

Aus der Klinik für Audiologie und Phoniatrie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Stimmverbesserung durch Phonochirurgie
bei organischen Kehlkopferkrankungen
unter Berücksichtigung subjektiver und objektiver Parameter**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Wen Song
aus Qingdao (VR China)

Datum der Promotion: 26.06.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
Abstract	III
Zusammenfassung	V
1. Einleitung	1
2. Material und Methodik	3
2.1 Phonomikrochirurgische Abtragung von Stimmlippenknötchen in ITN.....	3
2.2 Transorale 3D-Videolaryngostroboskopie-gestützte Phonochirurgie in LA	4
2.3 CO ₂ -Laser-gestützte Abtragung von T1a Stimmlippenkarzinomen in ITN	5
3. Ergebnisse	7
3.1 Phonomikrochirurgische Abtragung von Stimmlippenknötchen in ITN.....	7
3.2 Transorale 3D-Videolaryngostroboskopie-gestützte Phonochirurgie in LA	8
3.3 CO ₂ -Laser-gestützte Abtragung von T1a Stimmlippenkarzinomen in ITN	9
4. Diskussion	11
5. Literaturverzeichnis	16
Eidesstattliche Versicherung	21
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	22
Publikation 1	23
Publikation 2	32
Publikation 3	42
Lebenslauf	59
Publikationsliste	60
Danksagung	61

Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
DSI	Dysphonie Schweregrad Index (engl. <i>Dysphonia Severity Index</i>)
ELS	Europäische Laryngologische Gesellschaft (engl. <i>European Laryngological Society</i>)
HD	hochauflösend (engl. <i>high definition</i>)
ITN	Intubationsnarkose
LA	Lokalanästhesie
MPT	maximale Phonationsdauer (engl. <i>maximum phonation time</i>)
MW±SD	Mittelwert ± Standardabweichung
NVU	nicht-professionelle Stimmbenutzer (engl. <i>non-professional voice user</i>)
PVU	professionelle Stimmbenutzer (engl. <i>professional voice user</i>)
RBH	Rauigkeit, Behauchtheit, Heiserkeit
SUM	Stimmumfangsmaß (engl. <i>Vocal Extent Measure, VEM</i>)
TOLMS	transorale CO ₂ -Lasermikrochirurgie (engl. <i>transoral CO₂-Laser microsurgery</i>)
VFN	Stimm lippenknötchen (engl. <i>vocal fold nodules</i>)
VHI-9i	9-item Stimmstörungsindex (engl. <i>Voice Handicap Index</i>)
VLS	Videolaryngostroboskopie
VR	Stimmumfang (engl. <i>vocal range</i>)

Abstract

In this cumulative dissertation, the efficacy of phonomicrosurgery in selected organic laryngeal diseases was investigated, using subjective and objective parameters.

In the first, prospective clinical study, phonomicrosurgical resection of vocal fold nodules was performed under general anaesthesia in 37 females (age 38 ± 12 years, mean \pm SD) with professional (PVU) and non-professional (NVU) voice use. Pre- and 3 months postoperative evaluation instruments were objective and subjective methods recommended by the European Laryngological Society (ELS): videolaryngostroboscopy (VLS), voice range profile, acoustic-aerodynamic analysis, auditory-perceptual voice assessment (RBH classification), and self-assessment (Voice Handicap Index VHI-9i). Postoperatively, all patients showed straight vocal fold margins, complete glottal closure and restored mucosal wave propagation. Except for the jitter, all objective and subjective parameters improved significantly ($p < 0.001$) in PVU and NVU. NVU showed numerically greater enhancements, with PVU regaining their original high-quality voice.

The second research involved the development and clinical application of three-dimensional (3D) VLS with first-ever performance of 3D-assisted transoral phonosurgical interventions under local anaesthesia in two selected patients. After establishing the optimal technical configurations and integration of flicker-free stroboscopy, the new 3D technology was tested compared to conventional indirect two-dimensional (2D) VLS in 100 patients (50 males, 50 females; age 47 ± 18 years) with organic laryngeal changes ($n=90$) and normal anatomy ($n=10$) in clinical practice. The enormous gain in information provided by 3D technology, especially spatial depth perception with significantly improved visualization of laryngotracheal findings, was of great benefit diagnostically and during phonosurgical interventions for understanding functional and surgical anatomy, and increased intraoperative control and safety.

The third, prospective clinical study evaluated oncological and vocal outcomes after transoral CO₂-Laser microsurgery (TOLMS) in 51 patients (43 males, 8 females; age 65 ± 12 years) with T1a glottic carcinoma, based on the established ELS protocols for classification of endoscopic cordectomies and voice function assessment. The 5-year recurrence-free, overall and disease-specific survival rates (Kaplan-Meier method) were 71.4%, 94.4% and 100%, respectively. Voice function was preserved; the vocal extent measure (VEM), RBH and VHI-9i improved significantly in the overall cohort, both genders, and in each cordectomy group (ELS resection types I, II, III). The VEM, a sensitive objective measure for quantification of vocal performance, best reflected the subjective self-assessment.

In summary, the results showed as intended that the performed phonosurgical procedures led to improvement, restoration or preservation of voice function in the studied organic laryngeal diseases. The extent of therapy-induced changes can be successfully quantified by using subjective and objective parameters.

Zusammenfassung

In dieser kumulativen Dissertation wurde die Wirksamkeit der Phonomikrochirurgie bei ausgewählten organischen Kehlkopferkrankungen unter Berücksichtigung subjektiver und objektiver Parameter untersucht.

In der ersten, prospektiv-klinischen Studie erfolgte die phonomikrochirurgische Abtragung von Stimmlippenknötchen in Intubationsnarkose an 37 Patientinnen (Alter 38 ± 12 Jahre, $MW \pm SD$) mit professionellem (PVU) und nicht-professionellem (NVU) Stimmgebrauch. Untersuchungsinstrumente zur prä- und 3 Monate postoperativen Evaluation waren von der Europäischen Laryngologischen Gesellschaft (ELS) empfohlene objektive und subjektive Verfahren: Videolaryngostroboskopie (VLS), Stimmumfangsprofilmessung, akustisch-aerodynamische Analyse, auditiv-perzeptive Stimmbeurteilung (RBH-Systematik), und Selbsteinschätzung (Voice Handicap Index VHI-9i). Postoperativ zeigten alle Patientinnen gerade Stimmlippenränder, einen vollständigen Glottisschluss und eine wiederhergestellte Randkantenverschiebung. Bis auf das Pertubationsmaß Jitter verbesserten sich bei PVU und NVU alle objektiven und subjektiven Parameter signifikant ($p < 0,001$). NVU zeigten numerisch größere Verbesserungen, wobei PVU ihre ursprüngliche Qualitätsstimme wiedererlangten.

Das zweite Forschungsprojekt beschäftigte sich mit der Entwicklung und klinischen Applikation der drei-dimensionalen (3D) VLS mit erstmaliger Durchführung 3D-gestützter, transoraler phonochirurgischer Interventionen in Lokalanästhesie an zwei ausgewählten Patienten. Nachdem die optimalen technischen Konfigurationen gefunden und die flimmerfreie Stroboskopiefunktionalität integriert waren, wurde die Anwendung der neuen 3D-Technologie im Vergleich mit der herkömmlichen indirekten zwei-dimensionalen (2D) VLS an 100 Patienten (50 Männer, 50 Frauen; Alter 47 ± 18 Jahre) mit organischen Kehlkopfveränderungen ($n=90$) bzw. normaler Larynxanatomie ($n=10$) im klinischen Alltag überprüft. Der immense Informationsgewinn durch die 3D-Technologie, v.a. die räumliche Tiefenwahrnehmung mit deutlich verbesserter Darstellung der laryngotrachealen Befunde, war diagnostisch und bei den phonochirurgischen Interventionen von großen Nutzen für das Verständnis der funktionellen und chirurgischen Anatomie, steigerte die operative Kontrolle und Sicherheit.

In der dritten, prospektiv-klinischen Studie wurden auf Basis der etablierten ELS-Protokolle zur Klassifizierung der endoskopischen Chordektomien und zur Stimmfunktionsbeurteilung die onkologischen und stimmlichen Ergebnisse nach transoraler CO_2 -Lasermikrochirurgie (TOLMS) bei 51 Patienten (43 Männer, 8 Frauen; Alter 65 ± 12 Jahre) mit T1a Glottiskarzinomen evaluiert. Die 5-Jahres-Raten für rezidivfreies, Gesamt- und krankheitsspezifisches Überleben (Kaplan-

Meier-Methode) betragen 71,4%, 94,4% bzw. 100%. Die Stimmfunktion blieb erhalten; die Parameter Stimmumfangsmaß (SUM), RBH und VHI-9i verbesserten sich signifikant in der Gesamtkohorte, bei isolierter Betrachtung beider Geschlechter sowie in jeder Chordektomie-Gruppe (ELS-Resektionstypen I, II, III). Das SUM als sensitives objektives Maß zur Quantifizierung der Stimmleistung spiegelte die subjektive Selbsteinschätzung am besten wider. Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse, dass die durchgeführten phonochirurgischen Verfahren bei den untersuchten organischen Kehlkopferkrankungen wie intendiert zur Verbesserung, Wiederherstellung bzw. zum Erhalt der Stimmfunktion führten, wobei das Ausmaß der Therapie-induzierten Veränderungen durch den Einsatz subjektiver und objektiver Parameter erfolgreich quantifiziert werden kann.

1. Einleitung

Wir Menschen sind sozial-gesellschaftliche Wesen und treten tagtäglich multimodal mit unseren Mitmenschen in Interaktion [1-3]. Im Rahmen der lautsprachlichen Kommunikation ist die Stimme neben Körperhaltung, Gestik und Mimik ein wesentliches Vehikel für die Übermittlung des sprachlichen Inhalts [4-6]. Eine Stimmstörung kann bei Betroffenen aufgrund der funktionellen, physischen und psycho-emotionalen Beeinträchtigung zum sozialen Rückzug führen. Sie wird aber oft auch von den Kommunikationspartnern selbst als belastend wahrgenommen, v.a. bei kompromittierter Sprachverständlichkeit und durch „motorischen Mitvollzug“ der Sprechanstrengung. Hilfe bei Stimmstörungen kann die Phoniatrie bieten, sowohl diagnostisch als auch therapeutisch zur Stimmverbesserung. Bei anderweitig behandlungsresistenten organischen Ursachen kommt heutzutage die Phonomikrochirurgie zur Anwendung, ein junger, hochspezialisierter Zweig der allgemeinen Kehlkopfchirurgie, deren Einsatz in dieser Dissertation wissenschaftlich untersucht werden sollte.

