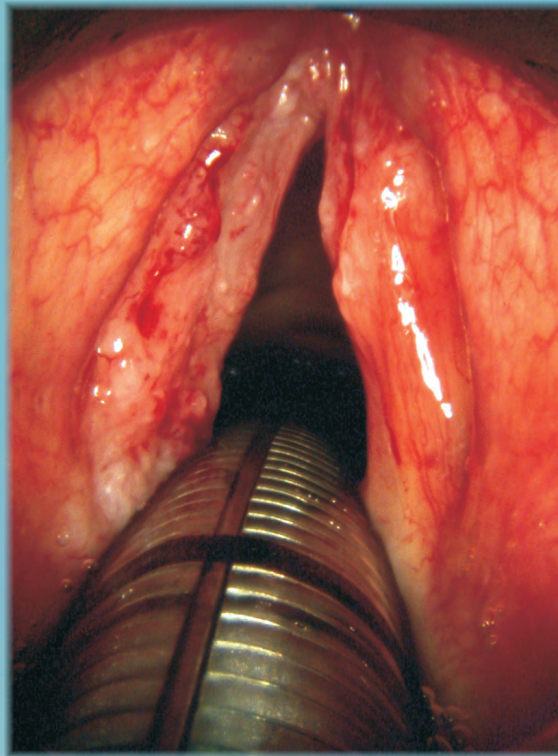


INDIVIDUALISIERTE PRIMÄRE CHIRURGIE VON STIMMLIPPENKARZINOMEN MIT ORGANERHALT

Onkologische und funktionelle
Resultate, Lebensqualität



MARC MENZEBACH

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2006

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2006

© 2006 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



VVB LAUFERSWEILER VERLAG
édition scientifique

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Individualisierte primäre Chirurgie von Stimm lippenkarzinomen mit Organerhalt.

Onkologische und funktionelle Resultate, Lebensqualität.

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereiches Medizin

der Justus - Liebig - Universität Gießen

vorgelegt von

Marc Menzebach

aus Soest

Gießen 2006

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Direktorin Frau Prof. Dr. med. H. K. Glanz

1. Gutachter:

PD Dr. med. C. Arens

2. Gutachter:

PD Dr. med. R. Brosig

Tag der Disputation:

17.07.2006

Gewidmet meinen lieben Eltern und meinem Bruder Axel
in Dankbarkeit für ihre Unterstützung.

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten und nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

1	Zielsetzung der Studie	4
2	Einleitung	6
3	Material und Methoden	9
3.1	Das Patientenkollektiv	9
3.1.1	Onkologie	9
3.1.2	Funktionsanalyse.....	10
3.1.3	Lebensqualitätsstudie/Selbstevaluation.....	10
3.2	Dokumentation	11
3.2.1	Anatomie des Kehlkopfes	12
3.2.2	Verteilung der Tumorlokalisationen bei Kehlkopfkarzinom	13
3.2.2.1	T-Primärtumor.....	13
3.2.2.2	N-Regionäre Lymphknoten.....	14
3.2.2.3	M-Fernmetastasen	15
3.2.2.4	pTNM Klassifikation	15
3.3	Das Therapiekonzept	15
3.3.1	Die präoperative Diagnostik	15
3.3.2	Therapieoptionen.....	16
3.3.3	Die Mikrolaryngoskopische transorale Resektion	17
3.3.3.1	Die transorale mikrolaryngoskopische Dekortikation	18
3.3.3.2	Die transorale mikrolaryngoskopische (partiell) superfizielle Chordektomie	19
3.3.3.3	Die transorale mikrolaryngoskopische partielle Chordektomie	19
3.3.3.4	Die transorale mikrolaryngoskopische Chordektomie	19
3.3.3.5	Die transorale mikrolaryngoskopische erweiterte Chordektomie	20
3.3.4	Die transzervicale vertikale Kehlkopfteilresektion (vkkt)	21
3.3.5	Primäre Strahlentherapie	29
3.3.6	Neck Dissection	29
3.3.7	Pathohistologische Kontrolle und Staging	30
3.3.8	Die onkologische Nachsorge.....	31
3.4	Die Stimme	31
3.4.1	Der Sprechapparat	31
3.4.2	Bedeutung der Stimmstörungen.....	32

3.5	Stimme und Stimmgüteparameter	33
3.5.1	Mehrdimensionalität der Stimme	33
3.6	Stimmdiagnostik	33
3.6.1	Die Phonationsmechanismen.....	34
3.6.2	Subjektive Beurteilung der Stimme durch den Untersucher	34
3.7	Videolaryngostroboskopie	35
3.8	Die Akustischen Parameter	36
3.8.1	Jitter und Shimmer.....	36
3.8.2	Der Mean Waveform-Matching Coefficient	37
3.8.3	Die GNE (glottal to noise excitation ratio).....	37
3.9	Das Göttinger Heiserkeitsdiagramm	38
3.9.1	Das Aufnahmeprotokoll des Göttinger Heiserkeitsdiagramms	40
3.10	Stimmfeldmessung	41
3.10.1	Das Lesestimmfeld	42
3.10.2	Das Zähl- und Rufstimmfeld	42
3.10.3	Das Gesangsstimmfeld	42
3.11	Aerodynamik	44
3.12	Die Selbstevaluation	44
3.13	Untersuchungsablauf	45
3.13.1	Dokumentation der Analysedaten	46
3.14	Hard- und Software	46
3.15	Statistische Analyse	47
4	<i>Onkologische Ergebnisse</i>	48
4.1.1	Altersverteilung und Geschlechterverhältnis.....	48
4.1.2	Organerhaltende Therapie	49
4.2	Rezidivfreiheit bei primär chirurgischer kehlkopferhaltender Therapie von Stimmlippenkarzinomen und Carcinomata in situ	51
4.2.1	Unilaterales Carcinoma in situ (pTis a)	51
4.2.2	Bilaterale Carcinomata in situ (pTis b).....	52
4.2.3	Stimmlippenkarzinome des Stadiums pT1a	52

4.2.4	Stimmlippenkarzinome des Stadiums pT1b.....	53
4.2.5	Stimmlippenkarzinome des Stadiums pT2.....	55
4.2.6	Stimmlippenkarzinome des Stadiums pT3 und pT4	59
4.3	Zweitkarzinome.....	70
4.4	Morbidität.....	70
4.5	Primär chirurgische funktionserhaltende Therapie des Stimmlippenkarzinoms im Wandel.....	71
4.6	Funktionsanalyse.....	72
4.6.1	Videolaryngostroboskopische Ergebnisse	72
4.6.1.1	Der postoperative Phonationsmechanismus	72
4.6.1.2	Glottisinsuffizienz bzw. Insuffizienz der Phonationsebene.....	75
4.6.1.3	Das Normalsprecherkollektiv	75
4.6.2	Die Akustischen Parameter	77
4.6.2.1	Der Einfluß des postoperativen Phonationsmechanismus auf die Rauschkomponente und die Irregularitätskomponente	77
4.6.2.2	Der Einfluß des primären Tumorstadiums auf die Irregularitätskomponente und die Rauschkomponente.....	81
4.6.2.3	Der Einfluß der verschiedenen Operationstechniken auf die Irregularitätskomponente und die Rauschkomponente.....	84
4.6.3	Aerodynamik.....	87
4.6.3.1	Der Einfluß des postoperativen Phonationsmechanismus auf den Phonationsquotienten PQ	87
4.6.3.2	Der Einfluß des primären Tumorstadiums auf den Phonationsquotienten PQ.....	88
4.6.3.3	Der Einfluß der verschiedenen Operationstechniken auf den Phonationsquotienten PQ	89
4.6.4	Grundfrequenz F0	90
4.6.5	Stimmintensität	90
4.6.6	Vergleich funktioneller Ergebnisse bei primär chirurgischer Therapie von Stimmlippenkarzinomen des Stadiums T2 N0 mittels transoral mikrolaryngoskopischer Operation (endol) und transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion mit Glottisrekonstruktion (vkkt).....	91
4.6.6.1	Rauschkomponente.....	92

4.6.6.2	Irregularitätskomponente	92
4.6.6.3	Phonationsquotient	93
4.6.6.4	Fläche „Lesestimmfeld“	93
4.6.6.5	Fläche „Zähl – und Rufstimmfeld“	94
4.6.6.6	Fläche „Gesangsstimmfeld“	94
4.6.7	Perzeption	96
4.6.8	Selbstevaluation.....	98
4.7	Tabellenwerk Stimmanalyse.....	100
5	<i>Diskussion</i>.....	102
5.1	Onkologische Daten	102
5.2	Akustische Stimmanalyse.....	114
5.3	Die Stimmfeldmessung (Voice Range Profile)	121
5.4	Aerodynamik.....	123
5.5	Lebensqualität.....	126
6	<i>Zusammenfassung</i>.....	129
6.1	Abstract	130
7	<i>Literaturverzeichnis</i>.....	131
8	<i>Danksagung</i>.....	141
	<i>Tabellarischer Lebenslauf</i>	143
	Abbildungen und Tabellenverzeichnis	145-148

1 ZIELSETZUNG DER STUDIE

Meist gehen Plattenepithel-Karzinomen des Kehlkopfes dysplastische Veränderungen der Schleimhaut voraus. Genetische und umweltbedingte Ursachen sind die auslösenden und fördernden Faktoren, die eine Reihe von Veränderungen in der Kehlkopfschleimhaut auslösen, welche letztlich zu einer malignen Entartung führen können. Die Mehrheit laryngealer Tumoren entstehen im Bereich der Stimmlippenschleimhaut. Das Leitsymptom des Stimmlippenkarzinoms und seiner Vorstufen ist die Stimmstörung. Die veränderte, heisere Stimme wird von den meisten Patienten frühzeitig bemerkt. Da die Behandlung des Larynxkarzinoms und seiner

Vorläuferläsionen großen Einfluß auf wichtige Basisfunktionen des täglichen Lebens wie Kommunikation, Atmung und das Schlucken ausübt, sind das frühzeitige Erkennen sowie eine individualisierte Therapie der Läsionen zum Erhalt dieser Basisfunktionen von größter Bedeutung für den Patienten.

In der Klinik für Hals– Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen wurden im Zeitraum vom 1. April 1990 bis 31. März 2001 572 Patienten an einem neu aufgetretenen Kehlkopfkarcinom behandelt. Dabei handelte es sich in 480 Fällen um Carcinomata in situ und Karzinome der Stimmlippenregion. Bei 318 dieser Patienten mit Stimmlippenkarzinom wurde eine primär chirurgische kehlkopferhaltende Therapie durchgeführt.

Ziel dieser Arbeit soll sein:

1. Die retrospektive Darstellung der klinisch-onkologischen Daten und onkologischen Therapieergebnisse von Patienten mit primärem Stimmlippenkarzinom und primär chirurgischer, funktionserhaltender Therapie im Zeitraum vom 01.04.1990 bis zum 31.03.2001 in unserer Klinik.
2. Die objektive und subjektive Analyse der postoperativen Stimmfunktion von Patienten nach Stimmlippenkarzinomresektion zumeist mit konventionellen mikrochirurgischen Instrumenten (sogenannten Kaltinstrumenten) in Abhängigkeit vom primären Tumorstadium, der Operationstechnik und dem postoperativen Phonationsmechanismus. Erfasst werden akustische Parameter („Göttinger Heiserkeitsdiagramm“), aerodynamische Parameter sowie die Stimmdynamik und der Stimmfrequenzumfang der Stimmsignale („Voice range profile“).
3. Die Analyse der postoperativen Lebensqualität von Patienten nach funktionserhaltender, primär chirurgischer Resektion von Stimmlippenkarzinomen mit Hilfe standardisierter Fragebögen (EORTC QLQ – C30 und QLQ H&N – 35) sowie offener Fragen.

2 EINLEITUNG

Maligne Neoplasien stellen nach den Kreislauferkrankungen in Deutschland die zweithäufigste Todesursache dar¹³⁰. Auch heutzutage stirbt jeder Vierte in Deutschland an Krebs und jeder Dritte an den Folgen einer Herz-Kreislauferkrankung¹¹.

Plattenepithelkarzinome der Schleimhäute des oberen Aerodigestivtrakts stehen mit einer weltweiten Inzidenz von über 500.000 Fällen pro Jahr an sechster Stelle aller malignen Neubildungen des Menschen¹⁰⁷. In der Bundesrepublik Deutschland treten pro Jahr schätzungsweise 15.000 Neuerkrankungen auf, wovon rund 6.500 zum Tod des betroffenen Patienten führen¹¹. Damit machen die Plattenepithelkarzinome des oberen Aerodigestivtraktes 3,6 % aller malignen Tumorerkrankungen und 2,2 % aller Krebstodesfälle aus. Ätiologisch wird ein multifaktorielles Geschehen angenommen, wobei exogene Faktoren eine wichtige Rolle spielen. Als Hauptrisikofaktoren konnten in mehreren epidemiologischen Studien Zigaretten- und Alkoholkonsum identifiziert werden^{24;28;90;91}. Daneben sind eine mangelnde Mundhygiene⁹⁸, berufliche Expositionen⁹¹ sowie – besonders auf dem asiatischen Kontinent – der Genuß von Kautabak und Betelnuß ebenfalls relevant¹⁴².

Das Larynxkarzinom ist in Europa das häufigste Karzinom des oberen Aerodigestivtraktes⁹¹. In der ehemaligen DDR lag die Neuerkrankungsrate bei 548 Fällen pro Jahr. Das sind etwa 1 % der Neuerkrankungsrate aller malignen Tumoren im gleichen Zeitraum⁷⁹. Diese Angaben blieben bis 1989 nach Angaben des Robert-Koch-Instituts Berlin weitgehend unverändert. Die Inzidenz von Larynxkarzinomen wird in einer neueren finnischen Studie mit 4,4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner/Jahr angegeben¹¹⁰. Die Arbeitsgemeinschaft Chirurgische Onkologie (ACO) gibt die Inzidenz des Larynxkarzinoms für Österreich mit 30 – 40 % aller Neoplasien im Kopf-Halsbereich an⁶⁸.

Vor allem in der Altersklasse der 60- bis 70- jährigen tritt das Larynxkarzinom gehäuft auf, bei jüngeren Patienten ist es relativ selten. In einzelnen Fällen wurden Larynxkarzinome allerdings auch bei Kindern jünger als 10 Jahre beobachtet⁷⁹. Parallel zu dem seit Kriegsende zunehmenden Zigaretten- und Alkoholkonsum war für Männer in beiden Teilen Deutschlands ein stetiger Anstieg der Sterblichkeit durch

Larynxkarzinome zu beobachten, der bis zu Beginn der 90er Jahre anhielt. Die Mortalitätsraten für Frauen sind um den Faktor 10 geringer.

Die Bedeutung der Stimme und ihrer uneingeschränkten Funktion im sozialen und beruflichen Alltag ist sehr groß. Eine eingeschränkte Stimmfunktion kann zur sozialen Isolation führen, wenn eine adäquate Kommunikation im Alltag, in Gesellschaft oder bei Alltagstätigkeiten, wie z. B. dem Telefonieren nicht mehr möglich ist. Gerade in der heutigen, sogenannten Kommunikationsgesellschaft, kann die Funktion und Qualität der Stimme nicht hoch genug bewertet werden. Ein Großteil der Arbeitnehmer ist bei der Ausübung ihres Berufes auf eine gute Stimmfunktion unmittelbar oder zumindest teilweise angewiesen. Berufsbilder wie z. B. das des Lehrers, Anwaltes, Verkäufers oder Bankangestellten (und viele andere auch) sind ohne eine ausreichende Funktion der Stimme nicht oder nur in stark eingeschränktem Maße ausführbar.

Muss bei einem Patienten eine chirurgische Resektion oder die Strahlenbehandlung eines Stimmlippenkarzinomes erfolgen, so ist das vorrangigste Ziel die vollständige Entfernung des Tumors, das heißt das Überleben der Krebserkrankung. Aspekte wie die postoperative Stimmqualität haben einen nachgeordneten Charakter.

Die Folge dieser Therapie, gleich ob primär chirurgisch oder radiotherapeutisch, ist in der Regel eine mehr oder weniger ausgeprägte Beeinträchtigung der Stimme. Wie stark diese Stimmqualitätsverschlechterung im Vergleich zu stimmgesunden Menschen ist, und welchen Einfluß eine primär chirurgische Resektion von Stimmlippenkarzinomen mit mikrochirurgischen konventionellen Instrumenten (sogenannten Kaltinstrumenten) auf die Funktion des Kehlkopfes hat, soll an einem großen Patientenkollektiv (n=110) in Form einer Querschnittsstudie objektiv analysiert werden.

Analysiert werden soll der Einfluß verschiedener, funktionserhaltender transoraler und transzervikaler Operationstechniken auf die primären (Aspirationsschutz und Sphinkterfunktion-Atemventil) und sekundären Kehlkopffunktionen (Stimmbildung) unter besonderer Berücksichtigung der Stimmfunktion. Der Untersuchungsablauf orientiert sich an den Richtlinien der Europäischen Laryngologischen Gesellschaft (ELS)³⁸.

Die Analyse der postoperativen laryngealen Funktionen, vor allem der Stimmfunktion, nach primär chirurgisch funktionserhaltenden Tumorexstirpationen mit konventionellen Instrumenten wurde in der Literatur bisher nur in wenigen Arbeiten mit zumeist sehr geringen Patientenzahlen thematisiert^{14;52;58;63;72;85}. Viel mehr als auf die funktionellen Resultate wurde bisher das Hauptaugenmerk fast ausschließlich auf die onkologischen Ergebnisse gelegt. Eine objektive, computergestützte und verlässliche Stimmanalyse wurde erst in den letzten Jahren durch die Entwicklung besser geeigneter Analysesysteme möglich. Deshalb scheint es notwendig, diese funktionellen Ergebnisse einer großen Anzahl von Patienten darzustellen und kritisch zu analysieren¹⁰⁶. Dennoch ist auch mit dem heutigen Stand der Technik die exakte Analyse der menschlichen Stimme aufgrund ihrer Mehrdimensionalität (Tonumfang, Lautstärke, Melodik, etc.) sehr schwierig und kann die Komplexität der menschlichen Stimme nicht vollkommen wiedergeben. Generationen von Phoniatern haben verschiedenste objektive Stimmanalysesysteme entwickelt und benutzt, dennoch bleibt der persönliche Eindruck der wiederhergestellten Stimme auf den Patienten und den Behandler das wichtigste Beurteilungskriterium.

Die Einbeziehung der Lebensqualität in die Therapieplanung einer Krebstherapie hat in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Vor jeder onkologischen Therapie müssen mit dem Patienten die möglichen posttherapeutischen Folgen der Therapie eingehend erläutert und mögliche Therapiealternativen exakt dargestellt werden. Nur so kann eine möglicherweise inadäquate Erwartungshaltung des Patienten an die posttherapeutische Situation verhindert werden. Dabei muß ein Hauptaugenmerk auf der sozialen und beruflichen sowie der physischen und psychischen Situation des Patienten liegen. Veränderungen der Belastbarkeit der Stimme im alltäglichen Leben haben großen Einfluß auf die posttherapeutische Lebensqualität der Patienten. Nicht selten divergieren dabei die objektiv ermittelte Stimmgüte des Patienten durch den Untersucher zum einen und das persönliche Empfinden und Bewerten der Lebensqualität des Patienten selbst. Dabei spielen unter anderem der soziale, kulturelle und religiöse Hintergrund des Patienten eine wesentliche Rollen und prägen das individuelle Empfinden⁸⁴.

Zur Einschränkung der Lebensqualität nach chirurgischen Eingriffen, aber auch nach einer Strahlentherapie im Bereich der Stimmlippen und des gesamten Kehlkopfes,

können neben den Stimmstörungen auch das Tragen einer Trachealkanüle oder andere Symptome, wie z. B. anhaltende Schmerzen, Mißempfindungen, Schluckbeschwerden, führen. Um den Einfluß der Tumorerkrankung und die Folgen der Primärtherapie auf die Lebensqualität des Patienten besser verstehen zu können, soll mittels eines standardisierten Fragebogens sowie offener Fragen eine Analyse der Lebensqualität dieses Patientenkollektivs erfolgen. Die Ergebnisse sollen im Diskussionsteil analysiert und mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen werden.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Das Patientenkollektiv

3.1.1 Onkologie

In diese Studie wurden die Daten von Patienten aufgenommen, die im Zeitraum vom 01.04.1990 bis 31.03.2001 in der Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Justus-Liebig-Universität in Gießen primär an einem Kehlkopfkarcinom behandelt wurden. Ermittelt wurden diese Patienten mit Hilfe von Informationen aus dem zentralen Tumorregister des Universitätsklinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen. In diesem zentralen Register werden systematisch alle relevante Patientendaten bezüglich Tumorklassifikation, Behandlung und Behandlungsverlauf, Daten der Tumornachsorgeuntersuchungen und eventuelle Sterbedaten erfaßt, und in regelmäßigen Abständen aktualisiert. Dabei stammen die Daten bezüglich des poststationären Krankheitsverlaufes entweder aus den regelmäßigen Untersuchungen in der Tumornachsorge unserer Klinik oder werden von den behandelnden niedergelassenen Fachärzten gemeldet.

Ausgeschlossen von dieser Studie wurden Patienten, deren Krankheitsverlauf aus verschiedensten Gründen nicht ausreichend dokumentiert wurde (n=4).

Als Schlußtag des Beobachtungszeitraumes dieser Studie wurde der 31.03.2003 gewählt. Das heißt, daß alle Patienten mindestens 2 Jahre und maximal 12 Jahre beobachtet wurden. Der Mindestbeobachtungszeitraum von 2 Jahren wurde gewählt, da

innerhalb dieses Zeitraumes die meisten Tumorrezidive manifest werden.

3.1.2 Funktionsanalyse

Im Rahmen der regelmäßigen ambulanten Tumornachsorge in unserer Klinik wurde an 110 zufällig ausgewählten Patienten des oben genannten Patientenkollektives eine Funktionsanalyse des Kehlkopfes durchgeführt. Die objektive Stimmanalyse dieser Patienten erfolgt nach den Richtlinien der Europäischen Laryngologischen Gesellschaft (ELS)³⁸ von 1998. Bei diesen Patienten lag die operative Tumoresektion mindestens 6 Monate zurück, längstens jedoch 111 Monate. Das Patientenkollektiv setzt sich aus 108 Männern und 2 Frauen zusammen, das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 62 Jahren. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die an anderen Kliniken im Bereich des Kehlkopfes voroperiert worden sind, prä- oder postoperativ im Bereich des Kehlkopfes bestrahlt worden sind, oder unter anderen z. B. funktionell bedingten Stimmpathologien litten.

105 der 110 untersuchten Patienten wurden nur einmal an einem Carcinoma in situ oder einem Stimmlippenkarzinom operiert. 4 Patienten wurden wegen rezidivierender Carcinomata in situ der Stimmlippen mehrfach dekortiziert (2 Patienten zweimalige Redekortikation, 2 Patienten dreimalige Redekortikation), ein Patient entwickelte Zysten im Bereich des transponierten Taschenfaltenlappens (nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion eines Stimmlippenkarzinoms des Stadiums pT2 N0), welche abgetragen wurden.

Diese Patienten wurden absichtlich nicht von dieser Studie ausgeschlossen, da es sich um typische Befunde handelte und diese Eingriffe die funktionellen Ergebnisse unwesentlich beeinflussten.

3.1.3 Lebensqualitätsstudie/Selbstevaluation

Alle Patienten die im Rahmen dieser Studie eine Stimmanalyse erhielten (n=110), wurden gebeten, Fragebögen zur Lebensqualität auszufüllen. Bei diesen Fragebögen handelt es sich um den (EORTC) QLQ-C30 Fragebogen sowie das speziell für Kopf-

Hals- Erkrankungen entworfene Fragenmodul EORTC H&N-35 und offene Fragen^{19;20;36}. Die Fragebögen wurden direkt im Anschluß an die Stimmanalyse von den Patienten ausgefüllt (siehe auch Kapitel 3.12).

Die Operation der Patienten lag mindestens 6 Monate, längstens jedoch 111 Monate zurück.

3.2 Dokumentation

Die erforderlichen onkologischen Daten zur Erhebung dieser Studie basieren auf den Daten des zentralen Tumorregisters des Universitätsklinikums der Justus Liebig Universität in Gießen und den jeweiligen Patientenakten. Die Daten wurden anhand eines einheitlichen Erhebungsschemas erfaßt und auf folgende Kriterien ausgewertet:

- Alter
- Geschlecht
- pTNM Klassifikation des Tumors
- Lokalisation des Tumors
- Diagnosedatum
- Datum des Therapiebeginns
- Art der Therapie
- Therapiebedingte Morbidität und Komplikationen
- Auftreten von lokalen Rezidiven
- Auftreten von regionären Rezidiven
- Auftreten von Fernmetastasen
- Sekundäre Tumorleiden
- Todesdatum
- Todesursache

Um die Daten einer statistischen Auswertung zugänglich zu machen, wurden sie in tabellarischer Form mit Hilfe der Tabellen-Kalkulationssoftware Microsoft Excel Version 4.0 gespeichert und anschließend mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS Version 11.0 ausgewertet.

3.2.1 Anatomie des Kehlkopfes

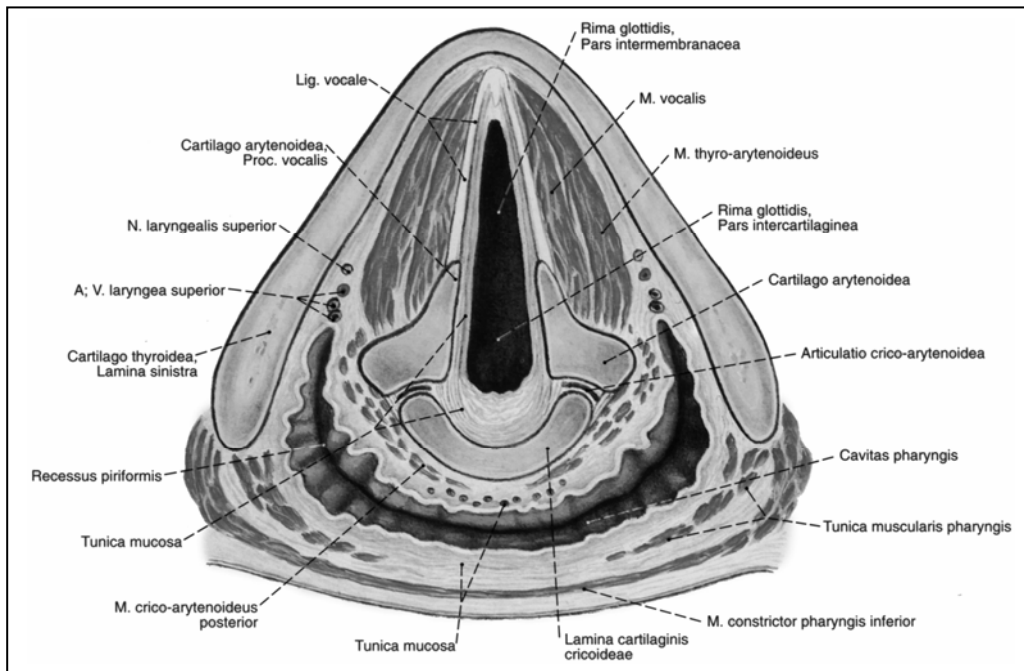


Abbildung I: Schematische Darstellung der Stimmlippenebene (aus Sobotta, "Lehrbuch der Anatomie des Menschen, Band 1", 20. Auflage, U&S Verlag, 1993).

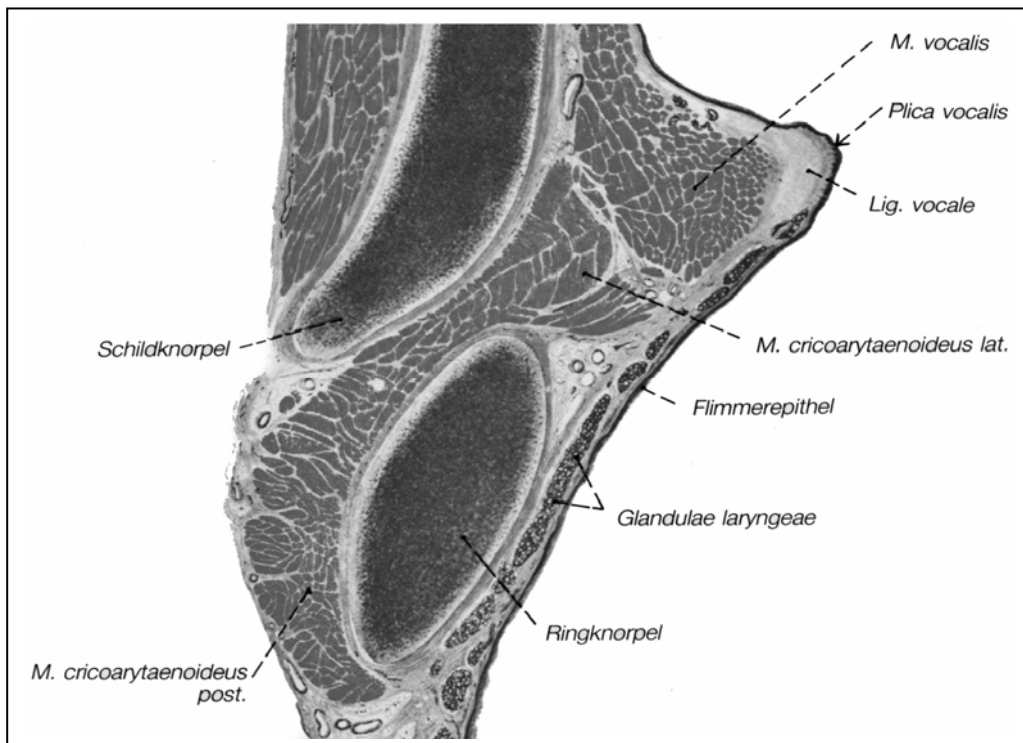


Abbildung II: Schematische histologische Darstellung der Stimmlippenebene im Frontalschnitt (aus Sobotta/Hammersen "Histologie", 3. Auflage, U&S Verlag, 1985).

3.2.2 Verteilung der Tumorlokalisationen bei Kehlkopfkarzinom

Die Klassifikation der Larynx Karzinome hinsichtlich ihrer Lokalisation beruht auf den Konventionen der UICC von 1997¹³⁵. Dabei werden definitionsgemäß folgende Unterbezirke unterschieden:

- supraglottisch (UICC Nomenklatur: C32.0)
- glottisch (UICC Nomenklatur: C32.1)
- subglottisch (UICC Nomenklatur:32.2)

In unserem Patientenkollektiv hatten 119 Patienten ein primär supraglottisches Karzinom und 453 Patienten ein primär glottisches Karzinom. Bei keinem Patienten wurde ein primäres subglottisches Karzinom diagnostiziert, da alle subglottisch ausgebreiteten Karzinome eine eindeutige Beziehung zur Glottisregion aufwiesen.

Von den 453 Patienten (79,3 %) mit glottischem Karzinom hatten 12 Patienten ein transglottisches Karzinom. Auch diese hatten ihren Ursprung in der glottischen Region und wurden den Richtlinien der UICC¹³⁵ folgend zu den glottischen Karzinomen gerechnet.

3.2.2.1 T-Primärtumor

Glottis (C32.0)

- Tis: Carcinoma in situ.
- T0: Kein Anhalt für einen Primärtumor.
- TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden.
- T1: Tumor auf Stimmband (Stimmbänder) begrenzt (kann auch vordere oder hintere Kommissur befallen), mit normaler Beweglichkeit.
- T1a: Tumor auf ein Stimmband begrenzt.
- T1b: Tumorbefall beider Stimmbänder.

- T2: Tumor breitet sich auf Supraglottis und/oder Subglottis aus und/oder Tumor mit eingeschränkter Stimmbandbeweglichkeit.
- T3: Tumor auf den Larynx begrenzt, mit Stimmlippenfixation.
- T4: Tumor infiltriert durch den Schildknorpel und/oder breitet sich auf andere Gewebe ausserhalb des Larynx, z. B. Trachea, Weichteile des Halses, Schilddrüse oder Pharynx aus.
- Tx: Die Minimalerfordernisse zur Beurteilung des Primärtumors sind nicht gegeben.

3.2.2.2 N-Regionäre Lymphknoten

Die Definition der N-Kategorie für alle Kopf- und Halsbezirke außer der Schilddrüse sind:

- Nx: Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
- N0: Keine Regionalen Lymphknotenmetastasen.
- N1: Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung.
- N2: Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung oder in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, oder in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung.
- N2a: Metastase in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung.
- N2b: Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung.
- N2c: Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung.
- N3: Metastase(n) in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung.

3.2.2.3 M-Fernmetastasen

Die Definitionen der M-Kategorie für alle Kopf-Halsregionen sind:

Mx: Fernmetastasen können nicht beurteilt werden.

M0: Keine Fernmetastasen.

M1: Fernmetastasen.

3.2.2.4 pTNM Klassifikation

Die pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien. pN0: Selektive Neck Dissektion und histologische Untersuchung üblicherweise von 6 oder mehr Lymphknoten oder radikale oder modifizierte Neck Dissektion und histologische Untersuchung üblicherweise von 10 oder mehr Lymphknoten.

3.3 Das Therapiekonzept

3.3.1 Die präoperative Diagnostik

Bevor die Therapie eines Kehlkopfkarcinoms geplant werden kann, muß ein genaues Bild von der Größe und der Lokalisation des Primärtumors erhoben werden. Primär erfolgt immer eine indirekte Laryngoskopie mit starren 70° und 90° Laryngoskopen, die durch eine flexible Endoskopie und Inspektion des Naso-, Oro- und Hypopharynx und einer Inspektion der Mundhöhle komplettiert wird. Zur weiteren Beurteilung der Tumorerkrankung ist eine sonographische und palpatorische Untersuchung der Halslymphknoten obligat. Bei großen Primärtumoren oder dem klinischen Verdacht auf Lymphknotenmetastasen erfolgt ergänzend eine Computertomographie und/oder eine Magnetresonanztomographie des Halses. Der Ausschluß von Fernmetastasen in den Oberbauchorganen erfolgt sonographisch, durch eine Röntgenaufnahme oder eine Computertomographie des Thorax werden Lungenmetastasen ausgeschlossen. Abklärung und gegebenenfalls Therapie bestehender anderer Grunderkrankungen vervollständigen die präoperative Diagnostik. Erst nach Abschluß dieser Untersuchungen kann ein Therapiekonzept erarbeitet und mit dem Patienten eingehend erörtert werden. Die eingehende Untersuchung des Endolarynx, des

Naso-, Meso- und Hypopharynx, des Ösophagus sowie der Trachea und der Hauptbronchien zum Ausschluß von Zweitkarzinomen erfolgt in Vollnarkose im Rahmen der sogenannten Panendoskopie. Hierbei werden multiple Probebiopsien zur histologischen Diagnosesicherung entnommen.

3.3.2 Therapieoptionen

Die Art der Therapie eines Stimmlippenkarzinoms hängt von folgenden Faktoren ab:

- Lokalisation und Größe des Tumors im Bereich der Stimmlippen (vorderes, mittleres oder hinteres Drittel der beweglichen Stimmlippenanteile).
- Infiltration des Tumors (oberflächliches Wachstum, Tiefenwachstum, paraglottisches Wachstum mit Stimmbandfixation).
- Tumorwachstum über die vordere Stimmlippenkommissur hinaus und Übergreifen auf die kontralaterale Stimmlippe.
- Ausdehnung des Tumors in den subglottischen oder supraglottischen Raum.
- Infiltration des Sinus Morgagni
- Infiltration des knorpeligen Kehlkopfskelettes, insbesondere Infiltration der knorpeligen Anteile der vorderen Kommissur.
- Infiltration der paralaryngealen Weichteile.
- Histologischer Differenzierungsgrad des Tumors (G1-G3).

Unter Inbetrachtung der oben genannten Kriterien erfolgt entweder eine primär funktions- bzw. organerhaltende Therapie oder die totale Laryngektomie. Zu den funktionserhaltenden Therapieoptionen zählen sowohl chirurgische als auch strahlentherapeutische Techniken sowie die Polychemo-Radiotherapie mit hyperfraktionierter Bestrahlung (Chemotherapeutika: 5-Fluoruracil, Cisplatin).

Die Patienten werden über alle alternativen Therapiemöglichkeiten aufgeklärt und in der gemeinsamen Tumorkonferenz vorgestellt.

Im Folgenden werden die funktionserhaltenden Operationstechniken und ihre Indikationen genauer dargestellt.

3.3.3 Die Mikrolaryngoskopische transorale Resektion

Die Mikrolaryngoskopie (MLS) ist heute ein Standardverfahren für Diagnostik und Therapie benignen und malignen laryngealer Veränderungen.

Die MLS kann sowohl in Allgemeinnarkose mit endotrachealer Intubation oder in sogenannter „Jetventilation“ erfolgen. Die Einstellung der Glottisebene, bzw. des Endolarynx erfolgt mit Hilfe spezieller, in Form und Größe variabler Laryngoskope. In unserem Krankengut erfolgte immer eine Intubationsvollnarkose mit sehr kleinen Endotrachealtuben (Größe 6 -7).

Diese Laryngoskope besitzen einen röhrenförmigen Arbeits- und Sichtkanal sowie in annähernd rechtem Winkel dazu einen Handgriff. Über diesen Handgriff kann die Lage und Position des Laryngoskops im Endolarynx verändert werden. Mittels einer speziellen Stützkonstruktion auf dem Brustkorb des Patienten oder auf einem speziellen Tisch kann das Laryngoskop dann in seiner Position zum Patienten fixiert werden, so daß eine optimale Beurteilung des Endolarynx sowie diagnostische und therapeutische Maßnahmen durch den Arbeitskanal mit Hilfe geeigneter Instrumente erfolgen können (siehe Abbildung III).

In Kombination mit einem stark vergrößernden Operationsmikroskop („Mikrolaryngoskopie“) erhält der Operateur eine gute Übersicht über die endolaryngealen Strukturen⁷⁵.

Wird während der Mikrolaryngoskopie der Verdacht auf das Vorliegen einer umschriebenen präkanzerösen Läsion oder eines kleinen Stimmlippenkarzinoms bestätigt, so kann in gleicher Sitzung eine mikrochirurgische Resektion des gesamten Befundes *en bloc* vorgenommen werden (sogenannte Exzisionsbiopsie). Außerdem werden zur besseren Identifikation der vollständigen Resektion und zur Hilfestellung für den Pathologen seitliche und tiefe Nachresektionen durchgeführt, die topographisch genau zugeordnet werden. Liegt inspektorisch und palpatorisch ein relativ großes Stimmlippenkarzinom vor, welches nach Einschätzung des Operateurs nicht für eine transorale Resektion in Frage kommt, wird nur eine Probenbiopsie entnommen.

Die transoralen mikrochirurgischen Resektionstechniken unterscheiden sich durch die

Ausdehnung der Resektion in die Tiefe der Stimmlippe (d. h. Resektion verschiedener Strukturen der Stimmlippe: Mucosa, Submucosa, Ligamentum vocale etc.) und die Ausdehnung der Resektion über die Stimmlippenlänge.

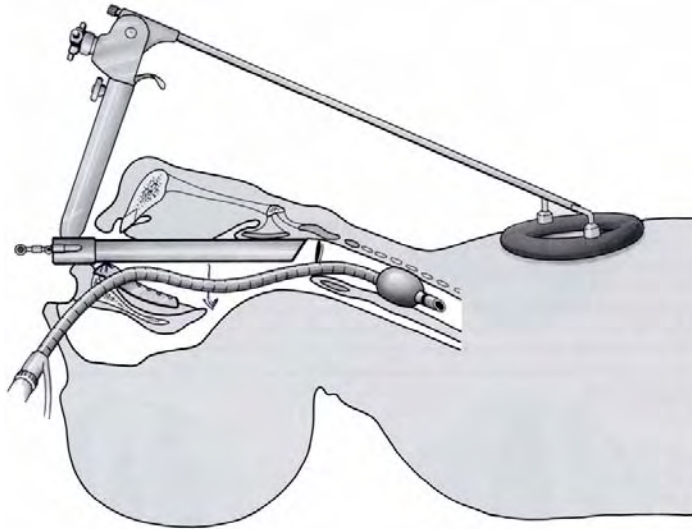


Abbildung III: Schematische Darstellung der Mikrolaryngoskopie nach O. Kleinsasser.

Die transoralen mikrochirurgischen Resektionstechniken bei Kehlkopfkrebsen führen in der Regel zu zuverlässig vorhersagbaren guten bis befriedigenden funktionellen Ergebnissen, erfordern (in der Regel) nur einen einmaligen operativen Eingriff und haben darüber hinaus keine Nebenwirkungen auf den Gesamtorganismus. Voraussetzung für ein gutes postoperatives funktionelles Ergebnis sind vor allem eine V-förmige vordere Stimmlippenkommissur sowie ein gutes kontralaterales Widerlager für die erhaltene Stimmlippe, wodurch eine Glottisinsuffizienz vermieden wird.

3.3.3.1 Die transorale mikrolaryngoskopische Dekortikation

Im Rahmen einer Dekortikation der Stimmlippe wird versucht, ausschließlich die Schleimhaut der Stimmlippe abzupräparieren und den sogenannten Reinke'schen Raum möglichst zu schonen. Anwendung findet diese Technik vor allem bei präkanzerösen Läsionen sowie Carcinomata in situ. Liegt bei einem Carcinoma in situ fokal der

Verdacht auf eine Mikroinvasion vor, wird dort der Reinke'sche Raum bzw. die Submukosa mitentfernt. Das Gewebe entspricht der Lamina propria superfizialis und partiell auch der Lamina propria mucosae.

Die Stimmlippendekortikation entspricht der „subepithelial cordectomy“ der Klassifikation der European Laryngeal Society (ELS)¹¹⁴.

3.3.3.2 Die transorale mikrolaryngoskopische (partiell) superfizielle Chordektomie

Bei der transoral mikrolaryngoskopischen, partiell superfiziellen Chordektomie werden in einem tumorös veränderten Bereich der Stimmlippe das Epithel, die Submucosa, oberflächliche bzw. tiefere Anteile des Ligamentum vocale und gegebenenfalls fokal, je nach Infiltrationstiefe des Karzinoms, oberflächliche Anteile des Musculus vocalis reseziert.

Dieses Vorgehen entspricht der sogenannten „subligamental cordectomy“ der Klassifikation der European Laryngeal Society (ELS)¹¹⁴.

3.3.3.3 Die transorale mikrolaryngoskopische partielle Chordektomie

Bei der partiellen Chordektomie wird der Musculus vocalis partiell oder subtotal entfernt. Dieses Vorgehen ist indiziert, wenn der Tumor tiefere Strukturen der Stimmlippe infiltriert, jedoch nur umschriebene Teilbereiche und nicht die gesamte Stimmlippenlänge betroffen ist. Die Grobbeweglichkeit der Stimmlippe muss präoperativ jedoch vorhanden und eine Infiltration des lateralen Kehlkopfskelettes ausgeschlossen sein.

Dieses Vorgehen entspricht der sogenannten „transmuscular cordectomy“ der Klassifikation der European Laryngeal Society (ELS)¹¹⁴.

3.3.3.4 Die transorale mikrolaryngoskopische Chordektomie

Bei dieser Operationstechnik wird die komplette Stimmlippe, beginnend am Processus

vocalis des Aryknorpels bis zur vorderen Kommissur unter Einbeziehung des inneren Schildknorpelperichondriums reseziert.

Diese Technik entspricht der „total cordectomy“ der Klassifikation der European Laryngeal Society (ELS)¹¹⁴.

3.3.3.5 Die transorale mikrolaryngoskopische erweiterte Chordektomie

Die erweiterte Chordektomie entspricht zunächst der totalen Chordektomie, jedoch werden zusätzlich noch weitere Strukturen wie z. B. die ipsilaterale Taschenfalte, die subglottische Region oder Teile der kontralateralen Stimmlippe mit einbezogen.

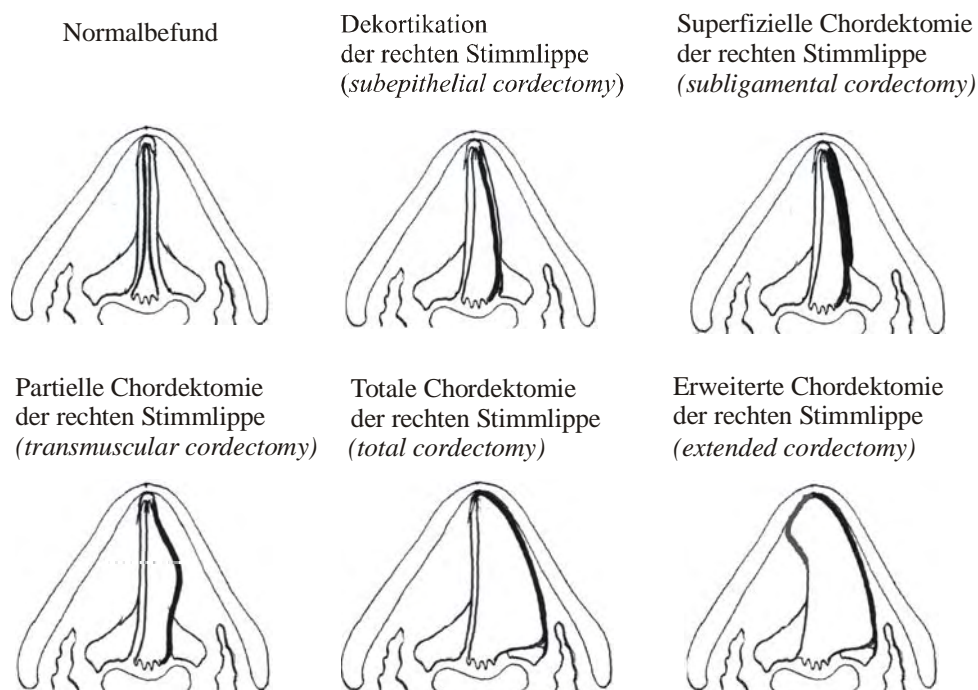


Abbildung IV: Stark schematisierte Darstellung der verschiedenen Chordektomie-Typen (Typ I: Subepithelial cordectomy; Typ II: Subligamental Cordectomy; Typ III: Transmuscular cordectomy; Typ IV: Total cordectomy; Typ V: Extended cordectomy) in Anlehnung an die Richtlinien der European Laryngeal Society (ELS).

