

**Untersuchungswerkzeuge  
zur endoskopischen Evaluation  
des laryngealen Adduktionsreflexes**

Examination Tools for the Endoscopic Evaluation  
of the Laryngeal Adductor Reflex

Von der Fakultät für Maschinenbau  
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover  
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor-Ingenieur

Dr.-Ing.  
genehmigte

**Dissertation**

von

**Jacob Friedemann Fast, M.Sc.**

**2023**

1. Referent: Prof. Dr.-Ing. Tobias ORTMAIER
  2. Referent: Prof. Dr.-Ing. Roland LACHMAYER
- Tag der Promotion: 25.04.2023

## Vorwort und Danksagung

Sehr geehrte Leserin, sehr geehrter Leser,

die vorliegende Dissertation fasst die Ergebnisse meiner fünfjährigen Forschungstätigkeit am Institut für Mechatronische Systeme (imes) der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover (LUH) sowie an der Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) zusammen. Meine Arbeit konnte ich dank der Förderung des Projektes „Evaluation des laryngealen Adduktionsreflexes mit einem mechatronischen Mikrotropfen-Laryngoskop“ durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) durchführen.

Meinem Doktorvater Herrn Professor Tobias ORTMAIER danke ich herzlich für die ausdauernde und verlässliche Unterstützung. Herrn Professor Roland LACHMAYER und Frau Professorin Annika RAATZ bin ich für die Erstellung des Koreferats bzw. die Übernahme des Prüfungsvorsitzes sehr dankbar. Dem ärztlichen Direktor der Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie an der MHH, Herrn Professor Martin PTOK, gebührt ebenfalls mein großer Dank – seine Vision bildet den Ausgangspunkt dieser Arbeit. Herrn Professor Michael JUNGHEIM bin ich für die gute Zusammenarbeit sehr dankbar. Lüder A. KAHRs möchte ich für die Ermöglichung der DFG-Förderung und die hilfreichen Ratschläge danken.

An die erhellenden Diskussionen am imes (noch in der Appelstraße!) bei Cappuccino oder Espresso denke ich sehr gerne zurück. Insbesondere Jan BERGMAYER, Leon BUDDE, Dennis KUNDRAT, Max-Heinrich LAVES und Svenja SPINDELDREIER möchte ich für ihre außergewöhnliche Hilfsbereitschaft und Freundschaft danken. Auch allen Studierenden, die ich während meiner Institutszeit betreut habe, danke ich herzlich für ihre wertvollen Beiträge.

Die Besprechungen mit den Kolleginnen und Kollegen der MHH – Caroline BÄRHOLD, Daniela DIERS, Katrin HANDAU, Frederik MEISOLL, Simone MILLER, Katharina PETERS und Tabea TIEMEYER – haben mir Einblicke in andere Forschungsfelder ermöglicht. Vielen Dank dafür!

Meiner Familie danke ich dafür, dass sie immer für mich da war und ist. Meiner Frau Freya bin ich unendlich dankbar für ihre liebe- und verständnisvolle Unterstützung – ohne Dich wäre diese Dissertation nicht entstanden!

Hannover, im April 2023

*Jacob F. Fast*

## Kurzfassung

Der gesunde, menschliche Kehlkopf schützt die tieferen Atemwege durch reflexhafte Mechanismen vor dem Eindringen von Partikeln, der sogenannten *Aspiration*. Einer dieser Mechanismen ist der *laryngeale Adduktionsreflex* (LAR), der eine rasche Zusammenführung der Stimmlippen bewirkt. Störungen des LAR können zu einer erhöhten Aspirationswahrscheinlichkeit führen – ein Risikofaktor für eine potentiell lebensbedrohliche Lungenentzündung. Ein Routinescreening des LAR bei Verdacht auf einen pathologischen Reflexablauf ist daher medizinisch sinnvoll. Bisherige LAR-Evaluationsverfahren beruhen jedoch auf invasiven, nutzerabhängigen und/oder ungezielten Methoden. Die Reflexperformance wird bislang zudem hauptsächlich qualitativ bewertet.

Zur Reduktion der genannten Nachteile wurde an der Medizinischen Hochschule Hannover ein alternatives Verfahren entwickelt und initial erprobt. Dieser *Microdroplet Impulse Testing of the LAR* (MIT-LAR) genannte Ansatz beruht auf dem Beschuss der Larynxschleimhaut mit einem Tröpfchen. Durch Nutzung eines Hochgeschwindigkeitslaryngoskopsystems und manuelle Auswertung der gewonnenen Bildsequenzen konnte die LAR-Latenz bei Testpersonen mit hoher zeitlicher Auflösung gemessen werden. Obgleich dieses MIT-LAR-System einen Fortschritt gegenüber vorherigen Verfahren darstellt, weist es hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der LAR-Auslösung sowie hinsichtlich der Objektivität der optischen LAR-Analyse weiteres Optimierungspotential auf.

Sowohl die tropfenvermittelte Stimulation als auch die optische Analyse des LAR werden in der vorliegenden, interdisziplinären Arbeit adressiert: Ein neuartiger Tropfenapplikator ermöglicht die Bildung eines stabilen Stimulationströpfchens mit variabler Mündungsenergie. Eine histologische Analyse des Läsionspotentials an Schweinekehlköpfen ergibt keinen Hinweis auf Gewebeschäden. Zwei stereoskopische Hochgeschwindigkeitslaryngoskope werden konzipiert und aufgebaut. In Kombination mit dem Tropfenapplikator und einem Algorithmus zur Approximation der Tropfenflugbahn ermöglichen diese die Vorhersage des Tropfenaufprallortes. Bei Verwendung eines stablinsen- bzw. bildleiterbasierten Systems werden im Labor Vorhersagefehler von  $(0,9 \pm 0,6)$  mm bzw.  $(1,3 \pm 0,8)$  mm gemessen. Abschließend wird ein Verfahren zur automatisierten Analyse von MIT-LAR-Sequenzen entwickelt und an einem Datensatz erprobt. Dies führt zur erstmaligen, computergestützten Messung der Stimmlippen-Winkelgeschwindigkeit während der Adduktionsphase des menschlichen LAR. Im Fall einer vollständigen bzw. unvollständigen Adduktion werden Werte von  $(891 \pm 516)^\circ \text{s}^{-1}$  bzw.  $(421 \pm 221)^\circ \text{s}^{-1}$  erhalten. Dies stellt eine Erweiterung des medizinischen Wissensstandes dar.

**Schlagwörter:** Stereoendoskopie, Hochgeschwindigkeitsendoskopie, Flugbahnidentifikation, Zielpunktvorhersage, Tropfenbildung, computergestützte Diagnostik, Aspirationsprävention

## Abstract

Several reflexive mechanisms in the human larynx protect the deeper respiratory tract from the intrusion of foreign particles, the so-called *aspiration*. The *laryngeal adductor reflex* (LAR), which leads to a rapid closure of the glottis, is one of these mechanisms. In consequence, disturbances of the LAR can lead to aspiration – a risk factor for potentially fatal pneumonia. Therefore, a routine screening of the LAR is highly beneficial in cases where a pathological reflex phenotype is suspected. Current LAR evaluation approaches rely on invasive, user-dependent, and/or untargeted methods. Moreover, the reflex performance is currently mainly being assessed qualitatively.

To mitigate these disadvantages, an alternative method has recently been developed and initially tested at Hannover Medical School. This method, referred to as *Microdroplet Impulse Testing of the LAR* (MIT-LAR), is based on impacting the laryngeal mucosa with a droplet. By using a high-speed laryngoscope, combined with a manual analysis of the recorded high-speed sequence showing the reflexive response, the LAR onset latency could be measured at a high temporal resolution. Although the MIT-LAR system represents a technological progress with respect to prior methods, it still offers further potential for development regarding the reproducibility of LAR stimulation and the objectivity of LAR evaluation.

Both droplet-based LAR stimulation and optical LAR analysis are in the focus of the present, interdisciplinary work: A novel droplet applicator module enables stabilization of droplet formation and droplet muzzle energy control. A histological analysis of the droplet's lesion potential on porcine larynges does not yield any sign of tissue damage. Two stereoscopic high-speed laryngoscopes are designed and set up. In combination with the droplet applicator and an algorithm for the approximation of the droplet trajectory, this enables the prediction of the droplet impact site. The prediction error of both laryngoscopic systems is evaluated in a laboratory setting. A value of  $(0.9 \pm 0.6)$  mm is measured using a rod lens-based system; a fiber-based optics yields a value of  $(1.3 \pm 0.8)$  mm. Finally, a method for the automatic analysis of MIT-LAR sequences is developed and tested on a data set. This leads to the first computer-assisted measurement of the angular velocity of the vocal folds during the adduction phase of the human LAR. When complete/incomplete adduction is achieved, values of  $(891 \pm 516)^\circ \text{s}^{-1}$  and  $(421 \pm 221)^\circ \text{s}^{-1}$  are obtained, respectively. This constitutes an expansion of the state of medical knowledge.

**Keywords:** Stereo Endoscopy, High-Speed Endoscopy, Trajectory Identification, Impact Site Prediction, Droplet Formation, Computer-Aided Diagnosis, Aspiration Prevention



# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort und Danksagung</b>	<b>iii</b>
<b>Kurzfassung</b>	<b>iv</b>
<b>Abstract</b>	<b>v</b>
<b>Nomenklatur</b>	<b>xi</b>
<b>1 Schutzfunktionen des Kehlkopfes und ihre Diagnostik</b>	<b>1</b>
1.1 Anatomie und Funktionen des menschlichen Kehlkopfes . . . . .	3
1.1.1 Anatomische und histologische Struktur . . . . .	3
1.1.2 Funktionen und reflexhafte Aktivitätsmuster . . . . .	6
1.2 Methoden zur Evaluation laryngealer (Schutz-)Funktionen . . . . .	9
1.2.1 Evaluation des Hustenreflexes . . . . .	9
1.2.2 Evaluation des Schluckvorgangs . . . . .	10
1.2.3 Evaluation des laryngealen Adduktionsreflexes . . . . .	10
1.3 Das MIT-LAR-Verfahren als Ausgangspunkt dieser Arbeit . . . . .	13
1.4 Technische Anforderungen an ein LAR-Evaluationssystem . . . . .	16
1.5 Ziele und Gliederung dieser Arbeit . . . . .	17
<b>2 Entwicklung eines endoskopischen Tropfenapplikators</b>	<b>21</b>
2.1 Stand der Forschung im klinischen Kontext . . . . .	22
2.2 Stand der Forschung im Bereich Tropfenbildung . . . . .	23
2.3 Theoretische Grundlagen . . . . .	25
2.4 Konzeption und Aufbau eines Fluidsystems . . . . .	26
2.5 Definition der Düsengeometrie . . . . .	28
2.6 Experimentelle Evaluation der Tropfenbildung . . . . .	31
2.7 Untersuchung von Stoffeigenschaften des Arbeitsmediums . . . . .	34
2.8 Experimentelle Quantifizierung der Mündungsenergie . . . . .	36
2.8.1 Messung der Tropfenmasse . . . . .	36
2.8.2 Optische Tropfenortung . . . . .	37
2.8.3 Modellierung der Dynamik des Tropfenflugs . . . . .	38
2.8.4 Ableitung der Mündungsenergie . . . . .	40
2.8.5 Reproduzierbarkeit der Tropfenflugbahn . . . . .	42

2.9	Histologische Untersuchung des Läsionspotentials . . . . .	43
2.9.1	Wahl eines Tiermodells . . . . .	43
2.9.2	Schadensmechanismen und Versuchsplanung . . . . .	43
2.9.3	Material und experimentelle Durchführung . . . . .	45
2.9.4	Ergebnis der Gewebeuntersuchungen . . . . .	46
2.10	Diskussion und Fazit . . . . .	46
<b>3</b>	<b>Aufbau von Hochgeschwindigkeits-Stereolaryngoskopen</b>	<b>51</b>
3.1	Geschichte und Stand der Technik der Laryngoskopie . . . . .	51
3.1.1	Historische Übersicht . . . . .	52
3.1.2	Grundlagen der endoskopischen Bilderzeugung . . . . .	53
3.1.3	Bekannte Verfahren zur Kehlkopfdarstellung . . . . .	54
3.2	Ansätze zur 3D-Rekonstruktion eines Zielgebietes . . . . .	54
3.3	Theoretische Grundlagen der stereoskopischen 3D-Rekonstruktion . . . . .	58
3.3.1	Projektive Abbildung und Verzeichnungskorrektur . . . . .	58
3.3.2	Stereokamerasysteme und Triangulation . . . . .	65
3.4	Identifikation anatomischer Randbedingungen . . . . .	68
3.4.1	Material und Methoden . . . . .	68
3.4.2	Ergebnisse . . . . .	70
3.4.3	Fazit . . . . .	71
3.5	Aufbau eines stablinsenbasierten Stereolaryngoskops . . . . .	72
3.5.1	Wahl einer Grundkonfiguration . . . . .	73
3.5.2	Komponentenwahl . . . . .	74
3.6	Aufbau eines faseroptischen Stereolaryngoskops . . . . .	79
3.7	Experimentelle Untersuchung der Temperaturentwicklung . . . . .	82
3.8	Quantitative Evaluation der 3D-Rekonstruktionsqualität . . . . .	84
3.8.1	Aufbau und Laserscan eines Larynxphantoms . . . . .	85
3.8.2	Vergleich mit laryngoskopisch gewonnenen Punktwolken . . . . .	86
3.8.3	Ergebnisse . . . . .	87
3.9	Diskussion und Fazit . . . . .	88
<b>4</b>	<b>Stereoskopische Stimulationsortvorhersage</b>	<b>91</b>
4.1	Modellierung der Flugbahn eines sphärischen Tropfens . . . . .	92
4.1.1	Kräftebilanz am LAR-Stimulationstropfen . . . . .	92
4.1.2	Wahl eines geeigneten Trajektorienmodells . . . . .	94
4.2	Approximation der räumlichen Tropfentrajektorie . . . . .	95
4.2.1	Stand der Forschung im Bereich der Trajektorienidentifikation . . . . .	95
4.2.2	Approximation der Trajektorienebene . . . . .	97
4.2.3	Approximation der Trajektorie . . . . .	98
4.3	Computergestützte Identifikation des voraussichtlichen Auftreffortes . . . . .	99

---

4.4	Experimentelle Überprüfung der entwickelten Methoden . . . . .	101
4.4.1	Verfahren zur Stützstellentriangulation . . . . .	102
4.4.2	Experimentelle Überprüfung der Methode zur Flugbahnapproximation . .	102
4.4.3	Experimentelle Überprüfung der Methode zur Aufprallortvorhersage . .	103
4.4.4	Erste Erprobung mit klinischen Experten . . . . .	106
4.5	Diskussion und Fazit . . . . .	108
<b>5</b>	<b>Automatisierung der optischen LAR-Charakterisierung</b>	<b>111</b>
5.1	Stand der Forschung . . . . .	111
5.1.1	Untersuchung der Stimmlippenkinematik . . . . .	111
5.1.2	Tieferegehende Charakterisierung des humanen LAR . . . . .	113
5.1.3	Computergestützte Auswertung laryngoskopischer Bilddaten . . . . .	113
5.2	Material und Methoden . . . . .	114
5.2.1	Verfügbares Datenmaterial . . . . .	114
5.2.2	Algorithmus zur Verfolgung des Stimulationstropfens . . . . .	115
5.2.3	Algorithmus zur Identifikation glottaler Parameter . . . . .	117
5.2.4	Evaluation verschiedener Modellfunktionen . . . . .	119
5.2.5	Ableitung klinisch relevanter LAR-Parameter . . . . .	120
5.3	Ergebnisse . . . . .	122
5.3.1	Evaluation der Bildverzeichnung . . . . .	122
5.3.2	Evaluation der Tropfenaufrallerkennung . . . . .	123
5.3.3	Evaluation der Modellierung glottaler Parameter . . . . .	123
5.3.4	Extraktion von LAR-Parametern . . . . .	124
5.4	Diskussion und Fazit . . . . .	129
<b>6</b>	<b>Kapitelübergreifende Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>133</b>
6.1	Zusammenfassung . . . . .	133
6.2	Ausblick . . . . .	134
<b>A</b>	<b>Detaillierte Ergebnisse der CFD-Simulationen</b>	<b>137</b>
<b>B</b>	<b>Detaillierte Ergebnisse der Tropfenverfolgung</b>	<b>141</b>
<b>C</b>	<b>Berechnung empirischer Standardabweichungen</b>	<b>147</b>
<b>D</b>	<b>Gleichungssystem zur Identifikation des Flugbahnmodells</b>	<b>149</b>
<b>E</b>	<b>Detaillierte Ergebnisse der Stereokalibrierung</b>	<b>151</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>153</b>



## Nomenklatur

Selten bzw. nur abschnittsweise verwendete Symbole und Formelzeichen sowie abweichende Bedeutungen werden ausschließlich im Text beschrieben. Die in diesem Abschnitt angegebenen Einheiten entsprechen dem Internationalen Einheitensystem (*Système international d'unités*) oder sind zur Verwendung mit diesem System zugelassen.

### Allgemeine Konventionen

Skalar	Kleinbuchstabe (kursiv): $a$
Kennzahl	Abkürzung (kursiv): $Re, TI$
Punkt	Großbuchstabe: $A$
Vektor	Kleinbuchstabe (fett und kursiv): $\mathbf{a}$
Menge	Großbuchstabe (kursiv): $A, I$
Körper	Großbuchstabe (fett): $\mathbf{A}$
Matrix	Großbuchstabe (fett und kursiv): $\mathbf{A}$
Zahlbereich	Buchstabe mit Doppelstrich: $\mathbb{R}, \mathbb{R}_{\geq 0}$
©	Weist auf Bildrechte hin
®	Weist auf eingetragene Marke hin
™	Weist auf unregistrierte Warenmarke hin

### Lateinische Buchstaben

$a_{dr}$	Tropfen-Querschnittsfläche in $m^2$
$a_{gl}$	Glottisfläche (Einheit Eins)
$b$	Stereobasis in m
$b_{max}$	theoretische Maximal-Stereobasis in m
$c_d$	Widerstandsbeiwert (Einheit Eins)
$d$	Disparität (Einheit Eins)
$\tilde{d}$	Parameter der HESSESchen Normalform einer Ebenengleichung in m
$d_{\perp}$	orthogonaler Abstand in m
$d_{50}$	Distanz der Mittelpunkte der Stimmlippenkanten (Einheit Eins)
$d_{dr}$	Tropfendurchmesser in m
$d_{min}$	Untergrenze des Schärfentiefebereiches in m
$d_{nom}$	Nenndurchmesser des Zielgebietes in m
$e_0$	Mündungsenergie (kinetische Energie beim Abschuss) in J

$e_{\text{imp}}$	kinetische Energie beim Aufprall in J
$f$	Projektionsdistanz in m
$f_C$	kubische Ansatzfunktion (Einheit anwendungsabhängig)
$f_G$	GOMPERTZ-Ansatzfunktion (Einheit anwendungsabhängig)
$f_{\text{GS}}$	generalisierte sigmoidale Ansatzfunktion (Einheit anwendungsabhängig)
$f_h$	Produkt $f_{s_h}$ (Einheit Eins)
$f_{\text{HRES}}$	Aufzeichnungsbildrate des Systems HRES ENDOCAM 5562 in Hz
$f_{\text{imp}}$	bei Tropfenaufprall auf Zieloberfläche einwirkende Kraft in N
$f_S$	einfache sigmoidale Ansatzfunktion (Einheit anwendungsabhängig)
$f_v$	Produkt $f_{s_v}$ (Einheit Eins)
$g$	Erdbeschleunigung in $\text{m s}^{-2}$
$g_{\text{corr}}$	auftriebskorrigierte Erdbeschleunigung in $\text{m s}^{-2}$
$h_{\text{img}}$	Bildhöhe in m
$h_{\text{obj}}$	Objekthöhe in m
$k$	kinetische Energie der turbulenten Schwankungsbewegung in $\text{J kg}^{-1}$
$k_i$	$i$ -ter radialer Verzeichnungsparameter (Einheit Eins)
$l_i$	$i$ -te euklidische Distanz im Kehlkopf in m
$m_{\text{dr}}$	Tropfenmasse in kg
$n$	Stichprobengröße (Einheit Eins)
$p_{\text{sys}}$	Relativdruck im Fluidsystem in Pa
$q$	Erfolgsquote in %
$r_c$	Abstand zu Kamerahauptpunkt (Einheit Eins)
$r_{\text{tol}}$	Radius des Toleranzschlauches um $T_{\text{para}}$ in m
$s$	empirische Standardabweichung (Einheit anwendungsabhängig)
$s_h$	inverse Breite eines Sensorelements in $\text{m}^{-1}$
$s_v$	inverse Höhe eines Sensorelements in $\text{m}^{-1}$
$t_{\text{abd}}$	Startzeitpunkt der Abduktionsphase des laryngealen Adduktionsreflexes in s, zugleich Endzeitpunkt der Glottisschlussphase des laryngealen Adduktionsreflexes
$t_{\text{add}}$	Startzeitpunkt der Adduktionsphase des laryngealen Adduktionsreflexes in s
$t_{\tilde{a}_{\text{gl,min,rev}}}$	berechnete Näherung des Zeitpunktes $t_{\text{abd}}$ in s
$t_{\text{cls}}$	Startzeitpunkt der Glottisschlussphase des laryngealen Adduktionsreflexes in s, zugleich Endzeitpunkt der Adduktionsphase
$t_i$	$i$ -ter Zeitstempel/-punkt in s
$t_{\text{imp}}$	Stimulationszeitpunkt des laryngealen Adduktionsreflexes in s
$u_c$	horizontale Position des Kamerahauptpunktes auf dem Bildsensor (Einheit Eins)
$v_c$	vertikale Position des Kamerahauptpunktes auf dem Bildsensor (Einheit Eins)
$v_{\text{dr}}$	Betrag der Tropfengeschwindigkeit in $\text{m s}^{-1}$
$v_{\text{imp}}$	Tropfenaufprallgeschwindigkeit in $\text{m s}^{-1}$
$w$	Skalierungsfaktor für homogene Koordinaten (Einheit Eins)

---

$z_{K,nom}$	Nennabstand zur Zieloberfläche entlang $z_K$ in m
$z_{obj}$	Abstand Objektebene-Blende im Lochkammermodell in m
$C$	Projektionszentrum
$S$	Stereorekonstruktion des Zielgebietes
$S_{imp}$	Teilmenge von $S$ mit Abstand $\leq \tau_{II}$ zu Ebene $II$
$S_{samp}$	Stützstellenmenge
$T_{para}$	parabolische Approximation der Tropfenflugbahn
$Oh$	OHNESORGE-Zahl (Einheit Eins)
$Re$	REYNOLDS-Zahl (Einheit Eins)
$TI$	über Düsenaustrittsebene gemittelte Turbulenzintensität in %
$\overline{TI}$	Zeitmittelwert von $TI$ über $\Delta t_{CFD}$ in %
$We$	WEBER-Zahl (Einheit Eins)
$c$	Ortsvektor des Kamerahauptpunktes (Betrag in Einheit Eins)
$c_{dr}$	Ortsvektor des Tropfenschwerpunktes (Betrag in m)
$c_{geo}$	Ortsvektor des geometrischen Schwerpunktes (Betrag in m)
$c_{gl}$	Ortsvektor des geometrischen Glottiszentrums (Betrag in m)
$d$	Vektor radialer und tangentialer Verzeichnungsparameter (Betrag in Einheit Eins)
$f_1$	Ortsvektor eines Punktes auf $T_{para}$ (Betrag in m)
$f_2$	Tangentenvektor von $T_{para}$ bei $f_1$ (Betrag in m)
$f_3$	zu Symmetrieachse von $T_{para}$ paralleler Vektor (Betrag in m)
$f_{bu}$	vektorielle Auftriebskraft (Betrag in N)
$f_d$	vektorielle Lufttreibkraft (Betrag in N)
$f_{res}$	vektorielle Kraft aufgrund einer Atemluftströmung (Betrag in N)
$f_{we}$	vektorielle Gewichtskraft (Betrag in N)
$f'_{we}$	auftriebskorrigierte, vektorielle Gewichtskraft (Betrag in N)
$g$	vektorielle Erdbeschleunigung (Betrag in $m\ s^{-2}$ )
$n_{II}$	Normalenvektor der Ebene $II$ (Betrag in m)
$\hat{n}_{II}$	Einheits-Normalenvektor der Ebene $II$ (Betrag in Einheit Eins)
$p_{imp}$	Ortsvektor des voraussichtlichen Aufprallortes im Kehlkopf (Betrag in m)
$q$	Ortsvektor eines beispielhaften Raumpunktes (Betrag in m)
$r_{II}$	Ortsvektor eines Punktes auf Ebene $II$ (Betrag in m)
$r_{para}$	Ortsvektor eines Punktes auf $T_{para}$ (Betrag in m)
$t$	Translationsvektor (Betrag in m)
$v_0$	vektorielle Mündungsgeschwindigkeit (Betrag in $m\ s^{-1}$ )
$v_{dr}$	vektorielle Tropfengeschwindigkeit (Betrag in $m\ s^{-1}$ )

$D$	extrinsische Matrix
$E$	essentielle Matrix
$F$	Fundamentalmatrix
$H$	lineare Transformationsmatrix
$M$	intrinsische Matrix
$P$	Kameramatrix
$P'$	perspektivische Projektionsmatrix
$P_N$	normierte Projektionsmatrix
$Q$	Reprojektionsmatrix
$R$	Rotationsmatrix
$K$	Kegelschnitt

### Griechische Buchstaben

$\alpha$	Laryngoskopschaft-Rollwinkel in Grad
$\alpha_0$	Tropfenabschusswinkel ggü. der Vertikalen in Grad
$\alpha_{\text{add,start}}$	Stimm lippen-Winkelbeschleunigung zu Beginn der LAR-Adduktionsphase in $^\circ \text{s}^{-2}$
$\beta$	Laryngoskopschaft-Nickwinkel in Grad
$\gamma$	Laryngoskopschaft-Gierwinkel in Grad
$\delta$	Verkipfungswinkel der sagittalen Glottisachse in Grad
$\Delta h$	vertikaler Abstand zwischen Düse und Aufprallort in m
$\Delta t_{\text{abd}}$	Dauer der Abduktionsphase des laryngealen Adduktionsreflexes in s
$\Delta t_{\text{add}}$	Dauer der Adduktionsphase des laryngealen Adduktionsreflexes in s
$\Delta t_{\text{CFD}}$	simulierter, physikalischer Ventilöffnungszeitraum in s
$\Delta t_{\text{cls}}$	Dauer der Glottisschlussphase des laryngealen Adduktionsreflexes in s
$\Delta t_{\text{LAR}}$	Latenz des laryngealen Adduktionsreflexes in s
$\Delta t_{\text{LAR,tot}}$	Gesamtdauer des laryngealen Adduktionsreflexes in s
$\Delta t_{\text{valve}}$	Öffnungszeit des Magnetventils in s
$\Delta u_{\text{corr,rad}}$	horizontaler Korrektursummand für radiale Verzeichnung (Einheit Eins)
$\Delta v_{\text{corr,rad}}$	vertikaler Korrektursummand für radiale Verzeichnung (Einheit Eins)
$\Delta u_{\text{corr,tan}}$	horizontaler Korrektursummand für tangentielle Verzeichnung (Einheit Eins)
$\Delta v_{\text{corr,tan}}$	vertikaler Korrektursummand für tangentielle Verzeichnung (Einheit Eins)
$\varepsilon$	Dissipation der kinetischen Energie $k$ in $\text{J kg}^{-1} \text{s}^{-1}$
$\varepsilon_{\text{cam}}$	Empfindlichkeit eines stereoskopischen Kamerasystems in $\text{m}^{-1}$
$\eta_{\text{air}}$	dynamische Viskosität der Umgebungsluft in Pa s
$\eta_{\text{dr}}$	dynamische Viskosität des Tropfenmediums in Pa s
$\vartheta_{\text{global}}$	globale Temperaturannahme bei den CFD-Simulationen in K

$\vartheta_{\text{LED}}$	LED-Temperatur in °C
$\theta_{\text{min}}$	objektseitiger Mindestfeldwinkel in Grad
$\theta_{(\text{RL}/\text{FS})}$	objektseitiger Feldwinkel (des stablinsen-/faserbasierten Laryngoskops) in Grad
$\kappa_i$	$i$ -ter Ansatzfunktions-Parameter (Einheit anwendungsabhängig)
$\lambda$	frei wählbarer Parameter von $T_{\text{para}}$ (Einheit Eins)
$\mu$	Scherungsparameter in $\text{m}^{-1}$
$\nu_i$	$i$ -ter Parameter des Kegelschnitts $\mathbf{K}$ (Einheit Eins)
$\Pi$	Approximation der Tropfenflugbahnebene
$\rho_{\text{air}}$	Dichte der Umgebungsluft in $\text{kg m}^{-3}$
$\rho_{\text{dr}}$	Dichte des Tropfenmediums in $\text{kg m}^{-3}$
$\sigma_{\text{dr}}$	Oberflächenspannung des Tropfenmediums in $\text{N m}^{-1}$
$\sigma_{\text{fl}}$	Oberflächenspannung einer wässrigen Lösung in $\text{N m}^{-1}$
$\tau_i$	$i$ -ter tangentialer/angularer Verzeichnungsparameter (Einheit Eins)
$\tau_{\Pi}$	Schwellwert des Abstands zu Ebene $\Pi$ in m
$\varphi$	Volumenanteil in %
$\phi_{\text{gl}}$	glottaler Winkel (Winkel zwischen Stimmlippenkanten) in Grad
$\psi$	optischer Umlenkwinkel in Grad
$\omega_{\text{add,max}}$	max. Stimmlippen-Winkelgeschw. während der LAR-Adduktionsphase in $^{\circ} \text{s}^{-1}$
$\omega_{\text{add,mean}}$	mittlere Stimmlippen-Winkelgeschw. während der LAR-Adduktionsphase in $^{\circ} \text{s}^{-1}$
$\omega_{\text{add,start}}$	Stimmlippen-Winkelgeschwindigkeit zu Beginn der LAR-Adduktionsphase in $^{\circ} \text{s}^{-1}$

## Koordinatensysteme

$(\text{KS})_0$	Inertialkoordinatensystem
$(\text{KS})_B$	Bildkoordinatensystem
$(\text{KS})_D$	Düsenkoordinatensystem
$(\text{KS})_K$	Kamerakordinatensystem
$(\text{KS})_S$	Sensorkordinatensystem

## Abkürzungen

ASA	<i>American Standards Association</i> (engl. für Amerikanische Gesellschaft für Normenwerke)
CFD	<i>Computational Fluid Dynamics</i> (engl. für computergestützte Fluiddynamik)
CNN	<i>Convolutional Neural Network</i> (engl. für neuronales Netz vom Faltungstyp)
CT	Computertomographie
DIN	Deutsches Institut für Normung e. V.
EGG	Elektroglottographie
EMG	Elektromyographie
EN	europäische Norm

---

FEES	<i>Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing</i> (engl. für faseroptische, endoskopische Evaluation des Schluckvorgangs)
FEES-ST	<i>Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing with Sensory Testing</i> (engl. für FEES mit Sensorik-Testung)
ICP	<i>Iterative Closest Point</i> (engl. für iterative Bestimmung der nächsten Punkte)
KSU	klinische Schluckuntersuchung
LAR	laryngealer Adduktionsreflex
LGS	lineares Gleichungssystem
LHGS	laryngoskopische Hochgeschwindigkeitsbildsequenz
LIDAR	<i>Light Detection and Ranging</i> (engl. für Lichterfassung und Abstandsmessung)
LUH	Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover
MAE	<i>Mean Absolute Error</i> (engl. für mittlerer Absolutfehler)
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
MIT-LAR	<i>Microdroplet Impulse Testing of the Laryngeal Adductor Reflex</i> (engl. für Mikrotropfen-Impuls-Testung des laryngealen Adduktionsreflexes)
µC	Microcontroller (engl. für Einchipmikrorechner)
NaCl	Natriumchlorid
OCT	optische Kohärenztomographie
ODF	<i>Orthogonal Distance Fitting</i> (engl. für Anpassung durch Minimierung des orthogonalen Abstands)
PCL	<i>Point Cloud Library</i> (engl. für Punktwolkenbibliothek)
PDM	Pulsdauermodulation
PGS	pharyngoglottaler Schließreflex
RMSE	<i>Root-Mean-Square Error</i> (engl. für Wurzel der mittleren Fehlerquadratsumme)
ROI	<i>Region of Interest</i> (engl. für Bereich von Interesse)
SfM	<i>Structure from Motion</i> (engl. für Struktur aus Bewegung)
SfS	<i>Structure from Shading</i> (engl. für Struktur aus Verschattung)
SGBM	<i>Semi Global Block Matching</i> (engl. für semiglobaler Blockabgleich)
SWZ	Singulärwertzerlegung
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
ToF	<i>Time of Flight</i> (engl. für Laufzeit)
WHO	<i>World Health Organization</i> (engl. für Weltgesundheitsorganisation)

# 1 Schutzfunktionen des Kehlkopfes und ihre Diagnostik

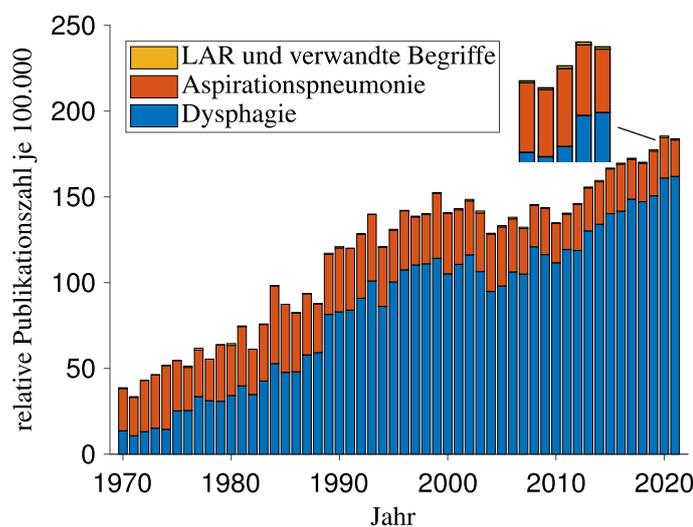
*The essential ingredient for interdisciplinary research to happen is to ask the right questions.*

JOHN G. BRUHN

Laut offizieller Statistik der Weltgesundheitsorganisation WHO nahmen Erkrankungen der tieferen Atemwege, weltweit und über alle Altersklassen hinweg betrachtet, nach koronarer Herzkrankheit, Schlaganfall und chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung im Jahr 2019 auf der Liste der häufigsten Todesursachen den vierten Platz ein und waren somit für 2,6 Mio. Todesfälle verantwortlich [WHO20]. In der Bundesrepublik Deutschland starben im Jahr 2016 laut Statistischem Bundesamt insgesamt 64.414 Menschen an Erkrankungen des Atmungssystems (29.509 Frauen, 34.905 Männer) – dies entspricht 7,1 % aller Sterbefälle des genannten Jahres in Deutschland [StBA.19]. Die überwiegende Mehrzahl der Betroffenen gehörte hier zur Altersklasse der über 65-Jährigen. Diese statistischen Werte zeigen die Bedeutung dieser Krankheitsgruppe, zu der auch die Lungenentzündung (*Pneumonie*) zählt, für die Mortalität im globalen und nationalen Kontext. Eine Ursache für die Entwicklung von Lungenentzündungen stellt das Eindringen von Fremdkörpern in die tieferen Atemwege dar (*Aspiration*). Man spricht bei einer so ausgelösten Lungenentzündung von einer *Aspirationspneumonie*. Aspirationen sind im Umfeld der Langzeitpflege mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert [Pic+96]. Beim älteren Menschen ist die Aspiration vermutlich der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer Pneumonie [Yam+01].

Mehrere reflexartige Abläufe im menschlichen Kehlkopf (*Larynx*) verhindern, sofern sie physiologisch ablaufen, das Vordringen von Nahrungsteilchen oder Speichel in die Lunge. Einer dieser Mechanismen ist der sogenannte *laryngeale Adduktionsreflex* (LAR), der eine Zusammenführung (*Adduktion*) der Stimmlippen bewirkt und so kurzzeitig die Luftröhre verschließt. Bei neuronalen Schädigungen, wie beispielsweise durch einen Schlaganfall oder eine PARKINSON-Erkrankung, können diese Schutzmechanismen unter Umständen nicht mehr ihrem physiologischen Ablauf folgen [Kid+93; RLK86]. Dies führt zu einem höheren Risiko, eine Aspiration zu erleiden und an einer potentiell lebensbedrohlichen Pneumonie zu erkranken [Avi+02; MK03; van+11; Man+15]. So verwundert es kaum, dass die Pneumonie im ersten Monat nach einem Schlaganfall eine der häufigsten Todesursachen ist [Add+99]. Schluckstörungen (*Dysphagien*) nehmen mit dem Lebensalter zu; ab dem 70. Lebensjahr liegen sie bei etwa 20 % der Bevölkerung vor [LB12, S. 267]. Um die Inzidenz der gefährlichen Aspirationspneumonien durch frühzeitige Erkennung von Störungen der Schutzreflexe zu senken, ist ein Routinescreening bei Risikopersonen sinnvoll [Pto+14; BS18, S. 217]. Darüber hinaus kann eine LAR-Untersuchung Informationen über neuronale Schäden im Kehlkopf

und Einblicke in die Funktionsweise laryngealer Dysfunktionen liefern [Car+13]. Eine Recherche zu den Schlagwörtern Dysphagie (engl. *dysphagia*), Aspirationspneumonie (engl. *aspiration pneumonia*) und LAR-assoziierten Begriffen (*laryngeal adductor/closure reflex*, *pharyngoglottal (closure) reflex*) in der US-amerikanischen Datenbank [PubMed] für medizinische Forschungsliteratur ergibt ein differenziertes Bild: Während die Anzahl der jährlich neu erschienenen Arbeiten im Bereich der Dysphagie insbesondere in den letzten ca. 15 Jahren relativ zur Steigerung der Gesamtveröffentlichungszahl einen deutlich überproportionalen Zuwachs aufweist, ist das Publikationsvolumen in Bezug auf die Aspirationspneumonie und insbesondere auf den laryngealen Adduktionsreflex deutlich geringer und weitgehend konstant. Die mithilfe von [Spe16] berechneten, relativen Publikationszahlen sind in Bild 1.1 in Form eines geschichteten Balkendiagramms dargestellt. Einer Gesamtzahl von 32.073 Publikationen mit Dysphagiebezug in den Jahren 1970 bis 2021 stehen nur 163 Arbeiten im Bereich des LAR gegenüber – eine angesichts des hohen Stellenwertes laryngealer Schutzreflexe bei der Abwendung von Aspirationsereignissen überraschende Diskrepanz.



**Bild 1.1:** Jährliche Publikationszahlen für die Begriffe Aspirationspneumonie (engl. *aspiration pneumonia*), Dysphagie (engl. *dysphagia*) und LAR (unter Einbeziehung von verwandten Ausdrücken) je 100.000 Veröffentlichungen laut US-Forschungsdatenbank [PubMed] für die Jahre 1970 bis 2021; Auswertung mithilfe von [Spe16].

In Abschnitt 1.1 dieses Kapitels werden zunächst der anatomische und histologische (die Gewebestrukturen betreffende) Aufbau und der Stand der Forschung im Bereich der (Schutz-)Funktionen des menschlichen Kehlkopfes erörtert, soweit dies für das Verständnis und die Motivation der vorliegenden Arbeit relevant ist. Abschnitt 1.2 gibt eine kurze Übersicht der verfügbaren Methoden zur Prüfung der laryngealen Schutzmechanismen. In Abschnitt 1.3 wird das sogenannte *Microdroplet Impulse Testing of the Laryngeal Adductor Reflex* (*Mikrotropfen-Impuls-Testung des laryngealen Adduktionsreflexes*, kurz MIT-LAR) [PS16a], ein neues Verfahren zur Auslösung und Prüfung der LAR-Funktion, vorgestellt, das den Ausgangspunkt dieser Arbeit darstellt. Die klinischen Anforderungen an ein Gesamtsystem zur validen Messung der Latenz (und anderer klinisch re-

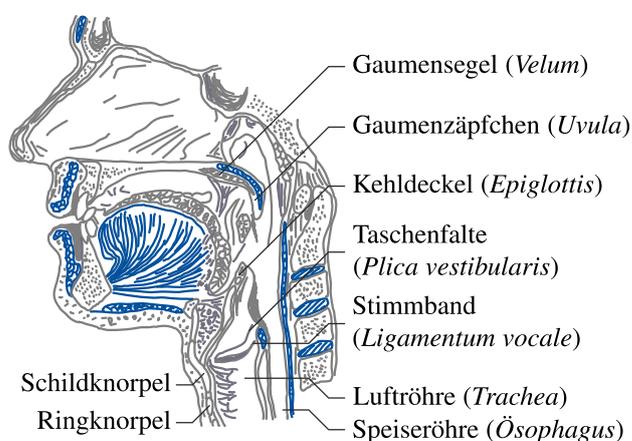
levanter Parameter) des LAR, das auf der Reflexauslösung mit einem Tröpfchen entsprechend des MIT-LAR-Ansatzes basiert, sind in Abschnitt 1.4 zusammengefasst. Abschnitt 1.5 enthält die daraus abgeleiteten Forschungsfragen und eine Gliederungsübersicht der vorliegenden Dissertation.

## 1.1 Anatomie und Funktionen des menschlichen Kehlkopfes

Zur Erfüllung lebenswichtiger und sozialer Funktionen hat sich der menschliche Kehlkopf im Laufe der Evolutionsgeschichte zu einer komplexen anatomischen Struktur entwickelt, dessen Aufbau im Folgenden auf Grundlage von [Rei09], [SD12] und [BS18] beschrieben wird.

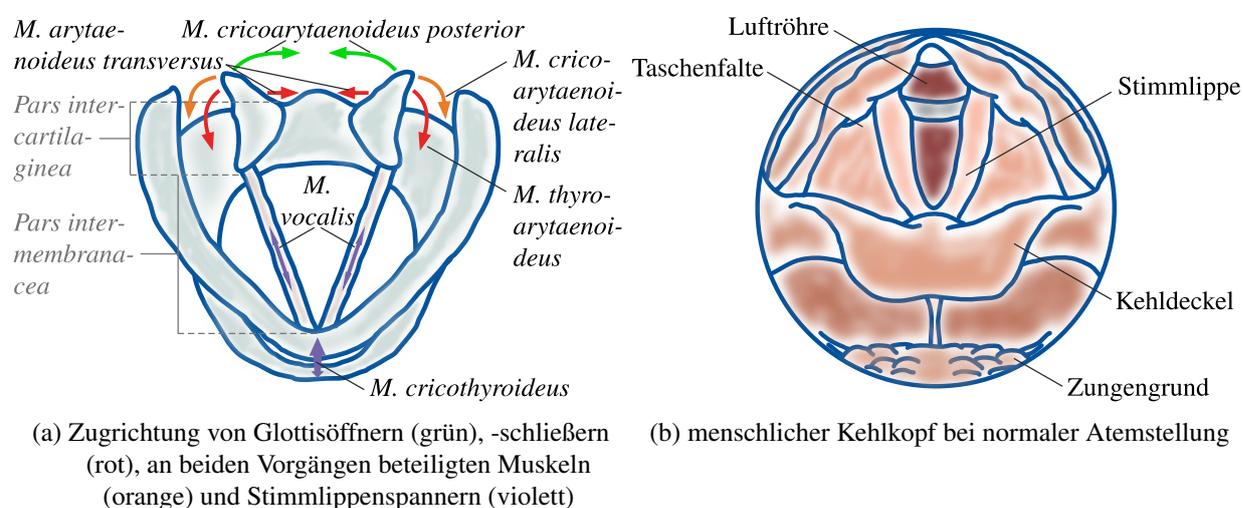
### 1.1.1 Anatomische und histologische Struktur

Der menschliche Kehlkopf wird von einem Knorpelgerüst stabilisiert, das von den beiden Platten des großen Schildknorpels (*Cartilago thyroidea*), dem damit gelenkig verbundenen Ringknorpel (*Cartilago cricoidea*) sowie den paarig angelegten Stellknorpeln (*Cartilagine arytenoideae* oder Aryknorpel) gebildet wird [Rei09, S. 562; LB12, S. 272]. Der Kehldeckel (*Epiglottis*), eine weitere Knorpelstruktur, spielt eine wichtige Rolle beim physiologischen Ablauf des Schluckvorgangs [Rei09, S. 565]. Die Kehlkopfhöhle (*Cavitas laryngis*) gliedert sich in drei Etagen: den kopfwärts gelegenen Vorhof (*Vestibulum laryngis* oder *Supraglottis*), der sich vom Kehlkopfeingang bis zu den Taschenfalten (*Plicae vestibulares*, »falsche« Stimmbänder) erstreckt, die mittlere Etage (*Cavitas laryngis intermedia*), die bis zur Ebene der Stimmlippen (*Plicae vocales*) mit den zur Stimmbildung notwendigen Stimmbändern (*Ligamenta vocalia*) reicht, sowie den subglottischen Raum (*Cavitas infraglottica*) unterhalb der Ebene der Stimmlippen, der nach unten durch den Ringknorpel begrenzt ist [Rei09, S. 565; BS18, S. 16]. Die Stimmlippenebene wird auch als *Glottis* bezeichnet [BS18, S. 16]. In Bild 1.2 ist der Aufbau des menschlichen Kehlkopfes in einem Sagittalschnitt skizziert.