Die erste Arbeit der vorliegenden kumulativen Promotionsschrift beschäftigte sich mit der phonomikrochirurgischen Abtragung von Stimmlippenknötchen (VFN) in Intubationsnarkose (ITN) [7]. VFN sind gutartige Veränderungen der Stimmlippen, die zur Gruppe der exsudativen Läsionen des Reinke'schen Raumes gehören [8]. In der Regel sind VFN kleine, bilaterale symmetrische Läsionen im mittleren Drittel der Stimmlippen, wo sich während der Phonation das Maximum der Schwingungsamplitude befindet. VFN treten überwiegend bei Frauen [9] oder Personen mit konstitutionell "schwächeren" physiologischen Voraussetzungen (z.B. kleiner Kehlkopf, zarte Stimmlippen) in stimmintensiven Berufen auf [10, 11]. Als Hauptentstehungsursache gilt die längerfristige stimmliche Überlastung, als Hauptsymptom die Heiserkeit [12-14]. Sängerinnen berichten oft über einen Verlust der hohen Töne, der Singstimmfunktion im piano, sowie eine generelle Abnahme der stimmlichen Belastbarkeit [15]. Das Spektrum der Läsionen reicht von weichen Stimmlippenschwellungen ohne vermehrte Fibrose im darunterliegenden Stroma bis hin zu harten keratinisierten Knötchen [16]. Die primäre Behandlung besteht in einem konservativen Ansatz mit Stimmschonung [17], Stimmtherapie und der Behandlung möglicherweise vorliegender Begleiterkrankungen (z.B. gastroösophagealer Reflux, Allergien). Eine Operation erscheint indiziert, wenn sich die konservativen Maßnahmen als unwirksam erweisen [18-20]. Da bisher prä- vs. postoperativ quantitativ vergleichende Daten zwischen nicht-professionellen Stimmbenutzern (NVU) und professionellen Stimmbenutzern (PVU) fehlten, sollte der Therapieerfolg der mikrolaryngoskopischen VFN-Abtragung in beiden Gruppen in einer prospektiven Studie anhand objektiver und subjektiver Parameter untersucht werden.

Das zweite Projekt befasste sich mit der Entwicklung und klinischen Applikation der dreidimensionalen (3D) Videolaryngostroboskopie (VLS) [21]. Die 3D-Endoskopie bietet in der Medizin vielversprechende diagnostische und therapeutische Anwendungsmöglichkeiten. Während in der Endonasal-, Schädelbasis- und laparoskopischen Chirurgie HD-3D-Endoskope erfolgreich eingesetzt werden [22-24], standen bisher keine Geräte mit dieser Technologie für die Laryngoskopie bzw. laryngoskopisch-gestützte Phonochirurgie zur Verfügung. Die im HNO-ärztlichen und phoniatischen Praxis-Alltag verwendeten handelsüblichen Endoskope zur indirekten Laryngoskopie sind monoskopisch, d.h. im Vergleich zum Stereomikroskop fehlt die Tiefeninformation. Das ist ein Problem bei schwierig zu beurteilenden, nicht eindeutigen Befunden, die bisher nur im Rahmen einer direkten Laryngoskopie durch das Operationsmikroskop stereoskopisch befundet werden konnten. Unter Narkose sind jedoch weder eine Stimmdiagnostik noch eine Beobachtung und Beurteilung der Stimmlippenbewegungen während der Stimmgebung möglich. Durch Fortschritte in der Halbleiterindustrie und Zusammenarbeit mit der Berliner Firma XION GmbH erschien die Konstruktion eines ambulant einsetzbaren 3D-Hochleistungslaryngostroboskops technisch und wirtschaftlich praktikabel. Im Rahmen eines kooperativen Forschungsprojekts sollte nach Entwicklung der 3D-VLS ein klinischer Vergleich mit dem etablierten 2D-Verfahren erfolgen sowie an 2 ausgewählten Patienten erstmalig eine 3D-gestützte transorale phonochirurgische Intervention in Lokalanästhesie (LA) durchgeführt werden.

Die dritte Studie widmete sich der CO₂-Laser-gestützten mikrochirurgischen Abtragung von T1a Stimmlippenkarzinomen [25]. Das Kehlkopfkarcinom ist der häufigste bösartige Tumor im Kopf- und Halsbereich und einer der häufigsten Tumoren des Respirationstraktes [26, 27]. Bei Glottiskarzinomen tritt frühzeitig Heiserkeit auf, was in der Regel zu einer schnellen Diagnosestellung und einem zeitnahen Therapiebeginn führt. Außerdem ist die Metastasierungsrate geringer, wodurch die insgesamt sehr gute Prognose resultiert [28, 29]. In der Literatur wird die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei frühen Glottiskarzinomen mit 74-100% angegeben [30, 31]. Da eine schnelle Diagnosestellung das chirurgische Trauma minimiert, die Mortalität reduziert und das Outcome verbessert, sollten Patienten mit länger als 3 bis 4 Wochen bestehender Heiserkeit laryngoskopisch untersucht werden [32, 33]. Reduzierte oder fehlende phonatorische Stimmlippenbeweglichkeit in der VLS ist verdächtig auf invasives Wachstum [34, 35]. Bei der Diagnose-sicherung können kleine malignitätsverdächtige Befunde bereits während der diagnostischen Mikrolaryngoskopie durch Exzisionsbiopsie vollständig entfernt werden [36, 37]. Die transorale CO₂-Lasermikrochirurgie (TOLMS) wurde in den 1970er Jahren von Strong und Jako eingeführt [38], wobei Steiner später wesentlich zur Verbreitung dieser Technik beitrug [39, 40]. Heute ist die

TOLMS in der Behandlung früher Glottiskarzinome etabliert [41, 42]. Da die Lebensqualität aufgrund der guten onkologischen Ergebnisse vor allem von der Stimmfunktion abhängt, ist die postoperative Stimmqualität von großer Bedeutung [43-45]. Der Nachteil der meisten bisher berichteten Stimmfunktionsergebnisse ist, dass Patienten mit mehreren T-Stadien (Tis, T1, T2) und unterschiedlichem Resektionsausmaß (d.h. verschiedene Chordektomie-Typen) zusammengefasst ausgewertet wurden. Außerdem wurde der Wert der objektiven Stimmparameter in Frage gestellt [46, 47]. Daher war es das Ziel unserer prospektiven Studie, die spezifischen TOLMS-assoziierten onkologischen und stimmlichen Ergebnisse bei T1a Glottiskarzinom-Patienten zu untersuchen, auf Basis der etablierten Protokolle der Europäischen Laryngologischen Gesellschaft (ELS) zur Klassifizierung der endoskopischen Chordektomien [48] und zur Stimmfunktionsbeurteilung [49].

2. Material und Methodik

2.1 Phonomikrochirurgische Abtragung von Stimmlippenknötchen in ITN

Alle Teilnehmerinnen dieser prospektiven Studie waren Patientinnen der Klinik für Audiologie und Phoniatrie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Klinische Untersuchung und Datenerfassung erfolgten bei der prätherapeutischen Vorstellung, während des chirurgischen Eingriffs und im Rahmen der Nachuntersuchungen 2 Wochen sowie 3 Monate postoperativ. Der letztgenannte Zeitpunkt lag weit nach Abschluss der Heilung und diente zur Beurteilung des posttherapeutischen Operationserfolgs. Die Einschlusskriterien umfassten einen eindeutigen VLS-Befund, Beschwerden aufgrund von Dysphonie oder Dysodie, ausbleibende Spontanremission, fehlende Besserung durch konservative logopädische Behandlung, eine vollständige Behandlungsdokumentation, sowie die Einwilligung zur Studienteilnahme.

Während der phonochirurgischen Intervention wurden die erhabenen Epithelanteile der VFN unter höchster mikroskopischer Vergrößerung (12-fach) vorsichtig mit einem geeigneten Doppellöffelzängchen gefasst und mit einem Mikroscherchen von posterior nach anterior exzidiert. Bei keratinisierten harten Knötchen erfolgte die Entfernung des verdickten Epithels als Ganzes von der darunterliegenden Lamina propria. Bei weichen Knötchen wurde das vorgewölbte Epithel abgetrennt und anschließend die überschüssige gallertartige Matrix unter Erhalt der Lamina propria abgesaugt oder reseziert. Gesundes Stimmlippenepithel wurde stets belassen. Postoperativ bekamen alle Patientinnen für 3 Tage Stimmruhe verordnet. Zudem erfolgte im Rahmen des stationären Aufenthalts eine Beratung über wesentliche Aspekte der Stimmhygiene. Eine logopädische Begleitung beim vorsichtigen Wiederaufbau der Stimmfunktion wurde angeboten,

um ein Wiederauftreten der VFN zu verhindern.

Die digitale VLS erfolgte mittels hochauflösendem 70°-Videolaryngoskop mit integriertem Mikrophon (XION GmbH, Berlin). Bei der Stimmdiagnostik fanden etablierte objektive und subjektive Verfahren Anwendung, unter Berücksichtigung des ELS-Protokolls [49]. Die Stimmumfangsprofilmessung zur Aufzeichnung der Sprech- und Singstimme wurde mittels DiVAS-Software durchgeführt. Eine Vielzahl objektiver Stimmparameter wurde akustisch bzw. aerodynamisch analysiert, insbesondere Jitter, maximale Phonationsdauer (MPT), Stimmumfang (VR), Dysphonie Schweregrad Index (DSI), sowie das auf der Basis von Stimmfeldfläche und -form errechnete Stimmumfangsmaß (SUM) [50]. Die subjektive auditiv-perzeptive Stimmbeurteilung erfolgte anhand des standardisierten Mustertextes "Der Nordwind und die Sonne", der von den Patientinnen eingelesen wurde. Die Sprechstimmen wurde Phoniatrie-seitig hinsichtlich ihrer Rauigkeit (R), Behauchtheit (B) und Gesamtheiserkeit (H) auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet (0 = nicht vorhanden, 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig). Zudem diente Patientinnen-seitig der 9-item Stimmstörungsindex (VHI-9i) zur individuellen Selbsteinschätzung der Stimmbeeinträchtigung [51].

Die Auswertung der Ergebnisse für NVU und PVU erfolgte mittels deskriptiver Statistik, Rangkorrelationsanalyse nach Spearman, und Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (R Version 3.2.2). Für die Phonomikrochirurgie-bedingten therapeutischen Veränderungen aller Stimmfunktionsparameter wurden Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Im Rahmen der RBH-Beurteilungen wurden alle Stimmaufnahmen hinsichtlich Patientenzuordnung und Status (prä- vs. postoperativ) verblindet, gemischt und von fünf Beurteilern unabhängig voneinander bewertet. Als statistisches Maß für die Interrater-Reliabilität erfolgte die Berechnung von Fleiss' Kappa.

2.2 Transorale 3D-Videolaryngostroboskopie-gestützte Phonochirurgie in LA

Zunächst wurde ein stereoskopisches Laryngoskop mit zwei optischen Kanälen entwickelt. Eine Optimierung der Endoskop-Spezifikationen wurde im Labor-Setting fortwährend durch Vergleich und Ausprobung durchgeführt, um hinsichtlich der Positionierung beider optischer Kanäle die Auswirkungen unterschiedlicher Abstände und Winkel zueinander auf den visuellen 3D-Eindruck zu evaluieren. Außerdem wurden in diesem iterativen Prozess verschiedene technische Lösungen zur bestmöglichen Ausleuchtung und Miniaturisierung untersucht. Maßgeblich für eine gelungene endolaryngeale Videoaufzeichnung ist einerseits die verwendete Lichtquelle, speziell deren Lichtwirkung, Lichtintensität und Farbe. Bei der Abbildung des visualisierten Bereiches spielen andererseits auch das Reflexionsverhalten und die Lichtabsorption wichtige Rollen. Diese Faktoren zusammen wurden so variiert, dass letztendlich die bestmöglichen dreidimensionalen

Bild- und Farbwirkungen resultierten.