Die transoralen Operationstechniken können bei kleineren bilateralen Stimmlippenkarzinomen auch kombiniert werden (z. B. unilaterale partielle

Chordektomie und kontralaterale Dekortikation). Dabei wird in der Regel ein zweizeitiges Vorgehen gewählt, um das Ausbilden von Synechien in der vorderen Stimmlippenkommissur zu verhindern. Nur bei älteren Patienten mit eingeschränkter Narkosefähigkeit wird mit Einverständnis des Patienten auf ein zweizeitiges Vorgehen verzichtet. Alle obengenannten Resektionen können sowohl mit konventionellen Instrumenten als auch mit dem Laser durchgeführt werden. Im vorliegenden Krankengut wurde größtenteils mit konventionellen Instrumenten operiert.

3.3.4 Die transzervicale vertikale Kehlkopfteilresektion (vkkt)

Unter dem Begriff der transzervikalen vertikalen Kehlkopfteilresektionen (vkkt) werden wie bei den transoralen Resektionen im eigentlichen Sinne verschiedene Kehlkopfteilresektionen zusammengefaßt.

Zunächst erfolgt von einem medianen parajugulären Hautschnitt vorsorglich eine passagere Tracheotomie, um postoperativer Atemnot und Aspiration sicher vorzubeugen. Dieses passagere Tracheostoma wird in der Regel wenige Tage postoperativ wieder verschlossen. Nach Eröffnung der Halsweichteile wird der Schildknorpel in der Medianen bzw. je nach Lage des Tumors paramedian mit der oszillierenden Säge vertikal durchtrennt (siehe Abbildungen Nr.: VI, VII, VIII, IX).

Anschließend werden die Weichteile in der Medianen vom Oberrand des Cricoids bis zum Petiolus durchschnitten. Durch Einsetzen eines Spreizers wird der Schildknorpel auseinandergehalten. Dadurch erhält der Operateur einen guten Überblick über den Operationssitus, d. h. über das gesamte Kehlkopffinnere. Auf diese Weise kann unter Zuhilfenahme des Operationsmikroskops zunächst der Endolarynx inspiziert und palpiert werden. Anschließend erfolgt eine Resektion des Stimmlippenkarzinoms adaptiert an seine Größe ebenfalls unter dem Mikroskop.

Die gute intraoperative Übersicht ermöglicht es vor allem, auch größere Tumoren mit glotto-subglottischer Ausdehnung oder Infiltration des Ventrikels, des paraglottischen Raumes, der Taschenfalten oder Lokalisation im Bereich der vorderen Kommissur onkologisch sicher zu reseziieren. Die Resektionen erfolgen meist *en bloc*, bei bilateralem Befall in 2 Teilen. Zusätzlich werden marginale Resektionen durchgeführt.

Alle Präparate werden dokumentiert und topographisch zugeordnet zur Pathologie geschickt.

Nachdem Teile einer, oder in seltenen Fällen Anteile beider Stimmlippen reseziert worden sind (z. B. partielle Chordektomie, subtotale Chordektomie, totale Chordektomie – unilaterale oder bilateral), verbleibt ein Wund- und Substanzdefekt der Stimmlippe/n in diesem umschriebenen Bereich.

Neben den onkologischen Gründen bei optimaler Übersicht eine möglichst sichere Resektion größerer Tumoren, insbesondere T2, vereinzelt auch T3 durchzuführen, ist als weiterer Grund für die offene Resektion die Wiederherstellung der Stimmlippe bzw. der Glottis zu versuchen.

Durch Resektion von Anteilen der Stimmlippe/n entsteht nach Abheilung bei phonatorischer Adduktion der Stimmlippen zumeist ein konkavförmiger Substanzdefekt unterschiedlicher Größe in der Glottisebene. Dies hat zur Folge, daß während der Phonationsphase wesentlich mehr Luftvolumen durch die nun unphysiologisch große Glottisöffnungsfläche strömt als unter physiologischen Bedingungen. Dieses Leck führt zu einer kraftlosen und verhauchten Stimme des Patienten und lässt für diesen das Sprechen anstrengender werden, er hat das Gefühl, „nicht genug Luft zum Sprechen zu haben“ (siehe Abbildung Nr.: V).

Eine Möglichkeit, größere Defekte nach endolaryngealer Resektion auszugleichen, gibt es nicht. Je nach Ausmaß der postoperativen Vernarbung kann ein ausreichendes Widerlager bei kleineren Defekten entstehen, größere Defekte werden in der Regel nicht ausgeglichen.

Bei der offenen Teilresektion wird der Defekt je nach Größe durch einen passenden, mit Schleimhaut bedeckten, dorsocranial oder nur cranial gestielten Lappen derart wiederhergestellt, daß entweder eine Art „neue Stimmlippe“ entsteht oder zumindest ein ausreichendes Widerlager für die noch vorhandene oder partiell vorhandene kontralaterale Stimmlippe geschaffen wird. Bei bilateralen Resektionen verhindern diese mit Schleimhaut bedeckten Lappen, die bis in die vordere Kommissur reichen, die Ausbildung von funktionsstörenden Verwachsungen.

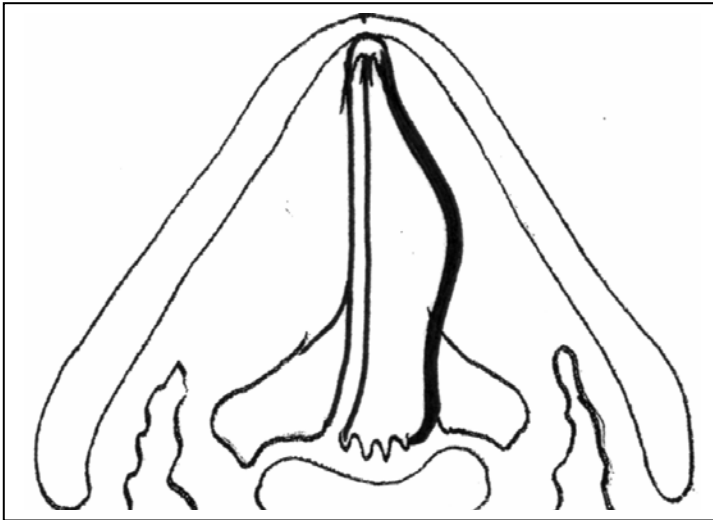


Abbildung V: Stark schematisierte Darstellung einer konkaven Glottisinsuffizienz nach partieller Chordektomie der rechten Stimmlippe. Grafik: H. K. Glanz

In einem Teil der Fälle infiltriert das Kehlkopfkarzinom nicht nur das Stimmlippen­gewebe selbst, sondern reicht an das innere Schildknorpel­perichondrium heran bzw. infiltriert sogar das knorpelige Kehlkopfskelett. Hierbei handelt es sich in der Regel um schon weiter fortgeschrittene Karzinome (T2 oder T3 Tumoren).

Bei Tumoren, die die vordere Kommissur befallen haben, infiltriert das Karzinom die Broyl'sche Sehne (etwas verdickte Verbindung zwischen den Ligg. vocales), die unmittelbar am Schildknorpel inseriert. Hier ist ein Einwachsen des Karzinoms in den meist verknöcherten Knorpel erleichtert. Bei Infiltration des Karzinoms im Bereich der vorderen Stimmlippenkommissur wird ein wenige Millimeter schmaler, medianer oder paramedianer Knorpelstreifen vertikal reseziert (siehe Abbildung Nr.: VI).

Desweiteren können größere T2 oder T3 Tumoren das innere Perichondrium infiltrieren und von dort die seitlichen Schildknorpelanteile infiltrieren. Bei größerer Knorpelinfiltration (T4 Tumore) ist eine vertikale Kehlkopfteilresektion nicht mehr indiziert, hier wäre als organerhaltende Operation eine Cricohyoidoepiglottopexie (CHEP) mit fast vollständiger Resektion des Schildknorpels zu diskutieren.

Die Lage und Ausdehnung des den Kehlkopfknorpel bzw. das Perichondrium infiltrierenden Stimmlippenkarzinoms bestimmt maßgeblich das operative Vorgehen. Die Form des zu resezierenden Knorpelstückes ist dabei sehr variabel, jedoch letztendlich in der Größe beschränkt. Operationen mit subtotaler oder vollständiger Resektion des Schildknorpels sind die Cricohyoidopexie (CHP) und die Cricohyoidoepiglottopexie (CHEP).

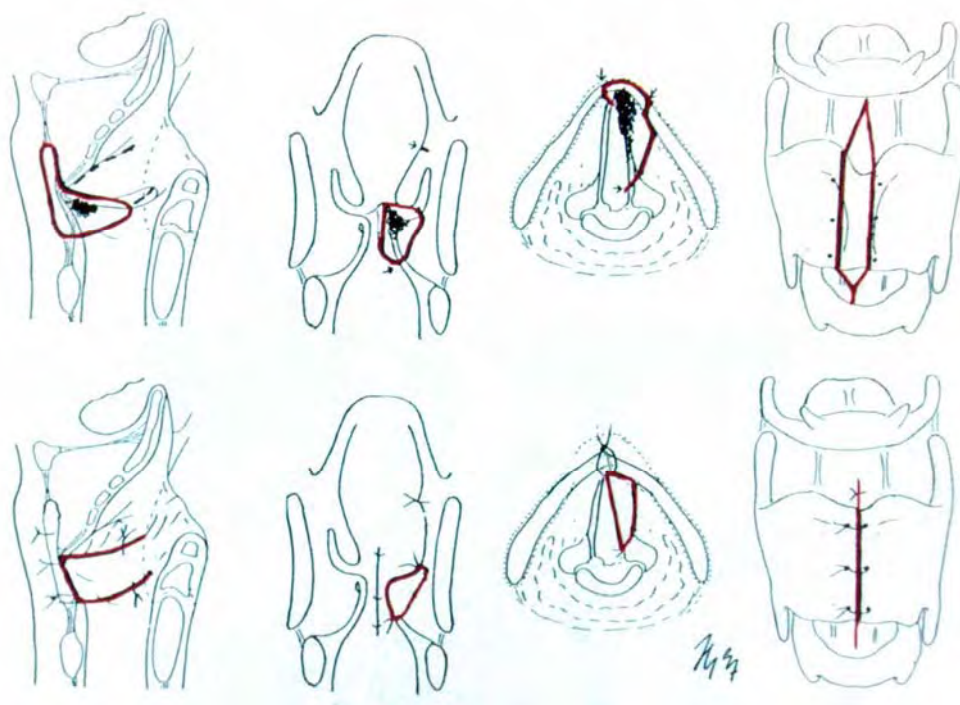


Abbildung VI: Schematische Darstellung der erweiterten vertikalen Kehlkopfteilresektion mit Resektion eines vertikalen Schildknorpelstreifens in der vorderen Kommissur. Grafik: H. K. Glanz

Die Vorteile der vertikalen Kehlkopfteilresektion gegenüber anderen Operationstechniken, wie z. B. der CHP/CHEP sind vielfältig. Durch die beschriebene Operationstechnik kann der Patient in aller Regel postoperativ auf Glottisebene phonieren und eine unphysiologische Phonation auf supraglottischer Ebene bleibt die Ausnahme. Die Aspirationschutzfunktion des Kehlkopfes bleibt aufgrund der Rekonstruktion der durch die Resektion entstandenen Defekte erhalten. Die Resektion des Stimmlippenkarzinoms erfolgt, bedingt durch die optimale Übersicht über das Kehlkopfinnere mit Hilfe des Operationsmikroskopes, unter größtmöglicher Schonung

gesunder Strukturen. Im Gegensatz dazu werden bei der CHP/CHEP immer auch nicht tumoröse, gesunde Strukturen mitreseziert und somit „übertherapiert“. Daraus ergibt sich aus der klinischen Erfahrung eine wesentlich höhere postoperative Morbidität der Patienten. Auch kann das postoperative Dekanülement nach vertikaler Kehlkopfteilresektion im Vergleich zur CHP/CHEP wesentlich früher erfolgen (2 - 4 Tage postoperativ).

Bei tiefer lateraler Infiltration mit Befall des inneren Perichondriums und möglicherweise auch des Kehlkopfknorpelskelettes wird bei der erweiterten transzervikalen vertikalen Kehlkopfteilresektion ein eher rechteckiges Schildknorpelstück entfernt (siehe Abbildungen Nr.: VII) – es kann auch eine Knorpellängsstreifenresektion des Schildknorpelbugs kombiniert mit einer lateralen Schildknorpelresektion erfolgen – diese Operationstechnik ist äußerst variabel und wird der jeweiligen Tumorlokalisation und Ausdehnung exakt angepaßt (siehe Abbildungen VII-IX).

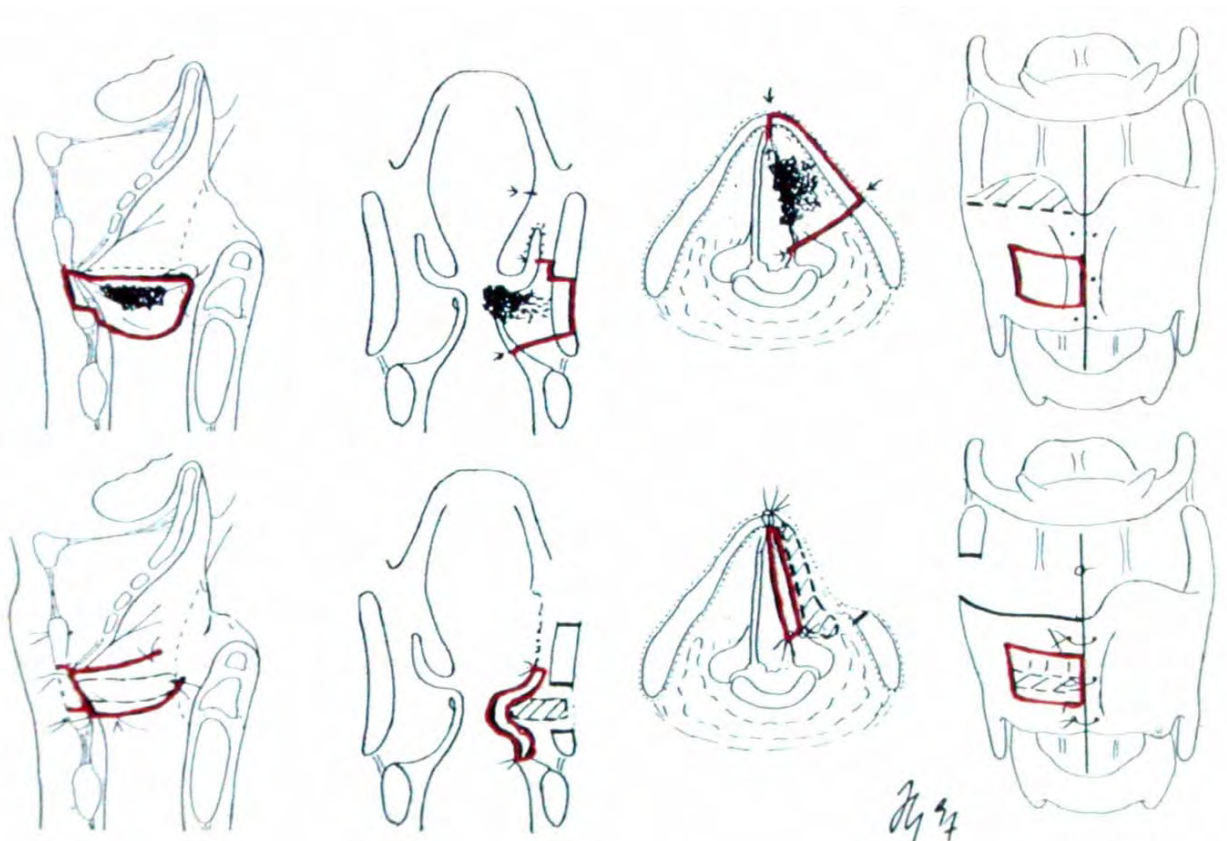


Abbildung VII: Schematische Darstellung einer erweiterten vertikalen Kehlkopfteilresektion mit Resektion eines lateralen Knorpelfensters. Rekonstruktion des Knorpeldefektes durch einen autologen Knorpelstreifen vom kranialen Schildknorpelrand. Grafik: H. K. Glanz

Vor allem für die pathohistologische Kontrolle der Operationspräparate ist es wichtig, die karzinomatösen endolaryngealen Bereiche sowie den infiltrierten Knorpelbereich möglichst „en bloc“ zu resezieren. So kann eine sichere pathohistologische Aufarbeitung des Präparates und eine Schnittrandkontrolle erfolgen.

Relative Kontraindikation für die transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion sind solche Stimmlippenkarzinome, die eine sehr weit dorsale Ausdehnung haben und den Aryknorpel seitlich infiltrieren bzw. ummauern. In solchen Fällen muß präoperativ sehr genau abgewogen werden, ob eine vertikale kehlkopferhaltende Operation möglich und onkologisch sinnvoll ist, eine Cricohyoidoepiglottopexie mit Resektion nur eines Aryknorpels oder besser die onkologisch sichere totale Laryngektomie erfolgen sollte.

In der Literatur werden diverse Techniken sowohl der Knorpelresektion als auch der Kehlkopfskelettrekonstruktion beschrieben – eine detaillierte Auflistung der in der Literatur gebräuchlichsten Techniken erfolgte durch Kleinsasser⁷⁹.

In der Gießener Universitäts HNO-Klinik kommen vor allem zwei Techniken zum Einsatz. Um kleinere, nicht zu ausgedehnte Substanzdefekte in der Glottisebene zu rekonstruieren, wird die ipsilaterale, cranio dorsal gestielte Taschenfalte mobilisiert und nach kaudal in den Defekt eingeschwenkt. Bei größeren Defekten wird die transponierte Taschenfalte mit Knorpel vom Schildknorpeloberrand unterfüttert (siehe Abbildung VII). Zur Rekonstruktion großer Defekte insbesondere nach Schildknorpelteilresektion hat sich die von Sedlacek/Tucker¹²² beschriebene Kaudalverlagerung der Epiglottis bewährt. Hierzu wird die Epiglottis, bzw. große Teile der Epiglottis mobilisiert, kranial an der Schleimhaut der Vallecula glosso-epiglottica gestielt nach kaudal verlagert und in den Defekt eingenäht (siehe Abbildung Nr.: VIII).

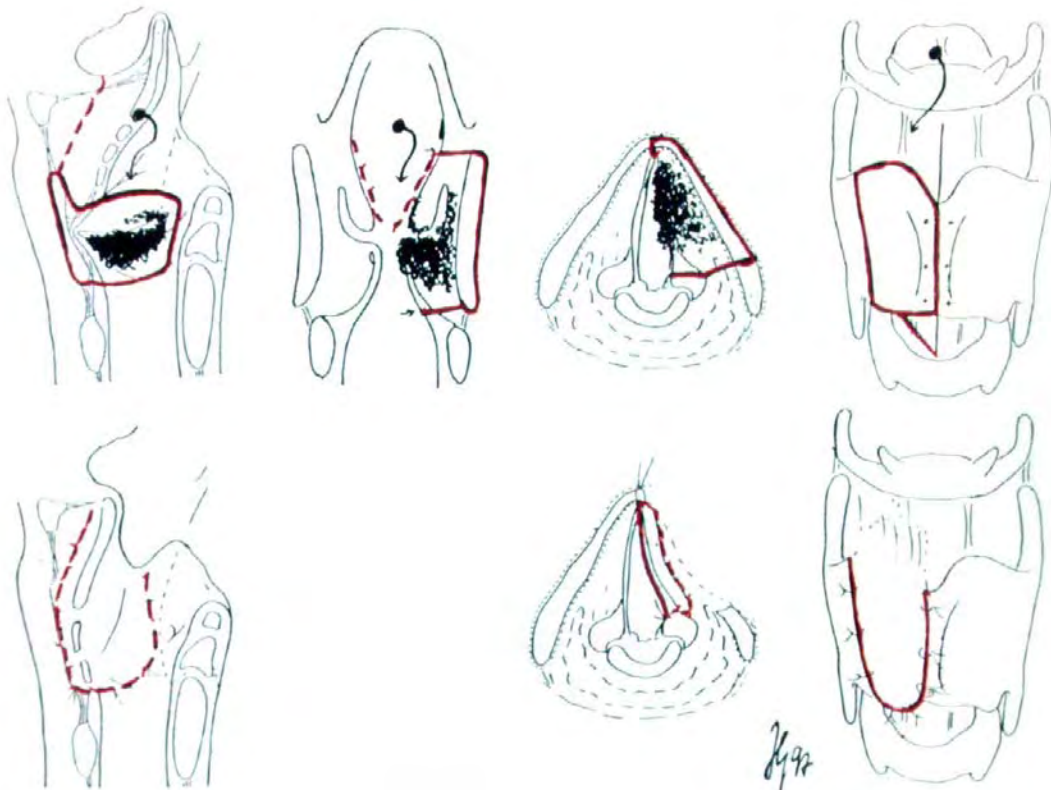


Abbildung VIII: Schematische Darstellung einer weit nach lateral ausgedehnten, erweiterten vertikalen Kehlkopfteilresektion und Reconstruction des Defektes durch eine nach kaudal in Defekt verlagerte Epiglottislappen nach Sedlacek/Tucker. Grafik: H. K. Glanz

Der Reconstruction der vorderen Kommissur bzw. des Schildknorpelbogens nach erweiterter vertikaler Kehlkopfteilresektion kommt insofern eine große Bedeutung zu, als zum Erzielen guter funktioneller Ergebnisse die anatomische Form des rekonstruierten Schildknorpelbogens außen und der vorderen Kommissur im Inneren des Kehlkopfes weitestgehend der des gesunden Kehlkopfbugs ähneln soll. Eine Schlüsselstellung nimmt die vordere Stimmlippenkommissur ein, die in einem spitzen Winkel zulaufen soll, um einen kompletten Glottisschluß zu gewährleisten.

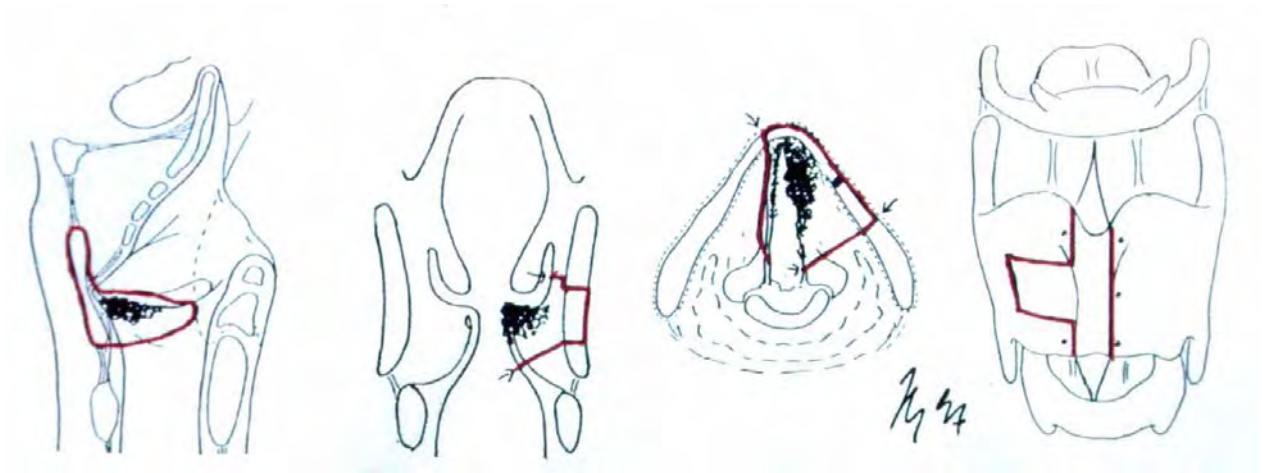


Abbildung IX: Schematische Darstellung einer erweiterten vertikalen Kehlkopfteilresektion mit Resektion eines vertikalen medialen Knorpelstreifens im Bereich der vorderen Kommissur sowie eines lateralen Knorpelfensters. Grafik: H. K. Glanz

Daher wurde auf die von Leroux-Robert beschriebene frontolaterale Teilresektion verzichtet⁸⁹. Hierbei wird ein cranial spitzwinkliges dreiecksförmiges Stück Schildknorpel im Bereich des Schildknorpelbogens unter Mitnahme der vorderen Kommissur und anliegender Teile der kontralateralen Stimmlippe reseziert. Dabei wird das Lumen des Kehlkopfes zwar zeltartig aufgehalten, aber die postoperativ Vernarbungen führen fast immer zu einer Abrundung der vorderen Kommissur und damit zu einem funktionell schlechteren Resultat.

Derart aufwendige Kehlkopfteilresektionen erfordern eine große Bereitschaft zur aktiven Mitarbeit des Patienten, vor allem in der Phase der Rehabilitation und Nachsorge. Patienten mit schlechter Compliance sollten besser auf alternativen Wege therapiert werden.

Die transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion ist somit eine sehr variable und individuelle Operationstechnik, die exakt an die jeweilige Ausdehnung des Stimmlippenkarzinoms adaptiert werden kann. Voraussetzung dafür ist in jedem Falle eine präoperative Mikrolaryngoskopie und gegebenenfalls eine Computertomographie und/oder Magnetresonanztomographie der Halsweichteile.

Hier noch einmal ein zusammenfassender Überblick über die Indikationen für die transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion mit mikrochirurgischer

Glottisrekonstruktion:

- Mangelnde endolaryngeale Übersicht über die Tumorausdehnung im Rahmen der Mikrolaryngoskopie.
- glotto-subglottisches Tumorwachstum.
- Infiltration des knorpeligen Kehlkopfskelettes.
- Tumorwachstum im Bereich der vorderen Kommissur.
- Großer Substanzdefekt bei endolaryngeal mikrochirurgischem Vorgehen ohne Rekonstruktion der Glottis und daraus resultierende schlechte funktionelle Ergebnisse.
- Bei bilateraler Kanzerisierung Vermeidung von Synechien in der vorderen Kommissur.

3.3.5 Primäre Strahlentherapie

Die primäre Strahlentherapie kommt in Betracht, wenn:

- Eine primär chirurgische Therapie mit schlechten funktionellen Ergebnissen einhergehen würde.
- Simultane multiple Primärkarzinome vorliegen (z. B. Larynx- und Hypopharynx Karzinom).
- Der Patient eine chirurgische Therapie ablehnt.
- Der Patient aus anderen medizinischen Gründen nicht operabel ist (z. B. aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes, eingeschränkter Narkosefähigkeit, etc.)
- Als rein palliative Therapie.

3.3.6 Neck Dissection

Sind palpatorisch und sonographisch ipsi- oder bilateral Lymphknotenmetastasen im Halsbereich nachgewiesen, so wird entweder eine ein- respektive beidseitige selektive Neck Dissection mit Ausräumung der oberen und mittleren Lymphknotengruppen (identisch mit Level II, III und IV nach Robins¹¹⁵) durchgeführt. Eine Neck Dissection

wird auch dann durchgeführt, wenn zwar klinisch keine Halslymphknotenmetastasen festgestellt werden (N0-Hälse), aber aufgrund der Größe und des Differenzierungsgrades des Primärtumors eine vorsorgliche Ausräumung der Halslymphknoten als onkologisch sinnvoll erscheint, da in diesen Fällen Mikrometastasen, die mit den üblichen diagnostischen Untersuchungen (Palpation, Sonographie, CT, MRT) nicht nachweisbar sind. Vor der Therapie ist selbstverständlich immer ein Zweittumor im oberen Aerodigestivtrakt durch eine Panendoskopie und Fernmetastasen durch Röntgenaufnahmen oder gegebenenfalls eine Computertomographie des Thorax auszuschließen.

3.3.7 Pathohistologische Kontrolle und Staging

Alle Operationspräparate und Nachresektionen werden zunächst auf einer Korkunterlage aufgespannt und topographisch zugeordnet⁸⁰. Anschließend erfolgt zusätzlich eine Fotodokumentation der Präparate. Diese Präparate werden an die Abteilung für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen (Direktor Herr Prof. Dr. A. Schulz) zur histopathologischen Beurteilung gesandt. Das postoperative histopathologische Staging der Operationspräparate wurde jeweils in interdisziplinären histopathologischen Konferenzen zusammen mit der Abteilung für Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgenommen. Während dieser Konferenzen werden die betreffenden histopathologischen Präparate erneut mikroskopiert und insbesondere die jeweiligen Resektionsränder und Nachresektionen auf Tumorfreiheit kontrolliert sowie der Differenzierungsgrad des Tumors interdisziplinär diskutiert. Dies ist unbedingt notwendig, da je nach Differenzierungsgrad und Malignitätsindex⁵³ des jeweiligen Plattenepithelkarzinoms das individuelle posttherapeutische Therapiekonzept festgelegt werden muß. Bei Patienten, die nicht operativ therapiert wurden, ergab sich das Staging aus dem klinischen Befund und der histopathologischen Beurteilung der jeweiligen Gewebeproben.

In diese Studie wurden ausschließlich Patienten mit histopathologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom oder seinen Vorläuferläsionen (Carcinoma in situ) aufgenommen.

3.3.8 Die onkologische Nachsorge

Ein sehr wichtiger Bestandteil jeder onkologischen Therapie ist die regelmäßige onkologische Nachsorge. Sie findet postoperativ zunächst in 6 bis 8- wöchigen Abständen in der Poliklinik der Gießener Universitäts-HNO Klinik statt, im Wechsel mit dem jeweiligen niedergelassenen HNO-Facharzt. Nach einem halben Jahr werden dann die Intervalle zwischen den Nachsorgeterminen auf 3 Monate verlängert. Die Befunde aus der onkologischen Nachsorge werden anschließend der Tumordokumentationsstelle der Universität Gießen mitgeteilt.

3.4 Die Stimme

3.4.1 Der Sprechapparat

In dieser Arbeit soll nicht nur das onkologische Resultat der Behandlung, sondern auch die Stimmqualität von Patienten untersucht werden, die an einem Stimmlippenkarzinom primär chirurgisch und funktionserhaltend in der Universitäts-HNO Klinik Gießen behandelt wurden.

Die Funktion des Sprechapparates ist äußerst komplex und hängt von dem koordinierten Zusammenspiel und der Intaktheit verschiedener Organe und Organsysteme ab. Zum Sprechapparat zählen das Zentrale Nervensystem, periphere Nerven, Atemmuskulatur des Thorax, wie auch Bauch- und Rückenmuskulatur, aber insbesondere der Larynx, darüber hinaus die des Naso-, Oro- und Hypopharynx, Zunge und Mundhöhle und die Lippen. Läsionen in einem oder mehreren Teilen des Sprechapparates führen zu mehr oder minder ausgeprägten Stimm- bzw. Sprechstörungen. Den einzelnen Teilen des Sprechapparates kommen dabei verschiedene Aufgaben beim Sprechen zu.

Durch Kontraktion von Bauch-, Brust- und Rückenmuskulatur wird ein Luftstrom von der Lunge ausgehend durch die Trachea nach oral erzeugt. Dabei fließt der Luftstrom durch den Kehlkopf und regt die Stimmlippen zur Schwingung an. Die Fläche zwischen den beiden Stimmlippen wirkt limittierend auf die Volumengeschwindigkeit des Luftstromes (sog. „Bernoulli Effekt“). Anschließend wird das an den Stimmlippen

erzeugte Stimmsignal durch charakteristische Modulation im Bereich des gesamten Pharynx und der Mund- und Nasenhöhlen zu Phonemen kodiert und damit in ein akustisches Alphabet umgewandelt.

Die bei der verbalen Kommunikation bewußt oder unbewußte emotionale Färbung der Sprache durch obengenannte Sprachmodulation wird durch geringe Läsionen in einer der Komponenten des Sprechapparates deutlich beeinflusst. Das einfache Übermitteln von sprachlichem Inhalt hingegen wird erst durch weitaus größere Läsionen beeinträchtigt.

Die Qualität einer Stimme, besonders der pathologisch veränderten Stimme zu beurteilen, ist sehr schwierig. Das liegt vor allem darin begründet, daß die menschliche Stimme aus physikalischer Sicht ein mehrdimensionales Objekt ist. Verschiedene Parameter beeinflussen den Klang und die Qualität der menschlichen Stimme. Eine objektive Analyse der Stimmqualität durch computergestützte Analysesysteme muß eine möglichst große Vielzahl verschiedener Stimmqualitätsmerkmale erfassen und somit ein annäherungsweise objektives Abbild der Stimmqualität darstellen. Verschiedene perzeptive Parameter beeinflussen wesentlich unsere Stimmqualität:

3.4.2 Bedeutung der Stimmstörungen

Die Kommunikation zwischen Menschen ist ein unbedingter Bestandteil unseres Lebens. Dabei spielt die verbale Kommunikation eine sehr große Rolle, weil mittels der Sprache nicht nur reine Information übermittelt wird, sondern auch Emotion. Bewußt oder unbewußt moduliert der Sprecher seine Stimme während des Sprechens und übermittelt dadurch eine weitere Fülle von Informationen. Formen dieser Sprachmodulation sind z. B. die Stimmlautstärke, die Sprechgeschwindigkeit, die Sprechpausen und die Grundfrequenz bzw. der Wechsel von Grundfrequenzen während des Sprechens. So bringt der Sprecher durch Modulation seiner Stimme emotionale Zustände wie Ruhe, Gelassenheit, Sympathie aber auch Aggression und Angst etc. zum Ausdruck und übermittelt mit dem gesprochenen Satz weit mehr Information als durch einen geschriebenen Satz. Eine Störung der Stimmfunktion hat somit einen gravierenden Einfluß auf die verbale Kommunikation, weil mit zunehmendem Maße der Stimmstörung eine Fülle von Informationen vom Sprecher nicht mehr korrekt

übermittelt werden können. Darüber hinaus kann eine Störung der Stimmfunktion für Mitglieder einer großen Anzahl von Berufsgruppen zur Berufsunfähigkeit führen. Dies gilt insbesondere für die Gruppe der sogenannten „Berufssprecher“, wie z. B. Sänger, Lehrer, Juristen, Ärzte, Politiker, Telefonisten, die meisten Kaufleute, Ingenieure und viele andere. Eine große Anzahl von Patienten erkrankt jährlich an bösartigen Neubildungen des Kehlkopfes und leidet in diesem Zusammenhang unter dysphonen Stimmen. Die dysphone Stimme tritt dabei sowohl als Symptom der Erkrankung auf, kann aber auch unter der spezifischen Therapie der Tumorerkrankung hervorgerufen werden oder bestehen bleiben.

3.5 Stimme und Stimmgüteparameter

3.5.1 Mehrdimensionalität der Stimme

Die Qualität einer Stimme, besonders der pathologisch veränderten Stimme zu beurteilen, ist sehr schwierig. Das liegt vor allem darin begründet, daß die menschliche Stimme aus physikalischer Sicht ein mehrdimensionales Phänomen ist. Verschiedene Parameter beeinflussen den Klang und die Qualität der menschlichen Stimme. Eine objektive Analyse der Stimmqualität durch computergestützte Analysesysteme muß eine möglichst große Vielzahl verschiedener Stimmqualitätsmerkmale erfassen und somit ein annäherungsweise objektives Abbild der Stimmqualität darstellen. Verschiedene perzeptive Parameter beeinflussen wesentlich unsere Stimmqualität:

- Die Grundfrequenz der Stimme und deren Modulation.
- Die Lautstärke der Stimme und deren Modulation.
- Die Rauigkeit der Stimme.
- Die Behauchtheit der Stimme.
- Die Heiserkeit der Stimme.

3.6 Stimmdiagnostik

Die objektive Stimmanalyse basiert auf dem Basisprotokoll der Europäischen

Laryngologischen Gesellschaft (ELS)³⁸ von 1998. Gefordert werden:

- Subjektive Beurteilung der Stimme durch den Untersucher.
- Videolaryngostroboskopie.
- Objektive Analyse akustischer Parameter.
- Objektive Analyse aerodynamischer Parameter.
- Selbsteinschätzung der Stimmgüte durch den Patienten.

3.6.1 Die Phonationsmechanismen

Der Kehlkopf des Menschen dient aus entwicklungsgeschichtlicher Sichtweise primär als Atemventil. Seine Funktion liegt darin, den Atemfluß in die Lungen bzw. aus den Lungen heraus zu regulieren und die Atemwege funktionell vom Speiseweg zu trennen. Die Funktion als Atemventil ist insbesondere bei allen körperlichen Tätigkeiten von großer Bedeutung. Als Beispiel sei hier das Heben von schweren Gegenständen etc. genannt, bei dem die Bauchpresse nur bei geschlossener Glottis möglich ist. Außer der Glottis als ein die Expiration kontrollierender Sphinkter existieren im Kehlkopf noch zwei weitere supraglottische Sphinkteren - der Taschenfaltensphinkter und der aryepiglottische Sphinkter.

Die Phonation als eigentlich entwicklungsgeschichtlich sekundäre Funktion des glottischen Sphinkters kann in Abhängigkeit von der Größe des z. B. operativ gesetzten Substanzdefektes derart schwer gestört werden, daß einer der beiden supraglottischen Sphinkteren als Phonationsorgan rekrutiert wird und die Funktion der Glottis teilweise kompensiert.

Patienten nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion phonieren im Idealfall auf der Ebene der rekonstruierten Glottis, wobei die Phonationsebene von der verbliebenen Stimmlippe und der transponierten Taschenfalte gebildet wird.

3.6.2 Subjektive Beurteilung der Stimme durch den Untersucher

Im Rahmen der Untersuchung wurde von jedem Patienten ein Stimmsample des gelesenen Standardtextes „Nordwind und Sonne“ mit Hilfe eines Digitalen Audiotape Rekorders (DAT) aufgezeichnet. Als Hilfsmittel diente hierbei die etablierte „RBH-

Skala“ (R: Rauigkeit; B: Behauchtheit; H: Heiserkeit). Dabei werden für die einzelnen Komponenten Rauigkeit, Behauchtheit und Heiserkeit Punkte von 0 bis 3 vergeben (0 Punkte: Merkmal nicht vorhanden; 1 Punkt: geringe Ausprägung; 2 Punkte: mäßige Ausprägung; 3 Punkte: starke Ausprägung). Außerdem werden zusätzlich die Merkmale „Anstrengung“ und „Kraftlosigkeit“ beurteilt. Die gemeinsame subjektive Beurteilung der Stimmqualität erfolgte durch eine erfahrene Logopädin sowie den Verfasser der Studie.

3.7 Videolaryngostroboskopie

Die Videolaryngostroboskopie ist ein nichtinvasives bildgebendes Verfahren zur endolaryngealen Diagnostik. Eine stroboskopische Lichtquelle wird mit einem starren Lupenlaryngoskop mit 70° Winkeloptik verbunden. Die Blitzfrequenz des Stroboskopes wird über ein am Kehlkopf des Patienten gehaltenes Mikrofon an die Stimmfrequenz des Patienten synchronisiert. So kann ein Standbild der Stimmlippen in Phonationsstellung erzeugt werden. Durch Phasenverschiebung der Lichtblitzfrequenz gegenüber der Stimmfrequenz können die phonatorischen Schwingungsprozesse in Zeitlupe betrachtet werden. Die Videolaryngostroboskopie nimmt in der Diagnose und der Beurteilung stimmpathologischer Prozesse in der Laryngologie eine wichtige Stellung ein^{23;30;32;92;113}. Mit ihrer Hilfe werden folgende Parameter beurteilt:

- Phonationsmechanismus bzw. Phonationsebene.
- Der Glottisschluß bzw. das Vorliegen eines insuffizienten Glottisschlusses.
- Schwingungsverhalten der Stimmlippen bzw. einer alternativen Neoglottis.
- Das Vorliegen von Synechien der Stimmlippen in der vorderen Kommissur.
- Amplitude der Schleimhautwelle der Stimmlippen.
- Randkantenverschiebung der Stimmlippen.

Mit Hilfe der Videolaryngostroboskopie kann oftmals direkt das pathophysiologische Korrelat zur bestehenden Stimmpathologie diagnostiziert werden.

Die Videolaryngostroboskopie des Patienten wird auf einem Personal Computer digital archiviert und steht somit auch für spätere Auswertungen zur Verfügung.

3.8 Die Akustischen Parameter

Der beim Sprechvorgang von der Lunge durch den Kehlkopf nach oral strömende Luftstrom versetzt die Stimmlippen in sinusförmige Schwingung. Die Oszillationen der Stimmlippen sind in ihrer Amplitude und Periodenlänge von verschiedenen Faktoren, wie z. B. dem Grad der Kontraktion der inneren und äußeren Kehlkopfmuskulatur abhängig. Der Muskeltonus der beteiligten inneren und äußeren Kehlkopfmuskeln ergibt sich aus der Summe der Spannung der kontrahierten Muskelfasern. Die einzelnen Muskelfasern werden in einem stochastischen Prozeß durch die jeweiligen Nervenfasern zur Kontraktion gebracht, so daß sich der gewünschte mittlere Spannungszustand der Muskeln ergibt. Da es sich hierbei um ein biologisches System handelt und letztlich eine endliche Summation von Einzelprozessen resultiert, ist der Muskeltonus im mathematisch physikalischen Sinne nicht vollkommen konstant, sondern bleibt vielmehr in sehr engen Grenzen.

Die sogenannten *Perturbationsmaße Jitter* und *Shimmer* sind ein Maß für die relative Ähnlichkeit aufeinander folgender Schwingungszyklen.

3.8.1 Jitter und Shimmer

Mit dem Begriff *Jitter* wird in der Phoniatrie das Phänomen des Frequenzmodulationsrauschens bezeichnet. Das Frequenzmodulationsrauschen eines Stimmsignals entsteht durch Periodenlängenschwankung aufeinander folgender Sinusschwingungszyklen. Mit Hilfe geeigneter Analysesysteme wird die Abweichung einer einzelnen Periodenlänge von einem lokalen Periodenlängenmittelwert ermittelt. Im Göttinger Heiserkeitsdiagramm wird der *Jitter* als *Pitch Perturbation Quotient* angegeben.

Ein weiteres Perturbationsmaß stellt der *Shimmer* dar. Der Begriff *Shimmer* steht für das sogenannte Amplitudenmodulationsrauschen eines Stimmsignals. Er ist ein Maß für die relative Amplitudengrößenschwankung einzelner Amplituden in Bezug zu einem lokalen Amplitudenmittelwert. Im Göttinger Heiserkeitsdiagramm wird der *Shimmer* als *Energy Perturbation Quotient* angegeben.

Hohe *Jitte* - und *Shimmer*werte korrelieren perzeptiv mit der Rauigkeit der Stimme.

3.8.2 Der Mean Waveform-Matching Coefficient

Bei dem sogenannten *Waveform-Matching* Verfahren wird eine lokale Periodenlänge von aufeinander folgenden Schwingungszyklen mittels parabolischer Interpolation der Maxima errechnet.

Dieses mathematische und nicht ereignisbasierte Verfahren zur Periodenlängenbestimmung ist äußerst exakt und den ereignisbasierten Verfahren zur Periodenlängenmessungen überlegen. Da auf diese Weise Beginn und Ende eines Schwingungszyklus sehr exakt bestimmt werden können, ist es möglich, die Schwingungsperioden untereinander auf ihre Ähnlichkeit hin zu vergleichen.

Ein Maß für diese Ähnlichkeit stellt der *Periodenkorrelationswert* oder *Mean – Waveform – Matching - Coeffizient* dar, der Werte zwischen 0 und 1 annehmen kann. Liegt eine hohe Korrelation zweier vergleichener Perioden vor, so entspricht dies einem hohen Periodenkorrelationswert. Ist die Korrelation sehr gering, so nimmt der Periodenkorrelationswert einen sehr kleinen Wert (gegen Null tendierend) an.

3.8.3 Die GNE (glottal to noise excitation ratio)

Die *GNE* (*Glottal – to - noise – excitation - ratio*) wurde von Kruse et al.⁸⁵ 1997 als ein weiteres Stimmgütemaß etabliert. Dabei ist die *GNE* ein Maß für den Rauschanteil eines Stimmsignals der durch turbulente Strömung an Einengungen des Vokaltraktes entsteht. Solche physiologischen Einengungen des Vokaltraktes stellen die geschlossene Glottis oder die Lippen, aber auch krankhafte Veränderungen, vor allem die malignen Neubildungen im Bereich des Kehlkopfes dar. Die *GNE* kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Bei stimmgesunden Probanden geht die Stimmanregung fast vollständig auf die periodische Glottisaktivität zurück. Die *GNE* liegt in diesen (physiologischen) Fällen bei einem Wert von nahezu 1. Erfolgt die Stimmanregung im Vokaltrakt nur in eingeschränktem Maße durch die Aktivität der Glottis und entstehen in der Glottisebene unphysiologische Turbulenzen bei der Phonation, z. B. durch Glottisinsuffizienzen etc.,

so verringert sich die *Glottal – to – noise – excitation - ratio* gegen Null tendierend.

Aus physikalischer Sicht entspricht die *GNE* der Korrelation von Hilbertenveloppen verschiedener Frequenzbänder. Die Breite eines jeden analysierten Frequenzbandes beträgt dabei 500 Hertz. Insgesamt erfolgt die Analyse von 51 Frequenzbändern, deren Mittenfrequenz jeweils 80 Hertz auseinander liegen. Es wird zwischen allen Hilbertenveloppen, deren Frequenzmittelwert mindestens 560 Hertz auseinander liegt ein Korrelationswert berechnet. Die *GNE* ist der Wert der maximalen Korrelation. Die synchrone Anregung der Schwingung der Glottis durch den plötzlichen Glottisschluß bei Stimmgesunden führt zu einer hoch korrelierten, synchronen Anregung der Hilbertenveloppen.

In der Literatur werden mehrere Maße erwähnt, mit deren Hilfe man den Rauschanteil eines Stimmsignals quantifizieren kann. Kruse et al.⁸⁵ zeigen in ihrer Arbeit, daß die von ihnen definierte *Glottal – to – noise – excitation - ratio* im Gegensatz zu anderen Maßen für den Rauschanteil des Stimmsignals durch die Perturbationsmaße, d. h. *Jitter und Shimmer* eines Signals vollständig unbeeinflusst bleibt und somit ein weiteres aussagefähiges Stimmgütekriterium darstellt.

Im Vergleich mit der rein perceptiven Bewertung pathologischer Stimmen konnten Kruse et al. zeigen, daß die *GNE* spezifisch mit der Behauchtheit einer Stimme korreliert ist.

3.9 Das Göttinger Heiserkeitsdiagramm

Das Göttinger Heiserkeitsdiagramm wurde im Jahre 1998 von Kruse et al. vorgestellt⁸⁵. Es handelt sich hierbei um ein computergestütztes Verfahren zur akustischen Stimmanalyse.

Die Messergebnisse werden in einem zweidimensionalen Diagramm dargestellt. Auf der Abszisse des Heiserkeitsdiagramms wird ein errechneter Wert für die Perturbationsmaße „*Jitter, Shimmer und mittlere Periodenkorrelation (Mean – Waveform – Matching – Coefficient MWC)*“ dargestellt und ist ein Maß für die Irregularität des Stimmsignals.

