

Aus der Klinik und Poliklinik
für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten,
plastische und ästhetische Operationen
der Universität Würzburg

Direktor: Universitäts-Professor Dr. med. R. Hagen

**Anatomisch-funktionelle Analyse der Kehlkopffunktion
nach neoadjuvanter Chemotherapie und Radiatio
fortgeschrittener Larynx- und Hypopharynxkarzinome**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Fabian Kraus

aus Göttingen

Würzburg, Oktober 2007

Referent: Prof. Dr. med. Florian Hoppe

Koreferent: Prof. Dr. med. Bruno Allolio

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Februar 2008

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Diagnose Larynx-/Hypopharynxkarzinom.....	1
1.2	Entwicklung alternativer Behandlungsmethoden.....	2
1.3	Paclitaxel als neues Chemotherapeutikum.....	2
1.4	Problemstellung und Zielsetzung.....	3
2	Patienten und Methoden.....	5
2.1	Einschlusskriterien.....	5
2.2	Patientenpool.....	6
2.3	Methoden.....	6
2.3.1	Anamnese.....	6
2.3.2	Videolaryngoskopie.....	6
2.3.3	Sprach- und Stimmaufnahme.....	7
2.3.4	Beurteilung der Videoaufnahmen.....	7
2.3.5	Beurteilung der Stimm- und Sprachaufnahmen.....	9
2.3.6	Statistische Auswertung.....	9
3	Ergebnisse.....	11
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	11
3.1.1	Anatomische Veränderungen.....	12
3.1.2	Stimmlippenbeweglichkeit.....	14
3.1.3	Hypopharynxbeurteilung.....	14
3.1.4	Schlucktest.....	15
3.1.5	Stimmbeurteilung.....	16
3.1.6	Telefontest.....	17
3.2	Verknüpfung von Parametern.....	17
3.2.1	Larynxödeme und Tumorgröße.....	17
3.2.2	Stimmlippenödeme und Tumorart.....	19
3.2.3	Hypopharynxödeme und Tumorart.....	19
3.2.4	Stimmlippennarben und Tumorart.....	20
3.2.5	Hypopharynxnarben und Tumorart.....	20
3.2.6	Schlucktest und Tumorart.....	22

3.2.7	Stimmlippenbeweglichkeit und Tumorart.....	23
3.2.8	Raue, heisere Stimme und Tumorart.....	23
4	Diskussion	25
4.1	Patientenkollektiv.....	25
4.2	Methodische Probleme	26
4.3	Diskussion der Fehlermöglichkeiten	26
4.4	Diskussion der Ergebnisse	27
4.4.1	Organerhalt	27
4.4.2	Ödeme im Larynx und Hypopharynx	29
4.4.3	Narben im Larynx und Hypopharynx	31
4.4.4	Schlucktest	32
4.4.5	Stimmanalyse	36
4.5	Fazit.....	40
5	Zusammenfassung	43
6	Anhang	45
7	Literaturverzeichnis	47
8	Danksagung	
9	Curriculum vitae.....	

1 Einleitung

1.1 Diagnose Larynx-/Hypopharynxkarzinom

Plattenepithelkarzinome (PECA) der Schleimhaut machen den Großteil der malignen Erkrankungen des Larynx und Hypopharynx (HP) aus. Als das Risiko erhöhende Faktoren stehen Tabakrauch und Alkohol im Vordergrund, wobei auch andere mögliche Noxen diskutiert werden (Wirth 1995). Lediglich 4,5% der Patienten mit PECA des Larynx oder HP sind Nichtraucher, wobei ein zusätzlicher regelmäßiger Alkoholkonsum das Risiko einer Erkrankung potenziert (Maier et al. 1990). Nach Hashibe et al. (2007) sind 87% der Larynxtumore auf Tabakrauchen zurückzuführen, 39% der Erkrankten rauchen Tabak und trinken regelmäßig Alkohol. Erkrankungen des Kehlkopfes oder des dorsal angrenzenden HP beeinträchtigen die Physiologie des Schluckaktes, der Stimmbildung und der Atmung.

Die „American Cancer Society“ schätzt die Zahl der Neuerkrankungen an Larynxkarzinomen in den USA für 1999 auf 10600. Desyatnikova et al. zählt in den USA für 2001 11600 neue Fälle, während die Zahl der an der Krankheit verstorbenen Patienten 4250 beträgt. Laut Robert Koch Institut liegt die Inzidenz des Larynxkarzinoms für das Jahr 2002 in Deutschland bei 3249. Davon sind 14% weibliche und 86% männliche Patienten (RKI 2007). Jährlich treten weltweit schätzungsweise 136000 neue Fälle auf, während 73500 Menschen an der Krankheit versterben (m:w = 7:1) (Stemple et al. 2000). Damit ist das Larynxkarzinom das 11. häufigste Karzinom weltweit (Marioni et al. 2006). Der Altersgipfel liegt bei 60 bis 65 Jahren (Leon et al. 1998).

Ist eine Teilresektion des Larynx oder HP aufgrund der Größe oder der Lage des Tumors nicht mehr möglich, so erfordert eine chirurgische Sanierung die Laryngektomie (LE), die erstmals 1873 von Billroth in Wien durchgeführt wurde. Diese hat für den Patienten - abgesehen von den möglichen perioperativen Komplikationen - neben der vollständigen Trennung von Luft- und Speisewegen sowie dem bleibenden Tracheostoma, den Verlust des stimmbildenden Organs zur Folge. Die Fähigkeit des Menschen, Gedanken durch sprachliche

1 EINLEITUNG

Kommunikation auszutauschen, gehört zu den Grundlagen unserer Kultur (Wendler et al. 1996). Die sprachliche Kommunikationsfähigkeit nimmt in ihrer Bedeutung für Produktivität und psychosoziale Kompetenz auch mit den veränderten beruflichen Anforderungen stetig zu (Böhme 2003, Steven et al. 2003). Nach LE bestimmt die erfolgreiche Rehabilitation der sprachlichen Kommunikationsfähigkeit die Wiedereingliederung in soziale Strukturen (Gundermann 1998), wobei das permanente Tracheostoma mit seinen Folgen den größten Einfluss auf die Lebensqualität hat (Mohide et al. 1992, DeSanto et al. 1995, Weinstein 2001).

1.2 Entwicklung alternativer Behandlungsmethoden

Trotz der Entwicklung von Techniken der Teilresektion bei PECA des Larynx und HP (Ambrosch et al. 1998, Steiner et al. 2004) erfordern große Larynx- und HP-Karzinome zur chirurgischen Sanierung weiterhin die Entfernung des gesamten Kehlkopfes. Dabei weist vor allem das fortgeschrittene PECA des HP eine geringe Fünf-Jahres-Überlebensrate von 30% auf (Al-Sarraf, Guo 1997). Eine kurative Alternative zur chirurgischen Behandlung dieser Tumore stellt die primäre Radiochemotherapie dar (Ensley et al. 1984, Kish et al. 1984, Adelstein et al. 2003). Vorteil dieser Behandlung ist der primäre Erhalt des Kehlkopfes, wobei das kurative Potential verschiedener Varianten der Radiochemotherapie Gegenstand aktueller Untersuchungen ist (De Andres et al. 1995, Lefebvre et al. 1996, Dietz et al. 2002, Pfreundner et al. 2003, Forastiere et al. 2003, DeLOS 2004, Majem et al. 2006). Der Vergleich der funktionellen Ergebnisse von Radiochemotherapie und chirurgischer Therapie spielt bei der Bewertung der Behandlungsmodalitäten neben den onkologischen Resultaten eine entscheidende Rolle (Mohide et al. 1992, Terrell et al. 1998, Hillmann et al. 1998, Pauloski et al. 2000, Meleca et al. 2003).

1.3 Paclitaxel als neues Chemotherapeutikum

Neben den schon länger eingesetzten platinhaltigen Chemotherapeutika hat Paclitaxel in den letzten Jahren eine zunehmende Verwendung in der nicht-chirurgischen organerhaltenden Therapie des Larynx- und HP-Karzinoms

1 EINLEITUNG

gefunden. Paclitaxel wurde 1963 vom National Cancer Institute der USA zur Erforschung natürlicher Substanzen aus einem Extrakt der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) isoliert (Bartsch 2000) und weist eine stabilisierende Wirkung auf Microtubuli auf (Schiff et al. 1979, Schiff, Horwitz 1980, Manfredi, Horwitz 1984, Dye et al. 1993). Während der Mitose entwickelt sich ein funktionsunfähiger Spindelapparat, so dass diese nicht zu Ende geführt werden kann (Liebmann et al. 1994, Long, Fairchild 1994). Aufgrund dieser Tatsachen wurden theoretische Überlegungen zur Strahlensensibilisierung von Paclitaxel angestellt (Stereon et al. 1993 a+b), welches aktuell bei der Therapie von Ovarialkarzinomen, Mammakarzinomen, Prostatakarzinomen, kolorektalen Karzinomen und Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches verwendet wird (Hitt et al. 1997, Fountzilias et al. 1997, Brockstein et al. 1998, Pfreundner et al. 2003, Forastiere et al. 2003). Als Nebenwirkungen werden Neutropenie, Thrombosen, Thrombozytopenien, periphere Neuropathien, Mundtrockenheit und Erbrechen berichtet (Benasso et al. 1997, Thodtmann et al. 1998, Hitt et al. 2002, 2004).

1.4 Problemstellung und Zielsetzung

Die organerhaltende Radiochemotherapie mit Paclitaxel und Cisplatin kann bei fortgeschrittenen Larynx- und HP-Karzinomen eine Alternative zu einer primären LE darstellen. Dafür sind vergleichbare onkologische Ergebnisse zu fordern. Sind diese gegeben, so muss der Vergleich der funktionellen posttherapeutischen Parameter über Vorteile der jeweiligen Therapieansätze entscheiden.

Diese Studie untersucht, in welchem Maß sich Anatomie und Physiologie des Larynx und HP nach einer Induktionstherapie mit Paclitaxel und Cisplatin mit anschließender Radiotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen und nur durch eine LE chirurgisch sanierbaren Larynx- und HP-Karzinomen verändern. Mit den ermittelten Daten können dem Patienten und seinem sozialen Umfeld im Aufklärungsgespräch genauere Informationen über die Entwicklung von Stimm- und Schluckverhalten nach der Therapie gegeben werden. Darüber hinaus können die funktionellen Ergebnisse mit denen anderer Therapieverfahren verglichen werden.

1 EINLEITUNG

2 Patienten und Methoden

2.1 Einschlusskriterien

Die Patienten für diese Studie rekrutierten sich aus dem Patientenpool einer Organerhaltstudie bei fortgeschrittenen Larynx- und HP-Karzinomen, die ab 1996 an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen und der Klinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg durchgeführt wurde.

Einschlusskriterien für diese Studie waren:

- Histologisch nachgewiesenes, primär resektables Plattenepithelkarzinom des Larynx oder Hypopharynx
- T3-T4 Glottiskarzinome
- T2-T4 supraglottische Karzinome, die nur durch Laryngektomie und gegebenenfalls Zungengrundteilresektion beherrschbar sind
- T2-T4 Hypopharynxkarzinome, die nur durch eine Laryngektomie (z. B. T2, postkrikoidal) und Hypopharynxteilresektion beherrschbar sind
- N Status: Zervikale Metastasen (N0-N3) müssen durch standardisierte Verfahren sanierbar sein
- Blutbild: Leukozyten $>4000/\text{mm}^3$ bzw. Granulozyten $>2000/\text{mm}^3$, Thrombozyten $>100.000/\text{mm}^3$
- Labor: adäquate Nierenfunktion, definiert durch Serumkreatinin und Harnstoff im Normbereich, Kreatininclearance $>60/\text{ml}/\text{min}/1,72\text{m}^2$, adäquate Leberfunktion mit SGOT, SGPT und Bilirubin im Normbereich, im Normbereich liegende Elektrolyte
- Narkoserisiko normal bis gering-gradig erhöht
- Keine akuten Infektionen, kein Fieber

2.2 Patientenpool

Es wurden aus dem Zeitraum 1999 bis 2003 alle Patienten angeschrieben, die als nicht verstorben in der Kartei der Organerhaltstudie der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten der Universität Würzburg geführt wurden. Von diesen 81 Patienten erklärten sich 27 bereit an der vorliegenden Studie teilzunehmen.

2.3 Methoden

2.3.1 Anamnese

Der apparativen Diagnostik ging eine kurze Anamnese voraus. Grundlegende Pfeiler waren die Tabak-, die Alkohol- und die Schluckanamnese. Es wurde jeder Patient nach der Entwicklung der Stimme seit dem Ende der Therapie und der Möglichkeit über Gespräche wieder am sozialen Leben teilzunehmen, gefragt. Wichtig war eine Angabe über die Praktikierbarkeit eines Telefonats. Eventuell bestehende Schluckstörungen wurden ermittelt und über die Befragung nach der Art der Mahlzeiten (zum Beispiel: fest oder flüssig, Vollkornbrot oder Weißbrot) das Schluckverhalten analysiert. Zentrale Frage hierzu war die Häufigkeit der Schluckversuche bis zu deren Erfolg.

2.3.2 Videolaryngoskopie

Um eine gute Beurteilung des Larynx und HP zu gewährleisten, wurde mit einer Lupenkamera die Kehlkopfspiegelung aufgezeichnet. Es kam ein Endolaryngoskop (Telecam C 20210034 PAL 8707DA, 4-fache Vergrößerung) der Firma *Karl-Storz Endoskope* zur Anwendung. Als Lichtquelle diente eine Fiberglasoptik mit einer "Fibre optic lamp" der Firma *Phillips* (Type 6423 FO EFR 11/232; 15V/150W). Die Bilder sind mit einem *Sony-Video Hi 8* Rekorder EVO 9800P aufgezeichnet und mit „Pinnacle Liquid Silver“ (*Pinnacle Systems*, Version 4.02 SP2 Build 9098) geschnitten und digitalisiert worden. In 6 Fällen mussten aufgrund von anatomischen oder funktionellen Gründen die Videolaryngoskopien transnasal mit einem flexiblen *Storz* Endoskop (11101-RP1, ohne Vergröße-

rung) durchgeführt werden. Alle anderen 21 Patienten wurden transoral endoskopiert.

Für eine bessere Beurteilung der Larynx- und HP-Funktion bewährte sich neben der üblichen Phonationsstellung auch ein Schlucktest. Hierfür eignete sich ein, mit gelber Lebensmittelfarbe (Cholinogelb, E104; Gelborange S, E 110; Cochenillenrot A, E124) gefärbter Pfirsichbrei und mit einer Mischung aus Patentblau V (E 131), Indigotin (E132) und Brillantschwarz BN (E151) blau gefärbtes Leitungswasser.

