennebenhöhlen sind in 85-100% beteiligt, das Ohr bei 35% der GPA Patienten. Die subglottische Stenose (SGS) als häufigste tracheo-laryngeale Komplikation liegt in 5-23% der Fälle vor und kann sich als inspiratorischer Stridor, Heiserkeit und Husten manifestieren [36]. Die Nase ist das am häufigsten betroffene Organ der GPA und kann sich auf verschiedene Arten präsentieren. Typisch sind korkige Krusten, schleimig-blutige Beläge, Mukosaschwellung sowie konsekutiv die Ausbildung von irreversiblen Schäden wie Septumperforationen oder sogenannten Sattelnasen. Der Bereich des anterioren Nasenseptums ist im Falle einer aktiven Nasenbeteiligung am

häufigsten betroffen. Symptomatisch können sich die Befunde durch Schmerzen im Bereich der Nase, Rhinorrhoe, Epistaxis, Nasenatmungsbehinderung und Geruchsveränderungen zeigen [31, 34, 36–38]. GPA Patienten sind im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger hyposmisch [39–41]. Zudem können sich Änderungen der Geruchswahrnehmung im Sinne einer Parosmie oder Dysosmie ausbilden [38]. In der Computertomographie (CT) können Knochendestruktionen und Knochenneubildung im Bereich des Nasenseptums sichtbar werden [42]. Die Mukosa der Nasennebenhöhlen kann verdickt sein, Sinusitiden können sich ausbilden. Am häufigsten ist der Sinus maxillaris beteiligt [31, 42]. Die GPA kann zudem zu einer Ausbildung einer sekundären atrophischen Rhinitis führen [43, 44]. Das Ohr ist das von der GPA am zweithäufigsten betroffene Organ im HNO-Bereich [37]. Die GPA zeigt dabei eine große Varietät an Ohr-Symptomatik, wie zum Beispiel Otagie, Otorrhö, Tinnitus und Schwindel [45]. Die häufigste Ohren-Manifestation der GPA ist eine seröse Otitis media mit der möglichen Komplikation einer Mastoiditis [9, 46]. Es kann zu Tubenfunktionsstörungen und konsekutiv zu Schalleitungsschwerhörigkeit kommen. Der Nervus vestibulocochlearis kann direkt befallen sein, was zur Ausbildung von Schwindel und Schallempfindungsschwerhörigkeit führen kann [38]. Eine Otitis media mesotympanica liegt in 20-30% der Fälle von GPA-Ohrenbeteiligung vor [37]. Die Mundhöhle ist in 5-10% beteiligt, es kann zu Ulzerationen auf der Zunge, der Wangenschleimhaut und am Gaumen kommen [38]. Die GPA kann die Ausbildung einer „Erdbeer-Gingivitis“ bewirken [47]. Außerdem kann die GPA zu Schwellungen der Speicheldrüsen und Sialadenitis führen [9, 38]. Die GPA kann sich zudem in einer Mononeuropathie der Hirnnerven präsentieren [9]. Irritationen des Nervus Trigemini bis zu der Ausbildung einer Trigeminalneuralgie wurden bei Patienten mit GPA beschrieben [48–51].

1.5 Diagnostik und Therapie der Hals-Nasen-Ohren-Manifestationen der GPA

Aus der großen Rolle der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde innerhalb der GPA Manifestationen resultiert eine besondere Bedeutung für Diagnostik und Therapie. Das Management von GPA Patienten sollte aus einer interdisziplinären Behandlung inklusive Hals-Nasen-Ohrenärztlicher Betreuung bestehen [52, 53]. Oft sind Hals-Nasen-Ohrenärzte die erste Anlaufstelle für GPA Patienten, weshalb die HNO-

Erstbeurteilung eine besondere Rolle für Therapieentscheidungen innehat [54]. Die Vielzahl an möglichen HNO-Manifestationen der GPA bedingt eine detaillierte HNO-ärztliche Einschätzung der Erkrankung. Es gibt Bestrebungen, ein standardisiertes HNO-Untersuchungsschema für die AAV zu kreieren, um die möglichen HNO-Manifestationen diagnostisch einheitlich darzustellen [9]. Mithilfe einer fokussierten Patientenbefragung lassen sich Symptome wie Schmerzen, Leistungsknick, Luftnot oder Schwindel aufdecken. Mithilfe einer körperlichen Untersuchung lassen sich äußerlich sichtbare Manifestationen wie zum Beispiel eine Sattelnase oder eine Lymphadenopathie evaluieren. Die endoskopische Spiegelung der Hals-Nasen-Ohrenregion spielt eine wesentliche Rolle in der Diagnostik der GPA. So lassen sich mithilfe einer Rhinoskopie zum Beispiel Ulzerationen, Granulationen oder Septumperforationen nachweisen. Mithilfe einer Laryngoskopie kann eine SGS eruiert werden. Mittels Otoskopien können Trommelfellveränderungen im Sinne eines Seromkotypanons oder im Sinne einer serösen Otitis media sichtbar gemacht werden. Eine Inspektion der Mundhöhle kann Ulzerationen der Wangenschleimhaut, sowie der Zunge oder „Erdbeer-Gingivitiden“ aufdecken. Mithilfe von HNO-Funktionsdiagnostik können weitere GPA-bedingte Schädigungen aufgedeckt werden. Eine Tonschwellenaudiometrie kann GPA-bedingte Schallempfindungs- und Schalleitungsschwerhörigkeiten darstellen. Impedanzmessungen dienen zudem der Beurteilung der Schwingungsfähigkeit des Trommelfells, wodurch Tubenventilationsstörungen erkannt werden können. Nasenatmungsbehinderungen, zum Beispiel durch endonasale Mukosaschwellung können durch eine Rhinomanometrie analysiert werden [55, 56]. Geruchswahrnehmungsveränderungen im Sinne von Hyposmie oder Anosmie können mithilfe von Riechtests diagnostiziert werden, beispielsweise dem Sniffin Sticks Screening 12 Test [57]. Zudem kann ein erweiterter Schwellen-Diskriminations-Identifikations-Riechtest (SDI Test) durchgeführt werden, um die Riechfunktion spezieller zu analysieren [58]. Außerdem kann eine Nervus trigeminus Irritation mithilfe eines Ammoniak-Riechstäbchens identifiziert werden [59].

Art der Untersuchung Identifizierbare GPA-Manifestationen (Beispiele)

Anamnese	Schmerzen, Dyspnoe, Schwindel
Körperliche Untersuchung	Hautstatus, Sattelnase, Epistaxis, Rhinorrhö, Otorrhö, Lymphadenopathie, Hypertrophie der Speicheldrüsen, Hirnnervenparesen
Endoskopische Untersuchung	
Rhinoskopie	Ulzerationen, blutig-schleimige Beläge, Granulationen, Krusten, Septumperforationen, atrophische Rhinitis
Pharyngo-Laryngoskopie	Ulzerationen, subglottische Stenose
Otoskopie	Otitis media, Seromukotympanon, Trommelfellperforationen
Inspektion der Mundhöhle	Ulzerationen, Erdbeer-Gingivitis
Funktionsdiagnostik	
Tonschwellenaudiometrie	Schallempfindungsschwerhörigkeit, Schallleitungsschwerhörigkeit, kombinierte Schwerhörigkeit
Tympanometrie	Tubenventilationsstörungen
Sniffin' Sticks/ SDI Test	Hyposmie, Anosmie, Parosmie
Ammoniak Riechstäbchen	Nervus trigeminus Irritation
Rhinomanometrie	Nasatmungsbehinderungen, Mukosaschwellung

Abbildung 1. Strukturiertes HNO-Diagnostikprotokoll zum Identifizieren von GPA-Manifestationen

Außerhalb der rheumatologischen, immunsuppressiven Therapieschemata erfordern die speziellen HNO-Manifestationen und Komplikationen gesonderte Therapien. Irreversible nasale Schäden wie eine Sattelnase können durch spezielle Rekonstruktionstechniken, zum Beispiel mittels autologen Rippenknorpeltransplantaten therapiert werden [60, 61]. Subglottische Stenosen stellen eine besondere Herausforderung für den HNO-Arzt dar. Es wurden bereits unterschiedliche Behandlungsmethoden wie zum Beispiel Dilatation und Bougierung mit oder ohne der Zugabe von lokal injiziertem Kortikosteroiden oder Mitomycin C, Ninitol-Stents, Kryotherapie oder Laserchirurgie angewendet, um das Voranschreiten der Stenose zu unterbinden, sodass es nicht zu Tracheostomie-erforderlicher Dyspnoe kommt [62–67]. Bei 20-40% der GPA Patienten mit Ohrenbeteiligung muss zudem eine Parazentese mit zum Teil zusätzlicher Einlage von Paukenröhrchen erfolgen [37]. Lokalthherapie in Form von liposomaler Nasenpflege kann bei Patienten mit AAV zu einer Linderung sinunasaler Symptome führen [68].

1.6 Formen und Aktivität

Die European League Against Rheumatism (EULAR) empfiehlt die Einteilung der European Vasculitis Study Group (EUVAS), wonach die GPA in folgende fünf GPA-Erkrankungsstadien eingeteilt wird: Es werden ein lokalisiertes, ein frühsystemisches, ein generalisiertes, ein schwerwiegendes, sowie ein therapierefraktäres Stadium beschrieben [8]. Desweiteren ist die GPA eine Erkrankung, die in verschiedenen Formen auftreten kann. So wurde neben der generalisierten GPA auch eine lokal limitierte GPA beschrieben, die ausschließlich den oberen Atemtrakt oder das Auge befallen kann. Diese limitierte Form der GPA verläuft im Vergleich zur generalisierten GPA häufiger refraktär und kommt in einem jüngeren Alter, sowie häufiger bei Frauen vor [2, 69]. Zudem wurde eine limitierte GPA mit subglottischer Stenose oder orbitalem Pseudotumor als einziger Manifestation beschrieben [28, 70]. Die verschiedenen Verlaufsstadien und –formen bedingen ein verlaufsadaptiertes Therapieschema [71, 72]. Um Therapieempfehlungen zu vereinheitlichen, die Schwere der Erkrankung besser einzuschätzen und Prognosen besser voraussagen zu können, hat sich das Konzept der Bestimmung der Krankheitsaktivität etabliert. Das Prinzip besteht darin, dass bestimmte Erkrankungsmanifestationen als potentiell reversible Aktivität eingestuft werden, die Anpassungen der Therapie bedürfen [73]. Aktivitätsmanifestationen sind somit von GPA-unabhängigen infektionsbedingten Manifestationen oder irreversiblen Schaden zu unterscheiden [8]. Krankheitsaktivität wird zudem als Risikofaktor für irreversiblen Schaden angesehen [74]. Eine hohe Krankheitsaktivität führt zu einer Therapieeskalation, während die Abwesenheit von Aktivität als Remission eingestuft wird und zu einer Therapie-Deeskalation führen kann [75]. Die EULAR empfiehlt eine Einteilung der GPA-Aktivität in Remission (entspricht der Abwesenheit von Aktivität), therapieansprechendes Aktivitätsstadium, Minor-Rezidiv, Major-Rezidiv, therapierefraktäres Aktivitätsstadium und niedrigaktives Stadium. Das niedrigaktive Stadium wird zudem als „grumbling disease“ bezeichnet und kann mit rezidivierenden Arthralgien, Müdigkeit und endonasalen Krusten einhergehen [8].

Bisher konnten keine Marker oder Stoffe beschrieben werden, die gut mit dem Vorhandensein beziehungsweise der Intensität von Aktivität korrelieren [76]. Marker wie das C-reaktive Protein (CRP) sind unspezifisch und können als akute Phase-Proteine auch bei Infektionen erhöht sein [77]. Die Höhe von ANCA-Titern korreliert nicht verlässlich mit der Höhe von Aktivitätsstadien [75]. Somit ist bisher kein objektiver Gold-

standard für die Definition von GPA Krankheitsaktivität definiert. Chronische Besiedelung der Nasenschleimhaut mit *Staphylococcus aureus*, sowie eine nasale Mukosabarrierestörung gehen mit einer erhöhten Rezidivgefahr der GPA einher [54, 78, 79]. Endonasale *Staphylococcus aureus*-Kolonisation ist mit endoskopisch eingeschätzter höhergradiger endonasaler Aktivität assoziiert [80]. Ein erhöhtes hochsensitives CRP (hsCRP) kann bei GPA Patienten in Remission einem Rezidiv vorausgehen [81].

1.6.1 Klinische Beurteilungssysteme

Die aktuellen Stellungnahmen der EULAR und der European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) empfehlen den Einsatz von strukturierten klinischen Untersuchungen für das Prüfen von Indikationen für Therapieänderungen bei AAV [72]. Aus einem Surrogat aus klinischen, radiologischen und funktionsdiagnostischen Instrumenten wird strukturiert ein Eindruck des Patienten geschaffen und auf GPA-Aktivität beurteilt. Daraus können Therapieempfehlungen abgeleitet werden. Um Aktivitätseinschätzungen zu standardisieren, wurden in der Vergangenheit verschiedene Beurteilungssysteme entwickelt [82–84]. Der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) ist heutzutage das gebräuchlichste System zur Aktivitätseinschätzung [83]. Im Laufe der Zeit wurde der BVAS bereits mehrfach modifiziert. So existiert sowohl eine BVAS Version 2, als auch ein BVAS 2003 und ein spezieller BVAS/WG für die Aktivitätseinschätzung der GPA [85, 86]. Für Studien über die GPA empfiehlt die EULAR sowohl den BVAS als auch den BVAS/WG [8]. Die aktuellste BVAS-Version ist die modifizierte Version 3 (BVASv.3) [87, 88]. Der BVASv.3 ist ein klinisches Beurteilungssystem für Vaskulitiden, in dem neun Organsysteme aufgelistet sind. Jedem Organsystem sind Items zugeordnet, die auf Aktivität hinweisen sollen. Es existiert ein Hals-Nasen-Ohren-Abschnitt innerhalb des BVASv.3 (BVASv.3 HNO-Sub-Score). Die im BVASv.3 abgebildeten HNO-Manifestationen sind: blutiger nasaler Ausfluss/ Krusten/ Ulzerationen/ Granulome; paranasale Sinusbeteiligung; subglottische Stenose; Schalleitungsstörung, sowie Schallempfindungsstörung. Für die Untersuchung dieser Manifestationen werden im BVASv.3 eine Rhinoskopie, eine Bildgebung der Nasennebenhöhlen, eine Laryngoskopie, sowie eine Audiometrie empfohlen (siehe Abbildung 2).

Manifestation	Definition	Persistent	New/Worse
	Maximum scores	3	6
Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata	Bloody, mucopurulent, nasal secretion, light or dark brown crusts frequently obstructing the nose, nasal ulcers or granulomatous lesions observed on rhinoscopy	2	4
Paranasal sinus involvement	Tenderness or pain over paranasal sinuses (usually confirmed by imaging)	1	2
Subglottic stenosis	Stridor or hoarseness due to inflammation and narrowing of the subglottic area observed by laryngoscopy	3	6
Conductive hearing loss	Hearing loss due to middle ear involvement (usually confirmed by audiometry)	1	3
Sensorineural hearing loss	Hearing loss due to auditory nerve or cochlear damage (usually confirmed by audiometry)	2	6

Abbildung 2. BVAS Version 3 HNO-Sub-Score [88]

1.6.2 Der Ear-Nose-Throat Assessment Score (ENTAS 2)

Durch die besondere Bedeutung des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs innerhalb der GPA-Klinik, Diagnostik und Therapie entstanden Ideen für spezielle HNO-Aktivitäts-Beurteilungssysteme [89–91].

Der Ear-Nose-Throat Assessment Score (ENTAS 2) (siehe Abbildung 3) ist ein System zur Beurteilung der GPA im Hals-Nasen-Ohren-Bereich. Er gliedert sich in die Beurteilung von Aktivität und Schaden. Der Abschnitt „Aktivität“ ist zudem in die Unterabschnitte Symptome, körperliche Befunde, andere Befunde, diagnostische Testverfahren und einer Aktivitätsbeurteilung mitsamt Graduierung und Therapieempfehlung unterteilt. Die Symptome werden in Schmerz, Funktionseinschränkung und Sekretion eingeteilt. Zum Abschnitt „körperliche Befunde“ gehört außer einer körperlichen Untersuchung zudem eine Spiegelung des HNO-Bereichs. Diese Spiegelung ist im Sinne einer Naso-Pharyngo-Laryngoskopie, Otoskopie und Inspektion der Mundhöhle vorgesehen. Unter „andere Befunde“ können als Freitextinhalte unter anderem mögliche Hirnnervenschäden oder Lymphadenopathie gelistet werden. Die Testverfahren beinhalten eine Audiometrie und Impedanztestung, einen Sniffin' sticks Riechtest, eine nasale Trigeminstestung mit Hilfe eines Ammoniak-Riechstäbchens und

eine Rhinomanometrie. Symptome sollen dann angekreuzt werden, wenn sie neu aufgetreten sind oder sich verschlimmert haben. In Kombination mit den körperlichen Untersuchungen, anderen Befunden und den Diagnostiktests soll eine Aktivitätseinstufung der Erkrankung abgegeben werden. Die Aktivitätseinstufung erfolgt im Sinne einer Ordinalskala mit den Punkten „keine Aktivität“ (entspricht einer Remission), „milde Aktivität“, „moderate Aktivität“, sowie „hochgradige Aktivität“. Zudem soll eine Therapieempfehlung (Therapie-Eskalation/ Therapie-Deeskalation/ keine Veränderung der Therapie) deklariert werden. Ein konkreter Vorschlag zur Therapieprozedur kann zusätzlich als Freitext angegeben werden. Im Bereich Schäden können zudem irreversible GPA-Manifestationen gelistet werden.

ENT ASSESSMENT SCORE (ENTAS 2)

Name:
Date of Birth:
Diagnosis:

1.1 Activity symptoms

Subjective complaints (new appearance or worsening; not explained by other conditions)

Pain

	Yes	No
Nose		
Paranasal sinus		
Headache		
Oral cavity		
<i>Odynophagia</i>		
Larynx/throat		
Ear		

Functional impairment

	Yes	No
Nasal obstruction		
Olfactory loss		
Sudden hearing loss (<72h)		
Chronic hearing loss		
Dizziness		
Hoarseness/ <i>Voice change</i>		
Dyspnea		
<i>Dysphagia</i>		
<i>Tinnitus</i>		
<i>Vertigo</i>		

Secretion

	Yes	No
Otorrhea		
Epistaxis		
Rhinorrhea		

1.2 Physical findings

Localisation	Clinical findings
Skin	() absent () erythema () ulcers
Nose	() absent () friable mucosa () oedema () ulcers () granulation () crusts
Epi-/ Oropharynx	() absent () oedema () ulcers () granulation () bloody mucosa
Hypopharynx (h), Larynx (l), Trachea (t)	() absent () friable mucosa () oedema () ulcers () granulation () stenosis
<i>Subglottic Stenosis</i>	() absent () <50% () 51-70% () 71-99% () 100% () <i>Circumfer.</i> () <i>Spiral</i> () <i>Web</i>
Ear	() absent () friable mucosa () oedema () ulcers () granulation () stenosis () secretion () <i>tympanic perforation</i> () <i>glue ear</i> () <i>inflammation</i> () <i>retracted drum</i> () <i>grommet in situ</i> () <i>tympanosclerosis</i>
Oral cavity	() absent () oedema () ulcers () granulation () bloody mucosa
Objective stridor	() absent () present

1.3 Other findings

(Cranial nerves, lymph nodes, glands, neck mass etc)

1.4 Diagnostic tests

	Diagnostic findings
Audiometry	() normal () CHL >10dB () SHL* 20-40dB () SHL*40-70dB () SHL*>70dB
Impedance	() normal () effusion () perforation
Sniffin' sticks	/12
SDI	
<i>Trigeminus damage nose</i>	() yes () no
Rhinomanometry	nasal obstruction: () absent () mild () moderate () severe

new or worsened and not explained by other conditions (SHL: sensorineural hearing loss; CHL: conductive hearing loss) *at 1, 2 or 3 kHz

	None	Mild	Moderate	High
Activity grading				
Treatment proposal (+ acceleration, - tapering, = unchanged)				

Procedure/Suggestions:

2.0 Damage (considered to be caused by Vasculitis)

Septal perforation	Saddle nose	Synechia (endonasal)	Laryngeal/tracheal stenosis	Cranial nerve palsy
Ocular symptoms	SHL	Cervical lymph nodes	Tympanic perforation	Olfactory distortion

Date:

Examiner:

Supervisor:

Abbildung 3. Ear-Nose-Throat Assessment Score (ENTAS 2)

1.7 Reliabilität und multimethodische Übereinstimmung in der Analyse von Beurteilungssystemen

Dadurch, dass es keinen objektiven Goldstandard für die Einschätzung der Aktivität der GPA gibt, sind klinische Beurteilungssysteme die bisher verlässlichsten Einschätzungsinstrumente [92]. Die Vielzahl an klinischen Item-Auswahlmöglichkeiten und Untersucher-abhängige Diagnostik stellen eine besondere Herausforderung an die Güte der Beurteilungssysteme. Die formale Zuverlässigkeit (Reliabilität) der Beurteilungssysteme ist von essentieller Bedeutung für die klinische Anwendbarkeit. Da sich der Verlauf der GPA-Aktivität schlecht voraussagen lässt, ist es von großem Interesse, dass ein Untersucher die Erkrankung zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf gleiche Art und Weise einschätzt. Die Systeme müssen dadurch einen besonderen Wert auf die Wiederholbarkeit (Intrarater-Reliabilität) legen. Um im klinischen Alltag an verschiedenen Kliniken zum Einsatz kommen zu können, ist es zudem ausgesprochen bedeutsam, dass auch unterschiedliche Untersucher bei identischem Befund zu gleichen Ergebnissen kommen. Dies wird auch als Reproduzierbarkeit (Interrater-Reliabilität) bezeichnet. Die Reliabilität wird als „Grundvoraussetzung der Validität“ gesehen [93]. Ein Beurteilungssystem kann valide Ergebnisse produzieren, ist das Ergebnis jedoch nicht wiederhol- und reproduzierbar, ist es nicht einsatztauglich. Die Intra- und Interrater- Reliabilität einer vollständigen Beurteilungssystem basierten Untersuchung des HNO-Trakts wurde jedoch bisher noch nicht beschrieben. Diese Studie beschäftigt sich deshalb mit der Intra- und Interrater-Reliabilität des ENTAS 2. Die Endoskopie wird für die Detektion von HNO-Manifestationen der GPA empfohlen [1]. Jedoch wurde der Einfluss der Endoskopie innerhalb eines GPA Beurteilungssystem noch nicht validiert. Daher ist von Interesse, die multimethodische Übereinstimmung zwischen alleiniger Videoendoskopie basierter Aktivitätsbeurteilung und ENTAS 2 Aktivitätsbeurteilung zu analysieren.

1.8 Ziel dieser Arbeit

Ziel der Arbeit war es, die Intra- und Interrater-Reliabilität von GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen auf der Basis des ENTAS 2 zu ermitteln. Desweiteren war es das Ziel der Arbeit, die multimethodische Übereinstimmung zwischen Videoendoskopie basierter und ENTAS 2 basierter GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilung zu ermitteln.

1.9 Fragestellungen

1. Können mithilfe des ENTAS 2 wiederholbare und reproduzierbare Aktivitätsbeurteilungen der GPA im Hals-Nasen-Ohren-Bereich erzielt werden?
2. Besteht eine hohe multimethodische Übereinstimmung zwischen Videoendoskopie basierten Aktivitätsbeurteilungen und ENTAS 2 basierten Aktivitätsbeurteilungen der GPA im Hals-Nasen-Ohren-Bereich?

2 Patienten und Methoden

In Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (letzte Revision im Oktober 2008) wurde die Arbeit nach Zustimmung der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel durchgeführt. Die Patienten wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt und erklärten sich freiwillig durch Ihre Unterschrift zu einem wissenschaftlichen Arbeiten mithilfe ihrer Daten bereit. Die Studie wurde als prospektive randomisierte Kohortenstudie durchgeführt.