Auf der Ordinate wird die *glottal – to – noise - excitation ratio (GNE)* als Maß für die Rauschkomponente des Stimmsignals dargestellt.

Dabei kann die auf der Abszisse dargestellte Irregularitätskomponente einen Wert zwischen 0 und 10 annehmen und die auf der Ordinate abgebildete Rauschkomponente einen Wert zwischen 0 und 5.

Das Stimmsignal von 95 % der Normalsprecher hat eine Irregularitätskomponente, die kleiner oder gleich 4,8 ist und eine Rauschkomponente, die kleiner oder gleich 2,5 ist. Das bei einem Patienten ermittelte Wertepaar aus Irregularitätskomponente und Rauschkomponente stellt im Heiserkeitsdiagramm das Zentrum einer Ellipse dar. Dabei entspricht die Länge einer Halbachse der jeweiligen Komponente genau einer Standardabweichung. Somit betragen die Breite und die Höhe der Ellipse jeweils zwei Standardabweichungen (siehe Abbildung VIII).

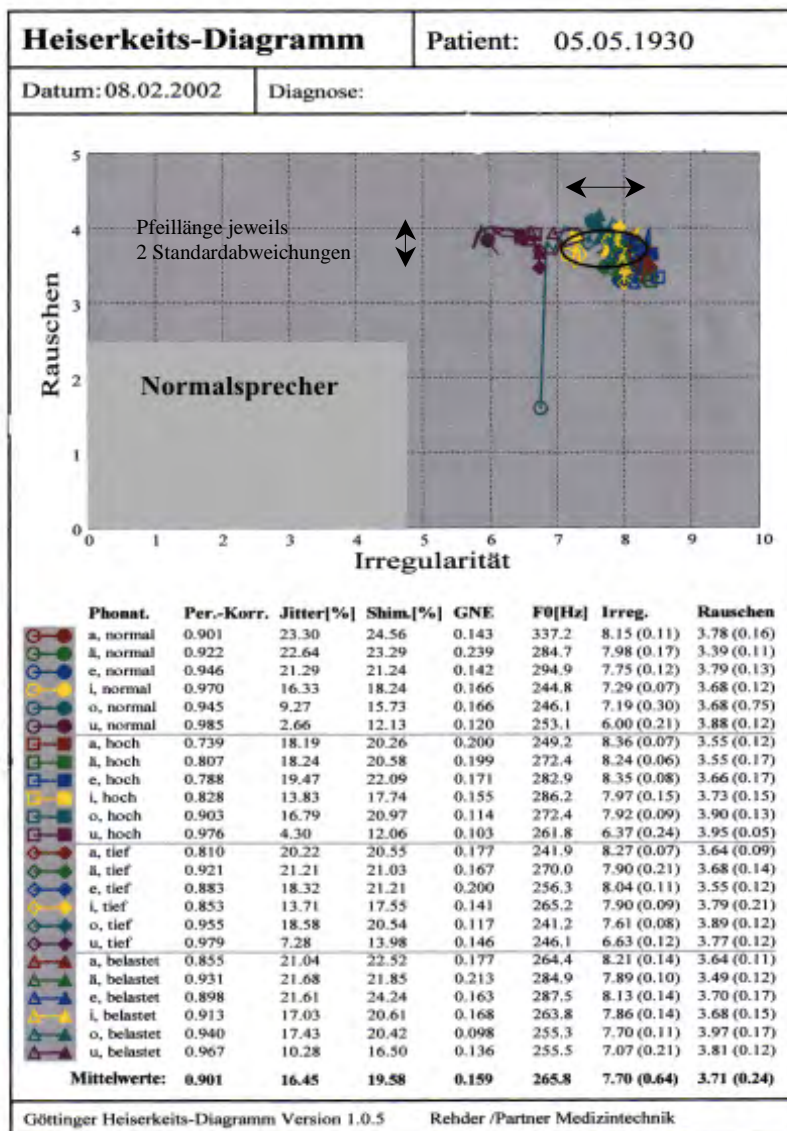


Abbildung X: Beispiel eines Göttinger Heiserkeitsdiagrammes bei einem Patienten mit mittelgradiger postoperativer Heiserkeit nach Resektion eines Stimmlippenkarzinoms pT2 N0.

3.9.1 Das Aufnahmeprotokoll des Göttinger Heiserkeitsdiagramms

Das Aufnahmeprotokoll ist umfangreich, ermöglicht es jedoch, die aufgenommene Stimme hinsichtlich der oben beschriebenen Parameter genau zu untersuchen. Ist ein Patient wegen seiner eingeschränkten Stimmfunktion nicht in der Lage, einen Vokal mindestens für 3 Sekunden Dauer zu phonieren, wird ein möglichst langes Stimmsample aufgenommen und analysiert.

- Die Vokale [ɛ:], [a:], [e:], [i:], [o:], [u:], in Sprechstimmlage und moderater Lautstärke, jeder Vokal für mindestens drei Sekunden phoniert.
- Die Vokale [ɛ:], [a:], [e:], [i:], [o:], [u:], bei möglichst tiefer Grundfrequenz und moderater Stimmintensität, jeder Vokal für mindestens 3 Sekunden phoniert.
- Die Vokale [ɛ:], [a:], [e:], [i:], [o:], [u:], bei möglichst hoher Grundfrequenz und moderater Stimmintensität, jeder Vokal für mindestens 3 Sekunden phoniert.
- Das Lesen des phonetisch ausgeglichenen Standardtextes „Nordwind und Sonne“ , wodurch die Stimme belastet wird.

Die Vokale [ɛ:], [a:], [e:], [i:], [o:], [u:], erneut in Sprechstimmlage und moderater Stimmintensität, jeder Vokal für mindestens 3 Sekunden phoniert.

3.10 Stimmfeldmessung

Die Stimmfeldmessung ist ein Verfahren zur Ermittlung der Stimmleistungsgrenzen. Es wurden jeweils ein Lese-, Zähl- und Rufstimmfeld und ein Gesangsstimmfeld aufgenommen. Die Stimmfeldmessung basiert auf der Erfassung zweier Größen: Der Stimmdynamik und dem Stimmfrequenzumfang eines Stimmsamples. Der Stimmfrequenzumfang entspricht der Frequenzbreite der Grundfrequenz F_0 des jeweiligen Stimmsignals in Hertz [Hz], die Stimmdynamik entspricht der Differenz aus dem höchsten und niedrigsten gemessenen Schalldruckpegel des Stimmsignals in Dezibel [dB]. Die mittels eines Mikrofones registrierten Schalldruckpegelwerte und Frequenzwerte des Stimmsignals werden vom Computer analysiert und anschließend in einem zweidimensionalen Diagramm dargestellt. Aus diesen Messwerten wurden für das jeweilige Stimmfeld die folgenden Kenngrößen ermittelt:

- Die dominante Stimmlage als Modalwert der Frequenzverteilung der Grundfrequenz F_0 in Hertz [Hz].
- Die dominante Stimmintensität als Modalwert der Schalldruckpegelverteilung in Dezibel [dB], jeweils angegeben für die stimmhaften und stimmlosen

Stimmsamples.

- Der Stimmfrequenzumfang des Stimmfeldes, angegeben in Hertz [Hz] und in Halbtönen [Ht], bezogen auf die Grundfrequenz F_0 .
- Den Stimmumfang des Stimmfeldes, angegeben in Dezibel [dB].
- Die Fläche des Stimmfeldes in Flächeneinheiten.

3.10.1 Das Lesestimmfeld

Um das Lesestimmfeld zu bestimmen, wird der Patient aufgefordert, den Standardtext „Der Nordwind und die Sonne“ bei angenehmer Lautstärke und Stimmlage zu lesen.

3.10.2 Das Zähl- und Rufstimmfeld

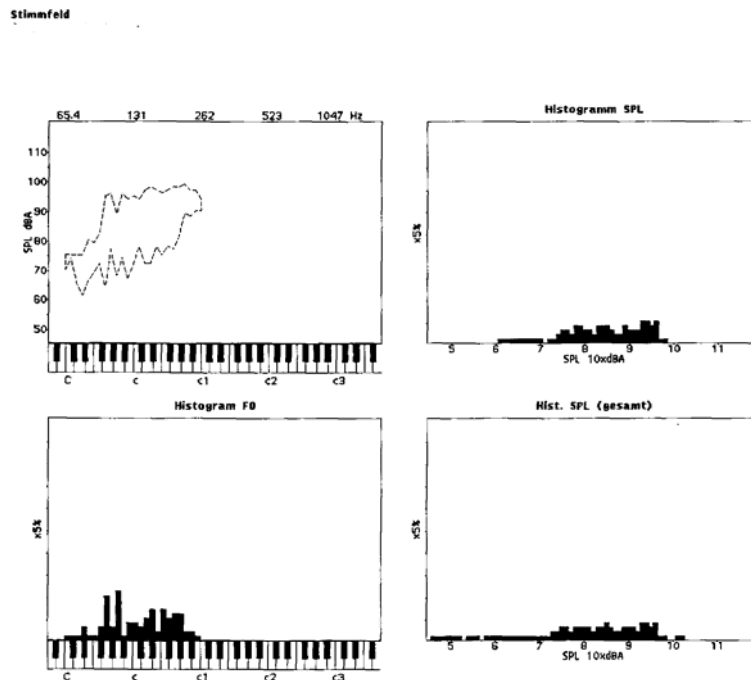
Um das Zählstimmfeld zu ermitteln wird der Patient aufgefordert, insgesamt dreimal die Zahlenreihe von 21 bis 30 in das Mikrofon zu sprechen. Einmal mit einer für den Patienten angenehmen Gesprächslautstärke, einmal mit möglichst lauter Stimme und einmal mit möglichst leiser Stimme, jeweils immer in normaler Sprechtonlage. Auf diese Weise wird die ganze Breite der Stimmumfang des Zählstimmfeldes erfaßt.

Zur Erfassung des Rufstimmfeldes wurde der Patient aufgefordert einen phonetisch ausgeglichenen Testsatz zweimal möglichst laut in das Mikrofon zu rufen.

3.10.3 Das Gesangsstimmfeld

Zur Erfassung des Gesangsstimmfeldes muß der Patient eine Tonleiter auf den Laut „La“ singen. Dabei beginnt der Patient von einer mittleren Tonlage ausgehend, den Laut „La“ tonleiterartig bis in die für ihn höchste Tonlage zu singen. Anschließend singt der Patient erneut von der mittleren Tonlage ausgehend tonleiterartig den Laut „La“ bis zu der für ihn tiefsten Tonlage. Dieses Procedere wird sowohl mit leiser, normal lauter und sehr lauter Singstimme wiederholt. Desweiteren singt der Patient auf die vorher beschriebene Art und Weise eine Tonleiter, wobei jedoch der Laut „La“ als Schwellton gesungen werden muß. Als ein Schwellton wird ein Ton oder Laut bezeichnet, der im Verlauf der Intonation immer lauter wird. Die Aufnahme eines Gesangsstimmfeldes erfordert eine erhebliche Mitarbeit des Patienten. Desweiteren muß der Patient

zumindest über ein Mindestmaß an Musikalität verfügen, um Tonleitern zu singen.



Datum : 26.02.2001

Patienten Daten

 Ident. :
 Patient :

 Filter : 'A'
 Zeitbewertung : Impulse

Stimmfeld (aktuell)

Kommentar : Singen
 Datum : 26.02.2001

Anzahl aller Samples: 483
 Anzahl stimmhafter Samples: 416
 Anzahl stimmloser Samples: 67
 Stimmhaft % (100%=total): 86.1

Stimmdynamik (dB): 56 From: 46 To: 102
 Tonumfang F0 (ST): 23 From: 4 To: 27
 Tonumfang F0 (MT): From: C To: h
 Tonumfang F0 (Hz): From: 65.4 To: 246.9

Fläche: 239

Abbildung XI: Beispielhafte Darstellung einer Gesangsstimmfeldanalyse (Phonetogramm) beim Normalsprecher.

3.11 Aerodynamik

Einen aerodynamischen Parameter stellt die Maximale Phonationszeit (MPZ) dar. Nach maximal tiefer Inspiration phoniert der Patient den Vokal [a:] bei normaler Tonlage und Lautstärke so lange wie möglich. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt und die längste Phonationszeit notiert. Desweiteren wird mittels eines Spirometers die Vitalkapazität (VC) in Milliliter [ml] ermittelt. Die Vitalkapazität ist als das Lungenteilvolumen zwischen maximaler Einatem- und Ausatemlage definiert. Aus den ermittelten Werten der Maximalen Phonationszeit und der Vitalkapazität kann der Phonationsquotient ermittelt werden: $PQ = \text{Vitalkapazität [ml]} / \text{Maximale Phonationszeit [s]}$. Der Phonationsquotient stellt ein Maß für den Luftfluß durch die Glottis während der Phonation dar³⁸.

3.12 Die Selbstevaluation

Um den Einfluß der chirurgischen Therapie von Kehlkopfkarcinomen auf die Lebens- und Stimmqualität des Patienten besser verstehen zu können, wurde im Anschluß an die Stimmanalyse eine Befragung zur Lebens- und Stimmqualität des Patienten mittels eines standardisierten Fragebogens (European Organisation for Research on Treatment of Cancer Questionnaire QLQ-C30) durchgeführt. Bei diesem Fragebogen handelt es sich um einen speziell auf die Folgen der Krebstherapie ausgerichteten Fragebogen. Dieser Fragebogen besteht aus mehreren Modulen, welche jeweils andere Dimensionen der Erkrankung und deren Auswirkung erfassen sollen:

- Funktionelle Skalen (Physisches Befinden, Rollenverhalten, Kognition, Emotion und Sozialverhalten).
- Symptomen Skalen (Müdigkeit, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen).
- Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität.
- Zusätzliche Krankheitssymptome (Atemnot, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation und Durchfall).
- Finanzielle Auswirkungen der Erkrankung.

Die Beantwortung der Fragen erfolgt anhand einer 4 Punkte Skala (Lickert Skala).

Ausgenommen davon sind die Fragen zum physischen Befinden und zum Rollenverhalten, welche mittels einer dichotomen Skala beantwortet werden. Die Fragen zum Gesundheitszustand und zur Lebensqualität werden mittels einer 7-Punkte-Skala beantwortet.

Desweiteren wurden die Patienten gebeten, zwei weitere Fragebögen auszufüllen, deren Fragen speziell auf die Folgen von Krebserkrankungen im Kopf-Hals-Bereich ausgerichtet sind (EORTC H&N-35 Modul ; KLQ H&N - R1 Modul). Aus diesen beiden Modulen wurden einige, speziell die Stimmfunktion und Stimmprobleme behandelnde Fragen ausgewählt und analysiert.

Das Ausfüllen der Fragebögen erfolgte auf freiwilliger Basis.

3.13 Untersuchungsablauf

Jeder Patient, der im Rahmen dieser Studie untersucht wurde, durchlief einen standardisierten Untersuchungsablauf:

1. Anamnese der Krankengeschichte.
2. Hals-Nasen-Ohrenärztliche Spiegeluntersuchung des Naso-, Meso- und Hypopharynx inklusive Lupenlaryngoskopie.
3. Ultraschalluntersuchung der Halsweichteile zum Ausschluß von locoregionären Rezidiven bzw. Metastasen.
4. Videolaryngostroboskopische Untersuchung des Endolarynx mittels eines Lupenlaryngoskopes mit 70° Winkeloptik.
5. Feststellen der Tonhaldedauer des Vokals [a:] in Sekunden (3 malig).
6. Feststellen der Vitalkapazität mit einem Handspirometer.
7. Computergestützte Analyse des Stimmumfangs (Voice Range Profile) mit dem Phonetogramm.
8. Akustische Stimmanalyse mit dem Göttinger Heiserkeitsdiagramm.
9. Digitale Aufzeichnung des gelesenen Textes „Nordwind und Sonne“.
10. Selbstevaluation der Lebensqualität mittels standardisierter Fragebögen .

3.13.1 Dokumentation der Analysedaten

Folgende Daten jedes Patienten wurden erhoben:

- Stammdaten des Patienten, Noxen, Anamnese bzw. Dauer der Symptome
- Tumorstadium
- Operationsdatum
- Operationsverfahren
- Anzahl der Operationen im Larynx
- Perriodenkorrelationswert
- Jitter (in %)
- Shimmer (in %)
- Glottal-to-noise-excitation-ratio (GNE)
- Grundfrequenz F0 in Hertz [Hz]
- Irregularitätskomponente
- Rauschkomponente
- Stimmumfang des Lese-, Zähl- und Rufstimmfeldes und Gesangstimmfeldes in Dezibel [dB].
- Stimmfrequenzumfang der Grundfrequenz F0 des Lese-, Zähl- und Rufstimmfeldes und Gesangstimmfeldes in Hertz [Hz] und in Halbtönen [Hat].
- Subjektive Stimmqualitätsbeurteilung (Rauhigkeit, Behauchtheit, Heiserkeit, Anstrengung, Kraftlosigkeit) durch die Untersucher.
- Fragebögen zur Lebensqualität

3.14 Hard- und Software

Göttinger Heiserkeitsdiagramm: Softwareversion 1.0.5 des Göttinger Heiserkeitsdiagrammes der Firma Rehder und Partner/Medizintechnik Hamburg. Die Software ist auf einem Personalcomputer der Firma Peacock installiert. Die Distanz zwischen den Lippen des Patienten und dem Mikrofon betrug konstant 15 cm. Der Winkel zwischen Mund und Mikrofon betrug ca. 45°. Der Aufnahmepegel des Stimmsignals wurde jeweils optimal auf den jeweiligen Patienten eingestellt um das Aufzeichnen von Störsignalen bzw. Artefakten zu verhindern. Alle weiteren Einstellungen blieben bei allen durchgeführten Untersuchungen konstant.

DAT Recorder: Firma Sony

Phonetogramm: Phonomat Spectra 2002 der Firma Phonomat

Videolaryngostroboskopie: 70° Winkeloptik der Firma Karl Storz (Tutlingen); RP-Szene Software der Firma Rehder Medizintechnik/Hamburg, Version 1.0.5.

Mikrofon: Firma Sony, Kugelkopfdesign

3.15 Statistische Analyse

Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse erfolgt tabellarisch mit der Darstellung des arithmetischen Mittelwertes, der Standardabweichung und eines Konfidenzintervalls für den Mittelwert. Als alternative Lage- und Streuungsmaße sind der Median (50%-Quartil) und der Range, d. h. das Intervall des 25 % und 75 % Quartil, angegeben. Kategoriale Parameter werden in Kontingenztafeln dargestellt.

Die Fragestellung, ob Unterschiede zwischen definierten Gruppen in Abhängigkeit von metrischen Parametern bestehen, wurde mit dem nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben analysiert. Als multipler Anschlußtest für paarweise Vergleiche bei mehr als zwei Gruppen wurde der Dunn-Test verwandt. Fragestellungen, die Veränderungen im zeitlichen Verlauf untersuchen, wurden mit dem nichtparametrischen Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben untersucht.

Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest auf Zusammenhänge untersucht. Waren die Voraussetzungen des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest nicht gegeben, so wurde der exakte Test nach Fisher verwandt. Hinweis: Für die Anwendung des Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests sollten höchstens 20 % der Zellen der Kontingenztafel für die erwarteten Häufigkeiten einen Wert kleiner als fünf aufweisen.

Für die Untersuchung der TX-Funktion innerhalb eines Jahres wurde eine Kaplan-Meier Analyse durchgeführt. Geschätzt wird dabei die sogenannte Überlebensfunktion, die für die Zufallsvariable X der Überlebenszeit die Wahrscheinlichkeit $P(X > t)$ für jedes $t > 0$ angibt. Die Überlebensfunktion schätzt ergo die Wahrscheinlichkeit, daß ein Patient mindestens die Überlebensdauer t hat.

Sie ist dabei eine monoton fallende Treppenfunktion, die nur an den unzensierten Daten Sprunghöhen hat; die Höhe dieser Sprünge wird allerdings auch von den zensierten Daten beeinflusst. Mittelwerte für die Überlebenszeit werden ebenfalls auf Grundlage der Kaplan-Meier-Analyse geschätzt.

Werden die Daten in verschiedene Gruppen eingeteilt und wird die Nullhypothese untersucht, dass die Überlebensfunktion in den Gruppen gleich sind, so wird zur Analyse dieser Hypothese der Log-Rank-Test benutzt.

Das Signifikanzniveau dieser Studie liegt bei $p=0,05$. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows Version 11.0.1 und BIAS für Windows Version 7.0.3

Die statistische Datenanalyse der onkologischen Daten und Erstellung der Kaplan Meier Analysen erfolgte durch das Hochschulrechenzentrum der Justus-Liebig-Universität Gießen (Herr Dr. Manfred Hollenhorst), die Erstellung der Statistik und die grafische Darstellung der Ergebnisse der Stimmanalysen durch das Büro für Statistische Datenverarbeitung Mogk & Reitze (MoRe Data – Giessen). Die statistische Analyse der Lebensqualitätsstudie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn PD. Dr. Koller, Abteilung für theoretische Chirurgie der Philipps-Universität Marburg.

4 ONKOLOGISCHE ERGEBNISSE

4.1.1 Altersverteilung und Geschlechterverhältnis

Das durchschnittliche Alter aller männlichen Patienten liegt bei 62,3 Jahren, das der weiblichen Patienten bei 60,8 Jahren. Der jüngste Patient war 22 Jahre alt, der älteste Patient 94 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter männlicher Patienten mit glottischer Tumorlokalisation liegt bei 62,46 Jahren, das der weiblichen Patienten bei 62,6 Jahren. Das durchschnittliche Alter männlicher Patienten mit supraglottischem Kehlkopfkarcinom liegt bei 62,1 Jahren, das der weiblichen Patienten bei 57,6 Jahren.

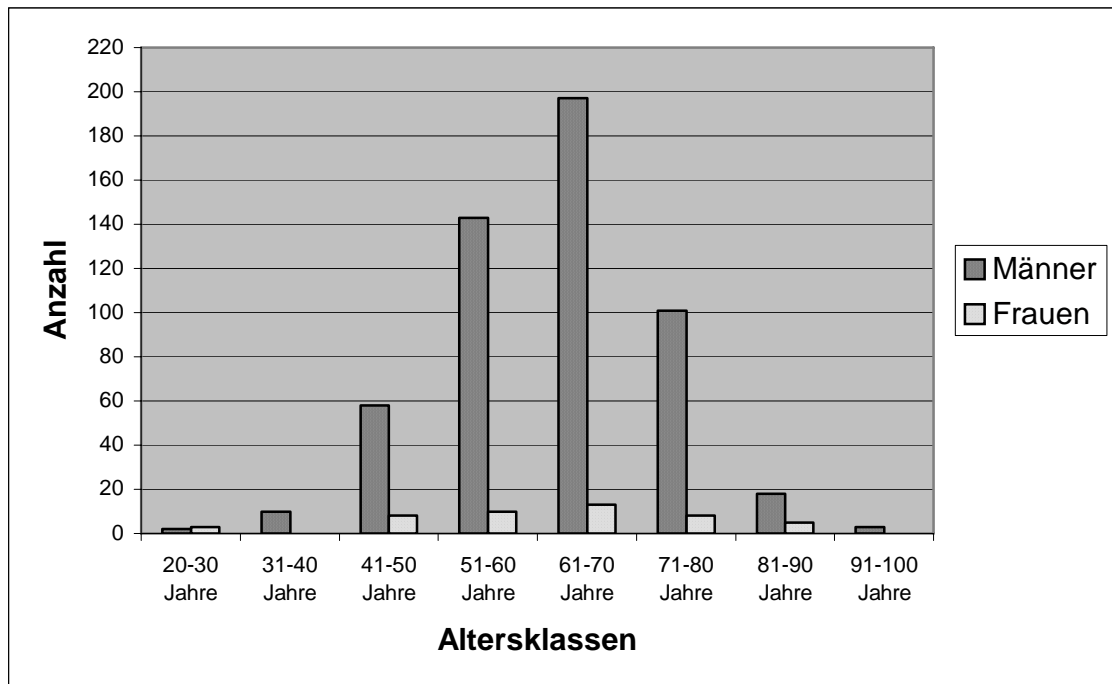


Abbildung XII: Verteilung der Altersklassen innerhalb des Patientenkollektives (n=572).

Von insgesamt 572 Patienten in diesem Patientenkollektiv sind 524 männlich und 48 weiblich. Somit ergibt sich ein Geschlechterverhältnis Männer zu Frauen von 11:1.

4.1.2 Organerhaltende Therapie

Im genannten Zeitraum wurden insgesamt 577 Patienten mit der Diagnose eines Kehlkopfkarzinoms in unserer Klinik vorstellig. Bei 5 Patienten (0, 8%) konnte eine definitive Therapie des Kehlkopfkarzinoms nicht erfolgen. Drei dieser Patienten konnten aufgrund vorbestehender internistischer Grunderkrankungen weder einer chirurgischen noch einer radiologischen Therapie zugeführt werden, zwei Patienten lehnten jegliche weitere Therapie ab. Somit wurden 572 Patienten therapiert, bei 447 Patienten (79 %) konnte eine primär kehlkopferhaltende Therapie durchgeführt werden. Von 453 behandelten Patienten mit einem glottischen Stimmlippenkarzinom musste nur bei 73 Patienten (16 %) eine primäre Laryngektomie erfolgen. 380 Patienten mit Stimmlippenkarzinom konnten primär Kehlkopf erhaltend therapiert werden. Einer primär chirurgischen Therapie wurden 318 der 380 Patienten zugeführt, 62 Patienten wurden primär bestrahlt bzw. einer primär kombinierten Strahlen- und Chemotherapie zugeführt.

Kehlkopf erhaltende Therapiemodalitäten						
	primär chirurgische Therapie	& Neck dissection	& postoperative Radiatio	primäre Radiatio	& Chemotherapie	Gesamt
supraglottisch	36	21	12	31	7	67
glottisch	318	18	1	62	5	380
Gesamt	354	39	13	93	12	447

Tabelle I: Kehlkopferhaltende Therapie bei glottischen und supraglottischen Karzinomen (n=447) im Zeitraum vom 01.04.1990 bis 31.03.2001.

Von den 318 Patienten mit Stimmlippenkarzinomen, die primär chirurgisch Kehlkopf erhaltend behandelt wurden, wurden 230 Patienten durch eine transoral mikrolaryngoskopische Tumorsektion behandelt, 88 Patienten wurden durch eine transcervikale offene vertikale Kehlkopfteilresektion mit Tumorexstirpation und mikrochirurgischer Glottisrekonstruktion therapiert. Eine genaue Übersicht über die Anzahl der primär chirurgisch Kehlkopf erhaltend therapierten Patienten und deren Verteilung innerhalb der beiden Behandlungsgruppen geben die untenstehenden Tabellen.

	pT-Stadium						Gesamt
	pTis b	pT1 a	pT1 b	pT2	pT3	pT4	
transzervikale Kehlkopfteilresektion	1	18	10	37	8	0	74
transzervikale Kehlkopfteilresektion & Neck dissection	0	0	0	4	7	2	13
transzervikale Kehlkopfteilresektion & Neck dissection & postoperative Radiatio	0	0	0	1	0	0	1
Gesamt	1	17	11	42	15	2	88

Tabelle II: Kreuztabellarische Darstellung der durchgeführten transzervikalen Kehlkopfteilresektion (+/- Neck Dissection +/- postoperative Radiatio) in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium im Zeitraum vom 01.04.1990 bis 31.03.2001 (n=88).

	T-Stadium						Gesamt
	pTis a	pTis b	pT1 a	pT1 b	pT2	pT3	
Dekortikation/su perfizielle Chordektomie	64	16	50	9	0	0	139
partielle Chordektomie	0	0	71	5	0	0	76
totale Chordektomie	0	0	0	0	13	0	13
erweiterte Chordektomie	0	0	0	0	0	2	2
Geamt	64	16	121	14	13	2	230

Tabelle III: Tabellarische Darstellung der transoralen Stimmlippenkarzinomresektionen in Abhängigkeit vom T-Stadium im Zeitraum vom 01.04.1990 bis 31.03.2001.

4.2 Rezidivfreiheit bei primär chirurgischer kehlkopferhaltender Therapie von Stimmlippenkarzinomen und Carcinomata in situ

4.2.1 Unilaterales Carcinoma in situ (pTis a)

Bei einem der 64 Patienten mit einseitigem Carcinoma in situ entwickelte sich ein lokales Rezidiv

- 1) 54 jähriger männlicher Patient mit leukoplakischen Veränderungen der rechten Stimmlippe. Es erfolgte die transorale Dekortikation der rechten Stimmlippe. Die pathohistologische Kontrolle der Präparate ergab ein Carcinoma in situ. Nach 3 Monaten zeigte sich erneut ein Carcinoma in situ derselben Stimmlippe. Dieses Carcinoma in situ wurde wiederum mittels einer transoralen Dekortikation abgetragen. Der Patient lebt bis zum Stichtag der Untersuchung tumorfrei.

Es ergibt sich eine nach Kaplan und Meier berechnete tumorbezogene Überlebensquote von 100 % und eine lokale Rezidivfreiheit (5 Jahre) von 98,4 %.

4.2.2 Bilaterale Carcinomata in situ (pTis b)

Insgesamt 15 Patienten wurden im besagten Zeitraum an einem bilateralen Carcinoma in situ der Stimmlippenregion behandelt (nach der Klassifikation der UICC¹³⁵). Von den 14 Patienten die transoral mikrolaryngoskopisch operiert wurden, entwickelten 7 Patienten (6 männliche und 1 weibliche Patientin, Alter zwischen 52 - 65 Jahren) lokale Rezidive (jeweils 1 Rezidiv nach 2, 4, 9, 10, 21 Monaten und 2 Rezidive nach 3 Monaten). 5 Patienten entwickelten mehrfache Rezidive, 2 Patienten nur ein Rezidiv. Alle Rezidive wurden erneut transoral mikrolaryngoskopisch funktionserhaltend therapiert. 1 Patient mit bilateralem Carcinoma in situ wurde durch eine transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion therapiert und entwickelte bis zum Stichtag kein Rezidiv. Kein Patient verlor bis zum Stichtag seinen Kehlkopf oder starb an den Folgen der Erkrankung. Die nach Kaplan und Meier geschätzte tumorbezogene Überlebensquote liegt bei 100 %, die lokale Kontrolle (5 Jahre) in dieser Patientengruppe lag bei 47 %.

4.2.3 Stimmlippenkarzinome des Stadiums pT1a

139 Patienten mit einem Stimmlippenkarzinom des Stadiums T1a konnten primär chirurgisch Kehlkopf erhaltend behandelt werden. Von diesen Patienten wurden 17 mittels einer transzervikalen vertikalen Kehlkopfteilresektion mit Glottisrekonstruktion behandelt und 122 Patienten mittels einer endolaryngeal mikrochirurgischen Dekortikation oder partiellen Chordektomie der betroffenen Stimmlippe. Nur 1 Patient entwickelte ein Lokalrezidiv nach transoraler Tumorresektion.

- 1) 39-jähriger männlicher Patient mit linksseitigem Stimmlippenkarzinom des Stadiums T1a. Das Einstellen des Kehlkopfes bei der Mikrolaryngoskopie erwies sich als sehr schwierig und gelang nur mit dem DN-Rohr nach Kleinsasser. Der Tumor war ca. 1,8 cm groß und wuchs im Bereich der vorderen Zweidrittel der linken Stimmlippe mit subglottischer Ausdehnung und war fest mit dem Ligamentum vocale verbacken. Der Tumor wurde mikrolaryngoskopisch reseziert und insgesamt 4 Nachresektionen genommen. Die pathohistologische Kontrolle der Operationspräparate ergab ein mittelgradig- bis hochdifferenziertes Plattenepithelkarzinom des Stadiums pT1a pNo Mx sowie eine non in sano Resektion im Bereich der Nachresektionen des

Ligamentum vocale und der linken Stimmlippe dorsal. Aufgrund der non in sano Resektion wurde eine mikrolaryngoskopische Nachresektion 6 Wochen später durchgeführt. Auch bei dieser mikrolaryngoskopischen Nachresektion war das Einstellen des Kehlkopfes äußerst schwierig und nur mit dem DN-Rohr nach Kleinsasser möglich. Es zeigte sich eine weißlich warzige Veränderung im Bereich der vorderen 2 - 3mm der linken Stimmlippe auf die vordere Kommissur übergreifend sowie eine leichte Synechie in diesem Bereich. Diese Veränderungen wurden vollständig abgetragen. Die pathohistologische Kontrolle der Präparate zeigte wieder ein hochdifferenziertes Stimmlippenkarzinom, wobei die Resektionsgrenzen nicht eindeutig beurteilbar waren. Aufgrund dessen wurde zu strengsten klinischen Nachkontrollen in der onkologischen Nachsorge geraten, um ein Rezidiv möglichst frühzeitig zu erkennen. 6 Monate später stellte sich der Patient wegen wieder aufgetretener Heiserkeit und Räusperzwang erneut vor. Die diagnostische Mikrolaryngoskopie ergab nun ein größeres Rezidiv im Bereich des vorderen Drittels der linken Stimmlippe mit Befall der vorderen Kommissur und Ausdehnung nach subglottisch. Aufgrund der schwierigen Einstellbarkeit des Kehlkopfes bei der Mikrolaryngoskopie wurde die Indikation zur modifizierten transzervikalen vertikalen Kehlkopfteilresektion gestellt. Dabei wurde eine subtotale Chordektomie links, sowie eine partielle Chordektomie rechts mit Resektion des inneren Perichondriums durchgeführt und ein 4 mm breiter medianer Schildknorpelstreifen entfernt. Die Deckung der Defekte erfolgte mittels dorso-cranial gestielter Taschenfaltenlappen. Die pathohistologische Kontrolle der Präparate zeigte eine in sano Resektion des Rezidivs (rpT2 N0 M0). Der Patient lebt bis zum Stichtag der Untersuchung tumorfrei.

Die nach Kaplan und Meier geschätzte tumorbezogene Überlebensquote liegt bei 100 %, die lokale Rezidivfreiheit (5 Jahre) in dieser Patientengruppe bei 99,3 %.

4.2.4 Stimmlippenkarzinome des Stadiums pT1b

25 Patienten mit einem Stimmlippenkarzinom des Stadiums pT1b N0 konnten primär

chirurgisch funktionserhaltend behandelt werden. 11 Patienten wurden mittels einer transzervikalen vertikalen Kehlkopfteilresektion mit Glottisrekonstruktion behandelt und 14 Patienten mittels eines transoral mikrochirurgischen Vorgehens. Insgesamt kam es bei nur 2 Patienten zu einem lokalen Rezidiv des vorbekannten Stimmlippenkarzinoms, jeweils einmal nach transoraler und transzervikaler Tumorresektion.

- 1) 77 Jahre alter männlicher Patient mit vorbekannter chronischer Laryngitis und einem exophytisch wachsenden Tumor der rechten Stimmlippe, welche die vordere Kommissur überschritt. Die linke Stimmlippe zeigte Veränderungen im Sinne eines Carcinoma in situ. Es erfolgte die transoral mikrolaryngoskopische Dekortikation der linken Stimmlippe und Entfernung der exophytischen Tumoranteile der rechten Stimmlippe sowie 5 Monate später eine Dekortikation der rechten Stimmlippe. Die pathohistologische Kontrolle der Präparate ergab ein mittelgradig differenziertes Stimmlippenkarzinom des Stadiums pT1b N0 Mx (G2). 10 Monate später entwickelte dieser Patient in der vorderen Kommissur ein lokales Rezidiv des vorbekannten Larynkarzinoms des Stadiums rpT1 N0 Mx (G2). Aufgrund der rezidivierenden Kanzerisierungen der Stimmlippen bei vorbekannter chronischer Laryngitis und einem zu erwartenden schlechten funktionellen Ergebnis bei einem chirurgischen Vorgehen sowie der außerordentlich schlechten Compliance des Patienten, wurde eine Bestrahlung des Larynx durchgeführt (Herddosis bis 50 Gy). Der Patient lebt bis zum Stichtag tumorfrei.

- 2) 40 Jahre alter männlicher Patient mit bilateralem Stimmlippenkarzinom des Stadiums pT1b N0 Mx. Auf der linken Stimmlippe wuchs der exophytische Tumor vorwiegend in der vorderen Hälfte und griff über die vordere Kommissur auf die rechte Stimmlippe über. Der Tumor zeigte eine glotto-subglottische Ausdehnung von ca. 1 cm im Bereich der linken Stimmlippe. Der Schildknorpel war nicht infiltriert. Im Rahmen einer transzervikalen vertikalen Kehlkopfteilresektion erfolgte die partielle Chordektomie der linken Stimmlippe mit Rekonstruktion der Glottis durch einen transponierten Taschenfaltenlappen und Dekortikation der rechten Stimmlippe. Die pathohistologische Kontrolle der Präparate ergab ein mittelgradig differenziertes Stimmlippenkarzinom des Stadiums pT1b N0 Mx (G2). Vor allem im Bereich einer Nachresektion des

oberen Schnittrandes konnte nur eine sehr knappe in sano Resektion dokumentiert werden. Nach 5 bzw. 11 Monaten wurden im Rahmen der regelmäßigen Tumornachsorge jeweils eine Zyste der linksseitigen, transponierten Taschenfalte diagnostiziert und abgetragen. 24 Monate nach Diagnose des Primärtumors entwickelte sich bei dem Patienten ein Rezidiv des vorbekannten Stimmlippenkarzinoms. Der Rezidivtumor war in der vorderen Kommissur lokalisiert mit Tumorausläufern nach subglottisch bis an den Oberrand des Cricoids und geringer supraglottischer Ausdehnung. Außerdem fistelte der Tumor in das präalaryngeale Weichteilgewebe, welches entzündlich verändert erschien. Es erfolgte die kurative Cricohyoidoepiglottopexy (Rettungschirurgie). Die pathohistologische Kontrolle der Präparate (sowie die intraoperativen Schnellschnittuntersuchungen) ergaben wiederum nur eine sehr knappe in sano Resektion des mittelgradig, stellenweise auch geringgradig differenzierten Tumors, rpT4 N0 (G2, stellenweise auch G3). Der Patient entwickelte im postoperativen Verlauf eine heisere, aber nicht aphone Stimme und lebt zum Stichtag tumorfrei.

Die nach Kaplan und Meier geschätzte tumorbezogene Überlebensrate beträgt 100 %, lokale Rezidivfreiheit (5 Jahre) bei 92 %.

4.2.5 Stimmlippenkarzinome des Stadiums pT2

56 Patienten mit Stimmlippenkarzinomen des Stadiums T2 konnten primär chirurgisch funktionserhaltend behandelt werden. 14 Patienten wurden transoral mikrochirurgisch operiert, bei 42 Patienten erfolgte eine transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion mit Tumorexstirpation und Rekonstruktion des Defektes. Bei insgesamt 4 Patienten entwickelte sich ein lokales Rezidiv, davon 3 nach primär transoral endoskopischer Resektion und 1 Lokalrezidiv nach transcervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion und Glottisrekonstruktion.

- 1) 76-jähriger männlicher Patient mit einem linksseitigen Stimmlippenkarzinom. Der Tumor wuchs vor allem im dorsalen Bereich der linken Stimmlippe, die ventralen Ausläufer reichten bis in das vordere Stimmlippendrittel. Der Ventrikel, wie auch der Processus

vocalis des Aryknorpels erschien tumorinfiltriert. Die Kehlkopfhinterwand sowie die subglottische Region waren frei von Tumorgewebe. Die ipsilaterale Taschenfalte schien nicht infiltriert. Die Tumorausdehnung in ventro-dorsaler Richtung betrug ca. 1,8 cm, in cranio-caudaler Richtung ca. 0,8 cm. Es erfolgte die transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion mit subtotaler Chordektomie links und subtotaler Resektion des linken Aryknorpels. Die Rekonstruktion der Glottis erfolgte durch einen Taschenfaltenlappen im ventralen Bereich sowie einem separaten Lappen aus der ary-epiglottischen Falte und Anteilen des Sinus piriformis im dorsalen Bereich. Die pathohistologische Kontrolle der Präparate sowie deren Begutachtung in der interdisziplinären pathohistologischen Konferenz ergaben ein Stimmlippenkarzinom des Stadiums pT2 N0 sowie eine in sano Resektion des Tumors. Nach 43 Monaten fiel in der Tumornachsorge ein diskret verdickter und geröteter Transpositionsflap auf, die endolaryngeale Schleimhaut war unauffällig und makroskopisch kein Tumor erkennbar. In der daraufhin veranlaßten Computertomographie zeigte sich ein großes Tumorrezidiv im präepiglottischen Fettkörper mit Destruktion des Schildknorpels und caudaler Ausdehnung bis in die subcutanen Weichteile (ca. 3 x 5 x 3 cm). Der endolaryngeale Befund ließ primär nicht auf ein derart massives extralaryngeales Tumorwachstum schließen. Es erfolgte die kurative Weitfeldlaryngektomie mit beidseitiger konservativer Neck dissection. Die pathohistologische Aufarbeitung der Operationspräparate ergab einen Rezidivtumor des vorbekannten Larynxkarzinoms mit einer Lymphknotenmetastase in der oberen parajugulären Gruppe, Staging rpT4 pN1 Mx. Da es sich um ein lokoregionäres Tumorrezidiv handelte, erfolgte postoperativ eine Bestrahlung der Larynxloge und der Lymphabflußgebiete mit einer Gesamtherddosis von 50 Gy. Der Patient lebt zur Zeit tumorfrei.

- 2) 84 jährige weibliche Patientin mit linksseitigem Stimmlippenkarzinom. Der Tumor wuchs vor allem in der vorderen Hälfte der Stimmlippe und zeigte eine ca. 1,8 cm weite subglottische Ausdehnung. Die vordere

Kommissur war knapp tumorfrei, der Ventrikel nicht infiltriert. Die ventro-dorsale Ausdehnung betrug 1,2 cm. Aufgrund der nur geringen Verhornung des Tumors war eine Differenzierung zwischen tumorösem und gesundem Gewebe deutlich erschwert. In Anbetracht des Alters der Patientin und der Tatsache, daß die Stimmlippenebene problemlos mikrolaryngoskopisch einsehbar war, wurde eine rein transoral mikrolaryngoskopische Resektion des Karzinoms favorisiert. Es erfolgte die subtotale Chordektomie, beginnend am linken Aryknorpel und entlang des gut abgrenzbaren Ventrikelbodens nach ventral, wobei der Tumor unter Mitnahme des Ligamentum vocale und großen Anteilen des Musculus vocalis bis an das innere Perichondrium des Schildknorpels entfernt wurde. Außerdem wurden 9 Nachresektionen von allen Schnittträgern genommen. Die pathohistologische Aufarbeitung der Präparate ergab ein in sano reseziertes mittelgradig differenziertes Stimmlippenkarzinom des Stadiums pT2 N0 (G2). Nach 5 Monaten fiel im Rahmen der Tumornachsorge im Bereich der linken vorderen Stimmlippe eine granulomartige Veränderung auf. Schon zu diesem Zeitpunkt wurde der Patientin dringend zu einer erneuten Mikrolaryngoskopie geraten, was die Patientin zunächst ablehnte. In den folgenden onkologischen Kontrolluntersuchungen fiel dann eine linksseitig subglottisch lokalisierte, weißliche Veränderung auf, welche im Verlauf an Größe zunahm. Die Patientin stimmte einer erneuten Mikrolaryngoskopie erst 2 Monate später zu. In der Mikrolaryngoskopie zeigte sich ein im Bereich der vorderen Hälfte der vernarbten linken Stimmlippe vorwiegend weit nach subglottisch strangartig wachsendes Tumorrezidiv. Eine Abgrenzung nach caudal gegen das Cricoid oder den Conus elasticus war nicht mehr möglich. Die pathohistologische Aufarbeitung der Probeentnahmen ergab ein Rezidiv des vorbekannten, niedrig bis mittelgradig differenzierten Stimmlippenkarzinoms (G2-G3), klinisch mindestens T2. Der Patientin wurde zur totalen Laryngektomie mit beidseitiger Neck dissection geraten, was ihrerseits abgelehnt wurde. Deshalb erfolgte eine Strahlentherapie der Larynxloge und der Lymphabflußgebiete mit 50 Gy Herddosis. Die Patientin lebte noch 30 Monate mit tumorfreiem Larynx bis zum Auftreten von

paratrachealen und mediastinalen Metastasen, welche auf Wunsch der Patientin nicht mehr therapeutisch angegangen wurden. Die Patientin verstarb 5 Monate später an den Folgen des Tumors.

- 3) 77-jähriger männlicher Patient mit rechtsseitigem Stimmlippenkarzinom. Das Stimmlippenkarzinom infiltrierte vorwiegend die vordere Hälfte der rechten Stimmlippe mit Ausdehnung über die vordere Kommissur auf die vordere Hälfte der linken Stimmlippe. Aufgrund der Polymorbidität des betagten Patienten wurde von einer transzervikalen vertikalen Kehlkopfteilresektion Abstand genommen, obwohl diese eine sichere Resektion ermöglicht hätte. Es erfolgte die transoral mikrochirurgische Chordektomie der rechten Stimmlippe und Dekortikation der linken Stimmlippe. Die pathohistologische Kontrolle der Resektionspräparate ergab ein mittelgradig differenziertes Stimmlippenkarzinom des Stadiums pT2 N0 (G2) sowie eine in sano Resektion des Tumors. 6 Monate später wurde bei dem Patienten ein Rezidiv des bekannten Larynxkarzinoms diagnostiziert. Der Rezidivtumor wuchs, ausgehend von der rechten Taschenfaltenregion weit nach subglottisch und verlegte das Larynxlumen subtotal. Der Schild- und Ringknorpel waren tumurös infiltriert, es lag jedoch kein extralaryngeales Tumorwachstum vor. Es erfolgte die Weitfeldlaryngektomie mit beidseitiger paratrachealer Lymphknotenausräumung und beidseitiger konservativer Neck dissection. Die pathohistologische Kontrolle der Resektate ergab eine in sano Resektion, rpT4 pN0 M0 (G2). Der Patient lebte tumorfrei und verstarb intercurrent nach 4 Jahren.
- 4) 67-jähriger männlicher Patient mit vorwiegend rechtsseitigem Stimmlippenkarzinom bis über die vordere Kommissur reichend. Aufgrund einer schweren Herzerkrankung war die Narkosefähigkeit für die eigentlich favorisierte transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion nicht gegeben, so daß eine rein transorale subtotale Chordektomie der rechten Stimmlippe bis in die vordere Kommissur durchgeführt wurde. Die pathohistologische Präparatkontrolle ergab ein mittelgradig

differenziertes (G2) Stimmlippenkarzinom des Stadiums pT2 N0 Mx, wobei am medialen und lateralen Absetzungsrand Anteile eines Carcinoma in situ nachzuweisen waren. Aufgrund der außerordentlich schlechten kardialen als auch psychischen Situation des Patienten mußte jedoch auf ein weiteres operatives Vorgehen (Nachresektion) verzichtet werden. Nach 39 Monaten zeigte sich bei dem Patienten im Bereich der vorderen Kommissur und der gesamten linken Stimmlippe eine tumorverdächtige Veränderung. Daraufhin erfolgte die komplette Dekortikation der linken Stimmlippe bis in die vordere Kommissur und nach subglottisch. Die pathohistologische Kontrolle der Präparate ergab ein Carcinoma in situ, welches in den ventralen und subglottischen Anteilen schnittrandbildend war, so daß nicht von einer in sano Resektion ausgegangen werden konnte. Aufgrund einer zunehmend schlechten psychischen Verfassung des Patienten wurde auf eine weitere Nachresektion oder eine Strahlentherapie verzichtet und engmaschige onkologische Kontrollen durchgeführt. Der Patient lebte seitdem tumorfrei und verstarb 17 Monate später intercurrent an einem Herzinfarkt.