Bei der Videolaryngoskopie erfolgte der Schlucktest mit dem angefärbten Pfirsichbrei und dem gefärbten Leitungswasser immer im Anschluss an eine Nativaufnahme in Phonationsstellung.

2.3.3 Sprach- und Stimmaufnahme

Zur Sprach- und Stimmuntersuchung und für Stimmvergleiche untereinander wurde die Stimme mit einem etwa 20 cm über dem Kopf des Patienten hängenden Mikrofon (*Sennheiser MD 400*, Dynamisches Mikrofon, Übertragungsbereich: 60 Hz bis 13500 Hz, Richtcharakteristik: Superniere, Empfindlichkeit: 2,5 mV/Pa) aufgezeichnet. Da Telefonieren für viele Patienten ein wichtiger Punkt der Lebensqualität ist, kamen Teile aus dem Telefontest nach Zenner (1986) zur Anwendung. Hierbei wurden die Patienten gebeten, vorgegebene Wörter und Sätze (siehe Anhang) am Telefon vorzulesen. Am anderen Ende des Telefons erfolgte eine Unterscheidung nach „verstanden“ und „nicht verstanden“. Die gleichen Wörter und Sätze sind ebenfalls aufgezeichnet worden. Zur Digitalisierung von Ton und Bild wurden keine Filter verwendet.

2.3.4 Beurteilung der Videoaufnahmen

Für die Beurteilung der Aufnahmen ergab sich eine Einteilung in drei verschiedene Kategorien als günstig. Die erste Kategorie beinhaltete die Anatomie des Larynx und HP. Es wurde besonderer Augenmerk auf Ödeme und Narben an Stimmlippen, Taschenfalten, Larynxeingang und der Aryregion gelegt. Die zweite Kategorie war eine funktionelle Beurteilung von Glottisschluss und Stimmlippenbeweglichkeit. Als dritte Kategorie ist der Schlucktest mit Retention, Penetration und Aspiration zu nennen.

2 PATIENTEN UND METHODEN

Bewertet wurde nach einem vierstufigen System von Grad 0 bis Grad 3. Eine Klassifizierung vom Grad 0 bedeutete: keine pathologische Auffälligkeit. Grad 1 bis 3 folgten aufeinander von gering- über mittel- bis hoch-gradig. Als hoch-gradig galten die maximalsten, als gering-gradig die minimalsten Ausprägungen des jeweiligen Parameters. Alle anderen mit einem positiven Befund, die sich hier nicht einordnen ließen, galten als mittel-gradig. Damit zeigte die Befundung ein Kontinuum innerhalb der erhobenen Daten.

Die Aspiration wurde wegen ihrer großen Bedeutung bei Komplikationen besonders beurteilt. Die erhobenen Befunde ließen sich wie folgt interpretieren: Waren Bolusreste in der Mundhöhle, den Valleculae, Sinus piriformis und/oder im Ösophagusdivertikel, entsprach es einer Retention. Bei Eintritt von flüssiger und/oder fester Nahrung in den Kehlkopf bis zum Niveau der Supraglottis galt dies als Penetration. Es trat noch keine Aspiration auf. Der Eintritt von flüssiger und/oder fester Nahrung in den Kehlkopf unterhalb des Stimmlippenniveaus markierte eine Aspiration. Unterblieb dabei der Hustenreflex, so wurde dies als eine stille Aspiration beschrieben (Böhme 2003). Weitere Unterscheidungsmerkmale waren das Räuspern und das Speichelschlucken nach Aspiration (Tabelle 2.1 a, b).

1	Anatomisch	Ödeme, Narben
2	Funktionell	Glottisschluss Stimmlippenbeweglichkeit
3	Schlucktest	Flüssigkeit/Brei (Retention, Penetration, Aspiration)

	Allgemein	Aspiration
Grad 0	ohne Befund	ohne Befund
Grad 1	gering-gradig	still
Grad 2	mittel-gradig	räuspernd
Grad 3	hoch-gradig	speichelschluckend

Die Stimmlippenbeweglichkeit untergliederte sich in „vorhanden“, „nicht vorhanden“ und „eingeschränkt“, jeweils nach den Seiten unterschieden. Der HP wurde in Hinsicht auf seine Entfaltung, Speichelsee, Narben und Ödeme untersucht.

2.3.5 Beurteilung der Stimm- und Sprachaufnahmen

Um die Stimmqualität weiter differenzieren zu können, kamen Teile aus dem Telefontest nach Zenner (1986) zur Anwendung. Die gleichen Wörter und Sätze (siehe Anhang) sind zur auditiven Einteilung des Stimmklangs aufgezeichnet und nach der RBH-Skala beurteilt worden (Wendler 1986, 1995; Nawka et al. 1996). Die Skala war um das Attribut „klar“ und „aphon“ erweitert (Tabelle 2.2). Mehrfachnennungen innerhalb der Skala waren möglich. Das Attribut „Klarheit der Stimme“ enthielt nur „wahr“ oder „falsch“.

	R (Rauheit)	B (Behauchtheit)	H (Heiserkeit)	A (Aphon)
0	nicht vorhanden			
1	gering-gradig			
2	mittel-gradig			
3	hoch-gradig			

2.3.6 Statistische Auswertung

Die statistischen Korrelationen der Ergebnisse wurden mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test und dem Kruskal-Wallis-H-Test berechnet. Ein P-Wert kleiner oder gleich 0,05 galt als signifikant. Um das Alpha-Niveau nicht korrigieren zu müssen, wurde Wert auf eine Hypothesengenerierung gelegt. Die Prozentangaben wurden auf eine Nachkommastelle gerundet. Dabei können Rundungsfehler von maximal 0,1 Prozentpunkt entstehen. Die Angaben beziehen sich stets auf die Gesamtanzahl der Patienten.

2 PATIENTEN UND METHODEN

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Aus den Zusagen der angeschriebenen Patienten setzte sich das für diese Untersuchung ausgewählte Patientenkollektiv zufällig mit 7 Frauen (26%) und 20 Männern (74%) zusammen. Das Durchschnittsalter lag bei 59 Jahren (Männer: 59 J., Frauen: 58 J.). Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Untersuchung 47 Jahre, der älteste Patient 75 Jahre alt. Davon hatten prätherapeutisch (pt) 14 (52%) ein Larynxkarzinom und 13 (48%) ein Hypopharynxkarzinom. Der kürzeste Abstand zwischen Behandlungsende und Untersuchungszeitpunkt betrug 4, der längste 60 Monate. Im Durchschnitt lagen 29 Monate zwischen diesen Terminen (Tabelle 3.1).

Anzahl	Frauen	26% (7)	
	Männer	74% (20)	
Gesamtanzahl		27	
Durchschnittsalter	gesamt	59	[Jahre]
	Frauen	58	
	Männer	59	
Ältester Patient		75	[Jahre]
Jüngster Patient		47	[Jahre]
Tumorstadien	T 1	0% (0)	
	T 2	3,7% (1)	
	T 3	33,3% (9)	
	T 4	63,0% (17)	
pt Larynxkarzinome		52% (14)	
pt HP-Karzinome		48% (13)	
Abstand Behandlungsende / Untersuchungszeitpunkt	min.	4	[Monate]
	max.	60	
	Ø	29	

3.1.1 Anatomische Veränderungen

Bei 9 (33,3%) Patienten (n=27) lagen im Larynx anatomische Veränderungen vor. Diese Gruppe bestand aus 6 (22,2%) Patienten mit pt Larynxtumoren und 3 (11,1%) mit pt Hypopharynxtumoren. Zu anatomischen Veränderungen zählten neben aufgebrauchten Epiglottiden und Narben auch Ödeme (Abbildung 3.0, 3.1). Keine Ödeme und keine Narben, somit ein anatomisch normales Erscheinungsbild, hatten 18 (66,7%) Patienten.

20 (74,1%) Untersuchte hatten kein **Stimmlippenödem**, 2 (7,4%) ein Stimmlippenödem dritten Grades. Die Stimmlippen von 5 (18,5%) Patienten waren nicht einsehbar und somit nicht beurteilbar.

Die **Taschenfalten** von 10 (37,0%) Patienten waren ohne pathologischen Befund. Gering-gradig ödematös waren 4 (14,8%), mittel-gradig 8 (29,6%) und hoch-gradig 5 (18,5%) der untersuchten Taschenfalten.

Der **Larynxeingang** stellte sich bei 9 (33,3%) Studienteilnehmern als unauffällig dar. Ein Grad 1 Ödem hatten 3 (11,1%), Grad 2 Ödem 9 (33,3%) und Grad 3 Ödem 6 (22,2%) Patienten.

Die Untersuchung der **Aryregion** ergab folgende Ergebnisse: 4 (14,8%) waren ohne pathologischen Befund, 3 (11,1%) gering-gradig ödematös, 13 (48,1%) imponierten mit einem mittel-gradigen Ödem und hoch-gradig ödematös waren 7 (25,9%) Aryregionen. Mit Ausnahme der nicht beurteilbaren Stimmlippen waren alle anderen Ebenen des Larynx einsehbar (Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2: Anatomische Beurteilung nach Ödemen (n=27)

Ödeme:								
	Stimmlippe		Taschenfalte		Larynxeingang		Aryregion	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
Grad 0	20	74,1%	10	37,0%	9	33,3%	4	14,8%
Grad 1	0	0,0%	4	14,8%	3	11,1%	3	11,1%
Grad 2	0	0,0%	8	29,6%	9	33,3%	13	48,1%
Grad 3	2	7,4%	5	18,5%	6	22,2%	7	25,9%
nicht beurteilbar	5	18,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

3 ERGEBNISSE



Abbildung 3.0
Grad 2 Ödeme der Aryregion (Pfeile)
bei Z. n. T3 Larynx-Ca
53 Jahre, männlich



Abbildung 3.1
Aufgebrauchte Epiglottis (schraffiert)
bei Z. n. T4 HP-Ca
52 Jahre, männlich

Die Beurteilung der Narben erfolgte in denselben anatomisch zu unterscheidenden Bereichen.

Kein Patient hatte Narben auf den **Stimmlippen**, 5 (18,5%) ließen sich dabei aufgrund von Ödemen oder Narben in höheren Ebenen nicht beurteilen.

Taschenfaltennarben des zweiten und dritten Grades lagen jeweils bei 3 (11,1%) Untersuchten vor. Gering-gradige Vernarbungen hatte nur 1 (3,7%) Patient. Bei 20 (74,1%) Studienteilnehmern waren keine Narben auf den Taschenfalten zu erkennen.

Die Ergebnisse am **Larynxeingang** setzten sich ähnlich zusammen. 2 (7,4%) hatten hoch-gradige Vernarbungen. Mittel-gradige Vernarbungen waren bei 3 (11,1%) zu erkennen. Grad 1 lag bei 1 (3,7%) Patienten vor. 21 (77,8%) hatten keine Narben am Larynxeingang.

In der **Aryregion** waren 17 (63,0%) narbenfrei. Eine erst-gradige Vernarbung war bei 3 (11,1%) Untersuchten festzustellen. Grad 2 lag bei 4 (14,8%) und Grad 3 bei 3 (11,1%) Patienten vor (Tabelle 3.3).

Funktionell betrachtet hatten 21 (77,8%) einen suffizienten und 5 (19%) einen insuffizienten Glottisschluss. Ein Patient (3,7%) ließ sich nicht beurteilen.

Tabelle 3.3: Anatomische Beurteilung nach Narben (n=27)

	Stimmlippe		Taschenfalte		Larynxeingang		Aryregion	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
Grad 0	22	81,4%	20	74,1%	21	77,8%	17	63,0%
Grad 1	0	0,0%	1	3,7%	1	3,7%	3	11,1%
Grad 2	0	0,0%	3	11,1%	3	11,1%	4	14,8%
Grad 3	0	0,0%	3	11,1%	2	7,4%	3	11,1%
nicht beurteilbar	5	18,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

3.1.2 Stimmlippenbeweglichkeit

Ein einseitiger **absoluter Stimmlippenstillstand** lag bei 4 (14,8%) Patienten vor. Davon bezogen sich jeweils 2 (7,4%) Ergebnisse auf die rechte beziehungsweise linke Stimmlippe. Wiederum bei 2 (7,4%) Untersuchten waren die Stimmlippen nur **eingeschränkt beweglich**, wobei einmal die rechte und einmal die linke Stimmlippe betroffen war. Bei 3 (11,1%) Teilnehmern ließ sich die Stimmlippenbeweglichkeit nicht beurteilen. 18 (66,7%) Patienten hatten frei bewegliche Stimmlippen.

3.1.3 Hypopharynxbeurteilung

Der HP wurde nach den gleichen Kriterien wie der Larynx beurteilt. 3 (11,1%; n=27) Untersuchte hatten keinen regelrecht entfalteten HP, davon 2 (7,4%) mit pt supraglottischen Larynxtumoren (T3 und T4) und 1 (3,7%) mit einem pt T4 Recessus piriformis Karzinom. Bei 24 (88,9%) erschien dieser Bereich unauffällig.

Ein **Speichelsee** wurde bei 4 (14,8) mit dem Grad 2, bei 3 (11,1%) mit dem Grad 1 beobachtet. 20 (74,1%) Patienten waren ohne pathologischen Befund. Hoch-gradig **ödematös** imponierte der HP bei 4 (14,8%), mittel-gradig bei 3 (11,1%) und gering-gradig bei 4 (14,8%) Patienten. Dieses Kriterium traf auf 16 (59,3%) Studienteilnehmer nicht zu.

Bei 15 (55,6%) Untersuchten war der HP nicht vernarbt. Narben vom Grad 1 wurden bei 6 (22,2%) beobachtet. Grad 2 Narben fielen bei 4 (14,8%) auf (Abbildung 3.2). Hoch-gradig vernarbt waren 2 (7,4%) der gesehenen HP. Bei allen Beteiligten ließ sich der HP gut einsehen und beurteilen (Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4: Hypopharynxbeurteilung

	Speichelsee		ödematös		narbig		nicht beurteilbar	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	Absolut	%
Grad 0	20	74,1%	16	59,3%	15	55,6%	0	0,0%
Grad 1	3	11,1%	4	14,8%	6	22,2%	0	0,0%
Grad 2	4	14,8%	3	11,1%	4	14,8%	0	0,0%
Grad 3	0	0,0%	4	14,8%	2	7,4%	0	0,0%
nicht beurteilbar	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

3.1.4 Schlucktest

Der Schlucktest wurde mit einer breiigen und einer flüssigen Komponente durchgeführt.

Eine **Retention des Breis** mit Grad 3 hatten 4 (15,4%; n=26), mit Grad 2 und 1 je 5 (19,2%) Patienten. Bei 12 (46,2%) lag keine Retention vor.