2.1 Datenerhebung

2.1.1 GPA Patientenkohorte

Initial wurden 135 Patienten mit der Erkrankung GPA in die Studie eingeschlossen. Die prospektive Datenerhebung in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel umfasste den Zeitraum von sieben Monaten (Oktober 2013 bis Mai 2014). Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit der gesicherten Diagnose GPA. Die Diagnose wurde entsprechend den EULAR Empfehlungen gestellt [8]. Außerdem wurde die GPA nach den Nomenklaturkriterien der 2012 überarbeiteten Chapel Hill Consensus Conference und den ACR-Kriterien klassifiziert [2, 6, 94]. Es wurde a priori kein bestimmtes Verhältnis zwischen Männern und Frauen festgelegt. Es wurden sowohl Patienten mit der Erstdiagnose GPA, als auch Patienten, die sich bereits in Therapie befanden, aufgenommen. Ausschlusskriterien waren die Diagnosen anderer Vaskulitiden wie der EGPA oder der MPA, der unbestätigte Verdacht auf GPA, sowie Minderjährigkeit. Zu dem Zeitpunkt der Untersuchung befanden sich die Patienten in stationärer Behandlung in der Klinik für Rheumatologie und Immunologie des Klinikums Bad Bramstedts.

2.1.2 Erstellung der ENTAS 2 Datenbank

Um die Intra- und Interrater-Reliabilität, sowie die multimethodische Übereinstimmung des ENTAS 2 zu validieren, wurden prospektiv Daten erhoben. Zur Datenerhebung wurde eine standardisierte ENTAS 2 Datenbank erstellt. Der ENTAS 2 wurde auf der Grundlage des Ear-Nose-Throat Activity Scores (erste Version des ENTAS)

von Garske et al. modifiziert [90]. Aus der TRIAD Ear-Nose-Throat Database von Del Pero et al. wurden weitere Items zum ENTAS 2 hinzugefügt [56]. Der ENTAS 2 bildete das Fundament der Datenerhebung. Die Primärerhebung der Kohortendaten wurde im Sinne einer Ist-Analyse durchgeführt.

2.1.2.1 Anamneseerhebung der GPA-Kohorte

Die GPA Patientenanamnese wurde mithilfe des ENTAS 2 erhoben. Es wurde eine fokussierte Hals-Nasen-Ohrenärztliche Anamnese durchgeführt. Mithilfe der Forced-Choice-Technik wurden dem Patienten dichotome Fragen oder Eingruppierungsfragen zum Ist-Zustand gestellt. Mehrfachwahl war dabei möglich. Es wurden Fragen zur subjektiven Einschätzung von Symptomen wie Schmerzen und Funktionseinschränkungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich gestellt. Die Patienten sollten die Fragen mit „ja“ beantworten, wenn die Symptome entweder neu aufgetreten sind oder sich verschlimmert haben. Die Anamnesedaten wurden prospektiv in die ENTAS 2 Datenbank übertragen.

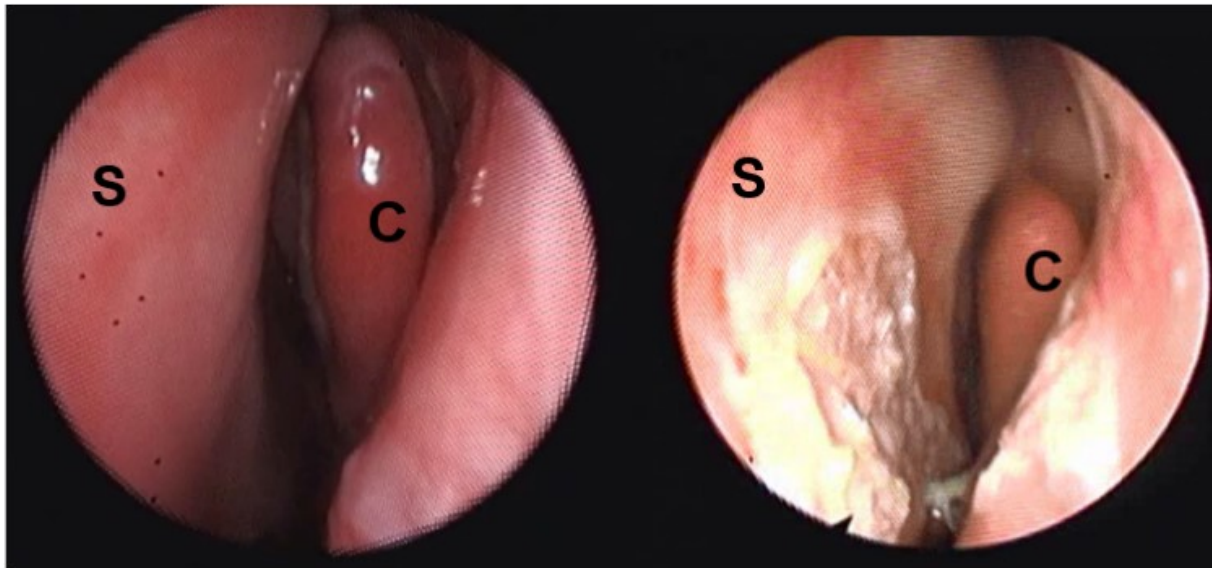
2.1.2.2 Körperliche Untersuchung der GPA-Kohorte

Im Anschluss an das Anamnesegespräch wurde eine standardisierte, fokussierte körperliche Untersuchung des Patienten durchgeführt. Dabei wurde zunächst eine Inspektion der Haut im Hals-Nasen-Ohren-Bereich durchgeführt. Im Rahmen der Inspektion wurde außerdem das Vorhandensein äußerlich sichtbarer Schäden im Rahmen der GPA wie zum Beispiel die Sattelnase eruiert. Eine Palpation der Halslymphknoten wurde durchgeführt, um eine Lymphadenopathie auszuschließen. Das Bestehen eines Tragusdruckschmerzes wurde überprüft, um Hinweise auf eine Otitis externa zu erlangen. Die Nasennebenhöhlen wurden perkutiert, um Hinweise auf das Vorliegen von Sinusitiden zu erhalten. Zudem wurde das Vorhandensein von Stridor als Hinweis auf eine mögliche subglottische Stenose beurteilt sowie die Hirnnerven funktionell auf Schäden überprüft, um GPA-bedingte Paresen zu eruiieren. Die Daten der körperlichen Untersuchung wurden in die ENTAS 2 Datenbank übertragen.

2.1.2.3 Videoendoskopie der GPA-Kohorte

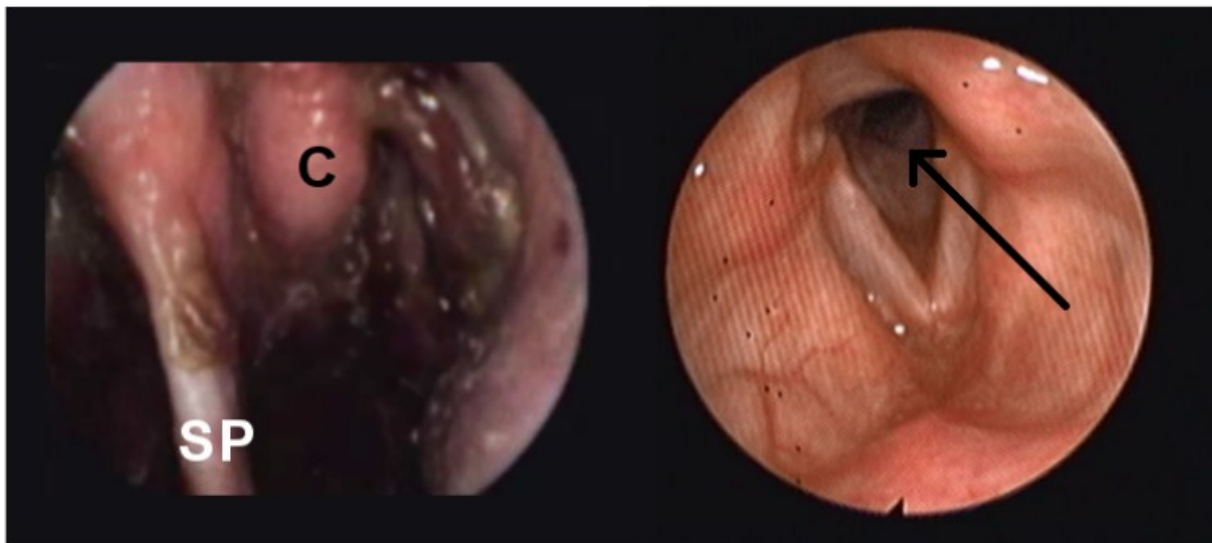
Folgend wurde eine Endoskopie der GPA Patienten durchgeführt, um die Mukosa im Hals-Nasen-Ohren-Bereich sichtbar zu machen und Schäden wie eine subglottische Stenose aufzudecken. Die Endoskopien wurden im Sinne einer Rhino-Pharyngo-Laryngoskopie mit anschließender Otoskopie, sowie einer endoskopischen Inspektion der Mundhöhle vollzogen. Die Endoskopien wurden von Hals-Nasen-Ohrenärzten durchgeführt, die zuvor mindestens 50 GPA Patienten HNO-ärztlich endoskopierte hatten. Die Rhino-Pharyngo-Laryngoskopie wurde mithilfe des flexiblen Rhino-Pharyngo-Laryngo-Fiberskops 11101RP2 (Karl Storz GmbH & Co. KG) durchgeführt. Das Fiberskop wurde mit Xylocain® Viscös 2% Lösung (Astrazeneca GmbH) versehen, dies wirkte lokalanästhetisch und als Gleitmittel. Zusätzlich wurde speziell zur Einsicht auf den Larynx bei Patientenwunsch und Ablehnung der flexiblen Rhino-Pharyngo-Laryngoskopie mithilfe der Hopkins® Steilblick-Optik 90° und zur endonasalen Schleimhautinspektion zusätzlich mithilfe der Hopkins® Vorausblick-Optik 30° (beides Karl Storz GmbH & Co. KG) endoskopierte. Für die Otoskopie und die endoskopische Inspektion der Mundhöhle wurde zudem die Hopkins® Geradeausblick-Optik 0° (Karl Storz GmbH & Co. KG) benutzt. Die Optiken wurden mit Mr. Clear™ Anti-Fog Solution (Mectra Labs) beschichtet, um ein Beschlagen der Linse zu verhindern. Um die Endoskopien für die Intra- und Interrater-Reliabilitätsanalyse zu konservieren, wurden sie mithilfe eines Videosystems aufgezeichnet. Dafür wurden die Endoskope und Optiken an den Kamerakopf telecam SL 20212030 PAL (Karl Storz GmbH & Co. KG) angeschlossen. Als Lichtquelle dienten entweder der Kaltlicht-Projektor Xenon 300 20133120 (Karl Storz GmbH & Co. KG) oder die Kaltlicht Fontäne 482 (Karl Storz GmbH & Co. KG). Die Lichtquellen wurden mithilfe des Fiberglas-Lichtkabels 495NL beziehungsweise 495 NE (Karl Storz GmbH & Co. KG) an die Kamera-Kontrolleinheit Telecam SL 20212020 PAL (Karl Storz GmbH & Co. KG) montiert. Die Kontrolleinheit wurde mit einem LG Computer (Anlagennummer: 70031631 0) verbunden. Das Betriebssystem des Computers war Windows XP Professional (Microsoft). Mithilfe des Software-Programms Windows Movie Maker version 2.0 (Microsoft) wurde ein Video der Rhino-Pharyngo-Laryngoskopie, der Otoskopie, sowie der endoskopischen Inspektion der Mundhöhle des jeweiligen GPA Patienten aufgezeichnet. Insgesamt wurden so prospektiv Videoendoskopien von 135

GPA Patienten in die ENTAS 2 Datenbank aufgenommen. Abbildung 4 zeigt Beispiele von Endoskopiebefunden der Primärerhebung.



Keine Aktivität

Milde Aktivität



Moderate Aktivität

Subglottische Stenose

Abbildung 4. Endoskopie Befunde

Dargestellt ist die graduierte ENTAS 2-GPA-Nasenaktivitätseinteilung (keine Aktivität/ milde Aktivität/ moderate Aktivität) sowie eine subglottische Stenose. (S: Septum nasi; C: Concha nasalis media; SP: Septumperforation; Pfeil: Subglottische Stenose)

2.1.2.4 Funktionsdiagnostische Datenerhebung der GPA-Kohorte

Um den funktionellen Ist-Zustand der GPA Patienten in der ENTAS 2 Datenbank festzuhalten, wurde weitere Diagnostik durchgeführt. Ein Rinne- und Weber-Test zur Überprüfung der Schallleitung und –empfindung wurde mithilfe der Stimmgabel a1 440 Hz (Kirchner & Wilhelm GmbH + Co. KG) durchgeführt. Bei Patienten, die zuvor in der Anamnese Schwindelsymptome angegeben hatten, wurde mithilfe der Nystagmusbrille nach Prof. Frenzel Typ 501 (DEHAG) das Vorhandensein von Spontan-oder Provokationsnystagmen überprüft. Eine Tonschwellenaudiometrie zur Aufdeckung von Schallleitungs-oder Schallempfindungsschwerhörigkeiten wurde durchgeführt. Hierzu wurde die Audio Switch Box 1.1 und der EvidENT 3 1.1.5.6 Hörtest (Merz Medizintechnik) eingesetzt. Desweiteren wurde eine Tympanometrie mithilfe der Clinical Middle Ear Analyzer eTym (BioMed Jena GmbH) durchgeführt, um die Impedanz des Trommelfells zu überprüfen. Um die Geruchswahrnehmung des jeweiligen GPA Patienten zu analysieren, wurde der Sniffin' Sticks Screening12 Test (Burghart Messtechnik GmbH), sowie bei drei Patienten zusätzlich der erweiterte Sniffin' Sticks SDI Test (Burghart Messtechnik GmbH) eingesetzt. Außerdem wurden Ammola Riechstäbchen (Devesa Dr. Reingraber GmbH & Co. KG) benutzt, um die Funktion des Nervus Trigemini im Nasenbereich zu überprüfen. Das Rhinomanometer Rhinotest 2000 plus (EVG Elektronik-Vertriebs-GmbH) diente der Analyse von Nasenatmungsbehinderungen. Die funktionsdiagnostischen Ist-Zustände der GPA-Kohorte wurden in die ENTAS 2 Datenbank übertragen.

2.2 Datenaufarbeitung

Für die weitere Analyse wurden Daten der Primärerhebung aus der ENTAS 2 Datenbank extrahiert. Die Daten wurden pseudonymisiert.

2.2.1 Bearbeitung der Endoskopievideos

Um eine optimale Beurteilungsmöglichkeit der Endoskopievideos für die Intra- und Interrater-Reliabilitätsanalyse sowie für die Validierung der multimethodischen Übereinstimmung zu gewährleisten, wurden die Videos der 135 GPA Patienten bearbeitet. Zunächst wurde die Betrachtungsqualität analysiert. Qualitätskriterien waren die

Bildschärfe, die Helligkeit, die Stabilität der Kameraführung, die Vollständigkeit der Abschnitte (Nase, Pharynx, Larynx, Ohr und Mundhöhle), sowie der Zeitraum der möglichen Schleimhautbetrachtung. 47 Endoskopievideos, die in diesen Kriterien am qualitativ hochwertigsten eingestuft wurden, wurden für die weitere Bearbeitung ausgewählt. Mithilfe der Freeware Avidemux 2.6.8 (Mean) wurden die Endoskopievideos der GPA Patienten geschnitten, um die Videolängen zu reduzieren und zu vereinheitlichen. Dabei wurden Sequenzen, in denen keine Sicht möglich war (schwarzes Bild), unscharfe Abschnitte, sowie Abschnitte, die Rückschlüsse auf die Identität des GPA Patienten zuließen, herausgeschnitten, sodass anonymisierte Endoskopievideos mit ähnlicher Länge entstanden. Die durchschnittliche Gesamtlänge eines Videos betrug nach dem Videoschnitt 02:04 Minuten, das kürzeste Video war 01:06 Minuten lang und das längste Video 03:17 Minuten lang. Die Videos wurden im Windows Media Video (.wmv) -Format gespeichert. Durch die Videobearbeitung reduzierte sich die Anzahl der GPA Patienten für den Reliabilitätsanalyse-Versuch von 135 auf 47.

2.2.2 Beurteilungsfragebogen

Um die Reliabilität und die multimethodische Übereinstimmung innerhalb des ENTAS 2 spezifischer analysieren zu können, wurden die ENTAS 2 Items in eine Versuchs-optimierte Struktur gebracht. Mithilfe der Daten der verbliebenen 47 GPA Patienten wurden so papiergebundene anonymisierte Beurteilungsfragebögen erstellt (siehe Anhang). Um die multimethodische Übereinstimmung zwischen Videoendoskopie basierten GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen und Beurteilungen auf der Basis des gesamten ENTAS 2 bestimmen zu können, wurden die Beurteilungsfragebögen in zwei Abschnitte gegliedert. Der erste Abschnitt beinhaltete alle ENTAS 2 Items, die der Beurteilung von Videoendoskopien dienen. Diese Items waren im Forced-Multiple-Choice-Modus anzukreuzen. Anschließend wurde die Möglichkeit einer Krankheitsbeurteilung der GPA angegeben. Um organspezifische GPA-Aktivitätsbeurteilungen analysierbar zu machen, wurde zusätzlich zur generellen GPA-HNO-Beurteilung die Beurteilung des Aktivitätszustandes der Ohren, der Nase und des Halses gelistet. Zusätzlich wurde eine Ordinalskala zur Graduierung von genereller GPA-Aktivität im HNO-Bereich angefertigt. Die Aktivitätseinstufung erfolgt im Sinne einer Ordinalskala mit den Punkten „keine Aktivität“ (entspricht einer Remission), „milde Aktivität“, „moderate Aktivität“, sowie „hochgradige Aktivität“. Der

zweite Abschnitt des standardisierten Beurteilungsfragebogens bestand aus der Hinzugabe von Patienten-individuellen ENTAS 2 Datenbank-Items. Hierbei wurden zum einen die pathologischen ENTAS 2 Anamnesedaten aus der Datenbank für jeden der 47 verbliebenen GPA Patienten extrahiert. Als pathologisch galten Anamnesedaten, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht mit „normal“ oder „nicht existent“ angekreuzt wurden. Nur die pathologischen Anamnesedaten wurden im Fragebogen gelistet. Nicht gelistete Anamnesedaten der ENTAS 2 Datenbank konnten so als nicht-pathologisch angenommen werden. Zudem wurden pathologische Befunde der körperlichen Untersuchung aufgelistet. Zum anderen wurden alle funktionsdiagnostischen Daten aus der Datenerhebung Patienten-individuell gelistet, sowohl physiologische als auch pathologische Daten. Auf der Datengrundlage sämtlicher ENTAS 2 Daten wurde nun eine erneute Beurteilungsmöglichkeit der GPA-Aktivität im HNO-Bereich angegeben. Die erneute Beurteilung der Aktivität entspricht somit einer ENTAS 2 Aktivitätsbeurteilung. Die 47 anonymisierten Fragebögen wurden randomisiert und bildeten zusammen mit den Endoskopievideos die Grundlage der ENTAS 2 Reliabilitätsanalyse.

2.2.3 Definierende Items der einzelnen Organe (Ohren; Nase; Hals) für die organspezifischen GPA-Aktivitätsbeurteilungen

Für die Videoendoskopie basierten GPA-Aktivitätsbeurteilungen sind die Ohren definiert als die im ENTAS 2 enthaltenen Otoskopie Items (siehe Abbildung 3: *1.2 Physical findings Ear*). Die Nase ist für die Videoendoskopie basierten GPA-Aktivitätsbeurteilungen definiert als die im ENTAS 2 aufgeführten Rhinoskopie Items (siehe Abbildung 3: *1.2 Physical findings Nose*). Der Hals ist für die Videoendoskopie basierten GPA-Aktivitätsbeurteilungen als die im ENTAS 2 enthaltenen Pharyngo-Laryngoskopie Items (siehe Abbildung 3: *1.2 Physical findings Epi-/Oropharynx; Hypopharynx; Larynx; Trachea; Subglottic stenosis*) definiert. Die SGS wurde dabei zudem gemäß der Einteilung der TRIAD ENT Database [56] in verschiedene Typen (Zirkumferential/spiralförmig/netzförmig) und gemäß der Cotton-Myer Einteilung [95] in verschiedene Grade (50%/51-70%/71-99%/100%) eingeteilt.

Zur Darstellung der definierenden Items der einzelnen Organe (Ohren; Nase; Hals) für die ENTAS 2 basierten organspezifischen GPA-Aktivitätsbeurteilungen (= erneute

Beurteilung nach Hinzugabe von Anamnese- und Funktionsdiagnostikdaten) dient die Abbildung 5.

Organe	Definierende ENTAS 2 Items
Ohren	Physical findings: ear Activity symptoms: pain: ear; functional impairment: sudden hearing loss (<72h), chronic hearing loss, tinnitus, vertigo; secretion: otorrhea Diagnostic tests: audiometry, impedance
Nase	Physical findings: nose Activity symptoms: pain: nose, paranasal sinus; functional impairment: nasal obstruction, olfactory loss, secretion: epistaxis, rinorrhea Diagnostic tests: sniffin' sticks, SDI, Trigeminus damage nose, rhinomanometry
Hals	Physical findings: Epi-/Oropharynx; Hypopharynx; Larynx; Trachea; Subglottic stenosis; Objective stridor Activity symptoms: Pain: Odynophagia, Larynx/Throat; Functional impairment: Hoarseness/Voice change, dyspnea, dysphagia

Abbildung 5. Definierende Items der einzelnen Organe (Ohren; Nase; Hals) für die organspezifischen ENTAS 2 basierten GPA-Aktivitätsbeurteilungen

2.3 ENTAS 2 Reliabilitätsanalyse

2.3.1 Referenz

Für die Evaluierung der GPA-HNO-Aktivität mithilfe des ENTAS 2 wurde eine Referenz erstellt. Dazu wurden die 47 Endoskopievideos, pathologische Anamnesedaten, sowie Befunde von Funktionsdiagnostik mithilfe des Beurteilungsfragebogens hinsichtlich GPA-HNO-Aktivität bewertet. Die Erstellung der Referenz erfolgte durch die Aktivitätsbeurteilung eines Einzeluntersuchers. Die Referenz-Beurteilungen erfolgten durch einen hochspezialisierten, erfahrenen HNO-Arzt mit mehr als zehnjähriger Er-

fahrung und mehr als 200 zuvor eingeschätzten GPA-HNO-Patienten. Die Beurteilungen durch die Referenz fanden in einem Büro innerhalb der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, statt. Die papiergebundenen Beurteilungsfragebögen der 47 GPA Fälle lagen in englischer Sprache vor. Die 47 Endoskopievideos befanden sich anonymisiert und randomisiert im Windows Media Video-Format auf einem Compaq CQ58 (Palo Alto) Laptop. Das Betriebssystem des Laptops war Windows 10 Pro (Microsoft). Der Laptop arbeitete mit einer AMD Radeon HD 7310 Graphics (Advanced Micro Devices) Grafikkarte. Die Referenzerstellung erfolgte nach der Struktur des Beurteilungsfragebogens auf der Basis der ENTAS 2 Datenbank. Der Referenz wurde ein Beispiel-Fragebogen gezeigt, damit die grundsätzliche Forced-Choice Beurteilungsstruktur bekannt wurde. Danach wurden die 47 GPA-Fälle der ausgewählten Kohorte durch den Referenzbeurteiler hinsichtlich ihrer HNO-Aktivität bewertet. Zunächst wurde die Referenz gebeten, die Endoskopievideos mithilfe des ersten Abschnitts des Beurteilungsfragebogens zu analysieren. Im Forced-Choice sollten diejenigen Items angekreuzt werden, die die Referenz innerhalb der jeweiligen Endoskopievideos der GPA Patienten für vorhanden einschätzte. Wenn keine pathologischen Manifestationen sichtbar wurden, sollte „normal“ oder „nichts“ angekreuzt werden. Die 47 geschnittenen Endoskopievideos wurden mit dem Softwareprogramm VLC Media Player Version 1.1.6 (VideoLAN) abgespielt. Dabei durften die Videos vor- und zurückgespult, sowie angehalten werden. Im Anschluss an die Endoskopievideobetrachtung erfolgte eine GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilung der Referenz nach der Struktur des Beurteilungsfragebogens. Die Aktivität wurde dabei generell für den HNO-Bereich, sowie speziell für die Ohren, die Nase und den Hals in Dichotomie (ja/nein) und zusätzlich für die generelle HNO-Aktivität in Ordinalskala-Graduierung (Remission/milde Aktivität/moderate Aktivität/hochgradige Aktivität) beurteilt. Im direkten Anschluss an diese Endoskopiebasierte Beurteilung wurden der Referenz die pathologischen Anamnesedaten, die Daten der körperlichen Untersuchung, sowie die Befunde der Funktionsdiagnostik aus der ENTAS 2 Datenbank des jeweiligen Patienten gezeigt. Auf der Basis der Endoskopievideos und der zusätzlichen Hinzugabe der weiteren Daten sollte die Referenz eine erneute Beurteilung der GPA-HNO-Aktivität durchführen. Die erneute Beurteilung wurde auf der Basis sämtlicher im ENTAS 2 vorkommenden Daten vorgenommen und kann somit als ENTAS 2-Beurteilung gesehen werden. Falls eine Änderung in der Aktivitätsbeurteilung, sowohl in Dichotomie als auch in der Graduierung,

nach der Hinzugabe von weiteren Daten vorlag, sollte die Referenz diejenigen Items aus dem zweiten Abschnitt des Beurteilungsfragebogens unterstreichen, die zur Änderung der Aktivitätsbeurteilung geführt hatten. Alle 47 GPA-Fälle wurden dabei nacheinander von der Referenz bewertet. Es wurde keine Zeitbegrenzung pro Bewertung festgelegt.