Die nach Kaplan und Meier geschätzte lokale Kontrolle (5 Jahre) liegt bei 92,8 %. Nur eine Patientin starb an den Folgen des Rezidivtumors. Die nach Kaplan und Meier geschätzte tumorbezogene Überlebensrate (5 Jahre) liegt bei 98 %.

4.2.6 Stimmlippenkarzinome des Stadiums pT3 und pT4

Bei 17 Patienten mit Stimmlippenkarzinom des Stadiums pT3 konnte eine Kehlkopf erhaltende primär chirurgische Behandlung erfolgen. 15 dieser Patienten wurden durch eine transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion therapiert, 2 Patienten mittels einer erweiterten transoralen Chordektomie. Es konnten außerdem 2 Patienten mit Stimmlippenkarzinom des Stadiums pT4 N0 funktionserhaltend primär chirurgisch therapiert werden – beide Patienten leben tumorfrei ohne Anhalt für lokales oder regionäres Tumorrezidiv. Lokalrezidive traten bei 6 Patienten nach primärer transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion auf, 5 Patienten starben an den Folgen des lokalen Rezidives.

- 1) 69-jähriger männlicher Patient mit rechtsseitigem Stimmlippenkarzinom, welches die hinteren Zweidrittel der Stimmlippe infiltrierte, den Aryknorpel ummauerte und sich auch in der Interarytaenoidregion ausdehnte. Es lag eine cranio-caudale Ausdehnung von bis zu 1,4 cm vor. Im Rahmen einer ersten Mikrolaryngoskopie wurde dieser Tumor rein makroskopisch als Grenzfall für eine vertikale Kehlkopfteilresektion eingestuft, als Alternative wurde eine totale Laryngektomie in Erwägung gezogen. Die pathohistologische Aufarbeitung der Probebiopsate jedoch zeigten ein hochdifferenziertes Plattenepithelkarzinom (G1), so daß nach langem Abwägen doch eine transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion durchgeführt wurde. Dabei wurde die rechte Stimmlippe unter Mitnahme von Teilen des Ventrikels und der Taschenfalte reseziert. Auch der rechte Aryknorpel wurde vollständig reseziert. Aufgrund des Tumorwachstums auch in der Interarytaenoidregion wurden Anteile des Musculus interarytaenoideus sowie obere Anteile des Ringknorpels mitentfernt. Die Deckung dieses großen Defektes erfolgte aus Resten der rechtsseitigen Taschenfalte, dem Sinus piriformis sowie der Epiglottis. Die pathohistologische Aufarbeitung der Präparate zeigte ein hochdifferenziertes Stimmlippenkarzinom pT3 N0 Mx (G1), welches in sano reseziert wurde. 5 Monate später trat bei dem Patienten ein großes Rezidiv im Bereich der Larynxhinterwand mit Ausdehnung auf den rechten Transpositionsflappen auf. Auch der linke Aryknorpel war tumorös infiltriert. Es erfolgte nach primärem Tumordebulking die totale Laryngektomie mit beidseitiger Neck dissection. Die pathohistologische Kontrolle der Präparate ergab ein mittelgradig differenziertes Karzinom des Stadiums pTx pN0 Mx (G2), welches in sano reseziert wurde. Eine Nachbestrahlung erschien aufgrund des Fehlens von Lymphknotenmetastasen und allseits Absetzungsrandern im Gesunden als nicht notwendig. Der Patient lebte zum Stichtag der Untersuchung tumorfrei.

- 2) 70-jähriger männlicher Patient mit Stimmlippenkarzinom der rechten Stimmlippe, über die vordere Kommissur übergreifend auf die linke

Stimm lippe. Die linke Stimm lippe erschien flächenhaft kanzerisiert bis zum Processus vocalis. Die Haupttumormasse befand sich in der vorderen Hälfte der rechten Stimm lippe und zeigte vorwiegend subglottische Ausdehnung von bis zu 1,8 cm. Auffallend erschienen die weitflächigen, perikarzinomatösen Kanzerisierungen bis in die Region der ersten Trachealknorpel. Aufgrund der bilateralen Ausdehnung des Tumors und den weitflächigen Kanzerisierungen im Bereich auch der linken Stimm lippe und nach subglottisch handelte es sich um einen Grenzfall für die vertikale Kehlkopfteilresektion. Alternativ wäre hier nur noch die primäre Radiatio mit fraglichem onkologischen Resultat oder eine totale Laryngektomie möglich gewesen. Schließlich erfolgte im Rahmen der vertikalen Kehlkopfteilresektion die subtotale Chordektomie der rechten Stimm lippe mit Resektion des inneren Perichondriums und eine partielle Chordektomie der linken Stimm lippe bis an den Ringknorpel unter Mitnahme des inneren Perichondriums. Aufgrund der Beteiligung der vorderen Kommissur wurde ein schmaler, vertikaler Knorpelstreifen im Bereich der vorderen Stimm lippenkommissur mitreseziert. Wegen der weitflächigen subglottischen Kanzerisierung wurden Nachresektionen bis in den Bereich der 1. Trachealspangen genommen. Der Defekt im Bereich der rechten Stimm lippe wurde mittels eines Epiglottisschwenklappens (Sedlacek/Tucker) rekonstruiert, der Defekt im Bereich der linken Stimm lippe durch einen transponierten Taschenfaltenlappen. Die pathohistologische Kontrolle der Präparate und Diskussion der Befunde im Rahmen der interdisziplinären pathohistologischen Konferenz ergaben ein mittelgradig differenziertes Stimm lippenkarzinom des Stadiums pT3 N0 Mx (G2). Eine in sano Resektion konnte nicht dokumentiert werden, da in den caudalen, subglottischen Nachresektionen Carcinoma in situ Ausläufer bis an die Absetzungs ränder heranreichten. Zunächst wurde von einer operativen Nachresektion abgesehen und engmaschigste klinische Kontrollen durchgeführt. Nach 15 Monaten wurde bei diesem Patienten ein subglottisch, im Bereich der vorderen Kommissur gewachsenes Tumorrezidiv diagnostiziert. Dieser Tumor wuchs oberflächlich, war

jedoch gegen den subglottischen Abhang des Schildknorpels fixiert. Eine mikrolaryngoskopische Resektion mit dem Laser schien aufgrund der schwierigen Lokalisation des Tumors als nicht ausreichend sicher. Die pathohistologische Kontrolle der entnommenen Probebiopsien ergab ein mittelgradig differenziertes Karzinom (G2). Um ein gutes stimmfunktionelles Ergebnis zu wahren, wurde die Indikation zu Bestrahlung des Tumorrezidives gestellt. Zum Stichtag lebte der Patient seit 4 Jahren tumorfrei.

- 3) 59-jähriger männlicher Patient mit Stimmlippenkarzinom der rechten Stimmlippe. Der Tumor infiltrierte die Stimmlippe in gesamter Länge, den Ventrikel und die vorderen Zweidrittel des Aryknorpels. Der Aryknorpel wurde ventral von Tumormassen ummauert. Auch die dorsalen Anteile der Taschenfalte waren tumorös verändert. Desweiteren zeigte sich eine Ausdehnung nach subglottisch von bis zu 2 cm, wobei die Tumormassen in diesem subglottischen Bereich sowohl die rechte Schildknorpelhälfte als auch craniale Anteile des Ringknorpels infiltrierte. Eine derartige Tumorgröße war zunächst in der diagnostischen Mikrolaryngoskopie nicht abschätzbar gewesen, so daß eine vertikale Kehlkopfteilresektion indiziert wurde. Es erfolgte die modifizierte vertikale Kehlkopfteilresektion mit Resektion der infiltrierte Knorpelareale sowohl des Schildknorpels als auch der oberen Anteile des Ringknorpels, die totale erweiterte Chordektomie der rechten Stimmlippe unter Mitnahme der unteren Anteile des Ventrikels, des hinteren Drittels der Taschenfalten und der vorderen Anteile des Aryknorpels. Auch wurde die Schleimhaut der Interarytaenoidregion bis zur Hälfte reseziert. Der sehr große Defekt wurde anschließend durch einen vierfüntel Epiglottisschwenklappen, einen Taschenfaltenlappen sowie einen Sinus piriformis Lappen gedeckt. Außerdem erfolgte eine elektiv selektive rechtsseitige Neck dissection. Die pathohistologische Kontrolle der Präparate in der interdisziplinären pathohistologischen Konferenz ergab ein mittelgradig differenziertes Stimmlippenkarzinom des Stadiums pT3 pN0 Mx (G2), welches in sano reseziert wurde, im Bereich der Larynxhinterwand jedoch nur sehr knapp. Trotz

regelmäßiger klinischer Kontrollen entwickelte sich nach 14 Monaten bei dem Patienten ein sehr großes submuköses, hauptsächlich extralaryngeal gewachsenes Tumorrezidiv, welches sowohl die Schilddrüse als auch paratracheale Halsweichteile infiltrierte. Der Ösophagusmund erschien zirkulär ummauert und stenosiert. Der Endolarynx erschien laryngoskopisch vollkommen unauffällig. Es erfolgte als Rettungschirurgie die zirkuläre Pharyngo-Laryngo-Ösophagektomie mit Magenhochzug, Thyreodektomie und Ausräumung der paratrachealen und oberen mediastinalen Lymphknoten. Die pathohistologische Kontrolle der Präparate ergab ein Rezidiv des mittelgradig differenzierten Stimmlippenkarzinoms rpT4 pN2b M0 (G2). Desweiteren wurde postoperativ das Mediastinum bestrahlt, was aufgrund der nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen als erforderlich erschien. 6 Monate später wurde bei dem Patienten in der Computertomographie des Thorax ein vollständig mit Metastasen durchsetztes Mediastinum diagnostiziert, außerdem lagen bereits pleurale und hepatische Metastasen vor. Daraufhin konnte nur noch eine palliative Chemotherapie eingeleitet werden. Der Patient verstarb 3 Monate später an den Folgen einer Tumorarrosionsblutung im Bereich des oberen Gastrointestinaltrakts.

- 4) 42-jähriger männlicher Patient mit einem großen Stimmlippenkarzinom der vorderen Zweidrittel der rechten Stimmlippe, Infiltration des Ventrikels sowie lateraler Schildknorpelanteile im Bereich des Überganges vom vorderen zum mittleren Drittel. Die Arytaenoidregion und die Larynxhinterwand waren tumorfrei. Es erfolgte die erweiterte vertikale Kehlkopfteilresektion mit fensterartiger Knorpelresektion (1,3 cm x 1,5 cm) im Bereich der tumorösen Knorpelinfiltration und anschließender Rekonstruktion des Defektes durch einen Epiglottisschwenklappen. Die pathohistologische Aufarbeitung der Präparate sowie die gemeinsame Diskussion der Befunde ergab ein mittelgradig differenziertes Stimmlippenkarzinom des Stadiums pT3 N0 Mx (G2), welches in sano reseziert wurde. Aufgrund der Größe des

Tumors wurde 6 Wochen später eine rechtsseitige elektiv selektive Neck dissection sowie eine Kontrollmikrolaryngoskopie durchgeführt. Dabei stellte sich der Endolarynx vollkommen unauffällig dar und es ergab sich kein Anhalt für ein Residual- oder Rezidivtumor. Die resezierten Lymphknoten waren allesamt tumorfrei, pN0. Nach 11 Monaten trat bei dem Patienten ein exophytisch wachsender Rezidivtumor im Bereich des vorderen Drittels des transponierten Epiglottisschwenklappen auf. Auch dieses Tumorrezidiv zeigte weitaus größeres extralaryngeales Wachstum unter dem Epiglottislappen als endolaryngeales Wachstum. Die extralaryngealen Tumormassen hatten eine bilaterale Ausdehnung von ca. 3 cm x 4 cm. Es erfolgte eine totale Laryngektomie mit linksseitiger Neck dissection. Pathohistologisch konnten keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden, rpT4 pN0 Mx (G2). Aufgrund des großen extralaryngealen Tumorwachstums wurde zusätzlich eine postoperative Radiatio des Halses vorgenommen. Nach weiteren 6 Monaten zeigten sich pulmonale Filiae, 4 Monate später entwickelte sich ein peristomales Tumorrezidiv, welches mittels kombinierter Radio-Chemotherapie (50,4 Gy Herddosis und 5-FU/Cysplatin) in palliativer Absicht behandelt wurde. Weitere 5 Monate später zeigten sich die Symptome einer Ösophagusstenose wegen eines weiteren lokalen Tumorrezidives im Bereich des Ösophaguseinganges. Der Patient verstarb an den Folgen des Rezidives einen Monat später.

- 5) 62-jähriger männlicher mit exophytischem, zentral ulzerierten Tumor, welcher sich über die gesamte linke Stimmlippe erstreckte, wobei die vordere Kommissur nicht involviert war. Der Tumor war insgesamt dorsal betont. Der Aryknorpel sowie die Hinterwand des Kehlkopfes erschienen tumorös infiltriert. Aufgrund der Tumorausdehnung im Bereich der Larynxhinterwand sowie des linken Aryknorpels handelte es sich um einen Grenzfall für die transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion mit Rekonstruktion. Alternativ kam nur eine totale Laryngektomie in Frage. Um den Kehlkopf noch zu erhalten, wurde im Rahmen der vertikalen Kehlkopfteilresektion die totale Chordektomie links mit subtotaler Arytaenoidektomie durchgeführt. Die

Rekonstruktion des großen Defektes erfolgt mittels eines transponierten Epiglottisschwenklappens sowie eines Sinus piriformis Lappens zur Deckung des Defektes im Bereich der Larynxhinterwand. Aufgrund des ausgedehnten Tumorwachstums und dem schon in den Schnellschnittkontrollen festgestellten niedrigen Differenzierungsgrad (G2-G3) des Tumors wurde zusätzlich eine konservative linksseitige Neck dissection durchgeführt. Die pathohistologische Kontrolle der Operationspräparate zeigte ein niedrig bis mittelgradig differenziertes Stimmlippenkarzinom des Stadiums pT3 pN0 Mx (G2-G3) sowie eine in sano Resektion. Dieser Befund wurde, wie bei allen genannten Krankengeschichten im Rahmen einer interdisziplinären pathohistologischen Konferenz ein weiteres Mal verifiziert. Nach 9 Monaten fielen dem Patienten blutig tingiertes Sputum sowie Räusperzwang auf, die Stimme war nicht verändert, die Stimmlippenbeweglichkeit der rechten Stimmlippe war nicht eingeschränkt. Mikrolaryngoskopisch zeigte sich links subglottisch ein ca. 2 x 1,6 cm großes Tumorrezidiv, welches vom Unterrand des transponierten Epiglottislappens wuchs, jedoch die laryngealen Strukturen nicht durchbrach. Desweiteren wurde eine große, rechtsseitige supraclaviculäre Lymphknotenmetastase mit Kapselruptur diagnostiziert. Es erfolgte die totale Laryngektomie, die subtotale Thyreodektomie rechts sowie eine bilaterale paratracheale Lymphknotenausräumung und eine radikale Neck dissection rechts. Die pathohistologische Kontrolle der Präparate ergab ein Rezidiv des vorbekannten, niedrig bis mittelgradig differenzierten Stimmlippenkarzinoms und kontralateraler Metastasierung, rpT3 pN3 Mx (G2-G3). Aufgrund der Kapselruptur der supraclaviculären Lymphknotenmetastase wurde der Patient einer postoperativen Bestrahlung der supraclaviculären Region zugeführt. Nach weiteren 6 Monaten kam es zu Lungen-, Leber- und Knochenmetastasen, an deren Folge der Patient innerhalb von 2 Monaten verstarb.

- 6) 65-jähriger männlicher Patient mit rechtsseitigem Stimmlippenkarzinom sowie einer leichtgradigen Schleimhautdysplasie der linken Stimmlippe

im mittleren Drittel. Der Tumor erstreckte sich über die gesamte Stimmlippenlänge mit dorsal betontem Wachstum. Der Aryknorpel war größtenteils infiltriert, die Larynxhinterwand bis zur Mittellinie tumorös verändert. Auch der Ventrikel erschien infiltriert. Subglottisch zeigte sich eine Ausdehnung von bis zu 1,8 cm. Aufgrund des Befalles der Larynxhinterwand handelte es sich um einen Grenzfall für die vertikale Kehlkopfteilresektion, alternativ wäre nur die totale Laryngektomie in Erwägung zu ziehen gewesen. Es erfolgte schließlich die vertikale Kehlkopfteilresektion mit totaler Chordektomie und subtotaler Arytaenoidektomie rechtsseitig sowie eine partielle Resektion der rechtsseitigen Larynxhinterwand. Der sehr große Defekt wurde mittels eines Epiglottisschwenklappens zur Rekonstruktion der Glottis sowie eines Sinus-piriformis Lappens zur Rekonstruktion der Larynxhinterwand gedeckt. Anschließend erfolgte die konservative, elektiv selektive Neck dissection rechts. Die pathohistologische Kontrolle der Präparate ergab ein niedrig differenziertes Stimmlippenkarzinom des Stadiums pT3 pN0 Mx (G3). Das Hauptpräparat zeigte zwar im Bereich zweier Absetzungsråder Tumorausläufer (dorsal und caudal), jedoch waren die aus diesem Bereich entnommenen Nachresektionen allesamt tumorfrei, so daß von einer in sano Resektion ausgegangen werden konnte. Aufgrund der Größe des Tumors und der niedrigen Differenzierung (G3) wurde ausdrücklich zu regelmäßigen Tumornachsorgen in kurzen Intervallen geraten. 5 Monate später erfolgte eine weitere Mikrolaryngoskopie und Dekortikation der linken Stimmlippe wegen einer flächenhaft leukoplakischen Veränderung der Schleimhaut. Die pathohistologische Kontrolle ergab ein Carcinoma in situ, welches in sano reseziert wurde. Der restliche Endolarynx war unauffällig. Nach weiteren 8 Monaten der regelmäßigen Tumornachsorge fiel dem Patienten blutiger Auswurf sowie in- und expiratorischer Stridor auf. Die lupenlaryngoskopische Untersuchung ergab keinen Anhalt für ein endolaryngeales Tumorzidiv. Weitere interdisziplinäre Diagnostik ergab ein übergroßes Rezidiv des vorbekannten Stimmlippenkarzinoms, welches paratracheal bis in die obere Thoraxapertur wuchs und die Trachea langstreckig

infiltrierte. Es erfolgte ein Tumordebulking mit Anlage eines Tracheostomas. Die pathohistologische Aufarbeitung der entnommenen Biopsien bestätigte ein Rezidiv des vorbekannten, niedrig differenzierten Stimmlippenkarzinoms (G3). Aufgrund der überaus ausgedehnten Tumormassen konnte nur noch eine palliative Bestrahlung eingeleitet werden. Der Patient verstarb nach weiteren 5 Monaten an den Folgen des Rezidivs.

Die nach Kaplan und Meier geschätzte lokale Kontrolle (5 Jahre) für die Stadien pT3 und pT4 (zusammen) liegt bei 68 %, die nach Kaplan und Meier geschätzte tumorbezogene Überlebensrate (5 Jahre) bei 73,6 %.

Kumulierte Rezidivfreiheit bei primär chirurgischer Kehlkopf erhaltender Therapie von Stimmlippenkarzinomen und Carcinomata in situ

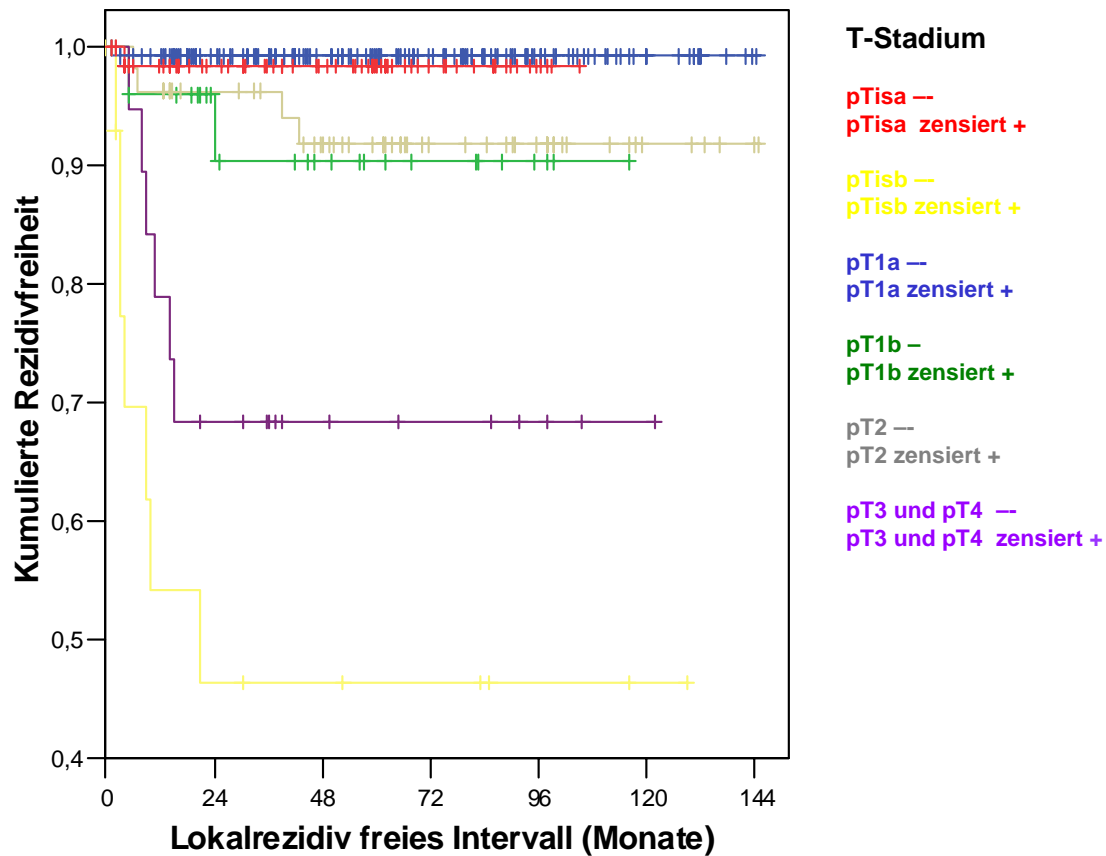


Abbildung XIII: Kumulierte Rezidivfreiheit bei primär chirurgischer Kehlkopf erhaltender Therapie von Stimmlippenkarzinomen und Carcinomata in situ (Kaplan und Meier Methode; Beobachtungszeitraum 01.04.1990 - 31.03.2001, Beobachtungsdauer mindestens 24 Monate).

Korrigiertes tumorfreies Überleben bei primär chirurgischer funktionserhaltender Therapie von Stimmlippenkarzinomen und Carcinomata in situ

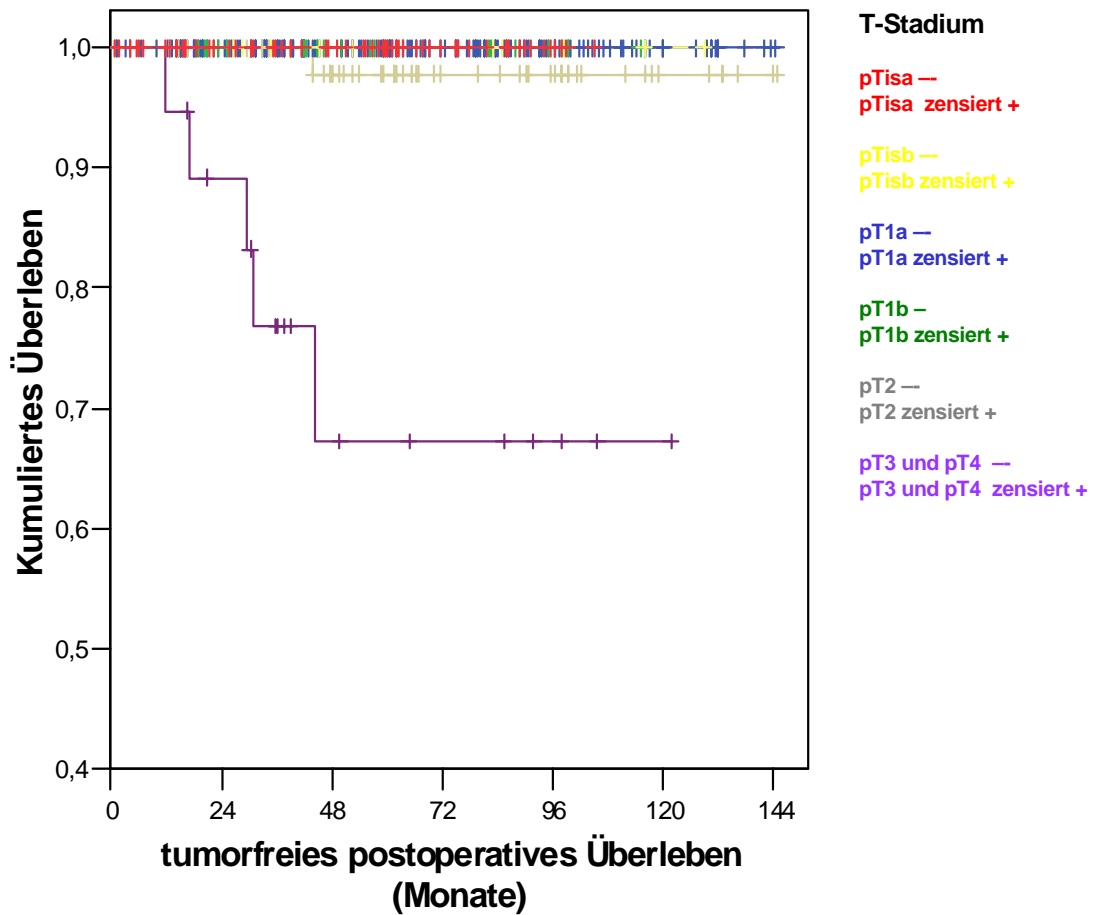


Abbildung XIV: Korrigiertes tumorfreies Überleben bei primär chirurgischer funktionserhaltender Therapie von Stimmlippenkarzinomen und Carcinomata in situ (Kaplan und Meier Methode; Beobachtungszeitraum 01.04.1990 - 31.03.2001, Beobachtungszeitraum mindestens 24 Monate).

4.3 Zweitkarzinome

Zweitkarzinome traten bei 50 Patienten des untersuchten Kollektives (n=572) auf. 45 dieser Patienten erkrankten zusätzlich zum Kehlkopfkarcinom an einem einzigen weiteren bösartigem Tumorleiden, bei 5 Patienten lagen mehrfache Tumoren vor, (maximal 3). Diese Zweittumore traten entweder synchron mit dem Kehlkopfkarcinom auf (n=14), zeitlich vor dem Kehlkopfkarcinom (n=11) oder metachron (n=30) auf.

33 Patienten litten an einem Zweitmalignom im oberen Aerodigestivtrakt. Das am häufigsten vorkommende Zweitkarzinom war das Bronchialkarzinom (n=33), gefolgt von Karzinomen der Mundhöhle (n=12).

4.4 Morbidität

Die behandlungsbedingte Morbidität bei der transcervikalen vertikalen Kehlkopfteilresektion mit Glottisrekonstruktion ist, bedingt durch die passagere Tracheotomie und den operativen Verschluss des Tracheostomas, höher als bei transoral mikrochirurgischen Operationstechniken. Auch die in einigen Fällen notwendige postoperative Anlage einer transnasalen gastralen Ernährungssonde ist für den Patienten sicherlich belastend. Bei den 88 Patienten, die sich im oben genannten Zeitraum einer transzervikalen vertikalen Kehlkopfteilresektion und passagerer Tracheotomie unterzogen, erfolgte die Dekanülierung nach durchschnittlich 7 Tagen. Dabei nimmt die Dauer des Tracheostomas mit der Größe des Primärtumors zu.

Die kürzeste Tracheotomiedauer betrug 1 Tag bei einem Patienten mit bilateralem Carcinoma in situ, die längste Kanülierungsdauer betrug bei einem Patienten mit Stimmlippenkarzinom des Stadiums T3 21 Tage. Bei 20 Patienten mit erweiterter transcervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion mit Schildknorpelresektion und Rekonstruktion des Defektes lag die durchschnittliche Kanülierungsdauer bei 8,4 Tagen. Im Gegensatz dazu lag die Tracheotomiedauer bei Patienten mit transcervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion ohne Knorpelresektionen bei durchschnittlich 6,4 Tagen. Nur ein Patient mußte nach Dekanülierung aufgrund eines sehr ausgeprägten Luftemphysems des Halses für die Dauer von 5 Tagen rekanüliert werden. Bei 2 Patienten war ein operativer Verschluss des Tracheostomas nicht

notwendig, da sich diese spontan selbst verschlossen. Das Legen einer Magensonde zur vorübergehenden Ernährung des Patienten war in nur 21 Fällen notwendig. Die durchschnittliche Verweildauer der Naso-Gastral-Sonde betrug 4,5 Tage.

Durchschnittliche Kanülierungsdauer in Tagen	
pT-Stadium	Dauer in Tagen postoperativ
pTis b	1
pT1a/b	5
pT2	7
pT3	9
pT4*	20

Tabelle IV: Durchschnittliche postoperative Dauer der Tracheotomie nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion.

4.5 Primär chirurgische funktionserhaltende Therapie des Stimmlippenkarzinoms im Wandel

Bei deutlicher Zunahme der absoluten Zahlen der kehlkopferhaltenden Operationen durch vermehrte Zuweisungen an die Gießener HNO-Universitätsklinik in der ersten Hälfte der 90er Jahre nahm die Zahl der transzervikalen vertikalen Kehlkopfteilresektionen in unserer Klinik seit Beginn der 90er Jahre zunächst leicht ab und blieb seit ca. Mitte der 90`er Jahre auf relativ konstantem Niveau. Dahingegen hat die Zahl der transoral resezierten Stimmlippenkarzinome im selben Zeitraum zugenommen. Diese zunächst scherenartig entgegengesetzte Entwicklung der beiden Operationstechniken pendelte sich ab dem Jahre 1995 bedingt durch stärkeres klinisches

Abwägen der Indikationen zu den verschiedenen operativen Zugängen und auch wieder eine erneute Zunahme der transzervikalen Operation bei größeren Tumoren mit Kehlkopferhalt und zufriedenstellender Funktion auf konstantem Niveau ein.

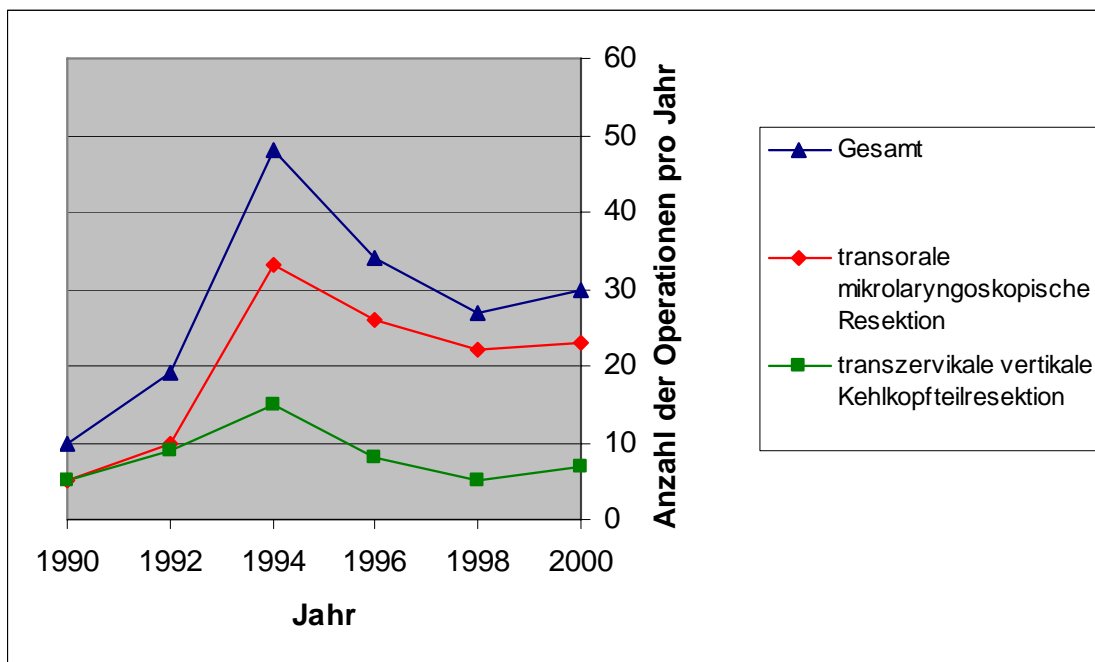


Abbildung XV: Grafische Darstellung der Anzahl der jeweiligen funktionserhaltenden Operationstechniken (transorale mikrolaryngoskopische Resektion/transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion) von 1990 – 2000 (in 2-Jahres-Schritten).

4.6 Funktionsanalyse

4.6.1 Videolaryngostroboskopische Ergebnisse

4.6.1.1 Der postoperative Phonationsmechanismus

Die postoperative Stimmqualität wird im wesentlichen vom postoperativen Phonationsmechanismus beeinflusst, und stellt quasi dessen morphologisches Korrelat dar. Die Analyse des postoperativen Phonationsmechanismus des Patienten erfolgte mit

Hilfe der Videolaryngostroboskopie. Es konnten verschiedene postoperative Phonationsmechanismen voneinander differenziert werden:

- **gp+**: Transoral mikrolaryngoskopisch operierte Stimmlippe(n) zeigt/zeigen in der Videolaryngostroboskopie phonatorische Restschwingung.
- **gp-**: Transoral mikrolaryngoskopisch operierte Stimmlippe(n) zeigt/zeigen in der Videolaryngostroboskopie keine phonatorische Restschwingung.
- **vkkt+ (transpo. Tafa. (+) vs. Stili (+))**: Zustand nach transzervikaler Kehlkopfteilresektion und Glottisrekonstruktion. Der in das Glottisniveau transponierte Taschenfaltenlappen zeigt in der Videolaryngostroboskopie phonatorische Schwingung; die verbliebene Stimmlippe zeigt phonatorische Schwingung.
- **vkkt- (transpo. Tafa. (-) vs. Stili (+))**: Zustand nach transzervikaler Kehlkopfteilresektion und Glottisrekonstruktion. Der in das Glottisniveau transponierte Taschenfaltenlappen zeigt in der Videolaryngostroboskopie keine phonatorische Schwingung; die verbliebene Stimmlippe zeigt phonatorische Schwingung.
- **Transpo. Tafa. vs. transpo. Tafa**: Zustand nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion mit bilateraler Chordektomie und anschließender bilateraler Rekonstruktion der Glottisebene durch transponierte Taschenfaltenlappen.
- **tf**: Phonatorischer Einsatz des supraglottischen Taschenfaltensphinkters (sowohl nach transoral mikrolaryngoskopischer Tumorresektion (to), als auch nach transzervikaler Kehlkopfteilresektion (tz)).

	Phonationsmechanismus							Gesamt
	Normal- sprecher	gp+	gp-	transpo. Tafa (+) vs. Stili (+)	transpo. Tafa (-) vs. Stili (+)	transpo. Tafa. vs. transpo. Tafa.	tf	
Normalsprecher	35	0	0	0	0	0	0	35
transoral mikro- laryngoskopische Operation	0	36	28	0	0	0	6	70
transzervikale vertikale Kehlkopfteil-resektion	0	0	0	9	20	3	8	40
Gesamt	35	36	28	9	20	3	14	145

Tabelle V: Darstellung der Operationsarten (transoraler oder transzervikaler Zugangsweg) und dem jeweiligen postoperativen Phonationsmechanismus.

Anmerkung: Bei 10 Patienten des Kollektives erfolgte eine bilaterale transorale Dekortikation der Stimmlippen, bei weiteren 5 Patienten eine transorale unilaterale Dekortikation und kontralaterale partielle Chordektomie. Die videolaryngostroboskopische Analyse des postoperativen Phonationsmechanismus zeigte, daß 14 der 15 Patienten postoperativ auf glottischer Ebene phonierten und nur ein Patient aufgrund der Ausbildung einer Synechie in der vorderen Kommissur auf Taschenfaltenebene phonierte.

Bei 3 Patienten erfolgte im Rahmen der vkkt eine bilaterale subtotale bzw. totale Chordektomie mit bilateraler Rekonstruktion durch transponierte Taschenfaltenlappen. Diese Patienten phonierten postoperativ auf Glottisebene mit den transponierten Taschenfalten (**Transpo. Tafa. vs. transpo. Tafa**).

	T-Stadium								
	gesunder Proband	Tis a	Tis b	T1a	T1b	T2	T3	T4	Gesamt
Normalsprecher	35	0	0	0	0	0	0	0	35
transoral mikro-laryngoskopische Operation	0	9	10	35	5	11	0	0	70
transzervikale vertikale Kehlkopfteil-resektion	0	0	1	7	6	20	5	1	40
Gesamt	35	9	11	42	11	31	5	1	145

Tabelle VI: Kreuztabellarische Darstellung der Tumorstadien und Operationstechniken der Patienten (n=110) und gesunden Probanden (n=35), bei denen eine Stimmanalyse durchgeführt wurde (n=145).

4.6.1.2 Glottisinsuffizienz bzw. Insuffizienz der Phonationsebene

Insgesamt zeigten nur 25 der 110 Patienten eine videolaryngostroboskopisch erkennbare Glottisinsuffizienz bzw. Insuffizienz der jeweiligen postoperativen Phonationsebene. Dabei ließen sich Glottisinsuffizienzen nach ihrer Lokalisation (vorderes, mittleres oder hinteres Glottisdrittel), ihrer Größe (klein, mittel oder groß) differenzieren. Die Größe der jeweiligen Insuffizienz wurde nur semiquantitativ bestimmt, eine exaktere Bestimmung der Fläche der Insuffizienz erfolgte nicht. Als ein Maß für die Größe der Insuffizienz kann jedoch der Phonationsquotient (PQ) herangezogen werden.

4.6.1.3 Das Normalsprecherkollektiv

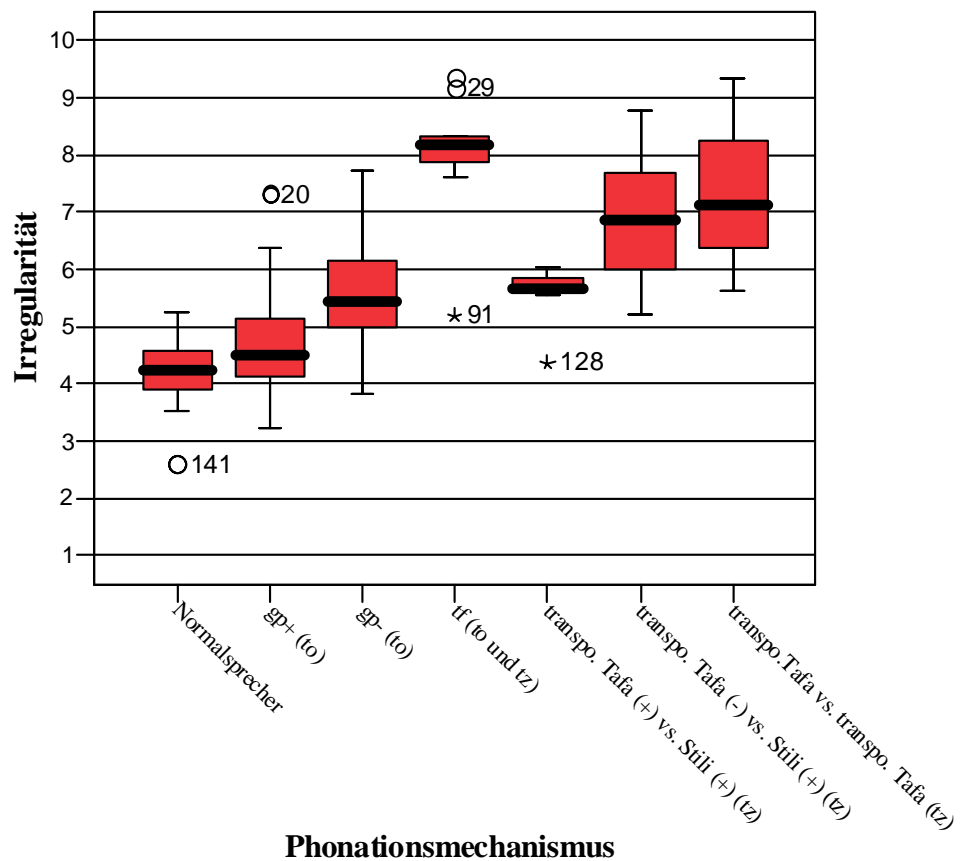
Um den Grad der postoperativen Stimmveränderungen in Bezug zur „gesunden“, das heißt nicht pathologisch veränderten Stimme bestimmen zu können, ist der Vergleich mit nicht pathologischen Stimmen notwendig. Dazu wurden die Stimmsignale freiwilliger Probanden ohne vorbekannte funktionelle oder organische Stimmveränderungen gemäß dem vorbeschriebenen Untersuchungsalgorithmus (Videolaryngostroboskopie, Stimmanalyse, etc.) analysiert. Dabei wurde die Alters- und Geschlechterstruktur der Probanden derjenigen des Patientenkollektives annähernd nachempfunden (Durchschnittsalter der Probanden 56 Jahre; 32 Männer, 3 Frauen).

Phonationsmechanismus								
	Normal- sprecher	gp+	gp-	transpo. Tafa (+) vs. Stili (+)	transpo. Tafa (-) vs. Stili (+)	transpo. Tafa. vs. transpo. Tafa.	tf	Gesamt
Normalsprecher	35	0	0	0	0	0	0	35
Dekortikation einseitig (transoral)	0	18	4	0	0	0	1	23
partielle Chordektomie einseitig (transoral)	0	7	14	0	0	0	0	21
totale Chordektomie einseitig (transoral)	0	0	6	0	0	0	5	11
Dekortikation beidseitig (transoral)	0	6	4	0	0	0	0	10
partielle Chordektomie/ko ntralaterale Dekortikation (transoral)	0	4	1	0	0	0	0	5
transzervikale Kehlkopf- teilresektion	0	0	0	9	20	3	8	40
Gesamt	35	35	29	9	20	3	14	145

Tabelle VII: Kreuztabellarische Darstellung der Operationstechnik und dem jeweiligen postoperativen Phonationsmechanismus (*transoral mikrolaryngoskopische Operation).

4.6.2 Die Akustischen Parameter

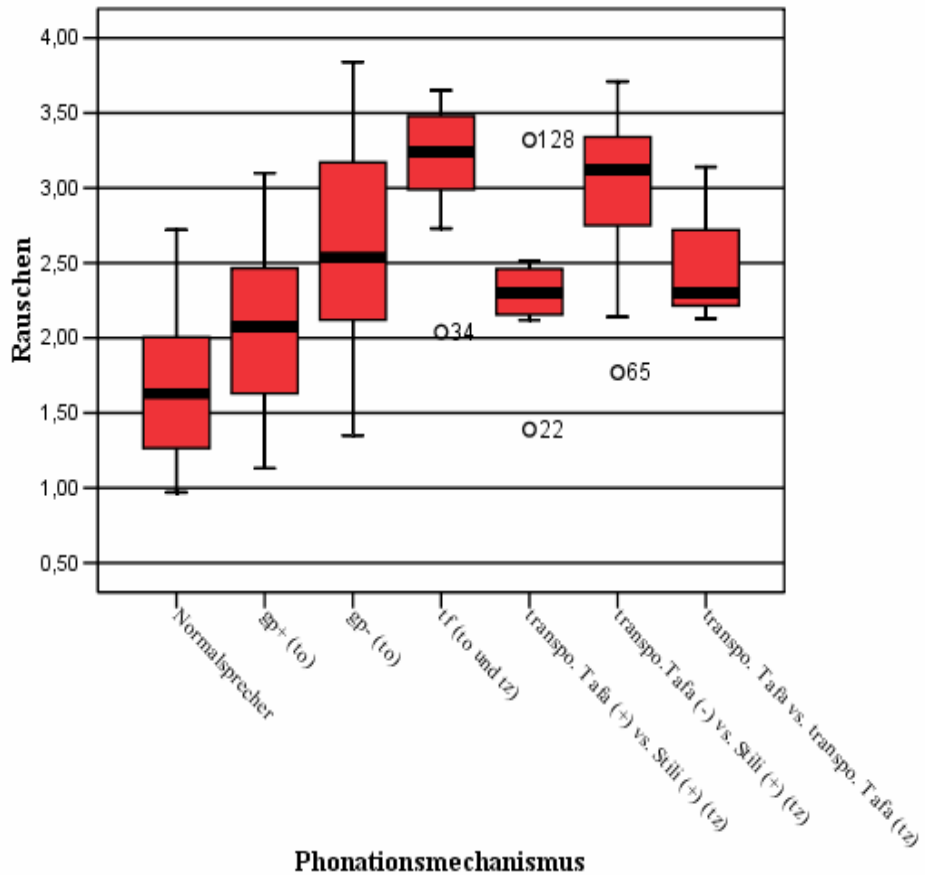
4.6.2.1 Der Einfluß des postoperativen Phonationsmechanismus auf die Rauschkomponente und die Irregularitätskomponente



Phonationsmechanismus

Normalsprecher	n=35
gp+	n=35
gp-	n=29
tf	n=14
transpo. Tafa (+) vs. Stili (+)	n=9
transpo. Tafa (-) vs. Stili (+)	n=20
transpo. Tafa vs. transpo. Tafa	n=3

Abbildung XVI: Der Einfluß des postoperativen Phonationsmechanismus auf die Irregularität des Stimmsignals. (operativer Zugangsweg; to: transoral mikrolaryngoskopische Resektion; tz: transzervikale Kehlkopfteilresektion).