Der Brei **penetrierte** bei jeweils 3 (11,5%) mit dem Grad 2 und 3 in den Larynxeingang. 20 (76,9%) Studienteilnehmer hatten keine Penetration.

Eine speichelschluckende **Aspiration** war bei 2 (7,7%) zu beobachten. Still aspirierte 1 (3,8%) Untersucher. 23 (88,5%) Patienten hatten keine Aspiration (Abbildung 3.3).

Die **Retention von Flüssigkeit** war bei 18 (69,2%; n=26) nicht zu beobachten. 4 (15,4%) hatten eine Retention ersten, 1 (3,8%) zweiten und 3 (11,5%) dritten Grades.

Bei jeweils 3 (11,5%) Patienten **penetrierte** die Flüssigkeit in den Kehlkopf hoch- beziehungsweise gering-gradig. Bei 20 (76,9%) Patienten war keine Penetration der Flüssigkeit zu beobachten.

Ähnlich wie schon beim Brei **aspirierten** 3 (11,5%) die Flüssigkeit speichelschluckend, 2 (7,7%) Untersuchte taten dies mit einer stillen Aspiration. Hierbei trat bei je 1 Patienten die stille beziehungsweise speichelschluckende Aspiration erst beim Schlucktest mit Flüssigkeit auf. Die restlichen 3 Patienten aspirierten sowohl den Brei als auch die Flüssigkeit. Bei 21 (80,8%) Untersuchten lag keine Aspiration vor (Tabelle 3.5).



Abbildung 3.2

Narben im Hypopharynx (Pfeile) bei
Z.n. T3 HP-Ca
54 Jahre, männlich



Abbildung 3.3

Aspiration beim Breischluck bei
Z. n. T4 Larynx-Ca,
57 Jahre, weiblich

3 ERGEBNISSE

Tabelle 3.5: Schlucktest n=26

	Flüssigkeit:						Brei:					
	Retention		Penetration		Aspiration		Retention		Penetration		Aspiration	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Grad 0	18	69,2%	20	76,9%	21	80,8%	12	46,2%	20	76,9%	23	88,5%
Grad 1	4	15,4%	3	11,5%	2	7,7%	5	19,2%	3	11,5%	1	3,8%
Grad 2	1	3,8%	0	0,0%	0	0,0%	5	19,2%	0	0,0%	0	0,0%
Grad 3	3	11,5%	3	11,5%	3	11,5%	4	15,4%	3	11,5%	2	7,7%
nicht beurteilb.	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

3.1.5 Stimmbeurteilung

Die Stimmbeurteilung wurde bei 27 Patienten durchgeführt. Es waren Mehrfachnennungen möglich.

Eine **klare Stimme** war bei 4 (14,8%) Studienteilnehmern zu hören. Eine **behauchte** Stimme hatte kein Patient. **Aphone** Stimmen vom Grad 1 und 3 waren jeweils bei 1 (3,7%) zu vernehmen. 25 (92,6%) sprachen nicht mit einer aphonon Stimme.

Mit hoch-gradig **rauer Stimme** sprachen 5 (18,5%) Untersuchte. Eine mittel-gradig raue Stimme besaßen 8 (29,6%), eine gering-gradige Rauheit war bei 6 (22,2%) Patienten zu hören. Auf das Attribut „Rauheit“ bezogen, gab es 8 (29,6%) ohne pathologischen Befund.

Eine Stimme des **Heiserkeitsgrades** 3 war bei 1 (3,7%) zu vernehmen. 5 (18,5%) sprachen jeweils mit einer mittleren und mit einer geringen Heiserkeit. Nicht heiser waren 16 (59,3%) Patienten (Tabelle 3.6).

Tabelle 3.6: Stimmbeurteilung nach RBH-Skala (n=27)

	klar		rau		behaucht		heiser		aphon	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut	%
Grad 0	23	85,2%	8	29,6%	27	100%	16	59,3%	25	92,6%
Grad 1	4	14,8%	6	22,2%	0	0,0%	5	18,5%	1	3,7%
Grad 2	0	0,0%	8	29,6%	0	0,0%	5	18,5%	0	0,0%
Grad 3	0	0,0%	5	18,5%	0	0,0%	1	3,7%	1	3,7%
nicht beurteilbar	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

3.1.6 Telefontest

Der Telefontest nach Zenner ergab keine pathologischen Auffälligkeiten. Alle Patienten waren über die schmale Frequenzbreite des Telefons gut und eindeutig zu verstehen. Ein Wiederholen der Sätze und Wörter war in allen Fällen nicht notwendig. Alle Patienten berichteten in der eingehenden Anamnese über eine Stimmverschlechterung direkt nach Therapieende, so dass ihnen telefonieren nicht mehr möglich war. Die Stimmen haben sich posttherapeutisch über ein paar Monate wieder erholt, so dass 3 Studienteilnehmer ihre beruflich als auch privat bedingten häufigen Telefonate wieder ohne Probleme aufnehmen konnten. Häufig war es den Patienten nicht möglich eine eindeutige Wertung in Bezug auf ihr Telefonierverhalten vor der Erkrankung zu machen. 16 Patienten waren der Meinung, dass sie nicht wesentlich mehr oder weniger telefonieren würden. Ungern telefonierte 1 Patient und 2 telefonierten gar nicht mehr nach erfolgter Therapie. Als Gründe wurden unter anderem die soziale Zurückgezogenheit und ein schwindendes Interesse am Telefonieren angegeben. Nach eigenen Angaben telefonierten 5 Patienten weniger als vor Erkrankungsbeginn.

3.2 Verknüpfung von Parametern

In diesem Teil werden ausgewählte Parameter untereinander verknüpft. Die Auswahl dieser begründet sich in deren Bedeutung in Bezug auf die anatomische Lage und der daraus resultierenden Konsequenz für die Patienten. Es werden dabei nur einige Punkte beleuchtet, da bei dieser Studie das Alpha-Niveau nicht angeglichen wurde. Die Konsequenz daraus ist eine Hypothesengenerierung.

3.2.1 Larynxödeme und Tumorgröße

Aufgrund der kleinen Fallzahlen, die bei der Einteilung der Larynxödeme in 4 Grade in bezug auf die drei pt Tumorgrößen (T2 bis T4) entstanden, ist eine statistische Auswertung nicht möglich. Für nachfolgende Studien werden die Ergebnisse der Verknüpfungen von Tumorgröße und Ödemart (Taschenband-, Larynxeingangs-, Aryregion- und Stimmlippenödeme) dargestellt.

3 ERGEBNISSE

Der Patient mit dem pt T2 Tumor hatte in allen drei Regionen kein Ödem. Bei den pt **T3 Tumoren** waren bei 5 (18,5%) Patienten keine **Taschenfaltenödeme** feststellbar. Kein pt T3 Patient hatte ein Grad 1 Ödem. Jeweils 2 (7,4%) hatten ein Ödem Grad 2 beziehungsweise Grad 3. Die pt **T4 Tumore** verteilten sich mit je 4 (14,8%) Patienten auf Grad 0 und 1. Mit Grad 2 waren in dieser Gruppe 6 (22,2%) und im 3. Grad 3 (11,1%) Untersuchte vertreten.

Frei von **Larynxeingangsoedemen** waren 3 (11,1%) pt **T3 Tumore**. Grad 1 lag bei 2 (7,4%), Grad 2 bei 3 (11,1%) und Grad 3 bei 1 (3,7%) Patienten vor. In der Gruppe der pt **T4 Tumore** hatten 5 (18,5%) Patienten keine Larynxeingangsoedeme und ebenfalls 5 (18,5%) Ödeme vom Grad 3. Als Grad 1 wurde 1 (3,7%) Befund und als Grad 2 wurden 6 (22,2%) Befunde klassifiziert.

In der **Aryregion** häuften sich die Ödeme vom Grad 2 bei den pt **T3 Tumoren** mit 4 (14,8%) und bei den pt **T4 Tumoren** mit 9 (33,3%) Befunden. Jeweils 2 (7,4%) der pt T3 Tumore hatten ein Grad 1 beziehungsweise Grad 3 Ödem. Die restlichen pt T4 Tumore verteilten sich mit 1 (3,7%) Ergebnis auf Grad 1 und mit 5 (18,5%) auf den Grad 3 (Tabelle 3.7).

Tabelle 3.7: Tumorgröße und Larynxödeme					
		pt Tumorgröße			Gesamt
		T2	T3	T4	
Taschenfalten- ödeme	Grad 0	1	5	4	10
	Grad 1	0	0	4	4
	Grad 2	0	2	6	8
	Grad 3	0	2	3	5
	Gesamt	1	9	17	27
Larynxein- gangsoedeme	Grad 0	1	3	5	9
	Grad 1	0	2	1	3
	Grad 2	0	3	6	9
	Grad 3	0	1	5	6
	Gesamt	1	9	17	27
Aryregion- ödeme	Grad 0	1	1	2	4
	Grad 1	0	2	1	3
	Grad 2	0	4	9	13
	Grad 3	0	2	5	7
	Gesamt	1	9	17	27

3.2.2 Stimmlippenödeme und Tumorart

Die Betrachtung der Stimmlippenödeme getrennt nach Tumorart erfolgte, um einen Zusammenhang mit der Tumorlokalisierung zu untersuchen. Stimmlippenödeme gab es in beiden Gruppen nur vom Grad 3 oder vom Grad 0 (keine vorhanden). Bei den pt Larynxtumoren hatten 9 (33,3%) Patienten kein Ödem, 1 (3,7%) Patient ein Ödem Grad 3. Ödeme vom Grad 3 lagen bei den pt HP-Tumoren ebenfalls nur in 1 (3,7%) Fall vor. 11 (40,7%) Patienten hatten in dieser Gruppe kein Ödem (Tabelle 3.8). Dieser Zusammenhang war im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant (U: 59, Z: -0,132, p: 0,895, Tabelle 3.11a-c).

Ödeme und Narben bei 4 (14,8%) der pt Larynxtumore ließen keine Einsicht auf die Stimmlippen zu. Bei den pt HP-Tumoren war dies bei 1 (3,7%) Patienten der Fall.

Die beiden Patienten mit Grad 3 Ödemen wurden prätherapeutisch mit einem Tumor unterschiedlicher Lokalisationen diagnostiziert (Recessus piriformis Karzinom und supraglottisches Larynxkarzinom). Beide Patienten wurden als T4-Tumor klassifiziert und waren immer noch Raucher. Sie hatten auch in den anderen Larynxebenen hochgradige Ödeme. In der Anamnese gaben sie Schmerzen nach längerem Sprechen an. Beiden war das Sprechen anstrengend, die Stimmen wurden mit zunehmender Sprechdauer leiser. In der Stimmanalyse hatten beide Patienten sehr raue und sehr heisere Stimmen.

		pt Tumorart		Gesamt
		Larynx-Ca	HP-Ca	
Stimmlippenödeme	Grad 0	9	11	20
	Grad 3	1	1	2
	nicht beurteilb.	4	1	5
Gesamt		14	14	27

3.2.3 Hypopharynxödeme und Tumorart

Das Verteilungsmuster der Hypopharynxödeme auf pt Larynx- und HP-Tumoren war unauffällig. In dieser Kategorie hatten 9 (33,3%) pt Larynxtumore und 7

3 ERGEBNISSE

(25,9%) pt HP-Tumore keinen ödematösen Hypopharynx. Jeweils 2 (7,4%) Patienten hatten ein Hypopharynxödem Grad 1 und Grad 3. 1 (3,7%) pt Larynxtumor und 2 (7,4%) pt HP-Tumore hatten ein Grad 2 Ödem (Tabelle 3.9). Dieser Sachverhalt war im Mann-Whitney-U-Test mit $p: 0,603$ nicht signifikant (U: 60, Z: -0,520; Tabelle 3.11a-c).

Tabelle 3.9: Tumorart und Hypopharynxödeme

		pt Tumorart		Gesamt
		Larynx-Ca	HP-Ca	
HP- Ödeme	Grad 0	9	7	16
	Grad 1	2	2	4
	Grad 2	1	2	3
	Grad 3	2	2	4
Gesamt		14	13	27

3.2.4 Stimmlippennarben und Tumorart

Narben auf den Stimmlippen waren bei keinem Patienten zu sehen. Allerdings waren 5 (18,5%) Stimmlippen nicht einsehbar. Bei den pt Larynxtumoren waren 10 (37,0%), bei den pt HP-Tumoren 12 (44,4%) Stimmlippen narbenfrei. Hieraus ergab sich im Mann-Whitney-U-Test keine Signifikanz (U: 60; Z: 0,0; $p: 1,0$; Tabelle 3.11a-c).

3.2.5 Hypopharynxnarben und Tumorart

Die Hypopharyngen ließen sich bei allen Untersuchten gut einsehen. Narbenfrei waren 11 (40,7%) Hypopharyngen der pt Larynxtumore und 4 (14,8%) der pt HP-Tumore. Zum Grad 1, 2 und 3 wurde jeweils 1 (3,7%) Patient mit pt Larynxtumor zugeordnet. Eine Grad 1 Vernarbung war bei 5 (18,5%), eine Grad 2 Vernarbung bei 3 (11,1%) und Grad 3 Vernarbung bei 1 (3,7%) Patienten mit pt HP-Tumor zu sehen (Tabelle 3.10).

Daraus ergab sich mittels Mann-Whitney-U-Test eine Signifikanz von $p: 0,034$ (U: 51,5; Z: -2,123; Tabelle 3.11a-c). Pt Hypopharynxtumore hatten in der Folge ihrer Therapie schwerere Hypopharynxnarben als pt Larynxtumore.