Im nächsten Schritt wurde die 3D-Stroboskopie entwickelt und in das 3D-Laryngoskopie-System integriert, um die funktionelle Bedeutung des Einsatzes in der phoniatischen Diagnostik sowie im Rahmen phonochirurgischer Interventionen zu erhöhen. Die Integration gestaltete sich schwierig, da aufgrund der kurzen Belichtungszeiten die Empfindlichkeit der Sensoren an ihre Grenzen stößt. Höhere Lichtempfindlichkeiten ermöglichen es, mit einer geringeren Lichtmenge noch akzeptable Aufzeichnungen zu erhalten, wobei ab bestimmten Werten auch zunehmende Qualitätsverluste feststellbar sind. Diese basieren auf einem mit höheren Empfindlichkeiten ebenfalls zunehmenden Bildrauschen. Ursächlich ist, dass die eigentliche Sensorempfindlichkeit nicht verändert werden kann, sondern materialbedingt festgelegt ist. Eine Anpassung erfolgt durch Signalverstärkung, die jedoch zugleich auch das Bildrauschen verstärkt. Der vom Sensor nutzbare Kontrastumfang ermöglichte schließlich eine flimmerfreie, fein abgestufte Darstellung entsprechend den Helligkeitswerten des aufgezeichneten Befundes. Die Leuchtdiodenblitze des entwickelten 3D-Stroboskops werden bei Stimmgebung Grundfrequenz-gekoppelt automatisch mit einer um 1 Hz reduzierten Geschwindigkeit mit den Stimmlippenvibrationen synchronisiert, sodass die oszillierenden Stimmlippen während der Phonation in scheinbarer Zeitlupengeschwindigkeit räumlich dargestellt und ausgewertet werden können.

Im letzten Entwicklungsschritt wurde ein Protokoll für den alltäglichen klinischen Einsatz erstellt, welches nach einem kurzen, automatisierten Adjustierungsvorgang mit Weißabgleich und Kalibrierung zur sofortigen Einsatzbereitschaft des neu entwickelten 3D-VLS-Systems führt. Die Justiereinrichtung kann für verschiedene starre Endoskope mit unterschiedlichen Blickwinkeln und Arbeitsabständen verwendet werden.

Die klinische Anwendung der flimmerfreien 3D-VLS wurde abschließend in der Ambulanz der Klinik für Audiologie und Phoniatrie der Charité – Universitätsmedizin Berlin an 100 phoniatischen Patienten evaluiert. Die Durchführung der 3D-VLS schloss sich der etablierten konventionellen 2D-HD-VLS direkt an. Neben der diagnostischen Relevanz wurde die Therapie-assoziierte Applikation des neuen 3D-VLS-Systems exemplarisch bei zwei freiwilligen Probanden exploratorisch untersucht. Hierbei unterzogen sich ein Patient mit einer organischen Larynx-pathologie sowie eine Patientin mit einer regulatorischen Stimmstörung erstmalig 3D-gestützten transoralen phonochirurgischen Interventionen in LA. Das Vorgehen sollte ausführlich dokumentiert und ausgewertet werden.

2.3 CO₂-Laser-gestützte Abtragung von T1a Stimmlippenkarzinomen in ITN

Die Teilnehmer dieser prospektiven Studie waren 60 Patienten mit histopathologisch gesichertem

pT1a cN0 cM0 Glottiskarzinom, die konsekutiv zwischen Juni 2009 und Oktober 2019 in der Klinik für Audiologie und Phoniatrie an der Charité rekrutiert, operiert und nachgesorgt wurden. Patienten mit Tis, T1b und T2 Glottiskarzinomen wurden nicht eingeschlossen. Die klinische Untersuchung und Datenerfassung erfolgten bei der prätherapeutischen Vorstellung, intraoperativ und im Rahmen der regelmäßigen postoperativen Tumor-Nachsorge.

Die mikrolaryngoskopische TOLMS wurde mit dem CO₂-Lasersystem AcuPulse 30W/40 ST (Lumenis, Yokneam, Israel) durchgeführt (Leistung 2 bis 5 Watt, Superpuls-Modus, continuous wave, Mikromanipulator mit fokussiertem Brennfleck von 200 µm, Brennweite 400 mm). Die üblichen intraoperativen Sicherheitsvorkehrungen wurden beachtet (Schutz des Patienten durch Abdecken mit feuchten Tüchern, des Personals mit Laserschutzbrillen, des Cuffs des lasersicheren Tubus mit angefeuchteten Tupfern, der Beatmung mit einer Sauerstoffkonzentration unter 40%). Nach Inspektion und Palpation der Läsionen unter mikroskopischer Sicht erfolgte eine subläsionale Injektion mit adrenalinhaltiger Kochsalzlösung (1mg/ml; 10 gtt. in 10 ml NaCl), um eine Tumordinfiltration in tiefere Schichten auszuschließen und das umgebende gesunde Gewebe vor thermischer Laserschädigung zu schützen. Bei den Exzisionen wurden ein Sicherheitsabstand von mindestens 1 mm berücksichtigt sowie Randschnitte bei unsicherer vollständiger Tumorentfernung entnommen. Patienten mit histopathologisch bestätigtem R1-Status wurden für eine Nachresektion geplant. Direkt postoperativ klassifizierte der Chirurg den Chordektomie-Resektionstyp entsprechend des ELS-Protokolls [48]. Postoperative Stimmruhe wurde nicht empfohlen. Bei wiederkehrender Heiserkeit sollten sich die Patienten jederzeit vor dem regulären Nachsorgetermin erneut vorstellen.

Die Analyse der Behandlungsergebnisse basierte neben den postoperativen histopathologischen Befunden auf der VLS und der Stimmfunktionsdiagnostik, die jeweils prä- und 3 Monate postoperativ (d.h. nach Abschluss der Wundheilung) auf Grundlage des ELS-Protokolls zur Stimmfunktionsbeurteilung erhoben wurden [49]. Das digitale 2D- oder 3D-VLS wurde über starre transorale oder flexible transnasale Endoskope durchgeführt [21, 34]. Die Stimmdiagnostik bestand aus etablierten subjektiven und objektiven Verfahren, einschließlich auditiv-perzeptiver Beurteilung nach dem RBH-System [52], Selbsteinschätzung der Stimme mittels VHI-9i-Fragebogen [51], Stimmumfangsprofilmessung und akustisch-aerodynamischer Analyse wie bereits in der ersten Studie beschrieben [7]. Mit Hilfe der deskriptiven Statistik wurden die quantitativen Merkmale aller prä- und postoperativen Messgrößen sowie deren Veränderungen beschrieben. Die Spearman-Rangkorrelationsanalyse diente der Untersuchung von Stärke und Richtung der Assoziation zwischen den prä- und posttherapeutischen Werten. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde verwendet, um durch Evaluation von Richtung und Höhe der

Differenzen zwischen zwei gepaarten Stichproben zu untersuchen, ob sich die Parameter der Stimmfunktion signifikant als Ergebnis der TOLMS verbesserten. Mit der Kaplan-Meier-Methode wurde der Einfluss von Patienten-, Tumor- und Therapie-bezogenen Faktoren auf die Krankheitskontrolle und das Überleben analysiert. Die Durchführung aller statistischen Tests erfolgte mittels R Version 4.0.1. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Phonomikrochirurgische Abtragung von Stimmlippenknötchen in ITN

Insgesamt wurden 37 Teilnehmerinnen mit der Diagnose VFN im Alter von 23 bis 74 Jahren (38 ± 12 Jahre, $MW \pm SD$) in die Studie eingeschlossen. Hiervon waren 24 PVU beruflich einer hohen stimmlichen Belastung ausgesetzt (z.B. ausgebildete Sängerinnen, Schauspielerinnen, Lehrerinnen, Callcenter-Mitarbeiterinnen), während 13 NVU keinen Stimmbetrieb ausübten. Die beiden Gruppen waren bezüglich ihrer Altersverteilung vergleichbar (37 ± 11 vs. 39 ± 13 Jahre). Präoperativ zeigte die VLS in allen Fällen eindeutige Befunde bilateraler VFN mit typischerweise insuffizientem, sanduhrförmigem Glottisschluss und reduzierter Randkantenverschieblichkeit während der Phonation. Die VFN präsentierten sich in 86% als weiche, symmetrisch lokalisierte Schwellungen (32/37), und in 14% als harte, vergleichsweise größere Verhornungen (5/37). Prozentual fanden sich die harten Knötchen häufiger bei NVU (23%; 3/13) als bei PVU (14%; 2/24). Die initiale auditiv-perzeptive Beurteilung ergab überwiegend geringgradige Einschränkungen der Stimmfunktion mit einem Mittelwert von R1 B1 H1. Ebenfalls leichte bis mäßige Beeinträchtigungen zeigten sich bei der subjektiven Selbsteinschätzung (VHI-9i: 16 ± 7) sowie in der objektiven akustisch-aerodynamischen Analyse (z.B. Jitter: $0,3 \pm 0,3$; VR: $23,6 \pm 7,9$ Halbtöne; MPT: $12,3 \pm 5,6$ Sekunden; DSI: $4,0 \pm 2,4$; SUM: 95 ± 27). DSI und SUM korrelierten signifikant miteinander ($r=0,82$), sowie mit VR, MPT, R, B, und H (jeweils moderate bis starke lineare Zusammenhänge). Bezüglich der Untergruppen zeigten PVU und NVU im VHI-9i einen vergleichbaren Leidensdruck (16 ± 7 vs. 17 ± 8), wobei PVU im Ambitus (VR: $26,8 \pm 7,4$ vs. $17,7 \pm 5,1$) und bezüglich der Stimmkapazität (SUM: 106 ± 18 vs. 74 ± 29) signifikant bessere Ausgangswerte aufwiesen ($p < 0,01$). Abgesehen vom Perturbationsmaß Jitter waren bei NVU alle prätherapeutischen objektiven und subjektiven Parameter schlechter.

Drei Monate postoperativ zeigte die subjektive Selbsteinschätzung im VHI-9i einen signifikanten Rückgang der stimmlichen Beeinträchtigung von 16 ± 7 auf 9 ± 8 Beschwerdepunkte ($p < 0,001$). Der verblindete, prä- vs. postoperative Vergleich in der RBH-Evaluation ergab, dass die Stimmen

weniger rau, behaucht und heiser waren ($p < 0,001$). Die Interrater-Reliabilität offenbarte eine gute Übereinstimmung ($\kappa = 0,46$). Bis auf den Jitter veränderten sich ebenso alle relevanten objektiven akustischen und aerodynamischen Parameter signifikant ($p < 0,001$). Das SUM verbesserte sich im Mittel von 95 ± 27 auf 108 ± 23 , der DSI stieg von $4,0 \pm 2,4$ auf $5,5 \pm 2,4$, die mittlere MPT verlängerte sich um $3,5 \pm 6,0$ sec. Die mittlere Sprechstimmlage klang entspannter und sank um $0,5 \pm 1,4$ Halbtöne. Außerdem vergrößerte sich die VR von $23,6 \pm 7,9$ auf $27,7 \pm 5,5$ Halbtöne. Die postoperativ gebesserte Stimmfunktion konnte sowohl bei NVU als auch bei PVU festgestellt werden, wobei die detaillierte Analyse eine Konvergenz der therapeutischen Ergebnisse anzeigte: Drei Monate nach phonomikrochirurgischer VFN-Entfernung waren bei den meisten Parametern keine signifikanten Unterschiede zwischen PVU und NVU mehr nachweisbar. Zwar zeigten NVU numerisch größere Verbesserungen in fast allen erhobenen Maßen, doch führten die geringeren quantitativen Besserungen bei PVU zu einer qualitativen Wiederherstellung der Stimmfunktion, sodass insbesondere die therapierten Sängerinnen und Schauspielerinnen ihre künstlerischen Fähigkeiten auf höchstem Niveau wiedererlangten.