Normalsprecher	n=35
gp+	n=35
gp-	n=29
tf	n=14
transpo. Tafa (+) vs. Stili (+)	n=9
transpo. Tafa (-) vs. Stili (+)	n=20
transpo. Tafa vs. transpo. Tafa	n=3

Abbildung XVII: Der Einfluß des postoperativen Phonationsmechanismus auf das Rauschen des Stimmsignals. (operativer Zugangsweg; to: transoral mikrolaryngoskopische Resektion; tz: transzervikale Kehlkopfteilresektion).

Die postoperative Stimmqualität korreliert in erster Linie mit dem videolaryngostroboskopisch erkennbaren Ersatzphonationsmechanismus.

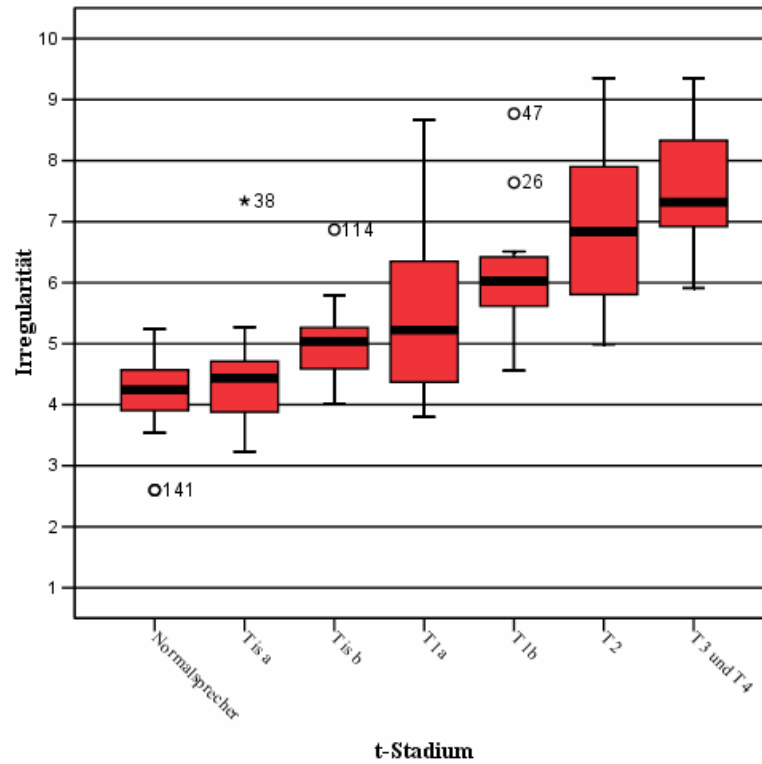
Die Benennung der Ersatzphonationsmechanismen orientieren sich zunächst am videolaryngostroboskopisch erkennbaren Befund. Dabei lassen sich grundsätzlich Phonationsmechanismen nach transoraler mikrolaryngoskopischer Operation von solchen nach transzervikaler Kehlkopfteilresektion unterscheiden.

Folgende Ersatzphonationsmechanismen ließen sich bei Zustand nach transoraler mikrolaryngoskopischer Resektion differenzieren: *gp+* (Phonation auf glottischer Ebene, die operierte/n Stimmlippe/n zeigen Schwingung in der Phonationsphase. n=35); *gp-* (Phonation auf glottischer Ebene, die operierte/n Stimmlippe/n zeigen keine Schwingung in der Phonationsphase. n=29).

Nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion und Rekonstruktion der Glottisebene durch einen transponierten Taschenfaltenlappen lassen sich folgende Phonationsmechanismen erkennen: *Transpo. Tafa. (+) vs. Stili (+)* (Sowohl die verbliebene kontralaterale Stimmlippe als auch der in die Glottisebene transponierte Taschenfaltenlappen zeigen in der Phonationsphase erkennbare Schwingung; n=9); *Transpo. Tafa. (-) vs. Stili (+)* (Die verbliebene kontralaterale Stimmlippe zeigt in der Phonationsphase erkennbare Schwingung, der in das Glottisniveau transponierte Taschenfaltenlappen zeigt keine erkennbare Schwingung in der Phonationsphase; n=20); *Transpo. Tafa vs. transpo Tafa* (bilaterale Glottisrekonstruktion durch bilaterale, in das Glottisniveau transponierte Taschenfaltenlappen; n=3). Eine Taschenfaltenphonation *tf* (Phonation auf supraglottischer Ebene unter Einsatz des Taschenfaltensphinkter) entwickelte sich postoperativ bei 14 Patienten, davon 6 Patienten nach transoraler mikrolaryngoskopischer Resektion und 8 Patienten nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion mit Glottisrekonstruktion. Es lässt sich hinsichtlich der akustischen Stimmqualität eine Hierarchie der postoperativen Ersatzphonationsmechanismen erkennen. Die akustische Stimmqualität ist umso besser, je weniger sie von der Stimmqualität Normalsprechender abweicht. Patienten mit einseitiger *gp+* Phonation bei unilateraler Tumorresektion (einseitige Dekortikation, einseitige partielle Chordektomie mit postoperativer *gp+* Phonation; n=26) unterscheiden sich bezüglich der Irregularität des Stimmsignals nicht signifikant

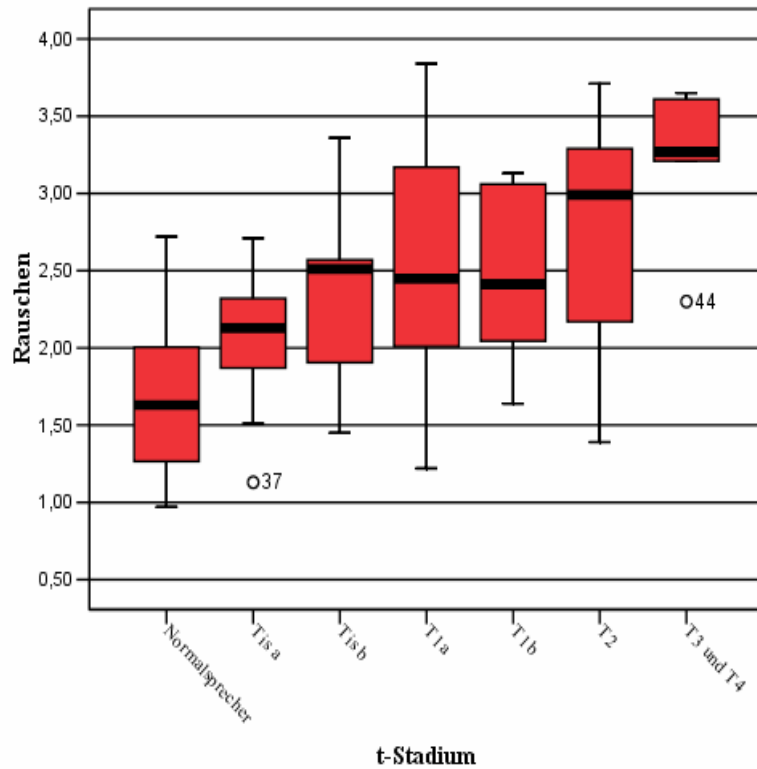
($p > 0,05$) vom Normalsprecher. Bezieht man auch Patienten mit bilateralen Resektionen (bilaterale Dekortikation; einseitige partielle (superfizielle) Chordektomie & kontralaterale Dekortikation) und postoperativer beidseitiger $gp+$ Phonation mit ein ($n=36$), so ist der Unterschied bezüglich der akustischen Parameter signifikant ($p < 0,05$). Gp -Phonation ist signifikant schlechter als die Stimmqualität des Normalsprecherkollektives als auch der Patienten mit $gp+$ Phonation. *Transpo. Tafa. (+)* vs. *Stili (+)* Phonation unterscheidet sich weder in der Irregularität noch im Rauschen signifikant von der gp -Phonation. *Transpo. Tafa. (-)* vs. *Stili (+)* Phonation ist weder in Bezug auf die Irregularität als auch auf das Rauschen des Stimmsignals signifikant schlechter als die *Transpo. Tafa. (+)* vs. *Stili (+)* Phonation. Phonation auf Glottisebene mit bilateral transponierten Taschenfalten (*Transpo. Tafa. vs. transpo. Tafa*) führt zu deutlich besseren Ergebnissen in der akustischen Stimmanalyse, als die supraglottische Taschenfaltenphonation (die Aussagekräftigkeit für diese Patientengruppe ist aufgrund der niedrigen Fallzahl ($n=3$) eingeschränkt). Phonation mit dem supraglottischen Taschenfaltensphinkter führt zu den schlechtesten akustischen Ergebnissen. Zwischen der *Transpo. Tafa. (-)* vs. *Stili (+)* Phonation und der *tf* Phonation besteht kein signifikanter Unterschied .

4.6.2.2 Der Einfluß des primären Tumorstadiums auf die Irregularitätskomponente und die Rauschkomponente



Normalsprecher	n=35
Tis a	n=9
Tis b	n=11
T1 a	n=42
T1 b	n=11
T2	n=31
T3	n=5
T4	n=1

Abbildung XVIII: Der Einfluß des T-Stadiums auf die postoperative Irregularität des Stimmsignals.



Normalsprecher	n=35
Tis a	n=9
Tis b	n=11
T1 a	n=42
T1 b	n=11
T2	n=31
T3	n=5
T4	n=1

Abbildung XIX: Der Einfluß des T-Stadiums auf das postoperative Rauschen des Stimmsignals.

Die akustische Stimmqualität von Patienten mit kleinen präkanzerösen Läsionen des Stadiums *T1a* (n=9) ist im Vergleich zum Normalsprecherkollektiv nicht signifikant verändert. Die Resektion eines Stimmlippenkarzinoms des Stadiums *T1a* (n= 42) führt zu einer signifikant schlechteren akustischen Stimmqualität im Vergleich zum Normalsprecherkollektiv. Die Resektion bilateraler Stimmlippenkarzinome des Stadiums *T1b* (n=11) führt nicht zu einer signifikanten Verschlechterung der akustischen Stimmqualität im Vergleich zu Patienten mit unilateralem Stimmlippenkarzinom des Stadiums *T1a*. Die Resektion von Stimmlippenkarzinomen des Stadiums *T2* (n=31) führt zu einer signifikant größeren Irregularität des Stimmsignals, jedoch nicht des Rauschanteils, bezogen auf das Stadium *T1a*. Erwartungsgemäß geht die Resektion von Stimmlippenkarzinomen des Stadiums *T3* (und *T4*) mit der schlechtesten postoperativen Stimmqualität einher (n=5), ist jedoch nicht signifikant verschlechtert gegenüber der Stimmqualität von Patienten nach Resektion eines Stimmlippenkarzinoms des Stadiums *T2* (n=31).

4.6.2.3 Der Einfluß der verschiedenen Operationstechniken auf die Irregularitätskomponente und die Rauschkomponente

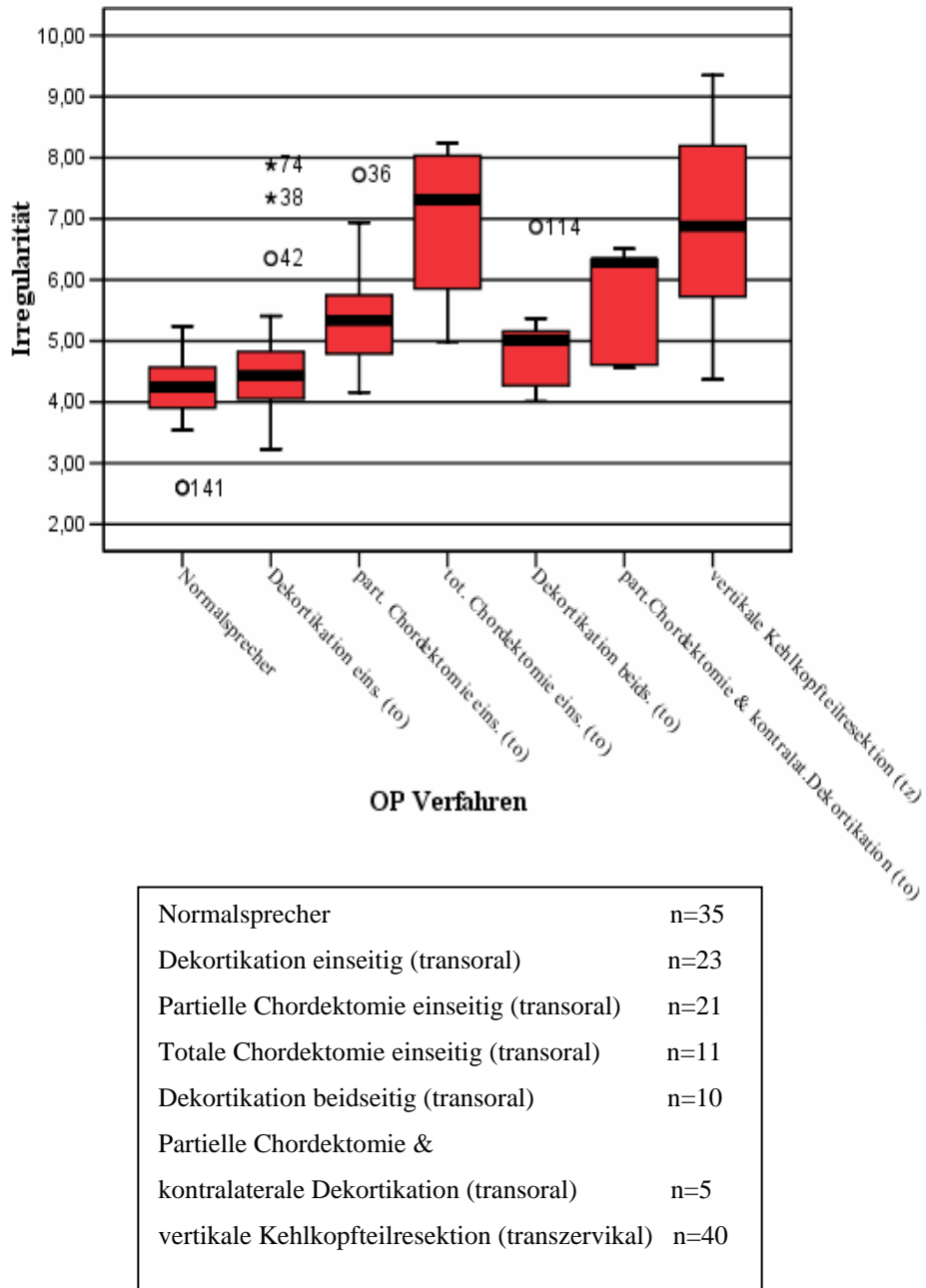
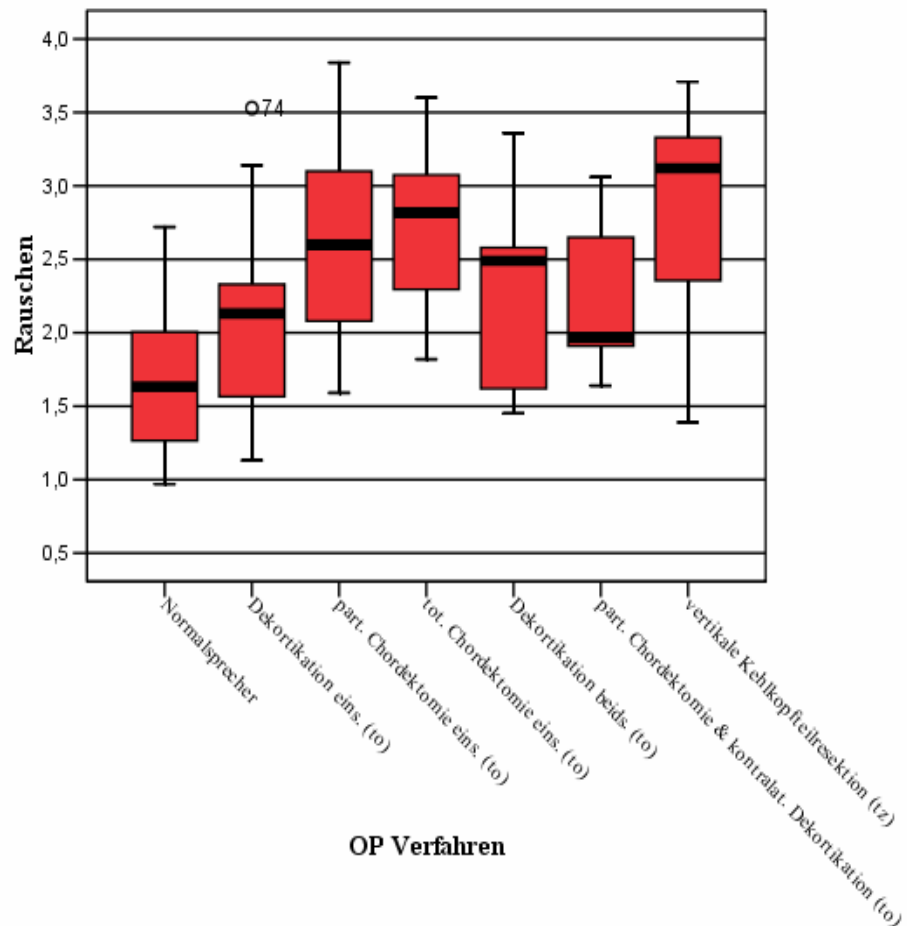


Abbildung XX: Der Einfluß des OP-Verfahrens auf die postoperative Irregularität des Stimmsignals. (operativer Zugangsweg; to: transoral mikrolaryngoskopische Resektion; tz: transervikale Kehlkopfteilresektion).



Normalsprecher	n=35
Dekortikation einseitig (transoral)	n=23
Partielle Chordektomie einseitig (transoral)	n=21
Totale Chordektomie einseitig (transoral)	n=11
Dekortikation beidseitig (transoral)	n=10
Partielle Chordektomie & kontralaterale Dekortikation (transoral)	n=5
vertikale Kehlkopfteilresektion (transzervikal)	n=40

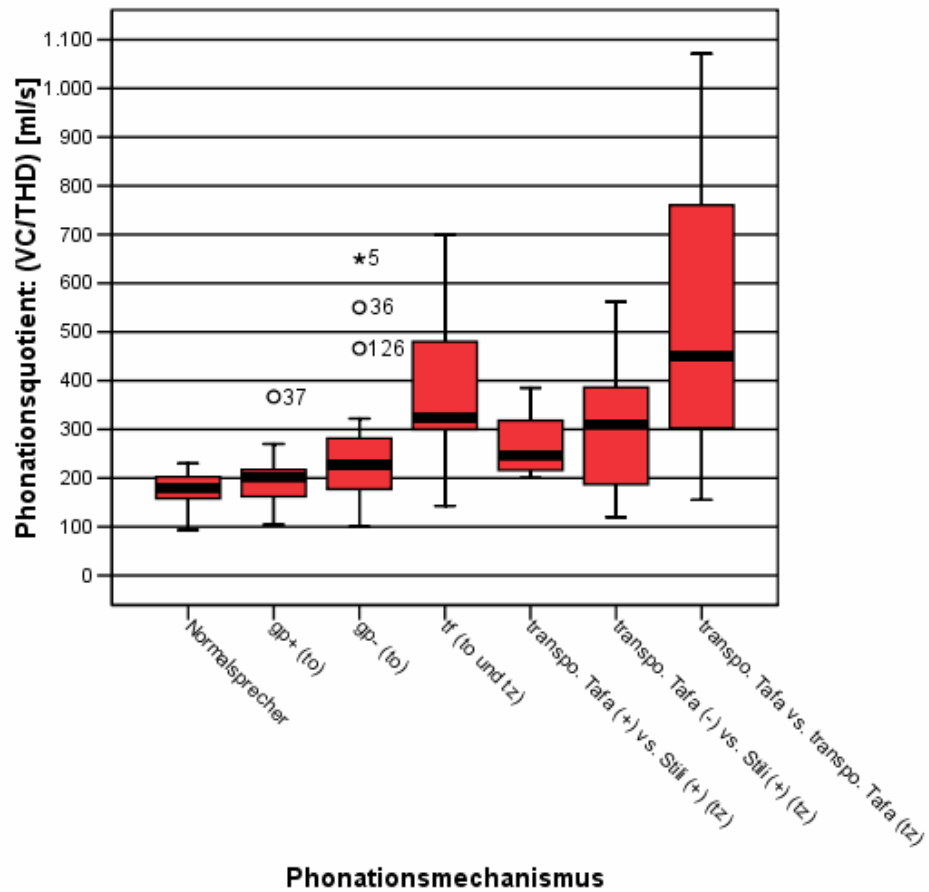
Abbildung XXI: Der Einfluß des OP-Verfahrens auf das postoperative Rauschen des Stimmsignals. (operativer Zugangsweg; to: transoral mikrolaryngoskopische Resektion; tz: transzervikale Kehlkopfteilresektion).

Folgende Operationstechniken werden unterschieden: *Dekort. unil.* (Transoral mikrolaryngoskopische Dekortikation der Stimmlippenschleimhaut einer Stimmlippe; n=23); *Dekort. beids.* (Transoral mikrolaryngoskopische Dekortikation der Stimmlippenschleimhaut beider Stimmlippen; n=10); *part. Chordektomie & kontralat. Dekortikation* (Transoral mikrolaryngoskopische Dekortikation einer Stimmlippe, partielle Chordektomie der anderen Stimmlippen; n=5); *part. Chordektomie. eins.* (Transoral mikrolaryngoskopische partielle Chordektomie einer Stimmlippe; n=21); *tot. Chordektomie. eins.* (Transoral mikrolaryngoskopische totale Chordektomie einer Stimmlippe; n=11); *vkkt* (Transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion mit Glottisrekonstruktion; n=40).

Die akustische Stimmqualität von Patienten, bei denen eine Dekortikation einer Stimmlippe erfolgte, unterscheidet sich nicht signifikant von der des Normalsprecherkollektives. Von den 23 Patienten nach Dekortikation einer Stimmlippe zeigten 18 Patienten eine *gp+* Phonation, und nur 4 Patienten eine *gp-* Phonation und 1 Patient eine *tf* Phonation (wegen Synechie in der vorderen Kommissur). Von den 21 Patienten mit partieller Chordektomie zeigten 7 Patienten *gp+* Phonation und 14 Patienten *gp-* Phonation. Dekortikation beider Stimmlippen führt zu einem signifikant höheren Irregularitäts- und Rauschanteil des Stimmsignals im Vergleich zum Normalsprecher. Die Ergebnisse der Stimmanalyse von 5 Patienten mit transoraler mikrolaryngoskopischer partieller Chordektomie einer Stimmlippe und Dekortikation der kontralateralen Stimmlippe sind aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs nur begrenzt aussagekräftig. Es zeigte sich bei diesen Patienten nur für die Irregularitätskomponente, jedoch nicht für die Rauschkomponente ein signifikanter Unterschied zur Gruppe der Patienten mit *bilateraler Dekortikation*. Die partielle und die totale Chordektomie einer Stimmlippe führen zu einer signifikanten Verschlechterung aller akustischer Parameter im Vergleich zum Normalsprecherkollektiv. Die transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion (*vkkt*) und die totale Chordektomie (*tot. Chordektomie. eins.*) sind vor allem bei großen Stimmlippenkarzinomen des Stadiums pT2 indiziert worden. Dementsprechend ist auch die Stimmqualität von Patienten nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion und einseitiger totaler Chordektomie insgesamt am schlechtesten, wenn man dabei das T-Stadiums unberücksichtigt läßt.

4.6.3 Aerodynamik

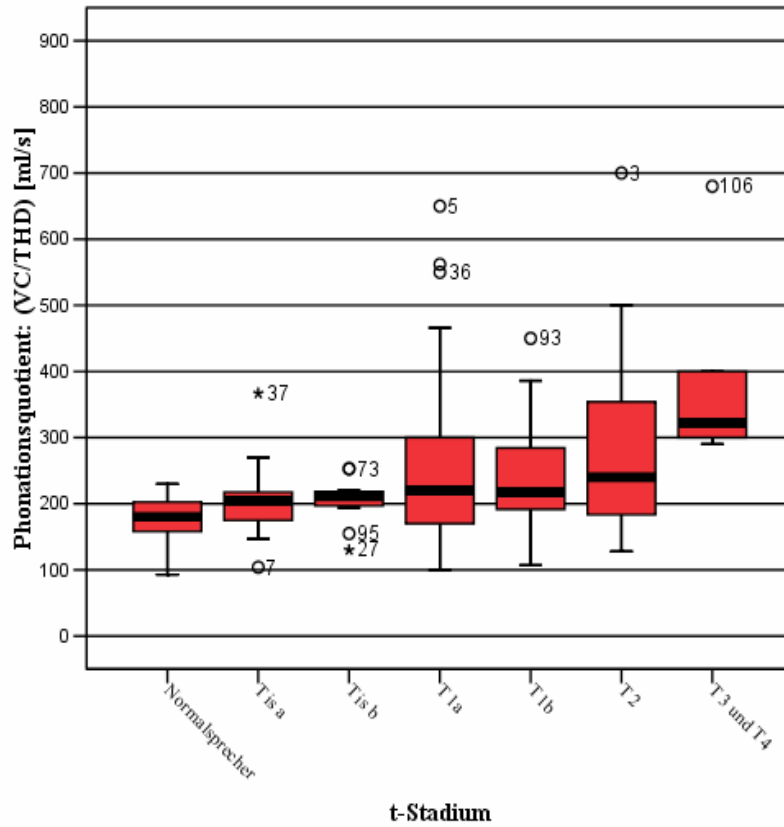
4.6.3.1 Der Einfluß des postoperativen Phonationsmechanismus auf den Phonationsquotienten PQ



Normalsprecher	n=35
gp+	n=35
gp-	n=29
tf	n=14
transpo. Tafa (+) vs. Stili (+)	n=9
transpo. Tafa (-) vs. Stili (+)	n=20
transpo. Tafa vs. transpo. Tafa	n=3

Abbildung XXII: Der Einfluß des postoperativen Phonationsmechanismus auf den Phonationsquotienten. (operativer Zugangsweg; to: transoral mikrolaryngoskopische Resektion; tz: transzervikale Kehlkopfteilresektion).

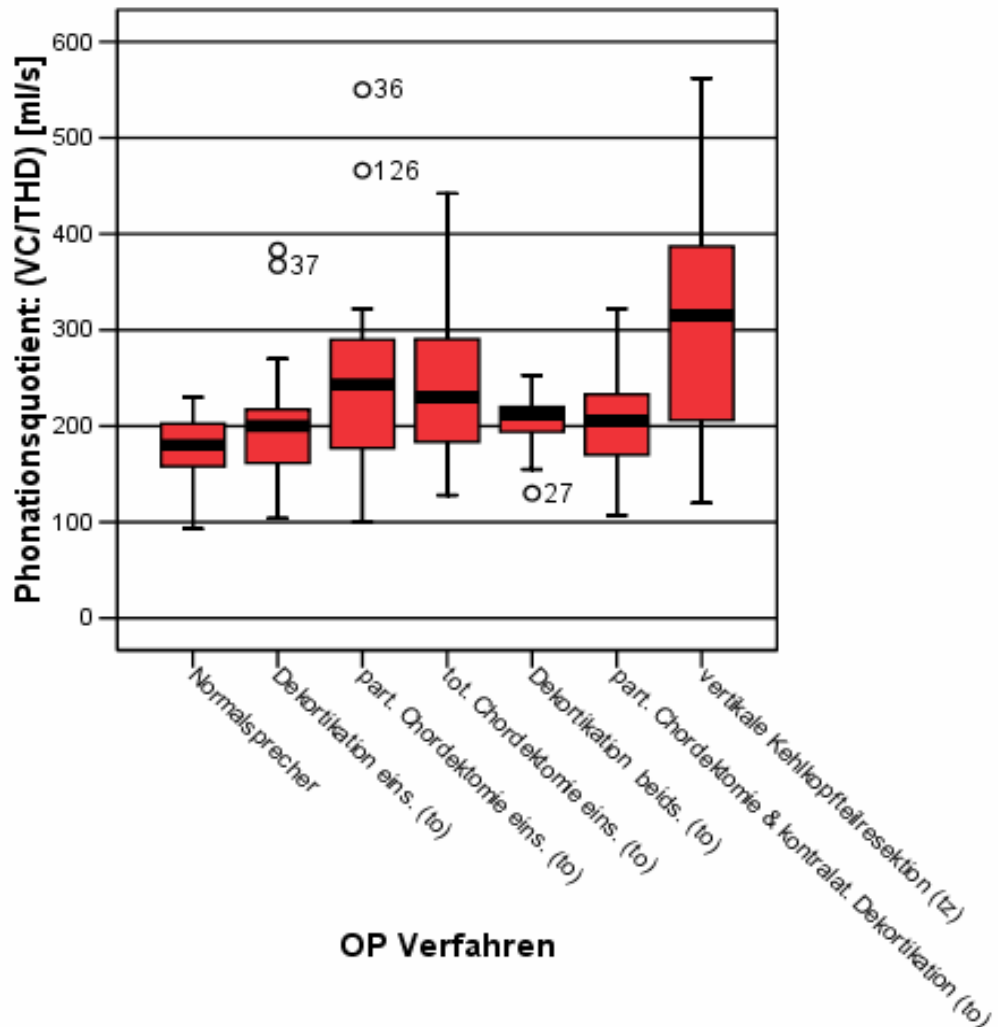
4.6.3.2 Der Einfluß des primären Tumorstadiums auf den Phonationsquotienten PQ



Normalsprecher	n=35
Tis a	n=9
Tis b	n=11
T1 a	n=42
T1 b	n=11
T2	n=31
T3	n=5
T4	n=1

Abbildung XXIII: Der Einfluß des T-Stadiums auf den postoperativen Phonationsquotienten.

4.6.3.3 Der Einfluß der verschiedenen Operationstechniken auf den Phonationsquotienten PQ



Normalsprecher	n=35
Dekortikation einseitig (transoral)	n=23
Partielle Chordektomie (transoral)	n=21
Totale Chordektomie (transoral)	n=11
Dekortikation beidseitig (transoral)	n=10
Partielle Chordektomie & kontralaterale Dekortikation (transoral)	n=5
vertikale Kehlkopfteilresektion (transzervikal)	n=40

Abbildung XXIV: Der Einfluß des OP-Verfahrens auf den postoperativen Phonationsquotienten. (operativer Zugangsweg; to: transoral mikrolaryngoskopische Resektion; tz: transzervikale Kehlkopfteilresektion).

Der Phonationsquotient [ml/s] ist ein Maß für den Volumenluftstrom pro Zeiteinheit durch die Glottisebene bzw. eine alternative Phonationsebene während der Phonation. Ein unvollständiger Glottisschluß bedingt durch postoperative Substanzdefekte der Glottis führt tendenziell zur unphysiologischen Leckage und erhöhtem Luftfluß durch die Phonationsebene. Einen im Vergleich zum Normalsprecherkollektiv (n=35) bezüglich des Phonationsmechanismus signifikant erhöhten Phonationsquotienten haben alle Patienten, nur Patienten mit gp+Phonation weisen keinen signifikant veränderten Phonationsquotienten auf. Patienten nach Resektion von Stimmlippenkarzinomen der Stadien T1a, T1b, T2 und T3, sowie Patienten nach totaler Chordektomie (n=11), partieller Chordektomie und kontralateraler Dekortikation (n=5) und transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion (n=40) haben einen signifikant erhöhten Phonationsquotienten, bezogen auf das Normalsprecherkollektiv. Signifikante Unterschiede innerhalb der Patientengruppen bestanden statistisch nicht.

4.6.4 Grundfrequenz F0

Die Grundstimmfrequenz F0 der Patienten war postoperativ bei keiner der Patientengruppen im Vergleich zum Normalsprecherkollektiv (Median: 170,8 Hz; Standardabweichung: 44,2 Hz) signifikant verändert. Es bestanden auch keine signifikanten Unterschiede der Grundstimmfrequenz zwischen den einzelnen Patientengruppen.

4.6.5 Stimmintensität

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen untereinander, bzw. zwischen den jeweiligen Patientengruppen und dem Normalsprecherkollektiv in Bezug auf die Intensität des Stimmsignals.

4.6.6 Vergleich funktioneller Ergebnisse bei primär chirurgischer Therapie von Stimmlippenkarzinomen des Stadiums T2 N0 mittels transoral mikrolaryngoskopischer Operation (endol) und transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion mit Glottisrekonstruktion (vkkt).

Prinzipiell kann die Resektion eines Stimmlippenkarzinoms des Stadiums T2 N0 mittels einer transoralen mikrolaryngoskopischen Resektion ohne Rekonstruktion des entstehenden Substanzdefektes geschehen oder im Rahmen einer transzervikalen Kehlkopfteilresektion eine Rekonstruktion der Glottisebene erfolgen. Die Rekonstruktion des nach der Resektion des Stimmlippenkarzinoms entstandenen Substanzdefektes in der Glottisebene soll das Auftreten einer postoperativen Glottisinsuffizienz und einer damit häufig verbundenen unphysiologischen postoperativen Phonation auf supraglottischer Ebene verhindern. Bei der Resektion kleiner Stimmlippenkarzinome des Stadiums T1a ist in der Regel eine Rekonstruktion der Glottisebene nicht notwendig, da postoperativ kein wesentlicher Substanzdefekt entsteht. Darüber hinaus kann aufgrund der größeren Morbidität des transzervikalen Operationszuges und des größeren Narkoserisikos eine solche (mehrstündige) Operation prinzipiell nicht jedem Patienten angeboten werden.

Um den Einfluß der Glottisrekonstruktion im Rahmen der transzervikalen vertikalen Kehlkopfteilresektion im Gegensatz zur transoralen mikrolaryngoskopischen Resektion ohne Rekonstruktion auf die postoperative Stimmqualität zu untersuchen, wurden insgesamt 31 Patienten mit Zustand nach kehlkopferhaltender Resektion eines T2 N0 Stimmlippenkarzinoms untersucht (transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion n=20; transorale mikrolaryngoskopische Resektion n=11).

4.6.6.1 Rauschkomponente

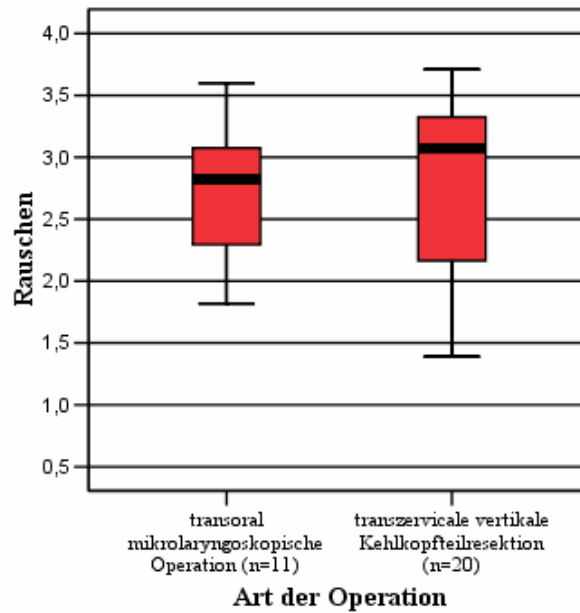


Abbildung XXV: Darstellung des postoperativen Rauschens des Stimmsignals bei Patienten mit T2 N0 Stimmlippenkarzinom in Bezug auf die Operationstechnik.

4.6.6.2 Irregularitätskomponente

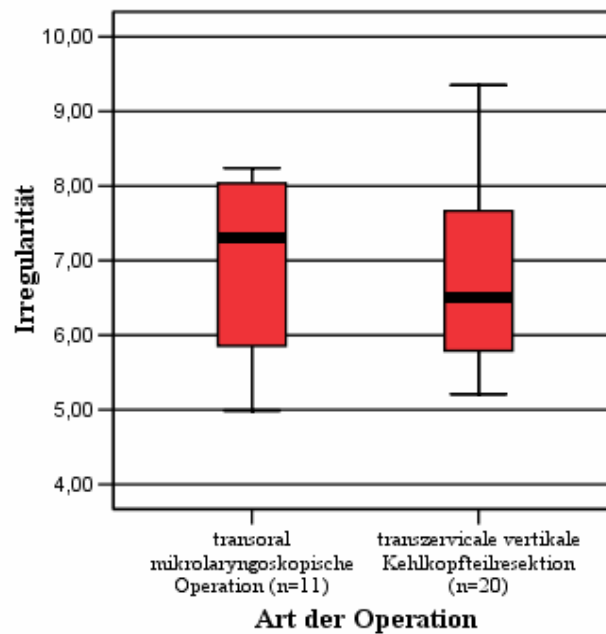


Abbildung XXVI: Darstellung der postoperativen Irregularität des Stimmsignals bei Patienten mit T2 N0 Stimmlippenkarzinom in Bezug auf die Operationstechnik.

4.6.6.3 Phonationsquotient

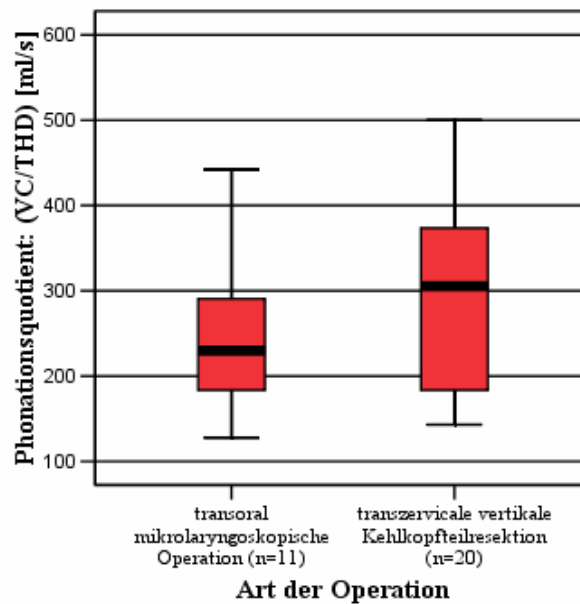


Abbildung XXVII: Darstellung des postoperativen Phonationsquotienten bei Patienten mit T2 N0 Stimmlippenkarzinom in Bezug auf die Operationstechnik.

4.6.6.4 Fläche „Lesestimmfeld“

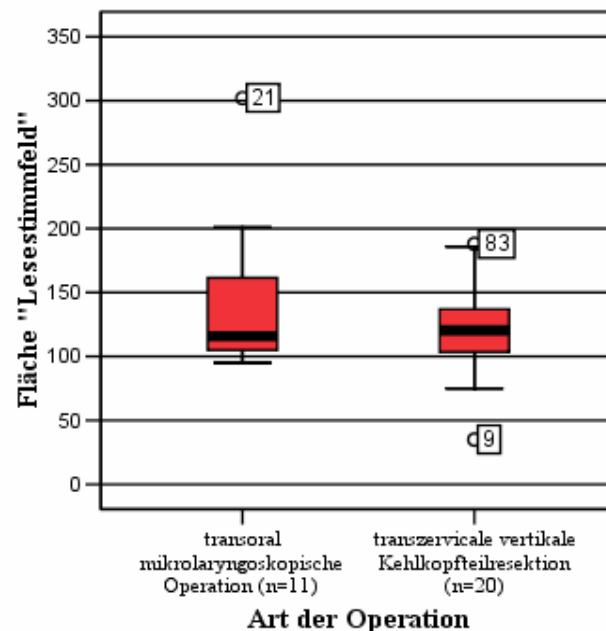


Abbildung XXVIII: Darstellung der postoperativen Fläche des Lesestimmfeldes bei Patienten mit T2 N0 Stimmlippenkarzinom in Bezug auf die Operationstechnik.

4.6.6.5 Fläche „Zähl – und Rufstimmfeld“

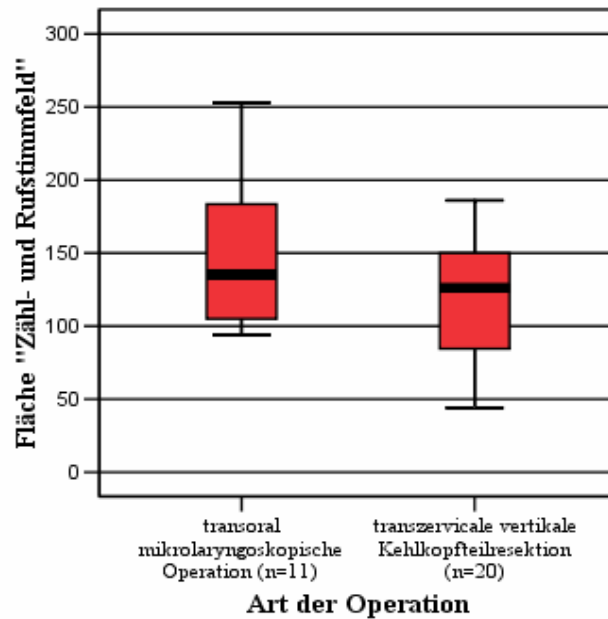


Abbildung XXIX: Darstellung der postoperativen Fläche des Zähl- und Rufstimmfeldes bei Patienten mit T2 N0 Stimmlippenkarzinom in Bezug auf die Operationstechnik.

4.6.6.6 Fläche „Gesangsstimmfeld“

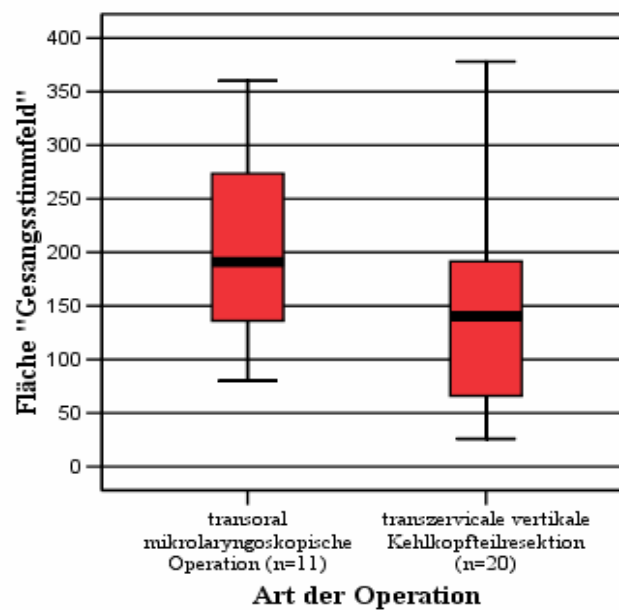


Abbildung XXX: Darstellung der postoperativen Fläche des Gesangsstimmfeldes bei Patienten mit T2 N0 Stimmlippenkarzinom in Bezug auf die Operationstechnik.

Die vergleichende Funktionsanalyse von Patienten nach primär chirurgischer Therapie von Stimmlippenkarzinomen des Stadiums pT2 N0 durch ein transoral mikrolaryngoskopisches Vorgehen ohne Rekonstruktion des Resektionsdefektes ($n=11$) oder eine transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion mit Rekonstruktion des Resektionsdefektes durch einen transponierten Taschenfaltenlappen ($n=20$) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Es ließ sich jedoch vor allem für die Irregularität (das heißt die Rauigkeit) der Stimmsignale ein deutlicher Trend zu besseren Ergebnissen bei Patienten mit Zustand nach vertikaler Kehlkopfteilresektion im Vergleich zur transoralen mikrolaryngoskopischen Resektionen ohne Rekonstruktion der Glottis erkennen (siehe Abbildung XXVI). Dieser Trend zu einer weniger rauhen und damit weniger heiseren Stimme bei Patienten mit Zustand nach transzervikaler Kehlkopfteilresektion und Glottisrekonstruktion zeigt sich vor allem im freien Redefluß. Wie die vorliegenden Daten zeigen, läßt sich diese Tatsache jedoch nicht während der Phonation einzelner Vokale über mehrere Sekunden und in verschiedenen Tonlagen (wie zur Erstellung des Göttinger Heiserkeitsdiagrammes notwendig) eindeutig nachweisen. Auffallend ist auch die Tatsache, daß sich die beiden Patientenkollektive bezüglich des aerodynamischen Parameters „Phonationsquotient“ nicht signifikant zugunsten der Patienten mit Glottisrekonstruktion unterscheiden. Dies war eigentlich aus den klinischen Beobachtungen zu erwarten gewesen. Patienten mit Glottisrekonstruktion leiden im alltäglichen Leben wesentlich weniger unter den Folgen einer Glottisinsuffizienz und dem damit nicht mehr vorhandenen expiratorischen Ventilmechanismus der Glottisebene. Anscheinend ist der Phonationsquotient für den Nachweis und die Evaluation dieses klinisch so deutlich bemerkbaren Vorteils der Glottisrekonstruktion ein ungeeigneter diagnostischer Parameter. Der „Goldstandard“ zur Beurteilung der Ventilfunktion der rekonstruierten Glottisebene bleibt damit die klinische Beurteilung durch den Arzt oder Logopäden.

Alle Parameter der Patientengruppen sind signifikant schlechter, als die des Normalsprecherkollektives ($p<0,01^*$).

4.6.7 Perzeption

Die objektiv ermittelte Irregularität des Stimmsignals korrelierte am besten mit der perceptiven *Rauhigkeit* der Patientenstimme (Korrelationskoeffizient = 0,812; $p < 0,01$), die Rauschkomponente korrelierte am besten mit der perceptiven *Behauchtheit* der Patientenstimme (Korrelationskoeffizient = 0,784; $p < 0,01$).

Subjektive *Heiserkeit* des Patienten korrelierte mit allen objektiven Parametern (Jitter %, Shimmer %, MWC, Irregularität, GNE und Rauschen) jeweils hochsignifikant ($p < 0,01^*$), der höchste Korrelationskoeffizient ergab sich für die Irregularität (Korrelationskoeffizient = 0,793). Gleiches gilt für die subjektiven Parameter „Anstrengung“ und „Kraftlosigkeit“ (Korrelationskoeffizient „Kraftlosigkeit“ / Irregularität = 0,774; Korrelationskoeffizient „Anstrengung“ / Irregularität = 0,743).