2.3.2 Versuchsdurchführung mit drei Untersuchern

Um die Intra- und Interrater-Reliabilität des ENTAS 2 zu validieren, wurden drei Untersucher rekrutiert. Die drei Untersucher (Untersucher 1: U1; Untersucher 2: U2; Untersucher 3: U3) waren monozentrisch ausgebildete HNO-Ärzte mit mindestens einem Jahr HNO-Berufserfahrung und mindestens 50 zuvor eingeschätzten GPA-HNO-Patienten. Die Untersucher beurteilten die GPA-HNO-Aktivität der Kohorte mithilfe der papiergebundenen Beurteilungsfragebögen zu zwei Zeitpunkten (Zeitpunkt 1: T1; Zeitpunkt 2: T2). Jeder der drei Untersucher erhielt somit zu jedem der zwei Zeitpunkte 47 Fragebögen. Die Bewertungen fanden in einem Konferenzraum der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, statt. Jedem Untersucher wurde ein eigener Computer beziehungsweise Laptop zur Betrachtung der 47 Endoskopievideos zugeteilt. Benutzt wurden dafür ein Compaq CQ 58 (Compaq Computer Corporation) Laptop, ein LG (LG Electronics) Computer, sowie ein Acer Aspire V5 (Acer Group) Laptop. Den Untersuchern U1-U3 wurde vor der ersten Untersuchung der Versuchsablauf erklärt. Dabei wurde ihnen die ENTAS 2 -Struktur gezeigt. Außerdem wurde den Untersuchern anhand eines Beispiel-Fragebogens die Struktur des Beurteilungsfragebogens erklärt. Die Untersucher wurden angehalten, während ihrer Beurteilungen nicht miteinander über die einzelnen GPA Patientenfälle zu sprechen, um interkommunikative Lern- oder Störeffekte zu vermeiden. Die Endoskopievideos wurden mit dem VLC Media Player Version 1.1.6 (VideoLAN) abgespielt. Der Ablauf des Versuchs folgte der gleichen Struktur wie die Erstellung der Referenz. Nach sechs Wochen wurde dieser Versuch mit denselben drei Untersuchern wiederholt (T1: 07/15; T2: 09/15). Der Versuch zu T2 fand in erneut randomisierter GPA Patienten Reihenfolge statt.

Die Intra- und Interrater-Reliabilität wurde für T1 und T2 berechnet, sowohl für die Videoendoskopie basierte Beurteilungen, als auch für die Beurteilungen nach Hinzugabe weiterer Informationen aus der ENTAS 2 Datenbank. Die multimethodische

Übereinstimmung zwischen den Videoendoskopie basierten Aktivitätsbeurteilungen und den ENTAS 2 basierten Beurteilungen wurde berechnet. Die Intra- und Interrater-Reliabilität, sowie die multimethodische Übereinstimmung wurde für die ENTAS 2-Beurteilungen, sowie die organspezifischen (Ohren, Nase, Hals) Beurteilungen berechnet.

2.4 Systemische Krankheitseinschätzung

Um die GPA-Kohorte aus rheumatologisch-internistischer Sicht beschreiben zu können, wurden retrospektiv die ärztlichen Abschlussberichte des stationären Aufenthaltes in der Klinik für Rheumatologie und Immunologie des Klinikums Bad Bramstedts zum Zeitpunkt der Primärerhebung analysiert. Aus den Abschlussberichten wurden folgende Daten extrahiert: Zeitpunkt der Erstmanifestation und der Erstdiagnose der GPA, Vorhandensein einer GPA-positiven Biopsie, c-/PR3-ANCA-Status, CRP in Milligramm pro Deziliter, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) in Millimeter innerhalb der ersten Stunde, sowie Leukozytenzahl pro Nanoliter. Die Laborwerte des CRPs, die BSG und die Leukozytenzahl dienen der Einschätzung des systemischen Entzündungszustandes. Um die Nierenfunktion der GPA Patienten einschätzen zu können, wurden die Serumkreatininwerte in Mikromol pro Liter angeführt. Außerdem wurde der BVAS Version 3 zur systemischen Aktivitätsbeschreibung berechnet [87]. Der Vasculitis Damage Index (VDI) wurde berechnet, um irreversible Schäden aufgrund von GPA zu beschreiben [96]. Außerdem wurde die Kohorte entsprechend der EULAR Empfehlungen in verschiedene Aktivitätsstadien der GPA eingeteilt (Remission, therapieansprechendes Erkrankungsstadium, Major-/ Minor-Rezidiv, therapierefraktäres Erkrankungsstadium, niedrig-aktives Stadium) [8]. Die Erkrankungsstadien wurden dabei mithilfe der Einteilung der EUVAS dargestellt (lokalisiert, früh-systemisch, generalisiert, hochgradig, therapierefraktär) [97]. Die Prednisolon-Tagesdosis in Milligramm, sowie die Gabe weiterer Immunsuppressiva wurden angegeben, um den medikamentösen Ist-Zustand der Kohorte zu beschreiben.

2.5 Statistische Auswertungen

Die statistische Datenanalyse wurde mithilfe von SPSS version 22.0 (IBM Corp.) und Excel 2003 (Microsoft) durchgeführt. Speziell für die Intra- und Interrater-Reliabilitätsanalyse wurde das Paket irr (Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf) innerhalb des R Programmes (R Core Team) verwendet. Um die Patientenkohorte zu beschreiben, wurden Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen (STD), Minimalwerte und Maximalwerte angegeben. Um die Reliabilität zu analysieren, wurde die prozentuale Übereinstimmung der Beurteilungen und Kappa-Werte (κ) berechnet. Intrarater-Reliabilität wurde durch Cohen's Kappa beschrieben [98]. Interrater-Reliabilität wurde durch Fleiss' Kappa beschrieben [99]. Gewichtete Kappas wurden verwendet, um Reliabilität in Ordinalsskalen-Graduierung zu beschreiben [100].

3 Ergebnisse

3.1 Kohortenbeschreibung

47 GPA Patienten bildeten die Studienkohorte. 30 Patienten (64%) waren Frauen und 17 Patienten (26%) waren Männer. Das mediane Alter lag bei 56 Jahren (20-85 Jahre; STD 15 Jahre). Der mediane Abstand von der Erstdiagnose zum Untersuchungszeitpunkt betrug 6 Jahre (0-21 Jahre; STD 6 Jahre). Der Untersuchungszeitpunkt hatte zudem einen medianen Abstand zur Erstmanifestation von 8 Jahren (0-34 Jahre; STD 8 Jahre). Eine GPA-positive Biopsie lag bei 43 (91%) GPA Patienten vor. 42 (89%) Patienten besaßen einen positiven c-ANCA-Status, PR3-ANCA lagen bei 40 Patienten (85%) vor. Der mediane CRP-Wert der GPA Patienten war 0,35 mg/dl (0-7,7 mg/dl; STD 1,4 mg/dl; *Referenzwert: < 1mg/dl*). Die mediane BSG wurde mit 16 mm/ 1.Stunde (2-70; STD 20,5 mm/ 1.Stunde) angegeben. Die mediane Leukozytenzahl betrug 8/nl (4,8-23,3; STD 3,4/nl; *Referenzwert: 4-10/nl*). Das mediane Serumkreatinin lag bei 90,5 $\mu\text{mol/Liter}$ (60-243; STD 36 $\mu\text{mol/Liter}$; *Referenzwert* ♂: 53,1-106,2 $\mu\text{mol/Liter}$; ♀: 44,3-88,2 $\mu\text{mol/Liter}$). Der Mittelwert des BVAS v.3 betrug 2,3 (0-14; STD 3,8). Der Mittelwert des VDI entsprach 2,5 (0-7; STD 1,5). Bei 14 Patienten (30%) wurde das Erkrankungsstadium als eine lokalisierte GPA klassifiziert, bei 30 Patienten (64%) als frühsystemische GPA und bei zwei Patienten (4%) als generalisierte GPA (siehe Abbildung 6).

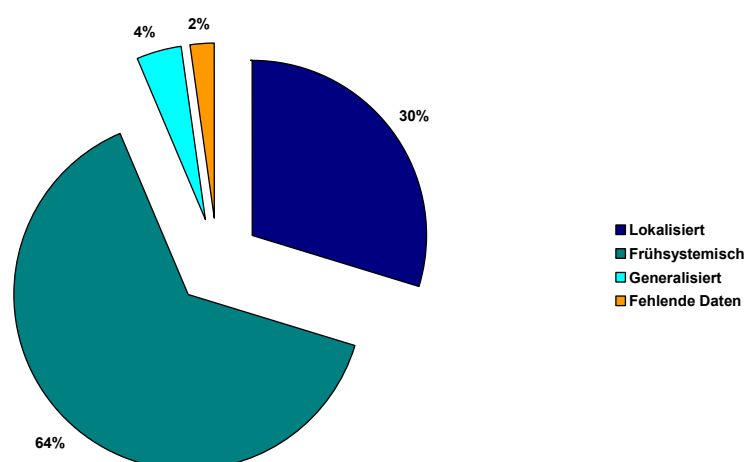


Abbildung 6. Erkrankungsstadien der GPA-Kohorte

Dargestellt ist die Anzahl der Patienten innerhalb der Erkrankungsstadien nach der Klassifikation der European Vasculitis Study Group (EUVAS) [97] in Prozent.

Desweiteren befanden sich 27 Patienten (58%) in Remission, neun (19%) im therapiensprechendem Stadium, sieben (15%) hatten ein Minor-Rezidiv, ein Patient (2%) war therapierefraktär und zwei Patienten (4%) wurde ein niedrig-aktives Aktivitätsstadium attestiert (siehe Abbildung 7).

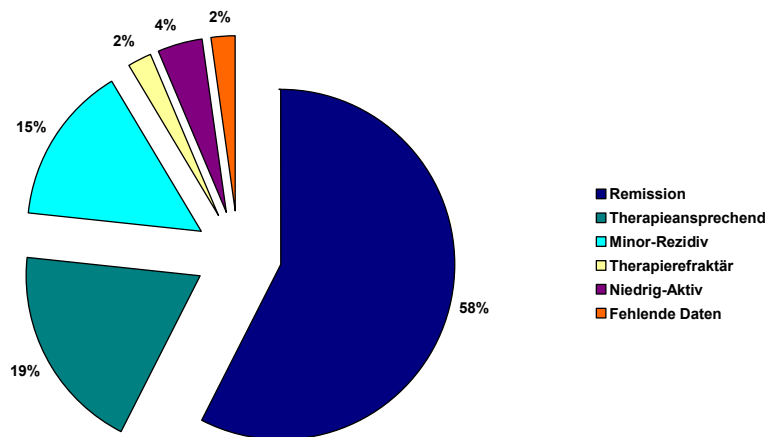


Abbildung 7. Aktivitätsstadien der GPA-Kohorte

Dargestellt ist die Anzahl der GPA Patienten innerhalb der Aktivitätsstadien entsprechend der Einteilung der European League Against Rheumatism (EULAR) [8].

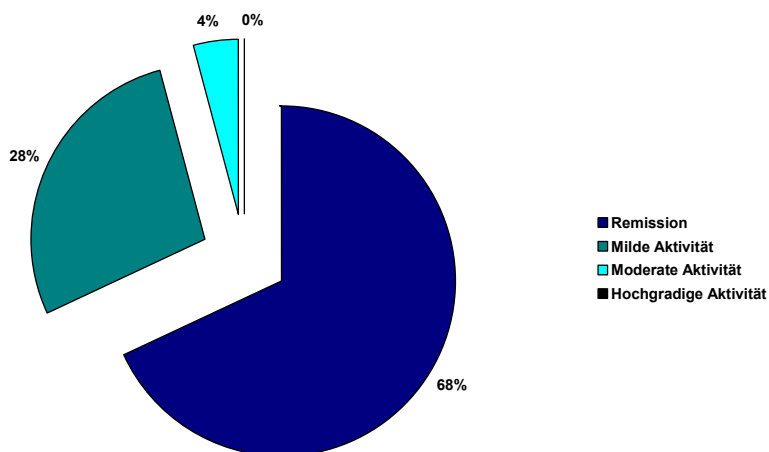


Abbildung 8. ENTAS 2 – Aktivitätsstadien der GPA-Kohorte

Dargestellt ist die Anzahl der GPA Patienten innerhalb der ENTAS 2-Aktivitätsstadien entsprechend der Referenzbeurteilungen.

Die ENTAS 2 –Referenzbeurteilungen zeigten bei 32 Patienten (68%) keine GPA-HNO-Aktivität (entspricht einer Remission), bei 13 (28%) milde GPA-HNO-Aktivität und bei zwei Patienten (4%) moderate GPA-HNO-Aktivität. Kein Patient wurde durch die Referenz als hochgradig-aktiv eingestuft (siehe Abbildung 8).

Die mediane Prednisolon-Tagesdosis betrug 5mg (0-65mg; STD 10,4 mg). Zudem erhielten 42 Patienten zusätzliche Immunsuppressiva in unterschiedlichen Kombinationen und Dosierungen: 16 erhielten Methotrexat, 13 erhielten Azathioprin, sechs erhielten Leflunomid, zwei Mycophenolatmofetil und sieben Rituximab.

Sieben von 47 Patienten (15%) der Kohorte zeigten eine SGS. In 15 von insgesamt 329 Bewertungen (5%) wurde die Videoendoskopie basierte SGS Beurteilung (vorhanden/ abhanden) durch die Referenz, sowie U1 bis U3 als „nicht analysierbar“ bewertet. Außerdem wurde der SGS Typ (Zirkumferential/ spiralförmig/ netzförmig) und Grad (50%/ 51-70%/ 71-99%/ 100%) eingeschätzt. Der SGS Typ und Grad wurde in 35 von 329 Bewertungen (11%) der Fälle durch die Referenz, sowie U1 bis U3 als „nicht analysierbar“ beurteilt.

Hinweis zur statistischen Interpretation von Reliabilität:

Negative Kappa-Werte sind möglich, sollten allerdings nicht interpretiert werden [101]. Prozentuale Übereinstimmungen sind nur eingeschränkt geeignet, als einzige Art und Weise benutzt zu werden, um Reliabilität zu beschreiben, da sie zum einen keinen eindeutigen Referenzpunkt zur erwarteten Chance für das Eintreffen eines bestimmten Ereignisses darbieten, und zum anderen die Gefahr der Vernachlässigung von sogenannter „versteckter Unstimmigkeit“ beinhalten [102, 103]. Auch Kappa-Werte besitzen allein wenig Aussagekraft, da sie Abhängigkeit von der Randverteilung von Häufigkeiten zeigen [104, 105]. Außerdem kann die Berechnung von Kappa-Konfidenzintervallen ein Spektrum von schwacher bis hochgradiger Übereinstimmung aufzeigen und somit Interpretationsmöglichkeiten hemmen [106]. Deshalb wird die Interpretation der Reliabilitätsergebnisse als eine Kombination der prozentualen Übereinstimmungswerte und der Kappa-Werte empfohlen [107]. Prozentuale Übereinstimmungen ab 70% können dabei als „probate Übereinstimmung in Forschungsstudien“, Werte ab 80% als „akzeptabel“ interpretiert werden [108]. Nach Landis und Koch werden Kappa-Werte im Bereich von $\kappa = 0$ bis 0,2 als „schwach“, im Bereich von $\kappa = 0,21$ bis 0,4 als „ausreichend“, von $\kappa = 0,41$ bis 0,6 als „mittelgradig“,

$\kappa = 0,61$ bis $0,8$ als „substanziell“, sowie $\kappa = >0,8$ als „nahezu perfekt“ beschrieben [109].

3.2 Intrarater-Reliabilität

3.2.1 Intrarater-Reliabilität der generellen GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen

ENTAS 2 basierte dichotome generelle HNO-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher U1-U3 zu den Zeitpunkten T1 und T2 hatten eine durchschnittliche prozentuale Übereinstimmung von 81% (U1: 93%; U2: 78%; U3: 70%). Das durchschnittliche Cohens -Kappa war dabei $\kappa = 0,56$ (U1: $\kappa = 0,79$; U2: $\kappa = 0,5$; $\kappa =$ U3: 0,4). Graduierte generelle HNO-Aktivitätsbeurteilungen ergaben eine prozentuale Übereinstimmung von 73% (U1: 89%; U2: 72%; U3: 57%). Das durchschnittliche gewichtete Cohens – Kappa lag bei $\kappa = 0,41$ (U1: $\kappa = 0,63$; U2: $\kappa = 0,35$; U3: 0,25). Die Intrarater-Reliabilität der generellen GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen ist in den Abbildungen 9 und 10 dargestellt.

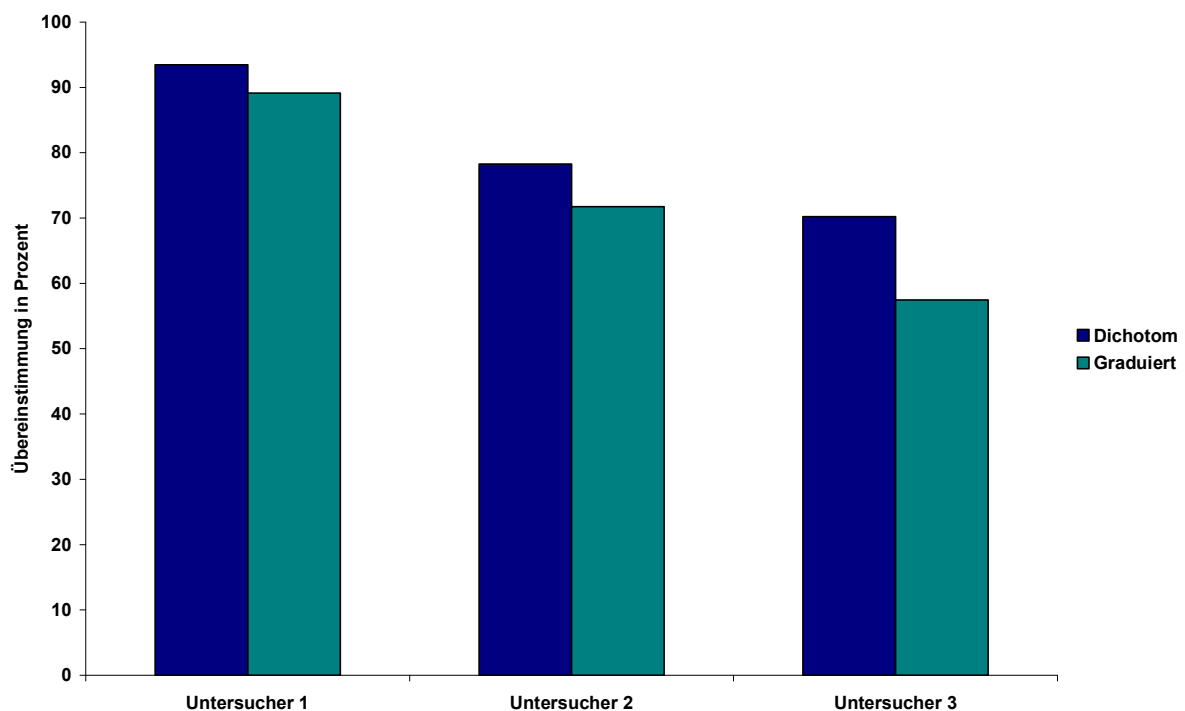


Abbildung 9. ENTAS 2 Intrarater-Reliabilität der Untersucher in Prozent

Dargestellt ist die prozentuale Intrarater-Übereinstimmung der ENTAS 2 basierten dichotomen und graduierten GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher U1-U3 zwischen den Zeitpunkten T1 und T2. (GPA-Kohorte: n=47)

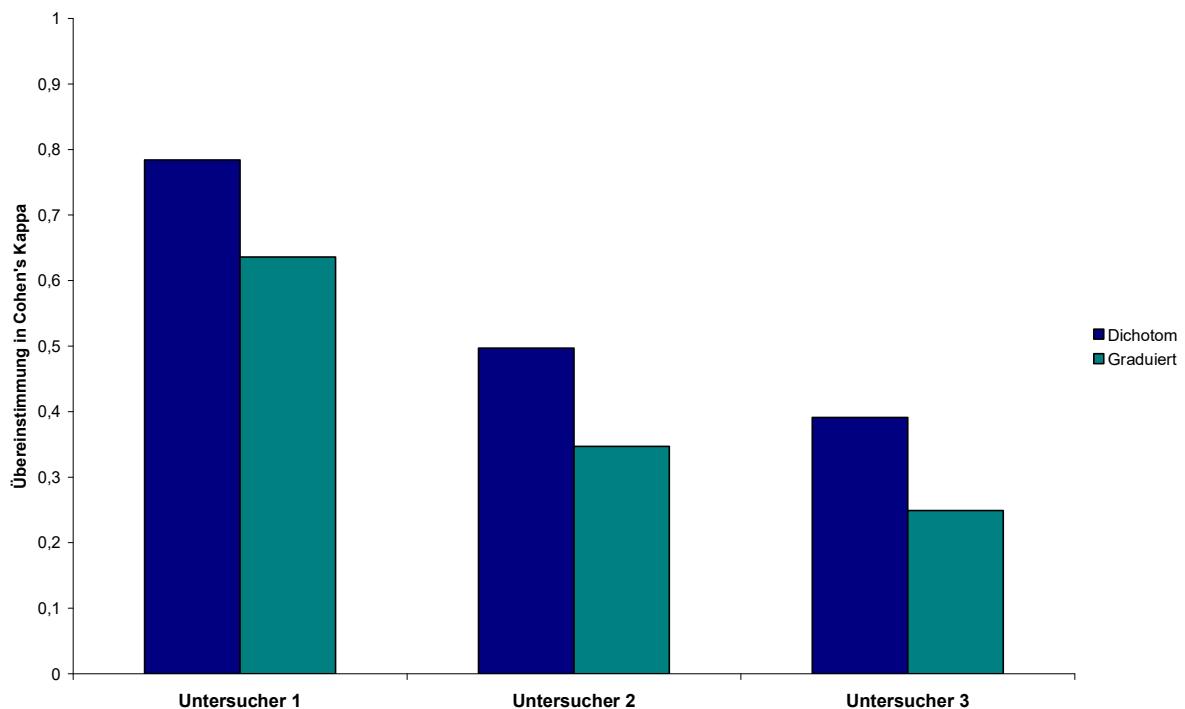


Abbildung 10. ENTAS 2 Intrarater-Reliabilität in Cohen's Kappa

Dargestellt sind die Cohen's Kappa-Werte der Intrarater-Übereinstimmung der ENTAS 2 basierten dichotomen und graduierten GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher U1-U3 zwischen den Zeitpunkten T1 und T2. (GPA-Kohorte: n=47)

3.2.2 Intrarater-Reliabilität der GPA-Ohren-Aktivitätsbeurteilungen

ENTAS 2 basierte dichotome Ohren-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher U1-U3 der Zeitpunkte T1 und T2 wiesen eine durchschnittliche prozentuale Übereinstimmung von 90% (U1: 98%; U2: 94%; U3: 79%) auf. Das durchschnittliche Cohen's Kappa war $\kappa = 0,68$ (U1: $\kappa = 0,9$; U2: $\kappa = 0,73$; U3: $0,41$).