3.2 Transorale 3D-Videolaryngostroboskopie-gestützte Phonochirurgie in LA

Der iterative Optimierungsprozess bei der Entwicklung der 3D-Endoskope führte abschließend zu folgenden technischen Einstellungen: 70° Blickwinkel, 38° Blickfeld (Apertur), 8 mm Außendurchmesser des Laryngoskopschafts mit 2 integrierten optischen Kanälen, 3 mm Kanalabstand (Stereobasis, definiert Tiefenwahrnehmung), 50 bis 70 mm Arbeitsabstand (System ist fokussierbar, geeignet auch für andere Arbeitsabstände), und 1,3-facher Digitalzoom (optionale Vergrößerung). Bei Betrachtung des 3D-Monitors mit der Polarisationsbrille resultierte mit dieser Konfiguration die beste Bildqualität. Auch die Entwicklung der 3D-Stroboskopie war erfolgreich und ermöglichte eine stabile und flimmerfreie Integration dieses Verfahrens, sodass die Anwendung des 3D-VLS-Systems zuverlässig auch funktionell die dreidimensionale Evaluation der phonatorischen Stimmlippenbewegungen gestattete.

Wie geplant konnten im Rahmen des klinischen Einsatzes insgesamt 100 Patienten rekrutiert werden: 50 Männer (50 ± 17 Jahre; $MW \pm SD$) und 50 Frauen (44 ± 19 Jahre). Dabei handelte es sich vor allem um Patienten mit einer Vielzahl unterschiedlicher organischer Kehlkopfveränderungen ($n=90$), jedoch auch um Probanden mit normaler Kehlkopfanatomie ($n=10$). Der Vergleich der aufgenommenen 3D-Befunde mit den etablierten 2D-Verfahren ergab eine generell deutlich verbesserte Darstellung der laryngotrachealen Anatomie aufgrund des zusätzlichen Tiefeneffekts mit realistischerem, räumlichem Eindruck. Außerdem ließen sich – erstmalig dreidimensional – unterschiedliche Schwingungsmuster der Stimmlippen bei verschiedensten subglottischen

Phonationsdrücken, Tonhöhen, Registern und Intensitäten erfassen.

Auch die beiden ambulanten phonochirurgischen Larynxeingriffe konnten erfolgreich 3D-VLS-assistiert in LA durchgeführt werden. Eine 77-jährige Rentnerin mit spasmodischer Dysphonie vom Adduktortyp erhielt über eine gebogene Injektionsnadel die transorale intramuskuläre Stimmlippeninjektion von 2 Einheiten Botulinumtoxin A (Botox[®], Fa. Allergan, Irland) in beide Musculi thyroarytenoidei. Ein 48-jähriger Geschäftsmann mit organischer Dysphonie unterzog sich der 3D-VLS-gestützten Abtragung eines großen polypösen Befundes im Bereich der linken Taschenfalte. Unter Zuhilfenahme eines Doppellöffels nach rechts wurde der granulomatöse Polyp gefasst und komplikationslos entfernt. Nach der Exzision zeigte sich eine signifikante Stimmverbesserung, deren funktionelle Grundlage im normalisierten Schwingungsablauf der Stimmlippen mit postinterventionell ungestörtem Glottisschluss dreidimensional visualisiert werden konnte. In beiden Fällen waren bei dem 3D-gestützten Vorgehen die Operationszeit und die Belastung der endoskopierenden Hand in Bezug auf Handhabung, Ergonomie und Gewicht mit den Erfahrungen beim konventionellen 2D-assistieren transoralen Vorgehen vergleichbar. Mit der 3D-Visualisierung ließen sich jedoch eine deutlich verbesserte räumliche Darstellung der anatomischen Strukturen und der Pathologie erzielen. Insgesamt berichteten die Operateure durch das Erlangen einer realistischeren Tiefenwahrnehmung und optimierten räumlichen Orientierung über Vorteile während der phonochirurgischen Interventionen bezüglich der intraoperativen Manövrierbarkeit, Kontrolle und Sicherheit.

3.3 CO₂-Laser-gestützte Abtragung von T1a Stimmlippenkarzinomen in ITN

Von den ursprünglich 60 rekrutierten pT1a Patienten mussten 9 Patienten ausgeschlossen werden (lost to follow-up: n=6; unvollständige Behandlungsdokumentation: n=3). Unter den verbliebenen 51 Patienten waren 43 Männer und 8 Frauen im Alter von 31 bis 84 Jahren (65 ± 12 Jahre, $MW \pm SD$). Zum Zeitpunkt des Eingriffs waren Männer im Durchschnitt 16 Jahre älter als Frauen (68 ± 10 vs. 52 ± 14 ; $p < 0,01$). Anamnestisch bestanden mehrheitlich Nikotinabusus (39/51, 76,5%) sowie Alkoholkonsum (43/51; 84,3%). Die VLS zeigte einen annähernd seitengleichen Befall beider Stimmlippen (28 rechts, 23 links), wobei die Läsionen flach und hyperkeratotisch bei 20/51 (39,2%), exophytisch bei 29/51 (56,9%) und ulzerierend bei 2/51 (3,9%) Patienten imponierten. Die phonatorische Beweglichkeit der betroffenen Stimmlippe fehlte oder war reduziert. Bei exophytem Tumorwachstum bestand eine Beeinträchtigung des Glottisschlusses. Die präoperativen subjektiven Parameter zeigten in der auditiv-perzeptiven Stimmbewertung (R2 B1 H2) sowie in der Selbsteinschätzung (VHI-9i: 18 ± 8) eine durchschnittlich mittelgradig gestörte Stimmfunktion. Die objektiven akustischen und aerodynamischen Parameter deuteten ebenfalls

auf eine mäßige Beeinträchtigung hin (z.B. VEM: 64 ± 33 ; DSI: $1,2\pm 2,4$; MPT: 13 ± 6 Sekunden). DSI und SUM korrelierten signifikant miteinander ($r=0,51$), wobei das SUM im Vergleich stärker lineare Zusammenhänge mit den Parametern VHI-9i, R, B, und H aufwies.

Mittels TOLMS erhielten 24 Patienten eine subepitheliale (Typ I; 47,1%), 18 eine subligamentäre (Typ II; 35,3%) und 9 eine transmuskuläre Chordektomie (Typ III; 17,6%). Die histopathologische Beurteilung des pT1a Differenzierungsgrads ergab ein Grading von G1 bis G3 (G1 29,4%, G2 66,7%, G3 3,9%). Durch die primäre Operation konnte bei 29 Patienten (56,9%) ein R0-Status erzielt werden. Bei den übrigen 22 Patienten wurde nachreseziert, da ein Residuum histologisch nicht sicher ausgeschlossen werden konnte (enger Tumorrand vs. R1-Status), wobei sich bei 17 von ihnen (77,3%) kein Residuum bewahrheitete. Bei drei Patienten bestätigte sich der R1-Status, bei zwei anderen lagen eine squamöse intraepitheliale Neoplasie (SIN III) bzw. eine Carcinoma in situ vor. Alle diese Läsionen wurden bei der zweiten TOLMS vollständig exzidiert.

Innerhalb der mittleren postoperativen Nachbeobachtungszeit von 45 ± 26 Monaten (Median: 41 Monate) erlitten 10 Patienten (19,6%) ein Lokalrezidiv (1x Tis, 7x rpT1a, 1x rpT1b, 1x cT3) mit einem mittleren tumorfreien Intervall von 15 Monaten (Median: 10 Monate). Zwei Betroffene entwickelten weitere Rezidive, zwei andere Patienten ein sekundäres pT1a Glottiskarzinom kontralateral. Alle rezidierten und sekundären Karzinome wurden erfolgreich behandelt: Tis, T1 und T2 durch sekundäre TOLMS, zwei T3-Rezidive via Radio-Chemotherapie, ein T4-Rezidiv mittels Laryngektomie. Ein Proband verstarb aufgrund eines sekundären Pankreaskarzinoms, ein weiterer interkurrent. Die 5-Jahres-Raten für rezidivfreies, Gesamt- und krankheitsspezifisches Überleben (Kaplan-Meier-Methode) betragen 71,4%, 94,4% bzw. 100%.

Der prä- vs. posttherapeutische Vergleich der subjektiven Stimmparameter zeigte in der auditiv-perzeptiven RBH-Bewertung, dass die Stimmen weniger heiser ($1,9\pm 0,7$ vs. $1,3\pm 0,7$), rau ($1,8\pm 0,7$ vs. $1,2\pm 0,7$) und behaucht ($1,0\pm 0,6$ vs. $0,6\pm 0,6$) waren. Die Selbstbeurteilung im VHI-9i ergab ebenfalls eine mittlere Reduktion der Beeinträchtigung von mäßig zu geringgradig gestört (18 ± 8 vs. 9 ± 9). Die Verbesserung dieser subjektiven Maße war signifikant ($p<0,001$). Hinsichtlich der objektiven Parameter verbesserte sich das SUM ebenfalls signifikant (64 ± 33 vs. 83 ± 31), sowohl in der Gesamtkohorte ($p<0,001$) als auch bei isolierter Betrachtung beider Geschlechter (Männer $p<0,01$; Frauen $p<0,05$) und aller Chordektomie-Typen ($p<0,05$). Im Gegensatz dazu erreichten in der Gesamtkohorte die Abnahme des Jitters ($0,9\pm 1,1$ auf $0,6\pm 0,4$) und die Zunahme des DSI ($1,2\pm 2,4$ auf $1,5\pm 2,3$) kein Signifikanzniveau; lediglich bei Analyse der Frauen ($p<0,05$) und dem Chordektomie-Typ III ($p<0,05$).

4. Diskussion

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse der in diese kumulative Dissertation eingeflossenen Untersuchungen, dass die durchgeführten phonochirurgischen Verfahren bei den untersuchten organischen Kehlkopferkrankungen wie intendiert zur Verbesserung, Wiederherstellung bzw. zum Erhalt der Stimmfunktion führten, wobei das Ausmaß der Therapie-induzierten Veränderungen durch den Einsatz subjektiver und objektiver Parameter quantifiziert werden kann.