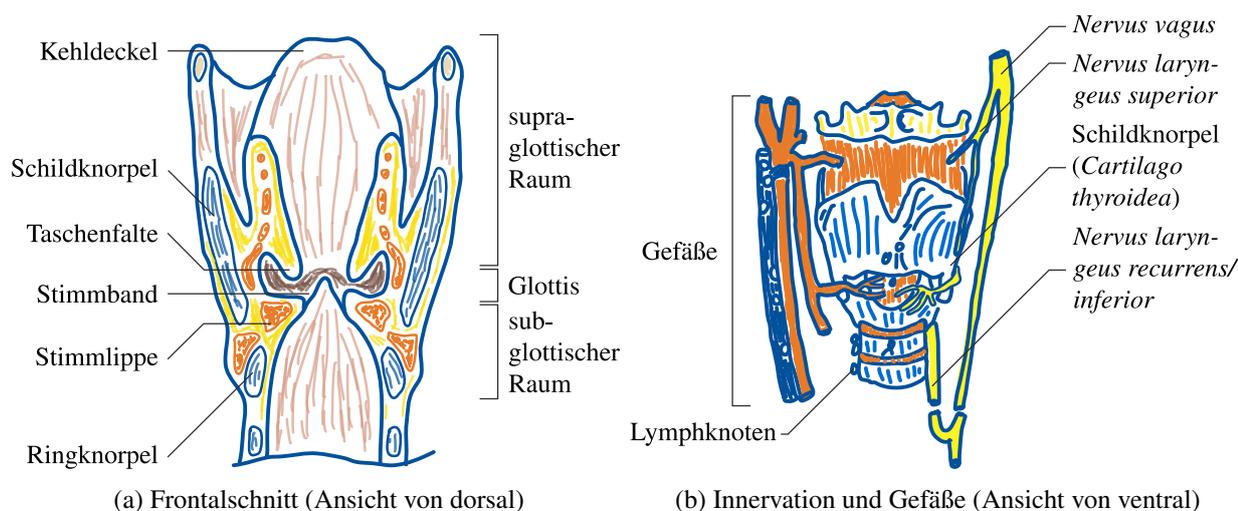
**Bild 1.2:** Sagittalschnitt von Rachen und Kehlkopf des Menschen nach [Pro15, S. 33].

Gelenkige, knorpelige und muskuläre Komponenten des Larynx ermöglichen die Einstellung der Spannung und Lage von Stimmbändern und Stimmritze [SD12, S. 392]. Die Position der Aryknorpel beeinflusst die Stellung der Stimmlippen in der Glottisebene (Ab- oder Adduktion) und somit die Öffnung der Stimmritze (*Rima glottidis*) [Rei09, S. 563]. Die Stellknorpel spielen daher eine große Rolle beim korrekten Ablauf des laryngealen Adduktionsreflexes. Die Muskeln des Kehlkopfes werden in Stimmlippenspanner wie den *M. cricothyroideus* und die *M. vocales* sowie Stimmritzenöffner und -schließer untergliedert [LB12, S. 274]. In Bild 1.3 (a) sind die Zugrichtungen dieser verschiedenen Muskelgruppen mithilfe einer Farbcodierung verdeutlicht. In Bild 1.3 (b) ist ein Blick auf den menschlichen Kehlkopf dargestellt, wie er sich bei der Kehlkopfspiegelung bietet.



**Bild 1.3:** Zugrichtungen der Kehlkopfmuskeln (a) und Blick von kranial in den menschlichen Kehlkopf (b) nach [Sch+18, S. 217].

Für die motorische und sensible Versorgung des Kehlkopfes ist der Vagusnerv (*Nervus vagus*) zuständig [SD12, S. 392]. Von ihm zweigen im oberen Halsbereich die *Nervi laryngei superior* und *inferior* (letzterer auch als *N. recurrens* bezeichnet) ab [LB12, S. 276]. Während der obere Teil die Kehlkopfschleimhaut bis zu den Stimmbändern sensibel sowie den *M. cricothyroideus* motorisch versorgt, ist der untere Zweig für den sensiblen Anschluss der subglottischen Schleimhaut und der Luftröhre (*Trachea*) sowie für die motorische *Innervation* (nervliche Versorgung) der inneren Kehlkopfmuskeln zuständig [LB12, S. 276]. Neuere Forschungsergebnisse legen nahe, dass der innere Ast des *N. laryngeus superior* beim Menschen eine rein sensorische Funktion erfüllt [San+21]. Die laryngeale Schleimhaut weist zwei Faltenpaare auf, die sich in das Kehlkopflumen (*Lumen*) erstrecken: die Taschenfalten, die von respiratorischem Epithel bedeckt sind, sowie die Stimmlippen, deren Oberfläche ein mehrschichtiges Plattenepithel bildet [Šti97]. In Bild 1.4 sind die Etagen und anatomischen Strukturen, sowie Innervation und Blutversorgung des menschlichen Kehlkopfes dargestellt.



**Bild 1.4:** Anatomie (a) sowie Innervation und Blutversorgung (b) des humanen Kehlkopfes nach [LB12, S. 273 und 276].

Für die auf einen Organismus treffenden Reize gibt es spezifische Sensoren (*Rezeptoren*), die zur Organen verbunden oder über äußere oder innere Oberflächen verteilt auftreten können. Durch den Reiz wird am passenden Rezeptor ein elektrisches *Sensorpotential* verursacht, das proportional zur Reizstärke ist. Bei Überschreiten eines Schwellwertes wird in der mit dem Rezeptor verbundenen Nervenfasern ein sogenanntes *Aktionspotential* ausgelöst. Der menschliche Körper verfügt u. a. über Sensoren für mechanische (*Mechanosensoren*), chemische (*Chemosensoren*), thermische (*Thermosensoren*), Hitze- (*Capsaicinrezeptoren*), Schadens- (*Noziseensoren*) und Gelenkbeugungs- bzw. Muskeldehnungsreize (*Propriosensoren*). [SD12, S. 36 und 330 ff.]

Die ersten Arbeiten zu den Rezeptoren des Larynx wurden im Tiermodell durchgeführt. ANDREW wies dehnungsempfindliche Propriozeptoren im Kehldeckel der Ratte nach [And54]. SAMPSON und EYZAGUIRRE fanden bei Katzen Berührungssensoren in der laryngealen Schleimhaut und tiefe Mechanorezeptoren im Bereich der Stimmlippen [SE64]. DAVIS und NAIL unterteilten die Mechanorezeptoren in der Kehlkopfschleimhautwand von Katzen und Kaninchen in zwei Gruppen mit unterschiedlichen Aktivitätsmustern [DN87]. Um die neuronalen Mechanismen der laryngealen Schutzreflexe aufzuklären, führten ESAKI *et al.* eine physiologische Untersuchung der Rezeptoren des Katzenkehlkopfes durch [Esa+97]. Dabei konnten Mechano- und Chemorezeptoren sowie Propriozeptoren nachgewiesen werden. Einige Rezeptoren konnten sowohl durch Berührung als auch durch destilliertes Wasser und/oder eine Kaliumchlorid-Lösung aktiviert werden (*polymodale* Rezeptoren). Die Sensoren wurden hauptsächlich an der Basis der Epiglottis und in der Arytenoidregion, jedoch kaum im membranösen Teil der Stimmlippen gefunden. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der humanen Larynxschleimhaut durch CHIBA *et al.* und VILLAVERDE *et al.* führten zum Nachweis freier Nervenendigungen, ähnlich den sogenannten MEISSNER-Tastkörperchen (einer Art von Mechanorezeptoren) [CWS85; Vil+94]. Für weitere Hintergrundinformationen zu den Rezeptoren des Larynx sei hier auf die Übersichtsarbeit von BRADLEY verwiesen [Bra00a].

### 1.1.2 Funktionen und reflexhafte Aktivitätsmuster

Der unterhalb des Rachens (*Pharynx*) und an der Grenze zu den unteren Atemwegen gelegene Kehlkopf erfüllt beim Menschen neben der sozialen Funktion der Laut- und Stimmbildung (*Phonation*) mehrere lebenswichtige Aufgaben. Einerseits ermöglicht der Kehlkopf die normale Atmung [Thu+11, S. 338]. Im physiologischen Zustand schützt er den Körper zudem ständig vor Fremdkörpern, die andernfalls bis unterhalb der Stimmlippenebene und weiter zur Lunge vordringen könnten [BS18, S. 16 ff.]. Zur Erfüllung dieser Funktion besitzt der menschliche Kehlkopf nach aktuellem Forschungsstand mehrere Schutzmechanismen [JHS10; Rei09, S. 570; BS18, S. 18 f.]. Eine vollständige Charakterisierung dieser Mechanismen ist bislang jedoch nicht gelungen [Dua+11].

#### Der Schluckvorgang

Der lebenswichtige Schluckvorgang, der täglich etwa 1.000 Mal abläuft, erfüllt zwei Funktionen: Neben dem Transport von Speichel und Nahrung über die Speiseröhre in den Magen stellt er den Abschluss des Kehlkopfes gegen die Trachea sicher [Rei09, S. 440 f.; BS18, S. 24 ff.]. Der von mehreren Hirnnerven und mehr als 25 Muskeln gesteuerte Vorgang wird in vier Phasen eingeteilt, die teils willkürlich, teils reflexhaft ablaufen [Rei09, S. 440 ff.; BS18, S. 24 ff.]. Zunächst drückt die Zunge den Nahrungsbrei in den Rachen, was eine reflektorische Abdichtung der Verbindung zum Nasenraum auslöst [SD12, S. 252]. Im Kontext der vorliegenden Arbeit ist insbesondere der Schutz der tieferen Atemwege von Interesse. Dieser wird beim Schluckvorgang durch eine Vorwärtsbewegung des Zungenbeins und des Kehlkopfes sowie durch die dreifache Blockade des Zugangs zur Trachea durch den Verschluss des Kehlkopfes (durch den *M. thyreoepiglotticus*), der Taschenfalten sowie der Stimmlippen gewährleistet [Rei09, S. 564 und 570; BS18, S. 18]. Die Absenkung des Kehldeckels verursacht eine seitliche Umleitung des Nahrungsbolus in die *Sinus piriformes* [Rei09, S. 570]. Durch spezielle Atemstoppmanöver kann der Stimmlippen- und Taschenfaltenschluss auch willentlich herbeigeführt werden, um das Aspirationsrisiko im Fall des Verlustes der anderen Schutzmechanismen zu senken [DB04].

#### Der pharyngoglottale Schließreflex

Durch Injektion kleiner Wassermengen konnten SHAKER *et al.* bei betäubten Katzen einen reflektorischen Stimmlippenschluss auslösen: den *pharyngoglottalen* Schließreflex [Sha+98]. Bei Überschreiten eines Grenzvolumens wurde ein reflektorisches Schlucken beobachtet. In einer nachfolgenden Studie am Menschen wurde der Reflex ebenfalls nachgewiesen. Die Stimulation erfolgte durch pulsartige oder kontinuierliche Applikation gefärbten Wassers im Bereich der Rachenhinterwand [Sha+03]. Bei älteren Personen wurde ein Anstieg des zur Auslösung notwendigen Flüssigkeitsvolumens festgestellt; bei Individuen mit bekannter Schluckstörung konnte bei pulsartiger Stimulation kein Reflex ausgelöst werden [Sha+03].

Der pharyngoglottale Schließreflex weist hinsichtlich Auslösung und Ablauf Ähnlichkeit mit dem LAR auf. SHAKER *et al.* differenzieren hier hinsichtlich des Stimulationsortes: Während der pharyngoglottale Schließreflex durch Reizung des Rachens ausgelöst wird, reagiert der LAR auf Stimulation des Larynx [Sha+03]. Die Autoren vermuten, dass der pharyngoglottale Schließreflex insbesondere dazu beiträgt, Aspirationen beim Rückfluss von Magensäure in die Speiseröhre (*Reflux*) zu verhindern.

### **Der ösophagoglottale Schließreflex**

Durch eine Dehnung der Speiseröhre mittels Ballonkatheterinflation oder Luftinjektion konnte beim Menschen und im Tiermodell ein Glottisschluss ausgelöst werden: der sogenannte ösophagoglottale Schließreflex [Sha+92; Sha+94]. Der Reflex konnte auch bei betäubten Tieren stimuliert werden und unterliegt daher wahrscheinlich einer Kontrolle durch den Hirnstamm [Sha+94]. Bei Unterschreiten einer Geschwindigkeitsschwelle konnte kein reflektorischer Glottisschluss beobachtet werden [Sha+94]. Auch dieser Reflex trägt nach Annahme von SHAKER *et al.* dazu bei, die Aspirationsgefahr bei Reflux zu reduzieren [Sha+94].

### **Der laryngeale Adduktionsreflex (LAR)**

Dieser zuerst von SASAKI und SUZUKI beschriebene Schutzreflex der Atemwege liegt im Fokus der vorliegenden Arbeit. Der LAR kann durch chemische oder mechanische Stimulation der laryngealen Schleimhaut provoziert werden [SS76; Lud15]. Nach einer Latenzphase nähern sich die Stimmlippenkanten einander an (Adduktionsphase). Diese Adduktion kann zu einem teilweisen oder vollständigen Glottisschluss führen [Lev+21]. Die Glottisschlussphase endet damit, dass sich die Stimmlippenkanten wieder voneinander entfernen (Abduktionsphase) und schließlich eine Endstellung bei geöffneter Glottis erreichen. Die dem LAR zugrunde liegenden, neuronalen Leitungsmechanismen sind noch nicht abschließend aufgeklärt [And+02]. AMBALAVANAR *et al.* konnten jedoch im Tiermodell zeigen, dass die den LAR steuernden Hirnstammregionen von den in Husten- und Schluckreflex involvierten Regionen abweichen [Amb+04a]. Der LAR ist durch einen Aktivitätsschub der *M. thyroarytaenoidei* gekennzeichnet, die so den Verschluss des Kehlkopfes unterstützen [And+02]. Da der LAR bei Katzen nach Entfernung der Kehlkopfschleimhaut nicht mehr ausgelöst werden kann, wird ein großer Einfluss in dieser Schleimhaut befindlicher Mechanorezeptoren auf die LAR-Auslösung vermutet [And+02].

SASAKI und SUZUKI wiesen bei Katzen nach Elektrostimulation des *N. laryngeus superior* zwei getrennte Komponenten des LAR nach: eine zuerst auftretende, die stimulierte Seite betreffende Stimmlippenadduktion, sowie eine nachfolgende, die andere Seite betreffende Adduktion [SS76]. Die spätere Komponente konnte bei Hunden nur selten, beim Menschen gar nicht ausgelöst werden [SS76]. In einer von LUDLOW *et al.* an einem Mann und zwei Frauen ohne Vorerkrankungen durchgeführten Studie betrug die Latenz des gleichseitigen (*ipsilateralen*) Teils der frühen

LAR-Komponente im Mittel 19 ms; darüber hinaus konnte eine später einsetzende, beidseitige (*bilaterale*) Komponente mit einer mittleren Latenz von 70 ms beobachtet werden [LVK92]. Die beiden Komponenten wurden hier als R1 und R2 bezeichnet. Bei steigender Intensität der Stimulation wurde eine sinkende Latenzzeit und eine steigende Amplitude der reflektorischen R1-Komponente beobachtet [LVK92]. Aufgrund einer unterschiedlichen Modulation der beiden Komponenten durch Muskelaktivität nahmen LUDLOW *et al.* an, dass R1 und R2 unterschiedlichen neurophysiologischen Mechanismen unterliegen könnten [LVK92]. Die beiden LAR-Komponenten wurden auch in einer weiteren Untersuchung an elf gesunden Probandinnen und Probanden, bei der eine Stimulation durch in Kehlkopfmuskeln eingestochene Elektroden erfolgte, als unabhängig charakterisiert [Yam+97].

CAREY *et al.* wiesen anhand invasiver Messungen der elektrischen Muskelaktivität bei 17 gesunden Testpersonen nach elektrischer Stimulation des *N. laryngeus superior* ebenfalls zwei Komponenten des LAR nach: eine frühe, ipsilaterale und eine späte, bilaterale Reaktion [Car+13]. Die späte Reaktion wies dabei eine große Variabilität bei Latenz und Morphologie auf [Car+13]. Auf Grundlage der mittleren Mindestlatenzzeiten wurden obere Grenzen der normalen Latenz im Bereich von 18 ms für die frühe und 62 ms für die späte Komponente des LAR vorgeschlagen [Car+13]. Die Autoren schränken ihre Ergebnisse jedoch dahingehend ein, dass durch die elektrische Stimulation möglicherweise nicht exakt die für den LAR relevanten, laryngealen Rezeptoren angesprochen wurden [Car+13]. In einer Untersuchung von PTOK und SCHROETER konnte eine frühe, ipsi- oder kontralaterale (gegenüberliegende) Komponente des LAR videolaryngoskopisch allerdings nicht nachgewiesen werden [PS16a].

SASAKI *et al.* fanden in einer Studie mit fünf männlichen Teilnehmern nach direkter elektrischer Stimulation des *N. laryngeus superior* durch invasive Muskelaktivitätsmessungen eine kontralaterale Komponente der frühen LAR-Reaktion, die jedoch bei Gabe hoher Dosen des Anästhetikums Isofluran unterdrückt wurde [Sas+03]. Diese frühe, kontralaterale Komponente des menschlichen LAR wurde von SINCLAIR *et al.* auch bei totaler intravenöser Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Remifentanyl nach elektrischer Oberflächenstimulation der Larynxschleimhaut beobachtet [Sin+17b; Sin+17a]. TÉLLEZ *et al.* konnten eine bilaterale R1-Komponente des humanen LAR nach invasiver Elektrostimulation des *N. laryngeus superior* bei wachen Testpersonen nachweisen [Tél+18]. Durch Kombination von elektrischer Muskelaktivitätsmessung und endoskopischer Hochgeschwindigkeitsbildgebung fanden TÉLLEZ *et al.* im Jahr 2021 in einer Studie mit fünf Testpersonen unter TIVA zudem Hinweise darauf, dass schon die frühe Komponente des elektrisch stimulierten LAR eine Schutzwirkung gegen Aspirationen entfalten könnte [Tél+21].

Die LAR-Funktion ist beim Menschen (bei direkter Stimulation des *N. laryngeus superior*) robust gegenüber bewussten Manövern wie starker Einatmung und Phonation [Hen+07]. Bei wiederholter Stimulation wurde jedoch eine Ermüdung von Kehlkopfflexen in Abhängigkeit vom Interstimulusintervall beobachtet [Lud+95; Kea+05; PS16a]. Dieses Phänomen könnte zur Sicherstellung der normalen Sprachfunktion des Larynx dienen, da die Phonation mit einer wiederholten Stimulation der laryngealen Schleimhaut einhergeht [Kea+05]. Sollte der LAR aufgrund einer Störung jedoch

gar nicht mehr ausgelöst werden können, so ist das Risiko, eine Lungenentzündung zu entwickeln, dadurch laut einer klinischen Studie von KANEOKA *et al.* um das 6,8-Fache erhöht [Kan+18]. Dies zeigt das Potential einer Routinemethode zur quantitativen Bewertung der LAR-Funktion im Hinblick auf die klinisch und ökonomisch relevante [Koz+03] Pneumonieprävention.

### Der Husten- und Expirationsreflex

Sollte trotz (oder aufgrund einer Fehlfunktion) der genannten Schutzreflexe ein Fremdkörper in den Bereich unterhalb der Glottisfläche gelangen, so kann dieser durch eine schlagartige Erhöhung des Luftdrucks in der Luftröhre unterhalb der Stimmlippenebene ausgestoßen (*expediert*) werden. Dieser Hustenreflex zur effizienten Reinigung der Atemwege von Schleim und Fremdkörpern kann auch willentlich hervorgerufen werden [FL06]. Nach einer Einatmung folgt die rasche Adduktion der Stimmlippen und Taschenfalten, die Kontraktion der Atemmuskulatur und schließlich ein kraftvoller Luftstoß zur Öffnung der Glottis und zur Expedition von Fremdmaterial [Pit14; Lud15]. Eine reduzierte Effektivität des Hustenreflexes ist mit einem erhöhten Aspirationsrisiko assoziiert [Pit+08].

Der hinsichtlich Physiologie und Pharmakologie stark vom Hustenreflex abweichende Expirationsreflex [THW08] wurde von KOPAS *et al.* im Mausmodell [KK75] und auch im Menschen nachgewiesen [KMK75]. Im Gegensatz zum Hustenreflex umfasst der Expirationreflex keine vorhergehende, möglicherweise aspirationsfördernde Einatemungsphase, da er schon das *Eindringen* von Fremdmaterial in die Atemwege verhindern soll [THW08; KJ00]. Dieser Reflex kann beim Menschen durch mechanische, chemische oder elektrische Stimulation der Stimmlippen ausgelöst werden [KJ00]. Eine Auslösung des Reflexes im Tiermodell durch Reizung des Tracheobronchialbaums wird ebenfalls berichtet [THW08].

## 1.2 Methoden zur Evaluation laryngealer (Schutz-)Funktionen

Um ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Aspirationspneumonie zu erkennen, haben sich verschiedene Diagnoseverfahren in der klinischen Routine etabliert, mit denen der Ablauf einiger Kehlkopfreflexe geprüft werden kann. Die meisten Larynxreflexe reagieren auf eine Stimulation des inneren Teils des *N. laryngeus superior*; dies ist jedoch nur durch die schwierige und fehleranfällige Insertion von Elektroden in das Kehlkopfgewebe möglich [Lud15]. Je nach zu prüfender Funktion kommen zahlreiche weitere Auslösungsverfahren zum Einsatz, die im Folgenden beschrieben werden.

### 1.2.1 Evaluation des Hustenreflexes

Die Integrität des Hustenreflexes kann durch chemische Stimulation der oberen Atemwege mit einem wein- oder zitronensäurehaltigen Aerosol geprüft werden [Add+99; Mil+13]. Die endo-

oskopische Beurteilung des Stimmlippenschlusses beim Hustenablauf ist aufgrund der durch die Taschenfalten verdeckten Sicht jedoch eingeschränkt; eine einseitige Verletzung des *N. recurrens* kann durch Beurteilung des Hustengeräusches erkannt werden [Lud15].

### 1.2.2 Evaluation des Schluckvorgangs

Die sogenannten *Aspirationsschnelltests* ermöglichen die rasche Erkennung eines erhöhten Aspirationsrisikos, können jedoch nicht die zugrunde liegende Ursache identifizieren. Diese Verfahrensgruppe beruht auf der Untersuchung des Schluckvorgangs mit Wasser (beim sogenannten *90-Milliliter-Wasser-Test*) oder Medien mit verschiedenen Viskositäten (beim sogenannten *Gugging Swallowing Screen*). Symptome wie Husten, Stimmänderungen oder Verzögerungen des Schluckvorgangs weisen auf eine erhöhte Aspirationsgefahr hin. Die Messung der Blutsauerstoffsättigung während des Schluckvorgangs kann zwar keinen eindeutigen Hinweis auf eine erfolgte Aspiration geben, ermöglicht jedoch Einblicke in die Schluck-Atem-Koordination beim Schlucktest. [BS18, S. 152 ff.]

Bei der ausführlichen klinischen Schluckuntersuchung (KSU) mit Ruhebeobachtung (optische Untersuchung der Schluckorgane), Prüfung reflexhafter Reaktionen (Würgreflex), Kontrolle der oralen und laryngealen Berührungsempfindung und Beurteilung des Schluckens (spontanes Speichelschlucken sowie Ess- und Trinkuntersuchungen) wird auch die *Ursache* einer Schluckstörung gesucht [BS18, S. 157 ff.]. Die KSU kann allerdings weder eine Dysphagie sicher nachweisen, noch existiert ein KSU-Goldstandard [BS18, S. 167].

Da sich durch die genannten Testverfahren keine ausreichenden Erkenntnisse über die individuelle Gefährdung durch krankhafte Abweichungen im Schluckablauf gewinnen lassen, sind bildgebende Methoden mit hoher Validität und Zuverlässigkeit (*Reliabilität*) notwendig [BS18, S. 180]. Durch die Fortschritte bei der Bildqualität faserbasierter Endoskope konnte sich die fiberoptische Untersuchung des Schluckvorgangs klinisch etablieren [BS18, S. 181]. Das von LANGMORE und BASTIAN eingeführte, videoendoskopische Schluckuntersuchungsverfahren *Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing* (faseroptische, endoskopische Evaluation des Schluckvorgangs, kurz FEES) vermeidet die bei der sogenannten *Videofluoroskopie* unvermeidliche Strahlenexposition und ist beliebig oft wiederholbar [LKO88; Bas91]. Bei diesem Verfahren wird die Reaktion auf taktile Reizung pharyngealer und laryngealer Strukturen durch die Spitze eines transnasal eingeführten Endoskops sowie das Abschlucken verschiedener Substanzen faserendoskopisch evaluiert [LKO88]. Der Schluckvorgang ist jedoch durch Verdeckung (*White Out*) oft nicht vollständig sichtbar [BS18, S. 200].

### 1.2.3 Evaluation des laryngealen Adduktionsreflexes

Die als *Touch-Technik* bekannte, taktile Stimulation des Larynx (z. B. mit einer Endoskopspitze) löst LAR, Würg- oder Hustenreflex aus und kann eine grobe Abschätzung der LAR-Integrität liefern;

der applizierte Stimulus variiert jedoch stark und führt so zu einer geringen Reproduzierbarkeit der Methode [Kan+17; Kan+18]. Stärke und Dauer der Stimulation, die für die korrekte Quantifizierung der LAR-Latenz, d. h. des Zeitraums zwischen Stimulation und Beginn der Stimmlippenadduktion, bekannt sein müssen, kann kaum sicher festgestellt werden [Pto+14]. Das stimulierte Schleimhautareal ist zudem recht groß [Pto+14]. Wird die Endoskopspitze zur Stimulation verwendet, ist die Beurteilung des LAR anhand der aufgezeichneten Bilddaten aufgrund der Nähe der Optik zum Gewebe schwierig und die *Interrater-Reliabilität*<sup>1</sup> bleibt auch nach einem Training mit vorgegebenen Auswertungsrichtlinien offenbar gering [Bor+20]. Für die Probandin/den Probanden kann dieses vollständig manuelle Verfahren zudem sehr unangenehm sein [BS18, S. 188]. STROHL *et al.* stellten ein auf sogenannten CHEUNG-BEARELLY-*Monofilamenten*<sup>2</sup> basierendes System vor, um bei der manuellen LAR-Auslösung eine reproduzierbare Stimulationsstärke zu gewährleisten [Str+21c].

Ein alternatives Verfahren zur LAR-Auslösung basiert auf der Stimulation der laryngealen Schleimhautoberfläche durch kurze, elektrische Reize [Car+13]. Dies stellt eine Mischung aus mechanischem und elektrischem Stimulus dar, sodass die tatsächliche Stimulationsstärke trotz guter Kontrolle des elektrischen Anteils unbekannt bleibt [Pto+14]. Zudem stellt der Reiz eine unphysiologische Nachahmung des bei der laryngealen Penetration von Fremdkörpern zu erwartenden Stimulus dar. Die elektrische Stimulation des LAR kann auch mit transkutan platzierten, monopolaren Nadelelektroden oder bipolaren, hakenförmigen Drahtelektroden erfolgen [LVK92; Yam+97]. Diese komplexe, invasive Methode erzeugt ebenfalls einen gemischten Stimulus [Lud15; Pto+14].

Mehrere Gruppen haben Methoden und Geräte vorgeschlagen, um laryngeale Abläufe und Reflexe nichtinvasiv und kontrollierter zu stimulieren [Avi+93; Bha+03; Ham09]. Als Weiterentwicklung des FEES-Verfahrens entwickelten AVIV *et al.* die sogenannte *Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing with Sensory Testing* (faseroptische, endoskopische Evaluation des Schluckvorgangs mit Sensoriktestung, kurz FEES-ST), die eine Stimulation der Larynxschleimhaut mit durch den Arbeitskanal des verwendeten Laryngoskops geleiteten Luftstößen ermöglicht [Avi+93]. Ein entsprechendes, kommerziell vertriebenes Gerät von Pentax Precision Instrument (Orangeburg, New York, USA) ist jedoch nicht mehr erhältlich [Lud15]. Aus Patenten von AVIV und MARTIN [AM96], CADAVID *et al.* [Cad+15] sowie LEVER und HINKEL [LH16] sind Verfahren und medizinische Apparaturen bekannt, um mit Luftstößen eine sensorische Reaktion auszulösen. Auch die Verwendung einer Flüssigkeit als Stimulusträger wird knapp erwähnt; ein auf die Zieloberfläche projizierter Lichtpunkt soll zudem die Schätzung des Abstands zwischen Endoskopspitze und Zielgebiet ermöglichen und so die Reproduzierbarkeit des FEES-ST-Verfahrens erhöhen [Cad+15].

Die Luftstoßverfahren sind durch eine geringe Interrater-Reliabilität und falsch positive Ergebnisse limitiert [Cun+07; Sho+15]. Bei der Stimulation durch einen Luftimpuls erfolgt durch die lokale Schleimhautkühlung vermutlich eine gemischte, thermotaktile Stimulation. Zudem ist der tatsäch-

<sup>1</sup>Die *Interrater-Reliabilität* entspricht der „Übereinstimmung von Beobachtungen, Bewertungen oder Messungen durch mehrere Untersucher, Richter oder Messinstrumente an demselben Objekt“ [HS20, S. 783].

<sup>2</sup>Diese erstmals von BEARELLY und CHEUNG zur Ästhesiometrie im Mund und Rachen verwendeten Nylonfilamente eignen sich aufgrund bekannter Knicklasten zur Applikation definierter Stimulationskräfte [BC17].

lich auf das Zielareal aufgebrachte Impuls nur eingeschränkt quantifizierbar [Pto+14; PS16a]. In einer Arbeit von LEVER *et al.* wird ein erweitertes FEES-ST-System beschrieben, das einen größeren Arbeitsabstand und somit einen besseren endoskopischen Überblick der LAR-Aktivität ermöglichen soll, jedoch auf einer manuellen und somit nur begrenzt reproduzierbaren Luftimpulserzeugung beruht und zur Stimulation eines großen Schleimhautareals führt [Lev+21]. Die Vor- und Nachteile der nach dem Stand der Forschung verfügbaren LAR-Stimulationsverfahren sind in Tabelle 1.1 zusammengefasst.

**Tabelle 1.1:** Vor- und Nachteile verfügbarer LAR-Stimulationsmethoden.

Methoden	Vorteile	Nachteile
Einstechelektroden	gezielt	traumatisch, gemischter Reiz
Oberflächenelektroden	gezielt	unphysiologischer, gemischter Reiz
Manuell-taktil	einfach	ungezielt, potentiell traumatisch
Luftstoß/FEES-ST	atraumatisch, physiologisch	ungezielt, aufwändig

Nach Reizapplikation kann die Evaluation der LAR-Antwort mittels Elektromyographie (EMG), Elektroglossographie (EGG), durch laryngoskopisch-visuelle Prüfung der LAR-Aktivität oder durch Angabe des empfundenen Reizes durch die Testperson selbst erfolgen [Pto+14].

Bei der EMG werden laryngeale Muskelaktivitäten detektiert, indem sogenannte (elektrische) Aktionspotentiale abgeleitet werden [Rei09, S. 575; LB12, S. 389]. Dies erfolgt durch intramuskulär platzierte Nadel- oder Hakenelektroden, da eine Messung an der Hautoberfläche die intrinsischen laryngealen Muskeln nicht abbilden kann [LB12, S. 389; Lud15]. Den Vorteilen einer zeitlich gut aufgelösten Aktivitätsmessung bei Verwendung der EMG stehen ein hoher Invasivitätsgrad sowie eine mögliche Präsensibilisierung des Zielgebietes gegenüber [Pto+14].

Die EGG beruht auf der Messung der elektrischen Impedanz des Halses mit zwei Oberflächenelektroden, die über den Schildknorpelplatten aufgebracht werden, um so die Stimmlippenbewegungen zu erfassen [Rei09]. Dieses nichtinvasive, klinisch etablierte Verfahren ermöglicht jedoch keine sichere Erkennung des LAR, da auch die Adduktion der Taschenfalten potentiell eine Änderung der gemessenen Impedanz verursachen kann [Pto+14]. Der diagnostische Nutzen der EGG liegt unter dem der endoskopischen Verfahren [Rei09].

Die endoskopisch-visuelle Beurteilung des LAR kann durch Aufnahme einer Bildsequenz, die den für die Beurteilung des LAR relevanten Zeitraum enthält, erfolgen [PS16a]. Dieses Verfahren hat die Eigenschaft, dass im Gegensatz zu den invasiven Verfahren jene Muskelaktivierungen, die zu keiner sichtbaren Adduktionsbewegung der Stimmlippen führen, nicht detektiert werden können [PS16a]. Je höher die Bildrate der aufgezeichneten Sequenz, desto höher die zeitliche Auflösung, die zur quantitativen Evaluation der LAR-Latenz zur Verfügung steht.

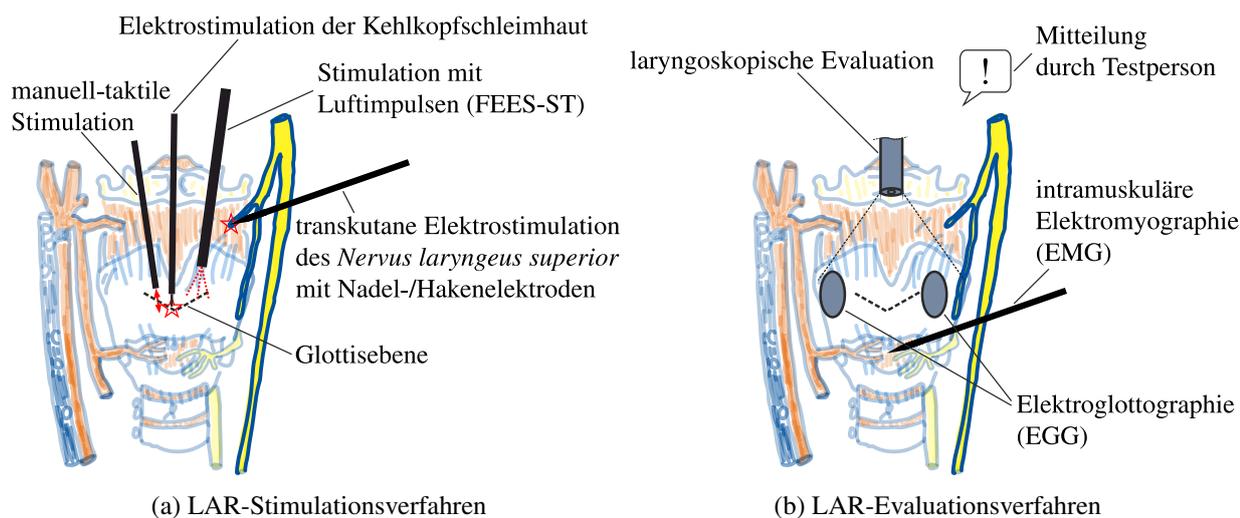
Die Mitteilung einer Reizempfindung durch die Probandin/den Probanden selbst wurde bereits in mehreren Studien genutzt [Avi+99; Ham09]. Diese sehr einfache Methode unterliegt jedoch den Beschränkungen der subjektiven Wahrnehmung und ist von der aktiven Kooperation der

Probandin/des Probanden abhängig [Pto+14; Avi+99]. Für die quantitative, objektive Beurteilung der LAR-Aktivität ist diese Detektionsmethode somit nicht geeignet. In der Tabelle 1.2 sind die Vor- und Nachteile der verfügbaren LAR-Nachweismethoden noch einmal zusammengefasst.

**Tabelle 1.2:** Vor- und Nachteile verfügbarer LAR-Untersuchungsmethoden.

Methoden	Vorteile	Nachteile
EMG	hohe Empfindlichkeit	traumatisch, aufwändig, Präsensibilisierungsrisiko
EKG	nichtinvasiv, etabliert	störungsanfällig, geringer diagnostischer Nutzen
Endoskopie	nichtinvasiv, etabliert	keine Aktionspotentiale messbar, Verdeckungen
Mitteilung	sehr einfach umsetzbar	subjektiv, latenzbehaftet, erfordert aktive Kooperation

In Bild 1.5 sind die oben geschilderten, dem Stand der Forschung entsprechenden Verfahren zur LAR-Stimulation und -Evaluation skizziert. Für eine gute Zusammenfassung von Anatomie, Neurophysiologie, klinischer Relevanz und Behandlungsmöglichkeiten des LAR sei hier noch auf die Übersichtsarbeit von DOMER *et al.* verwiesen [DKB13].

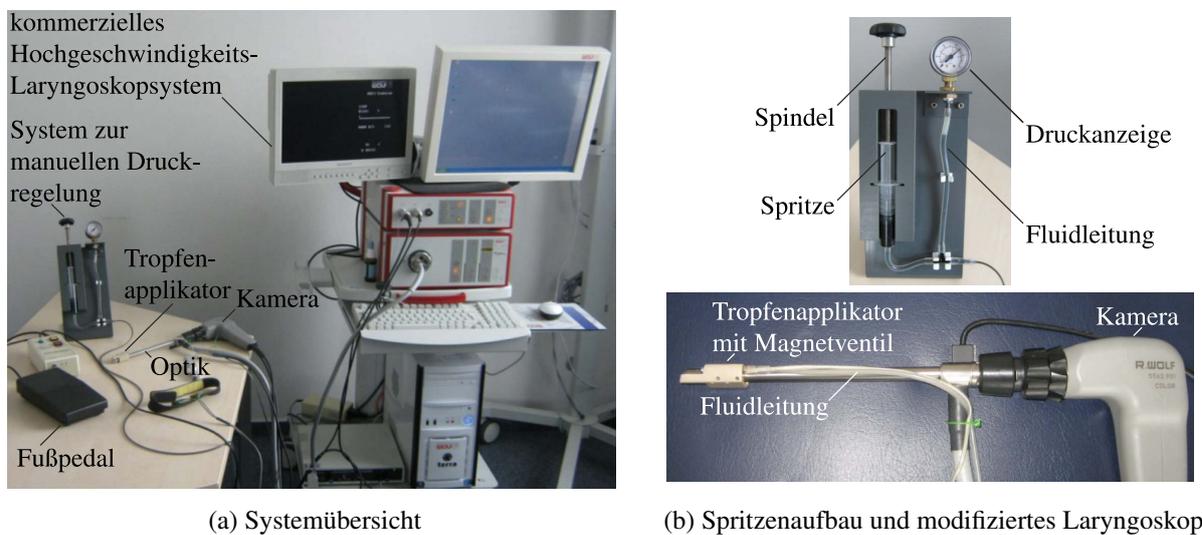


**Bild 1.5:** LAR-Auslösungs- (a) und -Evaluationsverfahren (b) nach dem oben dargestellten Stand der Forschung; Anatomiedarstellung nach [LB12, S. 276].

### 1.3 Das MIT-LAR-Verfahren als Ausgangspunkt dieser Arbeit

Zur Vermeidung der oben beschriebenen Limitationen verfügbarer LAR-Evaluationsverfahren wurde von PTOK und SCHROETER an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) ein neuartiges, als *Microdroplet Impulse Testing of the Laryngeal Adductor Reflex* (MIT-LAR) bezeichnetes Verfahren zur atraumatischen Stimulation und zeitlich hochaufgelösten, optischen Auswertung des laryngealen Adduktionsreflexes entwickelt und in einer ersten klinischen Studie erprobt [PS16a;

PS16b]. Das erste MIT-LAR-System basiert auf dem kommerziellen Hochgeschwindigkeitslaryngoskop HRES ENDOCAM 5562 (Richard Wolf GmbH, Knittlingen, Deutschland), das eine Bildrate  $f_{\text{HRES}}$  von 4.000 Hz bei einer Bildgröße von  $(256 \times 256)$  Pixeln bietet. Das Gerät verfügt zudem über Funktionen zur automatischen Erkennung der Glottisfläche sowie zur Ableitung von *Kymogrammen*, die die Veränderung des Stimmlippenabstands im Zeitverlauf für eine bestimmte Bildzeile darstellen. Der Quellcode der implementierten Algorithmen ist jedoch nicht einsehbar. Das System wurde durch PTOK und SCHROETER um ein distales Tropfenapplikatormodul erweitert, sodass die Kehlkopfschleimhaut unter einem Winkel von  $90^\circ$  zur Laryngoskopschaftlängsachse mit Tröpfchen beschossen und so der LAR stimuliert werden kann [PS16b]. Die Komponenten des MIT-LAR-Systems sind in Bild 1.6 dargestellt.



**Bild 1.6:** Übersicht (a) und Komponenten (b) des von PTOK und SCHROETER entwickelten MIT-LAR-Systems; mit Genehmigung durch *Springer Nature* modif. nach [PS16b], © 2016.

Als Arbeitsmedium kam Wasser zum Einsatz, dem zur besseren Sichtbarkeit des Tröpfchens im laryngoskopischen Bild ein Lebensmittelfarbstoff (Zuckercouleur) zugesetzt wurde. Ein elektronisch angesteuertes Magnetventil, das über einen elastischen Schlauch mit einer mittels einer Spindel zu betätigenden Spritze verbunden ist, ermöglichte die Öffnung des Fluidsystems für einen wählbaren Zeitraum  $\Delta t_{\text{valve}}$  [PS16b]. Der Relativdruck  $p_{\text{sys}}$  im Fluidsystem konnte durch manuelle Beeinflussung der Wandspannung des Verbindungsschlauches mithilfe der Spindel variiert werden. Eine initiale Erprobung des Systems an gesunden Probandinnen und Probanden ergab eine Abhängigkeit der Reflexauslösungswahrscheinlichkeit von der stimulierten Schleimhautregion; die sichere Auslösung des LAR war jedoch nicht bei allen Testpersonen möglich [PS16a]. Die LAR-Latenz  $\Delta t_{\text{LAR}}$  wurde auf Grundlage der bekannten Aufzeichnungsbildrate  $f_{\text{HRES}}$  des Laryngoskopsystems anhand des manuell identifizierten Tropfenauflaufzeitpunkts  $t_{\text{imp}}$  sowie des Zeitpunkts  $t_{\text{add}}$  des Stimmlippenadduktionsbeginns wie folgt abgeschätzt [PS16a]:

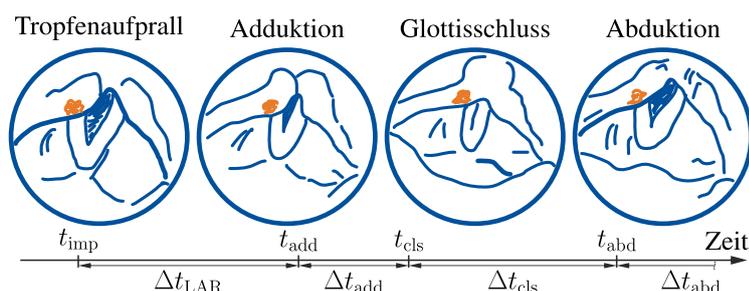
$$\Delta t_{\text{LAR}} = t_{\text{add}} - t_{\text{imp}} \cdot \quad (1.1)$$

Zur Steigerung der Aussagekraft vorhandener LAR-Untersuchungsverfahren schlugen SHOCK *et al.* neben der Reflexlatenz  $\Delta t_{\text{LAR}}$  die Auswertung weiterer, zeitlicher Parameter des LAR vor [Sho+15]. Diese Parameter sind wie in Tabelle 1.3 beschrieben definiert.

**Tabelle 1.3:** Zeitliche LAR-Parameter nach [Sho+15] und Begrenzungszeitpunkte.

Parameter	Startzeitpunkt	Endzeitpunkt
LAR-Latenz $\Delta t_{\text{LAR}}$	Stimulationszeitpunkt $t_{\text{imp}}$	Adduktionsbeginn $t_{\text{add}}$
Adduktionsdauer $\Delta t_{\text{add}}$	Adduktionsbeginn $t_{\text{add}}$	max. Adduktion bei $t_{\text{cls}}$
Glottisschlussdauer $\Delta t_{\text{cls}}$	max. Adduktion bei $t_{\text{cls}}$	Abduktionsbeginn $t_{\text{abd}}$
Abduktionsdauer $\Delta t_{\text{abd}}$	Abduktionsbeginn $t_{\text{abd}}$	Zeitpunkt maximaler Abduktion
LAR-Gesamtdauer $\Delta t_{\text{LAR,tot}}$	Adduktionsbeginn $t_{\text{add}}$	Zeitpunkt maximaler Abduktion

Der laryngoskopisch beobachtete LAR-Ablauf nach Stimulation mit einem gefärbten Tröpfchen ist in Bild 1.7 schematisch dargestellt. Neben der LAR-Latenz  $\Delta t_{\text{LAR}}$  sind hier die Adduktionsdauer  $\Delta t_{\text{add}}$ , die Glottisschlussdauer  $\Delta t_{\text{cls}}$  sowie die Abduktionsdauer  $\Delta t_{\text{abd}}$  nach [Sho+15] eingezeichnet.  $t_{\text{cls}}$  und  $t_{\text{abd}}$  bezeichnen den Beginn der Glottisschluss- bzw. der Abduktionsphase.



**Bild 1.7:** Phasen des MIT-LAR-Verfahrens nach [Pto+16] (eigene Darstellung; modif. nach [Fas+22]) und Zeitstrahl zur Definition von LAR-Latenz  $\Delta t_{\text{LAR}}$ , Adduktionsdauer  $\Delta t_{\text{add}}$ , Glottisschlussdauer  $\Delta t_{\text{cls}}$  und Abduktionsdauer  $\Delta t_{\text{abd}}$ ; vgl. [Sho+15]. Tropfenmedium orangefarben dargestellt.

Zur Quantifikation der Stimulationsstärke des abgeschossenen Tröpfchens wurde von PTOK und SCHROETER die sogenannte *Mündungsenergie*  $e_0 \in \mathbb{R}_{\geq 0}$  des Tröpfchens verwendet, die der kinetischen Energie des Stimulationströpfchens zum Zeitpunkt der Ablösung von der Düse entspricht und somit von Masse  $m_{\text{dr}}$  und Mündungsgeschwindigkeit  $v_0$  des Tropfens abhängt [PS16b]:

$$e_0 = \frac{1}{2} m_{\text{dr}} v_0^2. \quad (1.2)$$

Anhand von Gleichung (1.2) wird deutlich, dass sowohl die Tropfenmasse als auch seine Mündungsgeschwindigkeit bekannt sein müssen, um Kenntnis von  $e_0$  zu erlangen. PTOK und SCHROETER nahmen zunächst vereinfachend an, dass die Tropfenmasse nur von der Ventilöffnungszeit  $\Delta t_{\text{valve}}$  und die Mündungsgeschwindigkeit nur vom relativen Fluidsystemdruck  $p_{\text{sys}}$  beeinflusst werden [PS16b]. Weiterhin wurde unter Vernachlässigung von Trägheitseffekten und aller anderen

Nichtlinearitäten, wie beispielsweise der Abhängigkeit des Systemdrucks  $p_{\text{sys}}$  von  $\Delta t_{\text{valve}}$ , ein linearer Zusammenhang zwischen Ventilöffnungszeit und abgegebenem Fluidvolumen angenommen, um so auf die Masse der erzeugten Tropfen schließen zu können [PS16b].