3 ERGEBNISSE

Tabelle 3.10: Tumorart und Hypopharynxnarben

		pt Tumorart		Gesamt
		Larynx-Ca	HP-Ca	
HP-Narben	Grad 0	11	4	15
	Grad 1	1	5	6
	Grad 2	1	3	4
	Grad 3	1	1	2
Gesamt		14	13	27

Tabelle 3.11a: Deskriptive Statistik (HP/Stimm lippen Narben/Ödeme)

	N	Mittelwert	Standardab- weichung	Minimum	Maximum
Ödeme Stimmlippe	22	,27	,883	0	3
Narben Stimmlippe	22	,00	,000	0	0
HP-Ödeme	27	,81	1,145	0	3
HP-Narben	27	,74	,984	0	3

Tabelle 3.11b: Ränge für Mann-Whitney-U-Test

	pt Tumorart	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Ödeme Stimm lippe	Larynx-Ca	10	11,60	116,00
	HP-Ca	12	11,42	137,00
	Gesamt	22		
Narben Stimm lippe	Larynx-Ca	10	11,50	115,00
	HP-Ca	12	11,50	138,00
	Gesamt	22		
HP-Ödeme	Larynx-Ca	14	13,32	186,50
	HP-Ca	13	14,73	191,50
	Gesamt	27		
HP-Narben	Larynx-Ca	14	11,18	156,50
	HP-Ca	13	17,04	221,50
	Gesamt	27		

Tabelle 3.11c: Mann-Whitney-U-Test (HP/Stimm lippen Narben/Ödeme)

	Ödeme Stimm lippen	Narben Stimm lippe	HP-Ödeme	HP-Narben
Mann-Whitney-U	59,000	60,000	81,500	51,500
Z	-,132	,000	-,520	-,123
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,895	1,000	,603	,034

3.2.6 Schlucktest und Tumorart

Der Schlucktest wurde mit zwei verschiedenen Medien durchgeführt. Zur statistischen Aufarbeitung zeigte sich die Einteilung der Patienten in verschiedene Kategorien als sinnvoll. Hierbei wurde die Beurteilung nach Retention, Penetration und Aspiration als eine in sich steigende Skala betrachtet. In die Kategorie 0 wurden alle Patienten sortiert, die beim Schlucken nicht beeinträchtigt waren. Für die Kategorie 1 waren nur die Patienten mit Retention klassifiziert. In der Kategorie 2 sammelten sich alle Patienten mit reiner Penetration und Patienten mit Penetration und Retention. In die letzte Kategorie 3 kamen die Patienten, die aspirierten oder aspirierten, penetrierten und/oder reinierten. Bei einem Patienten konnte dieser Test aufgrund des Unvermögens zu schlucken nicht durchgeführt werden.

Beim **Schlucktest mit Brei** kamen unter diesen Voraussetzungen 7 (26,6%; n=26) pt Larynxtumore und 5 (19,2%) pt Hypopharynxtumore in die Kategorie 0 (keine Beeinträchtigung). Für die Kategorie 1 (reine Retention) wurden bei den pt Larynxtumoren 2 (7,7%) und bei den pt HP-Tumoren 6 (23,0%) Patienten

Tabelle 3.12: Tumorart und Schlucktest n=26

Kategorie	Brei:			Flüssigkeit:		
	pt Tumorart		Gesamt	pt Tumorart		Gesamt
	Larynx-Ca	HP-Ca		Larynx-Ca	HP-Ca	
0	7	5	12	8	8	16
1	2	6	8	0	3	3
2	2	1	3	1	1	2
3	2	1	3	4	1	5
Gesamt	13	13	26	13	13	26

klassifiziert. In der Kategorie 2 (Penetration mit eventuell vorhandener Retention) waren 2 (7,7%) pt Larynx- und 1 (3,8%) pt HP-Tumor. In der Kategorie 3 (Aspiration mit eventuell bestehender Retention/Penetration) fanden sich 2 (7,7%) pt Larynx- und 1 (3,8%) pt HP-Tumor (Tabelle 3.12). Im Mann-Whitney-U-Test ergab sich keine Signifikanz (U: 81,5; Z: -0,165; p: 0,869).

Dieselbe Klassifizierung galt auch für den **Schlucktest mit Flüssigkeit**. Einen unauffälligen Schlucktest mit Flüssigkeit hatten jeweils 8 (30,8%) Patienten mit beiden pt Tumorarten. In der Kategorie 1 waren 0 pt Larynxtumorpatienten und

3 (11,5%) pt HP-Tumore. 1 (3,8%) pt Larynx- und 1 (3,8%) pt HP-Tumor waren in der Kategorie 2. In der letzten Kategorie fanden sich 4 (15,4%) pt Larynxtumore und 1 (3,8%) pt HP-Tumor (Tabelle 3.12). Dieser Zusammenhang war ebenfalls nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test: U: 75,5; Z:-0,530; p: 0,596).

3.2.7 Stimmlippenbeweglichkeit und Tumorart

Unter den absoluten Stimmlippenstillständen einer Stimmlippe waren 3 (11,1%) pt Larynxkarzinome. Diese trat bei den pt HP-Tumoren nur einmal (3,7%) auf. Eine eingeschränkte Beweglichkeit einer Stimmlippe war nur bei den pt HP-Karzinomen diagnostizierbar (2 Patienten, 7,4%). Der Abstand zwischen Therapieende und Untersuchungszeitpunkt der pt Larynxkarzinome betrug 4, 8, 24 Monate (absoluter Stillstand einer Stimmlippe) und 40 Monate (einseitiger absoluter Stillstand), beziehungsweise 18 und 28 Monate (einseitiger eingeschränkter Stillstand) bei den pt HP-Karzinomen. Alle Patienten mit beeinträchtigter Stimmlippenbeweglichkeit litten prätherapeutisch an einem T4 Tumor.

3.2.8 Raue, heisere Stimme und Tumorart

Die Rauheit und Heiserkeit der Stimmen wurde wegen ihrer Relevanz im täglichen Leben untersucht. Bei den pt Larynxtumoren hatten 3, bei den pt HP-Tumoren 5 (18,5%) Patienten, keine **raue Stimme**. Als Grad 1 wurden 2 (7,4%) pt Larynxtumore klassifiziert, nur halb soviel wie bei den pt HP-Tumoren (4 Patienten; 14,8%). Eine raue Stimme von Grad 2 lag bei 5 (18,5%) pt Larynxtumoren und bei 3 (11,1%) pt HP-Tumoren vor. Schwerste raue Stimmen waren von 4 (14,8%) Patienten mit pt Larynxkarzinomen und 2 (7,4%) Patienten mit pt HP-Karzinomen zu hören. Dieser Zusammenhang war mit p: 0,097 im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant (U: 58; Z: -1,659; Tabelle 3.13a-b).

In der Klassifikation von **heiseren Stimmen** fanden sich 9 (33,3%) pt Larynx- und 7 (25,9%) pt HP-Tumore ohne eine heisere Stimme. Mit einer leicht heiseren Stimme sprachen 3 (11,1%) Untersuchte mit pt Larynxkarzinomen und 2 (7,4%) mit pt HP-Karzinomen. Im Grad 2 drehte sich dieses Verhältnis um. Mit

3 ERGEBNISSE

einer hochgradig heiseren Stimme sprach nur 1 (3,7%) Patient mit pt HP-Tumor.

Mit dem Mann-Whitney-U-Test untersucht ergab sich hier keine Signifikanz (U: 76,5; Z: -0,797; p: 0,426; Tabelle 3.14a-b). Bei der Aufspaltung der heiseren Stimmen nach pt Tumorstadium sammelten sich bis auf einen Patienten alle heiseren Stimmen bei den pt T4 Tumoren. Dieser Zusammenhang war im Kruskal-Wallis-H-Test mit p: 0,040 signifikant (Tabelle 3.15a-b).

Tabelle 3.13a: Tumorart und raue Stimme

		pt Tumorart		Gesamt
		Larynx-Ca	HP-Ca	
raue Stimme	Grad			
	0	3	5	8
	1	2	4	6
	2	5	3	8
	3	4	1	5
	Gesamt	14	13	27

Tabelle 3.13b: Mann-Whitney-U-Test

	raue Stimme
Mann-Whitney-U	58,000
Z	-1,659
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,097
Punkt-Wahrscheinlichkeit	,020

Tabelle 3.14a: Tumorart und heisere Stimme

		pt Tumorart		Gesamt
		Larynx-Ca	HP-Ca	
heisere Stimme	Grad			
	0	9	7	16
	1	3	2	5
	2	2	3	5
	3	0	1	1
	Gesamt	14	13	27

Tabelle 3.14b: Mann-Whitney-U-Test

	heisere Stimme
Mann-Whitney-U	76,500
Z	-,797
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,426
Punkt-Wahrscheinlichkeit	,057

Tabelle 3.15a: Stadium und heisere Stimme

		pt Stadium			Gesamt
		T2	T3	T4	
heisere Stimme	Grad				
	0	1	8	7	16
	1	0	1	4	5
	2	0	0	5	5
	3	0	0	1	1
	Gesamt	1	9	17	27

Tabelle 3.15b: Kruskal-Wallis-H-Test

	heisere Stimme
Chi-Quadrat	6,423
df	2
Asymptotische Signifikanz	,040

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 7 (26%) Frauen und 20 (74%) Männern zusammen. Das sind prozentual gesehen fast doppelt so viele Frauen wie im Jahr 2002 neu erkrankten (14%, RKI 2007). Das Durchschnittsalter stimmt mit 59 Jahren dem der in Bayern im Jahr 2003 neu erkrankten Patienten überein (58,6 Jahre; Bayerisches Krebsregister 2007).

Von 81 angeschriebenen Patienten nahmen 27 (49,1% Rücklaufquote) an der Studie teil. Dies entspricht damit vergleichbaren retrospektiven Studien mit Fallzahlen von 14 bis 42 Patienten (Eksteen et al. 2003, Hanna et al. 2004, Guadagnolo et al. 2005, Dworkin et al. 2006, Caminero et al. 2006).

11 Personen bekundeten kein Interesse. Gründe hierfür waren die langen Anfahrtswege, die Angst vor erneuten Diagnosen durch diese Studie und die Ablehnung der Untersuchung mit dem Videolaryngoskop. Die Videolaryngoskopie wird von vielen Patienten als extrem unangenehm und belastend empfunden. Von der Deutschen Post kamen 17 Briefe als nicht zustellbar zurück. Zwischenzeitlich mussten sich 10 Patienten aufgrund von Rezidiven einer Laryngektomie unterziehen. Somit fielen sie aus dem Patientenpool für diese Studie. Verstorben waren 16 Menschen, wobei die Angaben aufgrund von unterschiedlichen Informationen von Hausarzt und Angehörigen nicht eindeutig zu erheben waren. Dem zugrunde lag vermutlich ein innerlicher Abschluss der Patienten und der Angehörigen mit der Krankheitsgeschichte und die Angst vor einem erneuten Gang in die Universitätsklinik Würzburg.

Die 27 Patienten aus der vorliegenden Studie zeigten daher ein selektiertes Bild des mit der Radiochemotherapie behandelten Patientenpools. Es war zu vermuten, dass sie den erfolgreicher therapierten Teil der Patienten darstellten. Es ergab sich eine, aufgrund der schwer einschätzbaren Gründe für die Nichtteilnahme an der Studie, hohe Grauzone. Der Anteil von insgesamt 26 Patienten, die verstorben waren oder sich einer Laryngektomie unterziehen mussten, war ebenso groß wie die Teilnehmerzahl der vorliegenden Studie. Dem gegenüber standen 28 Patienten, die kein Interesse bekundeten oder deren Briefe nicht

zustellbar waren und zu denen auch telefonisch kein Kontakt aufgenommen werden konnte. Da diese Faktoren unterschiedlicher Genese waren, wurden sie nicht in die Statistik einbezogen.

Die Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, zeigten sich interessiert und bemühten sich ihren Beitrag so gut wie möglich zu leisten.

4.2 Methodische Probleme

Methodische Probleme gab es beim Darstellen der Laryngen und Hypopharynxen. Bei 6 Patienten war der Hypopharynx stark ödematös, beziehungsweise der Würgerreflex so stark ausgeprägt, dass die Endoskopie transnasal ohne Vergößerung durchgeführt werden musste. Dadurch ergab sich eine technisch begründete Qualitätsverschlechterung.

Die Stimmuntersuchung wurde mit Hilfe der RBH-Skala vorgenommen. Eine Stimmaufnahme vor der Erkrankung und/oder vor der Behandlung würde eine eventuelle Stimmveränderung besser dokumentieren. Eine scharfe Grenze zwischen normalem und pathologischem Reinheitsgrad ließ sich schwer ziehen, weil es nicht gelang „normalen“ Stimmklang zu definieren. Ein begrenzter Störanteil im Sprachsignal wurde als normal akzeptiert. Bei manchen Stimmen war eine Differenzierung zwischen „rauer“ Stimme oder „normaler“ Stimme schwierig, denn dieses können auch Charakteristika für eine markante aber gesunde Stimme sein. Die Beurteilung der Stimmen stellte also eine Momentaufnahme unabhängig von der früher vorherrschenden Stimmqualität der Patienten dar.

4.3 Diskussion der Fehlermöglichkeiten

Um die Fehlerquote möglichst gering zu halten, wurden die Video- und Tonaufnahmen von immer der gleichen Person beurteilt. Der hierbei entstehende Fehler war immer der gleiche. Jedoch muss darauf hingewiesen werden, dass es zum fortgeschrittenen Studienzeitpunkt zu einer Erwartungshaltung gegenüber der Stimmveränderung im Zusammenhang mit der prätherapeutischen (pt) Tumorlokalisation gekommen sein kann. Die Stimmaufnahmen wurden unab-

hängig von den Patientendaten und den Videoergebnissen untersucht, um den Rosenthal-Effekt gering zu halten. Der Rosenthaleffekt ist ein systematischer Fehler in einer Untersuchung. Er besteht darin, dass die Vorerwartung des Versuchsleiters über das voraussichtliche Ergebnis seiner Untersuchung diese Ergebnisse herbeiführen kann (Lang, Faller 1998). Der Reihenfolge-Effekt wurde durch eine immer wieder geänderte Folge der Betrachtung umgangen.

4.4 Diskussion der Ergebnisse

4.4.1 Organerhalt

Die vorliegende Untersuchung zeigte, dass die neoadjuvante Chemotherapie mit Radiatio bei fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen im hohen Grad zu einer anatomischen und funktionellen Organerhaltung führt. Die Ergebnisse von Dietz et al. (2002) zeigen einen funktionellen Erhalt von 71%, die Studie von Kish et al. (1984) kommt auf 70% und De Andres et al. (1995) auf 57% funktionellen Larynxerhalt nach der Drei-Jahres-Kontrolle. Pfreundner et al. (2003) berichten über einen funktionellen Organerhalt von 84% in der Zwei-Jahres-Kontrolle. Die Studie von Guadagnolo et al. (2005) legt einen funktionellen Organerhalt von 48% und einen anatomischen Organerhalt von 79% in der Vier-Jahres-Kontrolle dar. Majem et al. (2006) schildern einen funktionellen Organerhalt von 76% bei Patienten, die mit einer Induktionschemotherapie behandelt worden sind.

Die vorliegende Studie kam auf einen funktionellen Organerhalt von 77,8% (21) und anatomischen Larynxerhalt von 66,7% (18) und reiht sich somit in die bisherigen Ergebnisse ein. Dies unterstützt die bisherige Studienlage der gut verträglichen Therapien mit Paclitaxel wie schon Dietz et al. 2002, Forastiere et al. 2002, Adelstein et al. 2003 und Pfreundner et al. 2003 feststellten. Mit 77,8% funktionellem Organerhalt lagen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im oberen Bereich der bisher veröffentlichten Studien. Durch die beschriebene Selektion auf den Teil der erfolgreicher Therapierten, waren diese Beobachtungen zu erklären.