Unsere erste Studie demonstrierte den mittels ELS-Protokoll erfassten, multidimensionalen stimmlichen Benefit der phonomikrochirurgischen Abtragung von VFN in ITN. Die präoperative Analyse belegte die allgemeine Annahme, dass VFN am häufigsten bei Frauen mittleren Alters aufgrund von chronischer Stimmüberlastung auftreten [12-14]. Unsere postoperativen Daten zeigten eine Verbesserung der Stimmfunktion sowohl bei PVU als auch bei NVU. Diese Ergebnisse bestätigten Studien der Literatur, dass bei fehlendem Erfolg einer konservativen Stimmübungsbehandlung die chirurgische VFN-Resektion eine adäquate Therapie zur Verbesserung der Stimme darstellt [14, 18, 53]. Béquignon et al. untersuchten retrospektiv das Langzeitergebnis bei 62 VFN-Patienten (60 Frauen, 2 Männer), die durch alleinige Operation oder eine Kombination aus Operation mit anschließender Stimmtherapie behandelt wurden [19]. Anhand von VLS-Untersuchungen und eines subjektiven Fragebogens, der den ursprünglichen 30-item Voice Handicap Index [54] und ordinalskalierte Fragen beinhaltete, wurde der Therapieerfolg evaluiert. Die unmittelbare postoperative Zufriedenheit lag bei 95%; es traten jedoch Rezidive nach einem mittleren Intervall von 5 Jahren auf, wobei das Rezidivrisiko durch eine postoperative Stimmtherapie verringert werden konnte. In unserer Studie zeigten sich postoperativ ebenso signifikante Verbesserungen im VHI-9i (reduzierter Beschwerde-Score) sowie in der VLS (normalisierte Stimmlippenanatomie und funktionelle phonatorische Beweglichkeit). Unsere rezidivfreie Nachbeobachtungszeit von 3 Monaten war dagegen zu kurz, um einen Vergleich mit Béquignons Studie zu gestatten. Zeitels et al. [53] untersuchten prospektiv das Behandlungsergebnis bei 185 Sängern und darstellenden Künstlern, die sich einer phonomikrochirurgischen Exzision verschiedener Stimmlippenläsionen unterzogen. Bei den 119 VFN-Betroffenen (95 Frauen, 24 Männer) lagen die postoperativen Werte der objektiven Stimmfunktionsmessungen innerhalb des Normbereichs. Annähernd alle Patienten berichteten auch über eine subjektive Verbesserung ihrer Stimmfunktion, sowie nach Abschluss der Heilung über die erfolgreiche Wiederaufnahme der vollen stimmlichen Aktivität. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Phonomikrochirurgie bei VFN auch in PVU als Teil eines umfassenden Behandlungsprotokolls

erfolgreich eingesetzt werden kann. Unsere Arbeit bestätigte diese Schlussfolgerung und quantifizierte erstmalig die konkreten multiparametrischen Ausmaße der Behandlungserfolge in PVU und NVU. Laut einem Cochrane-Review von Pedersen und McGlashan aus dem Jahr 2012 gab es keine etablierten Goldstandards für objektive Ergebnismessungen in der Stimmbehandlung [20]. Außerdem zeigte sich bei VFN-Patienten oft eine schlechte Korrelation zwischen objektiven und subjektiven Parametern im Vergleich der Wirksamkeit einer chirurgischen mit einer konservativen Therapie. Dagegen demonstrierten unsere Ergebnisse, dass bis auf den Jitter alle im ELS-Protokoll zur Stimmdiagnostik empfohlenen subjektiven und objektiven Parameter sinnvoll zur Quantifizierung des Behandlungserfolgs eingesetzt werden können. Außerdem korrelierten die objektiven Maße SUM, DSI und VR signifikant mit den subjektiven Parametern R, B und H, teilweise auch mit dem VHI-9i. Wie in anderen, neueren Studien erwies sich das SUM als besonders geeigneter Parameter zur objektiven Quantifizierung der wiederhergestellten stimmlichen Leistungsfähigkeit [55, 56]. Zukünftig könnten unsere ermittelten durchschnittlichen Verbesserungen (z.B. SUM: 7 bis 20; DSI: 0,9 bis 2,0; MPT: 1,5 bis 5,5 Sekunden; VR: 2 bis 6 Halbtöne; VHI-9i: -12 bis -6 Punkte) als Referenzbereich für subjektive und objektive Erwartungswerte in der phonomikrochirurgischen VFN-Therapie dienen. Sollten weiterführende Studien bestätigen, dass dadurch eine präzisere Prognose des stimmlichen Outcomes möglich ist, könnten diese Werte zur Qualitätskontrolle nach mikrolaryngoskopischer VFN-Exzision verwendet werden.

In unserem zweiten Forschungsprojekt konnten die Entwicklung, erste klinisch-diagnostische sowie praktisch-phonochirurgische Anwendungen des neuartigen 3D-VLS-Systems erfolgreich realisiert werden. Bisher gab es nur Software-Lösungen, um aus 2D-Aufnahmen eine 3D-Rekonstruktion zu berechnen [57]. Diese wurden ausschließlich wissenschaftlich im Labor eingesetzt, ohne praktische Applikation in der täglichen Krankenversorgungsroutine. Eine klinisch-diagnostische dreidimensionale Visualisierung des Larynx wurde nur in einer Fallstudie von Reilly et al. [58] unter Verwendung der direkten 3D-Laryngobronchoskopie beschrieben. Kawaida et al. [59] stellten eine Pseudo-3D-Visualisierungstechnik vor, die durch horizontale Bildverschiebung ein scheinbar binokulares Sehen ermöglicht. Dagegen besteht unser tatsächlich stereoskopisches, von Grund auf neu entwickeltes starres 3D-VLS-System aus Bildprozessor, 3D-Kamerakopf, Steriladapter und 3D-Laryngoskop, sowie handelsüblichem Zubehör wie Lichtleitkabel, Mikrofon, LED-Lichtquelle, 3D-Monitor und Polarisationsbrille. Nachdem die optimalen technischen Konfigurationen gefunden und die flimmerfreie Stroboskopiefunktionalität integriert waren, konnte die Anwendung der neuen 3D-Technologie im Vergleich mit der

herkömmlichen indirekten 2D-VLS an 100 Probanden im klinischen Alltag überprüft werden. Übereinstimmend mit den Berichten nicht-laryngologischer Fachdisziplinen mit längerer Erfahrung im Einsatz der 3D-Endoskopie [23, 24, 60-62] resultierten bei allen untersuchten Patienten detailreichere 3D-Bilder des Larynx, Hypopharynx und der subglottischen Region mit hervorragender Qualität und faszinierendem räumlichem Eindruck. Anstatt einer deutlichen Sichtfeldverkleinerung, wie Van Gompel et al. [63] bei Nutzung starrer 0°-3D-Endoskope in der transnasalen Schädelbasischirurgie berichteten, ist das Sichtfeld bei Verwendung der 70°-3D-Laryngoskope im Vergleich zur 2D-Endoskopie gleich groß oder sogar größer. Die Stroboskopiefunktionalität hatte diagnostisch eine bedeutsame zusätzliche Aussagekraft, insbesondere bei funktionellen oder regulatorischen Stimmstörungen ohne anatomisch-pathologisches Korrelat. Der Informationsgewinn durch die 3D-Technologie, v.a. die räumliche Tiefenwahrnehmung, war sowohl in der Diagnostik als auch bei den phonochirurgischen Interventionen in LA von großer Relevanz. Bei einigen Krankheiten zeigen sich Seitenunterschiede in der Position und Bewegung der Stimmlippen im Vergleich zu Normbefunden [64-66]. In der 2D-Laryngoskopie bewegen sich die Stimmlippen während der Phonation medial aufeinander zu, wodurch der Eindruck eines vollständigen Glottisschlusses entsteht [67]. Wenn die Stimmlippen jedoch auf unterschiedlichen Ebenen liegen und dadurch während der Phonation zusätzliche „Nebenluft“ durch die Glottis strömt, führt das zu Veränderungen des Schwingungszyklus der Stimmlippen und zu behauchterem Stimmklang [68, 69]. In diesen Fällen lieferte das starre 3D-VLS-System erstmalig in der klinischen Untersuchungsroutine sämtliche relevanten funktionellen und anatomischen Informationen über die Stimmlippensymmetrie, sowohl in der horizontalen als auch in der vertikalen Ebene. Beide erfolgreich 3D-VLS-gestützt durchgeführten phonochirurgischen Interventionen in LA demonstrierten, dass sich die verbesserte Tiefenwahrnehmung und räumliche Orientierung als nützlich für das Verständnis der funktionellen und chirurgischen Anatomie erweisen. Ob die bessere intraoperative Manövrierbarkeit, Kontrolle und Sicherheit auch das generelle phonochirurgische Outcome im Vergleich zur etablierten 2D-gestützten Intervention verbessert, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden. Außerdem erscheint perspektivisch bei der Weiterentwicklung der 3D-VLS eine zuschaltbare Sichtfeldreduktion mit noch stärkerer Vergrößerung interessant, um eine noch detailreichere Visualisierung im Sub- und Mikromillimeterbereich zu realisieren, die möglicherweise sogar an die histologische Aufbereitung heranreicht. Wir schlussfolgern aufgrund unserer Ergebnisse, dass die entwickelte 3D-VLS in der Laryngologie und Phoniatrie sowohl diagnostisch als auch im Rahmen phonochirurgischer Interventionen ein immenses Potenzial besitzt.

Unsere dritte Studie zeigte im Langzeitverlauf sehr gute onkologische und funktionelle stimmbezogene Ergebnisse bei Patienten mit T1a Glottiskarzinom nach CO₂-TOLMS in ITN. Das onkologische Outcome entspricht den Daten der Literatur [29, 39, 70, 71]. Eine detaillierte Dokumentation und Bewertung der Stimme wurde jedoch nur in wenigen Untersuchungen mit einer vergleichsweise geringen Anzahl von T1a Patienten durchgeführt. Viele Studien erfassten isoliert die postoperative Stimmfunktion, wobei insbesondere subjektive Parameter herangezogen wurden [72-74]. Andere Untersuchungen bewerteten die Stimmfunktion vor und nach TOLMS bei frühen Glottiskarzinomen. Fink et al. [75] evaluierten 49 Patienten (darunter 38 T1a) unter Verwendung des VHI und einer visuellen Analogskala zur auditiv-perzeptiven Beurteilung der Stimmqualität, wobei sich postoperativ die Selbstbeurteilung (VHI-Score) signifikant besserte, nicht jedoch die auditive Fremdbeurteilung der Stimme. Lee et al. [76] fanden bei 57 T1 Patienten, (50 T1a, 7 T1b) eine frühpostoperative Stimmverschlechterung (GRBAS-Skala, VHI) mit anschließender subjektiver Besserung im Langzeitverlauf (> 6 Monate) nach umschriebenen Chordektomien (ELS-Resektionstypen I, II), nicht jedoch nach ausgedehnteren Resektionen (ELS-Typen III bis V). Hamzany et al. [46] untersuchten 55 Patienten mit frühen Glottiskarzinomen (darunter 27 T1a) und bewerteten die Stimmveränderungen mittels subjektiver (VHI, RBH) und objektiver akustisch-aerodynamischer Parameter. Die subjektive Stimmqualität erholte sich signifikant von der präoperativen Baseline zum 3- und 6-monatigen postoperativen Kontrolltermin, wobei Patienten nach Chordektomie-Resektionstypen I bis III besser abschnitten als nach den Resektionstypen IV bis VI. Der diagnostische Nutzen objektiver Parameter wurde gänzlich in Frage gestellt, da sich die akustischen und aerodynamischen Maße im postoperativen Verlauf nicht änderten. Abweichend von dieser Aussage wiesen unsere Patienten in allen objektiven und subjektiven Parametern postoperative Veränderungen auf. Die subjektiven Parameter RBH und VHI-9i verbesserten sich signifikant in der Gesamtkohorte, bei isolierter Betrachtung beider Geschlechter sowie jeder Chordektomie-Gruppe einzeln (ELS-Typen I, II, III). Unter den objektiven Maßen zeigte MPT unspezifische, ungerichtete Veränderungen ohne jegliche Signifikanz, was die Ergebnisse von Hamzany et al. bestätigt, dass aerodynamische Parameter für die Stimmbeurteilung bei T1a Glottiskarzinomen weniger geeignet zu sein scheinen [46]. Unter den akustischen Parametern erwies sich das SUM besonders geeignet, die Stimmfunktion nach CO₂-TOLMS-gestützter phonochirurgischer T1a Exzision zu beurteilen, da sich nur dieses Maß in der Gesamtkohorte, bei Männern, Frauen und in allen Chordektomie-Resektionstypen signifikant besserte. Unsere postoperativen numerischen Verbesserungen waren subjektiv und objektiv nach Chordektomie-Resektionstyp III am größten. Das hängt damit zusammen, dass größere Tumore präoperativ mit einer stärkeren Beeinträchtigung der Stimme einhergehen, während eine bessere