3.2.3 Intrarater-Reliabilität der GPA-Nasen-Aktivitätsbeurteilungen

ENTAS 2 basierte dichotome Nasen-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher U1-U3 der Zeitpunkte T1 und T2 hatten eine durchschnittliche prozentuale Übereinstimmung von 86% (U1: 96%; U2: 80%; U3: 83%). Ein durchschnittliches Cohen's Kappa von $\kappa = 0,66$ (U1: $\kappa = 0,8$; U2: $\kappa = 0,5$; U3: $\kappa = 0,62$) wurde berechnet.

3.2.4 Intrarater-Reliabilität der GPA-Hals-Aktivitätsbeurteilungen

ENTAS 2 basierte dichotome Hals-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher U1-U3 der Zeitpunkte T1 und T2 hatten eine prozentuale Übereinstimmung von 96% (U1: 98%; U2: 96%; U3: 96%). Das durchschnittliche Cohen's Kappa war negativ. Die Intrarater-Reliabilität der organspezifischen GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen (Ohren/Nase/Hals) ist in den Abbildungen 11 und 12 dargestellt.

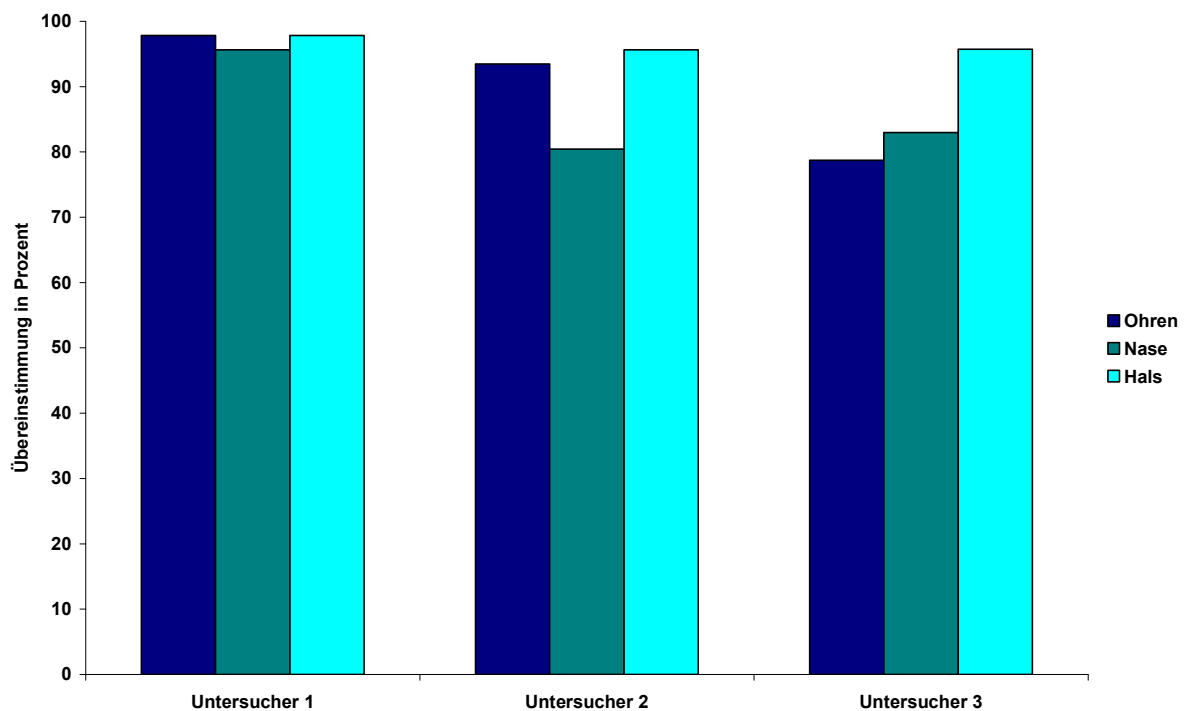


Abbildung 11. Organspezifische Intrarater-Reliabilität in Prozent

Dargestellt ist die prozentuale Intrarater-Übereinstimmung der ENTAS 2 basierten organspezifischen GPA-Aktivitätsbeurteilungen der Ohren, der Nase und des Halses der Untersucher U1-U3 zwischen den Zeitpunkten T1 und T2. (GPA-Kohorte: n=47)

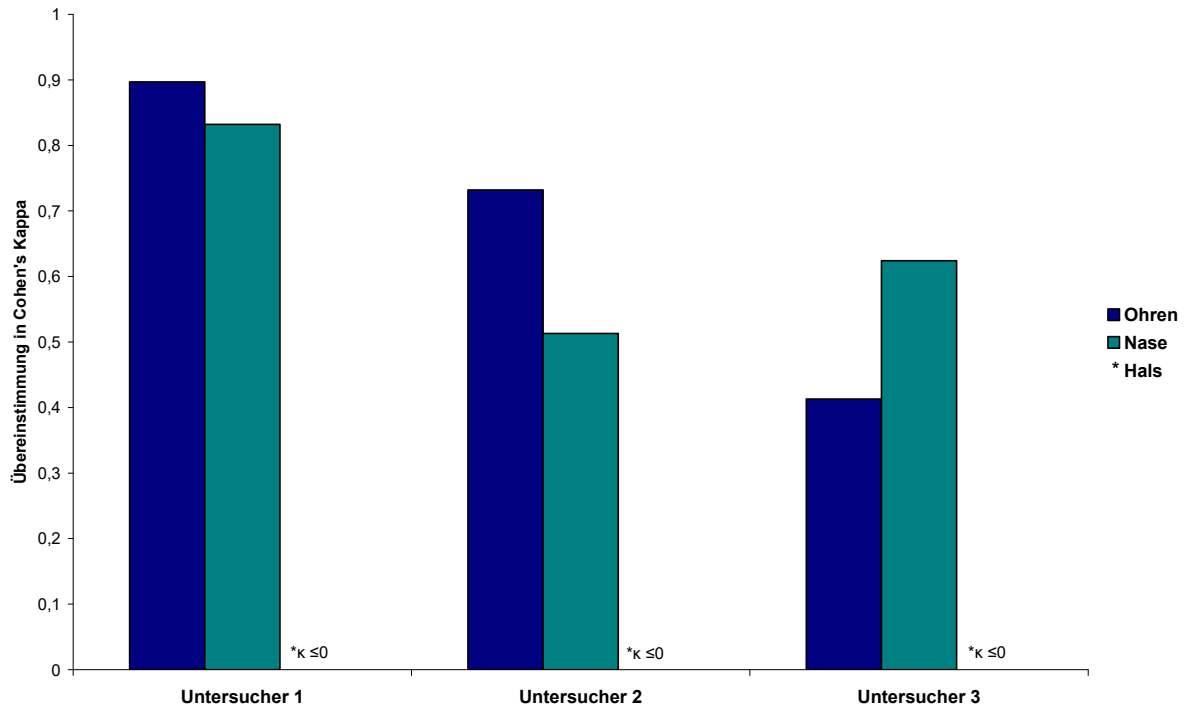


Abbildung 12. Organspezifische Intrarater-Reliabilität in Cohen's Kappa

Dargestellt sind die Cohen's Kappa-Werte der Intrarater-Übereinstimmung der ENTAS 2 basierten organspezifischen GPA-Aktivitätsbeurteilungen der Ohren, der Nase und des Halses der Untersucher U1-U3 zwischen den Zeitpunkten T1 und T2. *Die GPA-Hals-Aktivitätsbeurteilungen ergaben eine negative Kappa Statistik und sollten daher nicht interpretiert werden. (GPA-Kohorte: n = 47)

3.3 Interrater-Reliabilität

3.3.1 Interrater-Reliabilität der generellen GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen der Referenz und der Untersucher

ENTAS 2 basierte dichotome GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen der Referenz und der Untersucher zeigten eine prozentuale Interrater-Reliabilität im Bereich von 77% bis 85%, die Fleiss' Kappa Werte lagen zwischen $\kappa = 0,51$ und $\kappa = 0,66$. In Graduierung resultierten die GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen in einer prozentualen Interrater-Reliabilität von 62% bis 78%, wobei die Fleiss' Kappa Statistik Werte zwischen $\kappa = 0,3$ und $\kappa = 0,48$ ergaben. Die Abbildungen 13 und 14 stellen die Interrater-Reliabilität der generellen GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen der Referenz und der Untersucher dar.

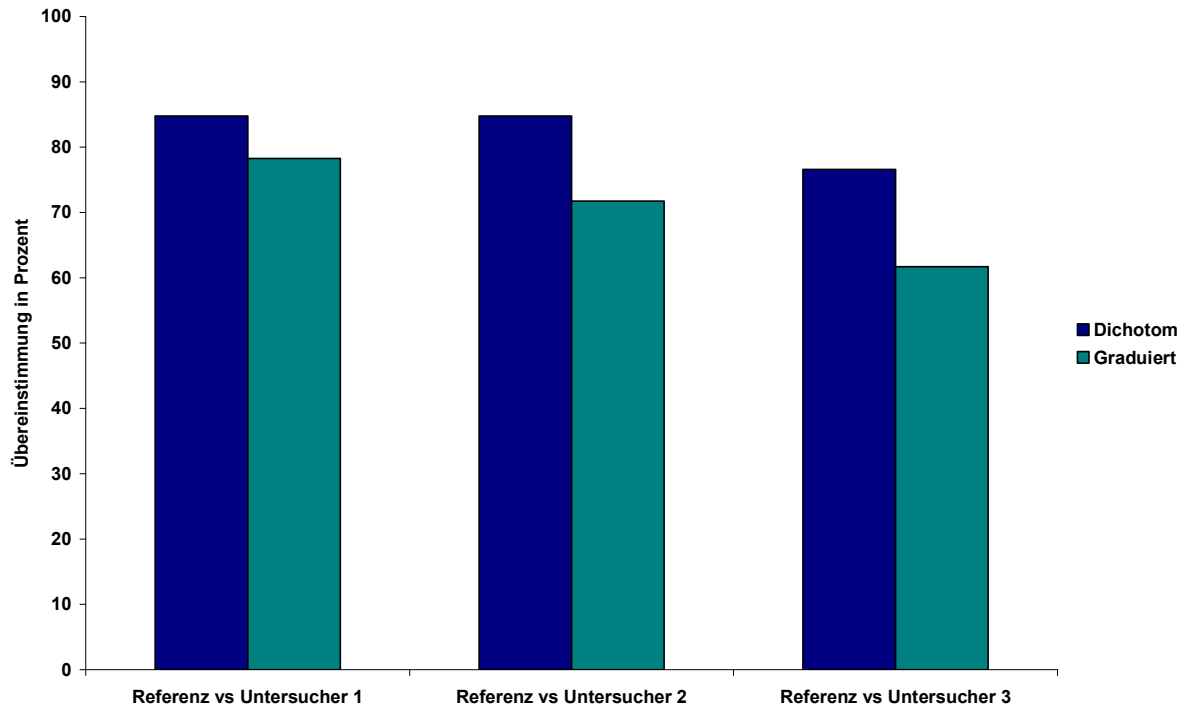


Abbildung 13. ENTAS 2 Interrater-Reliabilität der Referenz und der Untersucher in Prozent
 Dargestellt ist die prozentuale Interrater-Übereinstimmung der ENTAS 2 basierten GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen zwischen der Referenz und den Untersuchern U1 bis U3. (GPA-Kohorte: n=47)

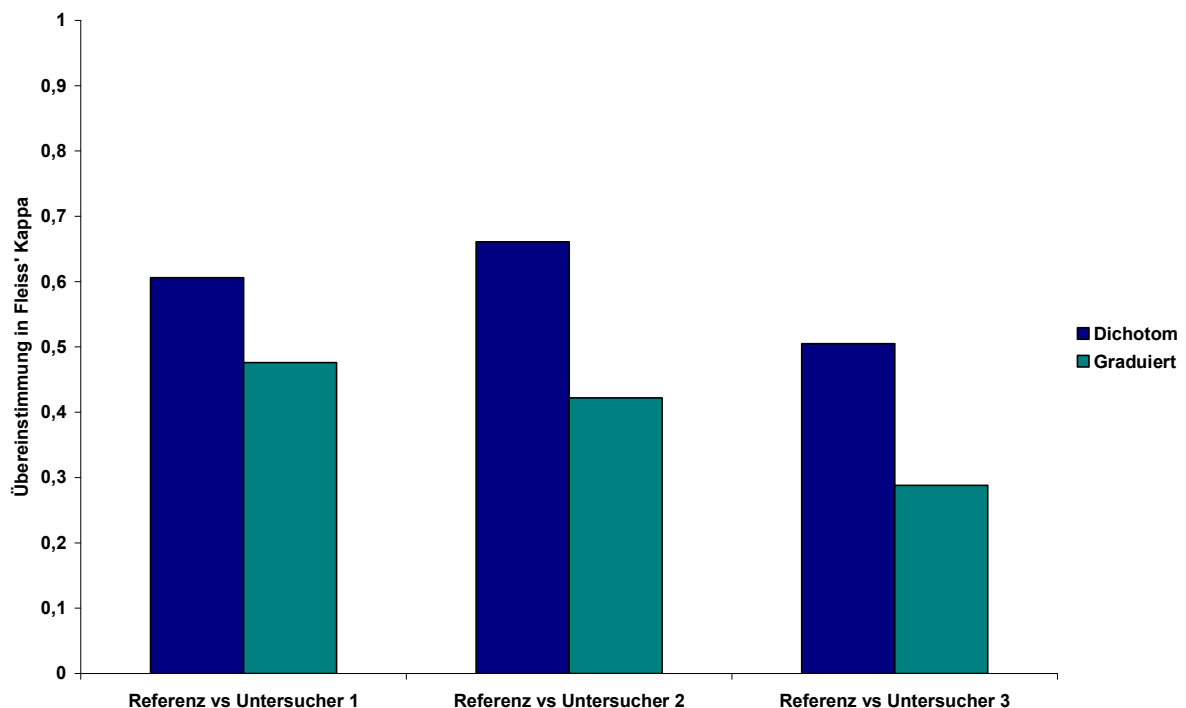


Abbildung 14. ENTAS 2 Interrater-Reliabilität der Referenz und der Untersucher in Fleiss' Kappa
 Dargestellt sind die Fleiss' Kappa-Werte der Interrater-Übereinstimmung der ENTAS 2 basierten GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen zwischen der Referenz und den Untersuchern U1 bis U3. (GPA-Kohorte: n=47)

3.3.2 Interrater-Reliabilität der GPA-Ohren-Aktivitätsbeurteilungen der Referenz und Untersucher

ENTAS 2 basierte Ohren-Aktivitätsbeurteilungen der Referenz und der Untersucher U1-U3 wiesen eine prozentuale Interrater-Reliabilität im Bereich von 85% bis 94% auf. Die Fleiss' Kappa Werte lagen bei $\kappa = 0,32-0,54$.

3.3.3 Interrater-Reliabilität der GPA-Nasen-Aktivitätsbeurteilungen der Referenz und Untersucher

ENTAS 2 basierte Nasen-Aktivitätsbeurteilungen der Referenz und der Untersucher U1-U3 zeigten eine prozentuale Interrater-Reliabilität von 83% bis 91%. Die Fleiss' Kappa Werte betragen $\kappa = 0,58-0,8$.

3.3.4 Interrater-Reliabilität der GPA-Hals-Aktivitätsbeurteilungen der Referenz und Untersucher

Die prozentuale Übereinstimmung der GPA-Hals-Aktivitätsbeurteilungen der Referenz und der Untersucher U1-U3 war bei 96% bis 98%. Die Fleiss' Kappa-Statistik ergab negative Werte. Dargestellt ist die Interrater-Reliabilität der organspezifischen GPA-Aktivitätsbeurteilungen (Ohren/Nase/Hals) der Referenz und der Untersucher in den Abbildungen 15 und 16.

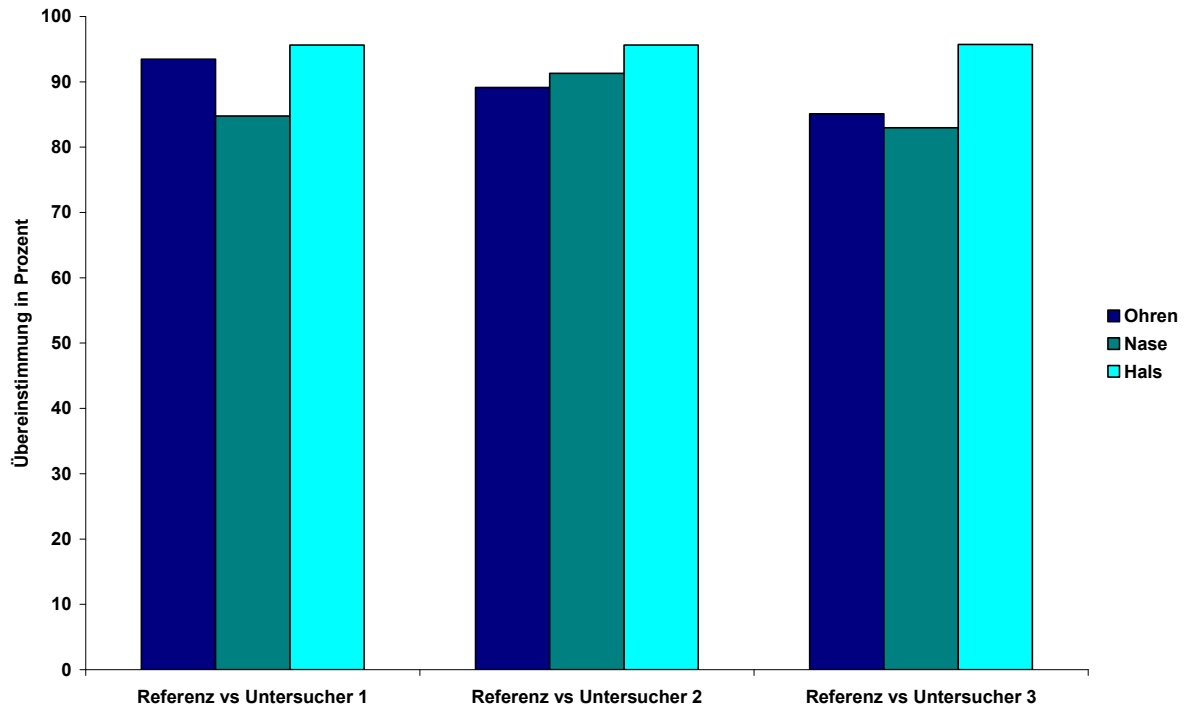


Abbildung 15. Organspezifische Interrater-Reliabilität der Referenz und der Untersucher in Prozent

Dargestellt ist die prozentuale Interrater-Übereinstimmung der ENTAS 2 basierten organspezifischen GPA-Aktivitätsbeurteilungen der Ohren, der Nase und des Halses zwischen der Referenz und den Untersuchern U1 bis U3. (GPA-Kohorte: n=47)

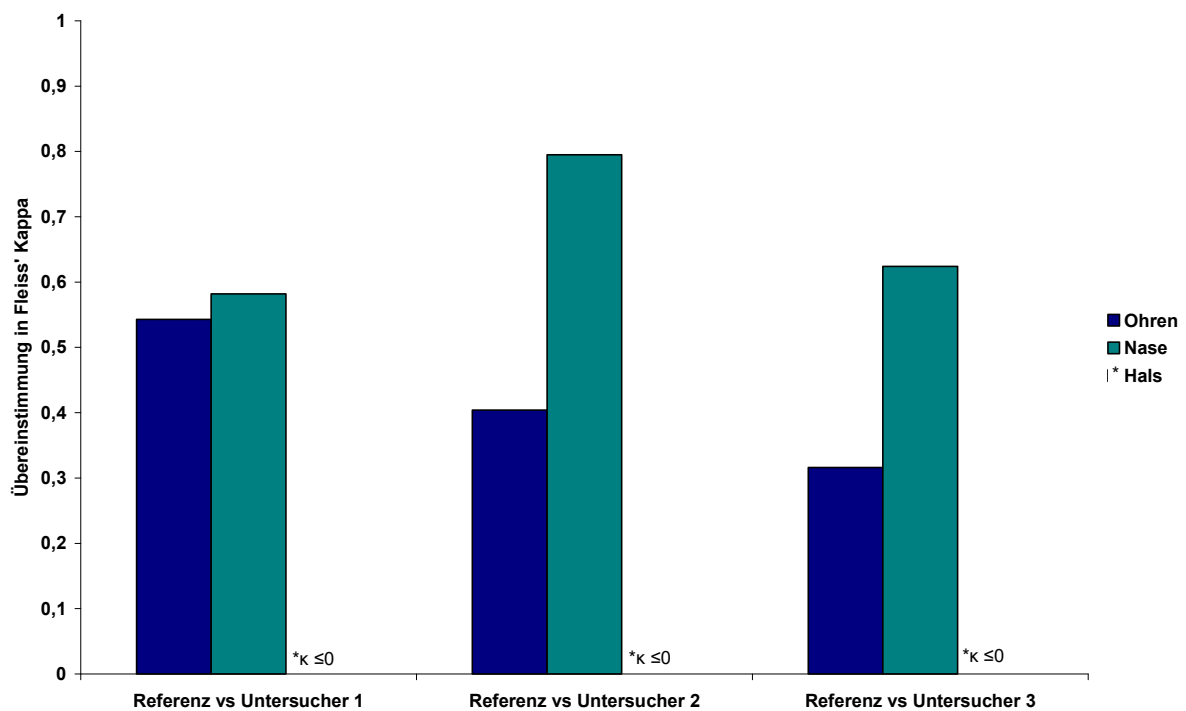


Abbildung 16. Organspezifische Interrater-Reliabilität der Referenz und der Untersucher in Fleiss' Kappa

Dargestellt sind die Fleiss' Kappa-Werte der Interrater-Übereinstimmung der ENTAS 2 basierten organspezifischen GPA-Aktivitätsbeurteilungen der Ohren, der Nase und des Halses zwischen der Referenz und den Untersuchern U1 bis U3. (GPA-Kohorte: n=47)

renz und den Untersuchern U1 bis U3. Die GPA-Hals-Aktivitätsbeurteilungen resultierten in einer negativen Kappa Statistik und sollten daher nicht interpretiert werden. (GPA-Kohorte: n=47)

3.3.5 Interrater-Reliabilität der generellen GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher

Die Untersucher U1-U3 wiesen eine durchschnittliche prozentuale Übereinstimmung der ENTAS 2 basierten dichotomen generellen HNO-Aktivitätsbeurteilungen von 65% und ein Fleiss' Kappa von $\kappa = 0,45$ auf. Graduierte ENTAS 2 basierte generelle HNO-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher U1-U3 ergaben eine durchschnittliche prozentuale Übereinstimmung von 53% bei einem gewichteten Fleiss' Kappa von $\kappa = 0,31$. Die Abbildungen 17 und 18 zeigen die Interrater-Reliabilität der generellen GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher.