## 1.4 Technische Anforderungen an ein LAR-Evaluationssystem

In einer Übersichtsarbeit von DOGGETT *et al.* wurden die verfügbaren Diagnoseverfahren zur Erkennung von Schluckstörungen hinsichtlich ihrer Sensitivität (Nachweiskraft) und Spezifität (Ausschlusskraft) untersucht [BS18, S. 152]. Dabei konnten nur wenige geeignete Verfahren identifiziert werden, da für ein Screeningverfahren eine Sensitivität von mindestens 80 bis 90 % und eine Spezifität von mindestens 50 % gefordert werden [DTC02]. Das übergeordnete Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, ein System zur diagnostischen Auslösung und anschließenden, quantitativen Bewertung der LAR-Performance mit höherer Objektivität, Sicherheit und Reproduzierbarkeit als bisher möglich bereitzustellen. Damit könnte nicht nur die Erkennung besonders gefährdeter Personen noch vor dem Auftreten einer Aspirationspneumonie verbessert, sondern auch die klinische Forschung zur weiteren Charakterisierung des LAR und anderer (laryngealer) Schutzreflexe unterstützt werden. Die Grundlage soll das in der MHH entwickelte MIT-LAR-Verfahren bilden, das im Vergleich mit anderen LAR-Untersuchungsverfahren deutliche Vorteile besitzt (s. Abschnitt 1.2), jedoch weiterhin einige Schwächen aufweist:

1. Die unverfälschte Reflexevaluation erfordert die zuverlässige Applikation des Stimulationsreizes am gewünschten Ort. Probeschüsse zur Annäherung an den gewünschten Zielort können potentiell zu einer Reflexermüdung führen [Lud+95; Kea+05; PS16a] und so die Vergleichbarkeit von Untersuchungsergebnissen beeinflussen. Eine Funktion zur Zielpunktvorhersage senkt zudem das Risiko eines versehentlichen Tropfenschusses in die Luftröhre und somit einer *iatrogenen* (durch das Verfahren selbst verursachten) Aspiration. Dies dient der Sicherheit des Verfahrens. Um die linke oder rechte Stimmlippe mit ungefähren Abmessungen von 13 mm  $\times$  4 mm [Eck+94] sicher stimulieren zu können, sollte ein maximaler Vorhersagefehler von 2 mm eingehalten werden.
2. Der Stimulationsort ist bei Verwendung des MIT-LAR-Verfahrens bislang auch deshalb nicht klar definiert, da bei einem einzigen Ventilöffnungsvorgang häufig mehrere Tropfen unterschiedlicher Größe gebildet werden. Der Ort des durch Tropfenaufprall gesetzten Reizes muss jedoch bekannt sein, um den Einfluss ortsabhängiger Empfindlichkeitsunterschiede im Kehlkopf berücksichtigen zu können – eine gleichzeitige Stimulation mehrerer Areale ist daher zu vermeiden. Darüber hinaus erfordert die quantitative Angabe der Reflexlatenz  $\Delta t_{\text{LAR}}$  eine eindeutige Identifikation des Stimulationszeitpunktes  $t_{\text{imp}}$ . Auch dies wird bei Bildung mehrerer Tropfen erschwert.
3. Die Stimulationsstärke muss exakt bekannt sein und reproduzierbar in quantitativen Schritten variiert werden können, da diese Größe in Bezug auf die LAR-Stimulation eine wichtige

Einflussgröße darstellt [Ham09; Str+21b]. Durch die kontrollierte Variation der Stimulationsstärke wird zudem die Sicherheit und Nichtinvasivität des Verfahrens sichergestellt: Eine zu hohe kinetische Energie des Stimulationströpfchens könnte eine Läsion der Kehlkopfschleimhaut verursachen. Je nach individueller Reizschwelle kann die Auslösung des LAR bei zu geringer Stimulationsstärke hingegen unzuverlässig oder gar nicht möglich sein, wie von PTOK und SCHROETER beobachtet [PS16a]. Bislang wurde die Mündungsenergie des MIT-LAR-Stimulationströpfchens jedoch nur grob und durch getrennte Betrachtung des Einflusses von Fluidsystemdruck  $p_{\text{sys}}$  und Ventilöffnungszeit  $\Delta t_{\text{valve}}$  auf Tropfenmasse  $m_{\text{dr}}$  und -mündungsgeschwindigkeit  $v_0$  abgeschätzt [PS16b].

4. Die bisher notwendige, manuelle Auswertung einer (zeitlich hochaufgelösten) MIT-LAR-Sequenz durch eine Fachärztin/einen Facharzt zieht einen hohen Zeit- und damit Kostenaufwand nach sich, der die Praxistauglichkeit des Verfahrens stark einschränkt. Die Ableitung relevanter LAR-Parameter aus den gewonnenen Bilddaten ist bislang ein subjektiver Vorgang, der eine geringe Interrater-Reliabilität vermuten lässt. Daher sollte eine möglichst weitgehende Automatisierung der Sequenzauswertung erfolgen.

## 1.5 Ziele und Gliederung dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit adressiert alle im vorherigen Abschnitt erläuterten Limitationen, woraus sich die folgenden Forschungsfragen ergeben: In Kapitel 2 wird zunächst untersucht, ob ein endoskopisches LAR-Stimulationsmodul aufgebaut werden kann, das ein stabiles Tröpfchen bei variabler und reproduzierbarer Mündungsenergie erzeugt (Punkte 2 und 3 aus Abschnitt 1.4). Dazu wird ein Fluidsystem aufgebaut, das die Vorgabe und selbsttätige Konstanthaltung von Systemdruck und Ventilöffnungszeit ermöglicht. Drei mithilfe von Strömungssimulationen ausgewählte Düsengeometrien werden additiv gefertigt und experimentell hinsichtlich ihrer Eignung für die Bildung eines stabilen, einzelnen Stimulationströpfchens untersucht. Der Einfluss zweier nicht-toxischer Zusätze auf Dichte, Viskosität und Oberflächenspannung des Arbeitsmediums sowie die hochgeschwindigkeitskinematographisch beobachtete Tropfenbildung wird für eine große Zahl von Fluidsystemeinstellungen evaluiert. Nach Wahl einer als besonders geeignet beurteilten Düsengeometrie wird der Bereich der erzielbaren Mündungsenergien bei Bildung eines Einzeltröpfchens mithilfe eines physikalisch motivierten Modells der Tropfenbewegung und eines optischen Trackings des gebildeten Tröpfchens identifiziert. Das chemische und mechanische Läsionspotential der gebildeten Mikrotropfen wird an porcinen (vom Schwein stammenden) Kehlkopfgewebeproben histologisch begutachtet.

Im Fokus von Kapitel 3 steht die Frage, ob und wie der Tropfenaufprallort während der Anwendung des Systems vorhergesagt werden kann (Punkt 1 aus Abschnitt 1.4). Auf Grundlage einer Abwägung verschiedener Lösungsmöglichkeiten wird ein stereoskopischer Ansatz gewählt und Konzeption, Aufbau und Inbetriebnahme zweier alternativ einsetzbarer Stereolaryngoskope erörtert.

Diese Systeme stellen die hardwareseitige Voraussetzung zur Ermöglichung einer örtlich gezielten Auslösung des LAR per Tropfenschuss und einer quantitativen Auswertung der Reflexantwort dar. Die Laryngoskope unterscheiden sich durch das Prinzip der Bildübertragung zur proximal angeordneten Hochgeschwindigkeitskamera. Um die Vorteile einer stablinsenbasierten Optik hinsichtlich mechanischer Robustheit und Bildauflösung zu nutzen, wird zunächst ein starrer Aufbau umgesetzt. Ein starrer Aufbau hat jedoch den Nachteil, dass die Rachenhinterwand tangiert und so der unerwünschte Würgreflex ausgelöst werden kann. Daher wird ein alternatives, distal stufenlos abwinkelbares System aufgebaut, das auf zwei Bildleiterbündeln basiert. Dem Vorteil einer flexiblen Schaftform sowie eines geringen Durchmessers der Faserbündel steht eine durch die Zahl der in den Bündeln integrierten Fasern begrenzte Übertragungskapazität für Bildinformation und eine geringere Robustheit gegenüber. Die Beleuchtung des Zielgebietes erfolgt bei beiden Systemen mit einer am Endoskopende integrierten Hochleistungs-LED, dessen spektrale Abstrahlcharakteristik auf das Reflexionsspektrum der Mundschleimhaut abgestimmt ist. Eine Temperaturüberwachung gewährleistet den Schutz der/des Patienten/Patientin und der Lichtquelle.

Auf Grundlage dieser Vorarbeiten werden in Kapitel 4 Überlegungen zur voraussichtlichen Tropfenflugbahn angestellt und mehrstufige Methoden und Algorithmen zur rechnergestützten Vorhersage des LAR-Stimulationsortes entwickelt (ebenfalls Punkt 1 aus Abschnitt 1.4). Zunächst wird die Position des Stimulationstropfens entlang seiner Trajektorie bei bekannten Fluidsystemparametern und einer bekannten Orientierung des Laryngoskopschafts stereoskopisch trianguliert. Auf Grundlage der gewonnenen Stützstellen wird die Ebene des Tropfenflugs sowie die vom Tropfen durchlaufene, räumliche Bahn analytisch approximiert. Dies ermöglicht in Kombination mit einer räumlichen Rekonstruktion des Zielgebietes die effiziente Identifikation möglicher Aufprallorte während der Anwendung des Systems. Der Einfluss der Optik auf die Qualität der Stereorekonstruktion wird mithilfe eines realitätsnahen Modells (*Phantom*) des menschlichen Kehlkopfes quantitativ untersucht. Die Praxistauglichkeit der vorgeschlagenen Methoden wird durch eine experimentelle Untersuchung des bei Verwendung beider Stereolaryngoskope zu erwartenden Vorhersagefehlers nachgewiesen. Abschließend erfolgt eine Erprobung des Gesamtsystems durch zwei erfahrene Fachärzte für Phoniatrie und Pädaudiologie.

In Kapitel 5 wird schließlich die Frage behandelt, wie die/der klinische Anwenderin/Anwender bei der Auswertung der gewonnenen Bilddaten entlastet und der Standardisierungsgrad der Auswertung erhöht werden kann (Punkt 4 aus Abschnitt 1.4). Dazu wird ein computergestützter Ansatz zur automatisierten Auswertung laryngoskopisch gewonnener Hochgeschwindigkeitssequenzen entwickelt. Der Algorithmus detektiert zunächst das zum Tropfenaufprallzeitpunkt  $t_{\text{imp}}$  korrespondierende Einzelbild. Im zweiten Schritt erfolgt mithilfe der Segmentierung der Glottisfläche und der Verfolgung der Stimmlippenkanten eine Schätzung des LAR-Beginnzeitpunktes  $t_{\text{add}}$  sowie weiterer, klinisch relevanter LAR-Parameter, s. Tabelle 1.3. Um ein geeignetes Modell zur standardisierten Auswertung der aufgezeichneten Datenpunkte zu identifizieren, erfolgt eine systematische Evaluation verschiedener Ansatzfunktionen zur analytischen Modellierung des Zeitverlaufs des glottalen Winkels (Winkel zwischen den Stimmlippenkanten), der glottalen Fläche sowie des

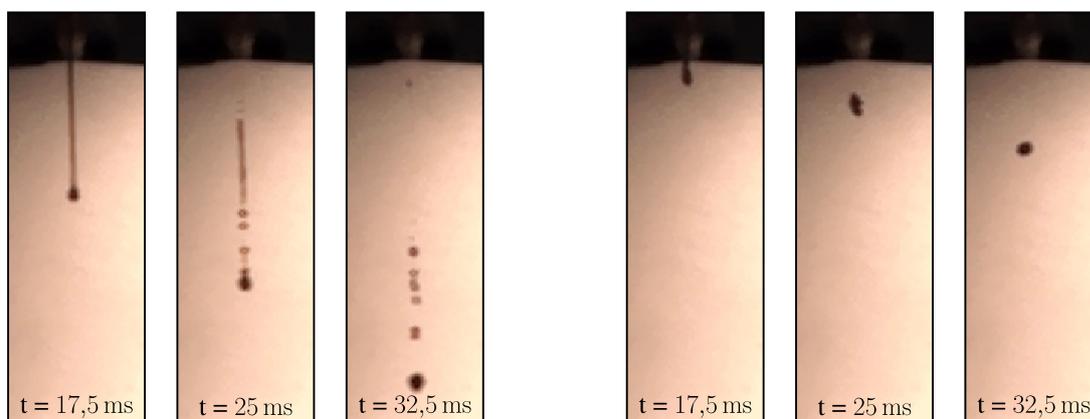
Stimm lippenabstands. Die entwickelten Methoden werden zur erstmaligen, computergestützten Messung *kinematischer* Parameter des humanen LAR eingesetzt.

Kapitel 6 schließt die vorliegende Arbeit mit einer Zusammenfassung der durchgeführten Untersuchungen und Hinweisen auf sinnvolle Folgearbeiten im Hinblick auf den Transfer der Forschungsergebnisse in die klinische Routine ab.



## 2 Entwicklung eines endoskopischen Tropfenapplikators

Wie in Abschnitt 1.4 erläutert, ist für die sichere und eindeutige LAR-Stimulation durch Tropfenaufprall die reproduzierbare Bildung eines stabilen, ungiftigen Stimulationströpfchens notwendig. Die Reproduzierbarkeit der Tropfenbildung steigt mit sinkender Variabilität der Masse  $m_{dr}$ , der Mündungsgeschwindigkeit  $v_0$  und der Flugbahn des Tropfens. Die ersten beiden Parameter definieren gemäß Gleichung (1.2) die bereits von PTOK und SCHROETER [PS16b] verwendete Mündungsenergie  $e_0$  und sind ein Maß für die Stimulationsstärke des Tröpfchens. Die Konstanz der Flugbahn spielt bei der Vorhersage des Stimulationsortes (Schwerpunkt von Kapitel 4) eine wichtige Rolle. Stabil ist ein Tröpfchen im Kontext der vorliegenden Arbeit dann, wenn vom Zeitpunkt seiner Bildung bis zum Aufprall auf der Kehlkopfschleimhaut ein zusammenhängendes, klar begrenztes Fluidvolumen beobachtet wird, sodass der getroffene Ort sowie der Aufprallzeitpunkt  $t_1$  eindeutig angegeben werden können. Beispielfälle für stabile und instabile Tropfenbildung mit einer Düse sind in Bild 2.1 zur Veranschaulichung gegenübergestellt.



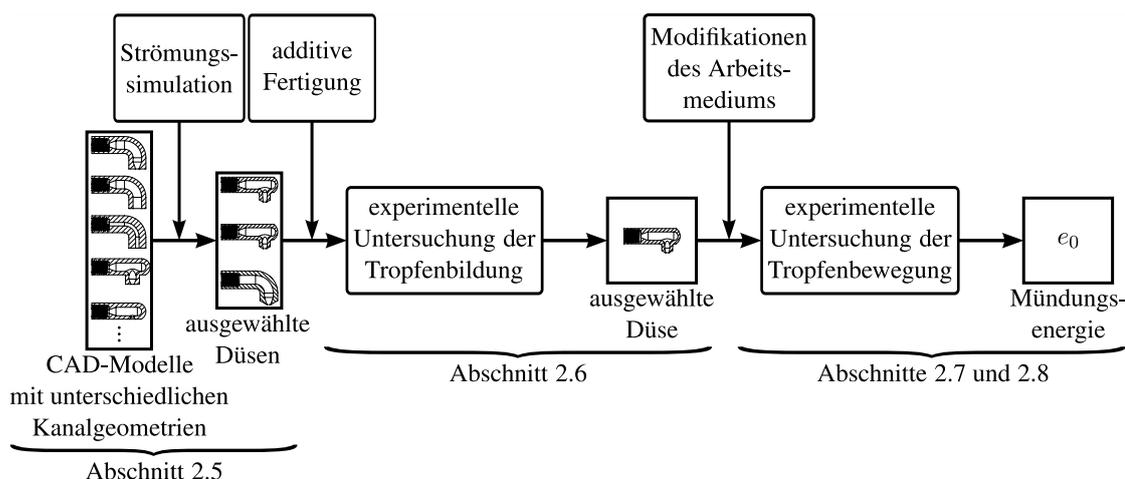
(a) instabile Tropfenbildung, für valide LAR-Evaluation ungeeignet

(b) stabile Tropfenbildung, wie für ein valides MIT-LAR-Verfahren erforderlich

**Bild 2.1:** Beispiele für instabile (a) und stabile (b) Tropfenbildung; mit Genehmigung durch *AIP Publishing* modif. nach [Fas+20a].  $t$  entspricht der verstrichenen Zeit seit der Fluidablösung von der Düse.

Da nach Reflexauslösung eine optische Erfassung der Stimmlippenbewegungen erfolgen soll, muss das LAR-Stimulationströpfchen zudem mithilfe eines miniaturisierten, für den endoskopischen Einsatz geeigneten Moduls erzeugt werden. Die zur Erfüllung der genannten Anforderungen durchgeführten Untersuchungen sind in Bild 2.2 schematisch dargestellt.

In Abschnitt 2.1 wird zunächst das in der Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie der MHH aufgebaute MIT-LAR-Tropfenapplikatorsystem vorgestellt, das den Ausgangspunkt des vorliegen-



**Bild 2.2:** Überblicksschema der durchgeführten Untersuchungen zur Erzielung einer stabilen, kontrollierten und reproduzierbaren Bildung eines LAR-Stimulationstropfens; mit Genehmigung durch AIP Publishing modif. nach [Fas+20a].

den Kapitels darstellt. Abschnitt 2.2 gibt einen Überblick des allgemeinen Forschungsstandes im Bereich der kontrollierten Tropfenbildung. In Abschnitt 2.3 werden einige theoretische Grundlagen dieses nichttrivialen Vorgangs skizziert. Die detaillierte Beschreibung der Komponenten des neu aufgebauten Fluidsystems erfolgt in Abschnitt 2.4. Den Schwerpunkt von Abschnitt 2.5 bildet die Definition geeigneter Düsengeometrien zur tropfenvermittelten LAR-Stimulation auf Grundlage von Strömungssimulationen. Die experimentelle Evaluation der Tropfenbildung ist im Fokus von Abschnitt 2.6. In Abschnitt 2.7 werden die Messungen der Stoffeigenschaften des verwendeten, ungiftigen Arbeitsmediums vorgestellt. Vorgehen und Ergebnisse der Messungen der mit dem System erzielbaren Mündungsenergien können Abschnitt 2.8 entnommen werden. Die Evaluation des zu erwartenden Läsionspotentials bei Verwendung des Tropfenapplikatormoduls im menschlichen Kehlkopf ist Schwerpunkt des Abschnitts 2.9. In Abschnitt 2.10 erfolgt abschließend eine Zusammenfassung und Diskussion der erzielten Ergebnisse.

Die Abschnitte 2.2 bis 2.8 sowie 2.10 des vorliegenden Kapitels entsprechen weitgehend dem eigenen, mit WESTERMANN [Wes18] und anderen publizierten Fachartikel [Fas+20a]. Einige mit MULEY [Mul17] durchgeführte Vorarbeiten wurden als Konferenzbeitrag veröffentlicht [Fas+17].

## 2.1 Stand der Forschung im klinischen Kontext

Ein erstes Applikatormodul zur tropfenvermittelten Stimulation des laryngealen Adduktionsreflexes wurde 2016 von PTOK und SCHROETER vorgestellt und initial klinisch erprobt (s. Abschnitt 1.3). Als Arbeitsmedium kam hier mit Lebensmittelfarbstoff (Zuckercouleur) bräunlich eingefärbtes Wasser zum Einsatz, um den gebildeten Tropfen vor der Kehlkopfschleimhaut gut erkennen zu können. Die Eigenschaften des gebildeten Stimulationstropfens wurden bei diesem System durch händische Regelung des auf einem Manometer ablesbaren Fluidsystemdrucks durch Betätigung

einer Spritze (s. Bild 1.6) sowie mittels elektronischer Steuerung der Öffnungszeit eines in das Fluidsystem integrierten Magnetventils variiert. Die für die Mündungsenergie  $e_0$  des Stimulationströpfchens relevanten Größen Tropfenmasse  $m_{\text{dr}}$  und Mündungsgeschwindigkeit  $v_0$  wurden mit Wägeversuchen und Hochgeschwindigkeitsaufnahmen des Tropfenflugs abgeschätzt. Den Schätzungen lag die Vereinfachung zugrunde, dass  $m_{\text{dr}}$  nur von der Ventilöffnungsdauer und  $v_0$  nur vom Systemdruck abhängt. Die bei Variation des Fluidsystemdrucks zu erwartenden Mündungsgeschwindigkeiten wurden durch Messung der Flugzeit des abgegebenen Fluidvolumens auf einer etwa fünf Zentimeter langen, vertikalen Messstrecke geschätzt, wobei die Ventilöffnungszeit konstant gehalten wurde. Somit wurden Mündungs- und mittlere Geschwindigkeit gleichgesetzt. Die bei verschiedenen Ventilöffnungszeiten im Bereich von einigen Millisekunden zu erwartenden Tropfenmassen wurden unter Vernachlässigung der Trägheit des Fluids proportional abgeleitet, indem das Magnetventil für einen deutlich längeren Zeitraum von einer Sekunde bei einem bekannten Ausgangsdruck von 0,6 bar geöffnet wurde. Der Effekt eines möglichen Druckabfalls durch die Reduktion des Fluidvolumens im System während der Ventilöffnung auf die Ausströmgeschwindigkeit wurde ebenfalls vernachlässigt. Anhand von Läsionsexperimenten mit frisch explantierten Kehlkopfpräparaten von Pferden und Schweinen wurde histologisch nachgewiesen, dass die erzeugten Tröpfchen keine Gewebeschäden verursachen. [PS16b; PS16a]

Der auf Grundlage der beschriebenen Abschätzungen angegebene Bereich erzielbarer Tropfengeschwindigkeiten liegt zwischen  $2,4 \text{ m s}^{-1}$  und  $4,1 \text{ m s}^{-1}$ ; die Tropfenmasse wird mit 0,09 mg bis 4,6 mg angegeben [PS16b]. Die aus diesen geschätzten Tropfenparametern abgeleitete Mündungsenergie beträgt  $0,3 \mu\text{J}$  bis  $39 \mu\text{J}$  [PS16b]. Das Vorkommen bzw. die Anzahl unerwünschter Zusatztropfen oder der Einfluss der Zusammensetzung des Tropfenmediums und der Düsengeometrie auf die Tropfenbildung wurden in diesen Vorarbeiten mit medizinischem Schwerpunkt nicht untersucht.

## 2.2 Stand der Forschung im Bereich Tropfenbildung

Der Bildung eines Tropfens liegt ein komplexer Ablauf zugrunde, der hohes wissenschaftliches Interesse hervorgerufen hat, da verschiedenste industrielle Prozesse wie die Ablagerung von Reagenzien auf diagnostischen Teststreifen oder die Fertigung optischer Elemente auf zuverlässiger und monodisperser (gleichförmiger) Tropfenbildung beruhen [Bas02; EV08].

Seit etwa einem Jahrhundert wissenschaftlich untersuchte Arten der Tropfenbildung sind das sogenannte *Dripping*, bei dem sich ein Tropfen bei geringer Strömungsgeschwindigkeit aufgrund seiner eigenen Masse von einer Düse ablöst, und das *Jetting*, das bei höheren Strömungsgeschwindigkeiten auftritt [DCM06; ZB95]. Die mikroskopischen Phasen der Tropfenablösung beim *Dripping* wurden von PEREGRINE *et al.* experimentell untersucht [PSS90]. HENDERSON *et al.* führten theoretische und experimentelle Arbeiten durch, um die Dynamik des Fluidfadens (des sogenannten *Filaments*), das einen Tropfen bei geringen Flussraten mit einer Düse verbindet, zu charakterisie-

ren [Hen+00]. Die Untersuchungen führten zu einem Kriterium, das die Vorhersage des Ortes der ersten Auftrennung innerhalb des Filaments ermöglicht.

Bei der Ablösung eines Fluidvolumens von einer Düse können mehrere Tropfen mit verschiedenen Größen entstehen [EV08; Cas+08]. Im *Dripping*-Regime können diese Tropfen wieder mit dem Haupttropfen oder dem Fluidrest an der Düse verschmelzen, oder zu einem freien Tropfen werden, der sich unabhängig vom Haupttropfen fortbewegt [ZB95]. Im Fall des *Jettings* bilden sich Tropfen durch den von PLATEAU und RAYLEIGH am Ende des 19. Jahrhunderts theoretisch beschriebenen Strahlzerfall [Pla73; Ray78]. In einer Arbeit von ANTHONY *et al.* wurde die komplexe Dynamik der Filamentkontraktion durch numerische Simulationen von Filamenten NEWTONscher Fluide untersucht und ein neuer Filamentauftrennungsmechanismus für Fluide mit mittlerer Viskosität, das sogenannte *Capillary Wave Breakup*, identifiziert [Ant+19].

Eine relativ neue Tropfenbildungsmethode ist das sogenannte *Drop-On-Demand*-Verfahren (DOD), das z. B. beim Tintenstrahlruck, bei der Genomanalyse und bei der Keramikfertigung zum Einsatz kommt [Cas+08; DCM06]. Bei diesem Verfahren werden einzelne Tropfen, z. B. durch einen von einem piezoelektrischen Aktor verursachten Druckimpuls, aus einer Düse ausgestoßen [DCM06]. Somit unterscheidet sich das DOD von den beiden zuvor genannten Ansätzen darin, dass keine konstante Flussrate vorliegt. Kommerzielle, piezoelektrisch betriebene Tintenstrahlrucksysteme sind in der Lage, Tropfen mit Radien von wenigen Mikrometern zu erzeugen [Bas02].

Die bei vielen Anwendungsfällen unerwünschte Bildung von Zusatztröpfchen wurde bereits in umfangreichen Studien untersucht. BOGY fasste die schon im Jahr 1979 zahlreich verfügbaren theoretischen und experimentellen Untersuchungen zur Beherrschung dieser Zusatztropfen im Bereich des Tintenstrahlruckes in einer Übersichtsarbeit zusammen [Bog79]. DONG *et al.* führten experimentelle Arbeiten zur DOD-Tropfenerzeugung durch und konnten zeigen, dass die Pulsform des elektrischen Signals, das den Piezoaktor steuert, die Bildung der Zusatztropfen beeinflusst; bei ausreichend geringen Spannungen konnte die Bildung von Zusatztropfen sogar vollständig vermieden werden [DCM06]. Die Größe des Haupttropfens stieg bei Erhöhung der Oberflächenspannung oder Verringerung der Viskosität des verwendeten Mediums leicht an [DCM06]. CASTREJÓN-PITA *et al.* stellten einen einfachen DOD-Tropfengenerator auf Basis eines elektromagnetischen Aktors zur experimentellen Untersuchung der Tropfenbildung vor [Cas+08]. Das System wurde mit Glycerin-Wasser-Mischungen initial evaluiert und die Tropfenbildung und -geschwindigkeit wurde optisch erfasst [Cas+08]. Kürzlich stellten FORESTI *et al.* einen akustophoretischen Ansatz vor, bei dem ein sogenannter FABRY-PÉROT-Resonator für die DOD-Tropfenerzeugung zum Einsatz kommt [For+18]. Akustophoretische Methoden werden auch im Bereich der *Lab-on-a-Chip*-Systeme für die kontrollierte, mikrofluidische Tropfenhandhabung eingesetzt [LRD15].

Insgesamt ist das Forschungsfeld von Tropfenbildung und -zerfall durch eine hohe Dynamik gekennzeichnet, da insbesondere industrielle und pharmazeutische Anwendungen von neuen Erkenntnissen und Entwicklungen in diesem Bereich profitieren.

## 2.3 Theoretische Grundlagen

Tropfenzerfallvorgänge spielen bei der Einspritzung von Kraftstoffen, bei Zweiphasenströmungen in konvergent-divergenten Düsen oder auch beim Überschallflug bei regnerischen Wetterbedingungen eine große Rolle [Gel96]. Die WEBER-Zahl  $We$  und die OHNESORGE-Zahl  $Oh$  (Größen der Dimension Zahl) werden zur Beschreibung des Verhaltens von Flüssigkeitstropfen verwendet [DKO03]. Die OHNESORGE-Zahl  $Oh$  beschreibt den Einfluss von Viskosität und Oberflächenspannung des Tropfenmediums auf die Tropfenbildung und wurde durch VON OHNESORGE eingeführt, um Strahlzerfallregimes zu klassifizieren [Ohn36].  $Oh$  ist eine Funktion einer dynamischen Viskosität  $\eta$ , einer charakteristischen Länge  $\ell_{\text{char}}$ , einer Oberflächenspannung  $\sigma$  und einer Dichte  $\rho$ :

$$Oh = \frac{\eta}{\sqrt{\rho\sigma\ell_{\text{char}}}}. \quad (2.1)$$

Häufig fungiert, analog zur initialen Definition durch VON OHNESORGE, der Düsendurchmesser als charakteristische Länge. Ein Bereich  $0,1 < Oh < 1$  wurde anhand numerischer Simulationen für stabile Tropfenbildung beim Tintenstrahl Druck vorgeschlagen [Der10]. Bei  $Oh > 1$  verhindert hohe innere Reibung die Tropfenbildung; bei  $Oh < 0,1$  wird die Bildung von Zusatztropfen erwartet [Der10]. Die OHNESORGE-Zahl kann auch genutzt werden, um die Stabilität eines Fluidfilaments bei bekanntem Ausgangsverhältnis von Filamentlänge und -radius zu beurteilen [CCH12]. Die WEBER-Zahl  $We$  beschreibt die Wirkung von Fluidträgheit und Oberflächenspannung und wird mit einer charakteristischen Geschwindigkeit  $v_{\text{char}}$  und Länge  $\ell_{\text{char}}$ , einer Oberflächenspannung  $\sigma$  und einer Dichte  $\rho$  gebildet:

$$We = \frac{\rho\ell_{\text{char}}v_{\text{char}}^2}{\sigma}. \quad (2.2)$$

Die WEBER-Zahl kann verwendet werden, um Tropfenzerfallvorgänge zu beschreiben [EV08]. In diesem Zusammenhang sind in der Literatur unterschiedliche Definitionen der Länge  $\ell_{\text{char}}$  und der Dichte  $\rho$  zu finden [Wie90]. Kritische Werte  $We_{\text{krit}}$  der WEBER-Zahl, die nicht überschritten werden sollten, um einen Tropfenzerfall zu vermeiden, sind für bestimmte Ausgangsbedingungen theoretisch hergeleitet oder auf Grundlage experimenteller Beobachtungen geschätzt worden [Hin49]. Die Arbeit von WIERZBA zeigt, dass auf Grundlage zahlreicher experimenteller Arbeiten ein großer Wertebereich von 2,2 bis 99,6 für  $We_{\text{krit}}$  angegeben wurde [Wie90]. Für Wassertropfen in Luft wurde bei Verwendung des Tropfendurchmessers als  $\ell_{\text{char}}$  und der Luftdichte als  $\rho$  ein Wert  $We_{\text{krit}}$  von 14 gefunden [Wie90]. AMBRAVANESWARAN *et al.* konnten auf Grundlage von Simulationen und Experimenten Phasendiagramme im  $We$ - $Oh$ -Raum konstruieren, die bei konstanter Flussrate den Übergang zwischen *Dripping* und *Jetting* zeigen [Amb+04b]. KAMAT *et al.* wiesen experimentell und durch Simulationen nach, dass der Oberflächenspannungsgradient bei Tensid-beladenen Tropfen die Tropfenbildung moduliert und zur Entstehung charakteristischer

Mikrofäden führt [Kam+18]. Eine Steigerung der Oberflächenspannung führt nach Gleichung (2.2) zu einer Absenkung der WEBER-Zahl. Im *Dripping*-Regime kann das Volumen der gebildeten Zusatztropfen durch eine Reduktion der Fluidviskosität, des Düsendurchmessers oder der Flussrate tendenziell gesenkt werden; es handelt sich jedoch um einen extrem komplexen, multifaktoriellen Vorgang [ZB95]. Für eine umfassende Darstellung der theoretischen Beschreibung von Strahlzerfall, Tropfenbildung und Zerstäubung sei hier auf das von ASHGRIZ herausgegebene Handbuch verwiesen [Ash11].

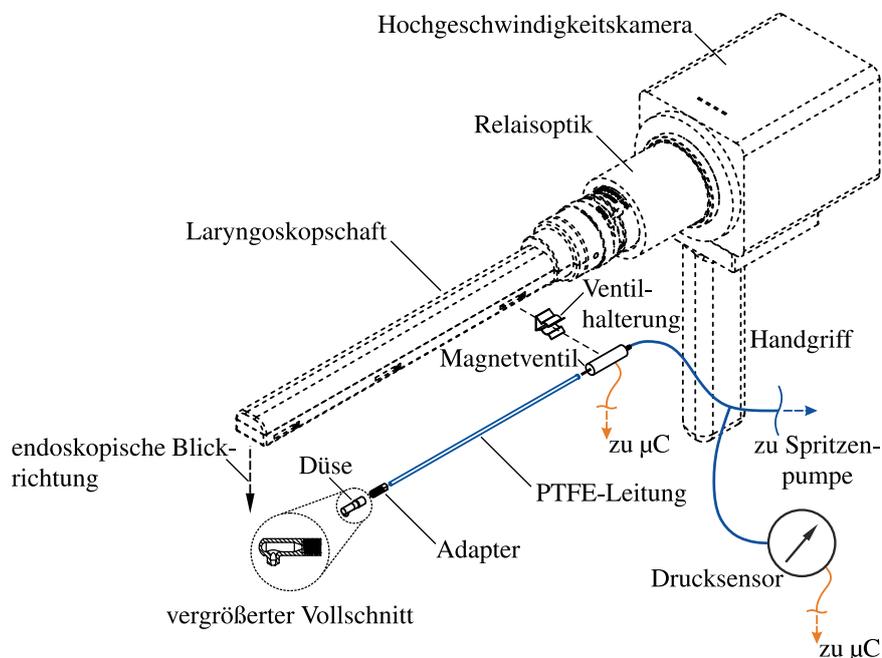
Diese kurze Zusammenfassung kann nur einen kleinen Eindruck der Vorarbeiten im Bereich der Tropfenbildung liefern. Tröpfchen mit einem Volumen im Pikoliter-Bereich, wie sie durch DOD-Verfahren für den Tintenstrahl Druck erzeugt werden, sind für eine adäquate, tropfenvermittelte LAR-Stimulation ungeeignet. Erstens werden diese Mikrotröpfchen durch den durch die Umgebungsluft verursachten Strömungswiderstand auf ihrer Flugbahn in Richtung der mehrere Zentimeter entfernten, laryngealen Zieloberfläche stark abgebremst und könnten durch Verdunstung einen im Verhältnis zu ihrer Startmasse nicht vernachlässigbaren Masseverlust erfahren<sup>3</sup>, sodass die Mündungsenergie  $e_0$  als Prädiktor für die LAR-Stimulationsstärke untauglich würde. Zweitens sollte das Stimulationströpfchen den natürlichen Auslösern des LAR, d. h. Nahrungspartikeln, möglichst ähnlich sein. Diese Partikel sind typischerweise deutlich größer als die Tröpfchen beim Tintenstrahl Druck. Drittens muss der LAR-Stimulationszeitpunkt  $t_1$ , d. h. der Zeitpunkt des Tropfenaufpralls im Kehlkopf, für die Berechnung der LAR-Latenz nach Gleichung (1.1) optisch erfasst werden können. Daher muss das Stimulationströpfchen im laryngoskopischen Bild gut erkennbar sein und darf eine, von der Auflösung des optischen Systems abhängige, Mindestgröße nicht unterschreiten. Viertens kommen als Tropfenmedium nur ungiftige Substanzen infrage, die außerdem durch Anfärbung eine ausreichende Sichtbarkeit des Tröpfchens gewährleisten müssen. Die vollständige theoretische Betrachtung der mikroskopischen Vorgänge bei der Bildung eines Fluidtropfens übersteigt den Rahmen der vorliegenden Arbeit. Daher wird hier ein empirischer Ansatz zur Beurteilung der makroskopischen Tropfenbildung für die endoskopische Auslösung des laryngealen Adduktionsreflexes gewählt.

## 2.4 Konzeption und Aufbau eines Fluidsystems

Zunächst wird ein mechatronisches Fluidsystem entworfen und aufgebaut, das zur Entlastung der/des klinischen Anwenderin/Anwenders die autonome Regelung des Systemdrucks auf einen gewünschten Wert sowie die Vorgabe einer Ventilöffnungszeit in Millisekunden erlaubt. Die grundlegende Systemarchitektur mit Magnetventil und endoskopischer Düse wird vom in Abschnitt 1.3 beschriebenen Vorläufersystem übernommen, sodass das in Bild 2.3 dargestellte Modul resultiert. Ein so nah wie möglich am endoskopischen Teil des Systems angeordneter Drucksensor

<sup>3</sup>Der Quotient aus der für die Verdunstung maßgeblichen Oberfläche und dem Volumen eines als sphärisch angenommenen Tropfens ist antiproportional zum Tropfenradius.

überträgt kontinuierlich den relativ zum Atmosphärendruck gemessenen Fluidsystemdruck an ein *Microcontroller-Board* (*Arduino Mega 2560*, Arduino S.r.l., Strambino, Italien). Eine programmierbare, über eine serielle Schnittstelle mit dem *Microcontroller* verbundene Spritzenpumpe (*NE-501*, New Era Pump Systems Inc., Farmingdale, USA) dient als Aktor, um den Fluidsystemdruck durch Variation der Wandspannung des zur Verbindung von Spritzenpumpe und Ventil verwendeten, elastischen Silikonschlauches anzupassen. Da das Gesamtvolumen des Fluidsystems das Volumen der LAR-Stimulationströpfchen um mehrere Größenordnungen übersteigt, ist keine komplexe Regelungsstrategie erforderlich. Daher wird zur Systemdruckregelung ein einfacher Dreipunktregler mit den Ausgangszuständen *Arbeitsfluid injizieren/Arbeitsfluid extrahieren/Spritzenpumpe inaktiv* implementiert. Die Sollwerte von Systemdruck  $p_{\text{sys}}$  und Ventilöffnungszeit  $\Delta t_{\text{valve}}$  können von der Anwenderin/dem Anwender über eine Nutzerschnittstelle vorgegeben werden; die Istwerte sind auf einem Display ablesbar.



**Bild 2.3:** Laryngoskopisches Gesamtsystem zur tropfenbasierten LAR-Stimulation mit seitlich montiertem Tropfenapplikatormodul in Explosionsdarstellung (optische Komponenten des Systems in Strichlinien); mit Genehmigung durch *AIP Publishing* modif. nach [Fas+20a]. Fluidleitungen sind blau, Signalleitungen orangefarben dargestellt.  $\mu\text{C}$ : *Microcontroller-Board*.

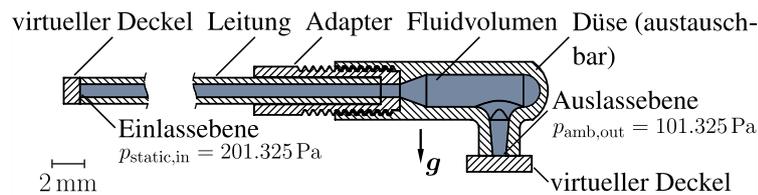
Beim Entwurf der endoskopischen Teile des Systems wird insbesondere darauf geachtet, dass diese ohne Modifikation an einem MIT-LAR-Laryngoskop angebracht werden können, um die Übertragung der im Laborversuch gewonnenen Erkenntnisse zu Bildung und Mündungsenergie der erzeugten Tröpfchen auf die spätere klinische Anwendung zu ermöglichen. Ein durch das *Microcontroller-Board* elektronisch ansteuerbares Magnetventil (*INKX0514300A* mit Treiberelektronik *IECX0501350A*, The Lee Company, Westbrook, USA) ist mit einer Fluidleitung (*TUTA3216930L*, The Lee Company) aus Polytetrafluorethylen (PTFE) verbunden. Das Ventil kann

über eine Steuerspannung für eine frei wählbare Zeitspanne geöffnet werden. Am distalen (anwenderfernen) Ende der Leitung ist ein additiv gefertigter Adapter angeschlossen, um verschiedene Düsen hinsichtlich ihrer Eignung für die Erzeugung von LAR-Stimulationstropfen untersuchen zu können. Im Gegensatz zum Vorgehen von PTOK und SCHROETER wird eine proximale (anwenderseitige) Anordnung des Ventils gewählt, um eine Reduktion der intraoralen Abmaße des Moduls zu erzielen. Mit einer Leitungs-Gesamtlänge von 120 mm steht ausreichend Abstand zur Schussdüse zur Verfügung, die für die LAR-Auslösung am distalen Ende des Laryngoskopschafts angeordnet ist (s. auch Abschnitt 3.4). In Bild 2.3 sind die endoskopischen Elemente des aufgebauten Fluidsystems in einer Explosionsansicht dargestellt; die optischen Komponenten des Systems (in Strichlinien skizziert) werden im nachfolgenden Kapitel 3 behandelt.

## 2.5 Definition der Düsengeometrie

Für den Aufbau eines endoskopisch einsetzbaren Moduls für die kontrollierte Erzeugung von LAR-Stimulationströpfchen muss zunächst eine geeignete Düsengeometrie identifiziert werden. Dem Ziel der Untersuchungen entsprechend zeichnet sich eine geeignete Geometrie dadurch aus, dass sie die reproduzierbare Bildung eines einzigen Tropfens bei bekannter und variierbarer Mündungsenergie  $e_0$  ermöglicht.

Zwei grundlegende Geometrien erlauben die zur Stimulation des glottalen Zielgebiets notwendige, senkrechte Umlenkung des Fluids in Bezug zur Längsachse des MIT-LAR-Laryngoskops. Der erste Ansatz beruht auf einem linear verlaufenden Fluidkanal, der eine seitliche Öffnung aufweist. Der zweite Ansatz besteht in einem kontinuierlich gekrümmten Fluidkanal, sodass eine Schussrichtung von  $90^\circ$  relativ zum Endoskopschaft entsteht. Auf Grundlage dieser beiden Lösungsmöglichkeiten werden CAD-Modelle von 19 verschiedenen Düsengeometrien (davon sechs mit kontinuierlicher Krümmung) erstellt und unter Anwendung der Komponente *Flow Simulation* des CAD-Softwarepakets *SolidWorks 2017/18* (Dassault Systèmes, Vélizy-Villacoublay, Frankreich) numerische Strömungssimulationen (*Computational Fluid Dynamics*, CFD) im Inneren der Düsenkanäle durchgeführt. Dies ermöglicht die Untersuchung der voraussichtlichen Strömungsverhältnisse am Düsenaustritt während eines physikalischen Ventilöffnungszeitraums von  $\Delta t_{\text{CFD}} = 20 \text{ ms}$ . Dieser Zeitraum orientiert sich an den in der Vorarbeit von PTOK und SCHROETER [PS16b] angegebenen Ventilöffnungszeiten. Das Simulationsvolumen umfasst, wie in Bild 2.4 dargestellt, die PTFE-Leitung, den Adapter und die (austauschbare) Düse des Tropfenapplikatormoduls. Zwischen der Einlassebene der Fluidleitung und der Düsen-Austrittsebene wird, der realen Situation nach Ventilöffnung entsprechend, ein Druckgradient von 1 bar zwischen dem statischen Druck  $p_{\text{static,in}}$  am Einlass der PTFE-Leitung und dem Umgebungsdruck  $p_{\text{amb,out}}$  am Düsenauslass aufgeprägt. Auch dieser Druckgradient orientiert sich an der genannten Vorarbeit. Als Arbeitsmedium wird reines Wasser gewählt.



**Bild 2.4:** Geometrie und Randbedingungen der durchgeführten Strömungssimulationen (virtuelle Deckel zur Definition von Ein- und Auslassebene des Simulationsvolumens eingefügt); mit Genehmigung durch *AIP Publishing* modif. nach [Fas+20a]. Der Vektor  $g$  repräsentiert die Erdbeschleunigung.

Die Anwendung *Flow Simulation* nutzt ein modifiziertes  $k$ - $\varepsilon$ -Turbulenzmodell<sup>4</sup> und ist somit in der Lage, laminare, turbulente und transiente Strömungen homogener Fluide abzubilden [SD13]. Aufgrund der Geometrie der untersuchten Düsenkanäle und des transienten, durch den Druckgradienten getriebenen Strömungsregimes nach Ventilöffnung kann nicht für alle Zeitpunkte und Orte innerhalb des Simulationsvolumens eine vollständig laminare Strömung angenommen werden. Daher wird bei der Parametrierung der CFD-Simulationen die Simulationsart „laminar und turbulent“ gewählt, die sowohl laminare als auch turbulente Strömungsanteile zulässt. Die Randbedingungen und Parameter der durchgeführten CFD-Simulationen sind in Tabelle 2.1 aufgelistet. Eine druckbedingte Dehnung der PTFE-Leitung wird aufgrund der geringen Elastizität dieses Werkstoffes sowie der stets offenen Verbindung zur Umgebungsluft nicht berücksichtigt.

**Tabelle 2.1:** Randbedingungen und Parameter der Strömungssimulationen; mit Genehmigung durch *AIP Publishing* modif. nach [Fas+20a].