Stimmfunktion bei kleineren T1a zu geringeren postoperativen Veränderungen führt, auch wenn das endgültige Stimmergebnis besser ist. Der unterschiedliche Outcome in den Chordektomie-Gruppen legt nahe, dass das in der Literatur angewendete Pooling der Resektionstypen nicht sinnvoll ist. Abhängig von den präoperativen T1a Tumoreigenschaften konnte die individuelle postoperative Stimmfunktion unserer Patienten besser, unverändert oder leicht reduziert sein. Im Allgemeinen verbesserte sich die objektive und subjektive Stimmqualität während der langfristigen postoperativen Nachsorge, was im Einklang mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen steht [46, 77]. Die Vergleichbarkeit unserer Stimmergebnisse ist eingeschränkt, da in nur wenigen Studien die Stimmfunktion bei T1a Patienten multidimensional prä- und postoperativ ausgewertet wurde. Obwohl die Stimmdiagnostik nach ELS-Protokoll zeitaufwändiger ist, halten wir deren Durchführung für eine evidenzbasierte Therapie und die Dokumentation des Stimmerhalts für notwendig. Intraoperativ sollte die Laserleistung so niedrig wie möglich gewählt werden, um thermische Schäden im umgebenden gesunden Gewebe zu vermeiden. Die Fokussierung auf den Stimmerhalt kann die Anzahl der Eingriffe in Fällen mit histologisch fraglichen Tumorrändern erhöhen [78, 79]. Nach unserer Erfahrung kann eine Re-Operation durch engmaschige lokale VLS-Kontrollen bis zur vollständigen Wundheilung entweder vermieden oder rechtzeitig indiziert werden. Insgesamt bietet die Anwendung der ELS-Protokolle sowohl für die Chordektomie-Klassifizierung als auch für die multidimensionale Stimmbeurteilung die Möglichkeit, einen systematischen Vergleich unserer Daten mit den Ergebnissen zukünftiger Studien durchzuführen.

5. Literaturverzeichnis

1. Brunelle F, Saitovitch A, Boddaert N, Grevent D, Cambier J, Lelord G, Samson Y, Zilbovicius M. [Human interaction, social cognition, and the superior temporal sulcus]. *Bull Acad Natl Med.* 2013;197(4-5):817-28; discussion 29. Epub 2013/04/01. PubMed PMID: 25518152.
2. Fröhlich M, Sievers C, Townsend SW, Gruber T, van Schaik CP. Multimodal communication and language origins: integrating gestures and vocalizations. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2019;94(5):1809-29. Epub 2019/06/30. doi: 10.1111/brv.12535. PubMed PMID: 31250542.
3. Catani M, Bambini V. A model for Social Communication And Language Evolution and Development (SCALED). *Curr Opin Neurobiol.* 2014;28:165-71. Epub 2014/08/27. doi: 10.1016/j.conb.2014.07.018. PubMed PMID: 25156623.
4. Bogon J, Eisenbarth H, Landgraf S, Dreisbach G. Shielding voices: The modulation of binding processes between voice features and response features by task representations. *Q J Exp Psychol (Hove).* 2017;70(9):1856-66. Epub 2016/07/08. doi: 10.1080/17470218.2016.1209686. PubMed PMID: 27383254.
5. Latinus M, Belin P. Human voice perception. *Curr Biol.* 2011;21(4):R143-5. Epub 2011/02/22. doi: 10.1016/j.cub.2010.12.033. PubMed PMID: 21334289.
6. Zhang Z. Mechanics of human voice production and control. *J Acoust Soc Am.* 2016;140(4):2614. Epub 2016/10/31. doi: 10.1121/1.4964509. PubMed PMID: 27794319; PubMed Central PMCID: PMC5412481.
7. Caffier PP, Salmen T, Ermakova T, Forbes E, Ko SR, Song W, Gross M, Nawka T. Phonomicrosurgery in Vocal Fold Nodules: Quantification of Outcomes in Professional and Non-Professional Voice Users. *Med Probl Perform Art.* 2017;32(4):187-94. Epub 2017/12/13. doi: 10.21091/mppa.2017.4035. PubMed PMID: 29231951.
8. Hantzakos A, Remacle M, Dikkers FG, Degols JC, Delos M, Friedrich G, Giovanni A, Rasmussen N. Exudative lesions of Reinke's space: a terminology proposal. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(6):869-78. Epub 2008/11/22. doi: 10.1007/s00405-008-0863-x. PubMed PMID: 19023584.
9. Holmberg EB, Hillman RE, Hammarberg B, Södersten M, Doyle P. Efficacy of a behaviorally based voice therapy protocol for vocal nodules. *J Voice.* 2001;15(3):395-412. Epub 2001/09/29. doi: 10.1016/S0892-1997(01)00041-8. PubMed PMID: 11575636.
10. Roy N, Merrill RM, Thibeault S, Parsa RA, Gray SD, Smith EM. Prevalence of voice disorders in teachers and the general population. *J Speech Lang Hear Res.* 2004;47(2):281-93. Epub 2004/05/26. doi: 10.1044/1092-4388(2004/023). PubMed PMID: 15157130.
11. Dejonckere PH, Kob M. Pathogenesis of vocal fold nodules: new insights from a modelling approach. *Folia Phoniatr Logop.* 2009;61(3):171-9. Epub 2009/07/03. doi: 10.1159/000219952. PubMed PMID: 19571551.
12. Karkos PD, McCormick M. The etiology of vocal fold nodules in adults. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;17(6):420-3. Epub 2009/09/05. doi: 10.1097/MOO.0b013e328331a7f8. PubMed PMID: 19730264.
13. Hsiung MW. Videolaryngostroboscopic observation of mucus layer during vocal cord vibration in patients with vocal nodules before and after surgery. *Acta Otolaryngol.* 2004;124(2):186-91. Epub 2004/04/10. doi: 10.1080/00016480310014859. PubMed PMID: 15072422.
14. Lancer JM, Syder D, Jones AS, Le Boutillier A. Vocal cord nodules: a review. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1988;13(1):43-51. Epub 1988/02/01. doi: 10.1111/j.1365-2273.1988.tb00280.x. PubMed PMID: 3286069.
15. Ropero Rendón MDM, Ermakova T, Freymann ML, Ruschin A, Nawka T, Caffier PP. Efficacy of Phonosurgery, Logopedic Voice Treatment and Vocal Pedagogy in Common Voice Problems of Singers. *Adv Ther.* 2018;35(7):1069-86. Epub 2018/06/28. doi: 10.1007/s12325-018-0725-x. PubMed PMID: 29949040.
16. Dikkers FG, Nikkels PG. Lamina propria of the mucosa of benign lesions of the vocal folds. *Laryngoscope.* 1999;109(10):1684-9. Epub 1999/10/16. doi: 10.1097/00005537-199910000-00025. PubMed PMID: 10522943.
17. Haben CM. Voice rest and phonotrauma in singers. *Med Probl Perform Art.* 2012;27(3):165-8. Epub 2012/09/18. PubMed PMID: 22983135.

18. Milutinović Z, Bojić P. Functional trauma of the vocal folds: classification and management strategies. *Folia Phoniatr Logop.* 1996;48(2):78-85. Epub 1996/01/01. doi: 10.1159/000266388. PubMed PMID: 8765552.
19. Béquignon E, Bach C, Fugain C, Guilleré L, Blumen M, Chabolle F, Wagner I. Long-term results of surgical treatment of vocal fold nodules. *Laryngoscope.* 2013;123(8):1926-30. Epub 2013/06/13. doi: 10.1002/lary.23768. PubMed PMID: 23757348.
20. Pedersen M, McGlashan J. Surgical versus non-surgical interventions for vocal cord nodules. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(6):CD001934. Epub 2012/06/15. doi: 10.1002/14651858.CD001934.pub2. PubMed PMID: 22696326; PubMed Central PMCID: PMC7064879.
21. Caffier PP, Nawka T, Ibrahim-Nasr A, Thomas B, Müller H, Ko SR, Song W, Gross M, Weikert S. Development of three-dimensional laryngostroboscopy for office-based laryngeal diagnostics and phonosurgical therapy. *Laryngoscope.* 2018;128(12):2823-31. Epub 2018/10/18. doi: 10.1002/lary.27260. PubMed PMID: 30328614.
22. Ogino-Nishimura E, Nakagawa T, Sakamoto T, Ito J. Efficacy of three-dimensional endoscopy in endonasal surgery. *Auris Nasus Larynx.* 2015;42(3):203-7. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.anl.2014.10.004. PubMed PMID: 25459496.
23. Zaidi HA, Zehri A, Smith TR, Nakaji P, Laws ER Jr. Efficacy of Three-Dimensional Endoscopy for Ventral Skull Base Pathology: A Systematic Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2016;86:419-31. Epub 2015/10/16. doi: 10.1016/j.wneu.2015.10.004. PubMed PMID: 26463398.
24. Fergo C, Burcharth J, Pommergaard HC, Kildebro N, Rosenberg J. Three-dimensional laparoscopy vs 2-dimensional laparoscopy with high-definition technology for abdominal surgery: a systematic review. *Am J Surg.* 2017;213(1):159-70. Epub 2016/11/07. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.07.030. PubMed PMID: 27816196.
25. Song W, Caffier F, Nawka T, Ermakova T, Martin A, Mürbe D, Caffier PP. T1a Glottic Cancer: Advances in Vocal Outcome Assessment after Transoral CO₂-Laser Microsurgery Using the VEM. *J Clin Med.* 2021;10(6). Epub 2021/04/04. doi: 10.3390/jcm10061250. PubMed PMID: 33802971; PubMed Central PMCID: PMC8002749.
26. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30. Epub 2020/01/09. doi: 10.3322/caac.21590. PubMed PMID: 31912902.
27. Nocini R, Molteni G, Mattiuzzi C, Lippi G. Updates on larynx cancer epidemiology. *Chin J Cancer Res.* 2020;32(1):18-25. Epub 2020/03/21. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.01.03. PubMed PMID: 32194301; PubMed Central PMCID: PMC7072014.
28. Brandstorp-Boesen J, Sørnum Falk R, Boysen M, Brøndbo K. Impact of stage, management and recurrence on survival rates in laryngeal cancer. *PLoS One.* 2017;12(7):e0179371. Epub 2017/07/15. doi: 10.1371/journal.pone.0179371. PubMed PMID: 28708883; PubMed Central PMCID: PMC5510803.
29. Wiegand S. Evidence and evidence gaps of laryngeal cancer surgery. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2016;15:Doc03. Epub 2016/12/28. doi: 10.3205/cto000130. PubMed PMID: 28025603; PubMed Central PMCID: PMC5169076.
30. Forner D, Rigby MH, Corsten M, Trites JR, Pyne J, Taylor SM. Oncological and functional outcomes after repeat transoral laser microsurgery for the treatment of recurrent early glottic cancer. *J Laryngol Otol.* 2020:1-5. Epub 2020/02/23. doi: 10.1017/S0022215120000407. PubMed PMID: 32079549.
31. Lüscher MS, Pedersen U, Johansen LV. Treatment outcome after laser excision of early glottic squamous cell carcinoma--a literature survey. *Acta Oncol.* 2001;40(7):796-800. Epub 2002/02/28. doi: 10.1080/02841860152703409. PubMed PMID: 11859977.
32. Stachler RJ, Francis DO, Schwartz SR, Damask CC, Digoy GP, Krouse HJ, McCoy SJ, Ouellette DR, Patel RR, Reavis CCW, Smith LJ, Smith M, Strode SW, Woo P, Nnacheta LC. Clinical Practice Guideline: Hoarseness (Dysphonia) (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;158(1_suppl):S1-S42. Epub 2018/03/02. doi: 10.1177/0194599817751030. PubMed PMID: 29494321.
33. Tikka T, Pracy P, Paleri V. Refining the head and neck cancer referral guidelines: a two centre analysis of 4715 referrals. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54(2):141-50. Epub 2016/02/10. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.09.022. PubMed PMID: 26857792.
34. Caffier PP, Schmidt B, Gross M, Karnetzky K, Nawka T, Rotter A, Seipelt M, Sedlmaier B. A