Der Larynxerhalt war bei 33,3% (9) in der vorliegenden Studie nicht gegeben und setzte sich aus 18,5% (5) pt Larynxtumoren und 14,8% (4) pt Hypopha-

4 DISKUSSION

rynxtumoren zusammen. Der anatomische Hypopharynxerhalt betrug 88,9% (24). Wiederum bestand der größere Anteil von nicht regelrechten Hypopharynxen mit 7,7% (2) aus pt Larynxtumoren. Nur 3,7% (1) der pt Hypopharynxtumore waren in dieser Gruppe zu finden. Aufgrund der geringen Fallzahl der vorliegenden Studie ließ sich über diese Werte statistisch keine Aussage machen. Bei diesen 3 Patienten lag pt ein T3 beziehungsweise ein T4 supraglottisches Larynxkarzinom und ein T4 Recessus piriformis (HP-) Karzinom - zwei unmittelbar benachbarte Strukturen - vor. In der Laryngoskopie fielen anatomisch veränderte Hypopharynxen auf. Hier ist ein Vergleich mit früheren Video- und CT-Aufnahmen aus dem Tumorstaging sinnvoll. In der Literatur sind bisher keine anatomischen Vergleiche der pt Tumorarten in Bezug auf den funktionellen Organerhalt gemacht worden. Durch eine Metaanalyse der bisherigen Studien würde ein genaueres Bild über den Organerhalt bei verschiedenen Tumorlokalisationen entstehen. Haben fortgeschrittene Tumore egal welcher Lokalisation ein höheres Risiko für eine Hypopharynxstörung? Was spielt dabei mehr eine Rolle, die Tumorgöße oder die Lokalisation in Bezug auf den Hypopharynx?

Die Nachuntersuchung der Patienten ist zu unterschiedlichen Zeiten nach Beendigung der Radiochemotherapie durchgeführt worden. Die früheste Behandlung endete im Januar 1998, die letzte im September 2003. Dadurch waren die Patienten in unterschiedlichen Stadien der Genesung. Die dabei auftretenden Ödeme, Narben und sonstigen anatomischen Veränderungen ließen sich nach Meinung des Verfassers auf die Nebenwirkungen und Folgen der Strahlentherapie zurückführen. Majem et al. (2006) fanden auch Jahre nach der Behandlung mit einer Induktionschemotherapie chronische Schäden im Larynx. Larynxeingang-, Aryregion- und Hypopharynxödeme sind eine Ursache für die von den Patienten berichteten Schluckstörungen beim Essen von zum Beispiel Brot oder Fleisch. Paoloski et al. (2000) berichten über eine signifikant schlechtere Schluckfunktion bei pt größeren Tumoren als bei kleineren. Dabei zeigen anatomische Veränderungen im Larynx posttherapeutisch eine geringere Schluckproblematik als Veränderungen im Hypopharynx auf. Die Ödeme und Narben der Patienten der vorliegenden Arbeit am Larynxeingang und im

Hypopharynx passen sich somit gut in die von Paoloski et al. und Majem et al. beobachteten Störungen ein.

4.4.2 Ödeme im Larynx und Hypopharynx

Bei 18,5% (5) der Patienten waren die Stimmlippen durch Ödeme und/oder Narben in höheren Ebenen nicht einsehbar. Wenn Ödeme und Narben in oberen Etagen des Larynx vorlagen, ist anzunehmen, dass auch die Stimmlippen betroffen waren. Diese Aussage ist rein spekulativ und wird nicht auf alle Befunde zutreffen, so dass diese 5 Patienten als nicht beurteilbar in die Statistik eingingen.

Die Verteilung der Ödeme innerhalb des Larynx zeigte eine Ödemarmut der Stimmlippen. Beim Blick auf die Ausprägung der Ödeme fielen in den Regionen Taschenfalten, Larynxeingang und Aryregion hohe Werte beim mittleren Grad 2 auf. Hier ist ein Effekt der zentralen Tendenz durch den Untersucher zu vermuten. Um diesen zu umgehen, sind objektive Skalen wie zum Beispiel die Größe der anatomischen Struktur sinnvoll. Hinzu kam eine ungleiche Verteilung der pt Tumorstadien. In dieser Studie waren fast doppelt so viele pt T4 Tumore vertreten wie pt T3 Tumore. In der gesamten Gruppe war nur ein pt T2 Tumor. Dadurch wurde der Sachverhalt in Richtung der Tumore der Größe T4 verzerrt. Eine Tendenz, dass pt größere Tumore auch häufigere und schwerere Ödeme haben, war deshalb nicht zu beurteilen. Es könnte sich trotz der Fehlerquellen ein signifikanter Unterschied hinter diesen Zahlen verbergen. Um das Alpha-Niveau nicht zu schwächen, wurde aufgrund dieser Tatsachen auf eine statistische Auswertung verzichtet.

Stimmlippenödeme

74,1% (20) der Patienten hatten ödemfreie Stimmlippen. Grad 1 und 2 waren in dieser Kategorie nicht vertreten. Die einzigen Ödeme waren als hoch-gradige Ödeme bei Patienten mit einem pt Recessus piriformis (HP-) Karzinom und mit einem pt supraglottischen (Larynx-) Karzinom zu finden. Der Zusammenhang zwischen Stimmlippenödemen und pt Tumorart war mit $p: 0,895$ nicht signifikant. Nach Meinung des Verfassers sind in beiden Fällen starke Parallelen in der Anamnese zu sehen. Die Kombination, dass beide Patienten, im Gegensatz

4 DISKUSSION

zum restlichen Patientenkollektiv, immer noch Raucher waren, beiden das Sprechen sehr anstrengend war (nach längerem Sprechen traten Schmerzen auf) und in beiden Fällen eine hoch-gradig heisere beziehungsweise rauhe Stimme vorlag, weist auf einen möglichen Zusammenhang mit den Stimmlippenödemen hin. Beide Untersuchte hatten auch in den höheren Etagen des Larynx Grad 3 Ödeme. 4 von den 5 Patienten, bei denen die Stimmlippen nicht einsehbar waren, hatten ebenfalls hoch-gradig raue Stimmen bei einer Primärdiagnose Larynxkarzinom. Es war zu vermuten, dass bei diesen Patienten ebenfalls hoch-gradig ödematöse Stimmlippen, welche die Dysphonie verursachten, vorlagen. Hier ergäbe eine erneute Untersuchung mit einem genaueren Blick auf die Ausprägung von Stimmlippenödemen im Zusammenhang mit der pt Tumorlokalisierung tiefere Erkenntnisse. Durch diesen Parameter ließen sich Anhaltspunkte über die Stimmentwicklung bei den verschiedenen Tumorlokalisationen finden.

In einer Studie von LoTempio et al. (2005) haben Patienten mit Larynxkarzinomen nach einer Radiochemotherapie im Gegensatz zu Patienten nach einer LE zwar signifikant geringere Verständigungsprobleme, dafür aber signifikant schwerwiegendere Beeinträchtigungen beim Kauen und beim Schlucken. Als Ursachen werden die Chemotherapie und die Bestrahlung des Kopf-Hals-Bereichs genannt (Fung et al. 2001, Hanna et al. 2004, Majem et al. 2006). Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Ödeme im Larynx hatten sowohl auf die Schluckfunktion als auch auf die Stimme Einfluss und lassen sich somit als Folge der Therapie und als Auslöser der Funktionsstörungen beschreiben.

Nach Steven et al. (2003) spielt die Stimme im Hinblick auf die Identifizierung mit der eigenen Person für den Menschen eine besonders zu schützende Rolle. Eine Veränderung der Stimme zieht immer einen neuen Identifizierungsprozess nach sich. Deshalb ist eine rechtzeitige Auseinandersetzung mit den möglichen Folgen einer tumorösen Erkrankung des stimbildenden Organs und deren Therapie eine wichtige Voraussetzung für die Bewältigung der Krankheit nach erfolgter Therapie. De Maddalena (2002) legt den Nutzen einer frühen psychologisch betreuten Stimmschulung für laryngektomierte Patienten dar. Er betont den großen Einfluss der postoperativen Stimmrehabilitation auf die Psyche und

4 DISKUSSION

folglich auch auf die soziale Wiedereingliederung des Patienten. Ähnliche Verhaltensmuster weisen organerhaltend therapierte Patienten auf. Also spielen die genauen Kenntnisse der vorliegenden Arbeit über die Entwicklung von Ödemen und damit auch von Stimmveränderungen eine Rolle im Gespräch mit den Patienten.

Hypopharynxödeme

Mit 16 Patienten hatten knapp 60% einen ödemfreien Hypopharynx. Auf die Schweregrade verteilten sich die restlichen 40% zu etwa gleichen Teilen. In der Unterscheidung der Hypopharynxödeme nach Tumorart ergab sich ein ähnliches Bild. Eine Korrelation ließ sich mit $p: 0,603$ nicht herstellen. Pt Hypopharynxtumore haben keine signifikant stärkeren Hypopharynxödeme als pt Larynxtumore. Denkbar ist eine chronische Reizung der Hypopharynxschleimhaut durch Schluckstörungen. Die Larynxtumore könnten aufgrund von Larynxeingangsödemen und Aryregionödemen durch einen dadurch provozierten insuffizienten Schluckmechanismus in diese Gruppe gelangen. Bei erst kürzlich beendeter Therapie werden die Ödeme als Nebenwirkung der Strahlentherapie erklärt.

4.4.3 Narben im Larynx und Hypopharynx

Larynxnarben

Narben auf den Stimmlippen traten nicht auf. Wie schon bei den Ödemen ließen sich die Stimmlippen bei 5 Personen nicht einsehen. Die Anzahl der narbenfreien Stimmlippen verteilte sich homogen auf beide Tumorgruppen. Pt Larynxkarzinome haben nicht signifikant häufiger Narben im Larynx als pt Hypopharynxkarzinome. Narben waren häufiger in weiter cranial liegenden Etagen des Larynx lokalisiert. Es waren etwa 70% aus jeder Tumorgruppe narbenfrei. Das mehrreihige Flimmerepithel des Larynx ist hoch regenerationsfähig. Der Grund für die Narbenfreiheit ist wohl hierin zu suchen.

Hypopharynxnarben

Narben traten im Hypopharynx mit 45% fast ebenso häufig auf wie Narbenfreiheit. 79% der pt Larynxkarzinome hatten keine Narben im Hypopharynx. Pt

4 DISKUSSION

Hypopharynxkarzinome haben signifikant schwerere Narben im Hypopharynx als pt Larynxtumore (p: 0,034). Auch das nichtverhornende Plattenepithel des Hypopharynx ist hoch regenerationsfähig. Möglicherweise ist für die Entstehung der Narben die erhöhte Beanspruchung des, durch den Tumor und die Bestrahlung geschädigten, Epithels durch den Schluckvorgang verantwortlich. Sie ist im Gegensatz zur Larynxschleimhaut erhöhten Scherkräften ausgesetzt.

In der Zusammenschau der anatomischen Ergebnisse sah man gut regenerierte Laryngen und Hypopharyngen. Die Tumore bildeten sich sehr gut zurück, wie Ensley et al. schon 1984 beobachtete. Nach einer Studie von Guadagnolo et al. (2005) bedeutet die Diagnose eines fortgeschrittenen Larynxkarzinoms nicht notwendigerweise auch eine schlechtere Prognose. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit von Patienten mit fortgeschrittenen Larynx- und HP-Karzinomen demonstrieren ein gutes Therapieergebnis. Die beobachteten Ödeme und Narben stellen zwar eine anatomische Veränderung dar, eine ausreichende Funktionalität bleibt dabei aber erhalten. Die Therapie erbringt zur LE vergleichbare onkologische Ergebnisse (Lefebvre et al. 1996). Die American Society of Clinical Oncology sieht in einer 2006 veröffentlichten Richtlinie die organerhaltende Therapie bei fortgeschrittenen Larynxkarzinomen als eine gleichwertige Therapiealternative zur LE an. Sie betonen, dass beide Therapieoptionen ähnliche Überlebensraten haben und mit jedem Patienten im einzelnen über die Vor- und Nachteile beider Therapien diskutiert werden muss. Die in der vorliegen Arbeit gewonnen Ergebnisse spielen dabei eine entscheidende Rolle. Die einzelnen Detailinformationen machen eine ausführliche Darstellung des Potentials der Induktionschemotherapie als eine Therapieoption möglich.

4.4.4 Schlucktest

Der Schlucktest mit angefärbtem Brei und angefärbtem Wasser gab Auskunft über Passageverzögerungen und -hindernisse während des Schluckaktes. Erkenntnisse in diesem Bereich sind hilfreich, um Komplikationen wie Pneumonien durch Aspiration, aber auch Komplikationen nach Retention und Penetration zu verhindern.

4 DISKUSSION

Posttherapeutisch haben Speisen durch funktionelle und organische Veränderungen eine längere Passagezeit, sie verbleiben teilweise an derselben Stelle bis ein suffizienter Schluckakt vollzogen werden kann. Feste Speisen können nach der Zerstörung der Speicheldrüsen unter der Radiochemotherapie (Hanna et al. 2004) nicht mehr ausreichend eingespeichelt werden und erschweren das Schlucken. Aus dem Kontakt der Speise mit der Schleimhaut und den dadurch erhöhten Scherkräften resultiert eine chronische Reizung der Schleimhaut.

Die hier vorliegenden Daten geben durch die endoskopische Videolaryngoskopie eine detaillierte Beobachtung der Schluckphysiologie ehemaliger Tumorpatienten nach Therapieende wieder. Nach Angaben der Patienten der vorliegenden Studie ist die Kontrolle einer Flüssigkeit beim Schlucken schwieriger als die eines festen Nahrungsmittels. Feste Nahrungsmittel blieben bei erfolglosem Schlucken in etwa an der Stelle liegen, zu der sie gekommen waren. Von dort aus ließen sie sich in einem zweiten Schluckakt, wie auch von vielen Patienten im Alltag praktiziert, weiter transportieren. Eine Flüssigkeit hat diese Fähigkeit aufgrund ihrer physikalischen Konsistenz nicht. Bei zwei Patienten trat die Aspiration erst beim Schlucktest mit dem flüssigen Medium auf. Die drei Patienten, die schon beim Schlucken der breiigen Komponente aspirierten, taten dies erwartungsgemäß im gleichen Grad auch mit der Flüssigkeit. Eine ausreichende orale Nahrungsaufnahme war bei allen Teilnehmern gewährleistet. Dies berichtet auch schon Sessions et al. (2005); 90.7% der untersuchten Patienten hatten im täglichen Leben eine zufriedenstellende orale Nahrungsaufnahme.