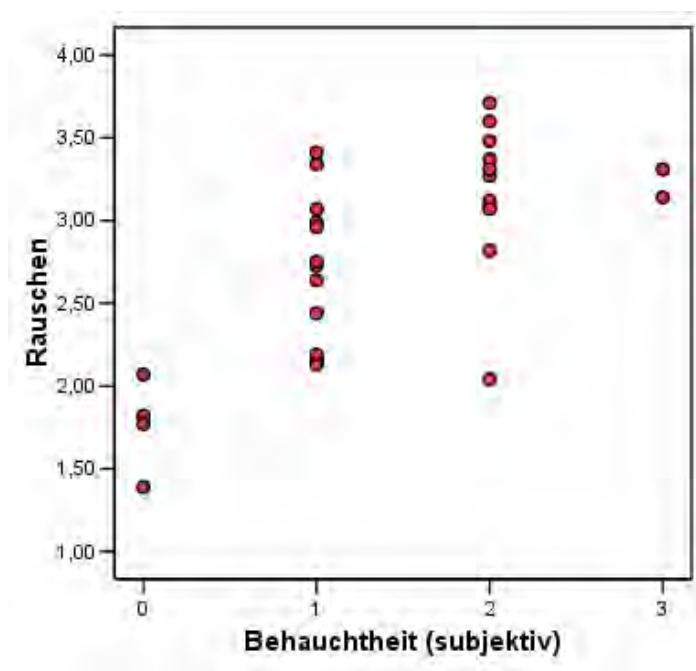


Abbildung XXXI: Darstellung der Korrelation zwischen dem subjektiven Stimmgüteparameter „Behauchtheit“ und dem objektiven Stimmgüteparameter „Rauschen“.

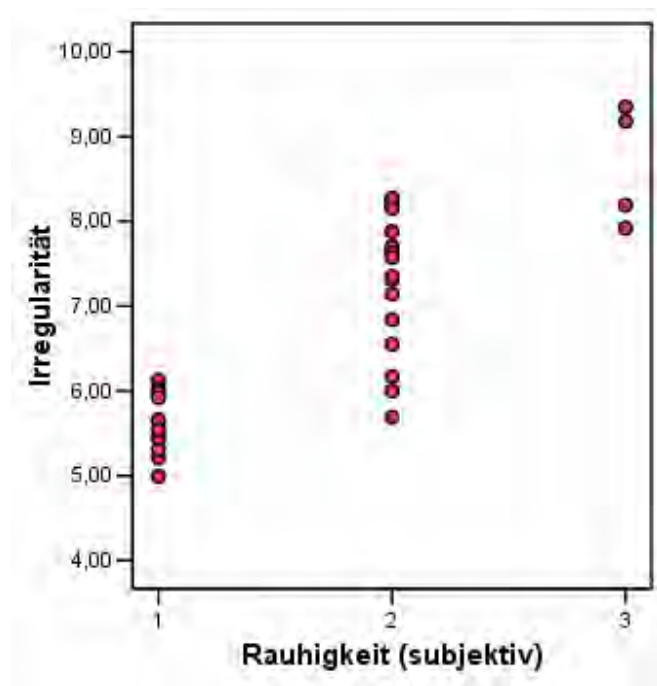


Abbildung XXXII: Darstellung der Korrelation zwischen dem subjektiven Stimmgüteparameter „Rauhigkeit“ und dem objektiven Stimmgüteparameter „Irregularität“.

Diese Ergebnisse zeigen die Reliabilität der objektiven akustischen Stimmqualitätsanalyse mit dem Göttinger Heiserkeitsdiagramm in Vergleich zur subjektiven Beurteilung der Stimmqualität des Patienten durch den Untersucher mittels der sogenannten „RBH“ Skala. Die subjektive Beurteilung des Untersuchers wird trotz zahlreicher technischer Hilfsmittel zur Quantifizierung der Stimmstörungen immer noch von vielen Wissenschaftlern als der „Goldstandard“ angesehen - die sehr hohe Korrelation der subjektiven Stimmbeurteilung mit der objektiven Stimmanalyse unter Zuhilfenahme des Göttinger Heiserkeitsdiagramm zeigt dessen Alltagstauglichkeit und Reliabilität (Abbildung XXXI und XXXII).

Es wird deutlich, daß die Stimmqualität der Patienten nach Resektion eines Stimmlippenkarzinoms sich nicht nur isoliert in Bezug auf einen akustischen Stimmgüteparameter verschlechtert (z. B. ausschließliche Zunahme der Behauchtheit des Stimmsignals), sondern gleichzeitig alle Dimensionen der akustischen Stimmqualität eingeschränkt sind. Das heißt, daß die Patienten nach Resektion größerer Stimmlippenkarzinome nicht nur z.B. eine isolierte Behauchtheit der Stimme haben,

sondern auch eine subjektiv rauhe und dadurch insgesamt heisere Stimme. Dies steht im Kontrast zur Stimmqualität von Patienten mit anderen Stimmstörungen, wie z. B. bei einer Parese des Nervus laryngeus recurrens, wodurch die Stimme zwar sehr behaucht klingt, jedoch nicht rau.

4.6.8 Selbstevaluation

Von den 110 untersuchten Patienten waren 100 Patienten bereit, einen Fragebogen bezüglich ihrer Lebensqualität vollständig auszufüllen. Die restlichen 10 Fragebögen wurden unausgefüllt abgegeben (Rücklaufquote 90 %).

Bei der Analyse der Fragebögen wurde die subjektiv und objektiv ermittelte Stimmqualität mit den verschiedenen, im Fragebogen abgefragten Modalitäten korreliert (Spearman – Rho).

Item	objektive Parameter		subjektive Parameter				
	Irregularität	Rauschen	Anstrengung	Behauchtheit	Kraftlosigkeit	Heiserkeit	Rauhigkeit
Role function	0,246*	0,215*	0,121	0,145	0,129	0,105	0,189
Quality of life	0,184	0,163	0,059	0,119	0,057	0,083	0,201
Physical function	0,14	0,047	-0,034	0,039	-0,043	-0,082	0,006
Social contact	0,062	0,084	0,234*	0,217*	0,202*	0,189	0,079
Speech problems	0,255*	0,246*	0,35*	0,407*	0,399*	0,342*	0,28*

Nichtparametrische Korrelation (Spearman-Rho); *p<0,05 (2 seitig); n=100

Tabelle VIII: Nichtparametrische Korrelation (Spearman-Rho) zwischen den Items „Role function“, „Quality of life“, „Physical function“, „Social contact“ und „Speech problems“ mit objektiven und subjektiven Stimmgüteparametern.

Die Auswertung der QLQ-H&N35 Fragebögen zeigte, daß Patienten mit einer rauhen, heiseren Stimme (hohen Werten für die *Irregularität* des Stimmsignals) selbst vermehrt über Stimmprobleme klagen. Der objektive Stimmgüteparameter „Irregularität“ und das Item „Speech problems“ zeigen eine hochsignifikante Korrelation ($p=0,01^*$).

Gespräche in Gesellschaft sowie Telefonate etc. werden für Patienten mit schlechter Stimmqualität subjektiv als problematisch eingeschätzt. Hohe Scores in der subjektiven

Stimmgütebewertung durch den Untersucher für die Modalität „Anstrengung“ korrelieren signifikant mit der Modalität „social contact“ ($p < 0,001$). Patienten denen es objektiv wie subjektiv sehr schwer fällt, mit lauter und fester Stimme zu sprechen, haben besonders in Gesellschaft (z. B. auf Feiern, im Restaurant etc.) Probleme ein Gespräch zu führen, vor allem bei lauter Umgebung. Diese Tatsache deckt sich mit unseren Erfahrungen aus Gesprächen mit den Patienten im Rahmen der Tumornachsorge und stellt für den Patienten eine teilweise große Belastung dar.

Auf die Tumorerkrankung bezogene körperliche Symptome wie Müdigkeit, Schmerzen, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Gewichtsverlust, Verstopfung oder Durchfall spielen erfreulicherweise bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv keine wesentliche Rolle.

Die Gruppe der Patienten nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion ($n=31$) zeigen signifikant höhere Scores ($p=0,004$) für die Items „Role function“, „Quality of life“ und „Speech problems“ als die Gruppe der Patienten nach transoraler Tumorsektion ($n=69$).

Item	Mittelwerte der jeweiligen Item-Scores		
	<i>vkkt</i>	<i>endol</i>	
Role function	87,4	76,45	$p=0,04^*$
Quality of life	72,7	59,78	$p=0,004^*$
Physical function	85,6	79,4	$p=0,093$
Social contact	7,2	7,08	$p=0,966$
Speech problems	35,13	22,92	$p=0,02^*$

**T-Test für Mittelwertgleichheit; Signifikanz 2-seitig (Varianzen sind nicht gleich)

* hochsignifikant

Tabelle IX: T-Test für Mittelwertgleichheit zwischen den Patientengruppen mit transoral mikrolaryngoskopischer ($n=69$) und transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion ($n=31$) für ausgewählte Items („Role function“, „Quality of life“, „Physical function“, „Social contact“, „Speech problems“).

4.7 Tabellenwerk Stimmanalyse

Gruppe	Variables	N	Mean	SD	CI	X0.5	Range	Paarweise Signifikanzniveaus						
								Normal-sprecher	gp+	gp-	transpo. Tafa(+ vs. Stili (+)	transpo. Tafa(- vs. Stili (+)	transpo. Tafa. vs. transpo. Tafa.	tf
Normalsprecher	Irregularität	35	4,2 ± 0,6	[4; 4,4]	4,2	[3,9; 4,6]	1	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	
gp+	Irregularität	36	4,8 ± 1	[4,5; 5,1]	4,5	[4,1; 5,2]	p<0,05	1	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	
gp-	Irregularität	28	5,6 ± 0,9	[5,2; 5,9]	5,4	[5; 6,2]	p<0,05	p<0,05	1	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	
transpo.Tafa. (+ vs. Stili (+)	Irregularität	9	5,6 ± 0,6	[5,2; 6,1]	5,7	[5,4; 6]	p<0,05	p<0,05	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	p<0,05	
transpo.Tafa. (- vs. Stili (+)	Irregularität	20	7 ± 1,1	[6,5; 7,5]	7,1	[6; 8]	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	
transpo.Tafa. vs. transpo. Tafa.	Irregularität	3	7,4 ± 1,9	[2,7; 12]	7,1	[5,6; 7,1]	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	1	p>0,05	
tf	Irregularität	14	8,1 ± 0,9	[7,5; 8,6]	8,2	[7,9; 8,3]	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	1	
Normalsprecher	Rauschen	35	1,7 ± 0,5	[1,5; 1,8]	1,6	[1,2; 2,1]	1	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	
gp+	Rauschen	36	2,1 ± 0,5	[1,9; 2,2]	2,1	[1,6; 2,5]	p<0,05	1	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	
gp-	Rauschen	28	2,6 ± 0,6	[2,4; 2,8]	2,5	[2,1; 3,2]	p<0,05	p<0,05	1	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	
transpo.Tafa. (+ vs. Stili (+)	Rauschen	9	2,3 ± 0,5	[1,9; 2,7]	2,3	[2,1; 2,6]	p<0,05	p>0,05	p>0,05	1	p<0,05	p>0,05	p<0,05	
transpo.Tafa. (- vs. Stili (+)	Rauschen	20	3,1 ± 0,5	[2,9; 3,3]	3,1	[3; 3,4]	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	1	p>0,05	p>0,05	
transpo.Tafa. vs. transpo. Tafa.	Rauschen	3	2,5 ± 0,5	[1,2; 3,9]	2,3	[2,1; 2,3]	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	1	p>0,05	
tf	Rauschen	14	3,2 ± 0,4	[2,9; 3,4]	3,2	[2,9; 3,5]	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	1	
Normalsprecher	pq	35	173,2 ± 38,9	[159,8; 186,5]	180	[156; 205]	1	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	
gp+	pq	36	195,9 ± 49,7	[179,1; 212,7]	202	[161; 217,5]	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	
gp-	pq	28	252,6 ± 124,2	[204,4; 300,7]	226,5	[173,5; 285,8]	p<0,05	p>0,05	1	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	
transpo.Tafa. (+ vs. Stili (+)	pq	9	241,6 ± 86,1	[175,4; 307,8]	218	[177; 318]	p<0,05	p>0,05	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	p<0,05	
transpo.Tafa. (- vs. Stili (+)	pq	20	316,4 ± 111,6	[264,1; 368,6]	332	[205,5; 387,5]	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	
transpo.Tafa. vs. transpo. Tafa.	pq	3	558,7 ± 467,6	[-602,8; 1720,2]	450	[155; 450]	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	1	p>0,05	
tf	pq	14	450,4 ± 339,3	[254,5; 646,4]	323,5	[285; 530]	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	1	

Mean = Mittelwert / SD = Standardabweichung / CI = Konfidenzintervall des Mittelwertes / X = Median (50% Quartil) / Range = 25% bis 75% Quartil

Tabelle X: Postoperativer Phonationsmechanismus - Statistische Daten und paarweise Signifikanzniveaus (Signifikanzniveau p<0,05).

Gruppe	Variables	N	Mean	SD	CI	X0.5	Range	Paarweise Signifikanzniveaus						
								Normal-sprecher	Dekort. eins.	Dekort. beids.	part. (spf.) Chord. & kontralat. Dekort. (to)	partielle Chord.	totale Cord.	vert. Kehlkopfteilresektion
Normalsprecher	Irregularität	35	4,2 ± 0,6	[4; 4,4]	4,2	[3,9; 4,6]	1	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	
Dekortikation eins. (to)	Irregularität	23	4,7 ± 1,1	[4,2; 5,2]	4,4	[4; 4,9]	p>0,05	1	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	
Dekortikation beids. (to)	Irregularität	10	5,0 ± 0,8	[4,4; 5,6]	5	[4,3; 5,2]	p<0,05	p>0,05	1	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	
eins. part. (spf.) Chordektomie & kontralat. Dekortikation (to)	Irregularität	5	5,7 ± 1	[4,4; 6,9]	6,3	[4,6; 6,4]	p<0,05	p<0,05	p<0,05	1	p>0,05	p<0,05	p<0,05	
part.Chordektomie (to)	Irregularität	21	5,4 ± 0,9	[5; 5,9]	5,3	[4,7; 6]	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	
tot. Chordektomie (to)	Irregularität	11	6,9 ± 1,2	[6,1; 7,8]	7,3	[5,7; 8,2]	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	1	p<0,05	
vert. Kehlkopfteilresektion (tz)	Irregularität	40	6,9 ± 1,4	[6,5; 7,4]	6,9	[5,7; 8,2]	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	1	
Normalsprecher	Rauschen	35	1,7 ± 0,5	[1,5; 1,8]	1,6	[1,2; 2,1]	1	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	
Dekortikation eins. (to)	Rauschen	23	2,1 ± 0,6	[1,8; 2,3]	2,1	[1,6; 2,3]	p<0,05	1	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	
Dekortikation beids. (to)	Rauschen	10	2,3 ± 0,6	[1,9; 2,7]	2,5	[1,6; 2,6]	p<0,05	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	
eins. part. (spf.) Chordektomie & kontralat. Dekortikation (to)	Rauschen	5	2,2 ± 0,6	[1,5; 3]	2	[1,8; 2,9]	p<0,05	p<0,05	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	p>0,05	
part.Chordektomie (to)	Rauschen	21	2,6 ± 0,6	[2,3; 2,9]	2,6	[2,1; 3,2]	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	1	p>0,05	p<0,05	
tot. Chordektomie (to)	Rauschen	11	2,7 ± 0,6	[2,4; 3,1]	2,8	[2,2; 3,1]	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	1	p>0,05	
vert. Kehlkopfteilresektion (tz)	Rauschen	40	2,9 ± 0,6	[2,7; 3,1]	3,1	[2,3; 3,3]	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	1	
Normalsprecher	pq	35	173,2 ± 38,9	[159,8; 186,5]	180	[156; 205]	1	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	
Dekortikation eins. (to)	pq	23	203,3 ± 65,9	[174,8; 231,8]	200	[159; 217,6]	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	
Dekortikation beids. (to)	pq	10	205 ± 38,5	[177,5; 232,5]	212	[184,3; 228,3]	p>0,05	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	
eins. part. (spf.) Chordektomie & kontralat. Dekortikation (to)	pq	5	207,4 ± 79,5	[108,7; 306,1]	205	[138,5; 277,5]	p<0,05	p>0,05	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	p>0,05	
part.Chordektomie (to)	pq	21	265,5 ± 137,2	[203,1; 328]	243	[173,5; 295]	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	
tot. Chordektomie (to)	pq	11	276,7 ± 164,5	[166,2; 387,2]	230	[183; 311]	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	1	p>0,05	
vert. Kehlkopfteilresektion (tz)	pq	40	355,6 ± 250,9	[275,3; 435,9]	315,5	[205,5; 387,5]	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	1	

Mean = Mittelwert / SD = Standardabweichung / CI = Konfidenzintervall des Mittelwertes / X = Median (50% Quartil) / Range = 25% bis 75% Quartil

Tabelle XI: OP-Verfahren - Statistische Daten und paarweise Signifikanzniveaus (Signifikanzniveau p<0,05).

Gruppe	Variables	N	Mean	SD	CI	X0.5	Range	Paarweise Signifikanzniveaus							
								Normal- sprecher	Tisa	Tisb	T1a	T1b	T2	T3	
Normalsprecher	Irregularität	35	4,17	± 0,59	[3,97 ; 4,38]	4,24	[3,85 ; 4,57]	1	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Tisa	Irregularität	9	4,56	± 1,2	[3,64 ; 5,49]	4,44	[3,76 ; 4,99]	p>0,05	1	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Tis b	Irregularität	11	5,07	± 0,8	[4,53 ; 5,6]	5,04	[4,27 ; 5,37]	p<0,05	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
T1a	Irregularität	42	5,49	± 1,37	[5,06 ; 5,91]	5,23	[4,37 ; 6,36]	p<0,05	p<0,05	p>0,05	1	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
T1b	Irregularität	11	6,14	± 1,23	[5,32 ; 6,97]	6,03	[5,61 ; 6,51]	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	p>0,05
T2	Irregularität	31	6,87	± 1,24	[6,41 ; 7,33]	6,84	[5,69 ; 7,92]	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05
T3	Irregularität	5	7,57	± 1,32	[5,93 ; 9,21]	7,32	[6,42 ; 8,84]	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	1	1
Normalsprecher	Rauschen	35	1,67	± 0,46	[1,51 ; 1,82]	1,63	[1,22 ; 2,06]	1	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Tisa	Rauschen	9	2,05	± 0,49	[1,67 ; 2,42]	2,13	[1,69 ; 2,4]	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Tisb	Rauschen	11	2,31	± 0,57	[1,93 ; 2,69]	2,51	[1,62 ; 2,58]	p<0,05	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05
T1a	Rauschen	42	2,5	± 0,71	[2,28 ; 2,72]	2,45	[1,98 ; 3,18]	p<0,05	p>0,05	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05
T1b	Rauschen	11	2,49	± 0,55	[2,12 ; 2,86]	2,41	[1,97 ; 3,06]	p<0,05	p>0,05	p>0,05		1	p>0,05	p>0,05	p>0,05
T2	Rauschen	31	2,79	± 0,61	[2,56 ; 3,01]	2,99	[2,15 ; 3,31]	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05
T3	Rauschen	5	3,21	± 0,54	[2,53 ; 3,88]	3,27	[2,76 ; 3,63]	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	1	1
Normalsprecher	pq	35	173,17	± 38,94	[159,8 ; 186,55]	180	[156 ; 205]	1	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Tisa	pq	9	211,07	± 74,91	[153,49 ; 268,64]	204	[161 ; 243,8]	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05
Tisb	pq	11	204,55	± 36,53	[180 ; 229,09]	211	[194 ; 220]	p>0,05	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05
T1a	pq	42	255,43	± 123,97	[216,8 ; 294,06]	220	[168,5 ; 305]	p<0,05	p>0,05	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05
T1b	pq	11	247,36	± 100,5	[179,84 ; 314,88]	218	[178 ; 322]	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05	p>0,05
T2	pq	31	307,45	± 191,61	[237,17 ; 377,73]	240	[183 ; 362]	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	1	p>0,05	p>0,05
T3	pq	5	398,4	± 163,23	[195,73 ; 601,07]	322	[295 ; 540]	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	1	1

Mean = Mittelwert / SD = Standardabweichung / CI = Konfidenzintervall des Mittelwertes / X = Median (50% Quartil) / Range = 25% bis 75% Quartil

Tabelle XII: T-Stadium - Statistische Daten und paarweise Signifikanzniveaus (Signifikanzniveau $p<0,05$).

5 DISKUSSION

5.1 Onkologische Daten

Im Zeitraum von April 1991 bis Ende März 2001 wurden in unserer Klinik 572 Patienten an einem Kehlkopfkarzinom primär behandelt. Es handelte sich bei 453 Patienten (79 %) um Stimmlippenkarzinome, und bei 119 Patienten (21 %) um supraglottische Kehlkopfkarzinome. Ein primärer Organerhalt konnte bei insgesamt 447 Patienten (79 %) erzielt werden, bei 125 Patienten erfolgte die primäre, totale Laryngektomie. Von den 453 Patienten mit primärem Stimmlippenkarzinom konnte bei 380 Patienten (84 %) eine funktionserhaltende Therapie durchgeführt werden. Eine funktionserhaltende Therapie supraglottischer Karzinome war wegen des fortgeschrittenen Stadiums, in welchem die Tumoren zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns waren, nur in 67 von 119 Fällen (56 %) möglich.

Die Kehlkopf erhaltende Therapie insbesondere der frühen Stimmlippenkarzinome kann entweder durch eine chirurgische Therapie oder eine Strahlentherapie erfolgen^{47;61;76-78}. Während die Ergebnisse nach erfolgreicher Strahlentherapie funktionell sehr gut sind, muß jedoch immer die volle Tumordosis appliziert werden, eine an die Lage und Größe des Tumors adaptierte Therapie ist im Gegensatz zur chirurgischen Therapie nicht möglich. Oft sind die Nebenwirkungen und Spätfolgen der Bestrahlung erheblich, wengleich auch in den letzten Jahrzehnten minimiert. Darüber hinaus ist die Dauer der Strahlentherapie im Vergleich zur chirurgischen Therapie sehr langwierig, ca. 6 - 8 Wochen.

Bereits im 19. Jahrhundert wurde über die ersten transoralen Stimmlippentumorresektionen berichtet. Die Schwebelaryngoskopie bzw. die Stützautoskopie wurde bereits zu Anfang des 20. Jahrhunderts durchgeführt. 1968 beschreibt Kleinsasser erstmals die transorale endoskopische Mikrolaryngoskopie^{75;76}. Er führte die Resektion der Tumoren mit sogenannten „kalten“, d. h. konventionellen mikrochirurgischen Instrumenten unter Benutzung eines Operationsmikroskopes durch, wodurch die Tumorresektion unter onkologischen Gesichtspunkten wesentlich sicherer wurde. Der Vorteil der Benutzung des Operationsmikroskopes lag in der exakteren Beurteilung des Tumors, seiner Ausdehnung und Infiltration des umliegenden Gewebes.

Diese Methode wurde zunächst kritisch betrachtet, setzte sich jedoch im Laufe der Jahre zunehmend durch. Jako et al.⁶⁷ führen erstmals eine transorale, experimentelle Stimmlippentumorresektion mittels eines Carbondioxidlasers an einem Hund durch, die danach auch klinische Anwendung erfuhr. Über die mikrolaryngoskopisch laserchirurgische Therapie von Stimmlippenkarzinomen an größeren Patientenkollektiven wurde von Steiner und Rudert berichtet^{117-119;127}. Durch den Einsatz des CO₂ Lasers werden intraoperative Blutungen aus kleinen Gefäßen aufgrund von thermokoagulatorischen Effekten des Laserstrahls im Endolarynx minimiert⁷¹. Für die chirurgische Therapie mit Organerhalt bei frühen Kehlkopfkarzinomen kommen seither sowohl rein transoral endoskopische Kehlkopfteilresektionen (mit dem CO₂ Laser oder mit konventionellen Kaltinstrumenten) ohne Defektrekonstruktion als auch transzervikale Kehlkopfteilresektionen zum Einsatz.

Brauers et al.²⁶ beschreiben schon im Jahre 1834 die Stimmlippentumorexstirpation über eine Thyreofissur und Chordektomie der gesamten Stimmlippe ohne Rekonstruktion des Defektes an einem Menschen. Bis heute wurden eine Vielzahl von Kehlkopfteilresektionen beschrieben. Sie unterscheiden sich im wesentlichen in Bezug auf das Ausmaß der Resektion bzw. der Rekonstruktion der entstandenen Defekte^{4;89;102;122;134}.

Sofern keine Kontraindikationen für eine chirurgische Therapie des Kehlkopfkarzinoms vorlag (z. B. erhöhtes Narkoserisiko, Ablehnen der Operation durch den Patienten), wurde in der Gießener Universitäts-HNO-Klinik ein primär chirurgisches Vorgehen mit kurativem Ansatz favorisiert. Nur bei Patienten mit flächenhaften bilateralen Kanzerisierungen der Stimmlippen oder bei Feldkanzerisierungen und bei zu erwartenden schlechten funktionellen postoperativen Ergebnissen nach primär chirurgischer Therapie wurde zur primären Radiotherapie geraten. Glanz et al.⁵⁴ konnten in ihrer retrospektiven Analyse von 584 Patienten mit Kehlkopfkarzinomen zeigen, daß die chirurgische Therapie von Kehlkopfkarzinomen der primären Strahlentherapie aus onkologischer Sicht überlegen ist. Die chirurgische Therapie führte zu weitaus weniger lokalen Tumorrezidiven als die primäre Strahlentherapie (Stimmlippenkarzinome des Stadiums pTis: primäre Radiotherapie (n=27) - 7 Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv; transoral mikrolaryngoskopische Resektion (n=42) und Chordektomie nach Thyreofissur (n=36) – 2 Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv (jeweils nach transoral mikrolaryngoskopischer Resektion und Chordektomie);

Stimm lippenkarzinome des Stadiums pT1aN0: primäre Radiotherapie (n=14) - 9 Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv.; primär chirurgische Therapie durch transoral mikrolaryngoskopische Resektion (n=25) und Chordektomie nach Thyreofissur (n=102) – 1 Patient entwickelte ein Lokalrezidiv nach Chordektomie).

Karzinome der Stimmlippenregion werden in unserer Klinik in der Regel mit konventionellen mikrochirurgischen „Kaltinstrumenten“ reseziert, um die durch den Einsatz des Carbondioxidlasers entstehenden thermischen Schäden am Stimmlippengewebe zu umgehen. Je kleiner ein Tumor ist und je oberflächlicher der Tumor wächst, desto zurückhaltender wird der Laser als Schneideinstrument eingesetzt. Bei größeren Resektionsdefekten kann die dickere Narbenplatte nach Laserresektion funktionell von Vorteil sein. Molgat und Middleton et al.^{96;97} konnten zeigen, daß die Wundheilung nach laserchirurgischen Hautexzisionen im Gegensatz zur Kaltinstrumentenexzision aufgrund thermischer Gewebsschäden verlängert ist. Garret et al.⁵⁰ zeigten im Tierversuch, daß die phonatorische Schwingungsfähigkeit der Stimmlippen nach laserchirurgischer Therapie im Gegensatz zur Chirurgie mit konventionellen Instrumenten vermindert ist.

Supraglottische Karzinome hingegen werden häufig mit dem Carbondioxidlaser reseziert, da die thermokoagulatorischen Effekte des Lasers stärkere endolaryngeale Blutungen verhindern und somit ein guter Überblick über den Operationssitus gegeben ist. Funktionelle Nachteile durch den Einsatz des Carbondioxidlasers sind in dieser Region des Kehlkopfes, im Gegensatz zur Stimmlippenregion, nicht zu erwarten.

In der funktionserhaltenden mikrochirurgischen Therapie der Stimmlippenkarzinome mit konventionellen Instrumenten kamen in unserer Klinik zwei verschiedene Techniken zum Einsatz, die sich in der Art des Zuganges zum Endolarynx unterscheiden.

Die Resektion von Carcinomata in situ oder früher Karzinome einer Stimmlippe (pT1a-pT1a) wurde in den meisten Fällen rein transoral mikrolaryngoskopisch vorgenommen. Stimmlippenkarzinome wurden immer dann mittels eines transzervikalen Zuganges und einer sogenannten vertikalen Kehlkopfteilresektion mit Glottisrekonstruktion (vkkt) reseziert, wenn:

- Die Resektion des Karzinoms ohne Rekonstruktion des Defektes zu schlechten

funktionellen Ergebnissen führen würde.

- ihre Größe und Ausdehnung endoskopisch nicht ausreichend beurteilbar bzw. der Tumor nicht ausreichend einstellbar ist und somit auch eine endoskopisch endolaryngeale Resektion onkologisch unsicher erscheint.
- eine Infiltration des Kehlkopfkorpelskelettes eine Knorpelresektion in Form der erweiterten transzervikalen vertikalen Kehlkopfteilresektion erforderlich macht (siehe Kapitel „Die transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion“).

Die pathohistologische Aufarbeitung der Resektionspräparate und die Kontrolle der Schnittländer ist von großer Bedeutung für die Prognose des Patienten^{25;80;137;141}. Wenn die schnittrandbildenden Bereiche des Resektates infiltrierende Tumorausläufer zeigen, muß eine Nachresektion erfolgen, um ein Höchstmaß an onkologischer Sicherheit zu gewähren. In Einzelfällen kann auch eine postoperative Radiotherapie erfolgen, wenn andere Gründe gegen ein erneutes operatives Vorgehen sprechen. Die pathohistologische Kontrolle der Operationspräparate nimmt eine Schlüsselstellung in der primär chirurgischen Therapie der Kehlkopfkarzinome ein. Aus diesem Grund werden in unserer Klinik regelmäßig interdisziplinäre pathohistologische Konferenzen abgehalten, und die histologischen Befunde in Zusammenarbeit mit Pathologen eingehend diskutiert.

Die nach Kaplan und Meier⁷⁰ geschätzten 5-Jahres-Lokalrezidivraten primär chirurgisch funktionserhaltend therapierter kleiner Stimmlippenkarzinome und Carcinomata in situ der Stadien pT1a, pT1b, pT2a und pT2b liegen bei 98,4 %, 47 %, 99,2 % bzw. 92,6 %. Keiner dieser Patienten (pT1a: n=64; pT1b: n=15; pT2a: n=139; pT2b: n=25) verlor seinen Kehlkopf oder starb an den Folgen des Karzinoms (tumorbezogene-5-Jahres Überlebensquote für die Stadien pT1a, pT1b, pT2a, pT2b: 100 %). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen von Gallo et al.⁴⁹ (geschätzte 3-Jahres-Lokalrezidivfreiheit: pT1a: 100 %, pT1b: 94 %; pT2a: 91 %) nach Stimmlippenkarzinomresektion mit dem Carbondioxidlaser. Eckel et al.³³ berichten retrospektiv über 285 Patienten nach transoraler laserchirurgischer Resektion kleiner Stimmlippenkarzinome (geschätzte 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheit: pT1a: 93,5 %; pT1b: 86,6 %; pT2a: 82 %). Andere Autoren geben eine lokale Kontrolle nach ausschließlich endoskopischer, funktionserhaltender Resektion von Stimmlippenkarzinomen des Stadiums pT1 zwischen 87 % und 100 % an^{101;104;120;126}.

Vor allem im anglo-amerikanischen Raum werden kleine präkanzeröse oder kanzeröse Läsionen der Stimmlippen weniger häufig primär chirurgisch therapiert, sondern ein radiotherapeutisches Vorgehen favorisiert. Die Radiotherapie kleiner Stimmlippenkarzinome soll bessere funktionelle Ergebnisse zeigen als die primär mikrochirurgische Therapie. Dies konnte in einer Studie von Wedman et al.¹³⁶ nicht bestätigt werden. Dafür wird das Auftreten radiogener Zweitkarzinome⁵⁵ sowie die Langzeitfolgen der Radiotherapie in Kauf genommen. Die lokale Kontrolle für die primäre Radiotherapie von Stimmlippenkarzinomen des Stadiums pT1 liegen zwischen 92 % und 97 %^{46;81;94;95;128}.

In der Gießener Universitäts-HNO-Klinik erfolgte die Resektion von Stimmlippenkarzinomen des Stadiums pT2 (n=56) sowohl durch eine transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion (n=42) als auch durch eine transorale mikrolaryngoskopische Tumorresektion (n=14). Die Morbidität der transzervikalen Kehlkopfteilresektion ist, bedingt durch eine notwendige passagere Tracheotomie des Patienten für durchschnittlich 7 Tage, im Vergleich zu rein endoskopisch transoralen Operationen erhöht. Unter Berücksichtigung des hohen Alters und der Morbidität der Patienten wurde in 14 Fällen von pT2 Stimmlippenkarzinomen ein rein transoral mikrochirurgisches Vorgehen ohne Rekonstruktion des Resektionsdefektes gewählt. Die geschätzte 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheit für das Stadium pT2 liegt bei 92,8 %, die tumorbezogene 5-Jahres-Überlebensquote bei 98 %. Bei 3 von insgesamt 14 Patienten nach transoral mikrochirurgischer Resektion eines Stimmlippenkarzinoms des Stadiums pT2 traten Lokalrezidive auf und bei nur einem von 42 Patienten nach vorausgegangener transzervikaler Kehlkopfteilresektion und Rekonstruktion des Defektes. Bei 2 Patienten wurde zur kurativen Therapie eine Rettungslaryngektomie mit bzw. ohne Neck dissection durchgeführt – diese Patienten verstarben tumorfrei interkurrent. Hervorzuheben ist das vorwiegend extralaryngeale Wachstum des Rezidivkarzinoms nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion bei einem der 2 Rezidivpatienten. Das Rezidiv infiltrierte die paralaryngealen Weichteile und den Schildknorpel, der endolaryngeale Befund war vollkommen unauffällig. Dieses große Tumorrezidiv (rpT4 N1 M0) konnte jedoch durch Rettungslaryngektomie, bilaterale konservative Neck dissection und postoperative Bestrahlung der collaren Lymphabflusswege beherrscht werden, der Patient verstarb tumorfrei intercurrent. Eine Patientin lehnte die Rettungslaryngektomie ab, unterzog sich einer Strahlentherapie und verstarb an den Folgen einer mediastinalen und pulmonalen Filialisierung bei

tumorfreiem Kehlkopf (undifferenziertes Karzinom, G3). Ein anderer Patient konnte chirurgisch Kehlkopf erhaltend therapiert werden und lebt zur Zeit tumorfrei.

Die 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheit bei funktionserhaltender, primär chirurgischer Therapie glottischer Karzinome des Stadiums pT2 liegt in der Literatur zwischen 85 % (Operationstechnik: Endoskopische CO₂-Laserresektion, keine Rekonstruktion, n=91 Eckel et al.⁴⁴;) und 92 % (Giovanni et al.⁵¹; Operationstechnik: frontoanteriore Kehlkopfteilresektion und Rekonstruktion mit Epiglottislappen; 85 % - Puxeddu et al.¹⁰⁹; Operationstechniken: Konventionelle horizontale Glottektomie, Laryngofissur und konventionelle Chordektomie bzw. erweiterte Chordektomie, endoskopische CO₂-Laserresektionen; 85 % - Davis et al.³⁵; Operationstechnik: Endoskopische vertikale Kehlkopfteilresektion mit oder ohne postoperativer Strahlentherapie; 91 % - Peretti et al.¹⁰⁵; Operationstechnik: Endoskopische CO₂ Laserresektion). Die lokale Kontrollrate für die primäre Radiotherapie glottischer Karzinome des Stadiums pT2 liegt zwischen 57 %⁴² und 75 %¹⁰ (T2a: 94 %, T2b 23 %; Burke et al.²⁹). Die tumorbezogenen Überlebensraten für die chirurgische Therapie von Stimmlippenkarzinomen des Stadiums pT2 liegen zwischen 85 und 98 %^{45;100}.

In unserem Patientenkollektiv traten bei 6 von 17 Patienten (transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion: n=15; transorale erweiterte Chordektomie: n=2) nach kehlkopferhaltender primär chirurgischer Therapie von Stimmlippenkarzinomen des Stadiums pT3 lokale Tumorrezidive auf. Fünf dieser Patienten (alle nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion) verstarben an den Folgen des Rezidivs. Bei einem Patienten trat eine späte collare Lymphknotenmetastase auf. Diese konnte durch eine konservative unilaterale Neck dissection und postoperative Radiotherapie kurativ behandelt werden. Die geschätzte 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheit für das Stadium pT3 und pT4 zusammen (n=19) und funktionserhaltender primär chirurgischer Therapie liegt somit bei 68,4 %, die tumorbezogene 5-Jahres-Überlebensquote nur bei 73,6 %. Mit Ausnahme von 2 Patienten (ausschließlich transorale Tumorresektion durch erweiterte Chordektomie ohne Rekonstruktion wegen hoher Morbidität und hohen Alters der Patienten) wurde bei allen Patienten eine transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion mit bzw. ohne Schildknorpelteilresektion und sofortiger Rekonstruktion des Defektes durchgeführt. Beide Patienten nach transoraler Tumorresektion blieben bis zum Stichtag tumorfrei, bei 6 von 15 Patienten nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion traten Lokalrezidive auf.

Extralaryngeales Wachstum des Rezidivtumors trat bei 3 von 6 Patienten auf, bei 2 dieser Patienten war der Endolarynx makroskopisch vollkommen unauffällig und tumorfrei. Tumorrezidive mit vorwiegend oder ausschließlich extralaryngealem Wachstum waren zum Diagnosezeitpunkt in ihrem Wachstum und ihrer Ausdehnung weit fortgeschritten und in 2 von 3 Fällen kurativ nicht mehr beherrschbar. Der Grund für das lange Zeit unbemerkte submuköse und extralaryngeale Tumorwachstum der Rezidive liegt darin, daß der transponierte Lappen das Tumorwachstum verdeckt und deshalb nicht frühzeitig bei der diagnostischen Laryngoskopie in der Tumornachsorge erkannt werden kann.

Bei 4 der 6 Patienten mit lokalem Tumorrezidiv nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion eines Stimmlippenkarzinoms des Stadiums pT3 wuchs der Primärtumor vorwiegend dorsal betont, d. h. die Arytaenoidknorpel und/oder die Interarytaenoidregion waren tumorinfiltriert. Eine Kehlkopf erhaltende Therapie von Stimmlippenkarzinomen, welche vorwiegend im Bereich der Aryregion und der Larynxhinterwand wachsen, muß daher unter Einbeziehung der Lage des zur Rekonstruktion verwendeten Lappens und des histologischen Gradings, d. h. des Malignitätsgrades des Tumors, noch kritischer hinterfragt werden. Tumorrezidive waren bei diesen Patienten in nur einem von vier Fällen kurativ beherrschbar. In solchen Fällen sollte in Zukunft besser eine primäre totale Laryngektomie erfolgen.

Sessions et al.¹²³ vergleichen in ihrer retrospektiven Studie chirurgische und nicht chirurgische Behandlungsmethoden von Stimmlippenkarzinomen des Stadiums pT3 N0 (vertikale Kehlkopfteilresektion, horizontale Cricoidohyoidoepiglottopexie, Strahlentherapie). Die 5-Jahres-tumorbezogene Überlebensquote für funktionserhaltende primär chirurgische Therapie liegt hier bei 71,4 %.

Die tumorbezogene 5-Jahres-Überlebensrate für pT2 und pT3 Stimmlippenkarzinome zusammen, die primär chirurgisch mittels Cricohyoidopexy (CHP) oder Cricohyoidoepiglottopexy (CHEP) therapiert wurden, liegt zwischen 84 und 95 %¹⁰⁰. Lassaletta et al.⁸⁷ geben für die radikalchirurgische Therapie (Laryngektomie mit oder ohne Neck dissection) von 73 Patienten mit pT3 Stimmlippenkarzinomen mit oder ohne postoperativer Strahlentherapie eine tumorbezogene Überlebensrate von 66,8 % an sowie eine Lokalrezidivfreiheit von 63,7 % (jeweils nach 5 Jahren). Die 5-Jahres-

Lokalrezidivfreiheit nach primärer Radiotherapie von Stimmlippenkarzinomen des Stadiums pT3 liegt hier zwischen 49 % und 67 %^{27;59}, die tumorbezogene 5 Jahres Überlebensquote nach primärer Radiotherapie zwischen 56,5 %¹²³ und 72 %¹³. Auch Rucci et al.¹¹⁶ beobachteten in ihrem Patientenkollektiv das schlechtere onkologische Langzeitergebnis von dorsal betonten Stimmlippenkarzinomen mit Ausdehnung auf die Larynxhinterwand/Interarytaenoidregion im Vergleich zu ventral betonten Stimmlippenkarzinomen mit Befall der vorderen Kommissur. Die primäre Strahlentherapie zeigte auch in dieser Studie schlechtere onkologische Ergebnisse (Rezidivraten/tumorfreies Überleben) als die primär chirurgische Therapie. Für die relativ schlechten onkologischen Ergebnisse bezüglich der lokalen Rezidivfreiheit und der tumorbezogenen Überlebensrate von Patienten mit Stimmlippenkarzinomen vorwiegend dorsolateraler, dorsocranialer und dorsocaudaler Tumorausbreitung sind mehrere Gründe anzuführen. Im Bereich seitlich der Aryknorpel und bis unter die Schleimhaut der medialen Wand des Sinus piriformis befindet sich lockeres Binde- und Muskelgewebe, jedoch keine straffen, das Tumorwachstum begrenzenden Ligamente. In dieses lockere Gewebe können dann vor allem niedrig differenzierte Karzinome mit feinsten und sehr dünnen Tumorausläufern infiltrieren, ohne daß sie selbst unter Zuhilfenahme des Operationsmikroskopes sichtbar sind⁵⁶. So verbleiben intraoperativ möglicherweise feinste Tumoranteile, welche danach noch zusätzlich durch einen zum Teil sehr straffen Lappen (Taschenfaltenlappen oder sogar Epiglottislappen) gedeckt werden. Diese Lappen verhindern dann zunächst ein nach medial gerichtetes Tumorwachstum, so daß das Rezidiv dann vorwiegend nach lateral und somit extralaryngeal wächst.

Letztendlich sind 2 Patienten mit primären Stimmlippenkarzinom des Stadiums pT4 N0 zu erwähnen. Trotz der erheblichen Größe des Tumors und extralaryngealer Infiltration konnte durch eine erweiterte und modifizierte Kehlkopfteilresektion eine funktionserhaltende primär chirurgische Therapie erfolgen. Beide Patienten leben zur Zeit tumorfrei, ein Patient mit guter, der andere mit einer akzeptablen Stimmfunktion. Beide Patienten haben nach kurzzeitiger passagerer postoperativer Tracheotomie wieder eine gute Schluckfunktion.

Zusammenfassung

Onkologisch unbefriedigend erscheinen die Therapieergebnisse von Patienten mit

bilateralen Carcinomata in situ der Stimmlippen. Lokale Rezidive bilateraler Carcinomata in situ der Stimmlippen nach primär chirurgischer Therapie traten in 7 Fällen auf. Die geschätzte 5-Jahres-Lokalrezidivfreiheit lag bei 47 %, aber kein Patient verlor seinen Kehlkopf oder verstarb bisher an den Folgen dieser rezidivierenden Carcinomata in situ. Kleinsasser⁷⁹ weist in seiner Arbeit auf die multizentrische Feldkanzerisierung und die Schwierigkeiten der Therapie hin. Die adäquate Therapie bilateraler Carcinomata in situ der Stimmlippen, wie auch der multizentrischen Kanzerisierung der endolaryngealen Schleimhaut, ist zum heutigen Zeitpunkt Gegenstand der Diskussion. Eine ausschließlich chirurgische Therapie dieser teilweise wohl auch multifokalen präkanzerös dysplastischen Schleimhautläsionen führt offensichtlich bisher zu onkologisch unbefriedigenden Ergebnissen. Alternativ kommt in diesen Fällen vor allem die fraktionierte Radiotherapie in Betracht. Ein wesentlicher Nachteil der primären Radiotherapie von multifokalen Carcinomata in situ ist die im Vergleich zur geringen Tumormasse notwendige hohe Strahlendosis von mindestens 50 Gy, die zu irreversibler Fibrosierung der endolaryngealen Schleimhaut und der im Bestrahlungsfeld liegenden Weichteile führt. Eine sekundäre chirurgische Therapie etwaiger Rezidivläsionen nach primärer Strahlentherapie ist somit erheblich erschwert. Als Alternative zur primär chirurgischen, bzw. primär strahlentherapeutischen Vorgehensweise ist die bisher wenig etablierte Photodynamische Therapie (PDT). Im Gegensatz zu gesunden Schleimhautzellen weisen Tumorzellen und höhergradig dysplastische Zellen veränderte Stoffwechseleigenschaften auf. In diesen Zellen reichern sich parenteral applizierte oder inhalierte photosensibilisierende Stoffe wie z.B. die 5-Alpha-Aminolävulinsäure (ALA) an. Bestrahlt man die endolaryngeale Schleimhaut dieser Patienten anschließend mit Licht einer bestimmten Wellenlänge, so werden ausschließlich diese photosensibilisierten Zellen durch phototoxische Reaktionen irreversibel geschädigt und sterben ab.

Verschiedene Autoren weisen auf den potentiellen Stellenwert dieser Behandlungsmethode im Rahmen von rezidivierenden präkanzerösen und kanzerösen Läsionen der endolaryngealen Schleimhaut hin^{15-17;40;86;124}. Vorteile dieser Vorgehensweise sind die minimale Invasivität, die wiederholbare Anwendbarkeit und die Selektivität für dysplastisches oder kanzeröses Gewebe. Eine breitere Anwendung hat diese Therapiemethode bis heute vielleicht wegen der moderaten onkologischen Ergebnisse nicht gefunden. Zukünftige Studien müßten zeigen, ob die Photodynamische

Therapie als adjuvante Therapie bei Patienten mit rezidivierenden dysplastischen endolaryngealen Schleimhautläsionen zu besseren onkologischen Ergebnissen führt. Auch eine Infektion der Kehlkopfschleimhaut mit Viren, vor allem Humanen Papillomviren, gilt als ein Cofaktor in der Pathogenese der Kanzerisierungen der Stimmlippen^{65;138}.

Abgesehen von der Gruppe der Patienten mit bilateralen Carcinomata in situ der Stimmlippen ist die mikrochirurgische transorale Resektion von kleinen Stimmlippenkarzinomen (pT1 a) bzw. unilateralen Carcinomata in situ (pTis a) ein onkologisch sicheres und ebenso wenig belastendes Vorgehen mit sehr guten funktionellen Ergebnissen, wie die Ergebnisse offensichtlich zeigen (5-Jahres-Lokalrezidivfreiheit pTisa 98,5 %, pT1a 99,3 %; 5-Jahres-tumorbezogene Überlebensrate pTisa und pT1a: 100 %).

Die Resektion von Stimmlippenkarzinomen mit Ausdehnung auf die vordere Stimmlippenkommissur ist nach Literaturangaben mit einer hohen Rezidivrate verbunden und stellt im allgemeinen den Operateur vor eine schwierige Aufgabe^{41;43}. In einigen Fällen kann präoperativ nicht mit Sicherheit geklärt werden, ob eine Infiltration des Schildknorpelbogens in diesem Bereich vorliegt oder nicht. Die These, ob das sogenannte Broylsche Ligament eine Infiltration des Schildknorpelbogens als Leitstruktur begünstigt, da in diesem Bereich kein Perichondrium existiert, ist umstritten^{64;73;74;133}.