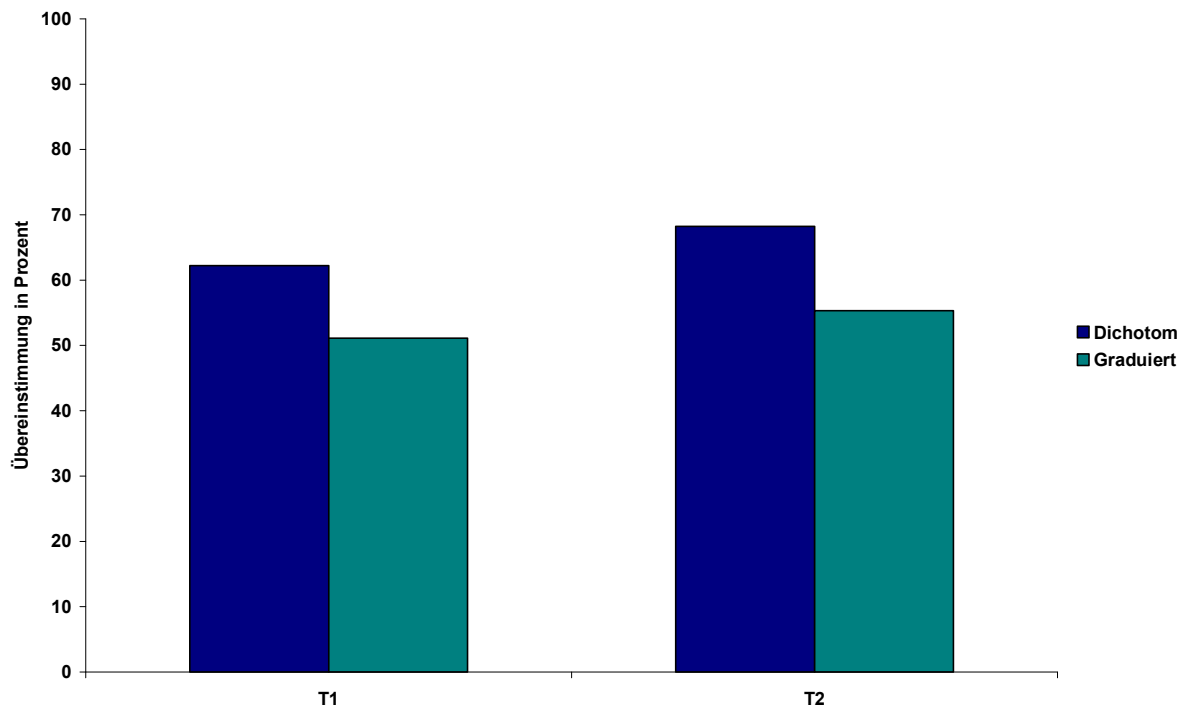


Abbildung 17. ENTAS 2 Interrater-Reliabilität der Untersucher in Prozent

Dargestellt ist die prozentuale Interrater-Übereinstimmung der ENTAS 2 basierten GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen zwischen den Untersuchern U1 bis U3 zu den Zeitpunkten T1 und T2. (GPA-Kohorte: n=47)

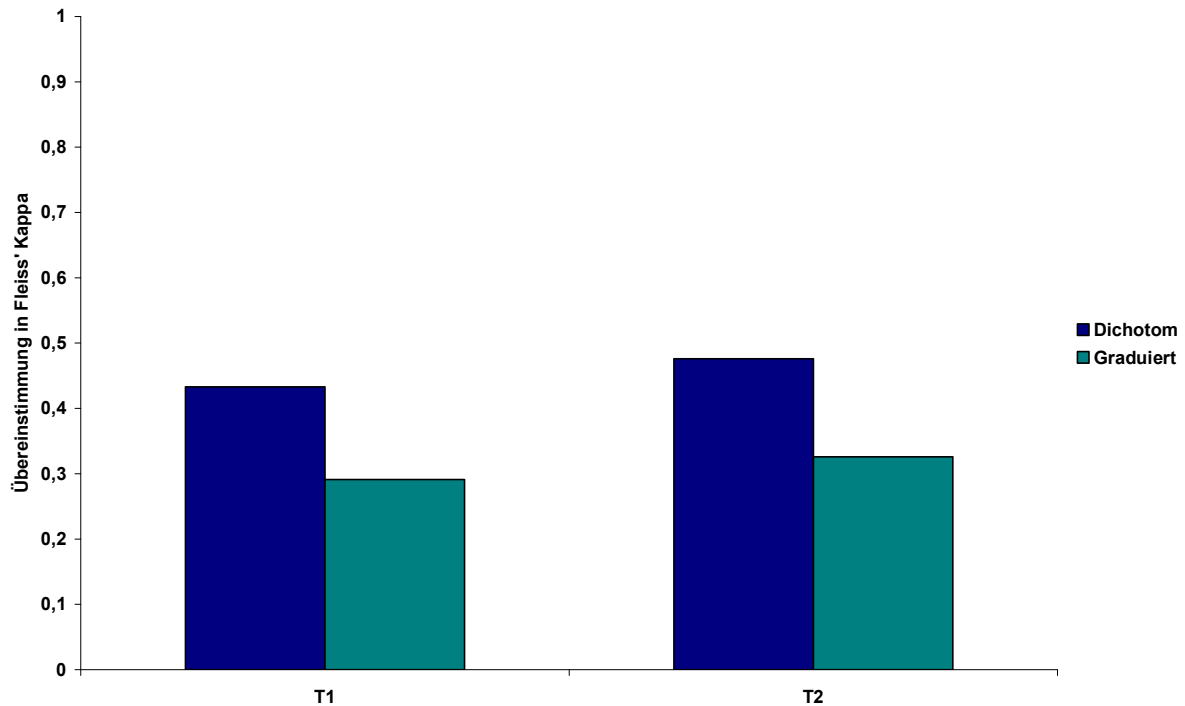


Abbildung 18. ENTAS 2 Interrater-Reliabilität der Untersucher in Fleiss' Kappa

Dargestellt sind die Fleiss' Kappa-Werte der Interrater-Übereinstimmung der ENTAS 2 basierten GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen zwischen den Untersuchern U1 bis U3 zu den Zeitpunkten T1 und T2. (GPA-Kohorte: n=47)

3.3.6 Interrater-Reliabilität der GPA-Ohren-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher

Die Untersucher U1-U3 zeigten eine durchschnittliche prozentuale Übereinstimmung der ENTAS 2 basierten dichotomen GPA-Ohren -Aktivitätsbeurteilungen von 79% und ein Fleiss' Kappa von $\kappa = 0,52$.

3.3.7 Interrater-Reliabilität der GPA-Nasen-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher

Die Untersucher U1-U3 zeigten eine durchschnittliche prozentuale Übereinstimmung der ENTAS 2 basierten dichotomen GPA-Nasen -Aktivitätsbeurteilungen von 72% und ein Fleiss' Kappa von $\kappa = 0,51$.

3.3.8 Interrater-Reliabilität der GPA-Hals-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher

Die Untersucher U1-U3 zeigten eine durchschnittliche prozentuale Übereinstimmung der ENTAS 2 basierten dichotomen GPA-Hals -Aktivitätsbeurteilungen von 92%. Die Fleiss' Kappa Statistik ergab negative Werte. In den Abbildungen 19 und 20 wird die organspezifische Interrater-Reliabilität (Ohren/Nase/Hals) der Untersucher dargestellt.

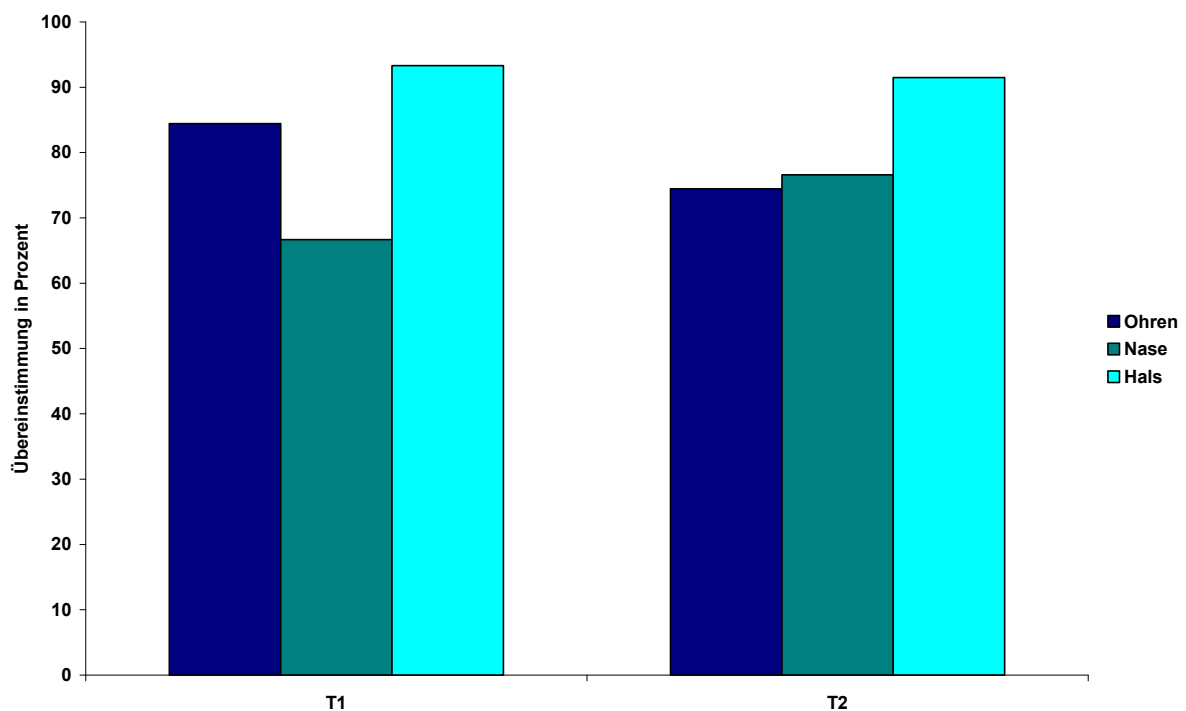


Abbildung 19. Organspezifische Interrater-Reliabilität der Untersucher in Prozent

Dargestellt ist die prozentuale Interrater-Übereinstimmung der ENTAS 2 basierten organspezifischen GPA – Aktivitätsbeurteilungen der Ohren, der Nase und des Halses zwischen den Untersuchern U1 bis U3 zu den Zeitpunkten T1 und T2. (GPA-Kohorte: n=47)

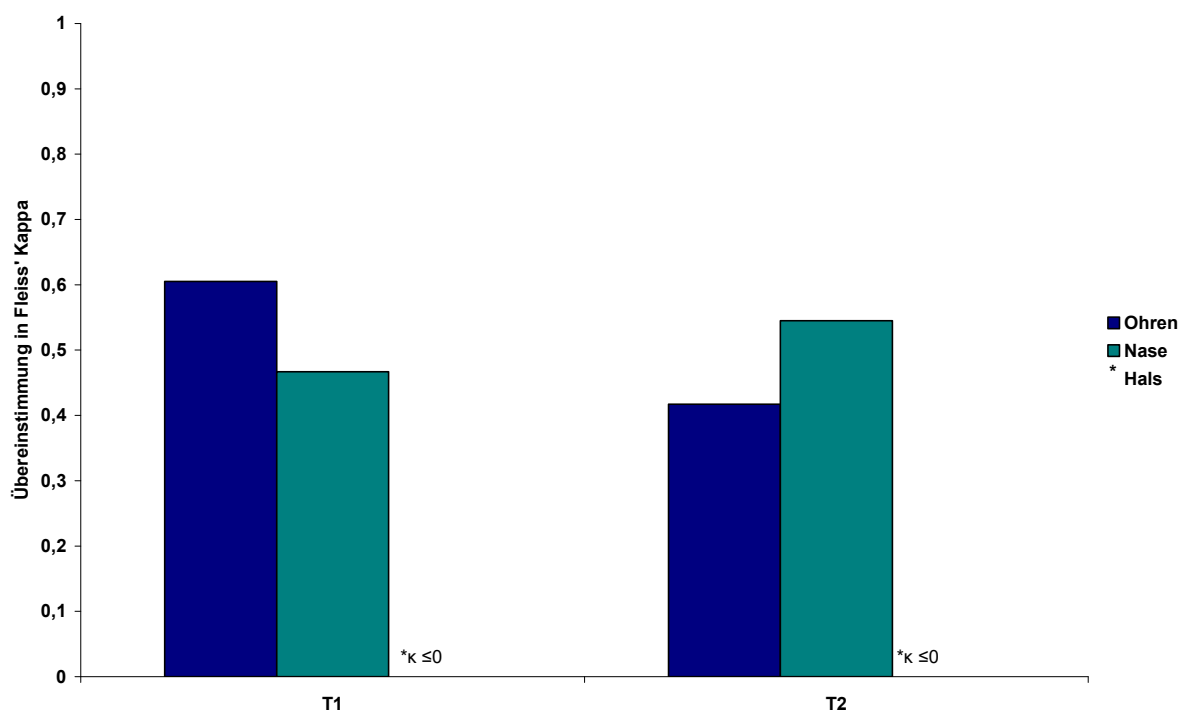


Abbildung 20. Organspezifische Interrater-Reliabilität der Untersucher in Fleiss' Kappa

Dargestellt sind die Fleiss' Kappa-Werte der Interrater-Übereinstimmung der ENTAS 2 basierten organspezifischen GPA – Aktivitätsbeurteilungen der Ohren, der Nase und des Halses zwischen den Untersuchern U1 bis U3 zu den Zeitpunkten T1 und T2. (GPA-Kohorte: n=47)

3.4 Multimethodische Übereinstimmung

Um die multimethodische Übereinstimmung zwischen Videoendoskopie basierten und ENTAS 2 basierten Aktivitätsbeurteilungen zu analysieren, wurden Daten von 47 GPA Patienten verwendet.

3.4.1 Multimethodische Übereinstimmung in generellen GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen

Die Übereinstimmung zwischen Videoendoskopie basierten und ENTAS 2 basierten generellen GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen der Referenz betrug 92% und ergab ein Cohen's Kappa von $\kappa = 0,79$. Für graduierte HNO-Aktivitätsbeurteilungen der Referenz ergab sich eine Übereinstimmung von 92%, mit einem Cohen's Kappa von $\kappa = 0,79$. Die durchschnittliche prozentuale Übereinstimmung zwischen der Videoendoskopie basierten und ENTAS 2 basierten generellen GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher U1-U3 lag bei 95% (U1: 98%; U2: 98%; U3:

88%), das durchschnittliche Cohen's Kappa war bei $\kappa = 0,87$ (U1: $\kappa = 0,93$; U2: $\kappa = 0,94$; U3: $\kappa = 0,75$). Graduierte HNO-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher U1-U3 wiesen eine durchschnittliche prozentuale Übereinstimmung von 94% (U1: 98%; U2: 98%; U3: 87%), bei einem Cohen's Kappa von $\kappa = 0,85$ (U1: $\kappa = 0,9$; U2: $\kappa = 0,92$; U3: $\kappa = 0,72$) auf. Die Abbildungen 21 und 22 stellen die multimethodische Übereinstimmung der Videoendoskopie und der ENTAS 2 basierten GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen dar.

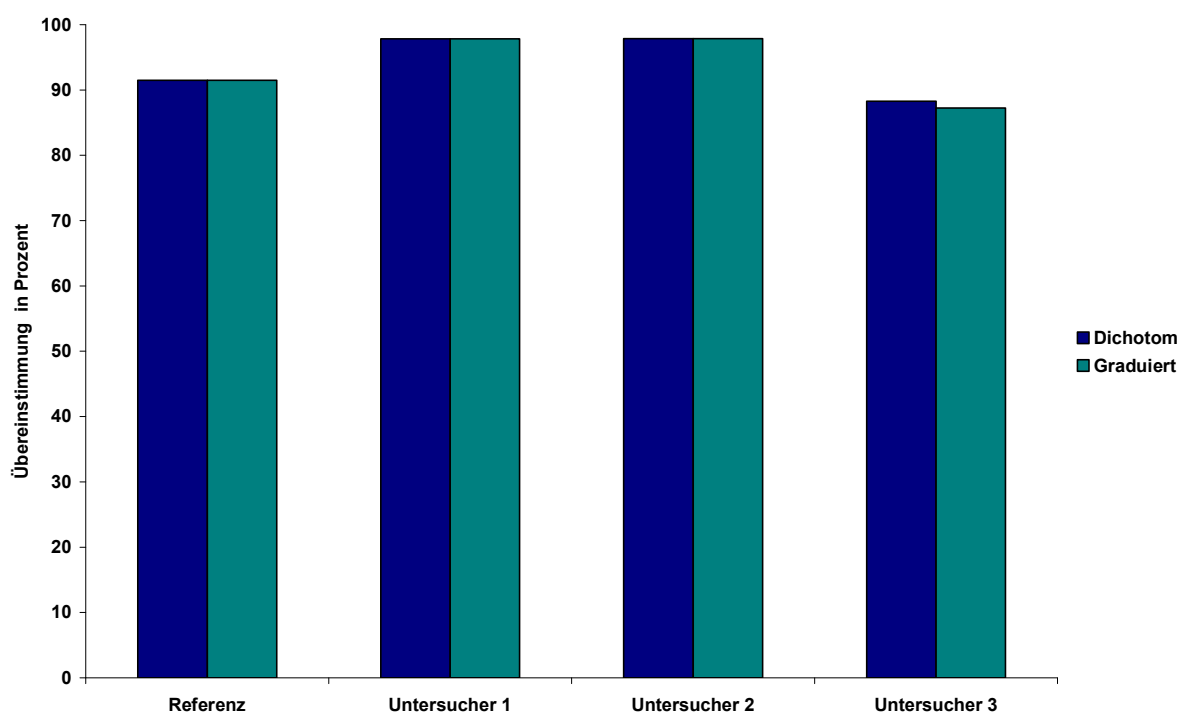


Abbildung 21. Multimethodische Übereinstimmung der Videoendoskopie und des ENTAS 2 in Prozent

Dargestellt ist die prozentuale multimethodische Übereinstimmung zwischen den Videoendoskopie basierten und den ENTAS 2 basierten GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen durch die Referenz, sowie durch die Untersucher U1 bis U3. (GPA-Kohorte: n=47)

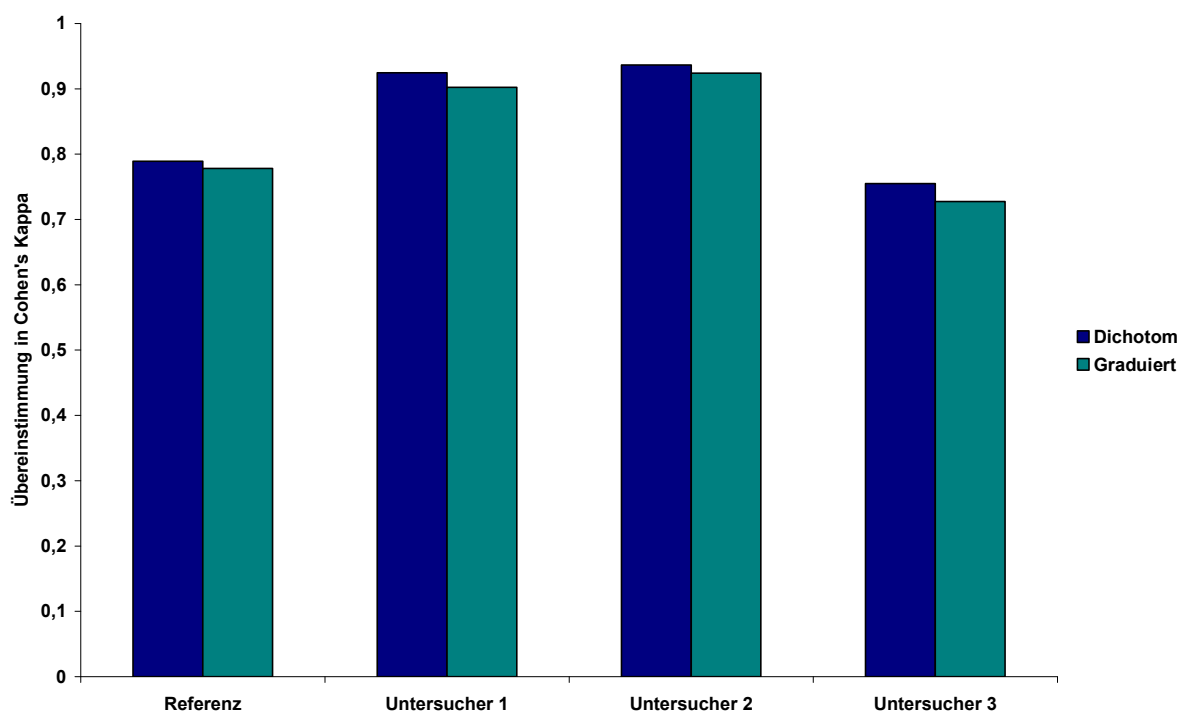


Abbildung 22. Multimethodische Übereinstimmung der Videoendoskopie und des ENTAS 2 in Cohen's Kappa

Dargestellt sind die Cohen's Kappa-Werte der multimethodischen Übereinstimmung zwischen den Videoendoskopie basierten und den ENTAS 2 basierten GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen durch die Referenz, sowie durch die Untersucher U1 bis U3. (GPA-Kohorte: n=47)

3.4.2 Multimethodische Übereinstimmung in GPA-Ohren-Aktivitätsbeurteilungen

Die Übereinstimmung zwischen Videoendoskopie basierten und ENTAS 2 basierten GPA-Ohren-Aktivitätsbeurteilungen der Referenz lag bei 100% und einem Cohen's Kappa von $\kappa = 1$. Die durchschnittliche prozentuale Übereinstimmung zwischen der Videoendoskopie basierten und ENTAS 2 basierten GPA-Ohren-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher U1-U3 lag bei 94% (U1: 98%; U2: 100%; U3: 85%), das durchschnittliche Cohen's Kappa lag bei $\kappa = 0,79$ (U1: $\kappa = 0,89$; U2: $\kappa = 1$; U3: $\kappa = 0,47$).

3.4.3 Multimethodische Übereinstimmung in GPA-Nasen-Aktivitätsbeurteilungen

Die Übereinstimmung zwischen Videoendoskopie basierten und ENTAS 2 basierten GPA-Nasen-Aktivitätsbeurteilungen der Referenz ergab 94% und wies ein Cohen's

Kappa von $\kappa = 0,84$ vor. Die durchschnittliche prozentuale Übereinstimmung zwischen der Videoendoskopie basierten und ENTAS 2 basierten GPA-Nasen-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher U1-U3 betrug 98% (U1: 99%; U2: 98%; U3: 97%), das durchschnittliche Cohen's Kappa lag bei $\kappa = 0,94$ (U1: $\kappa = 0,95$; U2: $\kappa = 0,93$; U3: $\kappa = 0,87$).

3.4.4 Multimethodische Übereinstimmung in GPA-Hals-Aktivitätsbeurteilungen

Die Übereinstimmung zwischen Videoendoskopie basierten und ENTAS 2 basierten GPA-Hals-Aktivitätsbeurteilungen der Referenz zeigte einen Wert von 98%. Die durchschnittliche prozentuale Übereinstimmung zwischen der Videoendoskopie basierten und ENTAS 2 basierten GPA-Hals-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher U1-U3 lag bei 99% (U1: 100%; U2: 100%; U3: 91%). Die Kappa-Statistik ergab negative Werte. Die organspezifische multimethodische Übereinstimmung (Ohren/Nase/Hals) wird in den Abbildungen 23 und 24 dargestellt.