Parameter	Wert
Simulationsart	zeitabhängige, interne Studie
simulierter, physikalischer Ventilöffnungszeitraum	$\Delta t_{\text{CFD}} = 20 \text{ ms}$
Vernetzungsmethode	automatisch
Netzauflösungsstufe	6 von 7
statischer Druck am Einlass der PTFE-Leitung	$p_{\text{static,in}} = 201.325 \text{ Pa}$
Umgebungsdruck am Düsenaustritt	$p_{\text{amb,out}} = 101.325 \text{ Pa}$
globale Temperatur	$\vartheta_{\text{global}} = 293,2 \text{ K}$
Standard-Wandbedingung	Wände adiabat
initiale Strömungsgeschwindigkeit	Fluid initial in Ruhe
globale Wandrauigkeit	Wände ideal glatt
Schwerkrafteinfluss	ja, wie in Bild 2.4 gezeigt
initiale Turbulenzintensität	$TI_0 = 0,02 \%$
initiale Turbulenzlänge	$TL_0 = 1 \times 10^{-6} \text{ m}$
Turbulenzmodell	modif. $k$ - $\varepsilon$ -Turbulenzmodell [SD13]

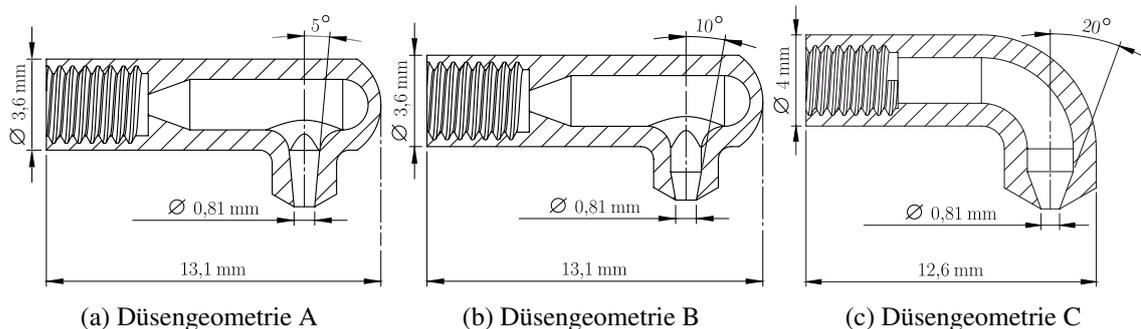
Als Ausgabeparameter der Simulationen wird die über die Düsenaustrittsfläche gemittelte Turbulenzintensität  $TI$  gewählt. Diese in Prozent angegebene Größe repräsentiert das Verhältnis des

<sup>4</sup>Hier bezeichnet  $k$  die kinetische Energie der turbulenten Schwankungsbewegung und  $\varepsilon$  die Dissipation dieser kinetischen Energie [Her16, S. 220].

quadratischen Mittelwertes der Varianzen  $s_u^2$ ,  $s_v^2$  und  $s_w^2$  der Strömungsgeschwindigkeit bzgl. der drei Raumrichtungen zur zeitlich gemittelten Strömungsgeschwindigkeit  $\bar{U}$  [GSM11]:

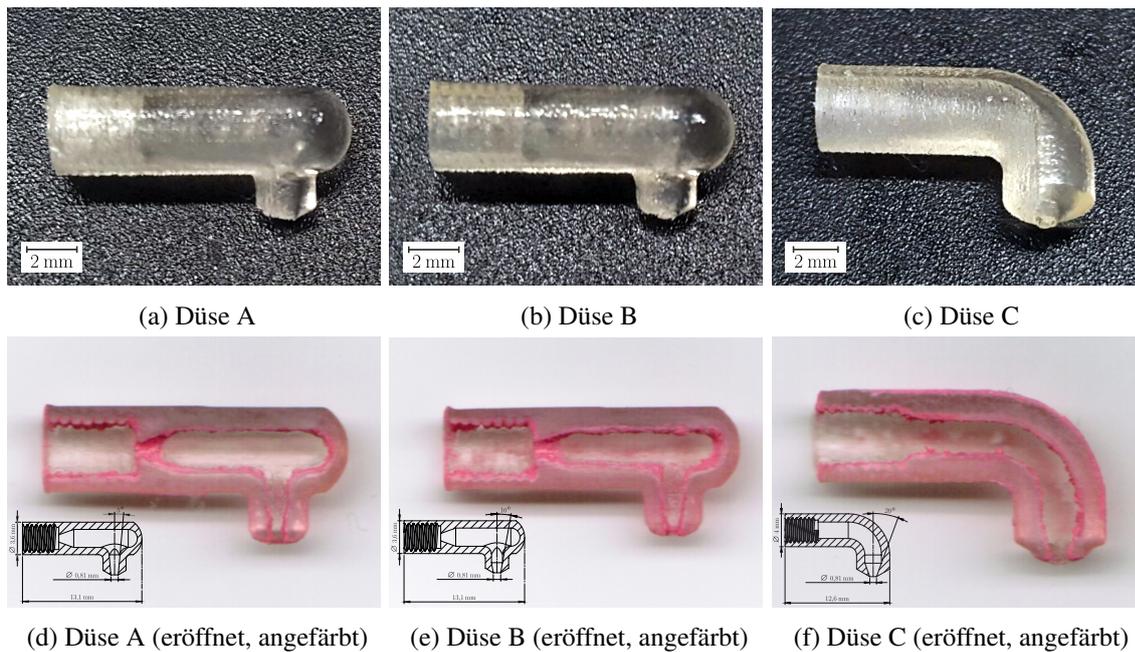
$$TI = \frac{\sqrt{\frac{1}{3} (s_u^2 + s_v^2 + s_w^2)}}{\bar{U}} \cdot 100 \% . \quad (2.3)$$

Aus dem Gebiet der Zerstäubungstechnik ist bekannt, dass eine hohe Strahlerturbulenz bei Einstoffdüsen den Strahlerfall beschleunigt und zur Bildung von Tropfen mit unterschiedlichen Größen führt [Woz03, S. 59]. Eine hohe Gleichförmigkeit der Strömung am Düsenaustritt, erkennbar an einem niedrigen Zeitmittelwert  $\bar{TI}$  der mittleren Turbulenzintensität  $TI$  in der Düsenaustrittsebene im betrachteten Zeitraum  $\Delta t_{CFD}$ , sollte daher eine stabile Tropfenbildung begünstigen. Die Strömungssimulationen ergeben für die untersuchten Düsen einen Bereich  $3,2 \% \leq \bar{TI} \leq 24,6 \%$ . Für die experimentelle Untersuchung der Tropfenbildung werden unter den 19 untersuchten Geometrien drei mit A, B und C bezeichnete Düsengeometrien mit vergleichsweise niedrigen  $\bar{TI}$ -Werten von 4,3 %, 4,6 % und 3,4 % ausgewählt. Diese Geometrien sind in Bild 2.5 im Vollschnitt dargestellt. Die in den CFD-Simulationen erhaltenen Turbulenzintensitätsverläufe aller untersuchten Düsen können Anhang A entnommen werden.



**Bild 2.5:** Vollschnitte der Düsen A, B und C; mit Genehmigung durch *AIP Publishing* modif. nach [Fas+20a].

Im nächsten Schritt erfolgt die additive Fertigung der Düsen unter Verwendung eines biokompatiblen Werkstoffes (*Objet350 Connex3* mit Material *MED610*, Stratasys, Ltd., Eden Prairie, USA). Das beim Druckvorgang eingebrachte Stützmaterial wird mit einem Hochdruckwasserstrahl entfernt. In einem identischen Prozess wird ein zweites Exemplar jeder Düse hergestellt, um die Übereinstimmung der physischen Kanalgeometrien mit den CAD-Modellen zu prüfen. Dazu erfolgt die Freilegung der Strömungskanalquerschnitte der drei Düsen in einem manuellen Nassschleifprozess mit Körnung P800. Nach Anfärbung der Querschnittskonturen und Digitalisierung mit einem handelsüblichen Scanner (*DCP-7030*, Brother Industries Ltd., Nagoya, Japan) können die Fluidkanäle in vergrößerter Form begutachtet werden. Die Ergebnisse der Düsenfertigung und die gefärbten Düsenquerschnitte sind in Bild 2.6 dargestellt. Die Geometrien der additiv hergestellten Düsen stimmen gut mit den digitalen Modellen überein.

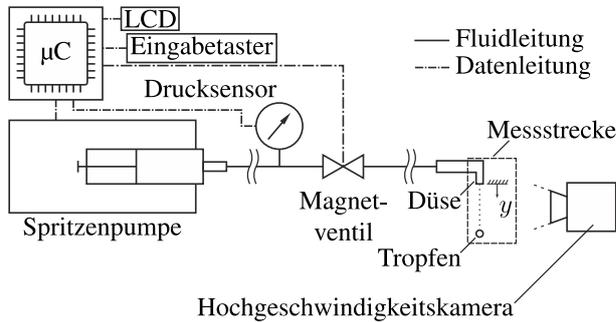


**Bild 2.6:** Additiv gefertigte Düsen A, B und C (obere Reihe) und Vergleich angefärbter Düsenquerschnitte mit den entsprechenden CAD-Zeichnungen (untere Reihe); mit Genehmigung durch *AIP Publishing* modif. nach [Fas+20a].

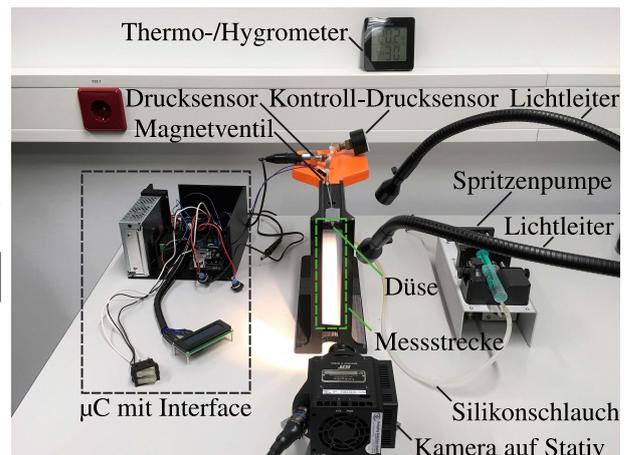
## 2.6 Experimentelle Evaluation der Tropfenbildung

Nach Fertigung der experimentell zu evaluierenden Düsen A, B und C werden Tropfenbildung und -flug mithilfe der Hochgeschwindigkeitskamera *Os<sup>v</sup>37-S1* (IDT, Inc., Pasadena, USA) bei einer Bildrate von 400 Hz (Zeitauflösung 2,5 ms) aufgezeichnet. Die optische Achse des Kameraobjektivs (*Pentax 6 mm 1:1.4 C 1/2" M30.5*, Ricoh Imaging Company Ltd., Tokyo, Japan) wird mit einem Stativ im Zentrum der vertikalen Messstrecke ausgerichtet, die eine Länge von ca. fünf Zentimetern aufweist. Die Komponenten des Tropfenapplikatorsystems und des Versuchsaufbaus sind in Bild 2.7 (a) schematisch dargestellt. Zur Beleuchtung wird, wie in Bild 2.7 (b) sichtbar, eine Kaltlichtquelle mit zwei Schwanenhals-Lichtleitern (*CL 1500 ECO*, Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena) verwendet. Alle Experimente werden bei Umgebungsdruck und -temperatur durchgeführt.

Die Düsen A, B und C werden nacheinander mit dem System verbunden, um ihre Eignung zur Erzeugung eines stabilen LAR-Stimulationstropfens bei verschiedenen Kombinationen von  $p_{\text{sys}}$  und  $\Delta t_{\text{valve}}$  experimentell zu untersuchen. Im ersten Schritt dient reines Wasser ohne Zusätze als Arbeitsmedium. Um gleichbleibende Versuchsbedingungen zu gewährleisten, werden Luftblasen im Tropfenapplikatormodul bei Beobachtung sofort entfernt. Die Ventilöffnungszeit  $\Delta t_{\text{valve}}$  wird in 2 ms-Schritten zwischen 2 und 20 ms variiert; der relative Systemdruck  $p_{\text{sys}}$  wird von 0,3 bar bis 1,2 bar durchlaufen (Inkrement 0,1 bar). Die Zahl der sichtbaren Tropfen je Ventilöffnungsvorgang wird für die resultierenden 100 Parameterkombinationen anhand der aufgezeichneten Videosequenzen manuell ausgewertet. Hinsichtlich des Bildungszeitpunktes oder -mechanismus oder der



(a) Schema des Versuchsaufbaus



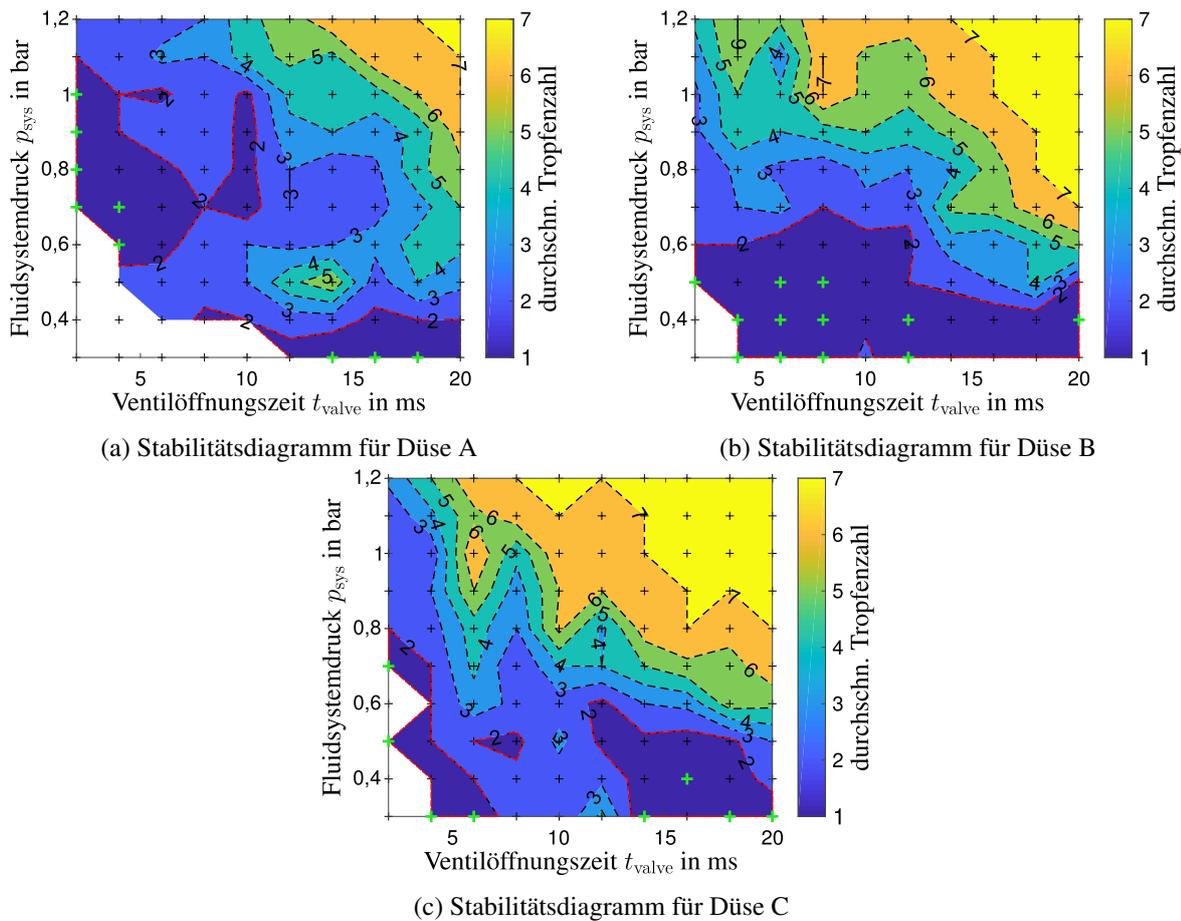
(b) Versuchsaufbau im Labor

**Bild 2.7:** Schematische Darstellung des Fluidsystems und des Versuchsaufbaus für die Untersuchung der Tropfenbildung (a) und entsprechender Aufbau im Labor (b); mit Genehmigung durch *AIP Publishing* modif. nach [Fas+20a]. µC: *Microcontroller-Board*.

Größe der beobachteten Zusatztropfen wird nicht differenziert, da für ein valides MIT-LAR-System lediglich das Vorhandensein eines einzigen Stimulationstropfens erforderlich ist. Zwischen den Einzelerperimenten am Düsenaustritt verbleibende Fluidanhaftungen werden ggf. entfernt. Für die überwiegende Mehrheit der Parameterkombinationen (97 von 100) werden vier Tropfenbildungsvorgänge analysiert, um die statistische Signifikanz bei noch vertretbarem Auswertungsaufwand zu erhöhen. Aufgrund von Aufzeichnungsfehlern können für drei Parameterkombinationen nur zwei oder drei Vorgänge evaluiert werden.

Die mit den Düsen A, B und C beobachteten, mittleren Tropfenzahlen in Abhängigkeit von  $p_{\text{sys}}$  und  $\Delta t_{\text{valve}}$  sind den in Bild 2.8 gezeigten Konturdiagrammen zu entnehmen. Die schwarzen Kreuze kennzeichnen die untersuchten Parameterkombinationen. Je mehr Tropfen beobachtet werden, desto heller ist der entsprechende Bereich in den Diagrammen eingefärbt. Der Bereich, in dem im Durchschnitt höchstens zwei Tropfen pro Ventilöffnung beobachtet wurden, ist dunkelblau dargestellt und rot umrandet. Hellgelbe Gebiete repräsentieren Parameterkombinationsbereiche, die zur Beobachtung von sieben oder mehr Tröpfchen je Ventilöffnungsvorgang führen. In den weißen Parameterbereichen können keine Tropfen erzeugt werden. Grüne Symbole zeigen Kombinationen, die in jeder ausgewerteten Bildsequenz zur Beobachtung eines einzigen LAR-Stimulationströpfchens führen.

Aus den Diagrammen geht hervor, dass Düse C das größte Gebiet mit instabiler Tropfenbildung aufweist. Düse A dagegen weist eine relativ geringe Zahl von Parameterkombinationen mit extrem stabiler Tropfenbildung und einen relativ großen Bereich ohne Tropfenbildung auf. Düse A erscheint insbesondere für die Erzeugung stabiler Tropfen bei hohen Mündungsenergien geeignet, da bei geringem  $\Delta t_{\text{valve}}$  bei Systemdrücken bis zu  $p_{\text{sys}} = 1$  bar stabile Tropfenbildung beobachtet wird. Während mit Düsen C und A acht bzw. neun Parameterkombinationen die Bildung genau



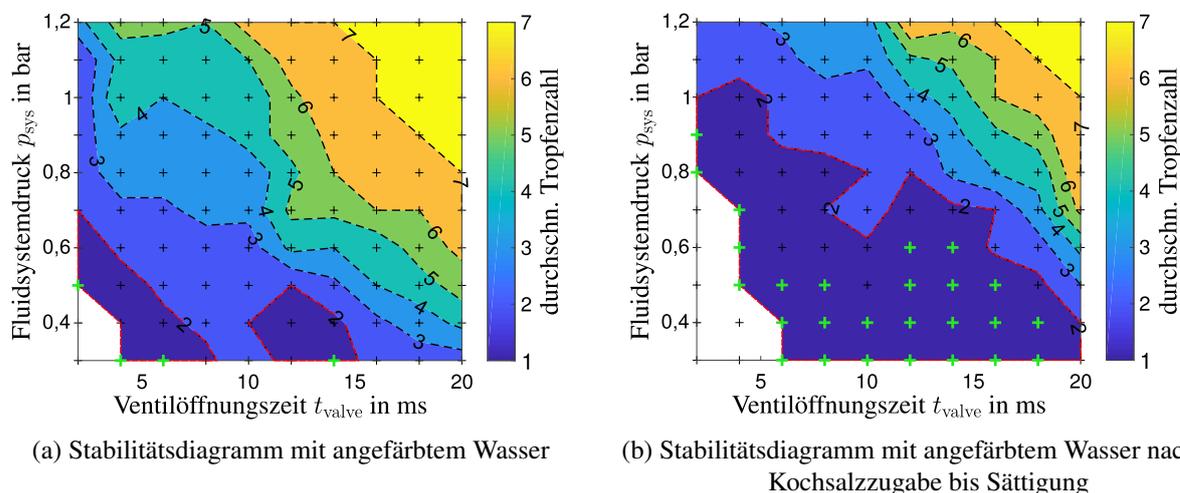
**Bild 2.8:** Ergebnisse der Tropfenbildungsuntersuchung mit reinem Wasser für die Düsen A, B und C; mit Genehmigung durch *AIP Publishing* modif. nach [Fas+20a]. Grüne Symbole kennzeichnen Parameterkombinationen mit stabiler Tropfenbildung. Rote Linien begrenzen Bereiche mit durchschnittlich höchstens einem Zusatztropfen.

eines Tröpfchens erlauben, stehen mit Düse B zwölf entsprechende Kombinationen zur Verfügung. Mit Düse B wird zudem bei geringen Systemdrücken über einen großen Ventilöffnungszeitbereich die Bildung höchstens eines Zusatztropfens beobachtet. Auf der Grundlage dieser Beobachtungen wird für alle weiteren Untersuchungen die Düsengeometrie B ausgewählt.

Um die für das MIT-LAR-Verfahren erforderliche, gute Sichtbarkeit des Stimulationstropfens vor der Kehlkopfschleimhaut zu erzielen und gleichzeitig die Unbedenklichkeit des Arbeitsmediums sicherzustellen, wird im nächsten Schritt analog zum Vorgehen von PTOK und SCHROETER der bräunliche, zähflüssige Lebensmittelfarbstoff E 150c (Zuckercouleur, Appel Feinkost GmbH & Co. KG, Cuxhaven) zugesetzt. Da eine hohe Viskosität des Arbeitsmediums die Tropfenbildung durch hohe innere Reibung erschweren [Der10] und auch zur Erhöhung des Volumens zusätzlich gebildeter Tropfen führen kann [ZB95], wird ein geringer Volumenanteil  $\varphi$  (E 150c) von 5 % gewählt. Da diese für das MIT-LAR-Verfahren notwendige Modifikation des Arbeitsmediums die

Stoffeigenschaften beeinflusst, wird mit der gewählten Düse erneut eine vollständige Untersuchung der Tropfenbildung durchgeführt.

Wie in Abschnitt 2.3 skizziert, beeinflusst die Oberflächenspannung an der Fluid-Luft-Grenzfläche die Tropfenstabilität. Eine hohe Oberflächenspannung reduziert bei sonst gleichbleibenden Randbedingungen nach Gleichung (2.2) die WEBER-Zahl, sodass ein Tropfenzerfall unwahrscheinlicher wird. Natriumchlorid, ein physiologisch im menschlichen Körper vorhandenes Elektrolyt, steigert die Oberflächenspannung wässriger Lösungen stark [WP96]. Um den Einfluss einer Natriumchloridzugabe auf die Tropfenbildung zu prüfen, wird mit der gewählten Düse eine weitere Stabilitätsuntersuchung mit angefärbtem Wasser durchgeführt, dem zusätzlich Kochsalz (Südwestdeutsche Salzwerke AG, Heilbronn) bis zur Sättigung zugegeben ist. Bei diesen Experimenten werden zwischen drei und vier Tropfenbildungsvorgänge evaluiert, wobei für 96 % der Parameterkombinationen vier Vorgänge ausgewertet werden. Die Ergebnisse dieser weiteren Untersuchungen sind in Bild 2.9 analog zu Bild 2.8 in Form von Konturdiagrammen dargestellt.



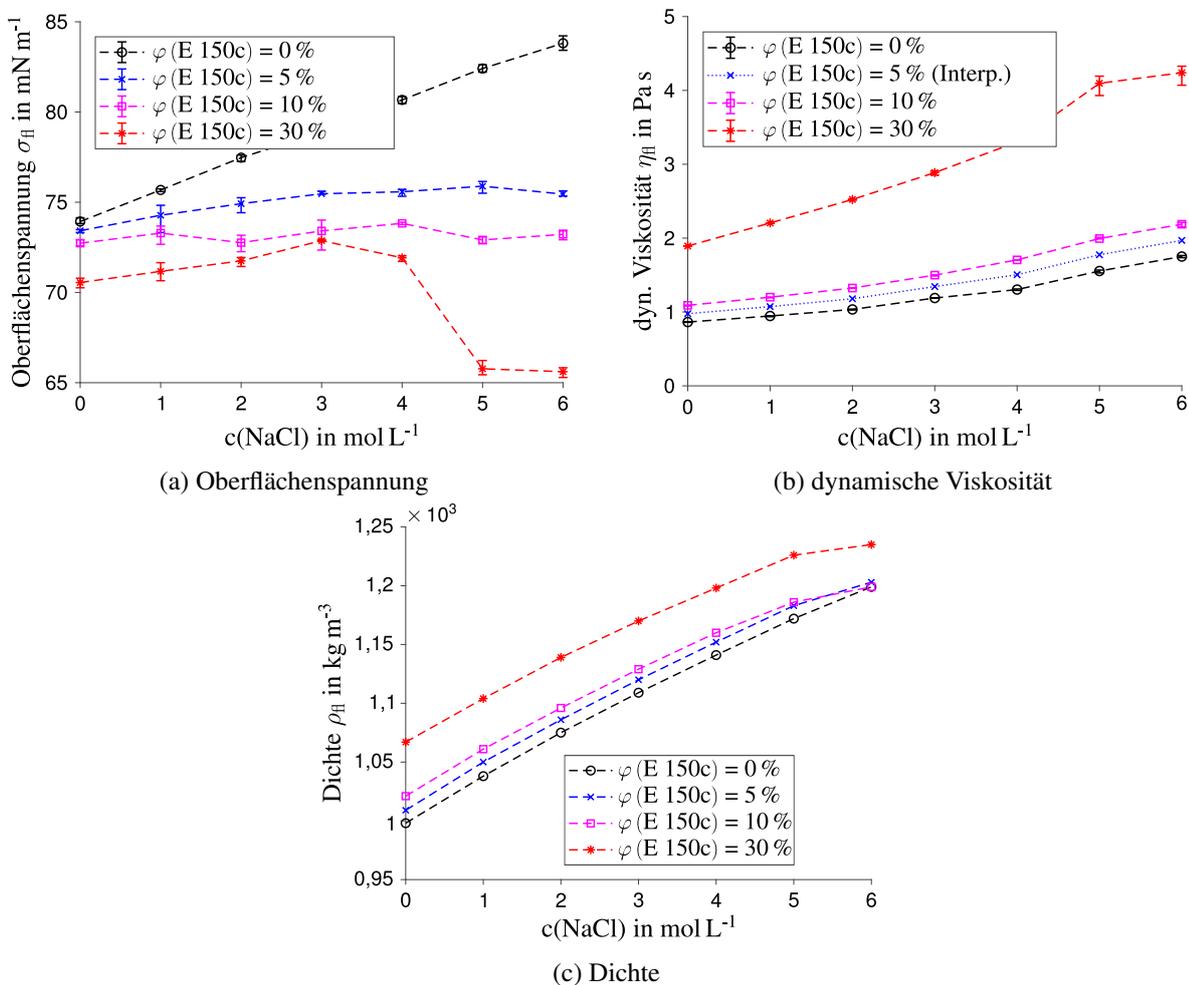
**Bild 2.9:** Ergebnisse der Tropfenbildungsuntersuchung vor (a) und nach (b) Zugabe von Kochsalz; mit Genehmigung durch *AIP Publishing* modif. nach [Fas+20a]. Grüne Symbole kennzeichnen Parameterkombinationen mit stabiler Tropfenbildung. Rote Linien begrenzen Bereiche mit durchschnittlich höchstens einem Zusatztropfen.

Der Vergleich der Bilder 2.9 (a) und 2.8 (b) macht deutlich, dass die Anfärbung des Arbeitsmediums zu einer Reduktion der Anzahl möglicher Systemparameterkombinationen führt, die eine stabile Tropfenbildung ermöglichen. Die Zugabe von Kochsalz schafft hier Abhilfe, wie sich bei Gegenüberstellung der Bilder 2.9 (a) und (b) zeigt.

## 2.7 Untersuchung von Stoffeigenschaften des Arbeitsmediums

Um nicht nur die Wirkung auf die Tropfenbildung, sondern auch den zugrundeliegenden, quantitativen Einfluss auf die Stoffeigenschaften des Arbeitsmediums zu untersuchen und so Anfangswerte

für zukünftige Arbeiten zu liefern, werden insgesamt 28 wässrige Lösungen mit Kochsalzkonzentrationen  $c$  (NaCl) von 0 bis  $6 \text{ mol L}^{-1}$  (maximale Löslichkeit bei  $20^\circ\text{C}$ :  $6,1 \text{ mol L}^{-1}$  [SLB84, S. 54 und 314]) und Farbstoff-Volumenanteilen  $\varphi$  (E 150c) von 0 bis 30 % hergestellt und ihre jeweiligen Dichten  $\rho_{\text{fl}}$ , Oberflächenspannungen  $\sigma_{\text{fl}}$  und dynamischen Viskositäten  $\eta_{\text{fl}}$  gemessen. Die Kochsalzkonzentrationen beziehen sich jeweils auf das Volumen des reinen Wassers im Stoffgemisch. Zur Dichtemessung kommt ein *DMA 38* (Anton Paar GmbH, Graz, Österreich) zum Einsatz. Oberflächenspannungen werden durch optische Kontaktwinkelmessung (*FM40 EasyDrop*, KRÜSS GmbH, Hamburg) bestimmt. Für die Viskositätsmessungen wird das Kugelfallviskosimeter *AMVn* (Anton Paar GmbH, Graz, Österreich) verwendet. Die Dichtemessungen erfolgen jeweils einmal. Oberflächenspannungs- und Viskositätsmessungen erfolgen für jede Lösung drei- bzw. fünfmal. Die Untersuchungen werden bei Umgebungstemperatur und -druck durchgeführt. Die Ergebnisse können Bild 2.10 entnommen werden.



**Bild 2.10:** Einfluss der E 150c-Volumenanteile  $\varphi$  (E 150c) und Kochsalz-Stoffmengenanteile  $c$  (NaCl) auf Oberflächenspannung  $\sigma_{\text{fl}}$  (a), dynamische Viskosität  $\eta_{\text{fl}}$  (b) und Dichte  $\rho_{\text{fl}}$  (c) wässriger Lösungen; mit Genehmigung durch *AIP Publishing* modif. nach [Fas+20a]. Die angegebenen Kochsalzkonzentrationen beziehen sich jeweils auf das Volumen des reinen Wassers im Gemisch.

In Bild 2.10 (a) ist erkennbar, dass der Effekt der Kochsalzzugabe auf  $\sigma_{fl}$  stark vom Farbstoff-Volumenanteil abhängt und sich der steigende Einfluss auf  $\sigma_{fl}$  (mit einem Maximalwert von  $\sigma_{fl,max} = (83,8 \pm 0,4) \text{ mN m}^{-1}$  bei einer Salzkonzentration von  $6 \text{ mol L}^{-1}$  in Abwesenheit von E 150c) mit wachsendem Farbstoff-Anteil deutlich abschwächt. Die dynamische Viskosität  $\eta_{fl}$  wird in Bild 2.10 (b) zufolge sowohl durch Farbstoff- als auch durch Kochsalzzugabe erhöht, wobei eine Substanz den Effekt der anderen verstärkt. Der gezeigte Viskositätsverlauf für  $\varphi$  (E 150c) = 5 % wird zur Begrenzung des Zeitaufwands durch Mittelung der erhaltenen Messwerte für Farbstoff-Volumenanteile von 0 % und 10 % erzeugt. Dies wird als zulässig eingeschätzt, da die Messwerte für diese beiden Volumenanteile nah beieinander liegen. Die Dichte  $\rho_{fl}$  des Gemisches erhöht sich, wie Bild 2.10 (c) zeigt, ebenfalls durch beide Zusätze. Die Dichte bzw. Oberflächenspannung des bei den Mündungsenergiemessungen verwendeten Arbeitsmediums mit  $c(\text{NaCl}) = 5 \text{ mol L}^{-1}$  und  $\varphi$  (E 150c) = 5 % beträgt  $\rho_{dr} = 1.183 \text{ kg m}^{-3}$  bzw.  $\sigma_{dr} = 75,9 \text{ mN m}^{-1}$ ; für die dynamische Viskosität wird durch Interpolation ein Wert von  $\eta_{dr} = 1,77 \text{ mPa s}$  erhalten.

## 2.8 Experimentelle Quantifizierung der Mündungsenergie

Nach Identifikation einer geeigneten Düsengeometrie und einer geeigneten Zusammensetzung des Arbeitsmediums sowie sinnvoller Systemparameterkombinationen zur Bildung eines Einzeltropfens soll nun die Mündungsenergie  $e_0$  der abgegebenen Tropfen als Maß für die LAR-Stimulationsstärke quantifiziert werden. Um eine mögliche Fällung des Natriumchlorids durch Verdunstung des wässrigen Lösungsmittels bei einem längeren klinischen Einsatz des Systems zu vermeiden, wird die Salzkonzentration  $c(\text{NaCl})$  bei den nachfolgenden Experimenten zur Messung der erzielbaren Mündungsenergien  $e_0$  auf  $5 \text{ mol L}^{-1}$  gesenkt. Durch die Reduktion der Kochsalzkonzentration ergibt sich gegenüber Bild 2.9 (b) eine Reduktion der Anzahl geeigneter Systemparameterkombinationen für eine stabile Tropfenbildung. Für jede Parameterkombination, bei der in vier Wiederholungen höchstens einmal ein Zusatztropfen beobachtet wird, erfolgt eine experimentelle Quantifizierung von  $e_0$ . Die Untersuchung wird auf alle Parameterkombinationen erweitert, für die diese Bedingung vor Reduktion der Salzkonzentration zutrifft.

### 2.8.1 Messung der Tropfenmasse

Nach Gleichung (1.2) muss zur Berechnung von  $e_0$  die Tropfenmasse  $m_{dr}$  und die Mündungsgeschwindigkeit  $v_0$  bekannt sein. Zur Bestimmung der bei gegebenen Systemeinstellungen zu erwartenden Tropfenmasse bietet sich eine Wägung an, wobei zur Reduktion des Messfehlers (sofern ein Masseschwund durch Verdunstung vermieden wird) eine große Zahl von bei konstant gehaltenen Systemeinstellungen gebildeten Tropfen gewogen werden kann [TKS09]. Daher wird zur Identifikation von  $m_{dr}$  die Masse von jeweils 100 Tropfen je Systemeinstellung mit einer Präzisionswaage (*M-pact AX124*, Sartorius AG, Göttingen) bestimmt und daraus die Masse eines einzelnen Tropfens abgeleitet. Die empirische Standardabweichung  $s_{m_{dr}}$  der Tropfenmasse je

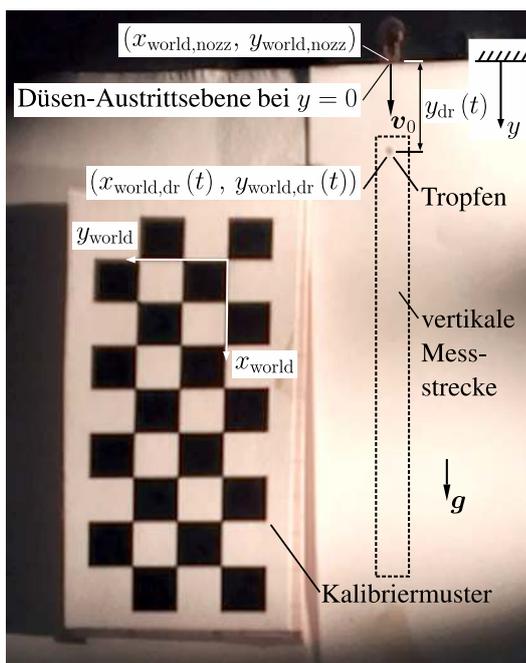
Parameterkombination wird, wie in Anhang C beschrieben, aus den optisch gemessenen Radien der gebildeten Tropfen abgeleitet.

### 2.8.2 Optische Tropfenortung

Neben der Tropfenmasse  $m_{\text{dr}}$  ist die Mündungsgeschwindigkeit  $v_0$  des Tropfens zur Berechnung seiner Mündungsenergie  $e_0$  notwendig. Diese Größe kann jedoch nur mit hohem apparativem Aufwand direkt gemessen werden. Daher wird hier ein indirekter Ansatz zur Ableitung von  $v_0$  aus dem experimentell erhaltenen, makroskopischen Zeitverlauf der Position des abgeschossenen Tropfens entlang einer zur Erdanziehung parallelen Achse  $y$  gewählt. Zur Messung dieses Positionsverlaufs  $y_{\text{dr}}(t)$  wird erneut die Hochgeschwindigkeitskamera eingesetzt; der Versuchsaufbau entspricht der in Bild 2.7 (b) dargestellten Anordnung.

Die korrekte, quantitative Erfassung der Tropfenposition erfordert jedoch einen zusätzlichen Kalibrierungsschritt. Die Methode ist an eine Beispielanwendung zur optischen Identifikation von Objektdurchmessern angelehnt [MW21]. In Vorbereitung auf die Positionsmessungen werden zunächst die intrinsischen Parameter (inverse Pixelgröße, Kamerahauptpunkt-Koordinaten) und die radialen Verzeichnungsparameter der verwendeten Kamera mithilfe der in der Anwendung *Camera Calibrator* (Teil von MATLAB® 9.2, The MathWorks, Inc., Natick, USA) implementierten Standardmethoden [Zha00; HS97b] identifiziert. Bei Auswertung von 27 Aufnahmen eines Schachbrettmusters in unterschiedlichen Lagen relativ zum Kameraobjektiv ergibt sich ein Reprojektionsfehler von 0,2 Pixel, was auf eine erfolgreiche Kalibrierung hinweist. Für die korrekte Messung des Tropfenabstands zum Düsenaustritt im Zeitverlauf wird das bereits zur Kalibrierung verwendete Schachbrettmuster mit einer Größe von  $4 \times 9$  Feldern und einer Feld-Kantenlänge von 7,5 mm senkrecht zur Kamerablickrichtung und in identischem horizontalem Abstand zur Kamera wie die Düse montiert (ca. 14 cm), sodass die in Bild 2.11 gezeigte Anordnung entsteht. Die Lage des Musters im Kamerabild definiert das eingezeichnete Bezugskoordinatensystem  $(x_{\text{world}}, y_{\text{world}})$ , wobei keine der Achsen parallel zur Erdbeschleunigung ausgerichtet ist.

Zur Reduktion des Messfehlers bei der optischen Lokalisierung des Tropfenzentrums durch Minimierung der Bewegungsunschärfe in den aufgezeichneten Einzelbildern wird die Blende des Objektivs weit geöffnet und die Belichtungszeit der Kamera auf den für eine ausreichende Bildhelligkeit notwendigen Mindestwert von  $20 \mu\text{s}$  eingestellt. Für jede sinnvolle Fluidsystemeinstellung nach Abschnitt 2.6 werden vier Bildsequenzen mit einer Bildrate von 400 Hz aufgezeichnet, die die Tropfenbewegung auf einer vertikalen Flugbahn zeigen. Durch die automatisierte Lokalisierung des geometrischen Tropfenschwerpunktes in den entzerrten Einzelbildern mittels schwellwertbasierter Binarisierung und anschließender Objekterkennung durch *Blob Detection* wird eine Menge von Tropfenpositionen  $(x_{\text{world,dr}}(t_i), y_{\text{world,dr}}(t_i))$  in diesem Bezugskoordinatensystem gewonnen. Die Zeitstempel  $t_i$  können aus der Bildrate der Kamera abgeleitet werden; der ersten gemessenen Position in jeder Bildsequenz wird der Zeitstempel  $t_1 = 0$  zugeordnet. Die in Bild 2.11 eingezeichnete, konstante Lage  $(x_{\text{world,nozz}}, y_{\text{world,nozz}})$  des Düsenaustritts wird manuell identifiziert, um den



**Bild 2.11:** Anordnung für die experimentelle Quantifizierung der Mündungsgeschwindigkeit  $v_0$  eines vertikal abgeschossenen Tröpfchens; mit Genehmigung durch *AIP Publishing* modif. nach [Fas+20a].

zum Wert  $y = 0$  der vertikalen Achse  $y$  korrespondierenden Ort im Bezugskordinatensystem zu erhalten. Die Tropfenpositionen  $y_{\text{dr}}(t_i)$  entlang dieser Achse können nun wie folgt berechnet werden:

$$y_{\text{dr}}(t_i) = \sqrt{(x_{\text{world,dr}}(t_i) - x_{\text{world,nozz}})^2 + (y_{\text{world,dr}}(t_i) - y_{\text{world,nozz}})^2}. \quad (2.4)$$

Die analytische Modellierung des gemessenen Positionsverlaufs mit dem im nächsten Abschnitt vorgestellten, physikalisch motivierten Ansatz ermöglicht die Ableitung der Tropfengeschwindigkeit  $v_0$  am Düsenaustritt, der durch  $y = 0$  (aber  $t < 0$ ) definiert ist.<sup>5</sup>

### 2.8.3 Modellierung der Dynamik des Tropfenflugs

Zur mathematischen Ableitung der Mündungsgeschwindigkeit des Tropfens aus den gemessenen Positionen  $y_{\text{dr}}(t_i)$  muss ein physikalisch sinnvolles, einfach handhabbares Modell  $\hat{y}_{\text{dr}}(t)$  der vertikalen Bewegung des Tropfens nach Abschuss entwickelt werden. Nach Ablösung von der Düse des Applikatormoduls hängt die Bewegung des Tröpfchens von den einwirkenden aerodynamischen Kräften ab; eine analytische Beschreibung des Zeitverlaufs des gekoppelten Systems aus deformierbarem Tropfen und Umgebungsmedium ist nur in Sonderfällen möglich [Ash11, S. 97]. Zur

<sup>5</sup>Die zur automatisierten Auswertung der aufgezeichneten Bildsequenzen entwickelten Skripte sind unter <https://aip.scitation.org/doi/suppl/10.1063/5.0004351> abrufbar (besucht am 02.10.2022); Implementierung in MATLAB® (Version R2017b).

mathematischen Modellierung des Zeitverlaufs  $y_{\text{dr}}(t)$  wird hier daher die Annahme getroffen, dass das Tröpfchen auf seiner Flugbahn eine ideale Kugelform behält und keine Masseänderung erfährt. Der erste Schritt zur Ableitung eines physikalisch motivierten Modells der Tropfendynamik besteht in der Betrachtung der äußeren Kräfte, die auf das mit der Startgeschwindigkeit  $v_0$  annähernd parallel zur Erdbeschleunigung  $\mathbf{g}$  abgeschossene Tröpfchen mit Masse  $m_{\text{dr}}$  wirken. Das zweite NEWTONsche Gesetz erlaubt dann die Ableitung der Tropfenbewegung [Ash11, S. 97]. Eine Vernachlässigung aller Kräfte würde zu einem Modell mit konstanter Tropfengeschwindigkeit  $v_{\text{dr}}(t) = v_0 = \text{const.}$  führen, das nicht mit dem experimentell erhaltenen Verlauf der Tropfenposition übereinstimmt. Daher wird im nächsten Schritt der Einfluss der Gewichtskraft  $\mathbf{f}_{\text{we}}$ , der durch den Dichteunterschied von Tropfenmedium und Umgebungsluft verursachten Auftriebskraft  $\mathbf{f}_{\text{bu}}$  sowie der Strömungswiderstandskraft  $\mathbf{f}_{\text{d}}$  betrachtet [GK49]. Die Berechnungsvorschriften sowie einige Eigenschaften dieser Kräfte sind in Tabelle 2.2 aufgeführt.<sup>6</sup> Hier bezeichnet  $\rho_{\text{dr}}$  die Dichte des Tropfenmediums,  $\rho_{\text{air}}$  die Dichte der Umgebungsluft,  $a_{\text{dr}}$  die Querschnittsfläche des als kugelförmig angenommenen Tropfens und  $\mathbf{e}_v$  einen Einheitsvektor, der stets dieselbe Richtung und Orientierung wie die instantane Tropfengeschwindigkeit  $\mathbf{v}_{\text{dr}}$  aufweist.

**Tabelle 2.2:** Eigenschaften der auf ein abgeschossenes Tröpfchen wirkenden Kräfte.

Kraftursache	Berechnungsvorschrift	Eigenschaften
Gravitation	$\mathbf{f}_{\text{we}} = m_{\text{dr}}\mathbf{g}$	const.
Auftrieb	$\mathbf{f}_{\text{bu}} = -\rho_{\text{air}}/\rho_{\text{dr}}\mathbf{f}_{\text{we}}$	const., $\mathbf{f}_{\text{bu}} \ll \mathbf{f}_{\text{we}}$
Strömungswiderstand	$\mathbf{f}_{\text{d}} = -\frac{1}{2}a_{\text{dr}}c_{\text{d}}\rho_{\text{air}}v_{\text{dr}}^2\mathbf{e}_v$	nichtlinear von $v_{\text{dr}}$ abhängig

Die Gewichtskraft  $\mathbf{f}_{\text{we}}$  wird aufgrund der für den kurzen Zeitraum des Tropfenflugs als nahezu unveränderlich betrachteten Tropfenmasse  $m_{\text{dr}}$  als konstant angenommen. Die antiparallel zu  $\mathbf{f}_{\text{we}}$  wirkende Auftriebskraft  $\mathbf{f}_{\text{bu}} = -\rho_{\text{air}}/\rho_{\text{dr}}\mathbf{f}_{\text{we}}$  ist aufgrund des sehr geringen Dichteverhältnisses von Umgebungsluft und Tropfenmedium ( $\rho_{\text{air}}/\rho_{\text{dr}} \approx 1 \times 10^{-3}$ ) vernachlässigbar. Die Strömungswiderstandskraft  $\mathbf{f}_{\text{d}}$  hängt unter anderem vom Quadrat der instantanen Tropfengeschwindigkeit  $v_{\text{dr}}(t)$  und dem veränderlichen Widerstandsbeiwert  $c_{\text{d}}$  des Tropfens ab.