- comparison of white light laryngostroboscopy versus autofluorescence endoscopy in the evaluation of vocal fold pathology. *Laryngoscope*. 2013;123(7):1729-34. Epub 2013/04/24. doi: 10.1002/lary.23931. PubMed PMID: 23609787.
35. Whited CW, Dailey SH. Evaluation of the Dysphonic Patient (in: *Function Preservation in Laryngeal Cancer*). *Otolaryngol Clin North Am*. 2015;48(4):547-64. Epub 2015/06/23. doi: 10.1016/j.otc.2015.04.003. PubMed PMID: 26096136.
 36. Ali SA, Smith JD, Hogikyan ND. The White Lesion, Hyperkeratosis, and Dysplasia. *Otolaryngol Clin North Am*. 2019;52(4):703-12. Epub 2019/05/13. doi: 10.1016/j.otc.2019.03.014. PubMed PMID: 31078307.
 37. Nawka T, Martin A, Caffier PP. [Microlaryngoscopy and phonosurgery]. *HNO*. 2013;61(2):108-16. Epub 2013/01/29. doi: 10.1007/s00106-012-2647-2. PubMed PMID: 23354726.
 38. Strong MS, Jako GJ. Laser surgery in the larynx. Early clinical experience with continuous CO₂ laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1972;81(6):791-8. Epub 1972/12/01. doi: 10.1177/000348947208100606. PubMed PMID: 4636137.
 39. Steiner W. Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol*. 1993;14(2):116-21. Epub 1993/03/01. doi: 10.1016/0196-0709(93)90050-h. PubMed PMID: 8484476.
 40. Harris AT, Tanyi A, Hart RD, Trites J, Rigby MH, Lancaster J, Nicolaidis A, Taylor SM. Transoral laser surgery for laryngeal carcinoma: has Steiner achieved a genuine paradigm shift in oncological surgery? *Ann R Coll Surg Engl*. 2018;100(1):2-5. Epub 2017/10/20. doi: 10.1308/rcsann.2017.0190. PubMed PMID: 29046085; PubMed Central PMCID: PMC5849204.
 41. Sjögren EV. Transoral Laser Microsurgery in Early Glottic Lesions. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2017;5(1):56-68. Epub 2017/04/04. doi: 10.1007/s40136-017-0148-2. PubMed PMID: 28367361; PubMed Central PMCID: PMC5357474.
 42. Canis M, Ihler F, Martin A, Matthias C, Steiner W. Transoral laser microsurgery for T1a glottic cancer: review of 404 cases. *Head Neck*. 2015;37(6):889-95. Epub 2014/03/14. doi: 10.1002/hed.23688. PubMed PMID: 24623709.
 43. Hartl DM, Laoufi S, Brasnu DF. Voice Outcomes of Transoral Laser Microsurgery of the Larynx. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015;48(4):627-37. Epub 2015/06/23. doi: 10.1016/j.otc.2015.04.008. PubMed PMID: 26096137.
 44. Mau T, Palaparathi A, Riede T, Titze IR. Effect of resection depth of early glottic cancer on vocal outcome: an optimized finite element simulation. *Laryngoscope*. 2015;125(8):1892-9. Epub 2015/05/27. doi: 10.1002/lary.25267. PubMed PMID: 26010240; PubMed Central PMCID: PMC4512909.
 45. Peeters AJ, van Gogh CD, Goor KM, Verdonck-de Leeuw IM, Langendijk JA, Mahieu HF. Health status and voice outcome after treatment for T1a glottic carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004;261(10):534-40. Epub 2004/01/10. doi: 10.1007/s00405-003-0697-5. PubMed PMID: 14714128.
 46. Hamzany Y, Crevier-Buchman L, Lechien JR, Bachar G, Brasnu D, Hans S. Multidimensional Voice Quality Evaluation After Transoral CO₂ Laser Cordectomy: A Prospective Study. *Ear Nose Throat J*. 2021;100(1_suppl):27S-32S. PubMed PMID: Medline:32067482.
 47. Lester SE, Rigby MH, MacLean M, Taylor SM. 'How does that sound?': objective and subjective voice outcomes following CO₂ laser resection for early glottic cancer. *J Laryngol Otol*. 2011;125(12):1251-5. Epub 2011/10/25. doi: 10.1017/S0022215111002490. PubMed PMID: 22018209.
 48. Remacle M, Van Haverbeke C, Eckel H, Bradley P, Chevalier D, Djukic V, de Vicentis M, Friedrich G, Olofsson J, Peretti G, Quer M, Werner J. Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264(5):499-504. Epub 2007/03/23. doi: 10.1007/s00405-007-0279-z. PubMed PMID: 17377801.
 49. Dejonckere PH, Bradley P, Clemente P, Cornut G, Crevier-Buchman L, Friedrich G, Van De Heyning P, Remacle M, Woisard V; Committee on Phoniatics of the European Laryngological Society (ELS). A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for investigating the efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques. Guideline elaborated by the Committee on Phoniatics of the European Laryngological Society (ELS). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001;258(2):77-82. Epub 2001/04/20. doi: 10.1007/s004050000299.

- PubMed PMID: 11307610.
50. Caffier PP, Möller A, Forbes E, Müller C, Freymann ML, Nawka T. The Vocal Extent Measure: Development of a Novel Parameter in Voice Diagnostics and Initial Clinical Experience. *Biomed Res Int.* 2018;2018:3836714. Epub 2018/04/25. doi: 10.1155/2018/3836714. PubMed PMID: 29686998; PubMed Central PMCID: PMC5857339.
 51. Nawka T, Verdonck-de Leeuw IM, De Bodt M, Guimaraes I, Holmberg EB, Rosen CA, Schindler A, Woisard V, Whurr R, Konerding U. Item reduction of the voice handicap index based on the original version and on European translations. *Folia Phoniatr Logop.* 2009;61(1):37-48. Epub 2009/02/11. doi: 10.1159/000200767. PubMed PMID: 19204392.
 52. Ptok M, Schwemmler C, Iven C, Jessen M, Nawka T. [On the auditory evaluation of voice quality]. *HNO.* 2006;54(10):793-802. Epub 2005/09/01. doi: 10.1007/s00106-005-1310-6. PubMed PMID: 16132879.
 53. Zeitels SM, Hillman RE, Desloge R, Mauri M, Doyle PB. Phonomicrosurgery in singers and performing artists: treatment outcomes, management theories, and future directions. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2002;190:21-40. Epub 2002/12/25. doi: 10.1177/0003489402111s1203. PubMed PMID: 12498380.
 54. Jacobson BH, Johnson A, Grywalski C, Silbergleit A, Jacobson G, Benninger MS, Newman CW. The Voice Handicap Index (VHI). *American Journal of Speech-Language Pathology.* 1997;6(3):66-70. doi: 10.1044/1058-0360.0603.66.
 55. Salmen T, Ermakova T, Möller A, Seipelt M, Weikert S, Rummich J, Gross M, Nawka T, Caffier PP. The Value of Vocal Extent Measure (VEM) Assessing Phonomicrosurgical Outcomes in Vocal Fold Polyps. *J Voice.* 2017;31(1):114 e7- e15. Epub 2016/04/27. doi: 10.1016/j.jvoice.2016.03.016. PubMed PMID: 27112100.
 56. Salmen T, Ermakova T, Schindler A, Ko SR, Göktas Ö, Gross M, Nawka T, Caffier PP. Efficacy of microsurgery in Reinke's oedema evaluated by traditional voice assessment integrated with the Vocal Extent Measure (VEM). *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2018;38(3):194-203. Epub 2018/07/10. doi: 10.14639/0392-100x-1544. PubMed PMID: 29984795; PubMed Central PMCID: PMC6036954.
 57. Bohr C, Döllinger M, Kniesburges S, Traxdorf M. [3D visualization and analysis of vocal fold dynamics]. *HNO.* 2016;64(4):254-61. Epub 2016/02/05. doi: 10.1007/s00106-016-0122-1. PubMed PMID: 26842549.
 58. Reilly BK, Holliday MA, Rock AN, Kang X, Shekhar R, Preciado DA. Three-dimensional direct laryngoscopy and bronchoscopy: enhanced visualization of the airway. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139(4):367-70. Epub 2013/04/20. doi: 10.1001/jamaoto.2013.156. PubMed PMID: 23599072.
 59. Kawaida M, Fukuda H, Kohno N. New visualization technique with a three-dimensional video-assisted stereoendoscopic system: application of the BVHIS display method during endolaryngeal surgery. *J Voice.* 2002;16(1):105-16. Epub 2002/05/11. doi: 10.1016/s0892-1997(02)00079-6. PubMed PMID: 12002877.
 60. Chan JYW, Wei WI. Three-dimensional endoscopy for endoscopic salvage nasopharyngectomy: Preliminary report of experience. *Laryngoscope.* 2018;128(6):1386-91. Epub 2017/11/09. doi: 10.1002/lary.26993. PubMed PMID: 29114939.
 61. Fuminari K, Hideki A, Manabu O, Mitsunori M. Extended endoscopic endonasal surgery using three-dimensional endoscopy in the intra-operative MRI suite for supra-diaphragmatic ectopic pituitary adenoma. *Turk Neurosurg.* 2015;25(3):503-7. Epub 2015/06/04. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.11212-14.1. PubMed PMID: 26037197.
 62. Schwab K, Smith R, Brown V, Whyte M, Jourdan I. Evolution of stereoscopic imaging in surgery and recent advances. *World J Gastrointest Endosc.* 2017;9(8):368-77. Epub 2017/09/07. doi: 10.4253/wjge.v9.i8.368. PubMed PMID: 28874957; PubMed Central PMCID: PMC5565502.
 63. Van Gompel JJ, Tabor MH, Youssef AS, Lau T, Carlson AP, van Loveren HR, Agazzi S. Field of view comparison between two-dimensional and three-dimensional endoscopy. *Laryngoscope.* 2014;124(2):387-90. Epub 2013/05/29. doi: 10.1002/lary.24222. PubMed PMID: 23712924.
 64. Woo P, Isseroff TF, Parasher A, Richards A, Sivak M. Laryngeal Electromyographic findings in patients with vocal fold motion asymmetry. *Laryngoscope.* 2016;126(8):E273-7. Epub 2016/06/05. doi: 10.1002/lary.26059. PubMed PMID: 27261168.