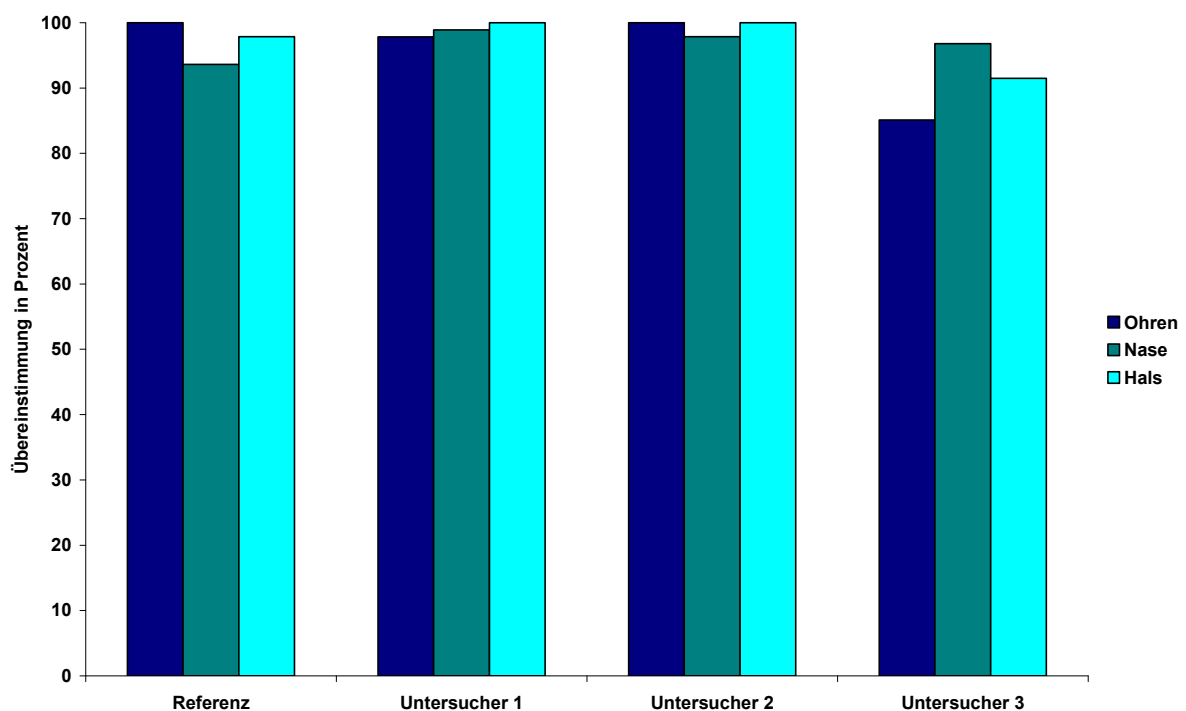


Abbildung 23. Organspezifische multimethodische Übereinstimmung zwischen Videoendoskopie und ENTAS 2 in Prozent

Dargestellt ist die prozentuale multimethodische Übereinstimmung zwischen den Videoendoskopie basierten und den ENTAS 2 basierten organspezifischen GPA –Aktivitätsbeurteilungen der Ohren, der Nase und des Halses durch die Referenz, sowie durch die Untersucher U1 bis U3. (GPA-Kohorte: n=47)

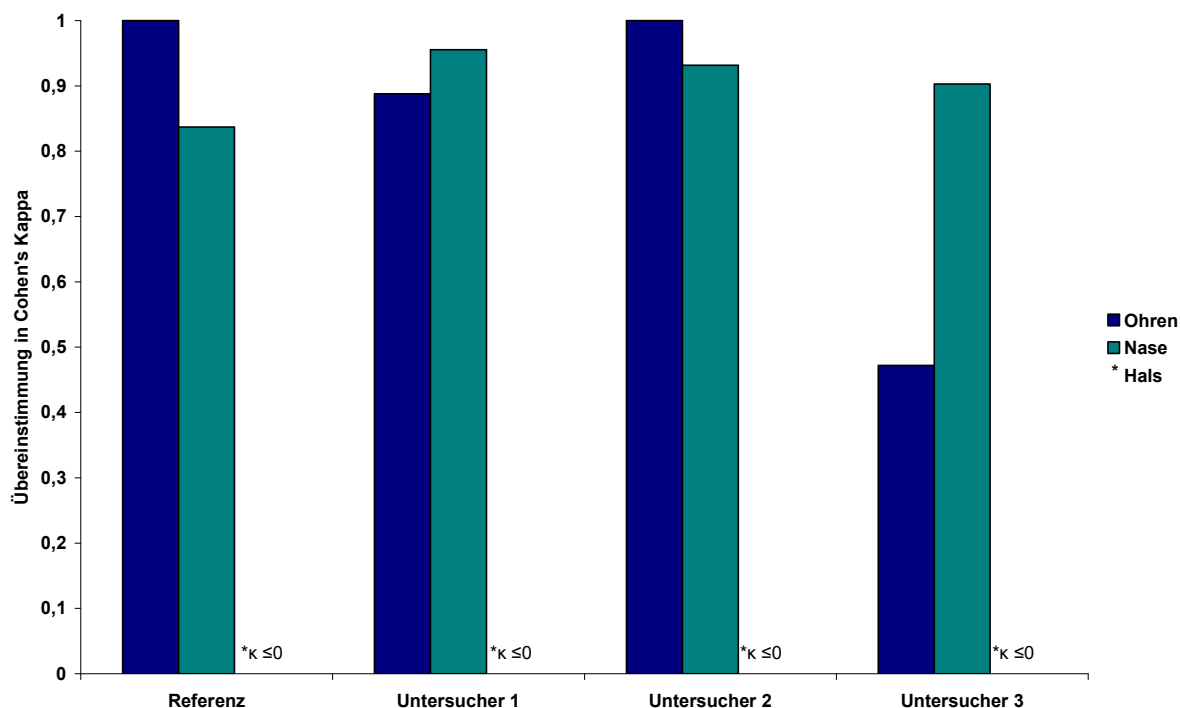


Abbildung 24. Organspezifische multimethodische Übereinstimmung zwischen Videoendoskopie und ENTAS 2 in Cohen's Kappa

Dargestellt sind die Cohen's Kappa-Werte der multimethodischen Übereinstimmung zwischen den Videoendoskopie basierten und den ENTAS 2 basierten organspezifischen GPA – Aktivitätsbeurteilungen der Ohren, der Nase und des Halses durch die Referenz, sowie durch die Untersucher U1 bis U3. (GPA-Kohorte: n=47)

3.5 Änderung der GPA-HNO-Aktivitätseinschätzung nach der Hinzugabe von ENTAS 2 basierten Anamnese- und Diagnostikdaten

In 18 von insgesamt 329 Bewertungen (6%) wurde die graduierte GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilung nach der Hinzugabe von Items der ENTAS 2 basierten Anamnese- und Diagnostikdaten geändert. Dabei wurde der Grund der Änderung angegeben. Eine Mehrfachwahl war möglich. In 12 von 18 (67%) der Fälle wurden Anamnesedaten als Grund der geänderten GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen angegeben. In acht von 18 (44%) Fällen wurden die Beurteilungen nach der Hinzunahme von Tympanometriebefunden geändert. In sechs von 18 Fällen (33%) lag den Änderungen eine Hinzugabe von ENTAS 2 basierten Audiometriebefunden zugrunde. In jeweils einem von 18 Fällen (6%) waren das Resultat der Sniffin'-Sticks-Untersuchung

(Anosmie) beziehungsweise der Rhinomanometriebefund Gründe der Änderung der GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilung. Abbildung 25 zeigt die Gründe der Änderungen nach der Hinzugabe von ENTAS 2 basierten Anamnese- und Diagnostikdaten.

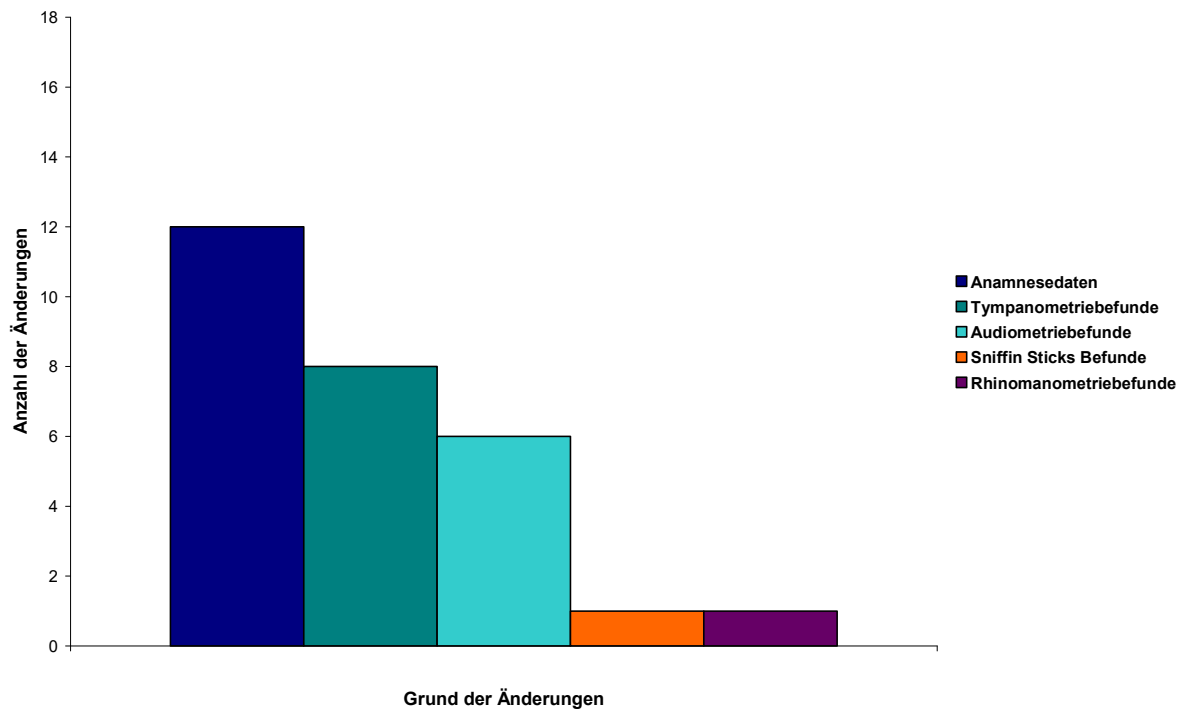


Abbildung 25. Gründe der Änderungen von GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen

Dargestellt sind die Gründe der Änderungen von GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen nach der Hinzugabe von Items der ENTAS 2 basierten Anamnese- und Diagnostikdaten (Mehrfachwahl war möglich). (Gesamtanzahl der Änderungen: n = 18)

4 Diskussion

Für die Diagnostik, Therapie und Verlaufsbeurteilung der Granulomatose mit Polyangiitis ist eine strukturierte und reliable Beurteilung auf Hals-, Nasen-, Ohrenärztlichem Fachgebiet essentiell. Die formelle Zuverlässigkeit (Reliabilität) ist von großer Bedeutung für die klinische Anwendbarkeit von Beurteilungssystemen. Der Verlauf der GPA, und insbesondere der Verlauf der häufig mit endonasaler Beteiligung einhergehenden „grumbling disease“ ist schwer vorauszusagen [8]. Daher ist es relevant, dass Änderungen im Aktivitätsstadium verlässlich und wiederholbar als solche erkannt werden. Die Daten dieser Arbeit zeigten eine hohe Intrarater-Reliabilität für sowohl dichotome als auch graduierte GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen. Das bedeutet, dass der ENTAS 2 ein Instrument ist, durch welches GPA-HNO-Aktivität bei denselben Befunden durch einen Untersucher zu unterschiedlichen Zeitpunkten ähnlich beurteilt werden kann. Ob auch Änderungen im Aktivitätszustand zu verschiedenen Zeitpunkten mithilfe des ENTAS 2 verlässlich erkannt werden können, gilt es zu überprüfen. Dadurch könnten im klinischen Alltag Änderungen im Aktivitätszustand des GPA Patienten zu verschiedenen Konsultationszeitpunkten von einem betreuenden Arzt als solche erkannt werden. So könnten mit Hilfe des ENTAS 2 im zeitlichen Verlauf HNO-ärztlich Therapieanpassungen entsprechend des Aktivitätszustands vollzogen werden. Für den BVASv.3 HNO-Subscore wurde eine Intrarater-Reliabilität von $\kappa = 0.94$ angegeben, was für nahezu perfekte Übereinstimmung spricht. Allerdings wurden für die Reliabilitätsanalyse des BVASv.3 keinerlei Informationen über die Erkrankungs- und Aktivitätsstadien der Kohorte angegeben [88]. Eine zu homogene oder zu heterogene Verteilung der Erkrankungs- und Aktivitätsstadien könnte die Ergebnisse beeinflusst haben.

Die GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen der Untersucher U1, U2 und U3 zeigten in dichotomer Fragestellung reliable Werte in der Übereinstimmung mit den Einschätzungen der Referenz. Die Untersucher wichen in dichotomen ENTAS 2 basierten GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen nicht substantiell von der Beurteilung eines hochspezialisierten, erfahrenen Referenzuntersuchers ab. Hierdurch wurde gezeigt, dass der ENTAS 2 ein Instrument ist, welches von Untersuchern mit unterschiedlicher Erfahrung mit ähnlich reliablem Resultat zur dichotomen GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilung eingesetzt werden kann. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Garske et al. überein,

die für Aktivitätsbewertungen von erfahrenen und unerfahrenen Untersuchern mithilfe des Ear-Nose-Throat Activity Scores (erste Version des ENTAS) keine wesentlichen Unterschiede in der Reliabilität beschrieben [90]. Dies hat bedeutsame praktische Relevanz, denn durch die geringe Inzidenz und Prävalenz der GPA kann es im klinischen Alltag zu sehr unterschiedlicher Erfahrung der jeweilig konsultierten Ärzte im Umgang mit GPA Patienten kommen. Der BVASv.3 zeigte eine Interrater-Reliabilität von $\kappa = 0.89$. Für den BVASv.3 wurden im Gegensatz zu dieser Studie jedoch keinerlei Daten über den Erfahrungsgrad der HNO-Subscore Untersucher angegeben. Der Erfahrungsgrad der Untersucher, sowohl im Umgang mit GPA Patienten, als auch in der Vorkenntnis des Beurteilungssystems, könnte die Reliabilitätsergebnisse beeinflusst haben [88].

Mithilfe des ENTAS 2 führen dieselben Befunde zu ähnlichen dichotomen (ja/nein) Beurteilungen der GPA-HNO-Aktivität, wenn sie von unterschiedlichen Untersuchern betrachtet werden. Das Vorliegen von GPA-HNO-Aktivität wird somit von verschiedenen Untersuchern bei denselben Befunden als solches erkannt, ebenso das Abhandensein. Dadurch kann es zu verlässlicher multizentrischer Kommunikation über das Vor- oder Abhandensein von GPA-HNO-Aktivität bei einem GPA Patienten kommen. In graduierten Aktivitätsbeurteilungen (Remission/milde/moderate/hochgradige Aktivität) zeigten U1 und U2 angemessene prozentuale Übereinstimmung mit der Referenz, U3 zeigte schwache Interrater-Reliabilität zu der Referenz. Zwischen den Untersuchern U1 bis U3 konnten keine hohen Interrater-Übereinstimmungen für graduierte Aktivitätsbeurteilungen nachgewiesen werden. So lag die prozentuale Übereinstimmung nur knapp über einem Zufallsergebnis. Es kann also beispielsweise nicht davon ausgegangen werden, dass die Beurteilung „moderate Aktivität“ von unterschiedlichen Untersuchern für ähnliche Befunde sprechen. Die Erstellung eines Goldstandards des ENTAS 2 könnte die Interrater-Reliabilität von graduierten Aktivitätsbeurteilungen erhöhen. So lang kein „objektiver Goldstandard“ für die Definition von GPA-Krankheitsaktivität definiert ist, kann dies nur auf der Basis einer Referenz oder Konsensusfindung erfolgen. Die Referenzbeurteilungen innerhalb dieser Arbeit könnten der Erstellung eines solchen Goldstandards dienen. Wenn eine „Musterlösung“ gegeben wäre, könnten sich verschiedene Untersucher daran orientieren und zudem anhand dieses Goldstandards im Umgang mit dem ENTAS 2 trainiert werden. Training im Umgang mit klinischen GPA-Beurteilungssystemen wird empfohlen, um

die Standardisierung der Beurteilungen zu verbessern [110]. Ob Training im Umgang mit dem ENTAS 2 die Interrater-Reliabilität von graduierten Aktivitätsbeurteilungen von U1 bis U3 erhöhen kann, bleibt zu überprüfen.

Die multimethodische Übereinstimmung von Videoendoskopie basierten und ENTAS 2 basierten generellen und organspezifischen (Ohren/Nase/Hals) GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen in Dichotomie und Graduierung lag im hohen Bereich. Die Ergebnisse deuten zum einen auf eine hohe Trennschärfe der Videoendoskopie basierten Aktivitätsbeurteilungen und der erneuten Beurteilung nach der Hinzugabe von multimethodischen Daten hin. Dies bedeutet, dass die Erstbeurteilung (nur Video) zumeist mit der Gesamteinschätzung (Video plus multimethodische Daten) korrelierte. Die Videoendoskopie basierten graduierten GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen wurden in dieser Arbeit nach der Hinzugabe von ENTAS 2 basierten Anamnese- und Diagnostikdaten in nur 18 von 329 Bewertungen (6%) geändert. In den meisten Fällen wurde durch die Hinzugabe von Anamnese- und Funktionsdiagnostik-Daten dementsprechend keine die endoskopischen Beurteilungen beeinflussenden Information geliefert. Eine hohe Trennschärfe der Score-Abschnitte kann zu einer hohen Inter- und Intrarater-Reliabilität führen [111]. Zum anderen weisen die Ergebnisse auf die zentrale Rolle der Endoskopie in der GPA-HNO-Diagnostik hin. In den meisten Fällen musste die Aktivitätsbeurteilung, die auf Videoendoskopie-Basis getroffen wurde, nach der Hinzugabe von multimethodischen Daten nicht mehr geändert werden. Es kann also deklariert werden, dass die ENTAS 2 GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilung in den meisten Fällen durch die Interpretation von Endoskopiebefunden getroffen wurde. Dies könnte gezeigt haben, dass die Endoskopie die für die Entscheidungsfindung der GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilung bedeutsamste Untersuchungstechnik innerhalb des ENTAS 2 darstellt.

Dadurch, dass GPA-Manifestationen der nasalen Mukosa in bis zu 60-90% der GPA-Fällen präsent sind [34], ist die Rhinoskopie wahrscheinlich eine der wichtigsten Untersuchungen innerhalb der GPA-Diagnostik. Trotz dem die Rhinoskopie ein HNO-Standardverfahren ist, ist es nicht leicht, sie zu standardisieren. Über unzulängliche Interrater-Reliabilität wurde in verschiedenen Rhinoskopie-Studien berichtet. In einer Studie über chronische Rhinosinusitis wurden Kappa-Werte von $\kappa = 0,42$ für die Einschätzung von nasalem Ausfluss und $\kappa = 0,24-0,28$ in der Einschätzung von nasaler Obstruktion angegeben [112]. In einer türkischen Studie zeigte die Einschätzung der

Farbe der Conchae nasalis innerhalb der allergischen Rhinitis geringgradige Interrater-Reliabilität ($\kappa = 0,38$) [113]. Andererseits berichteten Annamalai et al. von hoher Interrater-Übereinstimmung für die Einschätzung von Krusten ($\kappa = 0,62$) und nasalem Ausfluss ($\kappa = 0,84$) durch den Einsatz eines standardisierten endonasalen Score-Systems [114]. Der ENTAS 2 ist ein verlässliches und nützliches Score-System, um nasale Mukosa-Aktivität von GPA Patienten zu beurteilen. In dieser Arbeit lag die Interrater-Reliabilität von ENTAS 2 basierten nasalen Aktivitätsbeurteilungen bei 67% bis 79% und Kappa-Werten von $\kappa = 0,47$ bis 0,57. Dies zeigt Ähnlichkeiten mit den Interrater-Ergebnissen von Garske et al., die Reliabilität der ersten ENTAS Version mithilfe von Rhinoskopie basierten Fotos evaluieren ließen ($\kappa = 0,50-0,62$) [90].

Die SGS ist die häufigste GPA-Komplikation der tracheo-laryngealen Region [36]. Es ist noch nicht geklärt, ob bei der Entstehung des SGS-Narbengewebes eine Fibrosierung oder ein zugrundeliegender Entzündungsprozess die Hauptrolle spielt [65]. Eine Disregulation von pro-inflammatorischen Interleukin-(IL-) produzierenden Zellen konnte für die Pathogenese der GPA nachgewiesen werden [27–29]. Die Aktivierung von IL-17A und IL-23 führt zu einer abnormen Immunantwort der Mukosa. Dies trägt zur Pathogenese der idiopathischen SGS bei [115]. Für die Entstehung der SGS im Rahmen der GPA liegen jedoch diesbezüglich bisher keine Daten vor. In Score-Systemen wie dem VDI oder dem Combined Damage Assessment Index (CDA) wird die SGS als Zeichen eines irreversiblen Schadens interpretiert [96, 116]. Im BVASv.3 ist sie allerdings als Zeichen von GPA-Aktivität enthalten [88]. Die Beurteilung dieser Komplikation ist demnach im zeitlichen Kontext als Aktivität oder irreversibler Schaden zu interpretieren. Im BVASv.3 wird die SGS als „Stridor oder Heiserkeit bedingt durch Entzündung und Einengung der subglottischen Region, festgestellt durch Laryngoskopie“ beschrieben [88]. Allerdings ist das Diagnostizieren einer SGS mithilfe einer Laryngoskopie in Lokalanästhesie häufig eine diffizile Angelegenheit, weil die Sicht auf die Trachea eingeschränkt sein kann [117, 118]. In der vorliegenden Arbeit wurden Endoskopie basierte SGS Beurteilungen (vorhanden/abhanden) in 5% der Fälle als „nicht analysierbar“ bewertet. Endoskopie basierte Beurteilungen des SGS-Typs (Zirkumferential/spiralförmig/netzförmig) und des Grades (<50%/51-70%/71-99%/ 100%) wurden in 11% der Fälle als „nicht analysierbar“ bewertet. Brook et al. statuierten eine große Variation in der Übereinstimmung der Interpretation von Laryngoskopie-Befunden und eine Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers [119]. Deshalb könnten ergänzende Diagnostikinstrumente nützlich sein, um SGS

standardisierter einschätzen zu können, sowie den SGS Typ und den SGS Grad einfacher und standardisierter analysierbar zu machen. Solans-Laque et al. empfahlen den Einsatz von 3D-CT der Trachea und virtuelle Bronchoskopie [120]. Klink et al. beschrieben Magnetresonanztomographie (MRT) als ein "vielversprechendes Instrument" zum Aufdecken und Graduieren der SGS bei GPA Patienten [121]. Flexible 'chip-on-the-tip' Laryngoskopie kann zu einer höheren Bildqualität als konventionelle flexible Endoskopie führen [122]. Jedoch wurde diese Technik bisher nicht hinsichtlich der Beurteilung von Mukosa und dem Aufdecken von Stenosen analysiert.

Wenn die Aktivitätsbeurteilung nach der Hinzugabe von zusätzlichen multimethodischen ENTAS 2-Daten geändert wurde, kam der Anamnese eine besondere Rolle zu. In 12 von 18 Änderungen (67%) wurden anamnestisch gesammelte Daten als Grund angegeben. Leider war in der Interpretation der Anamnesedaten keine Struktur zu erkennen. Die Untersucher änderten die Aktivitätsbeurteilung in einigen Fällen, in anderen Fällen mit einem ähnlichen anamnestischen Profil wurde jedoch mitunter keine Änderung der Aktivitätsbeurteilung vorgenommen. Dadurch, dass die Videoendoskopie basierte Aktivitätsbeurteilung grundsätzlich nur selten geändert wurde, kann angenommen werden, dass die Untersucher in Zweifelsfällen eher der Endoskopieeinschätzung, als den Anamnesedaten vertrauten. Die Ergebnisse könnten somit den großen Einfluss der endoskopischen Untersuchung innerhalb der ENTAS 2 basierten GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilung unterstreichen.

In der Änderung von Videoendoskopie basierten Aktivitätsbeurteilung nach Hinzugabe von multimethodischen ENTAS 2-Daten kam zudem der Funktionsdiagnostik des Ohrs eine größere Rolle zu. In acht von 18 Änderungen (44%) wurden Tympanometriebefunde angegeben, in sechs von 18 Fällen (33%) Audiometriebefunde. Der BVASv.3 beschreibt Ohr-Aktivität als „Schalleitungsschwerhörigkeit (Schwerhörigkeit durch Mittelohrbeteiligung)“ und Schallempfindungsschwerhörigkeit (Schwerhörigkeit durch Schaden am Hörnerv oder Innenohr)“ [88]. Das Ohr ist das am zweithäufigsten betroffene Organ der GPA-HNO-Manifestationen [37]. Die seröse Otitis media ist die häufigste GPA-Komplikation des Ohres und kann sich als Schalleitungsschwerhörigkeit manifestieren [36]. Isolierter Hörverlust kann sich Monate vor dem Auftreten anderer GPA-Manifestationen zeigen [123]. Die umfassende otologische Diagnostik ist somit essentiell für das Früherkennen von GPA-Aktivität. Auch Kawachima et al. empfahlen sorgfältige und kurzfrequente otologische Diagnostik bei GPA Patienten

mit im Erwachsenenalter erstmanifestierter Otitis media [45]. Tympanometrie und Audiometrie sind ein essentieller Baustein der Diagnostik der Otitis media [124]. So wird bei mangelhafter Sicht in der Otoskopie die Tympanometrie als ergänzende Diagnostik empfohlen [125]. Die Ergebnisse der multimethodischen Übereinstimmung bestätigen, dass Funktionsdiagnostik des Ohrs wichtige Zusatzinformationen zur Endoskopie liefern können. Deshalb ist Funktionsdiagnostik des Ohrs unabdingbar in GPA-HNO-Beurteilungssystemen wie dem ENTAS 2.