Um die Ergebnisse des Schlucktestes statistisch nach der Tumorlokalisierung auswerten zu können, wurden Retention, Penetration und Aspiration als zeitlich aufeinander folgende und sich bedingende Ereignisse angesehen. Dadurch tauchte jeder Patient nur einmal in einer Gruppe auf und ein Mann-Whitney-U-Test wurde möglich.

Es konnte in Bezug auf die pt Tumorlokalisierung weder mit einem breiigen noch mit einem flüssigen Medium eine signifikant schlechtere Schluckfunktion für eine der beiden Gruppen festgestellt werden. Während beim Flüssigkeitsschlucktest aus beiden Gruppen jeweils 61% keine Beeinträchtigung hatten, fiel

4 DISKUSSION

bei den pt Larynxtumoren mit 30% eine Häufung bei der Aspiration von Flüssigkeit auf. Im Gegensatz dazu war bei den pt Hypopharynxkarzinomen mit 23% die reine Retention die häufigste Schluckstörung mit Flüssigkeit. Mit einer breiigen Komponente hatten 46% der pt Hypopharynxtumoren und 15% der pt Larynxkarzinome eine Retention.

Der Schwerpunkt bei den pt Hypopharynxtumoren scheint auf den niedergradigen Schluckstörungen zu liegen. Eine statistische Korrelation konnte nicht nachgewiesen werden. Die auffällige Verteilung der Larynxkarzinome auf die schwerwiegenderen und der Hypopharynxkarzinome auf die leichteren Schluckstörungen muss in einer Studie mit einer höheren Fallzahl untersucht werden. Den Problemen der pt Hypopharynxtumore mit der Retention könnte ein, durch die verminderte Speichelproduktion erschwerter Schluckakt zu Grunde liegen. Da die pt Larynxtumore schwerwiegendere Schluckprobleme hatten, ist eine Kombination aus funktioneller und organischer Fehlfunktion denkbar. Dies kann durch den Tumor direkt, durch die Radiatio oder durch die Chemotherapie bedingt sein.

Meleca et al. (2003) konnten in einer retrospektiven Studie eine ausreichende funktionelle aber dennoch abnorme Schluckphysiologie bei organerhaltend therapierten Patienten aufzeigen. Dabei treten schwankende Funktionsstörungen auf. Nach Pauloski et al. (2000) haben die Patienten eine verlängerte Transitzeit beim Schluckakt. Sie berichten über einen signifikanten Zusammenhang von Schluckstörungen mit Hypopharynxtumoren. Larynxtumore weisen dabei eine bessere Schluckfunktion auf, was den Ergebnissen der vorliegenden Studie widerspricht. Pauloski et al. unterscheiden nicht nach den oben genannten Kriterien des flüssigen und festen Schlucktest. Eine Unterscheidung zwischen festem und flüssigem Medium ist nach Meinung des Verfassers sehr wichtig. Die berichtete eingeschränkte Schluckfunktion ließ sich nur durch diesen differenzierten Test detektieren. Deshalb sollten in nachfolgenden Studien die Schluckfunktion mit diesen beiden Komponenten untersucht werden.

Auch andere Autoren berichten über insuffiziente Schluckvorgänge ohne genauer auf die Art der Schluckstörung einzugehen (Pauloski et al. 2000, Meleca et al. 2003, LoTempio et al. 2005). Die Patienten von LoTempio et al.,

4 DISKUSSION

die mit fortgeschrittenen Larynxkarzinomen durch eine Radiochemotherapie behandelt wurden, haben signifikant schwerwiegendere Schluckprobleme mit mehr Schmerzen und Behinderungen beim Kauen, als Patienten nach einer LE. Fung et al. (2005) beschreiben die Schluckfunktion nach Radiochemotherapie als gut. In der 2006 von Dworkin et al. veröffentlichten Studie wird der Schluckvorgang wie in der vorliegenden Studie mit einem Endoskop detailliert untersucht und klassifiziert. Eingeschlossen waren fortgeschrittene Larynxkarzinome. Sie berichten, dass die Patienten mit pt Larynxkarzinomen posttherapeutisch alle zufriedenstellend schlucken können, jedoch jeder einzelne an einer anderen Stelle des Schluckaktes Probleme hat. Ähnlich wie bei Dworkin et al. ließen sich bei den Patienten der vorliegenden Arbeit die Störungen auf verschiedenen Ebenen detektieren. Allerdings tritt bei Dworkin et al. die Aspiration als Maximalform der Schluckstörung im gesamten Patientenkollektiv selten auf. Nguyen et al. (2006) beschreiben die Aspiration nach organerhaltender Therapie als eine bisher zu schlecht untersuchte Schluckstörung. Die von ihnen untersuchten Patienten aspirieren in 56% der Fälle, 9% starben an einer Pneumonie als Folge der Aspiration. Bei 33% ist die Aspiration erst posttherapeutisch aufgetreten. Die vorliegende Arbeit unterstützt diese Ergebnisse. Insgesamt aspirierten 4 Patienten mit pt Larynxkarzinomen und einer mit pt Hypopharynxkarzinom. Die Aspiration war im gesamten Patientenkollektiv mit 19,2% eine schwerwiegende und ernst zu nehmende Komplikation.

Wichtig ist nach Meinung des Verfassers eine Schluckschulung der Patienten um das Risiko einer Aspiration möglichst gering zu halten. Viele Patienten trauten sich nicht die angereicherte Speise zu schlucken, da sie die Aspiration mit einem Hustenanfall fürchteten. Kulbersh et al. (2006) führten bei Patienten mit Larynx- und Hypopharynxkarzinomen prätherapeutisch eine Schluckschulung durch. Nach durchgeführter Radiochemotherapie oder primärer Radiatio sind die Schluckfunktionen im Vergleich zu den nicht geschulten Patienten signifikant besser. Die Dysphagie hat nach Nguyen et al. (2005) einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von Depressionen und Ängsten. Die Schluckfunktion wird daher durch eine organisch-funktionelle und eine psychische

Komponente verändert. Mit einer Schluckschulung kann auf beiden Ebenen eine Verbesserung gefördert werden.

4.4.5 Stimmanalyse

Die Veränderung der Stimme hat für den Patienten nach der Schluckproblematik die größte Bedeutung (Steven et al. 2003). Pfreundner et al. (2003) beschreiben in der Zwei-Jahres-Kontrolle die Heiserkeit als ein kleines, vorübergehendes Problem. Meleca et al. (2003) allerdings sehen über einen längeren Zeitraum keine Verbesserungen der Biomechanik des Larynx und einer damit zusammenhängenden Verbesserung der Stimmbildung.

Die vorliegende Studie konnte sich Meleca et al. durch die akustischen Analysen anschließen. Da der Zeitpunkt der Studierhebung zwischen 4 und 60 Monaten (im Mittel 29 Monate) nach Therapieende lag, wird aus dieser Querschnittuntersuchung deutlich, dass die Patienten auch über länger Zeit in ihren Stimmen beeinträchtigt waren. Nur 15,4% hatten eine klare, nicht beeinträchtigte Stimme. Die übrigen 84,6% waren mit ihren Stimmen im Sinne von Heiserkeit und/oder Rauheit eingeschränkt.

Die Ätiologie einer Stimmstörung ist vielfältig. Hacki (1996) führt aus, dass im Falle einer tumorösen Erkrankung diese in einem pathologischen Kontext mit einer dann so bezeichneten „symptomatischen“ Stimmfunktionsstörung steht. Wendler (1996) definiert die Dysphonie als eine Veränderung des Stimmklanges im Sinne einer Heiserkeit sowie als eine Einschränkungen der stimmlichen Leistungsfähigkeit. Hacki ergänzt, dass die Dysphonie eine Störung der Sprechfunktion aufgrund eines pathologischen Zustandes im Phonationsapparat und/oder seiner zentralnervösen Steuerung ist.

So kommen als Ursachen der Stimmstörung bei Larynx- und Hypopharynx-tumoren verschiedenen Faktoren in Frage. Eine Dysphonie kann in der Kontinuitätsstörung der Stimmlippen durch den Tumor oder in Folge der Therapie durch eine Narbe begründet sein. Später kann auch die Entwicklung eines Stimmlippenödems durch die Radiochemotherapie eine Ursache sein. Nervenstörungen, die ebenfalls in Folge der Radiotherapie entstehen können (Thodtman et al. 1998, Hitt et al. 2002, 2004), führen zur funktionellen

4 DISKUSSION

Dysphonie. Außerdem können, ähnlich wie schon bei der Schluckfunktion beschrieben, psychogene Stimmstörungen eine Rolle spielen.

Aus diesen Gründen wäre ein höherer Rauheitsgrad bei Patienten mit einem ehemaligen Larynxtumor nicht verwunderlich. Aufgrund der Tumorlokalisation wäre hier eine Einschränkung der Stimmqualität durch den behandelten Tumor oder durch die Folgen der Radiochemotherapie zu erwarten. Durch die kleine Fallzahl dieser Studie kann keine eindeutige Aussage gemacht werden. Mit $p: 0,097$ ist aber ein Trend für diesen Sachverhalt zu verzeichnen. Dies sollte in einer Studie mit größeren Fallzahlen genauer untersucht werden.

Es ließ sich keine statistische Aussage über einen Unterschied der Heiserkeit zwischen den beiden Tumorgruppen machen. Betrachtete man das Gesamtkollektiv, so zeigte sich, dass größere Tumore (T4) beider Lokalisationen mit $p: 0,04$ signifikant häufiger an heiseren Stimme leiden. Das heißt im Umkehrschluss, dass kleinere Tumore (T2 und T3) seltener heisere Stimmen hinterlassen. Dies belegt auch eine Studie von Caminero et al. (2006). Hier wurden die Stimmen von Patienten mit kleineren Larynxkarzinomen nach erfolgter Radiotherapie untersucht. Über die Hälfte der Patienten hatten nur gering beeinträchtigte Stimmen. Fast alle Patienten schätzten ihre Stimmen selbst als gut ein.

Nach Tomik et al. (2005) haben jüngere Patienten oft aggressivere Tumore. Fung et al. (2001) fanden in einer Untersuchung bei jüngeren Patienten, die mit einer Radiochemotherapie behandelt wurden und prätherapeutisch einen gesunden Larynx hatten, schlechtere Stimmen und sie nennen einen Trend, dass sich die Stimmen dieser Patienten über die Zeit verschlechtert haben.

Durch die aggressiveren Tumore bei jüngeren Patienten ist ein schnelleres Größenwachstum bedingt, so dass bei diesen Patienten posttherapeutisch schlechtere Stimmen zu erwarten sind. Der Altersgipfel der an Larynxtumoren erkrankten Patienten in Bayern lag 2003 bei 65 Jahren (Bayerisches Krebsregister 2007). In der vorliegenden Studie liegt er bei 55 Jahren, das Patientenkollektiv hatte also einen höheren Anteil an jüngeren Patienten. Das Auftreten einer Dysphonie bei jüngeren Patienten nach Radiochemotherapie (Fung et al. 2001) kann eine entscheidende Rolle bei der Stimmentwicklung der

4 DISKUSSION

84,6% Patienten mit beeinträchtigten Stimmen aus der vorliegenden Arbeit gespielt haben.

Eine generelle organische Ursache für die Dysphonie ließ sich nicht finden. Bei allen Patienten mit hoch-gradig ödematösen Stimmlippen oder - durch ein ausgeprägtes Ödem in einer weiter cranialen Larynxebene - nicht einsehbaren Stimmlippen, kamen raue oder heisere Stimme zum Ausdruck. Allerdings lagen auch bei Patienten mit einem organisch und funktionell unauffälligem Larynx Stimmstörungen verschiedenster Schweregrade vor. Eine Beeinträchtigung der Stimmlippenbeweglichkeit trat in 6 Fällen als eine einseitige Einschränkung auf. Die Stimmen waren dabei immer unterschiedlich beeinträchtigt. Bei den Untersuchten mit Stimmlippenstillständen waren eine Bandbreite von ganz geringen Dysphonien bis hin zur schwersten Dysphonien zu hören. Allerdings hatten diese Stillstände bei 4 Patienten auf die Stimmbildung der Patienten nur geringen Einfluss.

Zur Beurteilung der Rolle der Stimmlippenstillstände bei der Dysphonie ist eine Verlaufsbeobachtung nötig. Es war auffällig, dass alle Larynxtumore mit Veränderungen der Stimmlippenbeweglichkeit einen absoluten einseitigen Stimmlippenstillstand hatten, während bei den Hypopharynxtumoren der Schwerpunkt bei den eingeschränkten einseitigen Stillständen lag. Ob die Ursache die pt Tumorlokalisierung war, und warum die pt Hypopharynxtumore ebenfalls, wenn auch nur eingeschränkte, Stimmlippenstillstände hatten, ist in weiteren Studien zu untersuchen. Denkbar ist bei den pt Hypopharynxtumoren eine Nebenwirkung der Chemo- oder Radiotherapie. Hitt et al. (2002, 2004) berichten über eine passagere Neurophatie von 3% bis 14%. Thodtmann et al. (1998) beobachten neurosensorische und neuromotorische Nebenwirkungen bei 46% ihrer Patienten. Benasso et al. (1997) sprechen dagegen von eher milden und schnell vorübergehenden neurologischen Nebenwirkungen. Nebenwirkungen der Therapie scheinen sich also unterschiedlich stark und lange zu manifestieren. Die in der vorliegenden Arbeit beobachteten Stimmlippenstillstände könnten demnach Folge der Chemo-/Radiotherapie sein. Der Abstand zwischen Therapieende und Nachuntersuchungszeitpunkt war mit 4, 8, und 24 Monaten bei den pt Larynxtumoren und 40 Monaten beim pt Hypopha-

4 DISKUSSION

rynxtumor mit absolutem Stimmlippenstillstand und 18 und 28 Monaten bei den pt Hypopharynxtumoren mit eingeschränkter Stimmlippenbeweglichkeit variabel. Eine weitere Überlegung ist eine Schädigung des Nervus recurrens durch infiltratives Wachstum oder Mikrometastasen bei Larynxtumoren, denn alle Patienten mit veränderter Stimmlippenbeweglichkeit hatten prätherapeutisch einen T4 Tumor.