Für die zeitabhängige REYNOLDS-Zahl  $Re(t)$ , von der der Strömungswiderstand des als sphärisch betrachteten, sich durch die ruhende Umgebungsluft bewegenden Tröpfchens abhängt, gilt mit der dynamischen Luftviskosität  $\eta_{\text{air}}$  und dem Tropfendurchmesser  $d_{\text{dr}} = \sqrt{4a_{\text{dr}}/\pi}$  folgende Berechnungsvorschrift:

$$Re(t) = \frac{d_{\text{dr}}\rho_{\text{air}}v_{\text{dr}}(t)}{\eta_{\text{air}}}. \quad (2.5)$$

Die Abhängigkeit des Widerstandsbeiwerts  $c_{\text{d}}$  von der REYNOLDS-Zahl  $Re$  wird für eine umströmte Kugel im Bereich  $Re \leq 2 \times 10^5$  in guter Näherung durch folgende Gleichung abgebildet [BL03],

<sup>6</sup>S. auch die Skizze der angreifenden Kräfte in Bild 4.2.

die eine Erweiterung des Ansatzes  $c_d(Re) \approx 24/Re$  darstellt, der nur für  $Re < 0,4$  gut mit experimentellen Beobachtungen übereinstimmt [Yan+15]:

$$c_d(Re) \approx \frac{24}{Re} (1 + 0,15Re^{0,681}) + \frac{0,407}{1 + 8710Re^{-1}}. \quad (2.6)$$

Aufgrund der Kollinearität der Kraftvektoren  $\mathbf{f}_{we}$  und  $\mathbf{f}_d$  lässt sich das zweite NEWTONsche Gesetz mit der Tropfenbeschleunigung  $\ddot{y}_{dr}(t)$  nun als skalare Gleichung formulieren:

$$m_{dr}\ddot{y}_{dr}(t) \approx f_{we} - f_{dr}(t) = m_{dr}g - \frac{1}{2}a_{dr}c_d(Re)\rho_{air}v_{dr}^2(t). \quad (2.7)$$

Aus Gleichung (2.7) geht hervor, dass die Luftreibung die Tropfenbewegung bei geringer Dichte des Umgebungsmediums sowie geringer Geschwindigkeit und hoher Dichte des Tropfens nur schwach beeinflusst. Wird nun also noch  $f_{dr} \ll f_{we}$  angenommen und Gleichung (2.7) zweifach über  $t$  integriert, so ergibt sich die aus der Grundlagenmechanik bekannte Bewegungsgleichung für einen Fall ohne Luftreibung mit der vertikalen Tropfenposition  $y_{dr}(t=0)$  und -geschwindigkeit  $\dot{y}_{dr}(t=0)$  zum Zeitpunkt  $t=0$ :

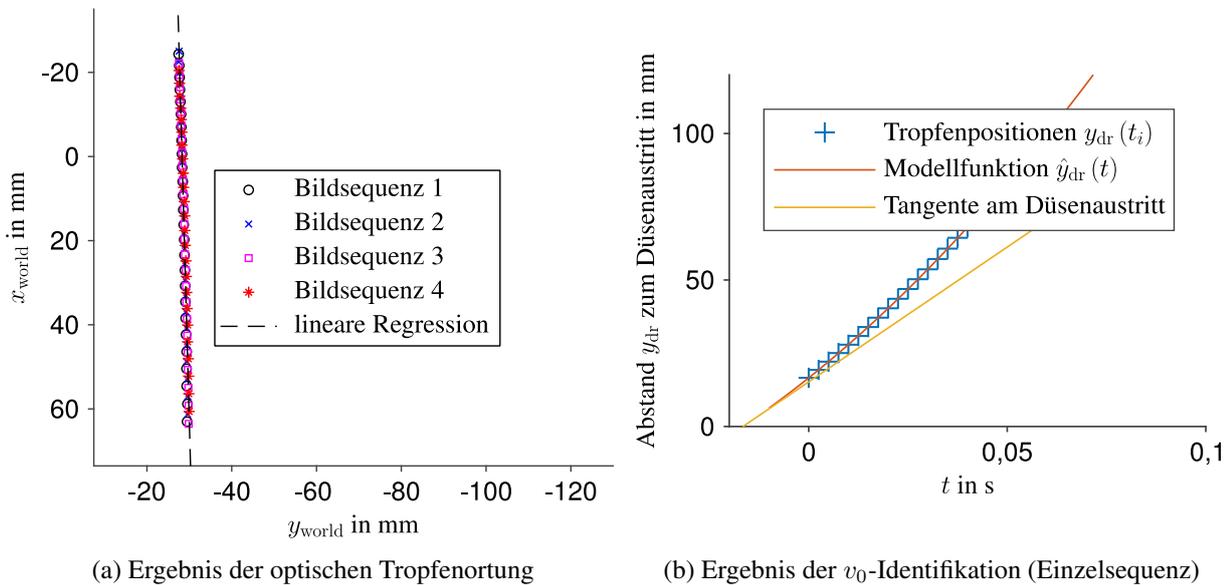
$$y_{dr}(t) \approx \frac{1}{2}gt^2 + \dot{y}_{dr}(t=0)t + y_{dr}(t=0). \quad (2.8)$$

Die Tropfenbewegung entlang der vertikalen Achse  $y$  kann somit durch ein Polynom zweiten Grades approximiert werden. Daher wird ein solches Polynom als Modellfunktion  $\hat{y}_{dr}(t)$  verwendet, dessen Parameter für jede untersuchte Systemparameterkombination unter Verwendung der Methode der kleinsten Quadrate an die optisch erhaltene Menge von Tropfenpositionen  $y_{dr}(t_i)$  angepasst (identifiziert) werden.

#### 2.8.4 Ableitung der Mündungsenergie

Die gesuchte Mündungsgeschwindigkeit  $v_0$  des Tropfens entspricht nun dem Wert der ersten zeitlichen Ableitung der an die gemessenen Tropfenpositionen angepassten Gleichung (2.8) am Ort  $\hat{y}_{dr} = 0$ , da die Achse  $y$  per Definition am Düsenaustritt ihren Nulldurchgang aufweist. Der zugehörige Zeitpunkt  $t \in \mathbb{R}$  ist kleiner Null, da der Tropfen erst etwas unterhalb der Düse zum ersten Mal optisch lokalisiert werden kann und dieser ersten Stützstelle der Zeitstempel  $t_1 = 0$  zugeordnet wird. Zur Bewertung des durch die Vernachlässigung der Luftreibung verursachten Modellfehlers wird das Verhältnis  $f_{dr}/f_{we}$  auf Grundlage der experimentell erhaltenen, mittleren Tropfengeschwindigkeiten für jede untersuchte Parameterkombination abgeschätzt. Da die (konstante) Position der Düse in der Ebene des Schachbrettmusters durch manuelle Lokalisierung in den gewonnenen Bilddaten bekannt ist, kann durch Ableitung der Bewegungsgleichung des Tröpfchens zu dem Zeitpunkt, der dem Verlassen der Düse entspricht, auf seine Mündungsenergie geschlossen werden. In Bild 2.12 (a) sind die vier optisch identifizierten Verläufe  $y_{dr}(t_i)$  beispielhaft für die

Systemparameterkombination  $p_{\text{sys}} = 0,5 \text{ bar}$  und  $\Delta t_{\text{valve}} = 14 \text{ ms}$  sowie eine globale lineare Regression aller verfügbaren Tropfenpositionen dargestellt. Bild 2.12 (b) zeigt die anhand einer der Sequenzen erhaltene, parabolische Modellfunktion  $\hat{y}_{\text{dr}}(t)$  sowie ihre Tangente am Düsenaustritt, deren Steigung der gesuchten Mündungsgeschwindigkeit  $v_0$  entspricht.



**Bild 2.12:** Beispielhafte Ergebnisse der optischen Tropfenverfolgung (a) und der Ableitung der Mündungsgeschwindigkeit mithilfe der parabolischen Modellfunktion  $\hat{y}_{\text{dr}}$  (b); mit Genehmigung durch *AIP Publishing* modif. nach [Fas+20a]. Das Bestimmtheitsmaß von  $\hat{y}_{\text{dr}}$  hat einen Wert  $> 0,99$ .

Die bei den beschriebenen Messungen erhaltenen Werte von  $m_{\text{dr}}$  und  $v_0$  und die daraus abgeleiteten Mündungsenergien  $e_0$  sind in Tabelle 2.3 zusammengefasst.<sup>7</sup> Zu den Berechnungsmethoden für die angegebenen empirischen Standardabweichungen siehe Anhang C. Aus Tabelle 2.3 geht hervor, dass die Mündungsenergie mit dem aufgebauten, mechatronischen Tropfenapplikatormodul bei stabiler Tropfenbildung zwischen  $0,02 \mu\text{J}$  und  $(1,37 \pm 0,13) \mu\text{J}$  variiert werden kann. Wird die Bildung von durchschnittlich höchstens einem Zusatztropfen toleriert, so beträgt die maximale Mündungsenergie  $(3,81 \pm 0,20) \mu\text{J}$ . Die aus den gemessenen Tropfenmassen und der Dichte des Arbeitsmediums abgeleiteten Tropfenvolumina liegen im Bereich von  $0,2$  bis  $5,2 \mu\text{L}$ . Der maximale, analog abgeleitete Tropfendurchmesser bei stabiler Tropfenbildung beträgt  $2,1 \text{ mm}$ . Die mit der mittleren Tropfengeschwindigkeit, dem Tropfendurchmesser sowie Luftdichte und -viskosität berechneten Werte der REYNOLDS-Zahl bei den Experimenten zur  $e_0$ -Quantifizierung liegen zwischen  $43$  und  $230$ . Die gemäß der von WIERZBA [Wie90] vorgeschlagenen Definition mit  $\rho_{\text{air}}$  und  $d_{\text{dr}}$  berechneten Werte der WEBER-Zahl liegen zwischen  $0,01$  und  $0,09$ . Der mit  $\rho_{\text{dr}}$ ,  $\sigma_{\text{dr}}$  und  $\eta_{\text{dr}}$  sowie dem Durchmesser des Düsenaustritts berechnete Wert der OHNESORGE-Zahl beträgt ca.  $0,01$ . Das durchschnittliche Verhältnis  $f_{\text{dr}}/f_{\text{we}}$  von Strömungswiderstands- und Gewichtskraft bei Betrachtung aller durchgeführten Experimente beträgt  $7,6 \%$ . Der maximale Wert wird

<sup>7</sup>Für eine Diskussion der Eignung von  $e_0$  als Maß der LAR-Stimulationsstärke s. Abschnitt 2.10.

bei  $p_{\text{sys}} = 0,8$  bar und  $\Delta t_{\text{valve}} = 4$  ms errechnet und liegt bei 14,2 %. Aufgrund des relativ zur Gewichtskraft geringen Einflusses der Strömungswiderstandskraft wird die Verwendung des vereinfachten, quadratischen Modells nach Gleichung (2.8) als legitim eingestuft. Die in Tabelle 2.3 angegebenen empirischen Standardabweichungen von  $m_{\text{dr}}$  und  $v_0$  können in Anbetracht der Variabilität der in Abschnitt 1.2.3 vorgestellten, bislang verfügbaren Methoden zur LAR-Stimulation als zufriedenstellend betrachtet werden.

**Tabelle 2.3:** Einfluss von Ventilöffnungszeit  $\Delta t_{\text{valve}}$  und Fluidsystem-Relativdruck  $p_{\text{sys}}$  auf Tropfenmasse  $m_{\text{dr}}$ , Mündungsgeschwindigkeit  $v_0$  und abgeleitete Mündungsenergie  $e_0$ ; mit Genehmigung durch *AIP Publishing* modif. nach [Fas+20a]. Ergebnisse, die unter Beobachtung von durchschnittlich höchstens einem Zusatztropfen gewonnen wurden, sind grau dargestellt.

Parameterwerte		Messergebnisse			Parameterwerte		Messergebnisse		
$\Delta t_{\text{valve}}$ (ms)	$p_{\text{sys}}$ (bar)	$m_{\text{dr}}$ (mg)	$v_0$ (m s <sup>-1</sup> )	$e_0$ (μJ)	$\Delta t_{\text{valve}}$ (ms)	$p_{\text{sys}}$ (bar)	$m_{\text{dr}}$ (mg)	$v_0$ (m s <sup>-1</sup> )	$e_0$ (μJ)
2	0,7	0,25 ± 0,01	0,44 ± 0,01	0,02 <sup>a</sup>	10	0,5	3,33 ± 0,01	0,89 ± 0,02	1,31 ± 0,07
2	0,8	0,40 ± 0,01	0,50 <sup>a</sup>	0,05 <sup>a</sup>	12	0,3	2,82 ± 0,09	0,42 ± 0,03	0,25 ± 0,04
2	0,9	0,42 ± 0,02	0,57 ± 0,01	0,07 <sup>a</sup>	12	0,4	3,60 ± 0,10	0,70 ± 0,02	0,89 ± 0,07
4	0,5	0,81 ± 0,03	0,48 ± 0,02	0,09 ± 0,01	12	0,5	4,03 ± 0,24	1,05 ± 0,03	2,23 ± 0,19
4	0,6	0,99 ± 0,04	0,71 ± 0,01	0,25 ± 0,01	12	0,6	4,74 ± 0,20	1,01 ± 0,05	2,41 ± 0,25
4	0,7	1,09 ± 0,05	0,95 ± 0,02	0,49 ± 0,03	12	0,7	5,18 ± 0,04	1,21 ± 0,03	3,81 ± 0,20
4	0,8	1,16 ± 0,03	1,08 <sup>a</sup>	0,67 ± 0,02	14	0,3	3,55 ± 0,31	0,47 ± 0,03	0,40 ± 0,06
6	0,5	1,38 ± 0,08	0,71 ± 0,02	0,35 ± 0,03	14	0,4	4,39 ± 0,16	0,68 ± 0,01	1,03 ± 0,05
8	0,3	1,16 ± 0,02	0,38 <sup>a</sup>	0,08 <sup>a</sup>	14	0,5	5,10 ± 0,26	0,91 ± 0,02	2,11 ± 0,14
8	0,4	1,35 ± 0,02	0,55 ± 0,01	0,21 ± 0,01	16	0,3	4,10 ± 0,16	0,42 ± 0,03	0,35 ± 0,06
8	0,5	2,41 ± 0,06	0,72 ± 0,01	0,63 ± 0,03	16	0,4	5,07 ± 0,14	0,72 ± 0,01	1,31 ± 0,06
8	0,6	2,77 ± 0,01	0,94 ± 0,03	1,23 ± 0,01	16	0,5	6,10 ± 0,37	0,94 ± 0,03	2,69 ± 0,23
10	0,3	2,26 ± 0,03	0,47 ± 0,01	0,24 ± 0,01	18	0,3	4,82 ± 0,11	0,51 ± 0,01	0,62 ± 0,04
10	0,4	2,81 ± 0,07	0,63 ± 0,01	0,56 ± 0,02	18	0,4	5,91 ± 0,35	0,68 ± 0,03	1,37 ± 0,13

<sup>a</sup>Empirische Standardabweichung unter 0,01 m s<sup>-1</sup> bzw. 0,01 μJ.

## 2.8.5 Reproduzierbarkeit der Tropfenflugbahn

Die Einblendung des voraussichtlichen Aufprallortes des MIT-LAR-Stimulationstropfens im laryngoskopischen Bild zur Unterstützung der/des klinischen Endnutzers/Endnutzerin erfordert eine hohe Reproduzierbarkeit der Flugbahn des abgeschossenen Tröpfchens bei konstant gehaltenen Systemeinstellungen (s. Kapitel 4). Diese Reproduzierbarkeit wird untersucht, indem auf Grundlage aller bei einer Systemeinstellung aufgezeichneten Tropfenpositionen mithilfe der Methode der kleinsten Quadrate eine globale Ausgleichsgerade berechnet wird, wie sie in Bild 2.12 (a) eingezeichnet ist. Ein linearer Modellansatz ist geeignet, da die Tropfen parallel zum Vektor  $\mathbf{g}$  abgeschossen werden und somit ein linearer Flugbahnverlauf zu erwarten ist. Der mittlere orthogonale Abstand  $d_{\perp}$  aller Tropfenpositionen zur Ausgleichsgerade in der Ebene des Kalibrierpatterns wird für jede Systemparameterkombination aus Tabelle 2.3 berechnet. Dieser Wert liegt über alle Experimente hinweg durchschnittlich bei  $d_{\perp} = (0,21 \pm 0,23)$  mm.<sup>8</sup> Die Spanne von  $d_{\perp}$  erstreckt sich von  $d_{\perp} = (0,06 \pm 0,01)$  mm bei den Systemparameter-Werten  $p_{\text{sys}} = 0,7$  bar und  $\Delta t_{\text{valve}} = 12$  ms bis  $d_{\perp} = (1,01 \pm 0,23)$  mm bei  $p_{\text{sys}} = 0,8$  bar und  $\Delta t_{\text{valve}} = 2$  ms.

<sup>8</sup>Der Abstand  $d_{\perp}$  ist physikalisch auf  $\mathbb{R}_{\geq 0}$  beschränkt.

## 2.9 Histologische Untersuchung des Läsionspotentials

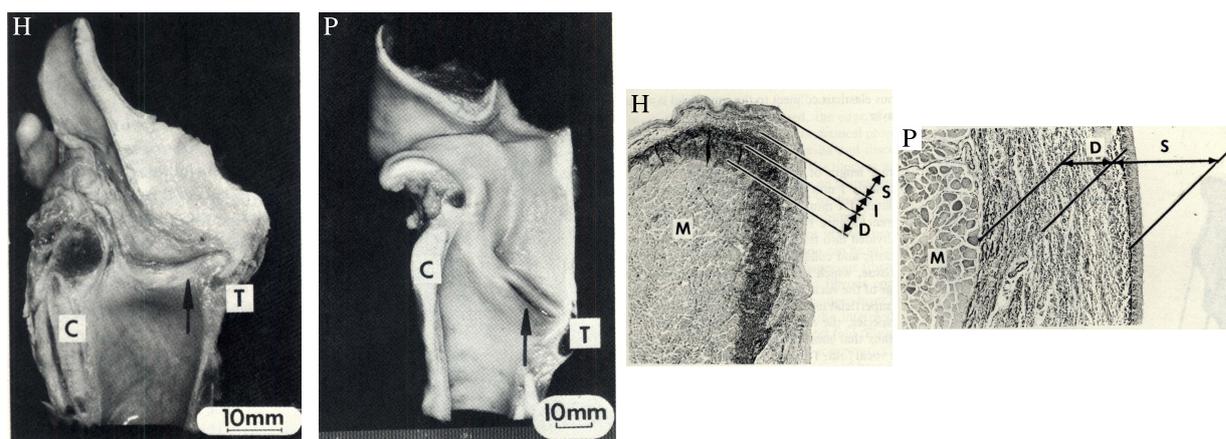
Nach Definition geeigneter Systemparameterkombinationen zur Erzeugung eines stabilen Einzeltröpfens bei bekannter und variabler Mündungsenergie wird abschließend anhand histologischer Untersuchungen evaluiert, ob der abgeschossene Tropfen beim klinischen Einsatz des Tropfenapplikatormoduls Gewebeschäden verursachen kann.

### 2.9.1 Wahl eines Tiermodells

Zur Abschätzung des Läsionspotentials muss ein Tiermodell gewählt werden, das hinsichtlich seines Gewebeaufbaus gut mit dem menschlichen Kehlkopf übereinstimmt. Die phonatorischen Oszillationseigenschaften können in diesem Zusammenhang als zweitrangig betrachtet werden. Aus der Literatur sind zahlreiche Arbeiten bekannt, in denen die Kehlköpfe verschiedener Säugetiere hinsichtlich Aufbau und Schwingungsverhalten mit dem humanen Larynx verglichen werden. Die porcinen (vom Schwein stammenden) Taschenfalten beispielsweise weichen histologisch von den menschlichen Taschenfalten ab und wurden in Schwingungsexperimenten als Hauptoszillator charakterisiert; ALIPOUR und JAISWAL sprechen daher von *oberen* und *unteren Stimmlippen* [AJ09]. KURITA *et al.* vergleichen den histologischen Aufbau des Kehlkopfes von zehn Säugetierarten mit dem des Menschen und kommen zu dem Schluss, dass der porcine dem menschlichen Larynx hinsichtlich seiner mechanischen Eigenschaften besonders nahe kommt [KNH83]. Allerdings wird beim Schwein ein zweischichtiger Aufbau der *Lamina propria* beschrieben, während beim Menschen ein Dreischichtaufbau vorliegt [KNH83; GCR00]. Dieser Unterschied ist in Bild 2.13, in dem die makro- und mikroskopische Struktur von porcinem und humanem Larynx vergleichend dargestellt ist, gut erkennbar. Der Stimmlippenaufbau ist sowohl beim Menschen als auch beim Schwein zudem vom Lebensalter abhängig [KHG10]. Die Verteilung elastischer und kollagenreicher Fasern in der *Lamina propria* ist bei Schwein und Mensch ähnlich [KNH83]. Aufgrund der guten Verfügbarkeit porciner Kehlköpfe sowie der guten Übereinstimmung mit dem histologischen Aufbau des menschlichen Larynx wurde dieses Tiermodell für die Untersuchung des bei Verwendung des Tropfenapplikatormoduls zu erwartenden Läsionspotentials gewählt.

### 2.9.2 Schadensmechanismen und Versuchsplanung

Um die Zahl der notwendigen Untersuchungen und somit den Bedarf an biologischem Gewebe zu minimieren, muss zunächst die Einstellung des Applikatormoduls identifiziert werden, die das maximale Schädigungspotential erwarten lässt. Wird durch wiederholten Beschuss bei dieser Systemeinstellung kein Gewebeschaden verursacht, so ist dies auch für alle anderen sinnvollen Kombinationen aus Tabelle 2.3 nicht zu erwarten. Nach COBB *et al.* existieren physikalische, chemische, biologische und durch Substanzdefizit bedingte Mechanismen der Zellschädigung [Cob+96]. Einige Beispiele für diese vier Kategorien sind in Tabelle 2.4 aufgelistet.



(a) Schnittansicht von humanem (H) und porcinem (P) Larynx; Pfeil zeigt auf membranösen Stimmlippenteil

(b) feingeweblicher Aufbau der humanen (H) und porcinen (P) Stimmlippe im Frontalschnitt

**Bild 2.13:** Vergleich von humanem und porcinem Larynx; modif. nach [KNH83]. C: Ringknorpel (*Cartilago cricoidea*), T: Schildknorpel (*Cartilago thyroidea*), S: oberflächliche, I: intermediäre, D: tiefe Schicht der *Lamina propria*, M: Muskelgewebe, © College-Hill Press, Inc.

Beim Beschuss der laryngealen Schleimhaut mit einem beschleunigt abgegebenen Tröpfchen kommt als Schädigungsursache in erster Linie ein mechanisches Trauma durch plötzlichen Druckanstieg im Gewebe im Moment des Tropfenaufpralls in Betracht. Die beim Tropfenaufprall entstehende Aufprallkraft  $f_{\text{imp}}$  kann mit der bekannten Tropfenmasse  $m_{\text{dr}}$ , der Geschwindigkeitsänderung  $\Delta v$  beim Aufprall sowie der Aufprallzeit  $\Delta t$  wie folgt angenähert werden [IVW81]:

$$f_{\text{imp}} \approx m_{\text{dr}} \frac{\Delta v}{\Delta t}. \quad (2.9)$$

Sei  $v_{\text{imp}}$  die Tropfengeschwindigkeit bei Erstkontakt mit der Gewebeoberfläche. Da der Tropfen beim Aufprall vollständig abgebremst wird, kann  $\Delta v \approx v_{\text{imp}}$  gesetzt werden. Wird nun weiterhin angenommen, dass der Tropfen eine ideal sphärische Form mit Radius  $d_{\text{dr}}$  aufweist und alle Fluidteilchen im Tropfen vor dem Aufprall die konstante Geschwindigkeit  $v_{\text{imp}}$  besitzen, so kann die bis zum Aufschlagen des gesamten Tropfenvolumens vergangene Zeit  $\Delta t$  wie folgt approximiert werden [NBH86]:

$$v_{\text{imp}} \approx \frac{d_{\text{dr}}}{\Delta t} \Rightarrow \Delta t \approx \frac{d_{\text{dr}}}{v_{\text{imp}}}. \quad (2.10)$$

**Tabelle 2.4:** Einige Mechanismen der Zellschädigung nach [Cob+96].

physikalisch	chemisch	biologisch	Substanzdefizit
ionisierende Strahlung	Medikamente	Enzyme	Sauerstoffmangel
thermische Einwirkung	Gifte	Zytokine	Glukosemangel
mechanisches Trauma		virale Infektionen	

Der beim Aufprall zusätzlich zum Umgebungsdruck auf das Gewebe einwirkende Druck  $p_{\text{imp}}$  ergibt sich mit der Tropfendichte  $\rho_{\text{dr}}$ , dem Zusammenhang  $m_{\text{dr}} \approx \frac{\pi}{6} \rho_{\text{dr}} d_{\text{dr}}^3$  und der vereinfachenden Annahme, dass die getroffene Gewebefläche der Querschnittsfläche  $a_{\text{dr}}$  des Tropfens vor dem Aufprall entspricht, näherungsweise zu

$$p_{\text{imp}} \approx \frac{f_{\text{imp}}}{a_{\text{dr}}} \approx \frac{4}{\pi d_{\text{dr}}^2} \frac{\pi}{6} \rho_{\text{dr}} d_{\text{dr}}^3 \frac{v_{\text{imp}}^2}{d_{\text{dr}}} = \frac{2}{3} \rho_{\text{dr}} v_{\text{imp}}^2. \quad (2.11)$$

Die abgeschätzte Druckentwicklung  $p_{\text{imp}}$  beim Tropfenaufprall ist nach Gleichung (2.11) somit bis auf eine Konstante nur vom Quadrat der Tropfengeschwindigkeit abhängig. Die Einstellung des Tropfenapplikators, die zur höchsten Mündungsgeschwindigkeit des abgegebenen Tropfens führt, entspricht demnach der Einstellung mit maximalem Läsionspotential. Gemäß Tabelle 2.3 liegt dieser Fall unter der Voraussetzung stabiler Tropfenbildung bei einem Systemdruck  $p_{\text{sys}}$  von 0,7 bar und einer Ventilöffnungszeit  $\Delta t_{\text{valve}}$  von 4 ms vor. Diese Einstellung wird daher beim Gewebebeschuss gewählt. Zusätzlich wird die Fluidsystemeinstellung untersucht, die zur kleinsten erzielbaren Tropfengröße bei stabiler Tropfenbildung führt, da hier das größte Potential für eine Störung des interzellulären Raums bzw. des zellulären Zusammenhangs in der Epithelschicht erwartet wird. Diese Einstellung entspricht  $p_{\text{sys}} = 0,7$  bar und  $\Delta t_{\text{valve}} = 2$  ms.

In der Literatur wird berichtet, dass hypertone Lösungen (zu denen das hier verwendete Tropfenmedium gezählt werden muss) das Stimmlippenepithel verändern und zu einer Verringerung der epithelialen Barrierefunktion führen können [Siv+10]. Ein möglicher Wasserentzug aufgrund des Konzentrationsgradienten zwischen Gewebe und Tropfenmedium könnte zudem negative Folgen für die Stimm- und Sprachfunktion nach sich ziehen [Ley+09]. Das Stimulationströpfchen sollte daher nach Aufprall möglichst rasch verdünnt werden, um diesen osmotisch bedingten Schädigungsmechanismus zu vermeiden. Dies wird bei der gesunden Stimmlippe durch einen physiologischen Wassertransport aus dem Gewebe in Richtung Oberfläche gewährleistet, wie in Experimenten mit Schafstimmlippen nachgewiesen wurde [SF07]. Um neben dem mechanischen auch das osmotische Schädigungspotential des Tropfenmediums an gesundem, porcinem Stimmlippengewebe zu evaluieren, werden ausgewählte Experimente ohne Abspülung des Tropfenmediums vorgenommen. Alle Untersuchungen werden sowohl an Stimmlippen- als auch an Taschenfaltengewebe durchgeführt. Somit ergeben sich die in Tabelle 2.5 aufgelisteten Experimente an insgesamt vier Larynxhälften oder *Hemilaryngen*.

### 2.9.3 Material und experimentelle Durchführung

FrISCHE, nie eingefrorene Schweinekehlköpfe werden von einem Schlachtbetrieb als dort nicht weiter verwertbares Material bezogen. Die Kehlköpfe werden sagittal eröffnet, um Stimmlippen und Taschenfalten freizulegen. Das Tropfenapplikatormodul wird, dem mittleren zu erwartenden Arbeitsabstand gemäß [Die+20] entsprechend, in einem vertikalen Abstand von ca. 66 mm zum Gewebe positioniert. Der beschriebene Versuchsaufbau ist in Bild 2.14 (a) dargestellt. In jedem

**Tabelle 2.5:** Liste der Experimente zur Untersuchung des Läsionspotentials des Tropfenapplikatormoduls.

<b>Experiment</b>	<b>Zielgewebe</b>	<b>Applikatoreinstellung</b>	<b>Abspülung</b>
Hemilarynx Nr. 1	Stimm lippe	max. Geschwindigkeit	nein
Hemilarynx Nr. 1	Taschenfalte	max. Geschwindigkeit	nein
Hemilarynx Nr. 2	Stimm lippe	max. Geschwindigkeit	ja
Hemilarynx Nr. 2	Taschenfalte	max. Geschwindigkeit	ja
Hemilarynx Nr. 3	Stimm lippe	min. Tropfengröße	ja
Hemilarynx Nr. 3	Taschenfalte	min. Tropfengröße	ja
Hemilarynx Nr. 4	Stimm lippe	kein Beschuss (Kontrollprobe)	nein
Hemilarynx Nr. 4	Taschenfalte	kein Beschuss (Kontrollprobe)	nein

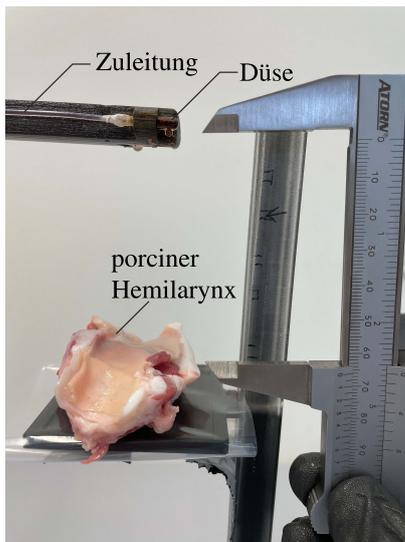
der in Tabelle 2.5 für die Hemilarynxen Nr. 1 bis 3 aufgeführten Experimente werden bei jeweils konstanten Fluidsystemeinstellungen mindestens 50 Tropfen auf ein zentrales Areal der porcinen Stimmlippe bzw. Taschenfalte appliziert. Dies entspricht dem Vorgehen von PTOK und SCHROETER [PS16b] bei der Charakterisierung des ursprünglichen MIT-LAR-Applikatormoduls. Um den getroffenen Bereich bei der anschließenden, histopathologischen Aufbereitung sicher lokalisieren zu können, wird eine Videodokumentation der Experimente erstellt. Im Fall der Hemilarynxen Nr. 2 und 3 wird das aufgebrauchte Tropfenmedium kurz nach Beschuss mit einer isotonischen Kochsalzlösung (Dr. Kleine Pharma GmbH, Bielefeld) abgespült. Die Kehlköpfe werden zur Weiterverarbeitung unverzüglich in einer Kühlbox in das Institut für Pathologie der MHH verbracht. Unter Zuhilfenahme der Videodokumentation werden, wie in Bild 2.14 (b) gezeigt, Gewebeproben der beschossenen Areale entnommen und anschließend fixiert. Schnitte der Proben werden einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung unterzogen und von einem erfahrenen Pathologen lichtmikroskopisch hinsichtlich eventueller Gewebeschäden analysiert (Mikroskop *BX 51* mit Digitalkamera *SC100* und Anwendung *cellSens Entry 3.1*, Olympus Corp., Tokyo, Japan). Exemplarische Aufnahmen aller acht Proben werden zur besseren Interpretierbarkeit mit einer Legende versehen und archiviert.

#### 2.9.4 Ergebnis der Gewebeuntersuchungen

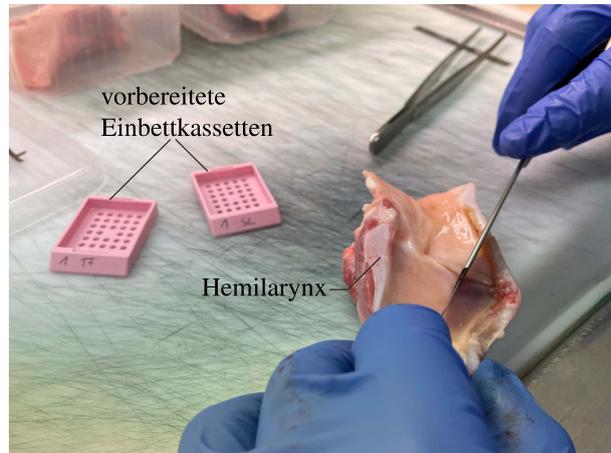
Die mit Legenden versehenen, lichtmikroskopischen Aufnahmen der porcinen Stimmlippen- und Taschenfaltengewebeproben nach Hämatoxylin-Eosin-Färbung sind in den Bildern 2.15 und 2.16 dargestellt. In keiner der Gewebeproben kann eine auf den Beschuss mit dem Tropfenapplikatormodul oder das verwendete, salzhaltige Tropfenmedium zurückzuführende Gewebeläsion nachgewiesen werden.

## 2.10 Diskussion und Fazit

Im vorliegenden Kapitel wurden Methoden und Ergebnisse der ersten *simultanen* Untersuchung des Einflusses von Systemdruck, Ventilöffnungszeit und Düsenkanalgeometrie auf die Stabilität



(a) Versuchsaufbau

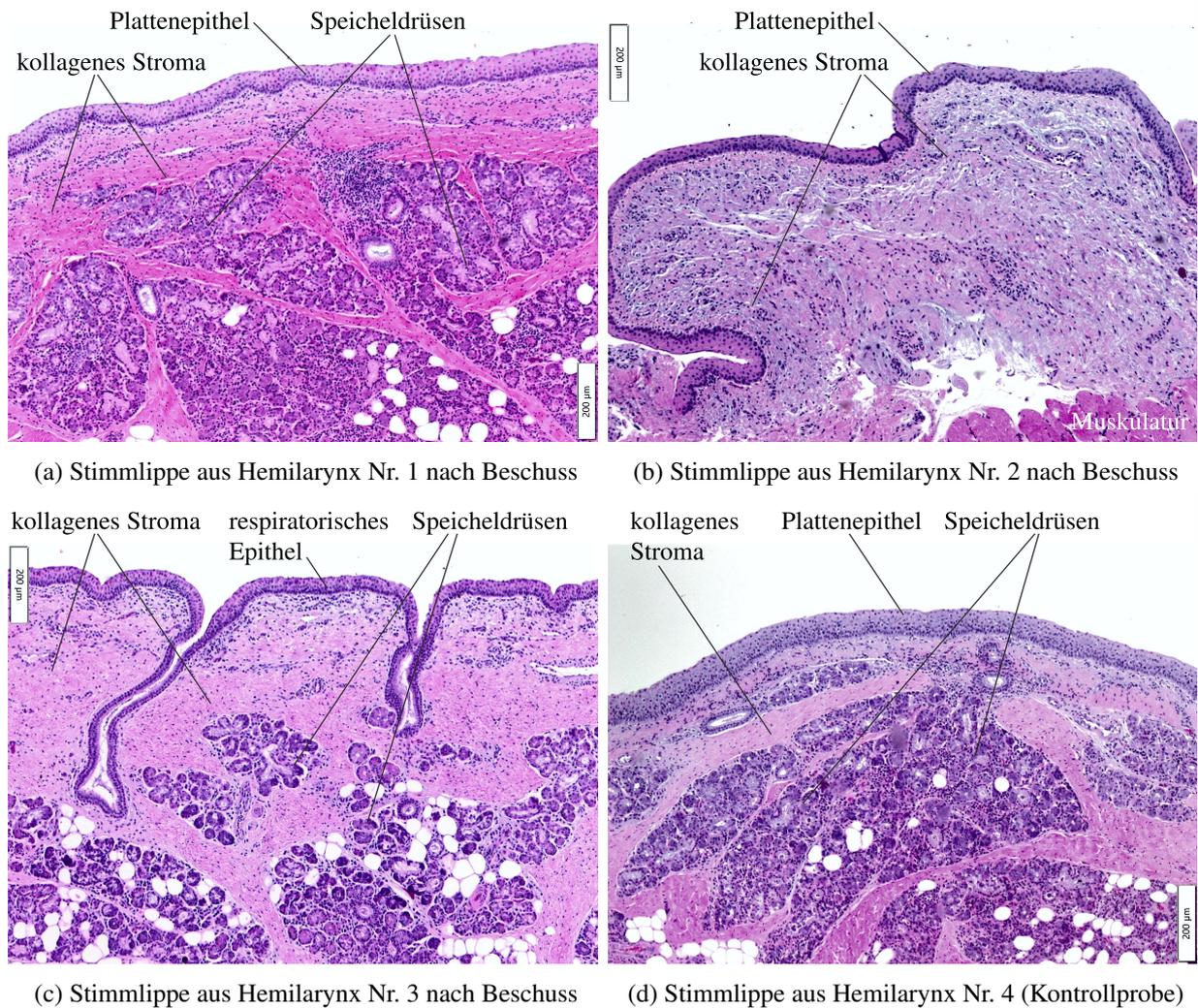


(b) Probenentnahme mit einer Bügelklinge

**Bild 2.14:** Versuchsaufbau und Probenentnahme zur histologischen Evaluation des Läsionspotentials des neu aufgebauten Tropfenapplikatormoduls.

eines zur LAR-Auslösung gebildeten Tröpfchens vorgestellt. Der Zusammenhang zwischen den Fluidsystemeinstellungen und der Mündungsenergie des abgegebenen Tropfens wurde quantitativ evaluiert. Die Ergebnisse in Tabelle 2.3 zeigen, dass sowohl die Tropfenmasse als auch die Mündungsgeschwindigkeit von *beiden* Fluidsystemparametern beeinflusst werden. Somit steht nun ein miniaturisiertes, mechatronisch geregeltes Fluidsystem zur Verfügung, das bei geeigneter Kombination von Arbeitsmedium, Düsengeometrie, Systemdruck und Ventilöffnungszeit einen stabilen Einzeltröpfchen mit bekannter Mündungsenergie und reproduzierbarer Flugbahn erzeugen kann, der mit hoher Sicherheit bei der transoralen LAR-Stimulation keine Gewebeschäden verursacht. Dies stellt einen klaren Fortschritt in Bezug auf das manuell geregelte Vorgängersystem dar. In den Strömungssimulationen wurden innerhalb der Düsenkanäle lokale Ablösegebiete mit variabler Größe und Lokalisierung beobachtet, in denen die Strömungsrichtung entgegen der Hauptströmungsrichtung verläuft (s. Anhang A). Mit dem Ziel einer störungsfreien Strömung am Düsenaustritt sollten solche Gebiete in zukünftigen Arbeiten vermieden werden, indem die Wandkrümmung reduziert wird [Her16, S. 132 f.].

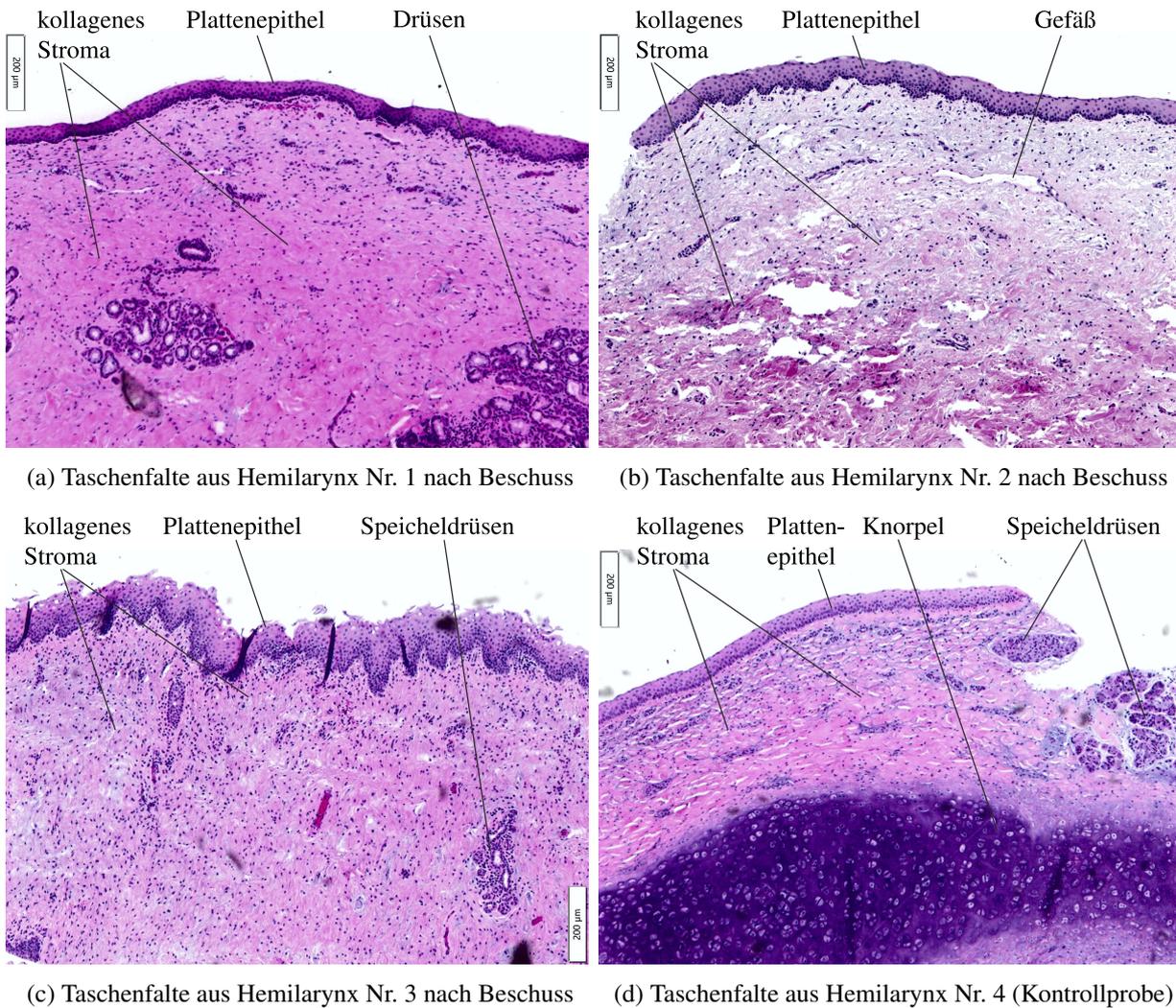
In der Vorarbeit von PTOK und SCHROETER wird eine vergleichsweise hohe maximale Mündungsenergie  $e_0$  von  $39 \mu\text{J}$  angegeben [PS16b]. Dieser Wert ist mit großer Sicherheit zu hoch geschätzt. Zum einen wurde nicht die Mündungs-, sondern die *mittlere* Tropfengeschwindigkeit auf einer mehrere Zentimeter langen Flugbahn zur Berechnung von  $e_0$  genutzt. Diese mittlere Geschwindigkeit ist, wie Gleichung (2.8) zeigt, durch die gravitationsbedingte Beschleunigung des Tröpfchens höher als  $v_0$ . Zum anderen erfolgte die Schätzung der Tropfenmasse auf Grundlage der über einen vergleichsweise langen Zeitraum von einer Sekunde ausströmenden Fluidmasse, sodass die Trägheit des Arbeitsmediums deutlich weniger als bei den in der klinischen Anwendung



**Bild 2.15:** Ergebnisse der histologischen Läsionsuntersuchungen an porcinem Stimmlippengewebe; keine Schäden erkennbar. Verwendung mit freundlicher Genehmigung durch Herrn Dr. med. F. LÄNGER (Institut für Pathologie, MHH).

vorliegenden, um drei Größenordnungen geringeren Ventilöffnungszeiten ins Gewicht fiel. Die Anzahl der je Ventilöffnung gebildeten Tröpfchen, auf die sich die Mündungsenergie aufteilt, wurde zudem nicht untersucht. Ein solcher Zerfall des abgegebenen Fluidvolumens könnte eine Ursache dafür sein, dass der LAR in der klinischen Studie mit dem ursprünglichen Applikator modul [PS16a] nicht bei jeder Testperson ausgelöst werden konnte.

Mit dem aufgebauten Applikatorsystem kann die Mündungsenergie des abgegebenen Tröpfchens über zwei Größenordnungen hinweg variiert werden. Der in den Experimenten erreichte Höchstwert der WEBER-Zahl liegt deutlich unter dem in der Literatur angegebenen Grenzwert für Tropfenzerfall [Wie90]. Aufgrund der starken Restriktionen bei der Wahl des Arbeitsmediums lag die OHNESORGE-Zahl jedoch unter dem in der Literatur angegebenen Grenzwert von 0,1 für stabile



**Bild 2.16:** Ergebnisse der histologischen Läsionsuntersuchungen an porcinem Taschenfaltengewebe; keine Schäden erkennbar. Verwendung mit freundlicher Genehmigung durch Herrn Dr. med. F. LÄNGER (Institut für Pathologie, MHH).