GPA Patienten zeigen im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger eine olfaktorische Dysfunktion [40, 41, 126]. Dies könnte durch GPA-bedingte Mononeuropathien der Geruchsnerven entstehen [127] oder einer gestörten chemosensorischen Funktion aufgrund von sinunasalen Entzündungen zugrunde liegen [40, 126]. Auch systemische immunsuppressive Medikation kann die Geruchsfunktion beeinträchtigen [128]. Als mögliche Ursache einer Dysosmie wird eitriges Sekretion durch chronische Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* oder *Pseudomonas aeruginosa* angenommen [38]. Proft et al. deklarierten die Pathogenese der olfaktorischen Dysfunktion als Komplikation des systemischen autoimmunen Prozesses [41]. Weder im BVASv.3 noch im VDI sind jedoch Beurteilungen der olfaktorischen Funktion als Items vertreten [87, 96]. Auch der Disease Activity Score for ENT involvement (ENT/GPA DAS) beschreibt keine olfaktorische Funktionsbeurteilung [89]. In einer deutschen Studie konnte keine Korrelation zwischen endoskopisch eingeschätzter endonasaler GPA-Aktivität und olfaktorischer Dysfunktion beschrieben werden [40]. In der vorliegenden Arbeit wurde in einem von 18 Fällen (6%) die graduierte GPA-Aktivitätsbeurteilung aufgrund des Resultates der Sniffin Sticks-Untersuchung (Anosmie) geändert. Aktive inflammatorische Prozesse der Nase können Grund für olfaktorische Dysfunktion bei GPA Patienten sein. Gleichzeitig können chronische Nasenschäden wie Septumperforationen den Geruchssinn beeinträchtigen [128]. Außerdem kann die GPA zur Ausbildung einer atrophischen Rhinitis mit der Ausbildung einer zu weiten und trockenen Nasenhöhle führen [44]. Olfaktorische Dysfunktion wurde für Patienten mit atrophischer Rhinitis beschrieben [129]. Aufgrund der Signifikanz von olfaktorischen Dysfunktionen bei GPA Patienten sollte eine Überprüfung des Geruchssinnes in strukturierten GPA-HNO-Beurteilungssystemen wie dem ENTAS 2 inkludiert sein. Die Distinktion von olfaktorischer Dysfunktion als Zeichen von Aktivität, Infektion oder chronischem Schaden der GPA im HNO-Bereich sollte im klinischen Kontext beurteilt werden.

Die HNO-Subscore-Items des BVASv.3 sind wahrscheinlich nicht spezifisch genug. So wird beispielsweise Nasenaktivität im BVASv.3 durch ein Item als „Hellbraune oder dunkelbraune Krusten, die häufig die Nase obstruieren“ beschrieben [87]. Allerdings konnten endonasale Krusten nicht als spezifische Zeichen für Aktivität verifiziert werden. Krusten manifestieren sich auch als Folge von Infektionen, zu weiter Nasenhöhle und trockener Nase [43, 44, 89]. Der ENT/GPA DAS zeigte eine gute Sensitivität und Spezifität der Score-Items, allerdings nur im Bezug auf eine Einzeluntersucher Goldstandard-Referenz und damit auf eine subjektive Definition von GPA-HNO-Aktivität. Desweiteren wurde für diesen Score bisher keine Intra- und Interrater-Reliabilitätstestung durchgeführt [89]. Bisher wurden die ENTAS 2 Items nicht hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität für die Beurteilung von GPA-HNO-Aktivität getestet. Dies könnte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Die vorliegende Studie analysierte die Reliabilität des ENTAS 2 für Krankheitseinschätzungen der GPA. Auch andere Formen der AAV, wie zum Beispiel die EGPA oder die MPA zeigen HNO-Manifestationen [130, 131]. Ob der ENTAS 2 ein zuverlässiges Instrument zur Beurteilung von weiteren AAV wie der EGPA oder der MPA ist, ist zu überprüfen.

Die Ergebnisse dieser Studie sind mit gewissen Einschränkungen zu interpretieren. Die Beurteilungen eines Einzeluntersuchers wurden als Referenz verwendet. Auch wenn der Untersucher hoch erfahrenen und spezialisiert in der HNO-Aktivitätsbeurteilung von GPA Patienten ist, bleiben die Beurteilungen trotzdem subjektiv. Aufgrund der Ermangelung eines objektiven Goldstandards oder eines eindeutigen Konsensus war jedoch keine andere Referenzbildung möglich. Das Vergleichen der Untersucherbeurteilungen gegen die eines hochspezialisierten Referenzuntersuchers konnte jedoch wichtige Informationen über die Alltagstauglichkeit des ENTAS 2 liefern. Die Beurteilungen waren abhängig von der Videoqualität, was die Ergebnisse beeinflusst haben könnte. Die durchgeführte Videoqualitätsanalyse hatte jedoch den Zweck, einen möglichst einheitlichen Qualitätsstandard in den Reliabilitätsversuchen zu erreichen. Alle Patienten der Kohorte erhielten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses immunsuppressive Therapie, die Mehrheit war in Remission oder im therapieansprechenden Aktivitätsstadium und es lag kein Major-Rezidiv vor. Eine heterogenere Kohorte hätte zu anderen Ergebnissen führen können. Reihenfolge-Effekte

wie der Lerneffekt oder der Ermüdungseffekt könnten die Ergebnisse beeinflusst haben [132]. Eine größere Vorkenntnis der Untersucher über den ENTAS 2 könnte in zukünftigen Studien Reihenfolge-Effekte verringern [133]. Da die GPA eine sehr seltene Erkrankung mit geringer Inzidenz und Prävalenz ist, konnte nur eine geringe Anzahl an Patienten in die Studie eingeschlossen werden, was die statistische Power verringert. Eine größere Anzahl an Untersuchern hätte zudem die statistische Power erhöhen können, was jedoch in dieser Arbeit durch das monozentrische Studiendesign nicht realisierbar war. Eine multizentrische Auswertung von ENTAS 2 basierten Aktivitätsbeurteilungen könnte in einer zukünftigen Studie zu einer höheren Fallzahl an GPA Patienten und Untersuchern führen.

5 Zusammenfassung

Bisher wurde weder ein objektiver Marker, noch ein objektives Item beschrieben, welches verlässlich mit dem Vorhandensein beziehungsweise der Intensität von GPA-Krankheitsaktivität korreliert [76]. Daher stellen strukturierte klinische Untersuchungen und Beurteilungssysteme ein essentielles Instrument zur Aktivitätsbeurteilung und Therapieentscheidungsfindung bei der Granulomatose mit Polyangiitis dar [72]. Die Beurteilungssysteme sind abhängig von subjektiven Untersucher-Beurteilungen. Die Wiederholbarkeit (Intrarater-Reliabilität) und Reproduzierbarkeit (Interrater-Reliabilität) dieser Beurteilungen sind daher von besonderer Bedeutung. Die HNO-Region zeigt einige der häufigsten GPA-Manifestationen [9]. Trotzdem ist sie in systemischen Beurteilungssystemen wie dem BVAS unterrepräsentiert. Deshalb wurden spezielle Beurteilungssysteme für die HNO-Region entwickelt [89, 90]. Die Intra- und Interrater-Reliabilität einer vollständigen Beurteilungssystem basierten GPA-HNO-Untersuchung wurde jedoch bisher nicht beschrieben. Gegenstand dieser Studie war deshalb die Untersuchung der Intra- und Interrater-Reliabilität des Ear-Nose-Throat Assessment Scores (ENTAS 2). Der ENTAS 2 zeigt hohe Werte der Intrarater-Reliabilität von dichotomen und graduierten GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen. Somit kann die GPA-HNO-Aktivität von einem Untersucher zu verschiedenen Zeitpunkten reliabel eingeschätzt werden. Weiterhin zeigt der ENTAS 2 hohe Werte der Interrater-Reliabilität in dichotomen Aktivitätsbeurteilungen. Graduierte Aktivitätsbeurteilungen auf der Basis des ENTAS 2 zeigten keine hohe Interrater-Reliabilität. Somit können ähnliche Befunde der GPA-HNO-Aktivität in Di-

chotomie von verschiedenen Untersuchern reliabel eingeschätzt werden, jedoch nicht in Graduierung. Der ENTAS 2 zeigte hohe multimethodische Übereinstimmung mit Videoendoskopie basierter Aktivitätseinschätzung. Dies könnte auf eine hohe Trennschärfe der Videoendoskopie-Beurteilungen und der ENTAS 2-Gesamteinschätzung hinweisen. Außerdem könnte es die zentrale Rolle der endoskopischen Untersuchung innerhalb der ENTAS 2 basierten GPA-HNO-Diagnostik betonen. Mithilfe des ENTAS 2 lassen sich Nasen- und Ohrenaktivität der GPA reliabel einschätzen. Ergänzende Diagnostik könnte zu einer verbesserten Standardisierung der Beurteilung von Halsaktivität der GPA führen. Die Erstellung eines Goldstandards über eine Referenz oder Konsensusfindung könnte die Reliabilität der ENTAS 2 basierten Krankheitsbeurteilungen erhöhen. Training im Umgang mit dem ENTAS 2 könnte zudem zu einer höheren Reliabilität führen. Die Spezifität und Sensitivität der Score-Items des ENTAS 2 ist zudem zu analysieren. Ob dies zu einer erhöhten Standardisierung von ENTAS 2 basierten Aktivitätsbeurteilungen führen kann, ist zu überprüfen. Zusammenfassend führen die Daten der Arbeit zu dem Schluss, dass der ENTAS 2 ein verlässliches System zur Beurteilung von GPA-Aktivität im Hals-Nasen-Ohren-Bereich darstellt.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Strukturiertes HNO-Diagnostikprotokoll zum Identifizieren von GPA-Manifestationen	6
Abbildung 2. BVAS Version 3 HNO-Sub-Score [88]	9
Abbildung 3. Ear-Nose-Throat Assessment Score (ENTAS 2)	11
Abbildung 4. Endoskopie Befunde.....	17
Abbildung 5. Definierende Items der einzelnen Organe (Ohren; Nase; Hals) für die organspezifischen ENTAS 2 basierten GPA-Aktivitätsbeurteilungen	21
Abbildung 6. Erkrankungsstadien der GPA-Kohorte.....	26
Abbildung 7. Aktivitätsstadien der GPA-Kohorte	27
Abbildung 8. ENTAS 2 – Aktivitätsstadien der GPA-Kohorte.....	27
Abbildung 9. ENTAS 2 Intrarater-Reliabilität der Untersucher in Prozent.....	29
Abbildung 10. ENTAS 2 Intrarater-Reliabilität in Cohen's Kappa	30
Abbildung 11. Organspezifische Intrarater-Reliabilität in Prozent.....	31
Abbildung 12. Organspezifische Intrarater-Reliabilität in Cohen's Kappa.....	32
Abbildung 13. ENTAS 2 Interrater-Reliabilität der Referenz und der Untersucher in Prozent	33
Abbildung 14. ENTAS 2 Interrater-Reliabilität der Referenz und der Untersucher in Fleiss' Kappa	33
Abbildung 15. Organspezifische Interrater-Reliabilität der Referenz und der Untersucher in Prozent.....	35
Abbildung 16. Organspezifische Interrater-Reliabilität der Referenz und der Untersucher in Fleiss' Kappa	35
Abbildung 17. ENTAS 2 Interrater-Reliabilität der Untersucher in Prozent.....	36
Abbildung 18. ENTAS 2 Interrater-Reliabilität der Untersucher in Fleiss' Kappa.....	37
Abbildung 19. Organspezifische Interrater-Reliabilität der Untersucher in Prozent..	38
Abbildung 20. Organspezifische Interrater-Reliabilität der Untersucher in Fleiss' Kappa	39
Abbildung 21. Multimethodische Übereinstimmung der Videoendoskopie und des ENTAS 2 in Prozent	40
Abbildung 22. Multimethodische Übereinstimmung der Videoendoskopie und des ENTAS 2 in Cohen's Kappa	41
Abbildung 23. Organspezifische multimethodische Übereinstimmung zwischen Videoendoskopie und ENTAS 2 in Prozent.....	42
Abbildung 24. Organspezifische multimethodische Übereinstimmung zwischen Videoendoskopie und ENTAS 2 in Cohen's Kappa	43
Abbildung 25. Gründe der Änderungen von GPA-HNO-Aktivitätsbeurteilungen.....	44

7 Abkürzungsverzeichnis

AAV:	Mit antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern assoziierte Vaskulitiden
ACR:	American College of Rheumatology
ANCA:	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
BSG:	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BVAS:	Birmingham Vasculitits Activity Score
BVASv.3:	Birmingham Vasculitits Activity Score Version 3
BVAS/WG:	Birmingham Vasculitits Activity Score für Wegenersche Granulomatose
C:	Concha nasalis media
c-ANCA:	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper mit zytoplasmatischem Fluoreszenzmuster in der Immunfluoreszenz
CDA:	Combined Damage Assessment Index
CRP:	C-reaktives Protein
CT:	Computertomographie
DCVAS:	Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis Study
dl:	Deziliter
EGPA:	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
ELISA:	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ENTAS:	Ear-Nose-Throat Activity Score
ENTAS 2:	Ear-Nose-Throat Assessment Score
ENT/GPA DAS:	Disease Activity Score for ENT involvement
ERA-EDTA:	European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association
EULAR:	European League Against Rheumatism
EUVAS:	European Vasculitis Study Group
GPA:	Granulomatose mit Polyangiitis
HNO:	Hals-Nasen-Ohren
hsCRP:	Hochsensitives c-reaktives Protein
IL:	Interleukin
κ:	Kappa
mg:	Milligramm
mm:	Millimeter
MPA:	Mikroskopische Polyangiitis
MPO:	Myeloperoxidase
MPO-ANCA:	Gegen Myeloperoxidase gerichtete antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
MRT:	Magnetresonanztomographie
nl:	Nanoliter
PR3:	Proteinase 3
PR3-ANCA:	Gegen Proteinase 3 gerichtete antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
S:	Septum nasi
SGS:	Subglottische Stenose
SP:	Septumperforation

SDI Test:	Schwellen-Diskriminations-Identifikations-Riechtest
STD:	Standardabweichung
T1:	Zeitpunkt 1
T2:	Zeitpunkt 2
TNF-α:	Tumornekrose-Faktor alpha
U1:	Untersucher 1
U2:	Untersucher 2
U3:	Untersucher 3
VDI:	Vasculitis Damage Index
.wmv:	Windows media Video-Format
μmol:	Mikromol

8 Literaturverzeichnis

- 1 *Wojciechowska J, Krajewski W, Krajewski P et al.* Granulomatosis With Polyangiitis in Otolaryngologist Practice: A Review of Current Knowledge. *Clinical and experimental otorhinolaryngology* 2016; 9: 8 – 13
- 2 *Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis and rheumatism* 2013; 65: 1 – 11
- 3 *Klinger H.* Grenzformen der Periarteriitis. *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie* 1931: 455 – 480
- 4 *Wegener F.* Ueber generalisierte septische Gefäßerkrankungen. *Verh Deut Pathol Ges* 1936: 202 – 210
- 5 *Wegener F.* Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. *Beitr Pathol Anatom* 1939: 36 – 68
- 6 *Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis and rheumatism* 1990; 33: 1101 – 1107
- 7 *Watts R, Lane S, Hanslik T et al.* Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66: 222 – 227
- 8 *Hellmich B, Flossmann O, Gross WL et al.* EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66: 605 – 617
- 9 *Laudien M, Ambrosch P, Till A et al.* Diagnosis, therapy and current research aspects of selected chronic inflammatory diseases with head and neck involvement. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2008; 67: 397 – 406
- 10 *Craven A, Robson J, Ponte C et al.* ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). *Clinical and experimental nephrology* 2013; 17: 619 – 621
- 11 *Groot K de, Reinhold-Keller E.* Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2009; 68: 49-63; quiz 64
- 12 *Katsuyama T, Sada K-E, Makino H.* Current concept and epidemiology of systemic vasculitides. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology* 2014; 63: 505 – 513
- 13 *Romero-Gomez C, Aguilar-Garcia JA, Garcia-de-Lucas MD et al.* Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. *Clinical and experimental rheumatology* 2015; 33: S-11-8
- 14 *Herlyn K, Buckert F, Gross WL et al.* Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology (Oxford, England)* 2014; 53: 882 – 889
- 15 *Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD et al.* Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford, England)* 2007; 46: 1329 – 1337
- 16 *Panagiotakis SH, Perysinakis GS, Kritikos H et al.* The epidemiology of primary systemic vasculitides involving small vessels in Crete (southern Greece): a com-

- parison of older versus younger adult patients. *Clinical and experimental rheumatology* 2009; 27: 409 – 415
- 17 *Herlyn K, Hellmich B, Gross WL et al.* Stable incidence of systemic vasculitides in schleswig-holstein, Germany. *Deutsches Arzteblatt international* 2008; 105: 355 – 361
 - 18 *Watts RA, Mooney J, Skinner J et al.* The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2012; 51: 926 – 931
 - 19 *Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Westman KWA, Sturfelt G, Segelmark M.* Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa
 - 20 *Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S et al.* Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. *Rheumatology (Oxford, England)* 2011; 50: 1916 – 1920
 - 21 *Csernok E, Gross WL.* Current understanding of the pathogenesis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Expert review of clinical immunology* 2013; 9: 641 – 648
 - 22 *Relle M, Fohr B, Fasola F et al.* Genetics and pathophysiology of granulomatosis with polyangiitis (GPA) and its main autoantigen proteinase 3. *Molecular and cellular probes* 2016
 - 23 *Ralston DR, Marsh CB, Lowe MP et al.* Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce monocyte IL-8 release. Role of surface proteinase-3, alpha1-antitrypsin, and Fcgamma receptors. *The Journal of clinical investigation* 1997; 100: 1416 – 1424
 - 24 *Thai L-H, Charles P, Resche-Rigon M et al.* Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? Results of a retrospective study on 126 patients. *Autoimmunity reviews* 2014; 13: 313 – 318
 - 25 *Schirmer JH, Wright MN, Herrmann K et al.* Myeloperoxidase-ANCA associated Granulomatosis with polyangiitis is a clinically distinct subset within ANCA-associated vasculitis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2016
 - 26 *Tervaert JW, Popa ER, Bos NA.* The role of superantigens in vasculitis. *Current opinion in rheumatology* 1999; 11: 24 – 33
 - 27 *Wilde B, Thewissen M, Damoiseaux J et al.* Th17 expansion in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): the role of disease activity, immune regulation and therapy. *Arthritis research & therapy* 2012; 14: R227
 - 28 *Rosenbaum JT, Choi D, Wilson DJ et al.* Orbital pseudotumor can be a localized form of granulomatosis with polyangiitis as revealed by gene expression profiling. *Experimental and molecular pathology* 2015; 99: 271 – 278
 - 29 *Wohlert J, Breucker K, Podschun R et al.* Aberrant cytokine pattern of the nasal mucosa in granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis research & therapy* 2012; 14: R203
 - 30 *Kornblut AD, Wolff SM, deFries HO et al.* Wegener's granulomatosis. *The Laryngoscope* 1980; 90: 1453 – 1465
 - 31 *Comarmond C, Cacoub P.* Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmunity reviews* 2014; 13: 1121 – 1125
 - 32 *Kostianovsky A, Hauser T, Pagnoux C et al.* Alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitides: 80 patients' features and prognostic factors. *Clinical and experimental rheumatology* 2012; 30: S77-82
 - 33 *McDonald TJ, DeRemee RA.* Head and neck involvement in Wegener's granulomatosis (WG). *Advances in experimental medicine and biology* 1993; 336: 309 – 313

- 34 *Srouji IA, Andrews P, Edwards C et al.* Patterns of presentation and diagnosis of patients with Wegener's granulomatosis: ENT aspects. *The Journal of laryngology and otology* 2007; 121: 653 – 658
- 35 *Gottschlich S, Ambrosch P, Kramkowski D et al.* Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Rhinology* 2006; 44: 227 – 233
- 36 *Greco A, Marinelli C, Fusconi M et al.* Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2016; 29: 151 – 159
- 37 *Gottschlich S, Ambrosch P, Gross WL et al.* Wegener's granulomatosis in the head and neck region. *HNO* 2004; 52: 935-45; quiz 946-7
- 38 *Trimarchi M, Sinico RA, Teggi R et al.* Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Autoimmunity reviews* 2013; 12: 501 – 505
- 39 *Fasunla JA, Hundt W, Lutz J et al.* Evaluation of smell and taste in patients with Wegener's granulomatosis. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EU-FOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 2012; 269: 179 – 186
- 40 *Laudien M, Lamprecht P, Hedderich J et al.* Olfactory dysfunction in Wegener's granulomatosis. *Rhinology* 2009; 47: 254 – 259
- 41 *Proft F, Steinbach S, Dechant C et al.* Gustatory and olfactory function in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Scandinavian journal of rheumatology* 2014; 43: 512 – 518
- 42 *Lohrmann C, Uhl M, Warnatz K et al.* Sinonasal computed tomography in patients with Wegener's granulomatosis. *Journal of computer assisted tomography* 2006; 30: 122 – 125
- 43 *Huizing EH, de Groot, John A. M.* *Functional Reconstructive Nasal Surgery.* New York, Stuttgart, Thieme 2003: 285 – 286
- 44 *Hildenbrand T, Weber RK, Brehmer D.* Rhinitis sicca, dry nose and atrophic rhinitis: a review of the literature. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EU-FOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 2011; 268: 17 – 26
- 45 *Kawashima Y, Noguchi Y, Ito T et al.* Otologic Manifestations in Patients with ANCA Associated Vasculitis-Comparative Analysis among Microscopic Polyangiitis, Granulomatosis with Polyangiitis and Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Nihon Jibiinkoka Gakkai kaiho* 2016; 119: 110 – 117
- 46 *Pakalniskis MG, Berg AD, Policeni BA et al.* The Many Faces of Granulomatosis With Polyangiitis: A Review of the Head and Neck Imaging Manifestations. *AJR. American journal of roentgenology* 2015; 205: W619-29
- 47 *Sung I-Y, Kim Y-M, Cho Y-C et al.* Role of gingival manifestation in diagnosis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Journal of periodontal & implant science* 2015; 45: 247 – 251
- 48 *Golecki M, Jankowska R, Werynska B.* Ziarniniakowatosc Wegenera, choroba o wielu obliczach. *Pneumonologia i alergologia polska* 2002; 70: 594 – 600
- 49 *Marsot-Dupuch K, Givry SC de, Ouayoun M.* Wegener granulomatosis involving the pterygopalatine fossa: an unusual case of trigeminal neuropathy. *AJNR. American journal of neuroradiology* 2002; 23: 312 – 315
- 50 *Thajeb P, Tsai JJ.* Cerebral and oculorhinal manifestations of a limited form of Wegener's granulomatosis with c-ANCA-associated vasculitis. *Journal of neuroi-*