Verständigen konnten sich alle Patienten, ob mit oder ohne Stimmbeeinträchtigung. Sie fanden sich im Alltag gut zurecht und konnten sich durch die guten Ergebnisse der Therapie wieder in die Gesellschaft eingliedern. Terrell et al. (1998) berichten in Einklang mit Meleca et al. (2003), dass die Stimme sich zwar nicht bis auf das ursprüngliche Niveau regeneriert, sie dennoch wesentlich zu der fortschreitenden besseren emotionalen Lage der erfolgreich behandelten Patienten beiträgt. Ein höheres persönliches Wohlbefinden steuert zu einem soliden Selbstbewusstsein für einen Platz in der Gesellschaft bei. So traten nach Terrell et al. nur noch wenige und leichtere Depressionen nach Abschluss der Therapie auf. DeSanto et al. (1995) führen aus, dass für laryngektomierte Patienten nicht die Stimme, sondern ein Tracheostoma den größten psychischen Einfluss hat. Da nicht-operativ behandelte Patienten in der Regel kein Tracheostoma tragen, hat die Entwicklung der Stimme für die Patienten eine größere persönliche und soziale Bedeutung. Die Patienten entscheiden sich bewusst für eine organerhaltende Therapie, da sie sich ein Leben ohne Larynx und den damit verbundenen Verlust der eigenen Stimme nicht vorstellen können. Eine Folge daraus ist, dass die Stimmentwicklung nach erfolgter Therapie bei diesen Patienten eine zentralere Rolle einnimmt. Rückschläge im Heilungsprozess und therapiebedingte organische Einschränkungen wie Mundtrockenheit und Schluckstörungen können eine psychogene Stimmstörung bedingen.

Der in der vorliegenden Studie zusätzlich durchgeführte Telefongest nach Zenner (1986) war in allen Fällen nicht pathologisch. Die Stimme regenerierte sich trotz einer noch bestehenden Heiserkeit und Rauheit so weit, dass sie auch im schmalen Frequenzbereich der Telekommunikation ausreichend zu verstehen war. So konnten viele Patienten ihre sozialen Kontakte wieder aufle-

4 DISKUSSION

ben lassen. Einige Patienten hatten sich allerdings im Verlauf der Krankheit zurückgezogen und nahmen diese Möglichkeit nicht wahr. Der überwiegende Anteil war positiv überrascht über ihre stimmlichen Möglichkeiten. So trägt auch das Telefonieren zu der von Terrell et al. (1998) und Mohide et al. (1992) berichteten Steigerung der Lebensqualität bei.

Die Therapie spielt somit nicht nur bei der Regeneration der Stimme in einen brauchbaren und sozial verträglichen Bereich eine Rolle, sondern ermöglicht den Patienten darüber hinaus die Rückkehr in einen Alltag mit all seinen vielseitigen Ansprüchen an den Organismus.

4.5 Fazit

Von der organerhaltenden Radiochemotherapie werden zur LE vergleichbare onkologische und funktionelle Ergebnisse gefordert. Aufgrund dessen wurde in der vorliegenden Studie verstärkt die funktionelle posttherapeutische Rehabilitation betrachtet. Detaillierte Erkenntnisse über die Therapie sind zur Verbesserung dieser notwendig. Anatomische Veränderungen im Larynx und HP nach erfolgter Induktionschemotherapie spielen eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung einer zufriedenstellenden Schluck- und Stimmfunktion. Die beobachteten Ödeme und Narben lassen aber dennoch eine ausreichende Funktionalität zu.

Jeder fünfte Patient der vorliegenden Studie hatte schwerwiegende Schluckprobleme. Eine statistische Korrelation mit der pt Tumorlokalisierung konnte nicht hergestellt werden. Auffällig waren die Aspirationen von Patienten mit pt Larynxkarzinomen im Gegensatz zu den Retentionen der Patienten mit pt HP-Karzinomen. Die Ursachen hierfür sind unterschiedlicher Genese. Anatomische Veränderungen, Folgen der Therapie und das Verhalten des Patienten haben Einfluss. Die pt Tumorlokalisierung bedingt eine Kontinuitätsstörung des Gewebes, aus der anatomische Veränderungen entstehen. In Folge der Therapie verursachen Narben und Ödeme Schluckstörungen. Die Radiochemotherapie wirkt auf das Tumorgewebe selbst, unter anderem aber auch auf die Speicheldrüsen, die, wie bei vielen Patienten der vorliegenden Studie, posttherapeutisch ein ausreichendes Einspeicheln fester Speise nicht mehr gewährleisten können.

4 DISKUSSION

Der Schluckakt wird erschwert, die Speise kann nicht restlos geschluckt werden. Dadurch entstehen erhöhte Scherkräfte mit nachfolgenden Reizungen der Schleimhaut, was die Schluckstörung intensiviert.

Die Diagnose, die Therapie und die Nebenwirkungen belasten den Patienten psychisch. Durch eine erhöhte Aufmerksamkeit des Patienten auf die entstandenen Veränderungen muss auch an eine psychische Komponente bei der Entstehung von Schluckstörungen gedacht werden.

Eine posttherapeutische Dysphonie hatten 84,6% der Patienten. Aphone, nur gering belastbare Stimmen lagen in 7,4% vor. Auch mit den Stimmstörungen waren bis auf die aphonischen Stimmen alle Patienten gut zu verstehen. Die Stimmanalyse kommt zu dem Ergebnis, dass kleinere Tumore eine bessere Chance auf eine vollkommene Wiederherstellung der Stimme haben als größere Tumore. Da Larynxtumore etwas häufiger in schwerere Grade der Rauheit eingestuft wurden als HP-Tumore, kann man mit $p: 0,097$ von einem Trend für eine schlechtere Stimmentwicklung nach einem Larynxkarzinom sprechen. Als Ursache ist die anatomische Beziehung des Tumors und entsprechend auch die Nebenwirkungen der Radiochemotherapie im organ-geweblichen Umfeld zu nennen.

Nach einer organerhaltenden Induktionschemotherapie mit anschließender Radiotherapie kommt es, entsprechend der Tumorlokalisierung und des Bestrahlungsfeldes zu insgesamt guten funktionellen Ergebnissen. Larynx-/HP-Ödeme beziehungsweise -Narben und die individuelle Schluck- und Stimmtechnik beeinflussen sich gegenseitig. Die Induktionschemotherapie als eine ebenbürtige Alternative zur operativen Therapie erlaubt eine gute posttherapeutische Schluck- und Stimmfunktion, die mit begleitenden Therapiemaßnahmen wie Schlucktraining und Logopädie weiter verbessert werden kann. Besonders zu beachten sind Patienten mit T4 Larynxkarzinomen, bei denen posttherapeutische Aspirationen zu erwarten sind. Da Patienten mit HP-Tumoren ein erhöhtes Risiko haben posttherapeutisch Retentionen zu entwickeln, ist über ein schon prätherapeutisch ansetzendes Schlucktraining nachzudenken.

4 DISKUSSION

5 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Ermittlung von detaillierten Erkenntnissen über die organische Entwicklung vom Larynx und Hypopharynx (HP), über die Funktionalität des Sprechorgans und des Schluckaktes nach Induktionschemotherapie mit Paclitaxel bei fortgeschrittenen Larynx- und HP-Tumoren. Bei 14 Patienten mit therapiertem fortgeschrittenen Larynx- und 13 Patienten mit therapiertem fortgeschrittenen HP-Karzinomen wurde mit Hilfe der Videolaryngoskopie die Anatomie und Physiologie des Larynx und des HP dargestellt. Ein Schlucktest und eine Stimmanalyse mittels der RBH-Skala vervollständigten die Untersuchung. Es konnte gezeigt werden, dass es nach neoadjuvanter Radiochemotherapie in hohem Maße zum anatomischen und funktionellen Organerhalt kommt. Auftretende Narben und Ödeme bewirken zwar eine Einschränkung von Schluckakt und Stimmbildung, eine ausreichende Funktionalität dieser bleibt aber gegeben. Schluckstörungen waren in allen Phasen des Schluckaktes zu detektieren. Die verminderte Speichelproduktion bedingte das häufige Auftreten einer Retention bei Patienten mit prätherapeutischen HP-Tumoren. Patienten mit prätherapeutischen Larynxtumoren aspirierten häufiger. Als Auslöser kommt eine Kombination aus funktionellen und organischen Störungen durch den Tumor und die Therapie in Frage. Einer von fünf Patienten des Gesamtkollektivs aspirierte. Da Unsicherheiten mit Ängsten beim Schlucken entstehen, ist neben der organisch-funktionellen Genese eine psychische Komponente für diese Schluckstörungen denkbar. Die Tumorerkrankung und Therapie ziehen eine Dysphonie nach sich. Nur 15,4% hatten klare, nicht beeinträchtigte Stimmen. Alle Patienten konnten aber ihre Stimme zufriedenstellend einsetzen. Je kleiner der Tumor war, desto höher war die Wahrscheinlichkeit einer restitution ad integrum der Stimme. Eine generelle Ursache für die Dysphonien konnte nicht gefunden werden. Neben der prätherapeutischen Tumorlokalisation, den Nebenwirkungen der Therapie und psychogenen Stimmstörungen könnte auch die (prätherapeutisch) angewandte Stimmtechnik eine Rolle spielen. Diese Ergebnisse ermöglichen eine Weiterentwicklung der begleitenden Therapie und Betreuung der Patienten. Eine kontinuierliche Schluck- und (prä- wie posttherapeutische) Stimmschulung sollten dabei eine wesentliche Rolle spielen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

6 Anhang

BEHANDLUNGSBLATT ZUR STUDIE:

Funktionelle Analyse der Kehlkopffunktion nach neoadjuvanter Chemotherapie und Radiatio bei fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen

Nr.: _____ Primärdiagnose am: _____ /
 Name: _____ Vorname: _____ Diagnose: T N M , _____
 Geb.-Datum: _____ medial ~~re~~
 Ende Chemo-/Radiatio: _____

Optik:	oral, starr	nasal, flexibel	nicht beurteilbar	0	1	2	3
Anatomisch:	regelrecht	O					
Ödem:	Stimmlippe		-	-	-	-	-
	Taschenfalten		-	-	-	-	-
	Larynxeingang (Epiglottis)		-	-	-	-	-
	Aryregion		-	-	-	-	-
Narbig:	Stimmlippe		-	-	-	-	-
	Taschenfalten		-	-	-	-	-
	Larynxeingang (Epiglottis)		-	-	-	-	-
	Aryregion		-	-	-	-	-
Funktionell:	regelrecht	O					
		Insuffizienter Glottisschluss	-	-	-	-	-
Schlucktest:							
	feste/breiige Nahrung:	Retention	-	-	-	-	-
		Penetration	-	-	-	-	-
		Aspiration	-	-	still	räuspernd	speichelschluckend
	flüssige Nahrung:	Retention	-	-	-	-	-
		Penetration	-	-	-	-	-
		Aspiration	-	-	still	räuspernd	speichelschluckend
		Stimmlippenbeweglichkeit			normal	eingeschränkt	stillstand
		links	-	-	-	-	-
		rechts	-	-	-	-	-
		beidseits	-	-	-	-	-
Stimme (R B H):	klar	O					
		rau	-	-	-	-	-
		behaucht	-	-	-	-	-
		heiser	-	-	-	-	-
		aphon	-	-	-	-	-
		nasal	-	-	ja	nein	-
Hypopharynx	regelrecht entfaltet	O					
		Speichelsee	-	-	-	-	-
		ödematös	-	-	-	-	-
		narbig	-	-	-	-	-
Video:	Aufnahmedatum:	Kassette:					
		Laufzeit: _____ bis _____					

6 ANHANG

BEHANDLUNGSBLATT ZUR STUDIE:

Funktionelle Analyse der Kehlkopffunktion nach neoadjuvanter Chemotherapie und
Radiatio bei fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinomen

- Telefontest nach Zenner -

Nr.:

Name:

Vorname:

Geb.-Datum:

	verstanden	nicht verstanden
Raum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hang	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hemd	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geist	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kamm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hund	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlund	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Feld	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Farm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	verstanden	nicht verstanden
Geld allein macht nicht glücklich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Böse Menschen verdienen ihre Strafe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mittwoch kommt uns Besuch passend.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin nicht nass geworden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unsere Eltern tanzen Wiener Walzer.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7 Literaturverzeichnis

- 1 Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA
An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer.
J Clin Oncol. 2003 Jan 1;21(1):92-8.
- 2 Al-Sarraf M, Guo X
Head and neck cancers.
Cancer Chemother Biol Response Modif. 2003;21:429-43.
- 3 Al-Sarraf M, Pajak TF, Byhardt RW, Beitler JJ, Salter MM, Cooper JS.
Postoperative radiotherapy with concurrent cisplatin appears to improve locoregional control of advanced, resectable head and neck cancers: RTOG 88-24.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Mar 1;37(4):777-82.
- 4 Ambrosch P, Kron M, Steiner W
Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma.
Ann Otol Rhinol Laryngol. 1998 Aug;107(8):680-8.
- 5 American Society of Clinical Oncology
Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS,
Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, Clayman GL, Fisher SG, Forastiere AA, Harrison LB, Lefebvre JL, Leupold N, List MA, O'Malley BO, Patel S, Posner MR, Schwartz MA, Wolf GT.
American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer.
J Clin Oncol. 2006 Aug 1;24(22):3693-704. Epub 2006 Jul 10.
- 6 Bartsch, Volker
Das Taxol®-Buch
2000 Georg Thieme Verlag