Tropfenbildung [Der10]. Daher könnten sehr kleine Zusatztropfen gebildet worden sein, die in den aufgezeichneten Bilddaten jedoch nicht detektiert wurden. Diese Mikrotropfen werden aufgrund ihrer sehr geringen Größe als tolerabel eingeschätzt. Dennoch sollte die OHNESORGE-Zahl in Folgearbeiten erhöht werden, um die Tropfenbildung weiter zu stabilisieren. Die angegebenen Mündungsenergiewerte könnten für die in Tabelle 2.3 grau dargestellten Zeilen leicht überschätzt sein, da ein Teil der ausgestoßenen Fluidmasse in Form vereinzelter Zusatztropfen verloren geht. Die mikroskopischen Prozesse bei Tropfenablösung und -zerfall wurden nicht betrachtet, da dies ein eigenes, umfangreiches Forschungsfeld darstellt. Für solche Untersuchungen stehen hochspezialisierte Bildauswertungswerkzeuge zur Verfügung [Bas13; Cho+16].

Die im vorliegenden Kapitel gemessenen Mündungsenergien  $e_0$  können verwendet werden, um die am Aufprallort vom Tropfen auf das Gewebe transferierte kinetische Energie  $e_{\text{imp}}$  abzuschätzen. Die Größe  $e_{\text{imp}}$  hat im Vergleich zu  $e_0$  eine höhere Aussagekraft bzgl. der tatsächlichen Stärke der LAR-Stimulation, hängt jedoch nicht nur von den Eigenschaften des Applikatormoduls ab. Die vertikale Distanz  $\Delta h$  zwischen Düsenaustritt und Aufprallort kann mit den im nachfolgenden Kapitel 3 vorgestellten Laryngoskopsystemen identifiziert werden. Damit ergibt sich  $e_{\text{imp}}$  unter Vernachlässigung dissipativer Luftreibungseffekte wie folgt aus einer einfachen Energiebetrachtung:

$$e_{\text{imp}} = e_0 + m_{\text{dr}} g \Delta h. \quad (2.12)$$

Der menschliche Kehlkopf weist eine Vielzahl von Rezeptoren auf und reagiert nicht nur auf mechanische, sondern auch auf chemische Stimuli sensibel; unphysiologisch hohe oder geringe Kochsalzkonzentrationen führen zur Aktivierung laryngealer Chemorezeptoren [Bra00a]. Daher könnte die LAR-Stimulationsintensität nicht nur durch  $e_{\text{imp}}$ , sondern auch durch die NaCl-Konzentration des Arbeitsmediums moduliert werden. Weitere potentielle Einflussfaktoren stellen die Temperatur des Tröpfchens [San+85] und das stimulierte Kehlkopfareal [STU18] dar. Das tatsächliche LAR-Stimulationspotential des aufgebauten Applikatormoduls muss in klinischen Studien untersucht werden.

Darüber hinaus ist noch zu klären, ob zwei Tropfen mit identischer Dichte  $\rho_{\text{dr}}$  und kinetischer Energie  $e_{\text{imp}}$ , aber unterschiedlichen Massen (und somit unterschiedlichen Volumina und Geschwindigkeiten) dieselbe LAR-Stimulationsstärke entfalten oder ob es eventuell ein besser geeignetes Maß für das LAR-Stimulationspotential eines Tropfens, wie beispielsweise den Aufpralldruck  $p_{\text{imp}}$  gemäß Gleichung (2.11), gibt. Dieser Wert lässt sich mithilfe von Gleichung (2.12) wie folgt aus den in Tabelle 2.3 aufgelisteten Werten der Mündungsgeschwindigkeit  $v_0$  ableiten:

$$p_{\text{imp}} \approx \frac{2}{3} \rho_{\text{dr}} (v_0^2 + 2g\Delta h). \quad (2.13)$$

Auch wenn die mittels additiver Fertigung erzielte Übereinstimmung der Kanalgeometrien mit den CAD-Modellen als sehr zufriedenstellend beurteilt wird, erscheint für die Serienfertigung der Düsen, die zur Vermeidung aufwändiger Sterilisationsverfahren auch als Einwegprodukt eingesetzt werden könnten, ein Spritzgussverfahren sinnvoller. In diesem Zusammenhang könnten superhydrophobe Beschichtungen erprobt werden, um Fluidanhaftungen am Düsenaustritt zu reduzieren [DMJ13] und so die Reproduzierbarkeit der Tropfenbildung weiter zu erhöhen.

### 3 Aufbau von Hochgeschwindigkeits-Stereolaryngoskopen

Die örtlich gezielte Auslösung des laryngealen Adduktionsreflexes durch Stimulation der Kehlkopfschleimhaut mit einem endoskopisch abgeschossenen Tröpfchen erfordert die Kenntnis der voraussichtlichen Tropfenflugbahn sowie der momentanen, räumlichen Lage der Zielregion relativ zum (transoral oder -nasal eingebrachten) optischen System. Für die quantitative Erfassung der Reflexlatenz nach erfolgter Stimulation ist es zudem erforderlich, die am LAR beteiligten Strukturen (Stimmklappen, Aryknorpel) mit ausreichender zeitlicher und räumlicher Auflösung abzubilden. Zur Erfüllung der genannten Anforderungen werden im vorliegenden Kapitel zwei alternativ einsetzbare Laryngoskopsysteme mit Hochgeschwindigkeitsbildaufzeichnung entwickelt, aufgebaut und initial erprobt. Die Systeme unterscheiden sich hinsichtlich des Prinzips der Bilderzeugung.

In Abschnitt 3.1 werden zunächst die Technikgeschichte und der aktuelle Stand der Kehlkopfvisualisierung vorgestellt. Abschnitt 3.2 enthält einen Vergleich der bekannten Methoden zur räumlichen Rekonstruktion eines Zielobjektes hinsichtlich ihrer Eignung für den oben beschriebenen Zweck der gezielten, tropfeninduzierten LAR-Stimulation. Die theoretischen Grundlagen der stereoskopischen 3D-Rekonstruktion stellen den Schwerpunkt von Abschnitt 3.3 dar. In Abschnitt 3.4 werden Durchführung und Ergebnisse einer Studie der Morphologie des menschlichen Mund-Rachen-Raumes vorgestellt. Auf Grundlage dieser Vorarbeiten werden ein starres (Abschnitt 3.5) und ein distal aktuelles (Abschnitt 3.6) Stereolaryngoskop entwickelt und aufgebaut. Da eine zu hohe Temperatur der Systeme die Patientensicherheit gefährden kann, wird in Abschnitt 3.7 eine initiale Evaluation des thermischen Verhaltens der Laryngoskope durchgeführt. Abschnitt 3.8 schließt das Kapitel mit einer quantitativen Untersuchung der mit den Systemen erzielbaren 3D-Rekonstruktionsqualität ab.

Die Abschnitte 3.5, 3.6, 3.8 und 3.9 des vorliegenden Kapitels entsprechen weitgehend dem eigenen Fachartikel [Fas+21a] mit studentischen Beiträgen von RÜPPEL [Rüp18], KRAUTH [Kra19] und DAVA [Dav20]. Erste Voruntersuchungen für diesen Artikel wurden mit RÜPPEL und anderen in einem Konferenzbeitrag zusammengefasst [Fas+19a]. Abschnitt 3.4 basiert auf dem in Co-Erstautorenschaft mit DIERS publizierten Fachartikel [Die+20].

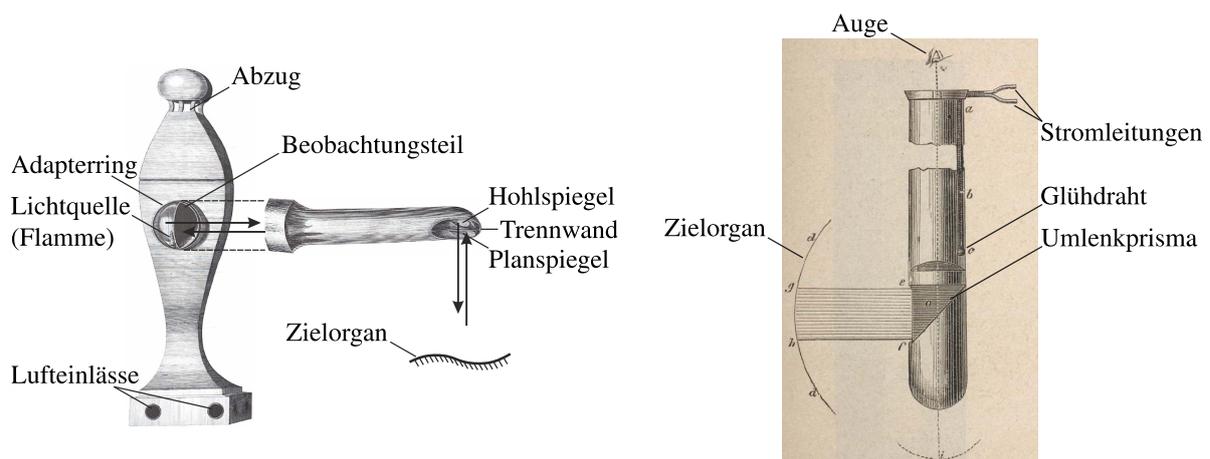
#### 3.1 Geschichte und Stand der Technik der Laryngoskopie

Die technischen Hilfsmittel für die Visualisierung des Kehlkopfes haben eine jahrhundertlange Entwicklung durchlaufen, die im folgenden Abschnitt 3.1.1 skizziert wird. Heute haben sich einige Grundmethoden zur endoskopischen Bilderzeugung und Kehlkopfspiegelung etabliert. Diese Methoden werden in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 vorgestellt.

### 3.1.1 Historische Übersicht

Schon in der Antike wurden Röhren und Spiegel verwendet, um das Innere des Körpers zu inspizieren; die zur Betrachtung des Kehlkopfs notwendige Kombination dieser Elemente wurde jedoch nicht vor der Mitte des 18. Jahrhunderts beschrieben [Mac65, S. 2]. Im Jahr 1743 entwickelte der französische Geburtshelfer LEVRET ein gynäkologisches Spekulum, das auch zur Entfernung von Polypen im Rachenraum verwendet werden konnte [Pie+15]. Zu Beginn des 19. Jahrhunderts präsentierte BOZZINI eine „Vorrichtung [...] zur Erleuchtung innerer Höhlen und Zwischenräume des lebenden animalischen Körpers“, die eine Trennung von „Licht-“ (zur Beleuchtung mit Sonnen- oder Kerzenlicht) und „Reflectionsleitung“ (zur eigentlichen Betrachtung) vorsah, um Blendungen zu vermeiden [Boz07, S. 11]. Die in Bild 3.1 (a) skizzierte Anordnung von Hohl- und Planspiegeln ermöglichte eine abgewinkelte Blickrichtung, wie sie auch für die transorale Kehlkopfspiegelung mit einem starren System erforderlich ist.

BABINGTON stellte im Jahr 1829 einen Kehlkopfspiegel mit integriertem Zungenspatel vor [Bai96; Fel02]. Der spanische Gesangslehrer GARCÍA visualisierte erstmals seinen eigenen Kehlkopf, indem er einen Mundspiegel mit einem zweiten Spiegel zur Beleuchtung mit Sonnenlicht kombinierte [JB96]. Im Sommer 1857 unternahm TÜRCK in Wien ähnliche Untersuchungen und verließ seine Werkzeuge im folgenden Winter an CZERMAK, der die Methode international vorstellte [Deu07]. TROUVÉ präsentierte im Jahr 1873 ein *Polyskop* mit einer intrakorporalen (im Inneren des Körpers befindliche), distal angebrachten Lichtquelle in Form eines Platinglühdrahtes und erreichte, wie in Bild 3.1 (b) dargestellt, mithilfe eines Prismas eine endoskopische Blickrichtung von 90° relativ zur Schaftlängsachse [RRL88, S. 83 f.].



(a) Lichtquelle (links) und endoskopisches Spiegelsystem (rechts)

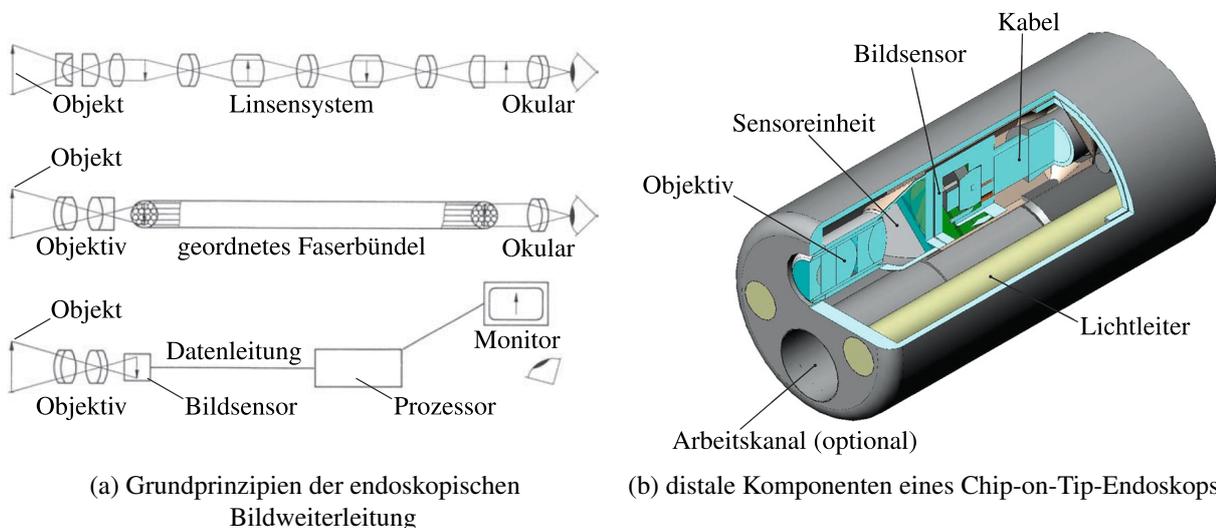
(b) *Polyskop* mit distalem Platinglühdraht und Umlenkprisma

**Bild 3.1:** Starre Optiken von BOZZINI (a) und TROUVÉ (b) mit senkrechter Umlenkung der Blickrichtung; modif. nach [Boz07, S. 25 ff.] und [Tro93, S. 283] ([gallica.bnf.fr/Bibliothèque nationale de France](http://gallica.bnf.fr/Bibliothèque_nationale_de_France)).

Erst die deutliche Verbesserung der Lebensdauer der Glühlampe durch EDISON (Patent 1880) und der glasfaserbasierten Lichtleitung durch HIRSCHOWITZ, PETERS und CURTISS (ca. 1956) ermöglichte jedoch eine zuverlässige, endoskopische Beleuchtung [RRL88, S. 32; Hec04, S. 60 ff.]. Für eine lebendige Darstellung der Geschichte der Laryngoskopie sei hier auf ALBERTI verwiesen [Alb96].

### 3.1.2 Grundlagen der endoskopischen Bilderzeugung

Die heute in der klinischen Praxis verwendeten Endoskopsysteme beruhen, wie in Bild 3.2 (a) skizziert, auf (faser-)optischer oder optoelektronischer Bildübertragung [Kra17, S. 390]. Um das vom Objektiv des Endoskops erzeugte Bild bei starren Systemen optisch zum proximalseitig angeordneten Okular weiterzuleiten, kommen heutzutage meist die 1959 von HOPKINS patentierten und 1965 zuerst von STORZ in starren Endoskopen verwendeten Stabliniensysteme zum Einsatz, die eine besonders hohe Bildqualität und -auflösung ermöglichen [WZ91, S. 58 f.; Kra17, S. 390 f.]. Auf sogenannten *Gradientenlinsen* mit radial veränderlichem Brechungsindex basierende Systeme wurden insbesondere für Anwendungen mit sehr strengen Bauraumbeschränkungen oder für die Einwegnutzung erprobt [Koc+97; Wip+10], konnten sich bisher jedoch nicht durchsetzen [Kra17, S. 391].



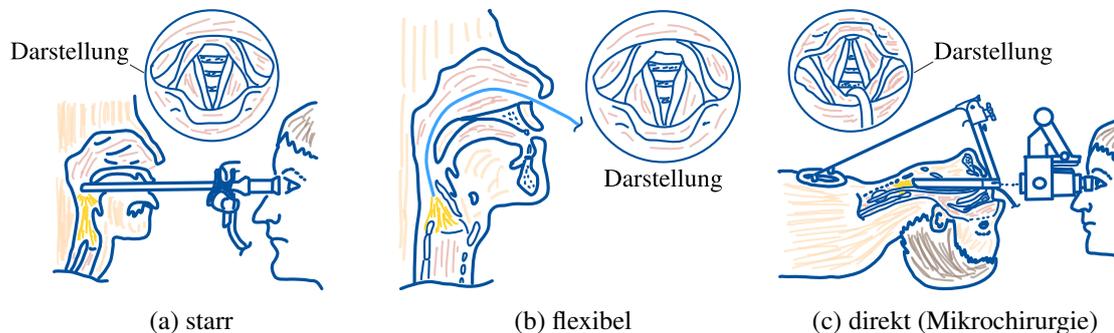
**Bild 3.2:** Grundansätze zur endoskopischen Bildgebung (a) und beispielhafter Aufbau eines modernen Videoendoskops mit Arbeitskanal (b); mit Genehmigung durch *Springer Nature* modif. nach [Hut91, S. 56; Kra17, S. 392], © 1991 und 2017.

Flexible Endoskope wurden zunächst durch geordnete Glasfaserbündel ermöglicht; heutzutage kommt hier aufgrund der deutlich höheren Auflösung hauptsächlich die Bilderzeugung mit elektronischen Bildsensoren auf Basis der *Charge Coupled Device*- (CCD) oder *Complementary Metal Oxide Semiconductor*-Technologie (CMOS) zum Einsatz [Kra17, S. 391]. Wie in Bild 3.2 (b) gezeigt, enthalten moderne Videoendoskope dennoch oft Lichtleitfaserbündel, die jedoch zur

*Beleuchtung* mithilfe einer extern eingekoppelten Lichtquelle wie z. B. einer Xenon-Hochdruck-Kurzbogenlampe mit homogenem Weißlicht oder Leuchtdioden (*Light Emitting Diode*, LED) mit hohem Wirkungsgrad und langer Lebensdauer dienen [Kra17, S. 390]. Auch erste medizinische Endoskopsysteme mit integrierten LEDs sind kommerziell verfügbar [Pen19].

### 3.1.3 Bekannte Verfahren zur Kehlkopfdarstellung

Im Bereich der routinemäßigen Larynxdiagnostik wird neben der Abtastung (*Palpation*) und der Betrachtung des Kehlkopfes mit einem Spiegel auch die Darstellung mit speziellen Endoskopen eingesetzt, die mithilfe von Vergrößerungs- und/oder Weitwinkeloptiken zusätzliche Informationen bereitstellen [LB12, S. 281]. Die derzeit im klinischen Alltag eingesetzten Verfahren zur endoskopischen Betrachtung des Kehlkopfes sind in Bild 3.3 skizziert. Sowohl *Lupenlaryngoskope*, die, wie in Bild 3.3 (a) skizziert, transoral eingebracht werden, als auch flexible Laryngoskope für die in Bild 3.3 (b) dargestellte, transnasale Insertion sind gängige Hilfsmittel für die Larynxdiagnostik [Rei09, S. 571]. Durch ein Überstrecken des Kopfes nach hinten kann die Glottis durch ein Rohr betrachtet werden; dies wird als *direkte Laryngoskopie* bezeichnet [LB12, S. 281 f.]. Die in Bild 3.3 (c) skizzierte Kombination dieses Verfahrens mit einem Operationsmikroskop erlaubt die Feststellung und Behandlung von Stimmlippenveränderungen im Rahmen der Mikrochirurgie des Kehlkopfes [LB12, S. 283].



**Bild 3.3:** Laryngoskopische Methoden und damit erzielte Kehlkopfdarstellungen nach [LB12, S. 283].

Auf weitere, nichtoptische Verfahren zur Larynxvisualisierung wie die Kernspin- oder Magnetresonanztomographie (MRT) oder auch die Ultraschallbildgebung (*Sonographie*) soll hier nicht weiter eingegangen werden, da diese keinen unmittelbaren, visuellen Eindruck der Kehlkopfstrukturen liefern.

## 3.2 Ansätze zur 3D-Rekonstruktion eines Zielgebietes

Wäre zu jeder Zeit die Voraussetzung einer zur optischen Achse des MIT-LAR-Laryngoskops parallelen Tropfenflugbahn sichergestellt, so könnte die Vorhersage des LAR-Stimulationsortes im

Kehlkopf unter Nutzung eines *monoskopischen* Laryngoskops erfolgen, sofern eine objektseitig *telezentrische* Optik verwendet würde. Diese Optiken zeichnen sich dadurch aus, dass nur die parallel zur optischen Achse in das Objektiv einfallenden Lichtstrahlen zur Abbildung des Objekts beitragen und somit eine perspektivische Darstellung vermieden wird [ST98]. Die Tropfenflugbahn würde in diesem Fall durch einen konstanten Bildpunkt repräsentiert, der gleichzeitig stets den voraussichtlichen Aufprallort auf dem Zielgebiet darstellte. Bei Verwendung einer herkömmlichen, *entozentrischen* Optik und/oder bei einer variablen Tropfenflugbahn hängt der Aufprallort im endoskopischen Bild jedoch vom Abstand des Ziels zum Objektiv ab. Objektseitig telezentrische Objektive müssen prinzipbedingt denselben Durchmesser wie das abzubildende Zielgebiet aufweisen [BPF12, S. 151], was die Nutzung in einem laryngoskopischen System für den transoralen oder transnasalen Einsatz verhindert. Die Voraussetzung einer stets zur Blickrichtung der Optik parallelen Tropfentrajektorie kann zudem kaum sichergestellt werden. Aus den genannten Gründen wird in der vorliegenden Arbeit eine Rekonstruktion der dreidimensionalen Geometrie des laryngealen Zielgebietes durchgeführt, um eine Stimulationsortvorhersage bei beliebigen Tropfenflugbahnen zu ermöglichen.

Die Methoden zur räumlichen Rekonstruktion eines Zielobjektes lassen sich in *aktive* und *passive* Ansätze unterteilen. Während bei aktiven Verfahren (neben der im Körperinneren notwendigen Beleuchtung) ein zusätzlicher Energieträger in das Zielgebiet eingebracht werden muss, basieren passive Verfahren auf einem ausschließlich *empfangenden* Aufbau. In einer Reihe von Arbeiten wurde die endoskopische Projektion von Lichtpunkten auf die laryngeale Schleimhaut zur Messung von Längen im Kehlkopf erforscht [SHR02; Sch+02; Sch+04; Sch+05a; Geo+08; Sem+16; Kuo+17]. Dieses aktive Verfahren ermöglicht bei Kenntnis der Strahlverläufe relativ zur Blickrichtung des Endoskops die Messung von Distanzen in der als eben und senkrecht zu den parallelen Strahlen angenommenen Oberfläche, die von den Laserstrahlen getroffen wird. Schon ein einzelner Punkt ermöglicht nach Kalibrierung die Abschätzung von Distanzen in der vom Laserstrahl getroffenen Ebene [LH04]. Die Projektion einer größeren Zahl äquidistant verteilter Punkte wurde bereits zur Abschätzung der Stimmlippentopographie während der Phonation verwendet [Sch+05b; Lue+15; Sem+16]. Zur Gewinnung einer geschlossenen Oberflächenrekonstruktion der Stimmlippenebene setzten LUEGMAIER *et al.* eine lineare Interpolation der rekonstruierten, laryngealen Raumpunkte ein [Lue+15]. Ein alternatives, aktives Verfahren beruht auf der Projektion eines spektral kodierten Punktmusters auf die Zieloberfläche. Dies ermöglicht unter Nutzung einer geeignet kalibrierten, monoskopischen Kamera eine dreidimensionale Rekonstruktion der Oberfläche [Cla+11]. Ein weiterer, aktiver Ansatz beruht auf der Messung der Laufzeit abgestrahlter Photonen vom Sender bis zum Detektor. Dieses sogenannte *Time of Flight*-Verfahren (ToF) hat bereits Eingang in kommerziell erhältliche Produkte im Bereich der Unterhaltungselektronik erhalten. Auch im Kontext der Endoskopie sind experimentelle Systeme zur räumlichen Erfassung des Zielgebietes per ToF bekannt [Pen+09]. Laser-basierte ToF-Verfahren werden auch unter dem Begriff *Light Detection and Ranging* (LIDAR) zusammengefasst [SK08, S. 528]. Die beschriebenen Verfahren erfordern zusätzlich zur Kamera einen Projektor, sodass sich ein hoher konstruktiver Aufwand ergibt.

Auch der Bereich der passiven Ansätze ist durch eine starke Forschungsaktivität gekennzeichnet: So wurde beispielsweise am Anwendungsfall der endoskopischen Blasenspiegelung (*Zystoskopie*) die sogenannte *Structure from Motion*-Technik (SfM) erprobt, um die räumliche Struktur der Blasenwand zu erfassen [Fal+19]. Diese Methode benötigt zur erfolgreichen Rekonstruktion eine möglichst starke Relativbewegung zwischen der zu erfassenden Oberfläche und dem (monoskopischen) Endoskop. Eine Beleuchtung der Szene aus unterschiedlichen Winkeln ermöglicht die Erhöhung der Anzahl erkannter Objektpunkte [Pop+06]. Beides ist im laryngealen Anwendungsfall aufgrund der starken anatomischen Zwangsbedingungen nicht ohne Weiteres möglich – die umgebenden Strukturen führen zu einer starken Einschränkung der Translation des Laryngoskops. Ein weiterer, passiver Ansatz beruht darauf, eine dreidimensionale Struktur aus dem Abschattungsmuster einer in bekannter Weise beleuchteten Szene zu rekonstruieren, das mit einer monoskopischen Optik erfasst wird. Dieses als *Shape from Shading* (SfS) bezeichnete, auf strahlungstheoretischen Betrachtungen basierende Verfahren wurde bereits auf endoskopische Bilddaten angewendet [FT00; WNJ10]. Für eine erfolgreiche Verwendung dieser Methode müssen die Reflexionseigenschaften der zu rekonstruierenden Oberfläche möglichst exakt beschrieben werden; entsprechende Modelle sind nichttrivial [Zha+99]. Das aktive *Photometric Stereo*-Verfahren beruht auf der Beleuchtung des Ziels mit mehreren Lichtquellen und kann als Generalisierung des SfS-Verfahrens betrachtet werden [CB12]. Die Methode hat im Kontext der minimalinvasiven Chirurgie vielversprechende Ergebnisse geliefert [CB12]. Zahlreiche Forschungsarbeiten [Kob+06; Gro+12; Nai+13; Haa+13b; Haa+13a; Fan+21] beschäftigen sich zudem mit Fusionsverfahren, die die Vorteile einiger der genannten Verfahren kombinieren.

Alle bisher beschriebenen Verfahren basieren auf optischen Methoden. Im Kontext der Selbstlokalisierung von Robotern sind akustische Verfahren (Sonar) bekannt [SK08, S. 491 ff.], die sich auch für einen laryngealen Einsatz eignen könnten. Nachteilig ist jedoch der hohe Platzbedarf für die zusätzlich erforderlichen Sensorkomponenten, da zur Evaluation des LAR von klinischer Seite in jedem Fall ein optisches System gewünscht ist. Zur Erfassung der Tropfenflugbahn müsste ein Sonarsystem zudem eine sehr hohe Empfindlichkeit bieten, um den vom Tröpfchen gestreut reflektierten Schall zu detektieren. Bei Nutzung des optischen Systems zur Erfassung der Tropfenflugbahn wäre eine aufwändige Abstimmung der optischen und akustischen Komponenten des Gesamtsystems notwendig. Gleiches gilt für Radar-Verfahren [LF00], die elektromagnetische Strahlung zur räumlichen Vermessung nutzen.

Bei Säugetieren, Vögeln und auch Insekten ermöglicht das Zusammenspiel des binokularen Sehens mit einer evolutionär hochspezialisierten Signalverarbeitung, der sogenannten *Stereopsis*, die Schätzung dreidimensionaler Formen [Nit+18]. Dieses Prinzip stellt die Grundlage einer weiteren Methode zur 3D-Rekonstruktion dar: Aus zwei leicht versetzten Ansichten eines Zielgebietes mit einer kalibrierten, stereoskopischen Optik kann nach Identifikation korrespondierender (dieselbe Objektregion darstellender) Bildpunkte im linken und rechten Einzelbild eine maßstabsgetreue Tiefenkarte des Zielgebietes errechnet werden. Bei diesem passiven, rein optischen Verfahren werden außer einem zweiten optischen Kanal keine zusätzlichen aktiven oder passiven Komponenten

benötigt, was für die Integration in ein anatomiegerecht gestaltetes Laryngoskop sehr vorteilhaft ist. Dieses weit verbreitete Verfahren hat bereits in unterschiedlichen Bereichen wie der Robotik [SK08, S. 543 ff.], dem autonomen Fahren [FJ00], der Raumfahrt [SCG14] sowie der Chirurgie [Sto+10] Anwendung gefunden. Auch im Kontext der laryngealen Mikrochirurgie wurde das Verfahren bereits erprobt [Sch+16]. Die Vor- und Nachteile der beschriebenen Methoden zur räumlichen Erfassung eines Zielobjektes sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst.

**Tabelle 3.1:** Vergleich bekannter Ansätze im Bereich der 3D-Rekonstruktion.

<b>aktives Verfahren</b>	<b>Vorteile</b>	<b>Nachteile</b>
Laserprojektion	unabh. von Oberflächentextur	Laserquelle notwendig
<i>Structured Light</i>	unabh. von Oberflächentextur	Projektor notwendig
<i>Photometric Stereo</i>	einfacher Aufbau	mehrere Lichtquellen notwendig
ToF/LIDAR	unabh. von Oberflächentextur	Projektor notwendig
Sonar	keine Beleuchtung notwendig	aufwändig, kein Bild
Radar	keine Beleuchtung notwendig	aufwändig, kein Bild
<b>passives Verfahren</b>	<b>Vorteile</b>	<b>Nachteile</b>
<i>Structure from Motion</i>	monoskopische Optik	Relativbewegung notwendig
<i>Shape from Shading</i>	monoskopische Optik	Reflexionsmodell notwendig
<i>Stereoskopie</i>	laryngoskopisch erprobt	Oberflächentextur notwendig

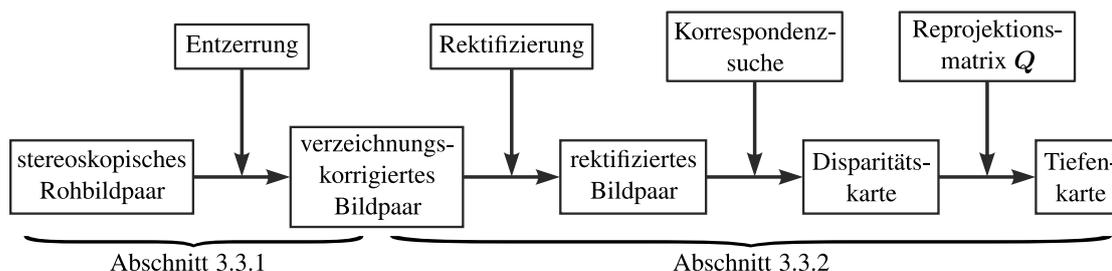
In der laryngologischen Forschung wird die Stereoskopie schon seit vielen Jahrzehnten eingesetzt: Im Jahr 1979 präsentierten FUJIMURA *et al.* ein faseroptisches, stereoskopisches Laryngoskop zur räumlichen Rekonstruktion des menschlichen Kehlkopfes [Fuj79]. Nach laryngealer Positionierung der einzelnen Faserbündel durch jeweils ein Nasenloch erfolgte die feste Ausrichtung der beiden optischen Kanäle zueinander im Rachen durch ein magnetisches Verbindungsteil [Fuj79]. Ein ähnliches, jedoch auf starren Optiken basierendes System stellten SAWASHIMA *et al.* im Jahr 1983 vor [Saw+83]. Mit diesem System konnte die Länge der Stimmlippen anhand einer manuellen Identifikation korrespondierender Bildpunkte gemessen werden [Saw+83]. Auch zur Auswertung laryngoskopischer Hochgeschwindigkeitsaufnahmen der Stimmlippenschwingungen bei der menschlichen Phonation wurde die stereoskopische Rekonstruktion bereits eingesetzt [Ima+10; Tok+13]. Die genannten Arbeiten haben jedoch keinen LAR-Bezug.

Gemäß der klinischen Anforderung, dass ein visueller Eindruck des laryngealen Zielgebietes bereitgestellt werden muss, ist in jedem Fall mindestens ein optischer Kanal im aufzubauenden System vorzusehen, der zur quantitativen Auswertung der LAR-Latenz zudem eine möglichst hohe Bildrate bieten soll. Aufgrund der starken Restriktionen hinsichtlich des Bauraums sollte die Zahl der für die räumliche Rekonstruktion erforderlichen Zusatzkomponenten auf ein Minimum reduziert werden. Der stereoskopische Ansatz führt zu einem einfachen Systemaufbau mit einer geringen Komponentenzahl. Die Methode ermöglicht bei ausreichender Beleuchtungsstärke und geeigneter Bildaufnahmezeit zudem die zeitlich hochaufgelöste Quantifizierung der LAR-Latenz  $\Delta t_{\text{LAR}}$  sowie die Identifikation der räumlichen Flugbahn des Stimulationstropfens. Daher wird dieses

Funktionsprinzip im Rahmen der vorliegenden Arbeit zur Ermöglichung einer gezielten, tropfeninduzierten LAR-Stimulation weiter verfolgt. Die theoretischen Grundlagen der stereoskopischen Rekonstruktion der räumlichen Konfiguration eines Zielgebietes bilden den Schwerpunkt des nächsten Abschnitts.

### 3.3 Theoretische Grundlagen der stereoskopischen 3D-Rekonstruktion

Eine Grundvoraussetzung für die Vorhersage des Aufprallortes eines laryngoskopisch abgeschossenen LAR-Stimulationstropfens besteht darin, sowohl die voraussichtliche Flugbahn des Tropfens als auch die Geometrie der Kehlkopfstrukturen zu jedem Zeitpunkt in einem gemeinsamen, räumlichen Kamerakoordinatensystem  $(KS)_K$  darstellen zu können. Um auf Grundlage stereoskopischer Rohbilddaten eine maßstabsgetreue, räumliche Rekonstruktion zu erzielen, sind grundsätzlich die in Bild 3.4 skizzierten Schritte notwendig, die nachfolgend erläutert werden. Weiterführende Informationen können beispielsweise [Sch05], [BPF12] oder [KB17] entnommen werden.



**Bild 3.4:** Schritte zur stereoskopischen Erzeugung einer räumlichen Rekonstruktion eines Zielgebietes.

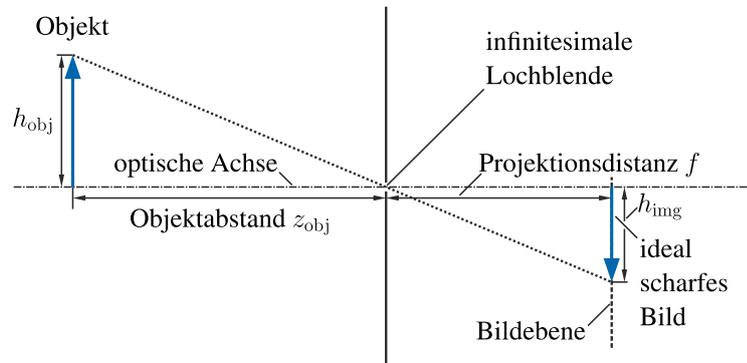
#### 3.3.1 Projektive Abbildung und Verzeichnungskorrektur

Der erste Schritt besteht in der Korrektur der in den Rohbildern enthaltenen optischen *Verzeichnungen*, die durch die Abbildung des Zielobjektes mit einem physischen, nichtidealen Kamerasystem verursacht werden. Zur Durchführung dieses als *Entzerrung* bezeichneten Verfahrens ist die Kenntnis der Eigenschaften des Kamerasystems in Form sogenannter *Verzeichnungsparameter* erforderlich. Zunächst soll hier jedoch ein einfaches Modell der perspektivischen Abbildung einer Szene auf einer Bildebene vorgestellt werden.

#### Das Lochkameramodell

Den Ausgangspunkt für die Betrachtung der Bilderzeugung mit einem optischen System bildet das *Lochkameramodell*, das in Bild 3.5 skizziert ist und zur näherungsweisen Beschreibung realer Kameras verwendet wird [BPF12, S. 124]. Hier wird eine infinitesimal kleine Blendenöffnung angenommen, sodass die Höhe  $h_{\text{img}}$  des Bildes eines Objektes mit Höhe  $h_{\text{obj}}$  nur vom Abstand  $z_{\text{obj}}$

zwischen Objektebene und Blende sowie von der Projektionsdistanz  $f$  zwischen Blende und Bildebene abhängt.

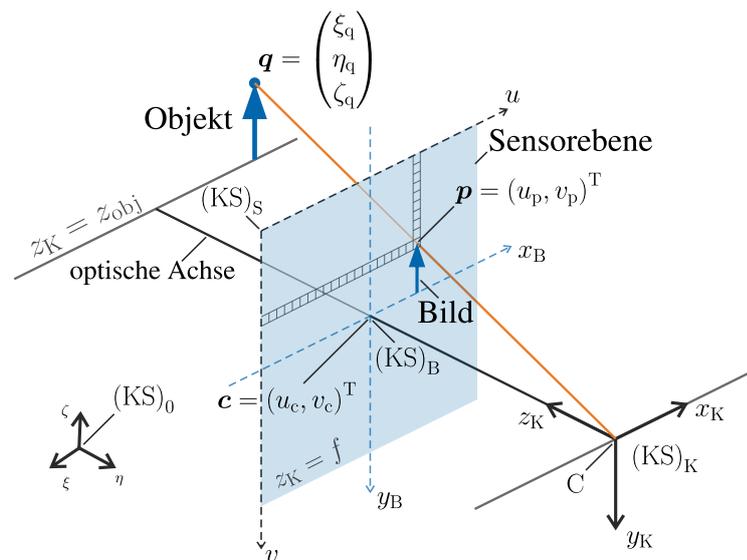


**Bild 3.5:** Grundaufbau des Lochkameramodells nach [KB17, S. 639].

Da in diesem idealisierten Modell jeder Objektpunkt nur durch einen einzigen Lichtstrahl abgebildet wird, resultiert eine unendliche Schärfentiefe bei sehr geringer Bildhelligkeit [BPF12, S. 124]. Aufgrund der Ähnlichkeit der Dreiecke in Bild 3.5 gilt die folgende Beziehung [KB17, S. 639]:

$$\frac{h_{\text{obj}}}{z_{\text{obj}}} = \frac{h_{\text{img}}}{f}. \quad (3.1)$$

Durch Verschiebung der Bildebene auf die Objektseite kann eine äquivalente Umformung durchgeführt werden, um die mathematische Beschreibung zu erleichtern. Das Objekt wird, wie in Bild 3.6 skizziert, nun aufrecht abgebildet. Die Lochblende wird als Projektionszentrum  $C$  aufgefasst und bildet den Ursprung des Kamerakoordinatensystems  $(KS)_K$ . [KB17, S. 639; Sch05, S. 42]



**Bild 3.6:** Abbildung eines Raumpunktes mit Ortsvektor  $\mathbf{q}$  auf einen Punkt in der Sensorebene mit Ortsvektor  $\mathbf{p}$ ; Skizze nach [OCV22].

Der Schnittpunkt der  $z_K$ -Achse von  $(KS)_K$  (der optischen Achse) mit der verschobenen Bildebene, definiert durch den Ortsvektor  $\mathbf{c}$ , wird auch als *Kamerahauptpunkt* bezeichnet und ist der Ursprung des sogenannten *Bildkoordinatensystems*  $(KS)_B$  [Sch05, S. 42 ff.].

In Bild 3.6 ist die Projektion eines in einem beliebigen Inertialkoordinatensystem  $(KS)_0$  definierten Raumpunktes mit Ortsvektor  $\mathbf{q} = (\xi_q, \eta_q, \zeta_q)^T$  auf einen Punkt mit Ortsvektor  $\mathbf{p}$  in der Sensorebene räumlich dargestellt. Aufgrund unvermeidlicher Montagefehler liegt der Kamerahauptpunkt bei physischen Kamerasystemen i. Allg. nicht genau im Zentrum des Bildsensors. Daher werden zwei diskrete Koordinaten  $u_c$  und  $v_c$  in der Einheit Pixel (Bildpunkt) eingeführt, die die Position des Hauptpunktes im *Sensorkoordinatensystem*  $(KS)_S$  angeben. Der Ursprung von  $(KS)_S$  befindet sich per Konvention in der oberen linken Ecke des Sensors. Um die Abbildung eines in  $(KS)_0$  definierten Objektpunktes auf einen Bildpunkt in  $(KS)_S$  vollständig zu beschreiben, ist die Verkettung von drei Einzelschritten notwendig: die externe, die perspektivische und die interne Transformation [Sch05, S. 42]. Diese Schritte werden nun einzeln erläutert.

### Die externe Transformation

Zunächst wird die Koordinatentransformation vom frei wählbaren Inertial- in das Kamerakoordinatensystem betrachtet. Diese besteht in einer Rotation und einer Verschiebung, die durch eine Rotationsmatrix  $\mathbf{R} \in SO(3)$  und einen Translationsvektor  $\mathbf{t} \in \mathbb{R}^3$  ausgedrückt werden können. Für einen allgemeinen Raumpunkt mit Koordinaten  $(\xi, \eta, \zeta)^T$  in  $(KS)_0$  ergeben sich die zugehörigen Koordinaten  $(x_K, y_K, z_K)^T$  in  $(KS)_K$  wie folgt [Sch05, S. 42]:

$$\begin{pmatrix} x_K \\ y_K \\ z_K \end{pmatrix} = \mathbf{R} \begin{pmatrix} \xi \\ \eta \\ \zeta \end{pmatrix} + \mathbf{t}. \quad (3.2)$$

Wird Gleichung (3.2) um eine Dimension erweitert, so ergibt sich eine rein multiplikative Darstellung dieser Transformation von  $(KS)_0$  in  $(KS)_K$  in *homogenen Koordinaten* [Sch05, S. 42 f.]:

$$\begin{pmatrix} x_K \\ y_K \\ z_K \\ 1 \end{pmatrix} = \mathbf{D} \begin{pmatrix} \xi \\ \eta \\ \zeta \\ 1 \end{pmatrix} \quad \text{mit } \mathbf{D} = \begin{pmatrix} \mathbf{R} & \mathbf{t} \\ \mathbf{0}_3^T & 1 \end{pmatrix} \quad \text{und } \mathbf{0}_3 = (0,0,0)^T. \quad (3.3)$$

Die hier neu eingeführte Matrix  $\mathbf{D} \in SE(3)$  enthält die sechs äußeren Parameter eines Kamerasystems (drei Rotations- und drei Translationsfreiheitsgrade) und wird daher als *extrinsische Matrix* bezeichnet [Sch05, S. 43].