Zeitels sieht den Grund für die schlechteren onkologischen Ergebnisse in der transoral mikrochirurgischen Therapie von Stimmlippenkarzinomen mit Infiltration im Bereich der vorderen Stimmlippenkommissur vorwiegend in der Operationstechnik ansich⁴¹. Eine ungenügende endolaryngeale Übersicht über die Strukturen der vorderen Kommissur während der Mikrolaryngoskopie und mangelnde Erfahrung des Operateurs seien wichtige Gründe für die vergleichbar schlechteren onkologischen Ergebnisse. Ein weiterer Faktor seien ausserdem nicht *en bloc* resezierte Operationspräparate, die pathohistologisch nur unsicher auf Tumorausläufer in den Schnitttrandbereichen beurteilt werden können. Darüber hinaus spielt nach unserer Erfahrung die Form des Schildknorpels für die Einstellbarkeit der vorderen Kommissur während der Mikrolaryngoskopie eine große Rolle. Ist der Winkel des Schildknorpels eher spitz, so ist die vordere Kommissur schwierig einstellbar, ist er eher stumpf, so ist die vordere Kommissur besser einstellbar.

Kleine bilaterale Stimmlippenkarzinome mit Infiltration der vorderen Kommissur (pT1b) konnten, nach exakter präoperativer Diagnostik, durch die transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion mit oder ohne Schildknorpelteilresektion oder ein rein transorales Vorgehen gut beherrscht werden (5-Jahres-Lokalrezidivfreiheit pT1b: 92,6 %, tumorbezogene Überlebensrate 100 %). Diese Ergebnisse sind vergleichbar oder sogar besser als die Angaben in der internationalen Literatur^{44;105;109;126}. Liegt eine Infiltration des Schildknorpels im Bereich der vorderen Kommissur definitiv vor, so kann nach unseren Erfahrungen eine onkologisch sichere Resektion des Karzinoms durch eine in Form und Ausmaß dem Tumor individuell angepaßte Knorpelteilresektion in diesem Bereich erfolgen. Außerdem ist gleichzeitig die Rekonstruktion einer, unter funktionellen Aspekten sehr wichtigen, spitz zulaufenden vorderen Kommissur möglich. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, daß 24 der 25 Patienten mit einem Stimmlippenkarzinom des Stadiums pT1b ausschließlich chirurgisch behandelt wurden. Bei nur einem Patienten war aufgrund des unsicheren pathohistologischen Befundes und dem Ablehnen einer Nachoperation eine postoperative Radiotherapie erforderlich.

Die primär chirurgische Resektion von Stimmlippenkarzinomen des Stadiums pT2 führt, wie die Ergebnisse aus der Gießener Universitäts-HNO-Klinik offenkundig zeigen, zu onkologisch guten Resultaten mit einem hohen Grad an lokaler Kontrolle und nur einem tumorbezogenen Todesfall. 3 von 4 lokalen Tumorrezidiven traten nach vorangegangener transoraler Tumorresektion auf, nur eines nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion. Sofern keine Kontraindikationen gegen eine transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion und der mit ihr einhergehenden erhöhten Morbidität sprechen, sollte diese aus onkologischen und funktionellen Gründen einer transoralen Tumorresektion vorgezogen werden.

Stimmlippenkarzinome des Stadiums pT3 wurden funktionserhaltend primär chirurgisch bis auf 2 Fälle ausschließlich durch die transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion therapiert. Eine Infiltration des Karzinoms in der Aryregion und/oder Expansion auf die Larynxhinterwand stellt sich als prognostisch ungünstig dar. In diesen Fällen traten wesentlich häufiger lokale Tumorrezidive auf. Lokalrezidive von Stimmlippenkarzinomen des Stadiums pT3 waren in 5 von 6 Fällen nicht mehr kontrollierbar und führten zum Tod des Patienten. Extralaryngeales Tumorwachstum

eines Rezidivtumors nach primärer transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion und Glottisrekonstruktion ist schwer diagnostizierbar und von schlechter Prognose für den Patienten. Daher sollten in Zukunft nur äußerst selektionierte Fälle von pT3 Stimmlippenkarzinomen teilreseziert werden. Diese pT3 Karzinome sollten histologisch hochdifferenziert sein und unter dem Operationsmikroskop gut abgrenzbar sein. Die dorsale Ausdehnung des Tumors sollte nicht weiter als auf die vordere Hälfte des Aryknorpels gehen, dorsocranial sollte nur eine oberflächliche Ausbreitung vorliegen. Ebenso sollte im Bereich des paraglottischen Raumes und der Taschenfalten nur eine oberflächliche Ausdehnung vorliegen. Eine vollständige Fixation des Aryknorpels stellt ein weiteres Ausschlußkriterium für die Teilresektion dar.

Bei der Tumornachsorge dieser Patienten muß in Zukunft das Augenmerk noch stärker auf die Kontrolle der para- und präalaryngealen Strukturen gerichtet werden, um einen extralaryngeal oder submukös wachsenden Rezidivtumor bei makroskopisch unauffälligem Endolarynx frühzeitig zu erkennen. Dabei kann in manchen Fällen auch eine Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie des Kopf-Hals-Bereiches notwendig sein, um extralaryngeale Rezidivtumore sicher auszuschließen oder frühzeitig zu diagnostizieren.

Im Vergleich zu den onkologischen Ergebnissen anderer Autoren und anderen Therapieregimen (chirurgisch Kehlkopf erhaltend mit oder ohne postoperativer Strahlentherapie, ausschließliche Strahlentherapie) konnten wir für die Stimmlippenkarzinome des Stadiums pT3 und einer primär chirurgischen funktionserhaltenden Therapie vergleichbar gute onkologische Ergebnisse erzielen. Dabei ist jedoch die Rezidivrate und die Sterberate gegenüber dem radikalchirurgischen Vorgehen (Laryngektomie und Neck dissection mit postoperativer Strahlentherapie) erhöht. Anzumerken bleibt noch, daß insbesondere die onkologisch sichere, kehlkopferhaltende Resektion von Stimmlippenkarzinomen des Stadiums pT3 zu großen Teilen von der besonderen Erfahrung des Operateurs abhängt, und intraoperative Schnellschnittkontrollen und Nachresektionen sowie eine eingehende postoperative pathohistologische Kontrolle der Operationspräparate von größter Wichtigkeit sind.

Desweiteren hervorzuheben ist die Tatsache, daß in der Gießener Universitäts-HNO-Klinik nur in wenigen Fällen eine Kontrollmikrolaryngoskopie in Vollnarkose durchgeführt wird. Nur in Fällen bei denen die pathohistologische Beurteilung der

Resektionspräparate eine Kontrollmikrolaryngoskopie notwendig erscheinen lassen – z. B. bei nur sehr knapper in sano Resektion – und in Fällen, bei denen der Verdacht auf ein Rezidiv durch eine indirekte Laryngoskopie nicht ausgeschlossen werden kann, erfolgt eine Kontrollmikrolaryngoskopie in Intubationsvollnarkose. Auf diese Weise können für den Patienten belastende und teure Kontrollmikrolaryngoskopien weitestgehend vermieden werden, im Gegensatz zu diversen anderen Kliniken, in denen eine „second look“ Mikrolaryngoskopie zum Standard gehört.

Wie unsere Ergebnisse zeigen, ist die Diagnose des Stimmlippenkarzinoms in einem frühen Stadium sowohl unter onkologischen als auch funktionellen Aspekten von entscheidender Bedeutung für die Prognose des Patienten und bestimmt maßgeblich das therapeutische Vorgehen.

Ausblick

In den letzten Jahren (1999 - 2003) wurden unter anderem in der Gießener Universitäts-HNO-Klinik verschiedene neue oder weiterentwickelte diagnostische Verfahren und Techniken im klinischen Alltag getestet. Dazu zählen die indirekte Autofluoreszenzendoskopie des Kehlkopfes, die Kontakt- und Kompaktendoskopie des Kehlkopfes sowie auch die endolaryngeale Sonographie⁵⁻⁸. Mit Hilfe der indirekten Autofluoreszenzendoskopie als auch der Kompakt- und Kontaktendoskopie sollen schon frühzeitig dysplastisch veränderte endolaryngeale Schleimhautareale erkannt und ihre Ausdehnung bestimmt werden können. Mit Hilfe der endolaryngealen Sonographie kann während einer Mikrolaryngoskopie die Ausdehnung und Infiltrationstiefe fortgeschrittener Kehlkopfkarzinome diagnostiziert werden. Diese diagnostischen Techniken sind als ein weiteres Hilfsmittel im Rahmen einer umfassenden (wie zuvor beschriebenen) Diagnostik zu sehen. Ob unter Zuhilfenahme dieser diagnostischen Hilfsmittel eine weitere Verbesserung der onkologischen Langzeitergebnisse zu erzielen ist, muß sich in weiteren Studien zeigen.

5.2 Akustische Stimmanalyse

Eine Beeinträchtigung der Fähigkeit zur verbalen Kommunikation kann zu sozialem Rückzug, Vereinsamung und Arbeitslosigkeit führen¹¹². Stimmlippenkarzinome selbst,

sowie ihre Therapie können, je nach ihrer Lokalisation, Größe und Therapie, die Stimmfunktion beeinträchtigen oder zu völliger Aphonie führen. Die Wahl der jeweiligen Therapie des Stimmlippenkarzinoms sollte sich daher nicht nur auf die onkologischen Resultate stützen. Die Funktionen des Kehlkopfes als ein Atemventil¹⁰⁸ und als Stimmgenerator sollten auch durch die Therapie des Stimmlippenkarzinoms, wenn onkologisch vertretbar, möglichst gering beeinträchtigt werden bzw. erhalten bleiben.

Vor allem im angloamerikanischen Raum wird die Radiotherapie der chirurgischen Therapie von Stimmlippenkarzinomen häufig mit der Begründung vorgezogen, die Stimmqualität nach chirurgischem Vorgehen sei postoperativ schlechter als nach einer Strahlentherapie. Um den Einfluß verschiedener operativer Techniken auf die laryngealen Funktionen und vor allem auf die Stimmfunktion objektivieren zu können, führten wir postoperative Funktionsanalysen des Larynx an einem größeren Patientenkollektiv (n=110) nach mikrochirurgischer Therapie von Stimmlippenkarzinomen mit konventionellen Instrumenten durch. Bereits präoperative, durch das Stimmlippenkarzinom selbst verursachte Stimmveränderungen wurden nicht erfaßt. Als Vergleichskollektiv dienten Probanden (n=35), bei denen anamnestisch und laryngoskopisch keine funktionellen oder organischen Stimmopathologien vorlagen.

Um der Mehrdimensionalität der menschlichen Stimme im Rahmen objektiver Stimmanalysen gerecht zu werden, müssen mit Hilfe geeigneter Instrumente die einzelnen Dimensionen darstellbar sein. Untersuchungen der Stimmqualität nach kurativer Therapie von Stimmlippenkarzinomen wurden bisher von verschiedenen Autoren beschrieben. Jedoch werden in den jeweiligen Arbeiten nur einzelne Aspekte der Stimmqualität untersucht^{14;22;57;58;60;63;66;72;88;125}. Somit ist ein objektiver Vergleich der multidimensionalen Stimmqualität zwischen verschiedenen Therapiemodalitäten nur schwer bzw. kaum möglich. Ein Leitfaden für die objektive Stimmdiagnostik wurde im Jahr 2001 von der Europäischen Laryngologischen Gesellschaft (ELS) vorgelegt^{37;38}. In diesem Basisprotokoll fordern die Autoren die postoperative Erhebung akustischer und aerodynamischer Parameter, die Stimmfeldmessung, die subjektive Stimmanalyse durch den Untersucher und den Patienten selbst sowie die Videolaryngostroboskopie.

Um diese Untersuchungen effizient in den Klinikalltag einbinden zu können, benötigt

man einige Meßinstrumente. Die Videolaryngostroboskopie ist ein nichtinvasives bildgebendes Verfahren zur endolaryngealen Diagnostik^{23;32}. Mit ihrer Hilfe lassen sich phonatorische Schwingung des stimmbildenden endolaryngealen Gewebes für den Untersucher erkennen¹³⁹. Benigne und maligne Veränderungen der Stimmlippen sowie deren Therapie haben Einfluß auf die Schwingungsfähigkeit des Stimmlippengewebes¹².

Bei der Resektion von Stimmlippenkarzinomen werden operationsbedingt Defekte am Stimmlippengewebe gesetzt, so daß prinzipiell ein physiologischer Phonationsmechanismus postoperativ nicht mehr vorliegen kann. Alle Phonationsmechanismen nach Resektion von Stimmlippenkarzinomen werden deshalb als Ersatzphonationsmechanismen bezeichnet.

Es lassen sich mit der Videolaryngostroboskopie Ersatzphonationsmechanismen auf glottischer, als auch auf supraglottischer Ebene unterscheiden. Außerdem können videolaryngostroboskopisch die Vollständigkeit des Glottisschlusses, die Symmetrie der Schleimhautwelle der Stimmlippen und deren Amplitude während der Phonation beurteilt werden²³. Für die postoperative Evaluation der verschiedenen Ersatzphonationsmechanismen nach komplexen phonochirurgischen Eingriffen ist daher die Videolaryngostroboskopie etabliert⁹².

Froehlich und Kruse et al.⁴⁸ stellen darüber hinaus ein Meßinstrument zur akustischen Stimmanalyse vor, welches sich vor allem durch einfache Handhabung, schnelle Durchführbarkeit und übersichtliche Darstellung der Ergebnisse auszeichnet - das Göttinger Heiserkeitsdiagramm (GHD). Zur Erstellung des Göttinger Heiserkeitsdiagrammes phonieren die Patienten eine Serie gehaltener Vokale in unterschiedlichen Tonlagen in ein Mikrofon. Das akustische Signal wird dann softwaregestützt analysiert. Die Meßergebnisse werden in einem zweidimensionalen Diagramm dargestellt. Die praktische Anwendung des Göttinger Heiserkeitsdiagrammes im Klinikalltag ist problemlos. Die Untersuchung dauert zumeist nicht länger als 15 Minuten, der Untersuchungsablauf ist für den Patienten gut verständlich. Für die akustische Stimmanalyse mit dem Göttinger Heiserkeitsdiagramm muß aufgrund des einfachen Aufnahmeprotokolls nur ein Mindestmaß an Kooperationswillen seitens des Patienten bestehen, im Gegensatz zur Durchführung der

Stimmfeldmessung.

Mit Hilfe des Göttinger Heiserkeitsdiagramms untersuchten Kruse et al. ein relativ kleines Kollektiv von 37 Patienten nach laserchirurgischer Operation der Stimmlippen und rehabilitativer logopädischer Therapie⁸⁵. Sie unterscheiden zwischen 4 verschiedenen postoperativen Ersatzphonationsmechanismen. Auf glottischer Ebene werden 2 Ersatzphonationsmechanismen differenziert, die sich darin unterscheiden, ob die laserchirurgisch operierte Stimmlippe eine laryngostroboskopische Schwingung zeigt (gp+) oder nicht (gp-). Auf supraglottischer Ebene läßt sich zwischen der Ersatzphonation unter Zuhilfenahme des Taschenfaltensphinkters (tf) oder des Aryepiglottischen Sphinkters (aep) unterscheiden. Die Lage der Ersatzphonationsmechanismen ließ sich klar von einem normalsprechenden Probandenkollektiv abgrenzen⁸⁵.

Sittel et al. führten stimmdiagnostische Untersuchungen an 80 Patienten nach laserchirurgischer Kehlkopfteilresektion durch und fanden heraus, daß die postoperative Stimmqualität in erster Linie mit dem videolaryngostroboskopisch erkennbaren, postoperativem Ersatzphonationsmechanismus korreliert und daß keine Korrelation zur entfernten Gewebsmenge existiert¹²⁵.

Wir untersuchten ein Patientenkollektiv von 110 Patienten nach konventioneller transoral endoskopischer (n=70) und transzervikaler Resektion (n=40) von Stimmlippenkarzinomen. Anhand der von uns vorgelegten Daten kann diese Einteilung um 3 weitere Ersatzphonationsmechanismen (transpo. Tafa (+) vs. Stili (+), transpo. Tafa. (-) vs. Stili (+), transpo. Tafa vs. transpo. Tafa) bei Patienten nach vertikaler Kehlkopfteilresektion erweitert und deren Stellenwert in Bezug zu den übrigen Phonationsmechanismen dargestellt werden. Postoperativ (nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion) lassen sich bei diesen Patienten 4 laryngostroboskopisch erkennbare Ersatzphonationsmechanismen unterscheiden. Entweder die verbliebene Stimmlippe und der transponierte Taschenfaltenlappen bzw. Taschenfaltenepiglottislappen zeigen videolaryngostroboskopische Schwingung (transpo. Tafa (+) vs. Stili (+); n=9) oder es zeigt nur die verbliebene Stimmlippe phonatorische Schwingung (transpo. Tafa (-) vs. Stili (+); n=20). Ein Teil der Patienten nach transzervikaler Kehlkopfteilresektion phoniert trotz Rekonstruktion der

Glottisebene unter Einsatz des Taschenfaltensphinkters (tf; n=8) auf supraglottischem Niveau. Einen Sonderfall stellen 3 Patienten nach transzervikaler Kehlkopfteilresektion dar, bei denen eine bilaterale subtotale Chordektomie mit bilateraler Taschenfaltentranspositionsflächenrekonstruktion durchgeführt wurde. Diese Patienten phonieren postoperativ auf glottischer Ebene, wobei das in das glottische Niveau transponierte Taschenfaltentranspositionsflächenlappengewebe während der Phonation in Schwingung gerät (transpo. Tafa vs. transpo. Tafa).

Postoperative Phonation auf glottischer Ebene (gp+, gp-, transpo. Tafa (+) vs. Stili (+), transpo. Tafa (-) vs. Stili (+), transpo. Tafa vs. transpo. Tafa) ist hinsichtlich aller gemessenen akustischen Parameter der supraglottischen Taschenfaltenersatzphonation (tf) akustisch überlegen. In unserem Patientenkollektiv ließ sich bei 96 Patienten eine postoperative Ersatzphonation auf glottischer Ebene videolaryngostroboskopisch erkennen, 14 Patienten phonierten postoperativ auf supraglottischer Ebene (vertikale Kehlkopfteilresektion n=8; transorale mikrolaryngoskopische Resektion n=6). Ursache für eine postoperative Phonation auf supraglottischer Ebene ist bei Patienten nach transoraler mikrolaryngoskopischer Resektion ohne Rekonstruktion ein großer Substanzdefekt in der Glottisebene, eine sogenannte Glottisinsuffizienz. Phonieren Patienten trotz Rekonstruktion der Glottisebene postoperativ auf supraglottischem Niveau, so liegt der Grund in einer nicht ausreichenden Rekonstruktion und damit in einer verbliebenen Glottisinsuffizienz. Im Vergleich zu den Ergebnissen von Sittel et al.¹²⁵ phonierte keiner der von uns untersuchten Patienten mit Hilfe des aryepiglottischen Sphinkters. Besonders hervorzuheben ist die Gruppe der Patienten nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion und Glottisrekonstruktion (n=40). Diese Patientengruppe stellte sich hinsichtlich der postoperativen akustischen Stimmqualität heterogen dar. Bei 29 Patienten bilden die verbliebene Stimmlippe und der transponierte Taschenfaltentranspositionsflächenlappen eine Phonationsebene, bei 3 Patienten bilden bilaterale Taschenfaltentranspositionsflächenlappen auf Glottisebene die Phonationsebene. Nur 8 Patienten nach transzervikaler Operation und 6 Patienten nach transoraler Operation zeigten eine Ersatzphonation auf supraglottischer Ebene (tf). Bei transzervikal operierten Patienten bilden in diesen Fällen der transponierte Taschenfaltentranspositionsflächenlappen und die kontralaterale Taschenfalte eine Phonationsebene (tf).

Patienten mit transpo. Tafa (+) vs. Stili (+) Phonation (n=9) zeigen deutlich bessere

Ergebnisse in der akustischen Stimmanalyse, als die Patienten mit transpo. Tafa (-) vs. Stili (+) Phonation (n=20). 3 Patienten nach transzervikaler bilateraler Chordektomie und bilateraler Rekonstruktion durch Taschenfaltenlappen haben eine deutlich bessere Stimmfunktion als Patienten mit supraglottischer Taschenfaltenphonation (tf).

Patienten mit supraglottischer Taschenfaltenphonation (tf, n=14) zeigen die schlechtesten Ergebnisse in der akustischen Stimmanalyse. Die vergleichende Stimmanalyse von Patienten mit transoraler (n=11) oder transzervikaler (n=20) Resektion des Stadiums T2 N0 zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Eine deutlich geringere Irregularität (und damit Heiserkeit) des Stimmsignals war jedoch bei Patienten nach Glottisrekonstruktion nachzuweisen (Abbildung XXVI), wenn auch nicht signifikant. Überraschenderweise konnte bezüglich des aerodynamischen Parameters „Phonationsquotient“ kein Vorteil der Glottisrekonstruktion gegenüber Patienten ohne Glottisrekonstruktion nachgewiesen werden. Diese Tatsache ist umso verwunderlicher, da die Patienten nach Glottisrekonstruktion klinisch und im alltäglichen Leben (z. B. beim Treppensteigen, Heben von schweren Gegenständen, etc.) in der Regel nicht oder nur geringgradig an den funktionellen Folgen einer Glottisinsuffizienz leiden, im Gegensatz zu den Patienten ohne Glottisrekonstruktion. Eine mögliche Erklärung dieser Diskrepanz zwischen dem klinischen Eindruck und dem mittels des Phonationsquotienten ermittelten (objektiven) Ergebnisses liegt wahrscheinlich am Parameter „Phonationsquotient“ ansich begründet. Die aerodynamischen Prozesse an der Glottis, vor allem nach operativer Resektion von Stimmlippentumoren, sind äußerst komplex und werden durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst (z. B. Glottisöffnungsfläche- und form, Einfluß der Phonationsebene und deren Gewebe – Stimmlippengewebe oder Taschenfaltengewebe, etc.). Der Phonationsquotient (Volumenluftstrom [ml]/Zeit [sec]) berücksichtigt jedoch nur den expiratorischen Volumenluftstrom pro Zeiteinheit und berücksichtigt andere Parameter wie z. B. eine veränderte Glottisgeometrie oder den Einfluß des den Glottispalt bildenden Gewebes (Schwingungsverhalten, Trägheit etc.) nicht. Deshalb sollte besonders für die Beurteilung der postoperativen aerodynamischen Verhältnisse die klinische Beurteilung durch den Arzt und die Selbsteinschätzung durch den Patienten (vorerst) der Goldstandard bleiben.

Anhand dieser Ergebnisse müssen folgende Schlüsse gezogen werden.

- Eingeschränkte oder nicht vorhandene Schwingungsfähigkeit des jeweiligen, die Phonationsebene bildenden Gewebes, wirkt sich negativ auf alle gemessenen akustischen Parameter aus.
- Glottisphonation, gleich bei welcher Operationsmethode, zeigt in der akustischen Stimmanalyse signifikant bessere Ergebnisse als Phonation auf supraglottischer Ebene.
- Patienten nach transzervikaler Kehlkopfteilresektion zeigen bei postoperativer Phonation auf glottischer Ebene eine bessere akustische Stimmqualität als Patienten mit supraglottischer Ersatzphonation (tf).
- Phonation auf supraglottischer Ebene, gleich bei welcher Operationsmethode, zeigte die schlechteste akustische Stimmqualität.

Die mikrochirurgische Resektion kleinerer Stimmlippenkarzinome ohne Rekonstruktion des Defektes führt zur Ausbildung von Narbengewebe in diesem Bereich¹². Die fibrotisch durchbauten Bereiche reduzieren und verändern die Schwingungsfähigkeit der Stimmlippe. Diese reduzierte und unphysiologisch veränderte Schwingungsfähigkeit des vernarbten Stimmlippengewebes führt zu charakteristischen Veränderungen akustischer Parameter^{39;69;93}.

Ist nur eine Stimmlippe betroffen, so dient vor allem die kontralaterale, nicht affizierte Stimmlippe als primärer glottischer Stimmgenerator. Diese Ergebnisse der akustischen Stimmanalyse zeigen, wie fein das chirurgische Vorgehen und damit die Radikalität der Resektion an die Größe der Primärläsion mittels der konventionellen Mikrochirurgie adaptierbar ist. Die Resektion kleiner präkanzeröser Läsionen (Tis a) verschlechtert die akustische Stimmqualität im Vergleich zum Stimmgesunden nicht signifikant. Die Dissektion des regenerablen Stimmlippenepithels (sogenannte Dekortikation oder Desepithelisierung; „subepithelial cordectomy“) mit konventionellen mikrochirurgischen Instrumenten unter Schonung des Reinkeschen Raumes schädigt die Mikrostruktur der Stimmlippe derart gering, daß daraus keine nachweisbare Verschlechterung der akustischen Stimmqualität resultiert. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen auch Peretti et al.¹⁰⁶ Sie können in ihrer Studie zeigen, daß eine unilaterale Desepithelisierung (Dekortikation) der Stimmlippe nicht zu einer signifikanten Verschlechterung der akustischen Stimmqualität führt, im Vergleich zum

Normalsprecherkollektiv, eine partielle Chordektomie jedoch schon.

Zeitels et al. sind der Ansicht, daß eine derart schonende Resektion dysplastischer Stimmlippenschleimhaut mit dem CO₂ Operationslaser nicht möglich ist¹⁴⁴.

Die Resektion größerer Stimmlippenkarzinome (T2-T4) und die Rekonstruktion des Glottisdefektes führt zu einer sowohl subjektiv als auch objektiv meßbaren, heiseren Stimme, jedoch nicht zur Aphonie. Die Rekonstruktion der Glottisebene verhindert auch nach ausgedehnten Tumorresektionen (T2-T4) in den meisten Fällen das Auftreten einer höhergradigen postoperativen Glottisinsuffizienz und damit die postoperative Phonation auf supraglottischer Ebene (nur 8 von 40 Patienten mit Glottisrekonstruktion phonierten postoperativ auf supraglottischem Niveau!). Die Resektion muskulärer Anteile der Stimmlippe ohne Rekonstruktion (z. B. mit Glottisrekonstruktion durch einen transponierten Taschenfaltenlappen) führt zu konkavförmigen Substanzdefekten der Stimmlippe. Diese Patienten weisen einen inkompletten Glottisschluß auf. Die wie durch ein Leck in der Glottisebene entweichende Luft kann die Stimmlippen nicht adäquat in phonatorische Schwingung versetzen. Der unphysiologisch hohe Luftfluß durch die Glottisebene führt vor allem zu starker Behauchtheit der Stimme, das heißt zu einem hohen Rauschanteil des Stimmsignals, einer verkürzten Tonhaldedauer und einer Einschränkung des Stimmfeldes.

5.3 Die Stimmfeldmessung (Voice Range Profile)

Die Stimmfeldmessung gilt in der Stimmdiagnostik benigner Stimmlippenläsionen als eine etablierte Methode, um den Tonhöhen- und Lautstärkeumfang einer Stimme zu erfassen. Erst im Jahre 1970 wurde dieses Verfahren zur Stimmdiagnostik von Damste et al.³⁴ eingehend beschrieben. Schultz-Coulon et al.¹²¹ weisen in ihrer Arbeit auf die Vorteile einer objektiven Bestimmung des Tonhöhenumfangs im Rahmen der Untersuchungen zur Stimmqualität hin.

Reker et al.¹¹¹ weisen in ihrer Arbeit zur Stimmfeldmessung auf eine Reihe möglicher Probleme bei der Messung eines Stimmfeldes hin. Demnach sollte die Erstellung eines Gesangsstimmfeldes von einem musikalisch sehr geübten Untersucher durchgeführt

werden, um musikalisch nicht oder wenig gebildete Patienten anleiten zu können. Die Entscheidung, welche der Töne des Patienten in das Stimmfeld aufgenommen werden oder als amelodisches Krächzen ausgeschlossen werden müssen, liegt beim Untersucher. Das Ergebnis der Stimmfeldmessung hängt laut Reker et al. in erheblichem Maße vom Untersucher und nicht nur von der Stimme des Patienten ab¹¹¹. Es lässt sich in unserer Studie ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Fläche des Lese-, Zähl- und Ruf- sowie des Gesangsstimmfeldes zwischen der Gruppe der Normalsprecher und der Gruppe der operierten Patienten zeigen. Eine feinere Unterscheidung der verschiedenen Stimmpathologien war jedoch anhand unserer Daten nicht möglich. Hierfür gibt es verschiedene Gründe.

Die musikalische Vorbildung innerhalb unseres Patientenkollektivs differierte stark - 24 Patienten sangen bis zu ihrer Erkrankung an einem Stimmlippenkarzinom in ihrer Freizeit regelmäßig im Chor, die restlichen 86 Patienten taten dies nicht. Sulter et al.¹³¹ konnten in ihren Untersuchungen zeigen, daß Chorsänger im Vergleich zu stimmlich untrainierten Personen ein signifikant größeres Gesangsstimmfeld aufweisen, unabhängig vom Geschlecht. Diese Tatsache ist bei männlichen Chorsängern vor allem auf einen relativ großen Tonhöhenumfang in den Bereichen niedriger Stimmintensität zurückzuführen. Weibliche Chorsänger weisen, im Vergleich zu nicht stimmlich trainierten Frauen, eine größere Stimmintensität im Bereich der hohen Stimmfrequenzen auf¹³¹. Auch das Sprachstimmfeld stimmlich trainierter Sprecher unterscheidet sich bezüglich des Tonhöhenumfangs und der Stimmintensität signifikant von dem untrainierter Sprecher⁹.

In unserem Patientenkollektiv war das Singen einer Tonleiter zur Aufnahme des Gesangsstimmfeldes für 5 Patienten auch unter ständiger Anleitung einer Logopädin nicht möglich. Diese Patienten waren vollkommen unmusikalisch. Mangelnder Kooperationswillen seitens des Patienten erschwerte die Aufnahme des Gesangsstimmfeldes oftmals. Die Beurteilung der Gesangsstimmdynamik war in diesen Fällen nur eingeschränkt möglich.

Coleman et al.³¹ zählen in ihrer Arbeit eine Reihe weiterer Faktoren auf, die Einfluß auf die Stimmfeldmessung haben und möglicherweise die Ergebnisse verfälschen.

Eine differenzierte und reproduzierbare Unterteilung der einzelnen Stimmpathologien, wie sie mit dem Göttinger Heiserkeitsdiagramm für die akustischen Parameter zweifelsfrei möglich ist, kann mit der Stimmfeldmessung nicht erfolgen. Die Stimmfeldmessung ist vielmehr ein Instrument in der phonochirurgischen Stimmdiagnostik. Seine diagnostische Aussagekraft in der onkologischen Chirurgie der Stimmlippen ist anhand der vorliegenden Daten als unspezifisch und nicht relevant zu bezeichnen.

5.4 Aerodynamik

Die Primärfunktionen des Kehlkopfes sind die ventilartige Regulation des in- und expiratorischen Atemstromes sowie der Aspirationsschutz¹⁰⁸. Bei der Resektion von Stimmlippenkarzinomen entstehen Substanzdefekte in der Glottisebene. Durch diese so entstandenen Glottisinsuffizienzen entsteht während der Phonationsphase ein unphysiologisch hoher Luftvolumenfluß durch die Glottisebene, als dies bei einem kompletten, nicht insuffizienten Glottisschluß der Fall ist. Die Glottis kann ihre Ventilfunktion aufgrund der Leckage nicht mehr adäquat aufrechterhalten. Der subglottische Anblasedruck als Quelle der Schwingungsenergie der periodischen Stimmlippenschwingung ist bei der insuffizienten Glottis geringer als normal. Daraus resultiert eine geringere Stimmintensität bei gleichzeitig größerer subjektiver Anstrengung für den Patienten. Der durch die Leckage turbulent entweichende Luftstrom ist Grund für die Behauchtheit der Stimme³⁹. Der Patient empfindet das Sprechen oder das Phonieren gehaltener Vokale als sehr anstrengend, weil zur Erzeugung einer ausreichenden Sprechlautstärke eine relativ große Atemarbeit zur Erzeugung adäquater subglottischer Anblasedrücke notwendig ist. Dieser nur kurzzeitig erreichte, hohe subglottische Anblasedruck hat eher pulsartigen Charakter und kann nicht, wie beim Stimmgesunden, für längere Dauer aufrecht erhalten werden. Zeitels et al.¹⁴³ messen den subglottischen Anblasedruck indirekt mittels einer translabialen Drucknehmersonde und setzen diese Meßwerte in Bezug zur gemessenen Stimmintensität. Der so gebildete Quotient aus subglottischem Anblasedruck (oder Glottisöffnungsdruck) und der Stimmintensität ist ein Maß für die notwendige Anstrengung des Patienten zur Erlangung der jeweiligen Stimmintensität⁵².

Größere Glottisinsuffizienzen können zur Verlagerung der Phonationsebene und Einsatz

des supraglottischen Sphinkters führen. Die Aktivierung supraglottischer Sphinktermechanismen wird vermutlich durch afferente Nervenfasern in der subglottischen Mucosa gesteuert. Unphysiologische Veränderungen des subglottischen Druckes, Stimmlippenvernarbung und irreguläres Schwingungsverhalten der Stimmlippen führen in Tierexperimenten zur Aktivierung der supraglottischen Sphinktermuskulatur¹⁻³. Das Auftreten größerer postoperativer Glottisinsuffizienzen muß unter phonochirurgischen Gesichtspunkten deshalb möglichst verhindert werden.

Ein einfach zu bestimmender Parameter zur Quantifizierung aerodynamischer Vorgänge in der Glottisebene bzw. der Größe einer Glottisinsuffizienz ist die maximale Tonhaldedauer eines Vokales. Um die Tonhaldedauer zu bestimmen, muß der Patient nach tiefstmöglicher Inspiration den Vokal /a:/ bei normaler Sprechlautstärke solange wie möglich phonieren. Die Tonhaldedauer ist von der Lungenvitalkapazität des Patienten abhängig⁹⁹. Der Quotient aus Lungenvitalkapazität und maximaler Tonhaldedauer (Phonationquotient PQ) ist also ein körpergrößenunabhängiger Parameter. Der Phonationsquotient ist ein Maß für den Volumenluftstrom pro Zeiteinheit durch die Glottis während der Phonation. Woo et al.¹⁴⁰ geben in ihrer Arbeit Richtwerte für die maximale Phonationsdauer, die Vitalkapazität und den Phonationsquotienten an.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß der postoperative Phonationsquotient in erster Linie vom postoperativen Ersatzphonationsmechanismus abhängig ist. Postoperative Ersatzphonation auf glottischer Ebene (gp+) nach Resektion kleiner präkanzeröser oder kanzeröser Läsionen (pTisa/b) führt nicht zu einer signifikanten Verschlechterung des Phonationsquotienten im Gegensatz zum Normalsprecherkollektiv. Bei diesen Patienten erfüllt der Kehlkopf seine Einatemventilfunktion uneingeschränkt. Ein Teil der Patienten nach transzervikaler Kehlkopfteilresektion profitiert von der Rekonstruktion des im Rahmen der Resektion entstandenen Defektes in der Glottisebene. Bedingt durch die Transposition eines Taschenfaltenlappens in das Glottisniveau hat die verbliebene Stimmlippe ein suffizientes Widerlager während der Phonation. Eine postoperative Ersatzphonation auf glottischem Niveau nach Glottisrekonstruktion (transpo. Tafa vs. Stili, Transpo. Tafa vs. Transpo. Tafa) führt zu besseren aerodynamischen Ergebnissen als die supraglottische Taschenfaltenphonation (tf). Die Rekonstruktion der Glottisebene führte nicht bei jedem Patienten zu einem suffizienten Glottisschluß. Eine Glottisinsuffizienz führte nicht bei jedem Patienten zur Ausbildung einer

supraglottischen Ersatzphonation. Trotz der Rekonstruktion der Glottisebene durch einen transponierten Taschenfaltenlappen phonierten 8 der 39 Patienten nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion postoperativ mit dem supraglottischen Taschenfaltensphinkter (tf). Eine Sonderstellung nehmen 3 Patienten nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion ein, bei denen eine bilaterale Rekonstruktion durch einen bilateralen Taschenfaltentranspositionsappen erfolgte. Diese Patienten phonierten postoperativ auf Glottisebene mit Hilfe der transponierten Taschenfalten und wurden deshalb formal der glottischen Phonation zugeordnet. Patienten mit supraglottischer Taschenfaltenersatzphonation zeigen die schlechtesten aerodynamischen Ergebnisse.

Die Interpretation der Ergebnisse der aerodynamischen Parameter ist schwierig, denn eine Veränderung des Luftvolumenflusses pro Zeiteinheit durch die Glottisebene während der Phonationsphase wird durch verschiedene Parameter beeinflusst.

Der Luftvolumenfluß durch die Glottis in der Phonationsphase hängt wesentlich von der Glottisöffnungsfläche, der Geometrie der Glottisöffnung (z. B. schlitzförmig, rundlich konkav, sanduhrförmig, länglich, etc.) der Luftdichte und dem Druckgradienten über der Glottis oder einer alternativen Phonationsebene ab⁸².

Demnach können sowohl Größe und Form einer Glottisinsuffizienz und das jeweilige, die Phonationsebene bildende Gewebe Einfluß auf den Phonationsquotienten haben.

Insgesamt jedoch zeigen unsere Ergebnisse eine relativ geringe postoperative Veränderung des phonatorischen Luftvolumenflusses durch die Glottis im Vergleich zum Normalsprecherkollektiv. Vor allem die partielle oder totale Chordektomie führen durch die vergrößerte postoperative Glottisöffnungsfläche zu einem pathologisch veränderten phonatorischen Volumenluftstrom durch die Glottis. Die überaus komplexen Veränderungen der Glottisform-, -geometrie und der schwingungserzeugenden Gewebe nach einer Glottisrekonstruktion durch z. B. einen transponierten Taschenfaltenlappen oder sogar einen Epiglottislappen können mittels des Phonationsquotienten nur unzureichend beschrieben werden.

Bei diesen Patienten muß von einer multifaktoriellen Genese, basierend auf veränderter Glottisgeometrie und -fläche, dem Einsatz supraglottischer Sphinktermechanismen und einer unphysiologischen Atemtechnik ausgegangen werden. Eine differenzierte

Untersuchung dieser Parameter und der funktionellen Zusammenhänge ist technisch und praktisch überaus schwierig und bis heute keine Klinikroutine.

5.5 Lebensqualität

Die Auswirkungen von Krebserkrankungen und deren Therapie werden vom Patienten anders wahrgenommen als durch den Therapeuten¹⁰³. Die Inbetrachtung der Lebensqualität des Patienten in der Planung einer chirurgischen Kehlkopfkrebstherapie wird immer wichtiger. Der Begriff der Lebensqualität hat seine Ursprünge in der Verhaltensforschung. Lebensqualität ist definiert als das Gefühl des körperlichen, sozialen und emotionalen Wohlbefindens eines Individuums. Die Erforschung der Lebensqualität des Patienten in der Krebstherapie ist ein interdisziplinäres Aufgabenfeld zwischen der Psychologie und der interventionellen Medizin⁸³. Um den Einfluß der Krebstherapie auf die Lebensqualität der Patienten nach chirurgischer Kehlkopfkrebstherapie besser verstehen zu können, führten wir eine Befragung des Patientenkollektives (n=110) mittels eines standardisierten Fragebogens durch. Wir benutzten den European Organization for Research on Cancer (EORTC) QLQ - C30 Fragebogen, erweitert durch das spezifische Fragemodul für Krebserkrankungen im Kopf- und Halsbereich (EORTC) QLQ H&N – 35¹⁹. Der European Organization for Research on Cancer (EORTC) QLQ - C30 Fragebogen ist ein für Krebserkrankungen spezifischer Fragebogen, mit dessen Hilfe ein möglicher Einfluß der Erkrankung und ihrer Behandlung auf die Lebensqualität des Patienten erfaßt werden kann. Abgetestet werden verschiedene Dimensionen wie physisches und emotionales Wohlbefinden, Kognition, soziales Rollenverhalten, Lebensqualität, sowie Krankheitssymptomen spezifische Fragen. Das Fragemodul (EORTC) QLQ H&N – 35 erfaßt spezifische Symptome von Krebserkrankungen des Kopf- und Halsbereiches. Die Beantwortung der einzelnen Fragen erfolgte anhand mehrstufiger Skalen. Bjordal et al. führten multizentrische Studien an Patienten mit Krebserkrankungen im Kopf- und Halsbereich durch. Mit Hilfe der Fragebögen (EORTC) QLQ - C30 und (EORTC) QLQ H&N – 35 ist eine zuverlässige und valide Beurteilung der Lebensqualität der Patienten möglich^{18;20;20;21;36}. Der Fragebogen wurde von 100 der 110 untersuchten Patienten ausgefüllt und an unsere Klinik zurückgesandt (Rücklaufquote 90 %).

Es zeigte sich wie erwartet, daß Patienten mit objektiv schlechter Stimmqualität diese auch selbst als schlecht empfinden und bei der Kommunikation in Gesellschaft deshalb Probleme haben. Daraus resultiert eine für den Patienten teilweise sehr belastende Einschränkung sozialer Kontakte. Eine weitere sehr wichtige Feststellung ist, daß die Patienten kaum unter anderen krankheitsbezogenen körperlichen Symptomen wie z. B. Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Gewichtsverlust und Krankheitsgefühl leiden.

Betrachtet man weiterhin das gesamte Patientenkollektiv, so zeigt sich erstaunlicherweise, daß eine objektiv schlechte Stimmqualität des Patienten nicht zwangsweise zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität führt, und eine objektiv gute postoperative Stimmfunktion nicht immer von den Patienten als zufriedenstellendes Resultat eingeschätzt wird - eine Tatsache, die auf den ersten Blick verblüffend erscheint.

Um mögliche Unterschiede in der Beurteilung der persönlichen Lebensqualität der Patienten genauer zu untersuchen, teilten wir das Patientenkollektiv in 2 Gruppen auf – die Gruppe der transoral operierten Patienten (n=69) und die Gruppe der Patienten nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion (n=31). Die Auswertung des allgemeinen (EORTC) QLQ - C30 Fragebogens ließ eine insgesamt hohe Lebensqualität beider Patientengruppen erkennen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Ergebnissen von Stoeckli et al.¹²⁹. Der (EORTC) QLQ H&N – 35 zeigte eine geringe Beeinträchtigung der Patienten beider Gruppen in Bezug auf die abgefragten Items.

Patienten nach transoral mikrochirurgischer Operation zeigen eine signifikant höhere Zufriedenheit mit ihrer Stimmqualität, als Patienten nach transzervikaler Resektion. Dieses Ergebnis korreliert gut mit unseren Ergebnissen aus der objektiven und subjektiven Stimmanalyse. Der Begründung liegt darin, dass in der Regel nur kleine präkanzeröse oder kanzeröse Läsionen (pTis-pT1) mittels einer transoralen Resektion therapiert wurden. Größere Stimmlippenkarzinome des Stadiums pT2-pT3 wurden mit wenigen Ausnahmen ausschließlich mittels transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion therapiert.

Die Morbidität der transzervikalen vertikalen Kehlkopfteilresektion ist, bedingt durch

passagere Tracheotomie und eine bleibende Hautnarbe größer, als bei einer rein transoralen Operationstechnik.

Trotz der offensichtlich wesentlich invasiveren chirurgischen Therapie, sind diese Patienten hinsichtlich ihrer Lebensqualität signifikant zufriedener, als die Gruppe der transoral operierten Patienten. Dieses zunächst überraschende Ergebnis mag das Resultat einer sehr intensiven und langwierigen Auseinandersetzung dieses Patientenkollektives mit ihrer Erkrankung sein. Viele dieser Patienten äußerten sich in Gesprächen sehr dankbar darüber, ihren Kehlkopf trotz der fortgeschrittenen Krebserkrankung nicht komplett entfernt bekommen zu haben.

Ein möglicher Erklärungsansatz für die postoperative Unzufriedenheit einiger Patienten nach transoraler Stimmlippenkarzinomresektion ist wahrscheinlich die fehlende oder geringere Auseinandersetzung mit der Krebserkrankung und eine übersteigerte Erwartungshaltung in Bezug auf das postoperative Ergebnis. Diese Patienten haben sowohl prä- als auch postoperativ eine eingeschränkte Stimmqualität, hatten sich jedoch eine bessere und nahezu normale postoperative Stimmqualität erhofft. Einige Patienten scheinen dabei nicht zu realisieren, daß es sich trotz der schonenden transoralen Tumorsektion letztlich um die Resektion einer malignen Neoplasie handelt.

Herranz et al.⁶² untersuchten Patienten nach kehlkopfchirurgischen Eingriffen, und fanden keinen Zusammenhang zwischen der Invasivität der Operation (Chordektomie vs. totale oder subtotale Laryngektomie) und der postoperativen Zufriedenheit der Patienten. Die Autoren betonen die Notwendigkeit einer intensiven präoperativen Aufklärung des Patienten, um Unzufriedenheit und nicht erfüllten Erwartungen des Patienten vorzubeugen.

Das von uns untersuchte Patientenkollektiv nach funktionserhaltender chirurgischer Kehlkopfkarcinomtherapie ist in seiner Lebensqualität insgesamt kaum beeinträchtigt. Überraschenderweise scheint eine postoperativ eingeschränkte Stimmqualität keine gravierenden Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten zu haben.

Laut Terrell et al.¹³² hängt die postoperative Lebensqualität im wesentlichen von Faktoren wie Schmerzfreiheit und psychischem Wohlbefinden ab, und nicht in erster

Linie von der postoperativen Stimmqualität.

Eine wichtige Rolle in Bezug auf die Lebensqualität der Patienten spielt nach unserer Ansicht das Fortführen der beruflichen Tätigkeit, sowie das Vorhandensein eines funktionierenden sozialen Umfeldes.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Im Zeitraum zwischen dem 01.04.1990 und dem 31.03.2001 wurden in unserer Klinik 572 Patienten an einem neu aufgetretenem Larynxkarzinom behandelt, davon 453 Patienten mit einem Stimmlippenkarzinom. Bei 380 der 453 Patienten mit Stimmlippenkarzinom konnte eine primär funktionserhaltende Therapie durchgeführt werden, in 319 Fällen durch eine primär chirurgische Therapie.

Für die primär chirurgische Therapie kommen sowohl transoral mikrolaryngoskopische Operationstechniken in Betracht als auch die transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion. Die onkologischen Therapieergebnisse (lokale Tumorfreiheit, tumorbezogene Überlebensrate, etc.) für die Stadien pTis a, pT1a/b, pT2 und pT3 sind im internationalen Literaturvergleich sehr gut.