- maging : official journal of the American Society of Neuroimaging 2001; 11: 59 – 63
- 51 *Siddiqui S, Kinshuck AJ, Srinivasan VR.* Orbital apex syndrome secondary to granulomatosis with polyangiitis. *BMJ case reports* 2013; 2013
 - 52 *Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U et al.* An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis. Long-term outcome in 155 patients. *Arthritis & Rheumatism* 2000; 43: 1021
 - 53 *Hellmich B, Gross WL.* Difficult to diagnose manifestations of vasculitis: does an interdisciplinary approach help? *Best practice & research. Clinical rheumatology* 2005; 19: 243 – 261
 - 54 *Laudien M.* Nasal barrier dysfunction in Wegener's granulomatosis. *Clinical and experimental rheumatology* 2010; 28: 3 – 4
 - 55 *Morales-Angulo C, Garcia-Zornoza R, Obeso-Aguera S et al.* Ear, Nose and Throat Manifestations of Wegener's Granulomatosis (Granulomatosis With Polyangiitis). *Acta otorrinolaringologica espanola* 2012; 63: 206 – 211
 - 56 *Martinez Del Pero M, Rasmussen N, Chaudhry A et al.* Structured clinical assessment of the ear, nose and throat in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 2013; 270: 345 – 354
 - 57 *Kobal G, Hummel T, Sekinger B et al.* "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology* 1996; 34: 222 – 226
 - 58 *Hummel T, Sekinger B, Wolf SR et al.* 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical senses* 1997; 22: 39 – 52
 - 59 *Asenbaum S.* Klinische Neurologie: Grundlagen für Human- und Zahnmediziner. *facultas.wuv / maudrich* 2006: 136
 - 60 *Sepehr A, Alexander AJ, Chauhan N et al.* Detailed analysis of graft techniques for nasal reconstruction following Wegener granulomatosis. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* 2011; 40: 473 – 480
 - 61 *Quetz J.* Sattelnase bei M. Wegener: Rekonstruktive Rhinoplastik mit autologen Rippenknorpeltransplantaten durch geschlossene Technik. Im Internet: <http://www.egms.de/de/meetings/hnod2008/08hnod540.shtml>
 - 62 *Watters K, Russell J.* Subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis and the nitinol stent. *The Laryngoscope* 2003; 113: 2222 – 2224
 - 63 *Gluth MB, Shinnars PA, Kasperbauer JL.* Subglottic stenosis associated with Wegener's granulomatosis. *The Laryngoscope* 2003; 113: 1304 – 1307
 - 64 *Arebro J, Henriksson G, Macchiarini P et al.* New treatment of subglottic stenosis due to Wegener's granulomatosis. *Acta oto-laryngologica* 2012; 132: 995 – 1001
 - 65 *Martinez Del Pero M, Jayne D, Chaudhry A et al.* Long-term outcome of airway stenosis in granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): an observational study. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery* 2014; 140: 1038 – 1044
 - 66 *Wierzbicka M, Tokarski M, Puszczewicz M et al.* The efficacy of submucosal corticosteroid injection and dilatation in subglottic stenosis of different aetiology. *The Journal of laryngology and otology* 2016; 130: 674 – 679
 - 67 *Wolter NE, Ooi EH, Witterick IJ.* Intralesional corticosteroid injection and dilatation provides effective management of subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis. *The Laryngoscope* 2010; 120: 2452 – 2455

- 68 *Hofauer B, Bas M, Strassen U et al.* Sinunasale Symptome ANCA-assoziierter Vaskulitiden und deren Therapie mit Liposomen. *Laryngo- rhino- otologie* 2014; 93: 461 – 466
- 69 *Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K et al.* Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Annals of the rheumatic diseases* 2010; 69: 1934 – 1939
- 70 *Garcia-Valladares I, Espinoza LR.* Subglottic stenosis is a form of limited Wegener's granulomatosis. *The Journal of rheumatology* 2011; 38: 2268
- 71 *Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al.* EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68: 310 – 317
- 72 *Yates M, Watts RA, Bajema IM et al.* EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2016; 75: 1583 – 1594
- 73 *Luqmani RA.* Assessing disease activity in the systemic vasculitides. *Current opinion in rheumatology* 2002; 14: 23 – 28
- 74 *Ponte C, Sznajd J, O'Neill L et al.* Optimisation of vasculitis disease assessments in clinical trials, clinical care and long-term databases. *Clinical and experimental rheumatology* 2014; 32: S-118-25
- 75 *Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O et al.* A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2011; 50: 899 – 905
- 76 *Luqmani RA.* Disease assessment in systemic vasculitis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2015; 30 Suppl 1: i76-82
- 77 *Clyne B, Olshaker JS.* The C-reactive protein. *The Journal of emergency medicine* 1999; 17: 1019 – 1025
- 78 *Popa ER, Stegeman CA, Abdulahad WH et al.* Staphylococcal toxic-shock-syndrome-toxin-1 as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2007; 46: 1029 – 1033
- 79 *Zycinska K, Wardyn KA, Zielonka TM et al.* Chronic crusting, nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and relapse rate in pulmonary Wegener's granulomatosis. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society* 2008; 59 Suppl 6: 825 – 831
- 80 *Laudien M, Gadola SD, Podschun R et al.* Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and endonasal activity in Wegener s granulomatosis as compared to rheumatoid arthritis and chronic Rhinosinusitis with nasal polyps. *Clinical and experimental rheumatology* 2010; 28: 51 – 55
- 81 *Kalsch A-I, Csernok E, Munch D et al.* Use of highly sensitive C-reactive protein for followup of Wegener's granulomatosis. *The Journal of rheumatology* 2010; 37: 2319 – 2325
- 82 *Whiting-O'Keefe QE, Stone JH, Hellmann DB.* Validity of a vasculitis activity index for systemic necrotizing vasculitis. *Arthritis & Rheumatism* 1999; 42: 2365 – 2371
- 83 *Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ et al.* Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 1994; 87: 671 – 678
- 84 *Kallenberg CG, Tervaert JW, Stegeman CA.* Criteria for disease activity in Wegener's granulomatosis: a requirement for longitudinal clinical studies. *APMIS. Supplementum* 1990; 19: 37 – 39

- 85 Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis. Modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. *Arthritis & Rheumatism* 2001; 44: 912 – 920
- 86 Luqmani RA, Exley AR, Kitas GD et al. Disease assessment and management of the vasculitides. *Bailliere's clinical rheumatology* 1997; 11: 423 – 446
- 87 Mukhtyar C, Lee R, Brown D et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68: 1827 – 1832
- 88 Mukhtyar C. Validation of the Birmingham Vasculitis Score (Version 3) 2009
- 89 Del Pero MM, Chaudhry A, Rasmussen N et al. A disease activity score for ENT involvement in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *The Laryngoscope* 2013; 123: 622 – 628
- 90 Garske U, Haack A, Beltran O et al. Intra- and inter-rater reliability of endonasal activity estimation in granulomatosis with polyangiitis (Wegener s). *Clinical and experimental rheumatology* 2012; 30: S22-8
- 91 Felicetti M, Cazzador D, Faccioli C et al. Clinical Application of Two Different Disease Activity Scores for ENT Involvement in Granulomatosis with Polyangiitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2016; 75: 1093
- 92 Flossmann O, Bacon P, Groot K de et al. Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis. *Postgraduate medical journal* 2008; 84: 143 – 152
- 93 Lütters H. Online-Marktforschung: Eine Positionsbestimmung im Methodenkanon der Marktforschung unter Einsatz eines webbasierten Analytic Hierarchy Process (webAHP). Springer Verlag 2013: 176
- 94 Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis and rheumatism* 1994; 37: 187 – 192
- 95 Myer CM3, O'Connor DM, Cotton RT. Proposed grading system for subglottic stenosis based on endotracheal tube sizes. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 1994; 103: 319 – 323
- 96 Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis and rheumatism* 1997; 40: 371 – 380
- 97 Moosig F, Holle JU, Gross WL. Autoimmunvaskulitiden: Standards und Leitlinien nach EULAR und EUVAS. *Der Internist* 2009; 50: 298 – 309
- 98 Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement* 1960; 20: 37 – 46
- 99 Fleiss JL. The measurement of interrater agreement. *ders., Statistical methods for rates and proportions* 1981; 2: 212 – 236
- 100 Spitzer R., Fleiss JL, Cohen J. Mental Status Schedule - Properties of Factor-Analytically Derived Scales. *Archives of general psychiatry* 1967; 16: 479 – 493
- 101 Sim J, Wright CC. The Kappa Statistic in Reliability Studies: Use, Interpretation, and Sample Size Requirements. *Physical Therapy* 2005; 85: 257 – 268
- 102 Lombard M, Snyder-Duch, J. B. Content analysis in mass communication: Assessment and reporting of intercoder reliability. *Human Communication Research* 2002: 587 – 604
- 103 Joyce M. Picking the best intercoder reliability statistic for your digital activism content analysis. *Digital Activism Research Project: Investigating the Global Impact of Comment Forum Speech as a Mirror of Mainstream Discourse* 2013
- 104 Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low kappa: I. The problems of two paradoxes. *Journal of clinical epidemiology* 1990; 43: 543 – 549

- 105 *Lantz CA, Nebenzahl E.* Behavior and interpretation of the kappa statistic: resolution of the two paradoxes. *Journal of clinical epidemiology* 1996; 49: 431 – 434
- 106 *McHugh ML.* Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia Medica* 2012; 22: 276 – 282
- 107 *Steinijans VW, Diletti E, Bomches B et al.* Interobserver agreement: Cohen's kappa coefficient does not necessarily reflect the percentage of patients with congruent classifications. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 1997; 35: 93 – 95
- 108 *Neuendorf KA.* The content analysis guidebook. Sage Publications 2002: 145
- 109 *Landis JR, Koch GG.* The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159 – 174
- 110 *Sznajd J, Rosa J, Gray D et al.* 337. Standardization of Disease Assessment in Systemic Vasculitis. Use of a Novel Web-Based Software Training Application. *Rheumatology* 2014; 53: i186-i186
- 111 *Bühner M.* Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion. Pearson Studium 2011: 259 – 260
- 112 *McCoul ED, Smith TL, Mace JC et al.* Interrater agreement of nasal endoscopy in patients with a prior history of endoscopic sinus surgery. *International forum of allergy & rhinology* 2012; 2: 453 – 459
- 113 *Eren E, Aktas A, Arslanoglu S et al.* Diagnosis of allergic rhinitis: inter-rater reliability and predictive value of nasal endoscopic examination: a prospective observational study. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery* 2013; 38: 481 – 486
- 114 *Annamalai S, Davis J, Kubba H.* How subjective is nasal endoscopy? A study of interrater agreement using the Lund and Mackay scoring system. *American journal of rhinology* 2004; 18: 301 – 303
- 115 *Gelbard A, Katsantonis N-G, Mizuta M et al.* Idiopathic subglottic stenosis is associated with activation of the inflammatory IL-17A/IL-23 axis. *The Laryngoscope* 2016; 126: E356-E361
- 116 *Suppiah R, Flossman O, Mukhtyar C et al.* Measurement of damage in systemic vasculitis: a comparison of the Vasculitis Damage Index with the Combined Damage Assessment Index. *Annals of the rheumatic diseases* 2011; 70: 80 – 85
- 117 *Nitin Seam MD, Steven E Finkelstein MD, Denise A Gonzales MD et al.* The Workup of Stridor: Virtual Bronchoscopy as a Complementary Technique in the Diagnosis of Subglottic Stenosis. *Respiratory care* 2007; 52: 337 – 339
- 118 *Rasmussen N.* L24. Local treatments of subglottic and tracheal stenoses in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Presse medicale (Paris, France : 1983)* 2013; 42: 571 – 574
- 119 *Brook CD, Platt MP, Russell K et al.* Time to competency, reliability of flexible transnasal laryngoscopy by training level: a pilot study. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2015; 152: 843 – 850
- 120 *Solans-Laqué R, Bosch-Gil J, Canela M et al.* Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Lupus* 2008; 17: 832 – 836
- 121 *Klink T, Holle J, Laudien M et al.* Magnetic resonance imaging in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and subglottic stenosis. *Magma (New York, N.Y.)* 2013; 26: 281 – 290

- 122 Schrock A, Stuhmann N, Schade G. Flexible 'chip-on-the-tip' endoscopy for larynx diagnostics. HNO 2008; 56: 1239 – 1242
- 123 Brown P, Conlon N, Feighery C. Toothache and hearing loss: early symptoms of granulomatosis with polyangiitis (GPA). BMJ case reports 2016; 2016
- 124 Schilder AGM, Chonmaitree T, Cripps AW et al. Otitis media. Nature reviews. Disease primers 2016; 2: 16063
- 125 Thomas JP, Berner R, Zahnert T et al. Acute otitis media--a structured approach. Deutsches Arzteblatt international 2014; 111: 151-9; quiz 160
- 126 Goktas O, Cao Van H, Fleiner F et al. Chemosensory function in Wegener's granulomatosis: a preliminary report. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery 2010; 267: 1089 – 1093
- 127 Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA et al. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. Annals of neurology 1993; 33: 4 – 9
- 128 Zycinska K, Straburzynski M, Nitsch-Osuch A et al. Prevalence of Olfactory Impairment in Granulomatosis with Polyangiitis. Advances in experimental medicine and biology 2016; 878: 1 – 7
- 129 Singh I, Raizada RM, Chaturvedi VN et al. Nasal mucous ciliary clearance and olfaction in atrophic rhinitis. Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery : official publication of the Association of Otolaryngologists of India 1998; 50: 57 – 59
- 130 Petersen H, Gotz P, Both M et al. Manifestation of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in head and neck. Rhinology 2015; 53: 277 – 285
- 131 Beketova TV. Microscopic polyangiitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical features. Terapevticheskii arkhiv 2015; 87: 33 – 46
- 132 Cozby PC. Methods in behavioral research. 10. Aufl. Boston: McGraw-Hill Higher Education; 2009
- 133 Pankratius V, Höfer A. Techniken zum Erreichen von Konstanz. Im Internet: www.ipd.uka.de/Tichy/uploads/foalien/134/Emp16Konstanz.ppt; Stand: 05.02.2017

9 Materialien

2.1 Verbrauchsmaterialien

Mr. Clear Anti-Fog Solution	Mectra Labs, Inc.; Bloomfield, Indiana, USA
Xylocain Viscös 2% Lösung	Astrazeneca GmbH; Wedel, D
Mundspatel steril	Noba Verbandmittel Danz GmbH & Co. KG; Wetter, D
Nasenadapter Gr. 1, 2, 3	Atmos MedizinTechnik GmbH & Co. KG Lenzkirch, D
Schlauch Rauclair – E 527	Rehau Unlimited Polymer Solutions; Muri bei Bern, CH
Sniffin' Sticks (Screening12; erweiterter SDI Test)	Burghart Messtechnik GmbH; Wedel, D
Ammola Riechstäbchen	Devesa Dr. Reingraber GmbH & Co. KG; Muggensturm, D
Peha-soft powderfree Untersuchungshandschuhe	Paul Hartmann AG; Heidenheim, D
Bode Sterilium Virugard Händedesinfektionsmittel	Paul Hartmann AG; Heidenheim, D
Incidin plus, Flächendesinfektionsmittel	Ecolab Deutschland GmbH; Monheim am Rhein, D
Sekusept aktiv	Ecolab Deutschland GmbH; Monheim am Rhein, D

2.2 Geräte

Nasenspekulum nach Hartmann 400500	Karl Storz GmbH & Co. KG; Tuttlingen, D
Mundspatel nach Brünings 740000	Karl Storz GmbH & Co. KG; Tuttlingen, D
Kamera-Kontrolleinheit telecam SL 20212020 PAL	Karl Storz GmbH & Co. KG; Tuttlingen, D
Kamerakopf telecam SL 20212030 PAL	Karl Storz GmbH & Co. KG; Tuttlingen, D
Kaltlicht-Projektor Xenon 300 20133120	Karl Storz GmbH & Co. KG; Tuttlingen, D
Fiberglas-Lichtkabel 495NL	Karl Storz GmbH & Co. KG; Tuttlingen, D
Fiberglas-Lichtkabel 495 NE	Karl Storz GmbH & Co. KG; Tuttlingen, D
Kaltlicht Fontäne 482	Karl Storz GmbH & Co. KG; Tuttlingen, D
Flexibles Rhino-Laryngoskop 11101RP2	Karl Storz GmbH & Co. KG; Tuttlingen, D
Hopkins Geradeausblick-Optik 0°, 1230 AA	Karl Storz GmbH & Co. KG; Tuttlingen, D
Hopkins Vorausblick-Optik 30°, 1230 BA	Karl Storz GmbH & Co. KG; Tuttlingen, D
Hopkins Miniatur Geradeausblick-Optik 0°, 27018 AA	Karl Storz GmbH & Co. KG; Tuttlingen, D
Hopkins Steilblick-Optik 90°, 8707 DA	Karl Storz GmbH & Co. KG; Tuttlingen, D
Nystagmusbrille nach Prof. Frenzel Typ 501	DEHAG; Rosdorf, D
Stimmgabel a1 440 Hz	Kirchner & Wilhelm GmbH + Co. KG, Asperg, D
Equinox 2.0	Interacoustics A/S; Middelfart, DNK
Impedanzbox: Clinical Middle Ear Analyzer eTymp	BioMed Jena GmbH; Jena, D
Audio Switch Box 1.1	Merz Medizintechnik GmbH; Metzingen, D
Rhinotest 2000 plus	EVG Elektronik-Vertriebs-GmbH; Lambsheim, D

2.3 Computer und Hardware

Monitor XA7-17i	XEROX; Norwak, Connecticut, USA
LG Computer, Anlagenummer: 70031631 0	LG Electronics; Seoul, Südkorea
Windows XP Professional	Microsoft; Redmond, Washington, USA
Grafikkarte NVIDIA GeForce 7300 GT	NVIDIA Corporation; Santa Clara, Kalifornien, USA
Compaq CQ58	Compaq Computer Corporation; Houston, Texas, USA
Windows 10 Pro	Microsoft; Redmond, Washington, USA
Grafikkarte AMD Radeon HD 7310 Graphics	Advanced Micro Devices; Sunnyvale, Kalifornien, USA
Acer Aspire V5-573-54204G50akk	Acer Group; Taipeh, Taiwan
Windows 10 Pro	Microsoft; Redmond, Washington, USA
Grafikkarte Intel HD 4400	Intel Corporation; Santa Clara, Kalifornien, USA

2.4 Software

2.4.1 Video-Programme

Windows Movie Maker, Version 2.0	Microsoft; Redmond, Washington, USA
Avidemux 2.6.8 (32-bit)	Freeware; Entwickler: MEAN; FR
Windows Media Player Version 12.0	Microsoft; Redmond, Washington, USA
VLC Media Player Version 1.1.6	VideoLAN; Chatenay-Malabry, FR

2.4.2 Audiometrie-Programme

Sound Max	Analog Devices; Norwood, Massachussets, USA
EvidENT 3 1.1.5.6	Merz Medizintechnik GmbH; Reutlingen, D
EZ-Screen	Otodynamics Ltd.; Hatfield, UK

2.4.3 Statistik-Programme

R: A language and environment for statistical computing	R core Team; Vienna, AUT
irr: Various Coefficients of Interrater Reliability and Agreement; R package version 0.84	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, D
SPSS Statistics for Windows, Version 22.0	IBM Corp.; Armonk, New York, USA
Excel 2003	Microsoft; Redmond, Washington, USA

2.4.4 Literatur-Programm

Citavi 5.4	Swiss Academic Software; Wädenswil, CH
------------	--

10 Anhang

10.1 Beurteilungsbogen (Beispiel)

Evaluation Questionnaire Video

Patient: xx

Please tick with the aid of the video and evaluate the activity!

NOSE

- Rhinoscopy**
- Normal
 - Ulcers
 - Oedema
 - Crusts
 - Friable
 - Granulation

THROAT

- Pharynx**
- Normal
 - Ulcers
 - Friable
 - Oedema
 - Granulations
 - Bloody Mucosa
 - Lesion

- Larynx**
- Normal
 - Oedema
 - Friable
 - Ulcers
 - Granulations
 - Unilateral VC palsy
 - Bilateral VC palsy
 - Arytenoid fixation
 - Lesion

- SGS**
- No Yes
- Type
- Normal
 - Circumferential
 - Spiral
 - Web
 - Undeclared

- Grade
- Normal
 - <= 50%
 - 51-70%
 - 71% - 99%
 - 100%
 - Undeclared

EAR

	Normal	Secretions	Dry cavity	Infected cavity	Stenosis	Friable Mucosa	Oedema	Ulcers	Undeclared
Right Canal									
Left Canal									

	Normal	Glue ear	Granulation	Inflammation	Perforation	Retracted	Grommet in situ	Tympano-sclerosis	Undeclared
Right drum									
Left drum									

Oral lesion

- Normal
- Oedema
- Friable Mucosa
- Bloody mucosa
- Ulcers
- Granulation

Evaluation Questionnaire Video

Patient: xx

Specific summary

Ear

Active yes no
 Chronic yes no
 Infection yes no
 Damage yes no
 Remission yes no
 None yes no

Nose

Active yes no
 Chronic yes no
 Infection yes no
 Damage yes no
 Remission yes no
 None yes no

Throat

Active yes no
 Chronic yes no
 Infection yes no
 Damage yes no
 Remission yes no
 None yes no

General summary

Active yes no
 Chronic yes no
 Infection yes no
 Damage yes no
 Remission yes no
 None yes no

	None	Mild	Moderate	High
Activity Grading				

Evaluation Questionnaire Video + Anamnesis

Patient: xx

Please re-evaluate the activity with the aid of the additional information!

Anamnestic Data

- born 1939, m.
- Hearing reduction bilateral
- Headache

Damage:

- SHL

Diagnostic:

- Left Rinne: positive
Right Rinne: positive
Weber: undeclared
- Audiometry: SHL 40-70dB
- Impedance: Effusion
- Sniffin' sticks screening: 10/12
Trigeminus: no damage
- Rhinomanometry- Nasal obstruction: absent

Specific summary

Ear

Active yes no
 Chronic yes no
 Infection yes no
 Damage yes no
 Remission yes no
 None yes no

Nose

Active yes no
 Chronic yes no
 Infection yes no
 Damage yes no
 Remission yes no
 None yes no

Evaluation Questionnaire Video + Anamnesis

Patient: xx

Throat

Active yes no
 Chronic yes no
 Infection yes no
 Damage yes no
 Remission yes no
 None yes no

General summary

Active yes no
 Chronic yes no
 Infection yes no
 Damage yes no
 Remission yes no
 None yes no

	None	Mild	Moderate	High
Activity Grading				

Please tick the data which made you change your evaluation! (Multiple selection possible)

11 Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Thema „Intra- und Inter-rater-Reliabilität des *Ear-Nose-Throat Assessment Scores* (ENTAS 2) für Aktivitätsbeurteilungen der Granulomatose mit Polyangiitis im Hals-Nasen-Ohren-Bereich“ eigenständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln bzw. mit der wissenschaftlichen Beratung meines Betreuers in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel angefertigt habe.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- und Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer an deren Prüfungsbehörde vorgelegt noch wurde sie zur Veröffentlichung eingereicht. Weiterhin bestätige ich, dass ich zuvor noch keinen Promotionsversuch unternommen habe und die Arbeit unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis der Deutschen Forschungsgemeinschaft entstanden ist.

Ort, Datum, Unterschrift

12 Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn PD Dr. med Martin Laudien für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe, den wissenschaftlichen Austausch, die exzellente Betreuung, sowie die stets motivierende und freundliche Atmosphäre. All dies hat wesentlich zum studienbegleitenden Entstehen und Erfolg dieser Arbeit beigetragen. Vielen Dank dafür!

Desweiteren danke ich Lisa Türp für das freundschaftliche Zusammenarbeiten in der AG Laudien.

Darüber hinaus danke ich Mireia Gonzalez, Henriette Brauer und Jannis Gauerke für die Teilnahme an den Versuchen. Außerdem danke ich dem gesamten Team der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie des UK-SH, Campus Kiel für die Hilfe bei der Datenerhebung.

J. Hedderich und Dr. C. Borzikowsky danke ich für die statistische Betreuung dieser Arbeit.

Der Klinik für Rheumatologie und Immunologie des Klinikums Bad Bramstedt danke ich für die Bereitstellung der rheumatologisch-internistischen Arztbriefe.

Für die Unterstützung in allen Lebenslagen bedanke ich mich ganz herzlich bei meinen Freunden, insbesondere bei Marcus Kruppa, und bei meiner Freundin Sabrina Stöwer.

Mein größter Dank gilt meiner Familie- Anja Nehus-Decker, Jürgen, Nils und Tim Decker- für ihre Inspiration und die Bestärkung darin, meinen eigenen Weg zu gehen. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

13 Veröffentlichungen

Teile der Arbeit sind bereits an anderer Stelle veröffentlicht:

Decker L, Türp L, Borzikowsky C, Laudien M. Intra- and inter-rater reliability of the modified ENT assessment score (ENTAS 2) in granulomatosis with polyangiitis: A prospective randomised trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 103(1):59–66. PMID: 28466803

Decker L, Türp L, Borzikowsky C, Laudien M. Intra- und Interrater-Reliabilität des modifizierten Ear-Nose-Throat Assessment Scores (ENTAS 2) für Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis. *GMS Curr Posters Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2017;13:Doc286 DOI: 10.3205/cpo001840