### Die perspektivische Transformation

Im nächsten Schritt erfolgt die perspektivische Projektion eines nun in  $(KS)_K$  bekannten Punktes in das Bildkoordinatensystem  $(KS)_B$ . Analog zu Gleichung (3.1) gilt in Bild 3.6 folgender Zusammenhang [Sch05, S. 43]:

$$\frac{x_B}{x_K} = \frac{y_B}{y_K} = \frac{f}{z_K}. \quad (3.4)$$

Diese Zentralprojektion kann mit homogenen Koordinaten mathematisch besonders elegant als lineare Abbildung dargestellt werden [BPF12, S. 123]. Nach Einführung eines Skalierungsfaktors  $w \neq 0$ , der den Verlust der Tiefeninformation bei der Projektion auf die Bildebene repräsentiert, ergibt sich mit  $x_B = \tilde{x}_B/w$  und  $y_B = \tilde{y}_B/w$  folgende Gleichung [Sch05, S. 43]:

$$\begin{pmatrix} \tilde{x}_B \\ \tilde{y}_B \\ w \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f & 0 & 0 & 0 \\ 0 & f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_K \\ y_K \\ z_K \\ 1 \end{pmatrix} =: \mathbf{P}' \begin{pmatrix} x_K \\ y_K \\ z_K \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (3.5)$$

Die Matrix  $\mathbf{P}'$  wird als *perspektivische Projektionsmatrix* bezeichnet [Sch05, S. 43]. Kombiniert man die externe und die perspektivische Transformation gemäß Gleichung (3.3) und Gleichung (3.5), so erhält man den folgenden Zusammenhang zwischen Inertial- und Bildkoordinaten [Sch05, S. 43]:

$$w \begin{pmatrix} x_B \\ y_B \\ 1 \end{pmatrix} = \mathbf{P}' \mathbf{D} \begin{pmatrix} \xi \\ \eta \\ \zeta \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (3.6)$$

### Die interne Transformation

Abschließend erfolgt die Konvertierung der kontinuierlichen Bild- in diskrete Sensorkoordinaten. Diese *interne Transformation* kann mit einer linearen Transformationsmatrix  $\mathbf{H}$  mit der inversen Sensorelementbreite  $s_h$  bzw. -höhe  $s_v$  und dem Scherungsparameter  $\mu$  in Bildpunkten pro Längeneinheit wie folgt beschrieben werden [Sch05, S. 44]:

$$\begin{pmatrix} u \\ v \\ 1 \end{pmatrix} = \mathbf{H} \begin{pmatrix} x_B \\ y_B \\ 1 \end{pmatrix} \text{ mit } \mathbf{H} = \begin{pmatrix} s_h & \mu & u_c \\ 0 & s_v & v_c \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (3.7)$$

Der Parameter  $\mu$  kann bei modernen Kamerasensoren meist vernachlässigt werden und wird hier daher gleich Null gesetzt [BPF12, S. 126]. Die Verkettung von perspektivischer und interner Transformation kann nun zusammengefasst werden [Sch05, S. 45]:

$$w \begin{pmatrix} u \\ v \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_h & 0 & u_c & 0 \\ 0 & f_v & v_c & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_K \\ y_K \\ z_K \\ 1 \end{pmatrix} =: \mathbf{P}_{\text{neu}} \begin{pmatrix} x_K \\ y_K \\ z_K \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (3.8)$$

In der Matrix  $\mathbf{P}_{\text{neu}}$  werden die Parameter  $f_h$  und  $f_v$  in der Einheit Pixel eingeführt, da die einzelnen Sensorelemente i. Allg. nicht quadratisch sind. Die Größen  $f_h$  bzw.  $f_v$  sind die Produkte der physischen Brennweite  $f$  der Kamera (in Längeneinheiten) und der inversen Sensorelementbreite  $s_h$  bzw. -höhe  $s_v$  (in Pixel pro Längeneinheit). Die Werte  $f_h = f s_h$  und  $f_v = f s_v$  können nicht unabhängig voneinander identifiziert werden, ohne das Kamerasystem zu demontieren und seine Einzelkomponenten direkt zu vermessen. [KB17, S. 641]

### Normierung der Bildkoordinaten

Wird der Abstand  $f$  der Bildebene zum Kamerahauptpunkt auf den Wert Eins festgelegt, so ergibt sich aus Gleichung 3.5 die folgende, normierte Projektionsmatrix  $\mathbf{P}_N$  [Sch05, S. 45]:

$$\mathbf{P}_N = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}. \quad (3.9)$$

Eine mithilfe von  $\mathbf{P}_N$  und der *intrinsischen Matrix*  $\mathbf{M}$  gebildete, alternative Darstellung der Projektionsmatrix  $\mathbf{P}_{\text{neu}}$  aus Gleichung (3.8) lautet nun wie folgt [Sch05, S. 45 f.]:

$$\mathbf{P}_{\text{neu}} = \mathbf{M} \mathbf{P}_N \text{ mit } \mathbf{M} = \begin{pmatrix} s_h & 0 & u_c \\ 0 & s_v & v_c \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (3.10)$$

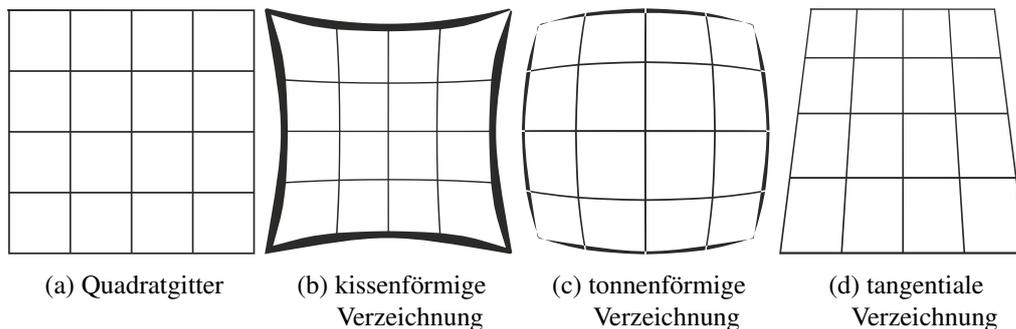
Die vollständige Transformationskette vom Inertial- in das Sensorkoordinatensystem, die (bis auf einen Faktor  $w \neq 0$ ) eine eindeutige Verbindung eines Raumpunktes mit seiner Projektion auf dem Kamerasensor herstellt, kann nun kompakt ausgedrückt werden [Sch05, S. 46]:

$$w \begin{pmatrix} u \\ v \\ 1 \end{pmatrix} = \mathbf{M} [\mathbf{R} \mathbf{t}] \begin{pmatrix} \xi \\ \eta \\ \zeta \\ 1 \end{pmatrix} =: \mathbf{P} \begin{pmatrix} \xi \\ \eta \\ \zeta \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (3.11)$$

Hier stellt  $[Rt]$  die um einen vierten Spaltenvektor  $t$  erweiterte Rotationsmatrix  $R$  dar. Die allgemeine  $(3 \times 4)$ -Projektionsmatrix  $P = M [Rt]$ , die auch als *Kameramatrix* bezeichnet wird, besitzt unter Vernachlässigung von  $\mu$  vier intrinsische und sechs extrinsische Freiheitsgrade, die durch etablierte Kalibrierungsverfahren geschätzt werden können [BPF12, S. 126; Sch05, S. 46]. Zur exakten Beschreibung eines physischen Kamerasystems sind jedoch weitere Modellparameter erforderlich, die im Folgenden eingeführt werden.

### Verzeichnungsarten und ihre Modellierung

In der Praxis kommen, außer bei der historischen *Camera Obscura* [Sch05, S. 40], statt einer Lochblende meist Systeme aus mehreren Linsen zum Einsatz, die einen möglichst guten Kompromiss aus Bildschärfe und -helligkeit bieten sollen. Auslegungs-, Fertigungs- und Montagefehler sowie Dispersionseffekte führen jedoch unweigerlich zu Verzeichnungen in den erzeugten Bildern. Diese Bildfehler lassen sich in *radiale* sowie *tangentiale* Verzeichnungen unterteilen [Sch05, S. 48 f.; KB17, S. 644]. Am Beispiel eines in Bild 3.7 (a) unverzerrt dargestellten, quadratischen Gittermusters sind in Bild 3.7 (b) und (c) die radialen Verzeichnungsarten skizziert. Bild 3.7 (d) veranschaulicht den Effekt der Tangentialverzeichnung.



**Bild 3.7:** Veranschaulichung radialer und tangentialer Verzeichnung: verzerrungsfreies Quadratgitter (a), kissenförmige (b) und tonnenförmige (c) Radialverzeichnung nach [Ped+05, S. 135], (d) tangentiale Verzeichnung nach [Zho+20].

Die radiale Verzeichnung, die zum Bildrand hin zunimmt, wird mithilfe der ersten Terme einer Taylorreihe als Funktion des Abstands  $r_c$  zum Kamerahauptpunkt mit Ortsvektor  $c$  modelliert [Bro71; FB86; Sch05, S. 49; KB17, S. 645 f.]:

$$\Delta u_{\text{corr,rad}} = u (k_1 r_c^2 + k_2 r_c^4 + k_3 r_c^6) \quad \text{und} \quad \Delta v_{\text{corr,rad}} = v (k_1 r_c^2 + k_2 r_c^4 + k_3 r_c^6). \quad (3.12)$$

$(\Delta u_{\text{corr,rad}}, \Delta v_{\text{corr,rad}})^T$  stellt nun den additiven Korrekturvektor mit den radialen Verzeichnungsparametern  $k_1$  bis  $k_3$  dar, um die korrekte radiale Position eines verzeichnungsbehafteten Bildpunktes  $(u, v)^T$  zu erhalten. Die *tangentiale* Verzeichnung wird mit (mindestens) zwei tangentialen Verzeichnungsparametern  $\tau_1$  und  $\tau_2$  wie folgt korrigiert [Bro66; KB17, S. 647]:

$$\Delta u_{\text{corr,tan}} = 2\tau_1 uv + \tau_2 (r_c^2 + 2u^2) \quad \text{und} \quad \Delta v_{\text{corr,tan}} = \tau_1 (r_c^2 + 2v^2) + 2\tau_2 uv. \quad (3.13)$$

Die endgültige, verzeichnungskorrigierte Position eines Bildpunktes  $(u, v)^T$  ergibt sich schließlich aus der Addition der jeweiligen, nichtlinearen Korrekturterme aus Gleichungen (3.12) und (3.13) und seiner Ausgangskordinaten [Sch05, S. 49]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird zur möglichst vollständigen Kompensation der durch die manuelle Montage der Laryngoskopsysteme (s. Kapitel 3) verursachten Bildfehler ein erweitertes Verzeichnungsmodell (*Tilted Model*) verwendet, das mit zwei zusätzlichen Winkelparametern  $\tau_3$  und  $\tau_4$  eine potentielle Verkippung des Bildsensors berücksichtigen kann.<sup>9</sup> Nach LEGARDA *et al.* ermöglicht dieser Ansatz bei einer gegenüber dem Kameraobjektiv verkippten Bildebene unter bestimmten Bedingungen eine leichte Verbesserung des Kalibrierungsergebnisses [Leg+13].

### Kamerakalibrierung

Die Kamerakalibrierung als klassisches Problem der computergestützten Bildverarbeitung (*Computer Vision*) wird in zahlreichen Fach- und Lehrbüchern [HZ04; Sch05; BPF12] detailliert erläutert. Ziel des Verfahrens ist es, die Eigenschaften des verwendeten, physischen Kamerasystems zu identifizieren, um die oben beschriebenen Bildverzeichnungen virtuell möglichst weitgehend zu kompensieren. Außerdem kann nur mit einer kalibrierten Kamera ein Zusammenhang zwischen Bildpunkten auf dem Kamerasensor und Raumpunkten im Kamerakoordinatensystem hergestellt werden [KB17, S. 671]. Neben den Einträgen der Kameramatrix  $\mathbf{P}$  werden im Rahmen der Kamerakalibrierung auch die für die Verzeichnungskorrektur erforderlichen Parameter  $k_i$  sowie  $\tau_i$  der Kamera geschätzt.

Der im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendete Algorithmus basiert u. a. auf den Arbeiten von BROWN [Bro71], HEIKKILÄ und SILVÉN [HS97b], ZHANG [Zha00] und BOUGUET [Bou15]. Die Kalibrierung lässt sich in die Schritte *Bestimmung einer Menge korrespondierender Raum- und Bildpunkte* und *Berechnung der gesuchten Parameter aus diesen Korrespondenzen* aufteilen [BPF12, S. 126]. Für den ersten Schritt werden aus verschiedenen Perspektiven mehrere Aufnahmen eines Kalibrierkörpers mit bekannter Geometrie wie beispielsweise eines asymmetrischen Punktmusters aufgenommen. Dieses Muster ist dem ebenfalls oft verwendeten Schachbrettmuster hinsichtlich der Stabilität und Qualität der Kalibrierung i. Allg. überlegen [KB17, S. 660]. Durch automatische Lokalisierung der Kreise bzw. Eckpunkte des Musters werden Sensor- und Inertialkoordinaten in Verbindung gebracht. Im zweiten Schritt werden unter Anwendung geeigneter Optimierungsverfahren [HS97b] die gesuchten Einträge der Matrix  $\mathbf{P}$  sowie die Verzeichnungsparameter approximiert. Um die numerische Stabilität des Verfahrens angesichts des unvermeidlichen Bildrauschens zu erhöhen, sollte eine größere Zahl von Aufnahmen des Kalibriermusters als mathematisch notwendig einbezogen werden [KB17, S. 666]. Für eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Schritte sei

<sup>9</sup>Für weitere Details s. [OCV22].

hier auf [KB17, S. 648 ff.] verwiesen. Die erhaltenen Parameter können nun zur Entzerrung von Rohbildern verwendet werden, sofern die Konfiguration des Kamerasystems konstant gehalten wird.

### 3.3.2 Stereokamerasysteme und Triangulation

Das Vorgehen zur Erzeugung verzeichnungskorrigierter Abbildungen mit einer Einzelkamera ist nun bekannt. Im nächsten Schritt soll die Betrachtung auf ein stereoskopisches, aus zwei Kameras bestehendes System erweitert werden. Ein solches System erlaubt, wie nachfolgend beschrieben, unter bestimmten Voraussetzungen die metrische Rekonstruktion des betrachteten Objekts.

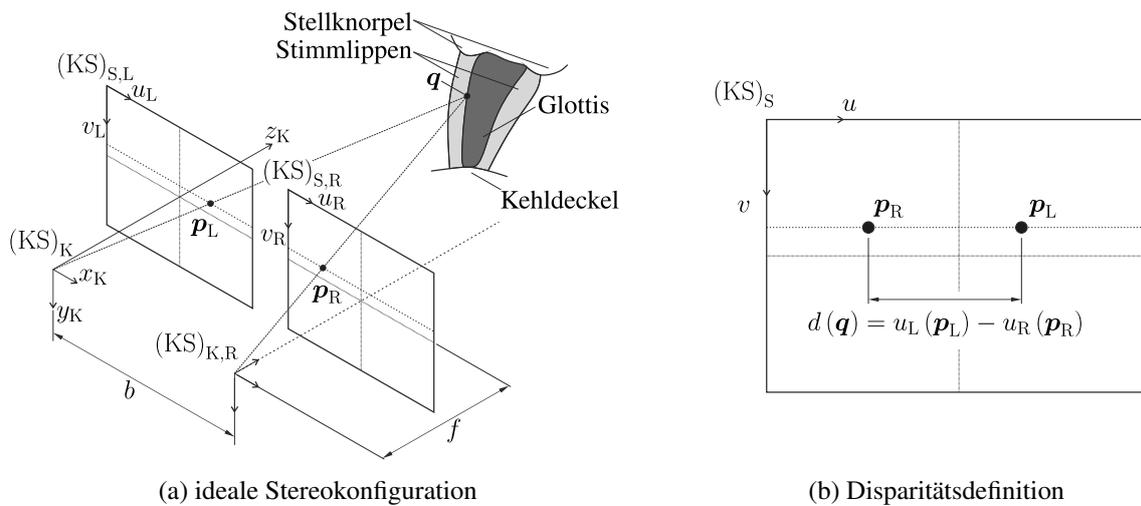
#### Triangulationsprinzip

Ein idealer, stereoskopischer Aufbau ist in Bild 3.8 (a) dargestellt. *Ideal* bedeutet hier, dass die beiden Kameras kalibriert, ihre Bildebenen exakt koplanar und die optischen Achsen genau parallel und im Abstand  $b$  voneinander angeordnet sind, identische Brennweiten  $f_L = f_R = f$  vorliegen und die Kamerahauptpunkte dieselben Koordinaten in den jeweiligen Sensorkoordinatensystemen  $(KS)_{S,L}$  und  $(KS)_{S,R}$  aufweisen; die Zeilen der beiden Bildsensoren seien außerdem jeweils exakt horizontal ausgerichtet [KB17, S. 704]. Die Projektionen  $\mathbf{p}_L$  und  $\mathbf{p}_R$  in  $(KS)_{S,L}$  bzw.  $(KS)_{S,R}$  eines Raumpunktes mit Ortsvektor  $\mathbf{q}$  weisen so einen rein horizontalen Versatz auf, d. h.  $v_L(\mathbf{p}_L) = v_R(\mathbf{p}_R)$  und  $u_L(\mathbf{p}_L) \neq u_R(\mathbf{p}_R)$ . Das Haupt-Kamerakoordinatensystem  $(KS)_K$  wird der linken Kamera zugeordnet [KB17, S. 707]. Das der rechten Kamera zugeordnete Kamerakoordinatensystem sei hier mit  $(KS)_{K,R}$  bezeichnet. Die  $z_K$ -Koordinate von  $\mathbf{q}$  in  $(KS)_K$  lässt sich nun mit der in Bild 3.8 (b) veranschaulichten *Disparität*  $d(\mathbf{q}) = u_L(\mathbf{p}_L) - u_R(\mathbf{p}_R)$  und der hier vereinfachend als konstant und für beide Kameras identisch angenommenen, inversen Sensorelementbreite  $s_h$  wie folgt berechnen [KB17, S. 705]:

$$z_K(\mathbf{q}) = \frac{bf s_h}{d}. \quad (3.14)$$

Methoden zur Lösung dieses *Triangulationsproblems* bei verrauschten Bilddaten, wie sie in der Realität vorliegen, wurden von HARTLEY und STURM [HS97a] umfassend dargestellt. Ein Stereokamerasystem kann somit als Abstandsmessgerät aufgefasst werden, dessen Empfindlichkeit  $\varepsilon_{\text{cam}}$  sich gemäß [PK11, S. 53] wie folgt aus Gleichung (3.14) ableitet – hohe Werte von Stererobasis  $b$ , Brennweite  $f$  und inverser Sensorelementbreite  $s_h$  sind demnach vorteilhaft, große Distanzen  $z_K$  zum Zielgebiet dagegen stark nachteilig:

$$\varepsilon_{\text{cam}} = \left| \frac{\delta d}{\delta z_K} \right| = \frac{bf s_h}{z_K^2}. \quad (3.15)$$



**Bild 3.8:** Stereotriangulation mit idealem Stereoaufbau: Konfiguration der Bildebenen relativ zu einem laryngealen Zielgebiet nach [KB17, S. 707] (a), Definition der Disparität  $d(\mathbf{q})$  eines Objektpunktes mit Ortsvektor  $\mathbf{q}$  als horizontaler Versatz (b).

### Stereokalibrierung und Rektifizierung

Die in Bild 3.8 (a) gezeigte Anordnung kann mit einer physischen Stereokamera nicht exakt nachgebildet werden [KB17, S. 726]. Aufgabe der sogenannten *Rektifizierung* ist es nun, Bildpaare aus einem physischen Stereokamerasystem mathematisch so umzuformen, als seien sie mit einem idealen Aufbau entsprechend Bild 3.8 (a) erzeugt worden, sodass eine Menge von Raumpunkten stereoskopisch trianguliert werden kann. Ein Stereokamerasystem kann mithilfe der sogenannten *Epipolar geometrie* beschrieben werden. Die *Epipolarebene* ist durch den zu triangulierenden Raumpunkt mit Ortsvektor  $\mathbf{q}$  sowie die Ursprünge der beiden Kamerakoordinatensysteme  $(KS)_K$  und  $(KS)_{K,R}$  definiert. Die *Epipole* sind die Schnittpunkte der Verbindungslinie der Ursprünge von  $(KS)_K$  und  $(KS)_{K,R}$  mit den beiden Bildebenen. Die *Epipolarlinien* schließlich sind die Verbindungslinien der linken bzw. rechten Epipole und der Projektionen  $\mathbf{p}_L$  bzw.  $\mathbf{p}_R$  von  $\mathbf{q}$  im linken und rechten Bild.<sup>10</sup> Der zur Projektion  $\mathbf{p}_L$  korrespondierende Punkt  $\mathbf{p}_R$  in der rechten Bildebene kann nun nur auf der Epipolarlinie der rechten Kamera liegen. Dies wird als *Epipolarbedingung* (*Epipolar Constraint*) bezeichnet und beschränkt die Suche korrespondierender Projektionen auf einen eindimensionalen Suchraum entlang der horizontalen Achsen  $u_L$  und  $u_R$ . [HZ04, S. 240 f.; KB17, S. 708 ff.]

Zur Rektifizierung werden Informationen über die relativen Posen der beiden Kameras in Form einer Rotation und einer Translation benötigt, die im Rahmen einer *Stereokalibrierung* gewonnen werden können, indem analog zur oben beschriebenen Kalibrierung einer Einzelkamera eine Menge stereoskopisch erzeugter Aufnahmen eines bekannten Kalibriermusters ausgewertet wird [KB17, S. 722 f.]. Die erhaltenen, rein geometrischen Parameter werden in der *essentiellen Matrix*  $\mathbf{E}$  zusammengefasst [KB17, S. 711]. Die sogenannte *Fundamentalmatrix*  $\mathbf{F}$  enthält zusätzlich die int-

<sup>10</sup>Für eine umfassende Darstellung der Epipolar geometrie mit Skizzen s. auch [HZ04, S. 239 ff.].

rinsischen Parameter beider Kameras, sodass die Zuordnung von Projektionen in Sensorkoordinaten möglich ist [KB17, S. 711]. Im sogenannten *Stereo-Normalfall*, der in Bild 3.8 (a) skizziert ist, sind die Epipolarlinien stets parallel zu den horizontalen Achsen der Sensorkoordinatensysteme [SR14, S. 322].

Die für die Rektifizierung stereoskopischer Rohbilddaten benötigten Parameter werden in der vorliegenden Arbeit mithilfe eines auf den Arbeiten von TSAI [Tsa87], ZHANG [Zha00] und BOUGUET [Bou15] beruhenden Algorithmus geschätzt [KB17, S. 727]. Der Algorithmus liefert zusätzlich eine *Reprojektionsmatrix*  $Q$ , die den Zusammenhang zwischen den Koordinaten eines Raumpunktes in  $(KS)_K$  und seiner Projektion auf den Sensor der linken Kamera sowie der zugehörigen Disparität herstellt [KB17, S. 732]. Die für die Entzerrung und Rektifizierung benötigte Rechenzeit wird durch Vorausberechnung der entsprechenden Bildpunktverschiebungen für das linke und rechte Einzelbild reduziert.

### Korrespondenzproblem und Tiefenkarte

Der Erfolg der Triangulation hängt von der korrekten Zuordnung der Projektionen  $p_L$  und  $p_R$  zum entsprechenden Raumpunkt mit Ortsvektor  $q$  ab. Die Identifikation dieser bislang als gegeben vorausgesetzten Zuordnung wird als *Korrespondenzproblem* bezeichnet und ist i. Allg. komplex [BPF12, S. 346]. Eine umfassende Übersicht bekannter Lösungsmethoden findet sich bei SCHARSTEIN und SZELISKI [SS02].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird eine Variante des von HIRSCHMÜLLER eingeführten *Semiglobal Matching*-Algorithmus verwendet [Hir08], die als *Semiglobal Block Matching* bezeichnet wird und auf der Arbeit von BIRCHFIELD und TOMASI [BT98] beruht [KB17, S. 738]. Die Grundlage des Verfahrens stellt eine Kostenfunktion dar, die die Ähnlichkeit zweier Bereiche (*Blocks*) in  $(KS)_{S,L}$  und  $(KS)_{S,R}$  repräsentiert. Da rektifizierte Bilddaten verwendet werden, muss die Korrespondenzsuche gemäß der Epipolarbedingung jeweils nur entlang von Bildzeilen erfolgen. Um mögliche Beleuchtungsunterschiede zwischen dem linken und rechten Einzelbild zu kompensieren, erfolgt im Vorfeld eine sogenannte *Census-Transformation* der Bilddaten, die gegenüber globalen Helligkeitsunterschieden unempfindlich ist. Diese lokale, parameterfreie Transformation wurde zuerst von ZABIH und WOODFILL vorgeschlagen [ZW94]. Die anhand der identifizierten Korrespondenzen berechnete *Disparitätskarte* wird abschließend durch eine kantenerhaltende Filterung geglättet, die auf Arbeiten von MIN *et al.* [Min+14] und FARBMAN *et al.* [Far+08] beruht. Das Ergebnis stellt die sogenannte *Disparitätskarte* dar. Aus den Koordinaten  $(u_L, v_L)^T$  einer Projektion in  $(KS)_{S,L}$  und dem zugeordneten Disparitätswert  $d$  kann nun mit der Reprojektionsmatrix  $Q$  wie folgt die Position des zugehörigen Raumpunktes in homogenen Koordinaten mit Skalierungsfaktor  $w \neq 0$  rekonstruiert werden [KB17, S. 732]:

$$Q \begin{pmatrix} u_L \\ v_L \\ d \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \tilde{x}_K \\ \tilde{y}_K \\ \tilde{z}_K \\ w \end{pmatrix} \Rightarrow \begin{pmatrix} x_K \\ y_K \\ z_K \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \tilde{x}_K/w \\ \tilde{y}_K/w \\ \tilde{z}_K/w \end{pmatrix}. \quad (3.16)$$

Wird diese Zuordnung für die gesamte Disparitätskarte durchgeführt, so ergibt sich eine Menge rekonstruierter Raumpunkte in  $(KS)_K$ : die sogenannte *Tiefenkarte*.

In dieser Arbeit werden die beschriebenen Schritte zur stereoskopischen 3D-Rekonstruktion unter Nutzung der in Version 3.3.1 der quelloffenen Bibliothek *OpenCV* [Bra00b] implementierten Funktionen auf einem Standard-Desktop-PC (*Optiplex 7010*, Dell Technologies Inc., Round Rock, USA) mit Achtkern-CPU (*i7-3770@3,4 GHz*, Intel Corp., Santa Clara, USA) und 8 GB RAM ausgeführt. Als Betriebssystem kommt die Linux-Distribution *Ubuntu* in der Version 18.04.3 LTS zum Einsatz.<sup>11</sup>

Im nächsten Schritt wird ein Stereolaryngoskop aufgebaut, das die zur Anwendung des beschriebenen, computergestützten Ablaufs zur stereoskopischen 3D-Rekonstruktion für die Aufprallortvorhersage eines zur LAR-Stimulation abgegebenen Tröpfchens erforderlichen Bilddaten liefert.

### 3.4 Identifikation anatomischer Randbedingungen

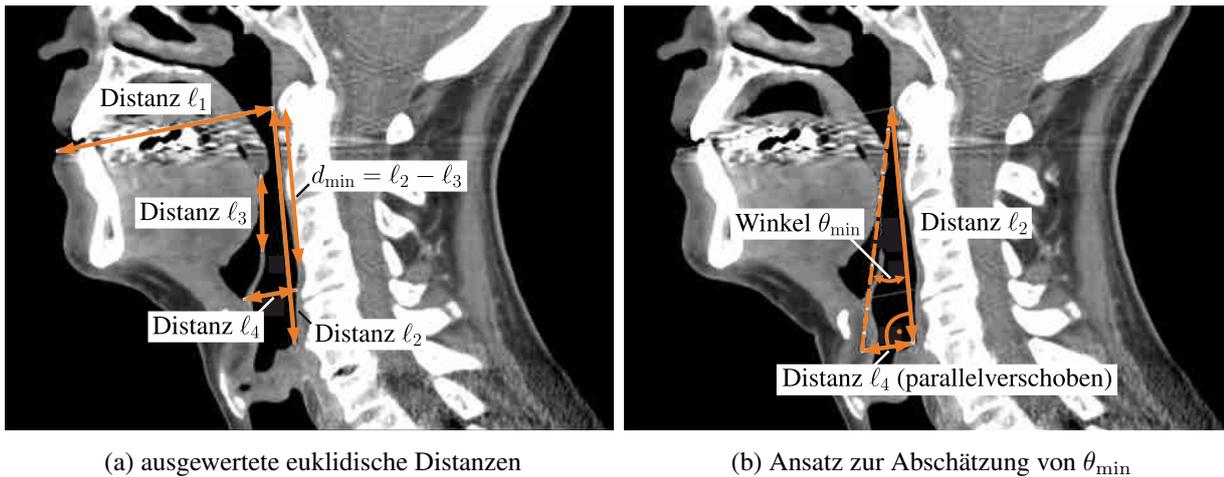
Das stereoskopische Laryngoskopsystem soll in den menschlichen Kehlkopf eingebracht werden, um dort gezielt den LAR auszulösen und die Reflexantwort optisch zu erfassen. Für die Auslegung der Dimensionen und der optischen Eigenschaften (objektseitiger Feldwinkel, Stereobasis) dieses Systems sind Informationen über die Abmessungen von Mundhöhle und Larynx sehr hilfreich. Eine zu geringe Länge des Endoskopschafts oder eine zu große Endoskopspitze können die vorgesehene, klinische Verwendung des Systems erschweren. Daher wird eine systematische, retrospektive Messung von vier euklidischen Distanzen im menschlichen Mund-Rachen-Raum durchgeführt, die für die Systemkonstruktion relevant sind.

#### 3.4.1 Material und Methoden

Zu diesem Zweck wird ein vom Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der MHH bereitgestellter Datensatz mit anonymisierten, computertomographischen Aufnahmen des Kopfes von 66 Patientinnen und Patienten (davon 39 männlich, 27 weiblich) ausgewertet. Die Computertomographie (CT) ist eine in der Larynxdiagnostik seit langer Zeit bewährte Modalität [FK88], die auch in morphometrischen Untersuchungen des Kehlkopfes [Şah+21] Anwendung findet. Die volumetrischen Aufnahmen wurden mit dem *Multislice*-System *LightSpeed VFX* mit der Software

<sup>11</sup>Der entwickelte Quellcode für Kalibrierung und Stereorekonstruktion ist unter [https://github.com/JFast/MIT-LAR\\_IEEE\\_Access](https://github.com/JFast/MIT-LAR_IEEE_Access) abrufbar (besucht am 02.10.2022); Implementierung in C++.

*Advantage Workstation 2009* (beides GE Healthcare, Chalfont St Giles, Vereinigtes Königreich) erzeugt. Das Alter der Personen im Datensatz beträgt  $(56 \pm 19)$  Jahre bei einer Spanne von 21 bis 90 Jahren. Die eingeschlossenen Personen wiesen keine Pathologien im oralen oder laryngopharyngealen Bereich auf. Für die Distanzmessungen wird jeweils der Medianschnitt herangezogen. Die vier betrachteten Distanzen  $l_1$  bis  $l_4$  sind in Bild 3.9 (a) in einer solchen Ansicht dargestellt; ihre Definitionen anhand anatomischer Landmarken sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst.



(a) ausgewertete euklidische Distanzen

(b) Ansatz zur Abschätzung von  $\theta_{\min}$ 

**Bild 3.9:** Ausgewertete Distanzen und Winkel im menschlichen Mund und Kehlkopf; modif. nach [Die+20]. Reproduktion mit Genehmigung durch *Springer Nature*, © 2020.

Die Distanz  $l_1$  liefert einen Anhaltspunkt für die notwendige Mindestlänge eines Laryngoskops, um eine gute Sicht auf die Glottisebene zu ermöglichen. Die Distanz  $l_2$  gibt einen Hinweis auf den erforderlichen optischen Arbeitsabstand des Laryngoskops. Durch Parallelverschiebung der Distanz  $l_4$  zum kaudalen Endpunkt von Distanz  $l_2$  lässt sich, wie in Bild 3.9 (b) skizziert, ein näherungsweise rechtwinkliges Dreieck konstruieren und so mithilfe einer trigonometrischen Beziehung der objektseitige Mindestfeldwinkel  $\theta_{\min}$  schätzen, der für die Darstellung des glottalen Bereiches (Durchmesser mit ca.  $l_4$  angenommen) notwendig ist:

$$\theta_{\min} \approx \arctan \left( \frac{l_4}{l_2} \right). \quad (3.17)$$

**Tabelle 3.2:** Begrenzungslandmarken der vier evaluierten Distanzen im menschlichen Kehlkopf.

Distanz	Begrenzungslandmarke 1	Begrenzungslandmarke 2
$l_1$	Unterlippe	Rachenhinterwand bei Halswirbel C1 ( <i>Atlas</i> )
$l_2$	Rachenhinterwand bei C1	Kehlkopfeingang
$l_3$	Unterkante des Gaumenzäpfchens	Oberkante des Kehldeckels
$l_4$	Basis der <i>Vallecula epiglottica</i>	Rachenhinterwand

Die in Bild 3.9 (a) eingezeichnete Differenz der Distanzen  $\ell_2$  und  $\ell_3$  ergibt zudem einen Richtwert  $d_{\min}$  für die Untergrenze des Schärfentiefebereiches, der zur Visualisierung der Glottis erforderlich ist:

$$d_{\min} = \ell_2 - \ell_3. \quad (3.18)$$

### 3.4.2 Ergebnisse

Die technologische Bedeutung der vier Distanzen  $\ell_1$  bis  $\ell_4$  sowie die Ergebnisse der statistischen Auswertung dieser Distanzen und der daraus abgeleiteten Größen  $d_{\min}$  und  $\theta_{\min}$  sind in Tabelle 3.3 aufgeführt.

**Tabelle 3.3:** Ergebnisse der Auswertung von CT-Medianschnitten von 39 männlichen und 27 weiblichen Personen; modif. nach [Die+20]. *s*: empirische Standardabweichung.

Parameter und techn. Implikation	Mittelwert $\pm s$	Minimum	Maximum
$\ell_1$ (relevant für Laryngoskop-Mindestlänge)	(89,0 $\pm$ 6,7) mm	71,2 mm	102,3 mm
$\ell_2$ (relevant für Laryngoskop-Arbeitsabstand)	(66,1 $\pm$ 14,1) mm	39,2 mm	107,8 mm
$\ell_3$ (Hilfslänge)	(22,2 $\pm$ 8,5) mm	4,2 mm	56,6 mm
$\ell_4$ (relevant für Laryng.-Mindestfeldwinkel)	(18,9 $\pm$ 4,6) mm	8,1 mm	33,7 mm
Untergrenze $d_{\min}$ des Schärfentiefebereiches	(43,8 $\pm$ 10,5) mm	27,2 mm	86,4 mm
objektseitiger Mindestfeldwinkel $\theta_{\min}$	(16,3 $\pm$ 4,1) $^\circ$	7,6 $^\circ$	26,6 $^\circ$

Eine Literaturrecherche im Bereich der Larynxmorphologie ergibt Vergleichswerte für die erhaltenen Daten. In einer Studie von FRIEDRICH und KAINZ [FK88] wurden die äußeren Dimensionen menschlicher Kehlköpfe gemessen und nach Zerlegung in drei Schichten einige Innenmaße wie die Glottislänge festgestellt. ECKEL *et al.* führten an 53 menschlichen Kehlköpfen eine umfassende Messung von insgesamt 95 Distanzen durch [Eck+94]. HONDA *et al.* untersuchten anhand von MRT-Aufnahmen den Zusammenhang zwischen der Form der Mundhöhle und der Larynxposition, geben jedoch nur Längenverhältnisse an [HT98]. In einer Studie von JAN *et al.* wurde die Auswirkung der Kopfhaltung auf die Querschnittsflächen der oberen Atemwege bis hinab zur Glottisebene untersucht [JMD94]. JOTZ *et al.* führten ähnlich zu ECKEL *et al.* Längenmessungen an 100 explantierten menschlichen Kehlköpfen durch [Jot+14]. Die Arbeiten von INAMOTO *et al.* [Ina+15] und ŞAHİN *et al.* [Şah+21] stellen weitere, auf Grundlage von CT-Daten erhaltene Messergebnisse bereit.

Die oben zur Einordnung der in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse aufgeführten Studien sind allgemeiner Natur und haben keinen speziellen Bezug zur Laryngoskopentwicklung. Eine Ausnahme stellt die Untersuchung von COX *et al.* dar, in der die Morphologie des menschlichen Mund- und Rachenraumes zur anatomiegerechten Entwicklung eines transoral einsetzbaren Werkzeuges für die robotisch assistierte Chirurgie untersucht wurde [Cox+17].

Durchschnittswerte für Breite und Länge von Glottis (relevant für den Mindestfeldwinkel des Laryngoskops) und Mundhöhle (relevant für die Abmessungen des Laryngoskopschafts) sowie für den Abstand zwischen Zungenoberseite und Glottisebene (relevant für den Arbeitsabstand) aus der Literatur und/oder aus der eigenen Untersuchung [Die+20] sind in Tabelle 3.4 aufgelistet. Für jede Distanz steht nun mindestens ein Messwert zur Verfügung, wobei die zur Definition der Längen verwendeten Landmarken zwischen den Studien teilweise variieren.

**Tabelle 3.4:** Durchschnittswerte relevanter oraler und laryngealer Abmessungen des Menschen für die anatomiegerechte Entwicklung laryngoskopischer Systeme.

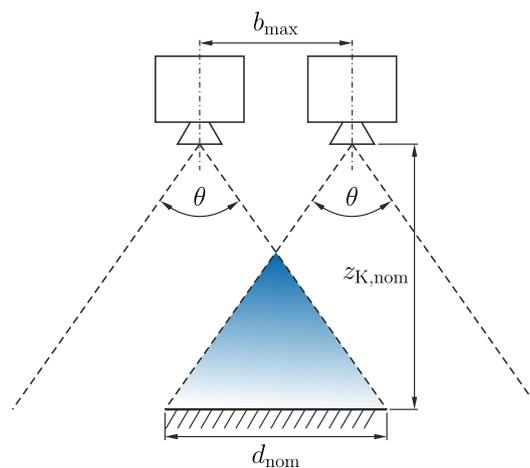
Quelle	Glottis		Mundhöhle		Zunge–Glottis
	Breite (mm)	Länge (mm)	Breite (mm)	Länge (mm)	Abstand (mm)
Friedrich [FK88]	nicht erfasst	19,2			
Eckel [Eck+94]	37,6	12,1			
Jotz [Jot+14]	nicht erfasst	32,6		nicht erfasst	
Inamoto [Ina+15]	38,6	19,6			
Cox [Cox+17]	25,5	14,7	max. 88,2	max. 73,5	
Diers/Fast [Die+20]	nicht erfasst	18,9	nicht erfasst	89,0	66,1

### 3.4.3 Fazit

Um die Robustheit des Verfahrens zur virtuellen Rektifizierung der aufgenommenen Stereobildpaare zu erhöhen, ist es ratsam, dem idealen Aufbau gemäß Bild 3.8 (a) mit dem physischen System möglichst nahe zu kommen [KB17, S. 707]. Der Abstand zwischen den beiden optischen Kanälen des Stereolaryngoskops (die Stereobasis  $b$ ) sollte nach Gleichung (3.15) zudem so groß wie möglich gewählt werden, um die Empfindlichkeit  $\varepsilon_{\text{cam}}$  der Tiefenmessung zu maximieren. Sei  $z_{\text{K,nom}}$  der Nennarbeitsabstand zum abzubildenden Zielgebiet (hier Abstand Zunge–Glottis) mit einem Nenndurchmesser  $d_{\text{nom}}$  (hier Glottisdurchmesser). Mit dem objektseitigen Feldwinkel  $\theta$  der Einzeloptiken (objektivabhängig) ergibt sich aus einer Betrachtung der Anordnung aus Bild 3.10 folgende Stereobasis  $b_{\text{max}}$ , die gerade noch die vollständige, stereoskopische Abbildung des Zielgebietes erlaubt:

$$b_{\text{max}} = 2 \tan\left(\frac{\theta}{2}\right) z_{\text{K,nom}} - d_{\text{nom}}. \quad (3.19)$$

Aus Tabelle 3.4 ergibt sich für den Arbeitsabstand  $z_{\text{K,nom}}$  des Systems ein Anhaltswert von 66,1 mm. Für den Nenndurchmesser  $d_{\text{nom}}$  des Zielgebietes kann nach Tabelle 3.4 ein Wert von etwa 40 mm angenommen werden. Eine Vergrößerung der Stereobasis über  $b_{\text{max}}$  hinaus führt zur Reduktion der Größe des in Bild 3.10 blau dargestellten Überlappungsbereichs, in dem stereoskopisch trianguliert werden kann. Wird  $b < b_{\text{max}}$  gewählt, so sinkt die Empfindlichkeit des Stereolaryngoskops bezüglich der Tiefenrekonstruktion korrespondierender Bildpunkte ab.



**Bild 3.10:** Vereinfachte Geometrie der stereoskopischen Abbildung einer Zielregion.

Unabhängig von dieser theoretischen Analyse muss die Anatomie des menschlichen Mund-Rachen-Raumes berücksichtigt werden, indem die Höhe und Breite des Laryngoskopschafts einschließlich des Tropfenapplikatormoduls auf möglichst geringe Werte begrenzt wird. Zudem muss das Laryngoskop für die transorale Visualisierung der Glottisregion eine ausreichende Länge aufweisen. Gemäß der mittleren Länge der menschlichen Mundhöhle von  $(89,0 \pm 6,7)$  mm nach [Die+20] ergibt sich durch Addition von drei Standardabweichungen eine Mindestlänge von ca. 110 mm.<sup>12</sup> Diese Länge schließt den maximalen Messwert aus [Die+20] von 102,3 mm ein. In mehreren Arbeiten und auch der eigenen Untersuchung wurde festgestellt, dass der weibliche Kehlkopf im Vergleich zum männlichen insgesamt geringere Dimensionen aufweist [FK88; Eck+94; Ina+15; Şah+21]. Dies sollte im Sinne der geschlechtersensiblen Medizin in zukünftigen Arbeiten beachtet werden, indem MIT-LAR-Systeme mit verschiedenen Abmessungen entwickelt werden.

Da die CT-Aufnahmen in Rückenlage erzeugt wurden, kann es zu Abweichungen der Morphologie der oberen Atemwege im Vergleich zur sitzenden Position gekommen sein, die während des MIT-LAR-Verfahrens eingenommen wird [van+14]. Der Einfluss auf die untersuchten Distanzen  $\ell_1$  bis  $\ell_4$  sollte daher in weiteren Arbeiten näher untersucht werden.

### 3.5 Aufbau eines stablinsenbasierten Stereolaryngoskops

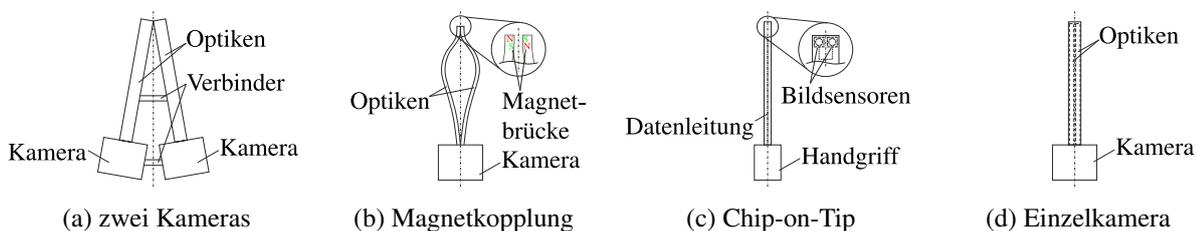
Derzeit sind bereits einige Endoskopsysteme zur stereoskopischen Bildgebung kommerziell verfügbar. Beispielfhaft können das *da Vinci Xi Endoscope* (Schölly Fiberoptic GmbH, Denzlingen, Deutschland), das *ENDOCAM Epic 3DHD-* (Richard Wolf GmbH, Knittlingen, Deutschland), das *TIPCAM® 1 S 3D ORL-* (Karl Storz SE & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland), das *EndoSURGERY 3D Spectar-* (XION GmbH, Berlin, Deutschland) und das *BMTvision®*-System (Blazejewski MEDI

<sup>12</sup>Unter Annahme einer Normalverteilung der Variable „Länge der Mundhöhle“ ist diese Schaftlänge somit in ca. 99,7 % aller Fälle ausreichend.

TECH GmbH, Sexau, Deutschland) angeführt werden. Diese starren Systeme bieten jedoch nicht die für die transorale Visualisierung des Kehlkopfes erforderliche Blickrichtung und/oder die für die LAR-Untersuchung notwendige Hochgeschwindigkeitsbildrate. Das *ENDO EYE FLEX 3D*-System (Olympus K.K., Tokio, Japan) stellt laut Hersteller derzeit das einzige HD-3D-Endoskop mit variabler Blickrichtung dar. Auch dieses System ist jedoch nicht für Hochgeschwindigkeitsanwendungen geeignet. Daher muss ein neuartiges Laryngoskopsystem aufgebaut werden. Der Ablauf zur Bereitstellung eines solchen Systems für die gezielte LAR-Stimulation gliedert sich in die Schritte Grundkonzeption, Komponentenwahl und -fertigung sowie Montage und Erprobung. Diese Einzelschritte werden im Folgenden erläutert.

### 3.5.1 Wahl einer Grundkonfiguration

Für die laryngoskopische Erzeugung stereoskopischer Hochgeschwindigkeitsaufnahmen ist eine große Zahl von Grundkonfigurationen denkbar, von denen hier die vier in Bild 3.11 gezeigten Konzepte vorgestellt und verglichen werden sollen. Die erste Möglichkeit besteht in der einfachen Verdopplung eines aus der klinischen Praxis bekannten, monoskopischen Laryngoskops. Somit entsteht der in Bild 3.11 (a) skizzierte Aufbau, bei dem die distalen Teile zur Reduktion der intraoralen Breite V-förmig zusammengeführt sind.



**Bild 3.11:** Mögliche Grundstrukturen für ein stereoskopisches Laryngoskop. (a), (c) und (d) zeigen Konzepte für den transoralen Zugang, (b) zeigt ein transnasales Konzept nach FUJIMURA *et al.* [Fuj79].

Die stereoskopischen Einzelbilder müssen zu demselben Zeitpunkt aufgenommen werden, um eine korrekte 3D-Rekonstruktion zu ermöglichen [KB17, S. 707 f.]. Ein Zwei-Kamera-Aufbau benötigt somit eine Vorrichtung zur Synchronisation der Bildaufnahmezeitpunkte. Zudem sind zwei Kameras mit hohen Kosten verbunden. Alternativ können das linke und rechte Einzelbild auch nebeneinander auf einem gemeinsamen Sensor abgebildet werden, sodass keine Synchronisation erforderlich ist und nur eine Kamera benötigt wird. Alle weiteren Konzepte basieren auf diesem Ansatz.

In Bild 3.11 (b) ist ein von FUJIMURA *et al.* [Fuj79] inspiriertes System dargestellt, dessen zwei Einzeloptiken nach transnasaler Insertion im Rachenraum magnetisch zu einer stereoskopischen Konfiguration verbunden werden. Bei diesem Prinzip muss durch eine Sicherheitsvorrichtung gewährleistet sein, dass die Optiken im Notfall schnell voneinander gelöst und aus dem Rachen entfernt werden können. Außerdem ist fraglich, ob die zur 3D-Rekonstruktion der Glottisregion

erforderliche Stereokalibrierung (s. Abschnitt 3.3.2) bei wiederholtem Lösen und Verbinden der Einzelkanäle erhalten bleibt. Durch Nutzung einer Chip-on-Tip-Lösung, wie in Bild 3.11 (c) skizziert, entfällt das proximale Kamerasystem, da die Bildwandlung direkt im distalen Schaftende stattfindet. Allerdings steht so ein sehr begrenzter Bauraum für die Bildsensoren zur Verfügung, sodass nur kleine, lichtschwache Sensoren verwendet werden können, die für eine Erfassung der LAR-Bewegung mit hoher zeitlicher Auflösung ungeeignet sind. Bild 3.11 (d) zeigt einen vereinfachten Ansatz mit einer Einzelkamera, die zur Erzeugung eines linken und rechten Bildes auf dem Bildsensor mit zwei geeigneten Optiken kombiniert ist.

Die Vor- und Nachteile der skizzierten Grundkonfigurationen eines stereoskopischen Laryngoskops sind in Tabelle 3.5 gegenübergestellt, wobei (-) - einen (starken) Nachteil, (+) + einen (starken) Vorteil und eine Null eine neutrale Bewertung kennzeichnet. Dieser Vergleich zeigt, dass der Einzelkamera-Aufbau für die Erforschung der Frage, ob eine örtlich gezielte Stimulation des Kehlkopfes mit einem stereoskopischen Triangulationsverfahren prinzipiell möglich ist, besonders geeignet ist. Der Ansatz wird daher in dieser Arbeit weiter verfolgt.