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 7 Benasso M, Numico G, Rosso R, Merlano M, Ricci I, Gentile A
Chemotherapy for relapsed head and neck cancer: paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in chemotherapy-naive patients. A dose-finding study.
Semin Oncol. 1997 Dec;24(6 Suppl 19):S19-46-S19-50.
- 8 Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern, Stand: 10.07.2006
www.ekr.med.uni-erlangen.de
- 9 Böhme, Gerhard
Sprach-, Sprech-, Stimm- und Schluckstörungen
4. Auflage, Band 1, Kapitel 13,25 Urban und Fischer 2003
- 10 Brockstein B, Haraf DJ, Stenson K, Fasanmade A, Stupp R, Glisson B, Lippman SM, Ratain MJ, Sulzen L, Klepsch A, Weichselbaum RR, Vokes EE
Phase I study of concomitant chemoradiotherapy with paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea with granulocyte colony-stimulating factor support for patients with poor-prognosis cancer of the head and neck.
J Clin Oncol. 1998 Feb;16(2):735-44.
- 11 Caminero Cueva MJ, Senaris Gonzalez B, Lopez Llamas A, Nunez Batalla F, Alonso, Pantiga R, Suarez Nieto C.
Voice quality assessment after laryngeal cancer radiotherapeutic treatment at initial stages.
Clin Transl Oncol. 2006 Apr;8(4):284-9.
- 12 De Andres L, Brunet J, Lopez-Pousa A, Burgues J, Quer M, Leon X, Guedea F, Vega M, Mesia R, Lopez JJ
Function preservation in stage III squamous laryngeal carcinoma: results with an induction chemotherapy protocol.
Laryngoscope. 1995 Aug;105(8 Pt 1):822-6.
- 13 DeLOS 2004/2
Deutsche Larynxorganerhalt Studiengruppe
Protokoll vom 20.04.2004
- 14 De Maddalena H.
The influence of early speech rehabilitation with voice prostheses on the psychological state of laryngectomized patients.
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2002 Jan;259(1):48-52.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 15 DeSanto LW, Olsen KD, Perry WC, Rohe DE, Keith RL
Quality of life after surgical treatment of cancer of the larynx.
Ann Otol Rhinol Laryngol. 1995 Oct;104(10 Pt 1):763-9.
- 16 Desyatnikova S, Caro JJ, Andersen PE, Cohen JI, Wax MK
Tracheoesophageal puncture in the office setting with local anesthesia.
Ann Otol Rhinol Laryngol. 2001 Jul;110(7 Pt 1):613-6
- 17 Dietz A, Nollert J, Eckel H. et al.
Organerhalt beim fortgeschrittenen Larynx- und Hypopharynxkarzinom durch
primäre Radiochemotherapie.
HNO. 2002 Feb; 50 (2): 146-54.
- 18 Dworkin JP, Hill SL, Stachler RJ, Meleca RJ, Kewson D
Swallowing function outcomes following nonsurgical therapy for advanced-
stage laryngeal carcinoma
Dysphagia. 2006 Jan;21(1):66-74
- 19 Dye RB, Fink SP, Williams RC Jr
Taxol-induced flexibility of microtubules and its reversal by MAP-2 and Tau.
J Biol Chem. 1993 Apr 5;268(10):6847-50.
- 20 Eksteen EC, Rieger J, Nesbitt M, Seikaly H
Comparison of voice characteristics following three different methods of treat-
ment for laryngeal cancer.
J Otolaryngol. 2003 Apr; 32: 250-53
- 21 Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A, Kinzie J, Crissman J, Kish JA, Cummings
G, Al-Sarraf M
Correlation between response to cisplatin-combination chemotherapy and
subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced
squamous cell cancers of the head and neck.
Cancer. 1984 Sep 1;54(5):811-4.
- 22 Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson
B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J
Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in ad-
vanced laryngeal cancer.
N Engl J Med. 2003 Nov 27;349(22):2091-8

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 23 Fountzilas G, Skarlos D, Athanassiades A, Kalogera-Fountzila A, Samantas E, Bacoyiannis C, Nicolaou A, Dombros N, Briasoulis E, Dinopoulou M, Stathopoulos G, Pavlidis N, Kosmidis P, Daniilidis J
Paclitaxel by three-hour infusion and carboplatin in advanced carcinoma of nasopharynx and other sites of the head and neck. A phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group.
Ann Oncol. 1997 May;8(5):451-5.
- 24 Fung K, Yoo J, Leeper HA, Bogue B, Hawkins S, Hammond JA, Gilchrist JA, Venkatesan VM.
Effects of head and neck radiation therapy on vocal function.
J Otolaryngol. 2001 Jun;30(3):133-9.
- 25 Fung K, Lyden TH, Lee J, Urba SG, Worden F, Eisbruch A, Tsien C, Bradford CR, Chepeha DB, Hodikyan ND, Prince ME, Teknos TN, Wolf GT
Voice and swallowing outcomes of an organ-preservation trial for advanced laryngeal cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Dec 1;63(5):1395-9.
- 26 Guadagnolo BA, Haddad RI, Posner MR, Weeks L, Wirth LJ, Norris CM, Sullivan CA, Goguen L, Busse PM, Tishler R
Organ preservation and treatment toxicity with induction chemotherapy followed by radiation therapy or chemoradiation for advanced laryngeal cancer.
Am J Clin Oncol. 2005 Aug;28(4):371-8
- 27 Gundermann, Horst
Die Ausdruckswelt der Stimme
1. Stuttgarter Stimmtage; S. 163, S. 178, S. 245
1998, Heidelberg
- 28 Hacki, Tamás
Die Dysphonie und ihre Diagnostik
Ein Beitrag in drei Teilen
Logo-Interdisziplinär Jg. 4, Ausg. 4, 1996, 255-261

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 29 Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabianova E, Rudnai P, Brennan P
Contribution of Tobacco and Alcohol to the High Rates of Squamous Cell Carcinoma of the Supraglottis and Glottis in Central Europe.
Am J Epidemiol. 2007 Jan 22
- 30 Hanna E, Sherman A, Cash D, Adams D, Vural E, Fan CY, Suen JY
Quality of life for patient following total laryngectomy vs chemoradiation for laryngeal preservation.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Jul;130(7):875-9
- 31 Hillman RE, Walsh MJ, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK.
Functional outcomes following treatment for advanced laryngeal cancer.
Part I - Voice preservation in advanced laryngeal cancer. Part II - Laryngectomy rehabilitation: the state of the art in the VA System.
Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. 1998 May;172:1-27.
- 32 Hitt R, Jimeno A, Millan JM, Castellano D, Cortes-Funes H
Phase II trial of dose-dense paclitaxel, cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin with filgrastim support in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck.
Cancer. 2004 Aug 15;101(4):768-75.
- 33 Hitt R, Paz-Ares L, Brandariz A, Castellano D, Pena C, Millan JM, Calvo F, Ortiz de Urbina D, Lopez E, Alvarez-Vicent JJ, Cortes-Funes H
Induction chemotherapy with paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil for squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term results of a phase II trial.
Ann Oncol. 2002 Oct;13(10):1665-73.
- 34 Hitt R, Paz-Ares L, Hidalgo M, Colomer R, Brandariz A, Pena M, Alvarez-Vicent J, Hornedo J, Cortes-Funes H
Phase I/II study of paclitaxel/cisplatin as first-line therapy for locally advanced head and neck cancer.
Semin Oncol. 1997 Dec;24(6 Suppl 19):S19-20-S19-24.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 35 Kish JA, Weaver A, Jacobs J, Cummings G, Al-Sarraf M
Cisplatin and 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck.
Cancer. 1984 May 1;53(9):1819-24
- 36 Kulbersh BD, Rosenthal EL, McGrew BM, Duncan RD, McColloch NL, Carroll WR, Magnuson JS.
Pretreatment, preoperative swallowing exercises may improve dysphagia quality of life.
Laryngoscope. 2006 Jun;116(6):883-6.
- 37 Lang H, Faller H
Medizinische Psychologie und Soziologie
1. Auflage 1998, Springer Verlag
- 38 Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahnoud T
Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial.
EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group.
J Natl Cancer Inst. 1996 Jul 3;88(13):890-9.
- 39 Leon X, Quer M, Agudelo D, Lopez-Pousa A, De Juan M, Diez S, Burgues J.
Influence of age on laryngeal carcinoma.
Ann Otol Rhinol Laryngol. 1998 Feb;107(2):164-9.
- 40 Liebmann J, Cook JA, Lipschultz C, Teague D, Fisher J, Mitchell JB
The influence of Cremophor EL on the cell cycle effects of paclitaxel (Taxol) in human tumor cell lines.
Cancer Chemother Pharmacol. 1994;33(4):331-9.
- 41 Long BH, Fairchild CR
Paclitaxel inhibits progression of mitotic cells to G1 phase by interference with spindle formation without affecting other microtubule functions during anaphase and telephase.
Cancer Res. 1994 Aug 15;54(16):4355-61

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 42 LoTempio MM, Wang KH, Sadeghi A, Delacure MD, Juillard GF, Wang MB
Comparison of quality of life outcomes in laryngeal cancer patients following
chemoradiation vs. total laryngectomy
Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Jun;132(6):948-53
- 43 Maier H, Dietz A, Gewelke U, Seitz HK, Heller WD
Tabak- und alkoholassoziertes Krebsrisiko im Bereich des oberen Atmungs-
und Verdauungstraktes
Laryngo.Rhino-Otol. 69:505-511, (1990)
- 44 Majem M, Mesia R, Manos M, Gomez J, Galiana R, Cardenal F, Juan A,
Montes A, Perez FJ, Nogues J, Llluch JR
Does induction chemotherapy still have a role in larynx preservation strate-
gies?
The experience of Institut Catala d'Oncologia in stage III larynx carcinoma.
Laryngoscope. 2006 Sep;116(9):1651-6
- 45 Manfredi JJ, Horwitz SB
Taxol: an antimitotic agent with a new mechanism of action.
Pharmacol Ther. 1984;25(1):83-125
- 46 Marioni G, Marchese-Ragona R, Cartei G, Marchese F, Staffieri A
Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma
Cancer Treat Rec. 2006 Nov; 32(7):504-15
- 47 Meleca RJ, Dworkin JP, Kewson DT, Stachler RJ, Hill SL
Functional outcomes following nonsurgical treatment for advanced-stage la-
ryngeal carcinoma.
Laryngoscope. 2003 Apr;113(4):720-8.
- 48 Mohide EA, Archibald SD, Tew M, Young JE, Haines T
Postlaryngectomy quality-of-life dimensions identified by patients and health
care professionals.
Am J Surg. 1992 Dec;164(6):619-22
- 49 Nawka T, Anders C, Wendler J
Die auditive Beurteilung heiserer Stimmen nach dem RBH-System
Sprache-Stimme-Gehör; 18:130-133

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 50 Nguyen NP, Frank C, Moltz CC, Vos P, Smith HJ, Karlsson U, Dutta S, Midyett A, Barloon J, Sallah S.
Impact of dysphagia on quality of life after treatment of head-and-neck cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Mar 1;61(3):772-8.
- 51 Nguyen NP, Frank C, Moltz CC, Vos P, Smith HJ, Bhamidipati PV, Karlsson U, Nguyen PD, Alfieri A, Nguyen LM, Lemanski C, Chan W, Rose S, Sallah S
Aspiration rate following chemoradiation for head and neck cancer: an underreported occurrence.
Radiother Oncol. 2006 Sep;80(3):302-6. Epub 2006 Aug 4.
- 52 Pauloski BR, Rademaker AW, Logemann JA, Stein D, Beery Q, Newman L, Hanchett C, Tusan S, MacCracken E
Pretreatment swallowing function in patients with head and neck cancer.
Head Neck. 2000 Aug;22(5):474-82.
- 53 Pfreundner L, Hoppe F, Willner J
Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin and CD-based 3D radiotherapy in patients with advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas – a possibility for organ preservation.
Radiotherapy and Oncology, 68 (2), 2003 Aug, Pages 163-170
- 54 Robert Koch Institut
Datenbank für Krebsinzidenzschätzung, Deutschland 2002
Stand: 9.01.2007
www.rki.de
- 55 Schiff PB, Fant J, Horwitz SB
Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol
Nature 1979 Feb 22;277(5698):665-7
- 56 Schiff PB, Horwitz SB
Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblasts cells.
Proc Natl Acad Sci U S A. 1980 Mar;77(3):1561-5.
- 57 Sessions DG, Spector GJ
Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results
Laryngoscope. 2005 Aug;115(8):1402-10.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 58 Steiner W, Ambrosch P, Rodel RM, Kron M
Impact of anterior commissure involvement on local control of early glottic carcinoma treated by laser microresection.
Laryngoscope. 2004 Aug;114(8):1485-91
- 59 Stemple JC
Voice research: so what? A clearer view of voice production, 25 years of progress; the speaking voice.
J Voice. 2000 Dec;7(4):293-300.
- 60 Steren A, Sevin BU, Perras J, Angioli R, Nguyen H, Guerra L, Koechli O, Averette HE
Taxol sensitizes human ovarian cancer cells to radiation.
Gynecol Oncol. 1993 Feb;48(2):252-8.
- 61 Steren A, Sevin BU, Perras J, Angioli R, Nguyen H, Guerra L, Koechli O, Averette HE
Taxol as a radiation sensitizer: a flow cytometric study.
Gynecol Oncol. 1993 Jul;50(1):89-93.
- 62 Steven M, Zeitels MD, Gerald B, Healy MD
Laryngology and Phonosurgery
N Eng J Med 2003;349:882-92
- 63 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 Sep;124(9):964-71
- 64 Thodtmann F, Theiss F, Kemmerich M, Heinrich B, Laubenbacher C, Quasthoff S, Kau R, Herzog M, Diergarten K, Hanauske AR
Clinical phase II evaluation of paclitaxel in combination with cisplatin in metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck.
Ann Oncol. 1998 Mar;9(3):335-7.
- 65 Tomik J, Skladzien J, Modrzejewski M, Konior M
[Analysis of patient under 45 years of age with cancer of the Larynx.]
Otolaryngol Pol. 2005;59(5):665-9

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 66 Weinstein GS
Surgical approach to organ preservation in the treatment of cancer of the larynx.
Oncology (Huntingt) 15 (2001) 785-796
- 67 Wendler J, Seidner W, Kittel G, Eysholdt U
Lehrbuch der Phoniatrie und Pädaudiologie
Thieme 1996, 3. Auflage Stuttgart
- 68 Wirth, Günter
Stimmstörungen
Lehrbuch für Ärzte, Logopäden, Sprachheilpraktiker und Sprecherzieher
4. überarb. Auflage 1995
- 69 Zenner HP
The Postlaryngectomy Telephone Intelligibility Test (PLTT)
Speech Restoration Via Voice Protheses Edited by I.F. Herrmann
Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1986

8 Danksagung

Mein Dank gilt allen, die durch Ihre Hilfe und Unterstützung in jeglicher Art zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

Herrn Professor Hoppe danke ich für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas und der guten Betreuung auch über die große geographische Distanz.

Herrn Professor Allolio danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Mein Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der HNO-Poliklinik und der Phoniatrie. Durch ihre Unterstützung konnte ich viele Hürden während der Studiendurchführung leichter nehmen.

Ich danke meiner Familie. Meine Eltern haben mir diese Ausbildung ermöglicht und mich in jeglicher Hinsicht unterstützt. Mein Bruder hat mich immer mit wertvollen Ratschlägen versorgt und somit zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen.

Meine Frau Barbara hat mich durch alle Höhen und Tiefen während der Arbeit an meiner Promotion begleitet. Ihr möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen.

9 Curriculum vitae

Fabian Kraus

Geboren am 14. Mai 1980
in Göttingen

römisch-katholisch
Familienstand: verheiratet

Ausbildung

- 1986 - 1990 Grundschule Bovenden
- 1990 - 1992 Orientierungsstufe Bovenden
- 1992 - 1999 Hainberg-Gymnasium Göttingen
- 1999 Allgemeine Hochschulreife
- ab 2000 Medizinstudium an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
- 27. Aug. 2002 Ärztliche Vorprüfung
- 28. Aug. 2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (1. Staatsexamen)
- 14. Sep. 2005 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (2. Staatsexamen)
- 2005 - 2006 Praktisches Jahr am Universitätsklinikum Würzburg und im North West Wales NHS Trust, Ysbyty Gwynedd, Bangor, Wales, Großbritannien
- 26. Okt. 2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (3. Staatsexamen)
- 30. Okt. 2006 Approbation als Arzt
- seit April 2007 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universitätsklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen in Würzburg