Kehlkopferhaltende Operationen bei Patienten mit pT3 Stimmlippenkarzinomen sollten nur in ausgewählten Fällen durchgeführt werden.

Im Rahmen einer Querschnittsstudie wurden 110 Patienten nach primär funktionserhaltender chirurgischer Resektion von Stimmlippenkarzinomen objektiv und subjektiv in Bezug auf ihre postoperative Stimmfunktion untersucht. Die transorale mikrolaryngoskopische Resektion kleiner präkanzeröser und kanzeröser Läsionen führt in aller Regel zu sehr guten stimmfunktionellen Resultaten, verglichen mit stimmgesunden Probanden. Die Stimmfunktion nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion ist im allgemeinen gut, jedoch im Vergleich zum Stimmgesunden eingeschränkt. Eine postoperative Ersatzphonation auf glottischer Ebene ist der Phonation auf supraglottischer Ebene bezüglich der akustischen Stimmqualität überlegen.

Die Lebensqualität der von uns untersuchten Patienten (n=110) ist trotz ihrer teilweise eingeschränkten Stimmqualität insgesamt gut. Patienten mit objektiv schlechter Stimmqualität beurteilen ihre Stimmqualität auch subjektiv als eingeschränkt. Interessanterweise beurteilen Patienten nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion ihre Lebensqualität höher, als Patienten nach transoral mikrochirurgischer Resektion von Stimmlippenkarzinomen, ungeachtet der höheren Morbidität der offenen Kehlkopfteilresektion. Bei einzelnen Patienten divergiert die Einschätzung der Lebensqualität durch den Untersucher (Arzt) erheblich von der des Patienten selbst.

6.1 Abstract

Between April 1st 1991 and March 31st 2001, 572 patients with primary larynx carcinoma were treated at the Department of Otorhinolaryngology, Gießen University Hospitals. 453 patients suffered from cancer of the vocal fold and 119 from supraglottic cancer. 319 patients with glottic cancer were treated function preserving by primary surgical techniques. Primary function preserving surgical treatment of larynx carcinomas is possible by transcervical or transoral approach. The oncological results (control for local and regional recurrences, ultimate larynx preservation and disease related survival) for pTis a, pT1a/b and pT2 and can be considered as very good, compared to the current literature. Function preserving surgery of pT3 glottic cancer by transcervical vertical partial resection should be performed in selected cases.

A cross sectional study including 110 patients from our outpatient clinic was performed to evaluate postoperative laryngeal functions, e.g. acoustic and aerodynamic parameters, after resection of glottic cancer. Voice function after resection of small and midsized glottic cancer by a transoral approach is generally near to normal. Transcervical vertical partial laryngectomy is indicated for larger glottic tumors and therefore leads to an acceptable but slightly impaired voice quality. Postoperative phonation on the glottic level leads to a better voice quality compared to a supraglottic phonation.

Life quality of these 110 patients was generally good, since the overall health status was only slightly impaired by the surgical resection itself. Patient`s subjective impression

considering their postoperative voice quality correlated positively with our objective voice analysis. Interestingly, the group of patients after cancer resection by transcervical approach (n=31) rated their life quality higher, than patients after transoral tumor resection (n=69), although morbidity of the operation technique was higher. In some cases, patients subjective impressions did not correlate with the objectively assessed data, e.g. voice quality.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Adzaku FK: The morphological and functional characteristics of the innervation of the subglottic mucosa of the larynx. *Ann.R.Coll.Surg.Engl.* 1980; 62: 426-31
2. Adzaku FK, Wyke B: Innervation of the subglottic mucosa of the larynx, and its significance. *Folia Phoniatr.* 1979; 31: 271-83
3. Adzaku FK, Wyke B: Laryngeal subglottic mucosal reflexogenic influences on laryngeal muscle activity. An experimental study. *Folia Phoniatr.(Basel)* 1982; 34: 57-64
4. Alonso JM: Geschlossene Hemilaryngektomie. *Z.Laryngol.Rhinol.Otol.* 1970; 49: 677-82
5. Arens C, Eistert B, Glanz H, Waas W: Endolaryngeal high-frequency ultrasound. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 1998; 255: 250-5
6. Arens C, Glanz H: Endoscopic high-frequency ultrasound of the larynx. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 1999; 256: 316-22
7. Arens C, Glanz H, Dreyer T, Malzahn K: Compact endoscopy of the larynx. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 2003; 112: 113-9
8. Arens C, Malzahn K, Dias O, Andrea M, Glanz H: Endoskopische bildgebende Verfahren in der Diagnostik des Kehlkopfkarzinoms und seiner Vorstufen. *Laryngorhinootologie* 1999; 78: 685-91
9. Awan SN: Superimposition of speaking voice characteristics and phonetograms in untrained and trained vocal groups. *J.Voice* 1993; 7: 30-7
10. Barthel SW, Esclamado RM: Primary radiation therapy for early glottic cancer. *Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2001; 124: 35-9
11. Becker N.: *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland.* Springer Verlag, New York, Berlin, Stuttgart, 1998,
12. Benninger MS, Alessi D, Archer S, Bastian R, Ford C, Koufman J, Sataloff RT, Spiegel JR, Woo P: Vocal fold scarring: current concepts and management. *Otolaryngol.Head Neck Surg.* 1996; 115: 474-82
13. Bergqvist M, Brodin O, Pouzon A, Linder A, Hesselius P, Blomquist E:

- Radiation treatment of T1-T4 squamous cell carcinoma of the larynx: a retrospective analysis and long-term follow-up of 135 patients. *Anticancer Res.* 2002; 22: 1239-42
14. Biacabe B, Crevier-Buchman L, Hans S, Laccourreye O, Brasnu D: Phonatory mechanisms after vertical partial laryngectomy with glottic reconstruction by false vocal fold flap. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 2001; 110: 935-40
 15. Biel MA: Photodynamic therapy and the treatment of neoplastic diseases of the larynx. *Laryngoscope* 1994; 104: 399-403
 16. Biel MA: Photodynamic therapy and the treatment of head and neck cancers. *J.Clin.Laser Med.Surg.* 1996; 14: 239-44
 17. Biel MA: Photodynamic therapy and the treatment of head and neck neoplasia. *Laryngoscope* 1998; 108: 1259-68
 18. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Hammerlid E, Boysen M, Evensen JF, Biorklund A, Jannert M, Westin T, Kaasa S: A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part II: Longitudinal data. *Laryngoscope* 2001; 111: 1440-52
 19. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Tolleson E, Jensen AB, Razavi D, Maher EJ, Kaasa S: Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer patients. EORTC Quality of Life Study Group. *Acta Oncol.* 1994; 33: 879-85
 20. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, Ahlner-Elmqvist M, Maher EJ, Meyza JW, Bredart A, Soderholm AL, Arraras JJ, Feine JS, Abendstein H, Morton RP, Pignon T, Huguenin P, Bottomly A, Kaasa S: A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur.J.Cancer* 2000; 36: 1796-807
 21. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, de Graeff A, Boysen M, Evensen JF, Biorklund A, de Leeuw JR, Fayers PM, Jannert M, Westin T, Kaasa S: Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J.Clin.Oncol.* 1999; 17: 1008-19
 22. Bless DM: Measurement of vocal function. *Otolaryngol.Clin.North Am.* 1991; 24: 1023-33
 23. Bless DM, Hirano M, Feder RJ: Videostroboscopic evaluation of the larynx. *Ear Nose Throat J.* 1987; 66: 289-96
 24. Boffetta P, Merletti F, Faggiano F, Migliaretti G, Ferro G, Zanetti R, Terracini B: Prognostic factors and survival of laryngeal cancer patients from Turin, Italy. A population-based study. *Am.J.Epidemiol.* 1997; 145: 1100-5

25. Bradford CR, Wolf GT, Fisher SG, McClatchey KD: Prognostic importance of surgical margins in advanced laryngeal squamous carcinoma. *Head Neck* 1996; 18: 11-6
26. Brauers (1834), zitiert in: Die bösartigen Neubildungen des Kehlkopfes, Handbuch der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, V Edition. Springer Verlag Berlin, 1929, p 441
27. Bryant GP, Poulsen MG, Tripcony L, Dickie GJ: Treatment decisions in T3N0M0 glottic carcinoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1995; 31: 285-93
28. Burch JD, Howe GR, Miller AB, Semenciw R: Tobacco, alcohol, asbestos, and nickel in the etiology of cancer of the larynx: a case-control study. *J.Natl.Cancer Inst.* 1981; 67: 1219-24
29. Burke LS, Greven KM, McGuirt WT, Case D, Hoen HM, Raben M: Definitive radiotherapy for early glottic carcinoma: prognostic factors and implications for treatment. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1997; 38: 1001-6
30. Colden D, Zeitels SM, Hillman RE, Jarboe J, Bunting G, Spanou K: Stroboscopic assessment of vocal fold keratosis and glottic cancer. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 2001; 110: 293-8
31. Coleman RF: Sources of variation in phonetograms. *J.Voice* 1993; 7: 1-14
32. Crevier-Buchman L, Pfauwadel-Monfrais MC, Laccourreye O, Jouffre V, Brasnu D, Laccourreye H: [Laryngostroboscopy]. *Ann.Otolaryngol.Chir Cervicofac.* 1993; 110: 355-7
33. Damm M, Sittel C, Streppel M, Eckel HE: Transoral CO2 laser for surgical management of glottic carcinoma in situ. *Laryngoscope* 2000; 110: 1215-21
34. Damste PH: Das Phonetogramm. *Pract.Otorhinolaryngol.* 1970; 32: 185-7
35. Davis RK, Hadley K, Smith ME: Endoscopic vertical partial laryngectomy. *Laryngoscope* 2004; 114: 236-40
36. de Haes J, Curran D, Young T, Bottomley A, Flechtner H, Aaronson N, Blazeby J, Bjordal K, Brandberg Y, Greimel E, Maher J, Sprangers M, Cull A: Quality of life evaluation in oncological clinical trials - the EORTC model. The EORTC Quality of Life Study Group. *Eur.J.Cancer* 2000; 36: 821-5
37. Dejonckere PH: Clinical implementation of a multidimensional basic protocol for assessing functional results of voice therapy. A preliminary study. *Rev.Laryngol.Otol.Rhinol.(Bord.)* 2000; 121: 311-3
38. Dejonckere PH, Bradley P, Clemente P, Cornut G, Crevier-Buchman L, Friedrich G, Van De HP, Remacle M, Woisard V: 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 Phoniatrics of the European Laryngological Society (ELS). *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 2001; 258:

77-82

39. Dejonckere PH, Lebacqz J: Acoustic, perceptual, aerodynamic and anatomical correlations in voice pathology. *ORL J.Otorhinolaryngol.Relat Spec.* 1996; 58: 326-32
40. Delbove H, de Corbiere S, Fugain C, Freche C, Chabolle F: [Photochemotherapy in the treatment of carcinoma of the vocal cords of early stage (Tis, T1)]. *Ann.Otolaryngol.Chir Cervicofac.* 1996; 113: 155-61
41. Desloge RB, Zeitels SM: Endolaryngeal microsurgery at the anterior glottal commissure: controversies and observations. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 2000; 109: 385-92
42. Dinshaw KA, Sharma V, Agarwal JP, Ghosh S, Havaladar R: Radiation therapy in T1-T2 glottic carcinoma: influence of various treatment parameters on local control/complications. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2000; 48: 723-35
43. Eckel HE: Topographische und klinisch-onkologische Analyse von lokoregionären Rezidiven nach transoraler Laserchirurgie von Kehlkopfkrebs. *Laryngorhinootologie* 1993; 72: 406-11
44. Eckel HE: Local recurrences following transoral laser surgery for early glottic carcinoma: frequency, management, and outcome. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 2001; 110: 7-15
45. Eckel HE, Thumfart W, Jungehulsing M, Sittel C, Stennert E: Transoral laser surgery for early glottic carcinoma. *Eur.Arch Otorhinolaryngol.* 2000; 257: 221-6
46. Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR: T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy: a multivariate analysis of variables potentially influencing local control. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1993; 25: 605-11
47. Flentje M, Wannemacher M: Radiotherapie des Kehlkopfkrebs. *Radiologe* 1991; 31: 332-8
48. Frohlich M, Michaelis D, Strube HW, Kruse E: Objektive Beschreibung der Stimmgüte unter Verwendung des Heiserkeitsdiagramms. *J.Speech Lang Hear.Res.* 2000; 43: 706-20
49. Gallo A, de Vincentiis M, Mancio V, Simonelli M, Fiorella ML, Shah JP: CO2 laser cordectomy for early-stage glottic carcinoma: a long-term follow-up of 156 cases. *Laryngoscope* 2002; 112: 370-4
50. Garrett CG, Reinisch L: New-generation pulsed carbon dioxide laser: comparative effects on vocal fold wound healing. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 2002; 111: 471-6
51. Giovanni A, Guelfucci B, Gras R, Yu P, Zanaret M: Partial frontolateral laryngectomy with epiglottic reconstruction for management of early-stage

- glottic carcinoma. *Laryngoscope* 2001; 111: 663-8
52. Giovanni A, Guelfucci B, Yu P, Robert D, Zanaret M: Acoustic and aerodynamic measurements of voice production after near-total laryngectomy with epiglottoplasty. *Folia Phoniatr.Logop.* 2002; 54: 304-11
 53. Glanz H, Eichhorn T: Prognostische Bedeutung des histologischen Grading bei Stimmlippnkarzinomen. *HNO* 1985; 33: 103-11
 54. Glanz H, Kimmich T, Eichhorn T, Kleinsasser O: Behandlungsergebnisse bei 584 Kehlkopfkarcinomen an der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Marburg. *HNO* 1989; 37: 1-10
 55. Glanz H, Kleinsasser O: Radiogene Zweitcarcinome des Larynx. *HNO* 1976; 24: 48-59
 56. Glanz HK: Carcinoma of the larynx. Growth, p-classification and grading of squamous cell carcinoma of the vocal cords. *Adv.Otorhinolaryngol.* 1984; 32: 1-123
 57. Hammarberg B: Voice research and clinical needs. *Folia Phoniatr.Logop.* 2000; 52: 93-102
 58. Hanamitsu M, Kataoka H, Takeuchi E, Kitajima K: Comparative study of vocal function after near-total laryngectomy. *Laryngoscope* 1999; 109: 1320-3
 59. Harwood AR, Bryce DP, Rider WD: Management of T3 glottic cancer. *Arch.Otolaryngol.* 1980; 106: 697-9
 60. Heipcke T, Pascher W, Rohrs M: Stimmfunktion nach Lasertherapie. *HNO* 1987; 35: 234-41
 61. Hendrickson FR: Radiation therapy in mouth and larynx cancer. *Proc.Natl.Cancer Conf.* 1964; 5: 271-6
 62. Herranz J, Gavilan J: Psychosocial adjustment after laryngeal cancer surgery. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 1999; 108: 990-7
 63. Hirano M, Hirade Y, Kawasaki H: Vocal function following carbon dioxide laser surgery for glottic carcinoma. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 1985; 94: 232-5
 64. Hirota S, Soejima T, Obayashi K, Hishikawa Y, Honda K, Okamoto Y, Maeda H, Takada Y, Inoue K, Kinishi M, Amatsu M, Kimura S: Radiotherapy of T1 and T2 glottic cancer: analysis of anterior commissure involvement. *Radiat.Med.* 1996; 14: 297-302
 65. Hobbs CG, Birchall MA: Human papillomavirus infection in the etiology of laryngeal carcinoma. *Curr.Opin.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2004; 12: 88-92
 66. Hogikyan ND, Rosen CA: A review of outcome measurements for voice disorders. *Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2002; 126: 562-72
 67. Jako GJ: Laser surgery of the vocal cords. An experimental study with carbon

- dioxide lasers on dogs. *Laryngoscope* 1972; 82: 2204-16
68. Jakse R, Vinzenz K, Auberger T, Beck-Managetta J, Beer A, Böheim K, Frommhold H, Würinger E: Kopf/Hals Malignome. 2001,
 69. Jones TM, Trabold M, Plante F, Cheetham BM, Earis JE: Objective assessment of hoarseness by measuring jitter. *Clin.Otolaryngol.* 2001; 26: 29-32
 70. Kaplan E.L. and Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J.Am.statistic Assoc.* (53), 457-481. 1958.
 71. Karduck A, Richter HG: Lasermikrochirurgische Behandlung gutartiger Stimmlippenveränderungen und ihre funktionellen Ergebnisse. *Laryngol.Rhinol.Otol.* 1979; 58: 764-9
 72. Keilmann A, Bergler W, Artzt M, Hormann K: Vocal function following laser and conventional surgery of small malignant vocal fold tumours. *J.Laryngol.Otol.* 1996; 110: 1138-41
 73. Kirchner JA: Fifteenth Daniel C. Baker, Jr, memorial lecture. What have whole organ sections contributed to the treatment of laryngeal cancer? *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 1989; 98: 661-7
 74. Kirchner JA, Carter D: Intralaryngeal barriers to the spread of cancer. *Acta Otolaryngol.* 1987; 103: 503-13
 75. Kleinsasser, O. Die Laryngomikroskopie (Lupenlaryngoskopie) und ihre Bedeutung für die Erkennung der Vorerkrankungen und Frühformen des Stimmlippenkarzinoms. *Arch Ohrenheilk* 180, 724-727. 1962.
 76. Kleinsasser O: Endolaryngeal microsurgery. *J.Otolaryngol.Soc.Aust.* 1968; 2: 3-7
 77. Kleinsasser O: Mikrolaryngoskopie und endolaryngeale Mikrochirurgie Teil II. Rückblick auf 2500 Fälle. *HNO* 1974; 22: 69-83
 78. Kleinsasser O: Der momentane Stand der Mikrochirurgie des Kehlkopfes. *Ther.Umsch.* 1980; 37: 1095-102
 79. Kleinsasser O: Tumors of the larynx and hypopharynx. Stuttgart - New York, Thieme Verlag, 1988,
 80. Kleinsasser O, Glanz H: Histologisch kontrollierte Tumorchirurgie. *HNO* 1984; 32: 234-6
 81. Klintenberg C, Lundgren J, Adell G, Tytor M, Norberg-Spaak L, Edelman R, Carstensen JM: Primary radiotherapy of T1 and T2 glottic carcinoma--analysis of treatment results and prognostic factors in 223 patients. *Acta Oncol.* 1996; 35 Suppl 8: 81-6
 82. Kobler JB, Hillman RE, Zeitels SM, Kuo J: Assessment of vocal function using

- simultaneous aerodynamic and calibrated videostroboscopic measures. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 1998; 107: 477-85
83. Koller M, Heitmann K, Kussmann J, Lorenz W: Symptom reporting in cancer patients II: relations to social desirability, negative affect, and self-reported health behaviors. *Cancer* 1999; 86: 1609-20
 84. Koller M, Kussman J, Lorenz W, Jenkins M, Voss M, Arens E, Richter E, Rothmund M: Symptom reporting in cancer patients: the role of negative affect and experienced social stigma. *Cancer* 1996; 77: 983-95
 85. Kruse E, Michaelis D, Zwirner P, Bender E: Stimmfunktionelle Qualitätssicherung in der kurativen Mikrochirurgie der Larynxmalignome. Postoperative Stimmrehabilitation auf Basis der "laryngealen Doppellventilfunktion". *HNO* 1997; 45: 712-8
 86. Kubler AC, Scheer M, Zoller JE: Photodynamic therapy of head and neck cancer. *Onkologie.* 2001; 24: 230-7
 87. Lassaletta L, Garcia-Pallares M, Morera E, Bernaldez R, Gavilan J: T3 glottic cancer: oncologic results and prognostic factors. *Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2001; 124: 556-60
 88. Leeper HA, Heeneman H, Reynolds C: Vocal function following vertical hemilaryngectomy: a preliminary investigation. *J.Otolaryngol.* 1990; 19: 62-7
 89. Leroux-Robert MJ: [Technics and results of conservative functional surgery of cancer of the larynx]. *Mem.Acad.Chir.* 1967; 93: 349-61
 90. Macfarlane GJ, Macfarlane TV, Lowenfels AB: The influence of alcohol consumption on worldwide trends in mortality from upper aerodigestive tract cancers in men. *J.Epidemiol.Community Health* 1996; 50: 636-9
 91. Maier H, Tisch M: Epidemiology of laryngeal cancer, *Advances in Laryngology.* Edited by Kleinsasser O, Glanz H. Olofsson J., 1997,
 92. Mandell DL, Woo P, Behin DS, Mojica J, Minasian A, Urken ML, Biller HF: Videolaryngostroboscopy following vertical partial laryngectomy. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 1999; 108: 1061-7
 93. Martin D, Fitch J, Wolfe V: Pathologic voice type and the acoustic prediction of severity. *J.Speech Hear.Res.* 1995; 38: 765-71
 94. Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR, Fletcher GH: T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy: relationship of dose-fractionation factors to local control and complications. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1988; 15: 1267-73
 95. Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ: Management of Tis, T1, and T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Am.J.Otolaryngol.* 1994; 15: 250-7
 96. Middleton WG, Tees DA, Ostrowski M: Comparative gross and histological

- effects of the CO2 laser, Nd-YAG laser, scalpel, Shaw scalpel and cutting cautery on skin in rats. *J.Otolaryngol.* 1993; 22: 167-70
97. Molgat YM, Pollack SV, Hurwitz JJ, Bunas SJ, Manning T, McCormack KM, Pinnell SR: Comparative study of wound healing in porcine skin with CO2 laser and other surgical modalities: preliminary findings. *Int.J.Dermatol.* 1995; 34: 42-7
 98. Moreno-Lopez LA, Esparza-Gomez GC, Gonzalez-Navarro A, Cerero-Lapiedra R, Gonzalez-Hernandez MJ, Dominguez-Rojas V: Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral Oncol.* 2000; 36: 170-4
 99. Morris S, Jawad MS, Eccles R: Relationships between vital capacity, height and nasal airway resistance in asymptomatic volunteers. *Rhinology* 1992; 30: 259-64
 100. Motta G, Esposito E, Cassiano B, Motta S: T1-T2-T3 glottic tumors: fifteen years experience with CO2 laser. *Acta Otolaryngol.Suppl* 1997; 527: 155-9
 101. Myers EN, Wagner RL, Johnson JT: Microlaryngoscopic surgery for T1 glottic lesions: a cost-effective option. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 1994; 103: 28-30
 102. Neel HB, III, Devine KD, Desanto LW: Laryngofissure and cordectomy for early cordal carcinoma: outcome in 182 patients. *Otolaryngol.Head Neck Surg.* 1980; 88: 79-84
 103. Otto RA, Dobie RA, Lawrence V, Sakai C: Impact of a laryngectomy on quality of life: perspective of the patient versus that of the health care provider. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 1997; 106: 693-9
 104. Pearson BW, Salassa JR: Transoral laser microresection for cancer of the larynx involving the anterior commissure. *Laryngoscope* 2003; 113: 1104-12
 105. Peretti G, Nicolai P, Redaelli De Zinis LO, Berlucchi M, Bazzana T, Bertoni F, Antonelli AR: Endoscopic CO2 laser excision for tis, T1, and T2 glottic carcinomas: cure rate and prognostic factors. *Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2000; 123: 124-31
 106. Peretti G, Piazza C, Balzanelli C, Cantarella G, Nicolai P: Vocal outcome after endoscopic cordectomies for Tis and T1 glottic carcinomas. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 2003; 112: 174-9
 107. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J: Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int.J.Cancer* 1999; 83: 18-29
 108. Pressmann JJ.: Sphincters of the larynx. *Arch.Otolaryngol.* 1954; 59: 221-36
 109. Puxeddu R, Argiolas F, Bielasowicz S, Satta M, Ledda GP, Puxeddu P: Surgical therapy of T1 and selected cases of T2 glottic carcinoma: cordectomy, horizontal glottectomy and CO2 laser endoscopic resection. *Tumori* 2000; 86: 277-82
 110. Raitiola HS, Pukander JS: Etiological factors of laryngeal cancer. *Acta*

Otolaryngol.Suppl 1997; 529: 215-7

111. Reker U: Stimmfeldmessung in der HNO-Praxis. Wie, wann, warum?. HNO 1990; 38: 349-54
112. Relic A, Mazemda P, Arens C, Koller M, Glanz H: Investigating quality of life and coping resources after laryngectomy. Eur.Arch.Otorhinolaryngol. 2001; 258: 514-7
113. Remacle M: The contribution of videostroboscopy in daily ENT practice. Acta Otorhinolaryngol.Belg. 1996; 50: 265-81
114. Remacle M, Eckel HE, Antonelli A, Brasnu D, Chevalier D, Friedrich G, Olofsson J, Rudert HH, Thumfart W, de Vincentiis M, Wustrow TP: Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society. Eur.Arch.Otorhinolaryngol. 2000; 257: 227-31
115. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT: Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol.Head Neck Surg. 2002; 128: 751-8
116. Rucci L, Bocciolini C, Romagnoli P, Olofsson J: Risk factors and prognosis of anterior commissure versus posterior commissure T1-T2 glottic cancer. Ann.Otol.Rhinol.Laryngol. 2003; 112: 223-9
117. Rudert H: Erfahrungen mit dem CO2 Laser unter spezieller Berücksichtigung der Therapie von Stimmlippenkarzinomen. Laryngol.Rhinol.Otol. 1983; 62: 493-8
118. Rudert H: [Larynx and hypopharynx cancers--endoscopic surgery with laser: possibilities and limits]. Arch.Otorhinolaryngol.Suppl 1991; 1: 3-18
119. Rudert H, Werner JA: [Endoskopische Teilresektion mit dem CO2- Laser bei Larynxkarzinomen. I. Resektionstechniken]. Laryngorhinootologie 1994; 73: 71-7
120. Rudert HH, Werner JA: Endoscopic resections of glottic and supraglottic carcinomas with the CO2 laser. Eur.Arch.Otorhinolaryngol. 1995; 252: 146-8
121. Schultz-Coulon HJ: Grundtonanalyse- ein Beitrag zur objektiven Beurteilung der Sprech- und Singstimme. HNO 1975; 23: 218-25
122. Sedlacek K: [Reconstructive anterior and lateral laryngectomy with the use of the epiglottis for the pedicle graft]. Cesk.Otolaryngol. 1965; 14: 328-34
123. Sessions DG, Lenox J, Spector GJ, Newland D, Simpson J, Haughey BH, Chao KS: Management of T3N0M0 glottic carcinoma: therapeutic outcomes. Laryngoscope 2002; 112: 1281-8
124. Sieron A, Namyslowski G, Misiolek M, Adamek M, Kawczyk-Krupka A:

- Photodynamic therapy of premalignant lesions and local recurrence of laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 2001; 258: 349-52
125. Sittel C, Eckel HE, Eschenburg C, Vossing M, Pototschnig C, Zorowka P: Stimmstatus nach Laser-Kehlkopfteilresektion. *Laryngorhinootologie* 1998; 77: 219-25
 126. Steiner W: Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *Am.J.Otolaryngol.* 1993; 14: 116-21
 127. Steiner W, Jaumann MP, Pesch HJ: Endoskopische Laserchirurgie des Kehlkopfes. *Ther.Umsch.* 1980; 37: 1103-9
 128. Stevens G, Castle G, O'Brien CJ: Treatment of early carcinoma of the vocal cords by radiotherapy. *Australas.Radiol.* 1994; 38: 119-22
 129. Stoeckli SJ, Guidicelli M, Schneider A, Huber A, Schmid S: Quality of life after treatment for early laryngeal carcinoma. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 2001; 258: 96-9
 130. Straßburg M, Knolle G: Farbatlas und Lehrbuch der Mundschleimhautrekrankungen. Quintessenz-Verlags Gmbh, Chicago-London-Berlin-Sao Paulo-Tokio, 1991,
 131. Sulter AM, Schutte HK, Miller DG: Differences in phonetogram features between male and female subjects with and without vocal training. *J.Voice* 1995; 9: 363-77
 132. Terrell JE, Fisher SG, Wolf GT: Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. The Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 1998; 124: 964-71
 133. Tillmann B, Paulsen F, Werner JA: Die Strukturen der vorderen Kommissur des Larynx. *Laryngorhinootologie* 1994; 73: 423-7
 134. Tucker HM, Benninger MS, Roberts JK, Wood BG, Levine HL: Near-total laryngectomy with epiglottic reconstruction. Long-term results. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 1989; 115: 1341-4
 135. UICC - Union Internationale Contre le Cancer: Larynx, TNM Atlas - Illustrated Guide to TNM/pTNM Classification of malignant Tumors, 4 Edition. Edited by Hermanek, Hutter, Sobin, Wagner, Wittekind. Stuttgart, New York, Berlin, Springer Verlag, 1997, pp 38-49
 136. Wedman J, Heimdal JH, Elstad I, Olofsson J: Voice results in patients with T1a glottic cancer treated by radiotherapy or endoscopic measures. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 2002; 259: 547-50
 137. Wenig BL, Berry BW, Jr.: Management of patients with positive surgical margins after vertical hemilaryngectomy. *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 1995; 121: 172-5
 138. Wight R, Paleri V, Arullendran P: Current theories for the development of

- nonsmoking and nondrinking laryngeal carcinoma. *Curr.Opin.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2003; 11: 73-7
139. Woo P, Casper J, Colton R, Brewer D: Aerodynamic and stroboscopic findings before and after microlaryngeal phonosurgery. *J.Voice* 1994; 8: 186-94
 140. Woo P, Colton RH, Shangold L: Phonatory airflow analysis in patients with laryngeal disease. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.* 1987; 96: 549-55
 141. Yilmaz T, Turan E, Gursel B, Onerci M, Kaya S: Positive surgical margins in cancer of the larynx. *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 2001; 258: 188-91
 142. Zain RB, Ikeda N, Gupta PC, Warnakulasuriya S, van Wyk CW, Shrestha P, Axell T: Oral mucosal lesions associated with betel quid, areca nut and tobacco chewing habits: consensus from a workshop held in Kuala Lumpur, Malaysia, November 25-27, 1996. *J.Oral Pathol.Med.* 1999; 28: 1-4
 143. 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
 144. Zeitels SM, Hillman RE, Franco RA, Bunting GW: Voice and treatment outcome from phonosurgical management of early glottic cancer. *Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.Suppl* 2002; 190: 3-20

8 DANKSAGUNG

Zunächst gilt mein Dank Frau Professor Dr. med. H. K. Glanz, Direktorin der Klinik für Hals–Nasen–Ohrenheilkunde der Justus-Liebig-Universität Gießen, für die Überlassung des Themas sowie Ihrer Unterstützung. Ohne Ihr Fachwissen und Ihr ausgesprochenes Engagement wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Meinem wissenschaftlichen Betreuer, Herrn Dr. med. Christoph Arens, Oberarzt der Klinik, gilt an dieser Stelle größtes Lob für seine Unterstützung. Seine Hilfe und fachkundige Beratung waren mir die größte Hilfe, sein Engagement sucht seinesgleichen. Über die Jahre hat sich zwischen uns ein sehr freundschaftliches Verhältnis entwickelt.

Herrn PD Dr. Koller, Abteilung für theoretische Chirurgie der Philipps-Universität Marburg, für die Unterstützung bei der Analyse und Interpretation der Lebensqualitätsstudie.

Herrn Dr. Manfred Hollenhorst (Hochschulrechenzentrum der Justus-Liebig-Universität Gießen) für die Unterstützung bei der Analyse der onkologischen Daten.

Allen ärztlichen und nichtärztlichen Mitarbeitern der Klinik für Hals – Nasen – Ohrenheilkunde der Justus – Liebig - Universität Giessen danke ich für Ihre bereitwillige Mithilfe bei der Untersuchung der Studienpatienten in der Poliklinik.

Frau Latsch, medizinische Dokumentarin und Mitarbeiterin des Archives der Klinik für Hals–Nasen–Ohrenheilkunde der Justus–Liebig-Universität Gießen, danke ich sehr herzlich für Ihre freundliche Unterstützung bei der Erfassung von Patientenakten.

Frau Müller–Henderson und Frau Schmidt, Abteilung Logopädie, danke ich herzlich für die freundliche Unterstützung bei der Erstellung der Stimmanalysen. Sie waren mir eine große Hilfe.

Meinen lieben Eltern gilt an dieser Stelle mein größter Dank. Ihr habt mich in meinem Studium jederzeit mit Liebe und aller Kraft unterstützt und habt mir immer zur Seite gestanden. Vielen Dank.

Meiner Freundin Walburga Stärk. Deine liebenswerte Art, Dein Verständnis und Deine Sicht der Dinge haben mir immer sehr geholfen, die Ziele zu verfolgen. Danke.

Gießen im Jahr 2005

Marc Menzebach

TABELLARISCHER LEBENS LAUF

Marc Menzebach

- Familienstand: ledig
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Alter: 27 Jahre
- Geburtsort: Soest

Ausbildung

- 1984-1988 St. Pankratius - Grundschule Möhnesee
- 1988-1997 Aldegrevier - Gymnasium Soest
- Juni 1997 Allgemeine Hochschulreife, Note 1,9
- Oktober 1998 Studium der Humanmedizin, Justus–Liebig–Universität, Giessen
- August 2000 Physikum Humanmedizin, Note „gut“
- August 2001 Erstes Staatsexamen Humanmedizin, Note „befriedigend“
- August 2003 Zweites Staatsexamen Humanmedizin, Note „gut“
- Seit April 2004 Studium der Zahnmedizin, JLU-Giessen
- Oktober 2004 Drittes Staatsexamen Humanmedizin, Note „sehr gut“
- Seit Januar 2005 Assistenzarzt in der Praxis für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
Dr. N. Haßfurth, Wetttenberg-Launsbach
- Ärztlicher Mitarbeiter des Ärztlichen Notdienstes der Kassenärztlichen
Vereinigung Hessen

Teilnahme an Kongressen/Workshops

- Juli 2003 “European Course on Phonosurgery” der European Laryngeal Society
(ELS), Giessen
- Januar 2004 „APKO Workshop Ästhetische Gesichtschirurgie”, Frankfurt
- Februar 2004 Workshop „Implantologie“ der Firma Straumann, Giessen

- Januar 2005 „APKO Workshop Ästhetische Gesichtschirurgie“, Frankfurt
- März 2005 Fortbildung „Implantologie gestern, heute, morgen“, Wettenberg
- April 2005 Teilnahme an der Live OP-Tagung der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie in Frankfurt „Plastische PA-Chirurgie- neue Tendenzen“
- November 2005 Teilnahme an der DGZMK Jahrestagung, Berlin

Tätigkeiten neben dem Studium

- 1998-1999 Pflegehelfer Evangelisches Krankenhaus Unna
- 2000-2001 Studentische Hilfskraft Abteilung Physiologie, Justus-Liebig-Universität, Giessen
- 2001-2002 Studentische Hilfskraft im Schlaflabor des Klinikums Weilmünster
- 2002-2004 Studentische Hilfskraft im Ärztlichen Notdienst der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen, Bürgerhospital Frankfurt/ Main

Spezielle Qualifikationen

- 1997-1998 Ausbildung zum Rettungssanitäter, Münster

Ersatzdienst

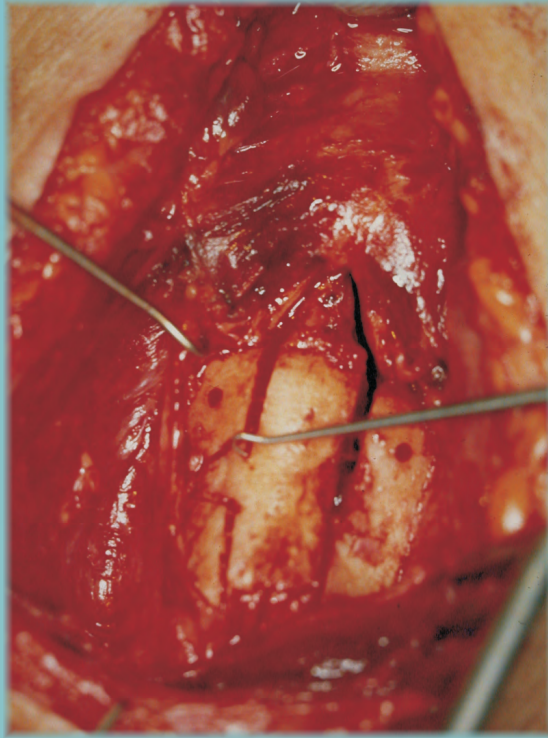
- 1997-1998 Rettungsdienst des Kreises Soest

<i>Abbildung I: Schematische Darstellung der Stimmlippenebene (aus Sobotta, "Lehrbuch der Anatomie des Menschen, Band 1", 20. Auflage, U&S Verlag, 1993).</i>	12
<i>Abbildung II: Schematische histologische Darstellung der Stimmlippenebene im Frontalschnitt (aus Sobotta/Hammersen "Histologie", 3. Auflage, U&S Verlag, 1985).</i>	12
<i>Abbildung III: Schematische Darstellung der Mikrolaryngoskopie nach O. Kleinsasser.</i>	18
<i>Abbildung IV: Stark schematisierte Darstellung der verschiedenen Chordektomie-Typen (Typ I: Subepithelial cordectomy; Typ II: Subligamental Cordectomy; Typ III: Transmuscular cordectomy; Typ IV: Total cordectomy; Typ V: Extended cordectomy) in Anlehnung an die Richtlinien der European Laryngeal Society (ELS).</i>	20
<i>Abbildung V: Stark schematisierte Darstellung einer konkaven Glottisinsuffizienz nach partieller Chordektomie der rechten Stimmlippe. Grafik: H. K. Glanz</i>	23
<i>Abbildung VI: Schematische Darstellung der erweiterten vertikalen Kehlkopfteilresektion mit Resektion eines vertikalen Schildknorpelstreifens in der vorderen Kommissur. Grafik: H. K. Glanz</i>	24
<i>Abbildung VII: Schematische Darstellung einer erweiterten vertikalen Kehlkopfteilresektion mit Resektion eines lateralen Knorpelfensters. Rekonstruktion des Knorpeldefektes durch einen autologen Knorpelstreifen vom kranialen Schildknorpelrand. Grafik: H. K. Glanz</i>	25
<i>Abbildung VIII: Schematische Darstellung einer weit nach lateral ausgedehnten, erweiterten vertikalen Kehlkopfteilresektion und Rekonstruktion des Defektes durch eine nach kaudal in Defekt verlagerte Epiglottislappen nach Sedlacek/Tucker. Grafik: H. K. Glanz</i>	27
<i>Abbildung IX: Schematische Darstellung einer erweiterten vertikalen Kehlkopfteilresektion mit Resektion eines vertikalen medialen Knorpelstreifens im Bereich der vorderen Kommissur sowie eines lateralen Knorpelfensters. Grafik: H. K. Glanz</i>	28
<i>Abbildung X: Beispiel eines Göttinger Heiserkeitsdiagrammes bei einem Patienten mit mittelgradiger postoperativer Heiserkeit nach Resektion eines Stimmlippenkarzinoms pT2 N0</i>	40
<i>Abbildung XI: Beispielhafte Darstellung einer Gesangsstimmfeldanalyse (Phonetogramm) beim Normalsprecher.</i>	43
<i>Abbildung XII: Verteilung der Altersklassen innerhalb des Patientenkollektives</i>	

(n=572).....	49
<i>Abbildung XIII: Kumulierte Rezidivfreiheit bei primär chirurgischer Kehlkopf erhaltender Therapie von Stimmlippenkarzinomen und Carcinomata in situ (Kaplan und Meier Methode; Beobachtungszeitraum 01.04.1990 - 31.03.2001, Beobachtungsdauer mindestens 24 Monate).....</i>	68
<i>Abbildung XIV: Korrigiertes tumorfreies Überleben bei primär chirurgischer funktions-erhaltender Therapie von Stimmlippenkarzinomen und Carcinomata in situ (Kaplan und Meier Methode; Beobachtungszeitraum 01.04.1990 - 31.03.2001, Beobachtungszeitraum mindestens 24 Monate).....</i>	69
<i>Abbildung XV: Grafische Darstellung der Anzahl der jeweiligen funktionserhaltenden Operationstechniken (transorale mikrolaryngoskopische Resektion/transzervikale vertikale Kehlkopfteilresektion) von 1990 – 2000 (in 2-Jahres-Schritten).....</i>	72
<i>Abbildung XVI: Der Einfluß des postoperativen Phonationsmechanismus auf die Irregularität des Stimmsignals. (operativer Zugangsweg; to: transoral mikrolaryngoskopische Resektion; tz: transzervikale Kehlkopfteilresektion).....</i>	77
<i>Abbildung XVII: Der Einfluß des postoperativen Phonationsmechanismus auf das Rauschen des Stimmsignals. (operativer Zugangsweg; to: transoral mikrolaryngoskopische Resektion; tz: transzervikale Kehlkopfteilresektion).....</i>	78
<i>Abbildung XVIII: Der Einfluß des T-Stadiums auf die postoperative Irregularität des Stimmsignals.....</i>	81
<i>Abbildung XIX: Der Einfluß des T-Stadiums auf das postoperative Rauschen des Stimmsignals.....</i>	82
<i>Abbildung XX: Der Einfluß des OP-Verfahrens auf die postoperative Irregularität des Stimmsignals. (operativer Zugangsweg; to: transoral mikrolaryngoskopische Resektion; tz: transzervikale Kehlkopfteilresektion).....</i>	84
<i>Abbildung XXI: Der Einfluß des OP-Verfahrens auf das postoperative Rauschen des Stimmsignals. (operativer Zugangsweg; to: transoral mikrolaryngoskopische Resektion; tz: transzervikale Kehlkopfteilresektion).....</i>	85
<i>Abbildung XXII: Der Einfluß des postoperativen Phonationsmechanismus auf den Phonationsquotienten. (operativer Zugangsweg; to: transoral mikrolaryngoskopische Resektion; tz: transzervikale Kehlkopfteilresektion).....</i>	87
<i>Abbildung XXIII: Der Einfluß des T-Stadiums auf den postoperativen Phonationsquotienten.....</i>	88
<i>Abbildung XXIV: Der Einfluß des OP-Verfahrens auf den postoperativen</i>	

<i>Phonationsquotienten. (operativer Zugangsweg; to: transoral mikrolaryngoskopische Resektion; tz: transzervikale Kehlkopfteilresektion).</i>	89
<i>Abbildung XXV: Darstellung des postoperativen Rauschens des Stimmsignals bei Patienten mit T2 N0 Stimmlippenkarzinom in Bezug auf die Operationstechnik.....</i>	92
<i>Abbildung XXVI: Darstellung der postoperativen Irregularität des Stimmsignals bei Patienten mit T2 N0 Stimmlippenkarzinom in Bezug auf die Operationstechnik.....</i>	92
<i>Abbildung XXVII: Darstellung des postoperativen Phonationsquotienten bei Patienten mit T2 N0 Stimmlippenkarzinom in Bezug auf die Operationstechnik.</i>	93
<i>Abbildung XXVIII: Darstellung der postoperativen Fläche des Lesestimmfeldes bei Patienten mit T2 N0 Stimmlippenkarzinom in Bezug auf die Operationstechnik.....</i>	93
<i>Abbildung XXIX: Darstellung der postoperativen Fläche des Zähl- und Rufstimmfeldes bei Patienten mit T2 N0 Stimmlippenkarzinom in Bezug auf die Operationstechnik.</i>	94
<i>Abbildung XXX: Darstellung der postoperativen Fläche des Gesangsstimmfeldes bei Patienten mit T2 N0 Stimmlippenkarzinom in Bezug auf die Operationstechnik.....</i>	94
<i>Abbildung XXXI: Darstellung der Korrelation zwischen dem subjektiven Stimmgüteparameter „Behauchtheit“ und dem objektiven Stimmgüteparameter „Rauschen“</i>	96
<i>Abbildung XXXII: Darstellung der Korrelation zwischen dem subjektiven Stimmgüteparameter „Rauhigkeit“ und dem objektiven Stimmgüteparameter „Irregularität“.....</i>	97
<i>Tabelle I: Kehlkopferhaltende Therapie bei glottischen und supraglottischen Karzinomen (n=447) im Zeitraum vom 01.04.1990 bis 31.03.2001.....</i>	50
<i>Tabelle II: Kreuztabellarische Darstellung der durchgeführten transzervikalen Kehlkopfteilresektion (+/- Neck Dissection +/- postoperative Radiatio) in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium im Zeitraum vom 01.04.1990 bis 31.03.2001 (n=88)....</i>	50
<i>Tabelle III: Tabellarische Darstellung der transoralen Stimmlippenkarzinomresektionen in Abhängigkeit vom T-Stadium im Zeitraum vom 01.04.1990 bis 31.03.2001.....</i>	51
<i>Tabelle IV: Durchschnittliche postoperative Dauer der Tracheotomie nach transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion.</i>	71
<i>Tabelle V: Darstellung der Operationsarten (transoraler oder transzervikaler Zugangsweg) und dem jeweiligen postoperativen Phonationsmechanismus.</i>	74
<i>Tabelle VI: Kreuztabellarische Darstellung der Tumorstadien und Operationstechniken</i>	

<i>der Patienten (n=110) und gesunden Probanden (n=35), bei denen eine Stimmanalyse durchgeführt wurde (n=145).....</i>	<i>75</i>
<i>Tabelle VII: Kreuztabellarische Darstellung der Operationstechnik und dem jeweiligen postoperativen Phonationsmechanismus (*transoral mikrolaryngoskopische Operation).....</i>	<i>76</i>
<i>Tabelle VIII: Nichtparametrische Korrelation (Spearman-Rho) zwischen den Items „Role function“, „Quality of life“, „Physical function“, „Social contact“ und „Speech problems“ mit objektiven und subjektiven Stimmgüteparametern.....</i>	<i>98</i>
<i>Tabelle IX: T-Test für Mittelwertgleichheit zwischen den Patientengruppen mit transoral mikrolaryngoskopischer (n=69) und transzervikaler vertikaler Kehlkopfteilresektion (n=31) für ausgewählte Items („Role function“, „Quality of life“, „Physical function“, „Social contact“, „Speech problems“).</i>	<i>99</i>
<i>Tabelle X: Postoperativer Phonationsmechanismus - Statistische Daten und paarweise Signifikanzniveaus (Signifikanzniveau $p < 0,05$).</i>	<i>100</i>
<i>Tabelle XI: OP-Verfahren - Statistische Daten und paarweise Signifikanzniveaus (Signifikanzniveau $p < 0,05$).</i>	<i>100</i>
<i>Tabelle XII: T-Stadium - Statistische Daten und paarweise Signifikanzniveaus (Signifikanzniveau $p < 0,05$).</i>	<i>101</i>



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D - 3 5 3 9 6 G I E S S E N

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN 3-8359-5074-6



9 783835 195074 0