65. Stager SV. Vocal fold paresis: etiology, clinical diagnosis and clinical management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;22(6):444-9. Epub 2014/09/26. doi: 10.1097/MOO.000000000000112. PubMed PMID: 25254404.
66. Eysholdt U, Rosanowski F, Hoppe U. Vocal fold vibration irregularities caused by different types of laryngeal asymmetry. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2003;260(8):412-7. Epub 2003/04/12. doi: 10.1007/s00405-003-0606-y. PubMed PMID: 12690514.
67. Bonilha HS, Desjardins M, Garand KL, Martin-Harris B. Parameters and Scales Used to Assess and Report Findings From Stroboscopy: A Systematic Review. *J Voice.* 2018;32(6):734-55. Epub 2017/11/07. doi: 10.1016/j.jvoice.2017.09.018. PubMed PMID: 29103609; PubMed Central PMCID: PMC6908980.
68. Birk V, Kniesburges S, Semmler M, Berry DA, Bohr C, Döllinger M, Schützenberger A. Influence of glottal closure on the phonatory process in ex vivo porcine larynges. *J Acoust Soc Am.* 2017;142(4):2197. Epub 2017/11/03. doi: 10.1121/1.5007952. PubMed PMID: 29092569; PubMed Central PMCID: PMC6909995.
69. DeJonckere PH, Lebacqz J, Titze IR. Dynamics of the Driving Force During the Normal Vocal Fold Vibration Cycle. *J Voice.* 2017;31(6):649-61. Epub 2017/05/13. doi: 10.1016/j.jvoice.2017.03.001. PubMed PMID: 28495329; PubMed Central PMCID: PMC6908980.
70. Ledda GP, Puxeddu R. Carbon dioxide laser microsurgery for early glottic carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(6):911-5. Epub 2006/05/30. doi: 10.1016/j.otohns.2005.10.049. PubMed PMID: 16730529.
71. Batra A, Goyal A, Goyal M, Goel S. Oncological Outcomes Following Transoral CO2 Laser Microsurgery for T1 Glottic Cancer. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71(Suppl 1):542-7. Epub 2019/11/20. doi: 10.1007/s12070-018-1394-4. PubMed PMID: 31742018; PubMed Central PMCID: PMC6848340.
72. Kennedy JT, Paddle PM, Cook BJ, Chapman P, Iseli TA. Voice outcomes following transoral laser microsurgery for early glottic squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol.* 2007;121(12):1184-8. Epub 2007/04/21. doi: 10.1017/S0022215107007554. PubMed PMID: 17445355.
73. Bajaj Y, Uppal S, Sharma RK, Grace AR, Howard DM, Nicolaidis AR, Coatesworth AP. Evaluation of voice and quality of life after transoral endoscopic laser resection of early glottic carcinoma. *J Laryngol Otol.* 2011;125(7):706-13. Epub 2011/04/13. doi: 10.1017/S002221511100065X. PubMed PMID: 21481298.
74. Laoufi S, Mirghani H, Janot F, Hartl DM. Voice quality after treatment of T1a glottic cancer. *Laryngoscope.* 2014;124(6):1398-401. Epub 2013/10/12. doi: 10.1002/lary.24445. PubMed PMID: 24115183.
75. Fink DS, Sibley H, Kunduk M, Schexnaildre M, Kakade A, Sutton C, McWhorter AJ. Subjective and objective voice outcomes after transoral laser microsurgery for early glottic cancer. *Laryngoscope.* 2016;126(2):405-7. Epub 2015/11/26. doi: 10.1002/lary.25442. PubMed PMID: 26597360.
76. Lee HS, Kim JS, Kim SW, Noh WJ, Kim YJ, Oh D, Hong JC, Lee KD. Voice outcome according to surgical extent of transoral laser microsurgery for T1 glottic carcinoma. *Laryngoscope.* 2016;126(9):2051-6. Epub 2016/03/05. doi: 10.1002/lary.25789. PubMed PMID: 26934846.
77. Chu PY, Hsu YB, Lee TL, Fu S, Wang LM, Kao YC. Longitudinal analysis of voice quality in patients with early glottic cancer after transoral laser microsurgery. *Head & neck.* 2012;34(9):1294-8. PubMed PMID: Medline:22084017.
78. Burns JA, Har-El G, Shapshay S, Maune S, Zeitels SM. Endoscopic laser resection of laryngeal cancer: is it oncologically safe? Position statement from the American Broncho-Esophagological Association. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology.* 2009;118(6):399-404. PubMed PMID: Medline:19663370.
79. Aluffi Valletti P, Taranto F, Chiesa A, Pia F, Valente G. Impact of resection margin status on oncological outcomes after CO2 laser cordectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2018;38(1):24-30. PubMed PMID: Medline:29756609.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Wen Song, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Stimmverbesserung durch Phonochirurgie bei organischen Kehlkopferkrankungen unter Berücksichtigung subjektiver und objektiver Parameter“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Wen Song hatte folgenden Anteil an den eingereichten Publikationen:

Publikation 1: Caffier PP, Salmen T, Ermakova T, Forbes E, Ko SR, **Song W**, Gross M, Nawka T. Phonomicrosurgery in Vocal Fold Nodules: Quantification of Outcomes in Professional and Non-Professional Voice Users. *Med Probl Perform Art* 2017; 32(4):187-194. doi: 10.21091/mppa.2017.4035.

Beitrag im Einzelnen: Durchführung von Literaturrecherchen, Patientenrekrutierung und -betreuung im Studienverlauf, Beteiligung an der Durchführung der Untersuchungen, Mitwirkung bei der statistischen Auswertung der Primärdaten, Mitarbeit bei der Erstellung des Manuskripts, Erstellung der Abbildungen 1 und 2.

Publikation 2: Caffier PP, Nawka T, Ibrahim Nasr A, Thomas B, Müller H, Ko S-R, **Song W**, Gross M, Weikert S. Development of three-dimensional laryngostroboscopy for office-based laryngeal diagnostics and phonosurgical therapy. *Laryngoscope* 2018; 128(12):2823-2831. doi: 10.1002/lary.27260.

Beitrag im Einzelnen: Durchführung von Literaturrecherchen, Mitarbeit bei der Entwicklung des 3D-Laryngostroboskopie-Prototyps, Patientenrekrutierung und -betreuung im Studienverlauf, Mitarbeit bei der Datenakquisition, Mitwirkung bei der Verfassung des Manuskripts, Erstellung der Abbildung 1.

Publikation 3: **Song W**, Caffier F, Nawka T, Ermakova T, Martin A, Mürbe D, Caffier PP. T1a Glottic Cancer: Advances in Vocal Outcome Assessment after Transoral CO₂-Laser Microsurgery Using the VEM. *J Clin Med* 2021; 10(6):1250. doi: 10.3390/jcm10061250.

Beitrag im Einzelnen: Durchführung von Literaturrecherchen, Patientenrekrutierung und -betreuung im Studienverlauf, Beteiligung an der Durchführung der Untersuchungen, Maßgebliche Beteiligung an der Datensammlung, Mitarbeit bei der statistischen Auswertung der Primärdaten, Hauptanteil (neben Caffier PP) bei der Verfassung des Manuskripts und den Überarbeitungen im Rahmen des Einreichprozesses, Erstellung der Tabellen 1,2 und 3.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Publikation 1

Caffier PP, Salmen T, Ermakova T, Forbes E, Ko SR, **Song W**, Gross M, Nawka T.

Phonemicsurgery in Vocal Fold Nodules: Quantification of Outcomes in Professional and Non-Professional Voice Users.

Med Probl Perform Art 2017; 32(4):187-194. doi: 10.21091/mppa.2017.4035.

<https://doi.org/10.21091/mppa.2017.4035>

Publikation 2

Caffier P, Nawka T, Ibrahim Nasr A, Thomas B, Müller H, Ko SR, **Song W**, Gross M, Weikert S.
Development of three-dimensional laryngostroboscopy for office-based laryngeal diagnostics
and phonosurgical therapy.

Laryngoscope 2018; 128(12):2823-2831. doi: 10.1002/lary.27260.

<https://doi.org/10.1002/lary.27260>

Publikation 3

Song W, Caffier F, Nawka T, Ermakova T, Martin A, Mürbe D, Caffier PP.

T1a Glottic Cancer: Advances in Vocal Outcome Assessment after Transoral CO₂-Laser Microsurgery Using the VEM.

J Clin Med 2021; 10(6):1250. doi: 10.3390/jcm10061250.

<https://doi.org/10.3390/jcm10061250>

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Song W, Caffier F, Nawka T, Ermakova T, Martin A, Mürbe D, Caffier PP.

T1a Glottic Cancer: Advances in Vocal Outcome Assessment after Transoral CO₂-Laser Microsurgery Using the VEM.

J Clin Med 2021; 10(6):1250. doi: 10.3390/jcm10061250.

Caffier P, Nawka T, Ibrahim Nasr A, Thomas B, Müller H, Ko SR, **Song W**, Gross M, Weikert S. Development of three-dimensional laryngostroboscopy for office-based laryngeal diagnostics and phonosurgical therapy.

Laryngoscope 2018; 128(12):2823-2831. doi: 10.1002/lary.27260.

Caffier PP, Salmen T, Ermakova T, Forbes E, Ko SR, **Song W**, Gross M, Nawka T.

Phon microsurgery in Vocal Fold Nodules: Quantification of Outcomes in Professional and Non-Professional Voice Users.

Med Probl Perform Art 2017; 32(4):187-194. doi: 10.21091/mppa.2017.4035.

Danksagung

Vor allem möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Philipp Caffier, Oberarzt der Klinik für Audiologie und Phoniatrie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die ausgezeichnete Betreuung bedanken. Er hat mich während meiner wissenschaftlichen Arbeit und der Erstellung dieser Dissertation über die Jahre unermüdlich begleitet - vor allem zuletzt unter erschwerten Bedingungen durch die Einschränkungen während der Corona-Pandemie - , mich stets motiviert und tatkräftig unterstützt.

Danken möchte ich auch dem ganzen Team der Phoniatrie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin für die großartige Zeit, insbesondere Prof. Dr. med. Tadeus Nawka, der mich nachhaltig für die Stimmmedizin begeistern konnte.

Auch dem ehemaligen Direktor der Klinik für Audiologie und Phoniatrie, dem mittlerweile leider verstorbenen Prof. Dr. med. Manfred Gross, gebührt Dank, da er es war, der mir mit Nachdruck die Promotion ans Herz gelegt hat.

Und nicht zuletzt ist da die Familie, der ich zu Dank verpflichtet bin: Meinen Eltern und meinem Lebensgefährten für die Geduld, Zuwendung und Unterstützung.