**Tabelle 3.5:** Mögliche Grundkonfigurationen zur stereolaryngoskopischen 3D-Rekonstruktion.

	zwei Kameras	Magnetkopplung	Chip-on-Tip	Einzelkamera
Komplexität	-	-	+	+
Bildgüte/-rate	++	-	--	+
Baugröße	--	++	++	+
Kosten	--	-	+	0
Teileverfügbarkeit	++	--	--	+

### 3.5.2 Komponentenwahl

Im nächsten Schritt muss, wie nachfolgend beschrieben, unter anderem eine Kombination von optischen Elementen, Lichtquelle und Hochgeschwindigkeitskamera definiert werden, die zum Aufbau eines stereoskopischen MIT-LAR-Laryngoskops mit Stimulationsortvorhersage geeignet ist.

#### Auswahl einer Hochgeschwindigkeitskamera

Von klinischer Seite ist (trotz der geringeren Lichtempfindlichkeit entsprechender Kamerasensoren) gewünscht, dass Farbbilder bereitgestellt werden, da so der diagnostische Nutzen des Systems auf weitere Fragestellungen wie Gewebeeränderungen erweitert werden kann. Außerdem wird eine möglichst hohe Bildrate (mindestens 1.000 Hz) und eine möglichst hohe Auflösung gefordert, um den LAR-Ablauf mit ausreichender zeitlicher und örtlicher Auflösung abbilden zu können. Dies beeinflusst die Wahl der Kamera, die eine solch hohe Bildrate und Auflösung bei ausreichender

Lichtstärke bieten muss, sowie der Lichtquelle, die eine ausreichende Beleuchtung sicherstellen muss. Zur Entwicklung und Erprobung von Bildverarbeitungsalgorithmen ist es zudem sehr hilfreich, wenn der Datenstrom der Kamera mithilfe einer Programmierschnittstelle (*Application Programming Interface*) auf einfache Weise eingebunden werden kann. In Tabelle 3.6 werden die Eigenschaften einiger kommerziell erhältlicher Hochgeschwindigkeitskameras verglichen, die den genannten Anforderungen entsprechend ausgewählt wurden.

**Tabelle 3.6:** Marktübersicht im Bereich der professionellen Hochgeschwindigkeitskameras. S/W: Schwarz-Weiß-Bild-Kamera, C: Farbbild-Kamera. Die Bildraten sind bei Vollauflösung angegeben.

Typ	Pixelgröße	Pixelzahl	Empfindlichkeit <sup>13</sup>	Bildrate
<i>EoSens mini1 (S/W)</i>	(14 × 14) μm	(1.280 × 1.024) px	2.500 ASA	506 Hz
<i>EoSens mini2 (S/W)</i>	(8 × 8) μm	(1.696 × 1.710) px	1.200 ASA	523 Hz
<i>EoSens mini1 (C)</i>	(14 × 14) μm	(1.280 × 1.024) px	2.000 ASA	506 Hz
<i>EoSens mini2 (C)</i>	(8 × 8) μm	(1.696 × 1.710) px	1.000 ASA	523 Hz
<i>pco.dimax cs3 (C)</i>	(11 × 11) μm	(1.920 × 1.440) px	6.400 ASA	1.603 Hz
<i>pco.dimax cs4 (C)</i>	(11 × 11) μm	(2.016 × 2.016) px	6.400 ASA	1.102 Hz
<i>IDT Os<sup>v3</sup> 7-S1 (C)</i>	(9,12 × 9,12) μm	(1.920 × 1.280) px	10.000 ASA	1.350 Hz

Auch einige Kameras aus dem niedrigeren Preissegment wie die *Exilim EX-FS10*, *-ZR400* und *-ZR1000* (Casio Computer Co., Ltd., Tokio, Japan) oder die *RX10-II* und die *RX100-IV* (Sony Group Corporation, Tokio, Japan) bieten die geforderte Bildrate von 1.000 Hz. Da die Anbindung einer neuartigen, laryngoskopischen Spezialoptik an solche Kameras aufgrund des fest verbundenen Objektivs jedoch nicht ohne Weiteres möglich ist, werden sie hier nicht weiter betrachtet. Nach Abwägung der Eigenschaften der betrachteten Systeme wird die Hochgeschwindigkeitskamera *Os<sup>v3</sup> 7-S1* (IDT, Inc., Pasadena, USA) ausgewählt, da diese einen guten Kompromiss aus Bildgröße, Lichtempfindlichkeit und maximaler Bildrate bei voller Auflösung bietet.

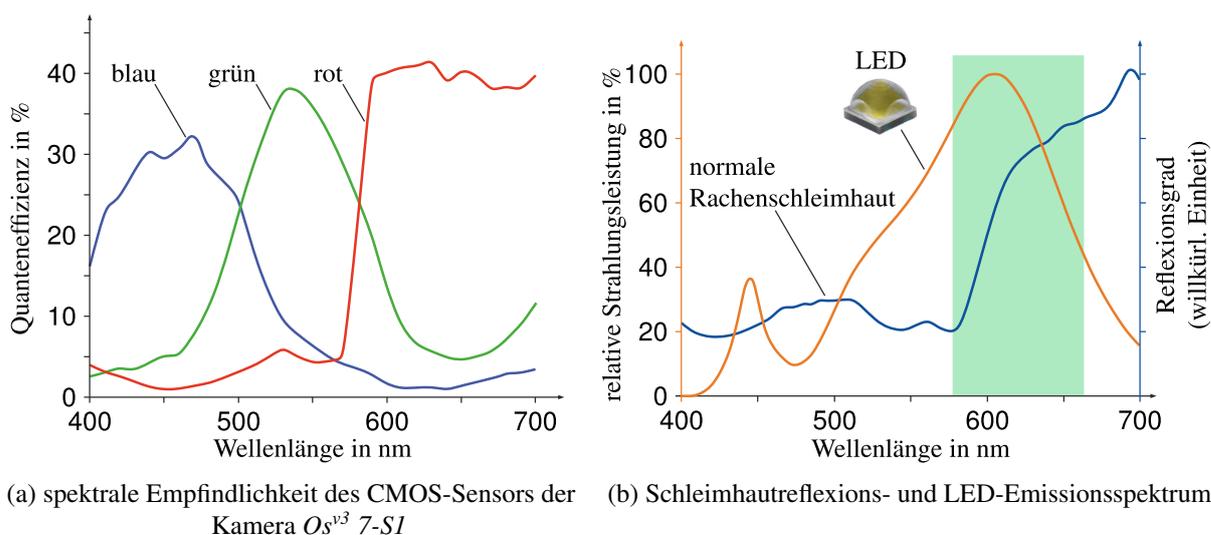
### Auswahl einer Lichtquelle

Nach Auswahl der Hochgeschwindigkeitskamera muss nun eine geeignete Lichtquelle zur Beleuchtung der laryngealen Zielregion identifiziert werden. Dazu wird zunächst die spektrale Empfindlichkeit des CMOS-Sensors der *Os<sup>v3</sup> 7-S1* betrachtet. Die vom Hersteller zur Verfügung gestellten Verläufe der Quanteneffizienz der für rotes, blaues und grünes Licht empfindlichen Elemente des Kamerasensors sind in Bild 3.12 (a) dargestellt. Das Reflexionsspektrum der laryngealen Schleimhaut stellt einen weiteren Parameter dar, der die Helligkeit der laryngoskopisch gewonnenen Bilder beeinflusst. Das von der Lichtquelle eingestrahelte Licht wird gemäß dem in Bild 3.12 (b) blau dargestellten Verlauf nach [Lin+18] reflektiert. Besonders im Wellenlängenbereich ab ca. 600 nm

<sup>13</sup>Der ASA-Wert ist ein aus der Analogtechnik stammender, linearer Empfindlichkeitswert und kann aus der Beleuchtungsstärke abgeleitet werden, bei der bei einer bekannten Blendenöffnung die Vollaussteuerung des Bildsensors erreicht wird [Sch21, S. 412 f.].

liegt ein hoher Reflexionsgrad vor; unter diesem Schwellwert wird nur ein geringer Anteil reflektiert. Es sollte somit eine Lichtquelle gewählt werden, die im Bereich um 600 nm und darüber eine besonders hohe Strahlungsleistung aufweist. Eine dadurch leicht verfälschte Farbwiedergabe wird in Kauf genommen, da eine ausreichende Bildhelligkeit für die Vorhersage des LAR-Stimulationsortes hier Priorität hat.

Sowohl LEDs als auch Laser-Dioden können für Hochgeschwindigkeitsanwendungen gepulst betrieben werden [Aik+08; Par+15]. PIETRUSZEWSKA *et al.* nutzten nach eigenen Angaben als Erste eine Laserquelle bei der Aufzeichnung hochgeschwindigkeitslaryngoskopischer Aufnahmen mit einem flexiblen Endoskop [Pie+21]. Nachteilig ist bei diesen Quellen jedoch das durch die hohe Kohärenz der Laserstrahlung verursachte *Speckle*-Phänomen (Lasergranulation), das die Bildqualität negativ beeinflussen kann [Aik+08]. Die Beleuchtung des Zielgebietes kann kontinuierlich oder gepulst erfolgen. Eine gepulste Beleuchtung ermöglicht unabhängig von der eingestellten Belichtungszeit der Kamera die Begrenzung von Bewegungsunschärfe, da im Kehlkopf keine sekundären Lichtquellen vorhanden sind. Andererseits muss jeder Puls sehr intensiv sein, um eine ausreichende Bildhelligkeit zu erhalten. Die Lichtpulse müssen zudem mit den Aufnahmezeitpunkten der Kamera synchronisiert sein, um eine korrekte Belichtung jedes Frames zu erzielen.



**Bild 3.12:** Empfindlichkeitsspektrum des Sensors der ausgewählten Hochgeschwindigkeitskamera (a) sowie Reflexionsspektrum der normalen, menschlichen Rachenschleimhaut und Emissionsspektrum der ausgewählten LED (b). Grünes Rechteck verdeutlicht Bereich mit besonders effizienter Beleuchtung. Teil (a) auf Grundlage von Daten der Imaging Solutions GmbH erstellt. Teil (b) auf Grundlage von Daten der CreeLED, Inc. erstellt. Reflexionsspektrum nach [Lin+18].

Eine kontinuierlich betriebene LED-Lichtquelle beseitigt die genannten Nachteile. Erstens kann die gesamte Belichtungszeit zur Beleuchtung genutzt werden, sodass eine geringere Leistung erforderlich ist. Zweitens ist keine Synchronisationseinrichtung erforderlich. Auf Grundlage dieser Überlegungen wird eine kontinuierliche Beleuchtung mit der Hochleistungs-LED *XHP35* (*High Density*-Version, Cree, Inc., Research Triangle Park, USA) mit einer Farbtemperatur von 2.700 K

umgesetzt. Die LED weist, wie in Bild 3.12 (b) orangefarben dargestellt, eine hohe relative Strahlungsleistung im Wellenlängenbereich um 600 nm auf. Somit kann das in Bild 3.12 (b) farbig gekennzeichnete Wellenlängengebiet zur effizienten Beleuchtung der Kehlkopfstrukturen genutzt werden.

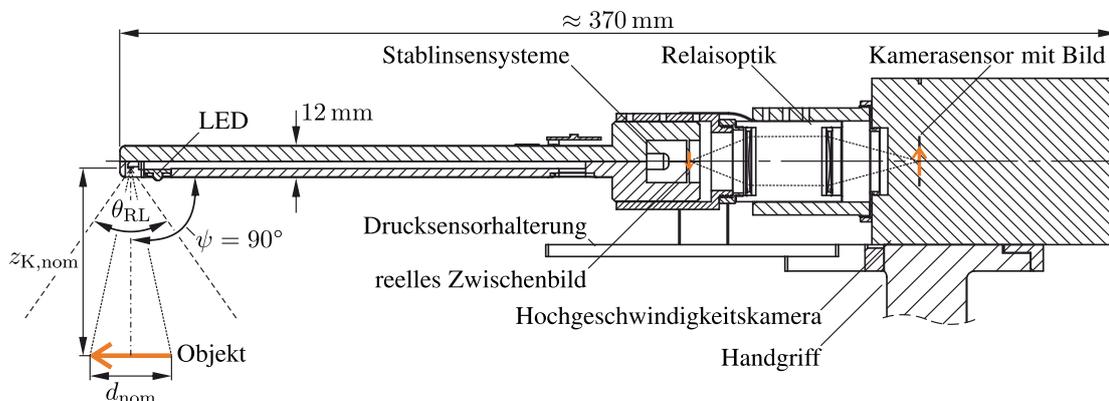
Zur flackerfreien Beleuchtung der Zielregion bei variabler Helligkeit wird der dimmbare Konstantstrom-LED-Treiber *LCM-60* (Mean Well Enterprises Co., Ltd., Neu-Taipeh, Taiwan) eingesetzt, dem mithilfe eines *Microcontroller-Boards* (*Arduino Uno*, Arduino S.r.l., Strambino, Italien) per Pulsdauermodulation (PDM) eine Soll-Ausgangsstromstärke vorgegeben werden kann. Da der Treiber einen PDM-Pegel von 10 V erwartet, wird eine Schaltung zur Wandlung des vom *Microcontroller* gelieferten Pegels von 5 V ergänzt. Um eine Beschädigung der LED zu vermeiden, wird der Dünnschicht-Pt-100-Temperatursensor *M 310 A* (Heraeus Sensor Technology GmbH, Kleinostheim, Deutschland) an der Rückseite der LED-Grundfläche angebracht und mit Wärmeleitpaste thermisch gekoppelt. Die LED-Temperatur  $\vartheta_{LED}$  kann so mithilfe eines Signalwandlungsaufbaus (Adafruit Industries, New York City, USA) auf Basis des *MAX31865* (Maxim Integrated Products, Inc., San José, USA), der ebenfalls an das *Microcontroller-Board* angeschlossen ist, in Echtzeit überwacht werden. Durch Betätigung eines Druckknopfs ist eine Notabschaltung der Lichtquelle möglich.

### Auswahl optischer Komponenten

Die im Larynx endoskopisch gewonnenen Bildinformationen müssen zur proximal angeordneten Hochgeschwindigkeitskamera übertragen werden. In starren Endoskopsystemen werden zu diesem Zweck häufig die in Bild 3.2 (a) gezeigten Stablinsensysteme verwendet. Zur transoralen Visualisierung der Glottisebene ist zudem ein relativ zur Schaftlängsachse definierter, optischer Umlenkwinkel  $\psi$  von etwa  $90^\circ$  erforderlich. Die entsprechende Umlenkung des distal einfallenden Lichtes kann unter Ausnutzung der Totalreflexion mithilfe eines Prismas erfolgen [Ped+05, S. 168 f.]. Da Entwurf und Fertigung einer Stablinsenoptik hochspezialisierte Kenntnisse und Werkzeuge erfordern, wird ein für den laryngoskopischen Einsatz geeignetes Stablinsenpaar von der Blazejewski MEDI TECH GmbH (Sexau, Deutschland) bezogen (Artikelnummer 10.055.090.001.0001). Die Optiken weisen eine Gesamtlänge von 203,75 mm, einen Außendurchmesser von 6 mm und einen objektseitigen Feldwinkel  $\theta_{RL}$  von ca.  $70^\circ$  auf und ermöglichen durch ein distales Prisma einen optischen Umlenkwinkel  $\psi$  von  $90^\circ$ .

Die Stablinsenoptiken erzeugen nach Herstellerangabe in einem Abstand von 6,9 mm zur proximalen Abschlussebene ein reelles Bild, das direkt auf den CMOS-Sensor der Hochgeschwindigkeitskamera projiziert werden könnte. Da die Kamera jedoch zum Schutz des Sensors mit einem vorgelagerten Filterglas ausgestattet ist, kann dieser geringe Abstand zum Sensor nicht realisiert werden. Zur Erhöhung des Projektionsabstands wird eine aus zwei asphärischen Achromaten (#49-662 und #49-664, Edmund Optics, Barrington, USA) mit Brennweiten von 30 mm und 40 mm bestehende Relaisoptik zwischen Stablinsenoptik und Bildsensor positioniert. Das Achromaten-

paar vergrößert zudem aufgrund der verschiedenen Brennweiten das Bild, sodass ein größerer Sensorbereich zur Bilderzeugung genutzt werden kann. Der Lichtpfad von einem durch einen orangefarbenen Pfeil symbolisierten Objekt zum Kamerasensor ist in Bild 3.13 skizziert.



**Bild 3.13:** Strahlengang im stereoskopischen Hochgeschwindigkeitslaryngoskop auf Stablinsenbasis für die gezielte, tropfeninduzierte LAR-Stimulation (Strecken und Pfeilgrößen nicht maßstabsgetreu).

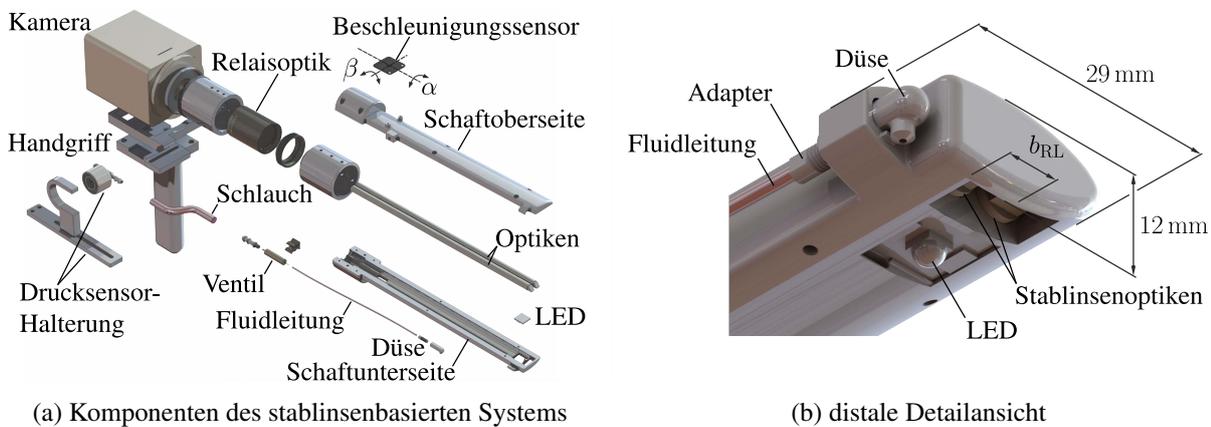
### Laryngoskopschaft und weitere Komponenten

Zur geometrisch sinnvollen Anordnung von Stablinsenoptiken, LED und Tropfenapplikator modul ist ein Laryngoskopschaft erforderlich. Dieser Schaft muss für eine robuste Stereokalibrierung eine konstante Lage der Optiken zueinander gewährleisten. Die Stablinsenoptiken dürfen nicht zu weit auseinander liegen, damit die beiden erzeugten Einzelbilder vollständig auf dem CMOS-Sensor der Kamera abgebildet werden. Außerdem sollten Gesamtbreite und -höhe des Systems so gering wie möglich sein, um eine potentielle Irritation der laryngealen Strukturen zu minimieren. Aus diesen Gründen werden die Stablinsenoptiken so in einem aus zwei horizontal geteilten Hälften bestehenden Schaft mit ovalem Querschnitt positioniert, dass sich eine Stereobasis  $b_{RL}$  von 6,7 mm ergibt. Die axiale Ausrichtung der Stablinsen zueinander erfolgt durch einen distalen Anschlag. Eine näherungsweise parallele Ausrichtung der optischen Achsen wird aufgrund der distalen Umlenkprismen durch Rotation der Stablinsenoptiken um ihre Längsachsen erreicht. Die Lage des Tropfenapplikator moduls muss relativ zur Stereoptik konstant sein, um eine Stimulationsortvorhersage zu ermöglichen (s. Kapitel 4). Die Tropfenschussdüse darf das laryngoskopische Stereobild zudem nicht stören. Daher wird das Tropfenapplikator modul mithilfe einer im Schaft integrierten Halterung lateral montiert. Die Schafthälften werden mit versenkten Schrauben kraftschlüssig verbunden. Die Komponenten des stablinsenbasierten Gesamtsystems sind in Bild 3.14 (a) dargestellt. Die äußeren Abmessungen des Laryngoskopschafts mit der in Bild 3.14 (b) vergrößert dargestellten, seitlichen Applikator modulhalterung betragen  $12 \text{ mm} \times 29 \text{ mm}$ .

Zur axialen Ausrichtung von Stablinsensystemen, Relaisoptik und Bildsensor werden zylindrische Adapterkomponenten konstruiert, die mit Gewindestiften relativ zueinander fixiert werden können. Der Drucksensor des Applikator moduls wird in einer proximalen Halterung gelagert. Ein Handgriff

dient zur ergonomischen Verwendung des Systems. Die Fertigung des Laryngoskopschafts sowie dieser Hilfskomponenten erfolgt additiv mit einem *Objet350 Connex3*-System (Stratasys, Ltd., Eden Prairie, USA). Als Druckmaterial kommt das intransparente Polymer *VeroBlack Plus* (ebenfalls Stratasys, Ltd.) zum Einsatz, um Bildstörungen durch Streulicht zu vermeiden.

Die Orientierung des Tropfenapplikatormoduls relativ zur Schwerkraftrichtung beeinflusst die Flugbahn des LAR-Stimulationströpfchens (s. Kapitel 4). Daher wird auf der proximalen Oberseite des Laryngoskops zusätzlich der zur einfacheren Signalverarbeitung in eine Schaltung von Adafruit Industries, New York City, USA integrierte Beschleunigungssensor *LIS3DH* (STMicroelectronics N.V., Amsterdam, Niederlande) in horizontaler Ausrichtung angebracht. Der Sensor ermöglicht die kontinuierliche, driftfreie Messung des in Bild 3.14 (a) eingezeichneten Rollwinkels  $\alpha$  des Laryngoskopschafts.

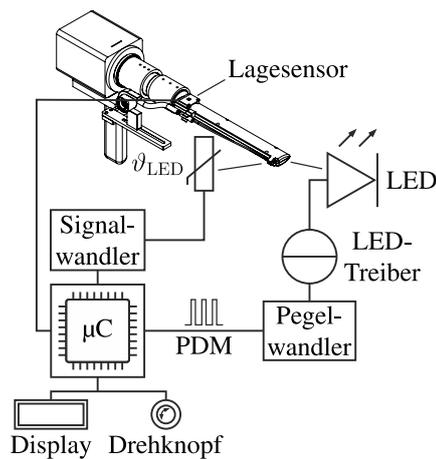


**Bild 3.14:** Explosionsansicht des stablinsenbasierten Stereolaryngoskopsystems mit seitlich montiertem Tropfenapplikatormodul (a) und Detailansicht der distalen Komponenten (b).

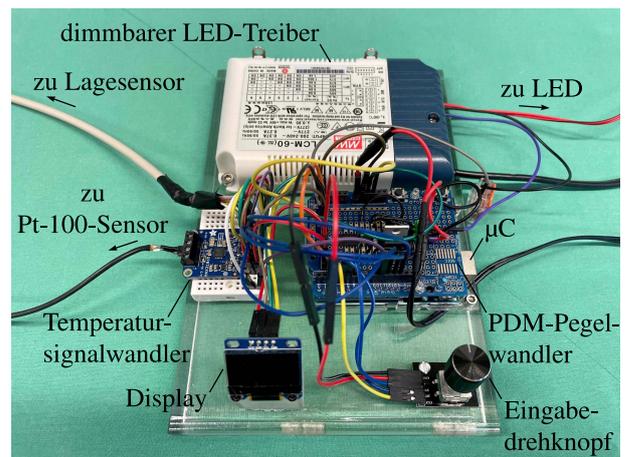
Da die Längsachse der Applikatordüse und die durch die Achse  $z_K$  definierte Blickrichtung des Laryngoskops stets in guter Annäherung parallel orientiert sind, ist der Winkel  $\alpha$  eine gute Näherung für den relativ zum Erdbeschleunigungsvektor  $\mathbf{g}$  definierten Tropfenabschusswinkel  $\alpha_0$ . Der ebenfalls in Bild 3.14 (a) eingezeichnete Nickwinkel  $\beta$  des Laryngoskopschafts wird während des MIT-LAR-Verfahrens vereinfachend zu Null angenommen (Schaft horizontal ausgerichtet), könnte mit dem verwendeten 3-Achs-Beschleunigungssensor aber ohne Weiteres zusätzlich gemessen werden. In Bild 3.15 ist die aus Stromquelle, Temperatursignalverstärker und *Microcontroller-Board* bestehende Baugruppe zur Vorgabe der Soll-Stromstärke, Überwachung der LED-Temperatur und Anzeige des momentanen Rollwinkels  $\alpha$  dargestellt.

### 3.6 Aufbau eines faseroptischen Stereolaryngoskops

Die starre Ausführung des stablinsenbasierten Stereolaryngoskops ermöglicht während der transoralen Insertion des Systems in die Larynxregion keine Abwinkelung des distalen Teils nach kaudal,



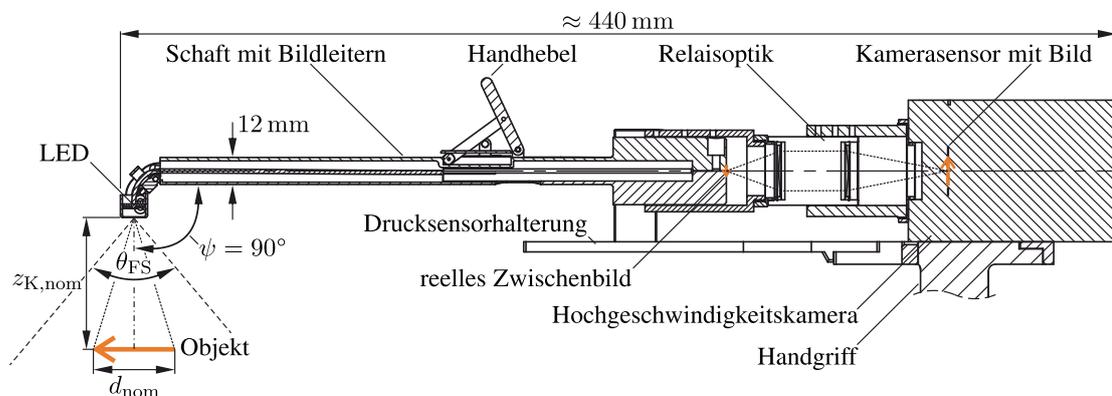
(a) Schaltplan des Moduls



(b) Aufbau mit beschrifteten Komponenten

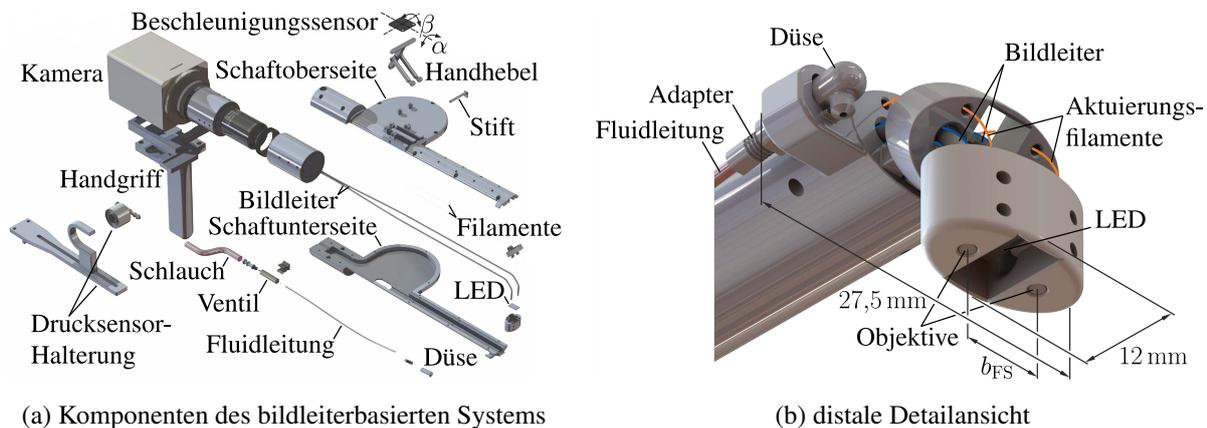
**Bild 3.15:** Schaltplan (a) und beschriftete Komponenten (b) der modularen Baugruppe zur Beleuchtungssteuerung, LED-Temperaturüberwachung und Rollwinkelmessung.  $\mu\text{C}$ : Microcontroller-Board. PDM: Pulsdauermodulation.

sodass durch Tangierung der hinteren Mundhöhle oder der Rachenhinterwand der Würgereflex ausgelöst werden könnte [BS18, S. 175]. Daher wird ein zweites, alternativ einsetzbares Laryngoskopsystem entwickelt und aufgebaut, das in Bild 3.16 in einer Schnittansicht dargestellt ist. Dieses System basiert auf zwei flexiblen Bildleitern (Bündel fest zueinander ausgerichteter optischer Fasern) zur Weiterleitung der distal gewonnenen Bildinformation. Die Kamera, die temperaturüberwachte LED-Lichtquelle und die Lagesensorik bleiben gegenüber dem starren System unverändert. Die Konfektionierung eines Bildleiters erfordert Spezialkenntnisse und -werkzeuge. Daher werden von der XION GmbH (Berlin, Deutschland) zwei Bildleiter *EF-N* mit Faserbündeln vom Typ *B424943* (Schott AG, Mainz, Deutschland) und integrierten Objektiven mit einem objektseitigen Feldwinkel  $\theta_{\text{FS}}$  von etwa  $80^\circ$  bezogen. Die Bildleiter enthalten bei einem Außendurchmesser von 1,4 mm nach Herstellerangaben jeweils ca. 18.000 Einzelfasern.



**Bild 3.16:** Schnittansicht des stereoskopischen Hochgeschwindigkeitslaryngoskops auf Bildleiterbasis für die gezielte, tropfeninduzierte LAR-Stimulation (Strecken und Pfeilgrößen nicht maßstabsgetreu).

Um analog zum starren System einen optischen Umlenkwinkel  $\psi$  von  $90^\circ$  zu erzielen, muss der distale Teil des Laryngoskops abgewinkelt werden können. Zur Ermöglichung einer robusten, latenzfreien und stufenlosen Einstellung der distalen Abwinkelung wird im Rahmen dieser Arbeit eine direkte, manuelle Aktuierung mittels Handhebel umgesetzt, die von einem kinematischen Konzept von GU *et al.* inspiriert ist [Gu+19]. Der Hebel ist, wie in Bild 3.17 (a) erkennbar, über ein Drehgelenk am proximalen Laryngoskopschaft befestigt. Zwei parallel verlaufende Polyamidfilamente mit einem Durchmesser von 0,7 mm übertragen die Winkelstellung des Handhebels auf die zwei in Bild 3.17 (b) gezeigten, distal angeordneten Elemente, die gelenkig verbunden sind. Ein Stift erlaubt zu Kalibrierungszwecken die Arretierung des Handhebels und somit der distalen Elemente im Zustand der maximalen Abwinkelung. Da die Bildleiter nur mit einer Gesamtlänge von 58 cm erhältlich sind, wird im Schaft eine seitliche Aussparung zur Unterbringung der überschüssigen Länge vorgesehen. Die Schafthälften werden mit versenkten Schrauben zusammengefügt. Ein Demonstrationsvideo der distalen Abwinkelung ist online abrufbar [Fas+21b].



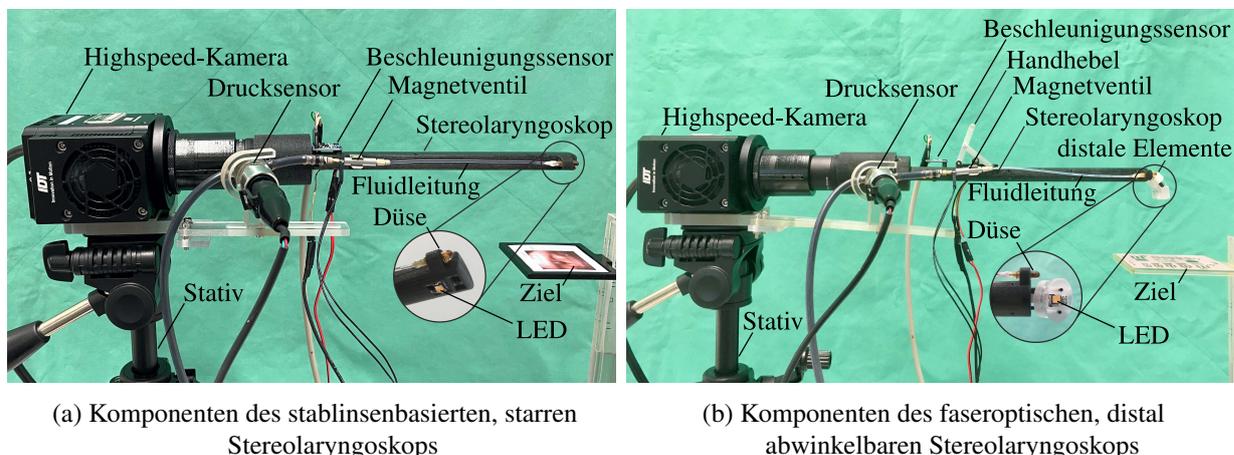
(a) Komponenten des bildleiterbasierten Systems

(b) distale Detailansicht

**Bild 3.17:** Explosionsansicht des bildleiterbasierten Stereolaryngoskopsystems mit seitlich montiertem Tropfenapplikatormodul (a) und Detailansicht der distalen Komponenten (b). Aktuierungsfilamente zur besseren Sichtbarkeit orangefarben, Umriss der Bildleiter blau dargestellt.

Der gegenüber  $\theta_{RL}$  etwas höhere Wert des objektseitigen Feldwinkels  $\theta_{FS}$  wird teilweise durch die Tatsache kompensiert, dass die Optiken aufgrund der Abwinkelung im Vergleich zum Stabliniensystem ca. 15 mm näher an die Glottisebene herangeführt werden können. Die direkt auf der proximalen Abschlussebene der Bildleiter erzeugten, reellen Einzelbilder werden mit derselben Relaisoptik wie beim stablinsenbasierten System nebeneinander auf den CMOS-Sensor der Hochgeschwindigkeitskamera projiziert. Die Bildübertragung erfolgt somit, mit Ausnahme der Bildleiter, analog zu dem in Bild 3.13 skizzierten Strahlengang. Aufgrund des geringen Durchmessers der Faserbündel kann bei gleichzeitiger Reduktion der Systembreite um 1,5 mm eine größere Stereobasis  $b_{FS}$  von 10,0 mm erzielt werden. Auch bei diesem System wird das Tropfenapplikatormodul seitlich montiert. Die Düsenachse wird um  $8^\circ$  nach oben rotiert, da die Düse etwas weiter proximal als die Objektiv angeordnet werden muss und der Stimulationstropfen so besser stereoskopisch erfasst werden kann. Die Fertigung des Schafts, der distalen Elemente, des Handhebels sowie eini-

ger Hilfskomponenten erfolgt analog zum stablinsenbasierten System additiv. Die beiden distalen Elemente werden aus dem biokompatiblen Polymer *MED610* (Stratasys, Ltd., Eden Prairie, USA) gefertigt. Die beiden vollständig aufgebauten Stereolaryngoskopsysteme sind in Bild 3.18 gezeigt.



**Bild 3.18:** Vollständig montierte, alternativ einsetzbare Stereolaryngoskope für die gezielte LAR-Stimulation durch Tropenschuss; modif. nach [Fas+21a].

Die Eigenschaften der Systeme sind in Tabelle 3.7 gegenübergestellt. In dieser Tabelle bezeichnet der Rohbild- $\varnothing$  den Durchmesser der kreisförmigen, auf dem CMOS-Sensor der Hochgeschwindigkeitskamera nebeneinander erzeugten Einzelbilder. Die extrahierten Bilder sind die eingeschriebenen Quadrate dieser Bilder, die für die weitere Verarbeitung genutzt werden.

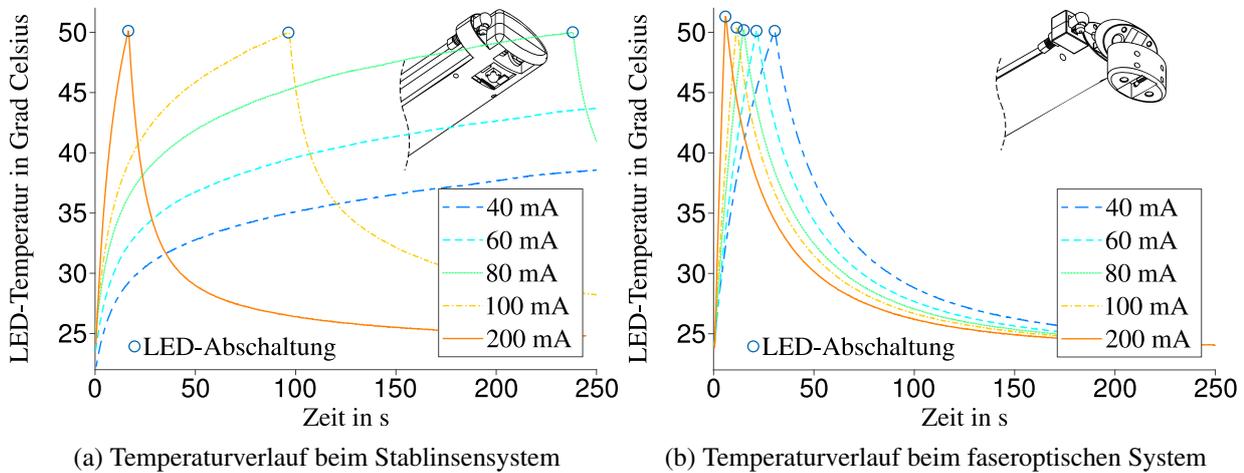
**Tabelle 3.7:** Optische, geometrische und gravimetrische Eigenschaften der aufgebauten Stereolaryngoskope; modif. nach [Fas+21a]. Die Schaftabmessungen umfassen die laterale Halterung des Tropfenapplikatormoduls.

Parameter	Stablinsensystem	faseroptisches System
Stereobasis $b$	6,7 mm	10,0 mm
monoskopischer, objektseitiger Feldwinkel $\theta$	$\approx 70^\circ$	$\approx 80^\circ$
Rohbild- $\varnothing$	770 px	220 px
Größe der extrahierten Bilder	(544 × 544) px	(156 × 156) px
Blickrichtung $\psi$ (relativ zur Schaftlängsachse)	90° (fest)	0° bis 90° (variabel)
Schafthöhe und -breite	(12 × 29) mm	(12 × 27,5) mm
Gesamtmasse mit Kamera		$\approx 1,2$ kg

### 3.7 Experimentelle Untersuchung der Temperaturentwicklung

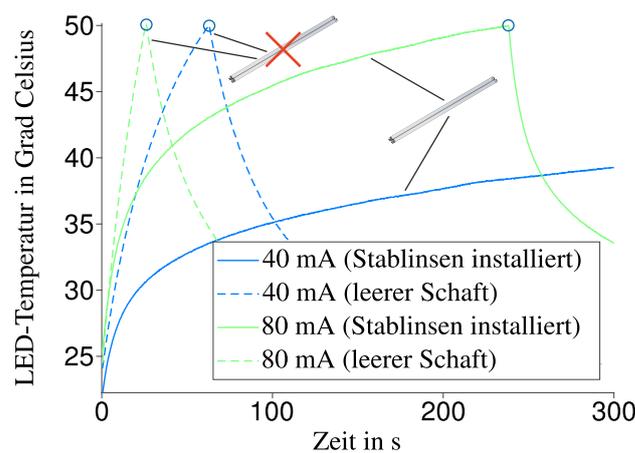
Zur Abschätzung der möglichen Betriebszeiten der Lichtquelle bei verschiedenen Helligkeitsstufen wird der Zeitverlauf der mithilfe des in Abschnitt 3.5.2 beschriebenen Aufbaus gemessenen LED-Temperatur  $\vartheta_{LED}$  bei Versorgungsstromstärken von 40 bis 200 mA für jedes der beiden

Laryngoskopsysteme aufgezeichnet. Zum Schutz der LED wird die Stromquelle bei Überschreitung eines Messwertes von  $50^{\circ}\text{C}$  deaktiviert. Die Ergebnisse dieser Untersuchung können Bild 3.19 entnommen werden.



**Bild 3.19:** Temperaturverlauf an der Hochleistungs-LED bei verschiedenen Stromstärken für das Stablinsensystem (a) und das faseroptische System (b).

Der Vergleich der in den Bildern 3.19 (a) und (b) dargestellten Verlaufsdiagramme zeigt, dass der Wert von  $50^{\circ}\text{C}$  beim faseroptischen System bei gleicher Stromstärke deutlich früher erreicht wird. Diese Beobachtung ist mit einem Unterschied in der Wärmeableitung zu erklären. Im Fall des starren Systems befindet sich die Rückseite der LED in direktem Kontakt mit den metallischen Hülsen der Stablinsensysteme. Beim faserbasierten System ist die LED im distalen Endstück angebracht und berührt keine anderen Komponenten. Werden die Stablinsenoptiken aus dem starren Laryngoskop entfernt, so zeigt sich, wie in Bild 3.20 dargestellt, ebenfalls eine deutliche Verkürzung der Zeitspanne bis zum Erreichen der Grenztemperatur.



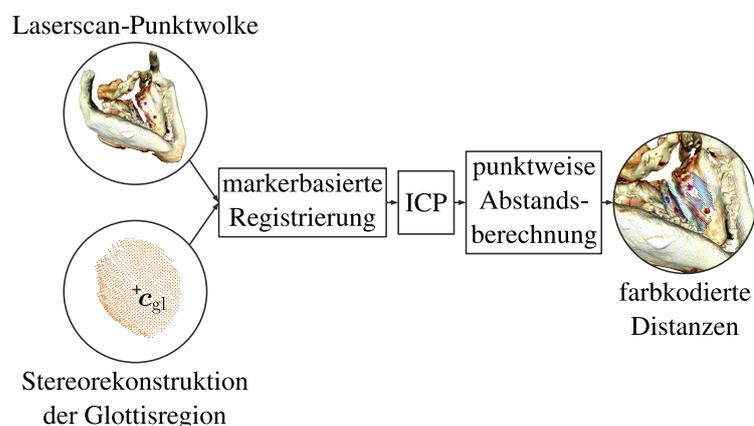
**Bild 3.20:** Effekt der Wärmeableitung durch die Stablinsenoptiken. Kreise kennzeichnen LED-Abschaltung.

Bei medizinischen elektrischen Geräten gelten i. Allg. gemäß Basisnorm DIN EN 60601-1 (VDE 0750-1): 2022-11 („Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen

Leistungsmerkmale“) Grenzwerte für die Oberflächentemperatur von Anwendungsteilen, die dem Patienten/der Patientin keine Wärme zuführen sollen [DIN22]. Für das *Lichtaustrittsteil* von Endoskopen (den „das Lichtaustrittsfenster umgebende[n] Teil eines mit Energie versorgten Endoskops“ [DIN16]) ist in DIN EN 60601-2-18 (VDE 0750-2-18): 2016-10 („Besondere Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale von endoskopischen Geräten“) jedoch *kein* Maximalwert vorgegeben. Begründet wird dies u. a. damit, dass „die klinischen Anforderungen an Endoskope die Übertragung einer hohen Lichtintensität innerhalb kleiner Abmessungen“ erfordern und „das Lichtaustrittsteil normalerweise nicht das Gewebe [berühre]“ [DIN16]. Sollte das Lichtaustrittsteil eines Endoskops jedoch eine Temperatur von 41 °C überschreiten, so muss die Bedienungsanleitung „geeignete Warnhinweise und Hinweise über Maßnahmen erhalten, die ergriffen werden sollten, um ein unvertretbares Risiko für den/die Patienten/Patientin zu vermeiden“ [DIN16].

### 3.8 Quantitative Evaluation der 3D-Rekonstruktionsqualität

Im nächsten Schritt erfolgt eine experimentelle Untersuchung der räumlichen Rekonstruktionsqualität der aufgebauten Laryngoskope. Dazu wird zunächst ein Phantom der menschlichen Kehlkopfstrukturen aufgebaut und mit einem 3D-Laserscanner hochaufgelöst erfasst. Die erhaltene Referenzpunktswolke wird, wie in Bild 3.21 dargestellt, mit den durch stereolaryngoskopische Triangulation erhaltenen Punktwolken verglichen.



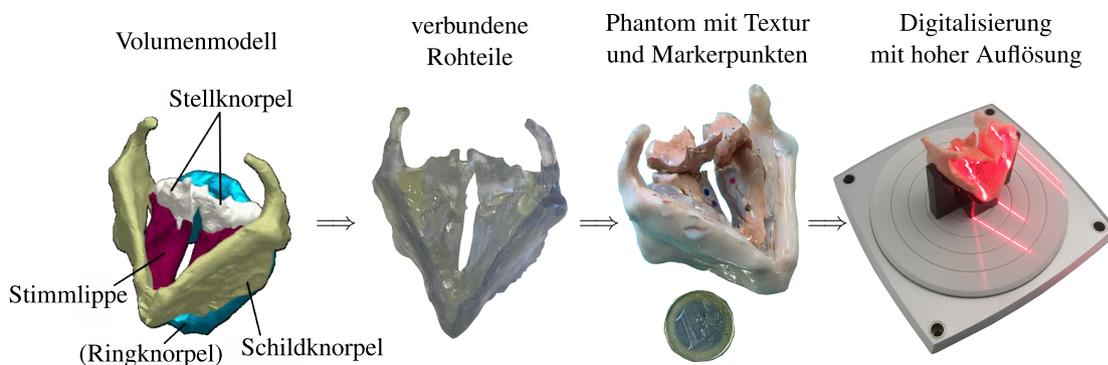
**Bild 3.21:** Ablauf der Untersuchungen zur Quantifikation der Rekonstruktionsqualität der aufgebauten Stereolaryngoskope; modif. nach [Fas+21a]. ICP: *Iterative Closest Point*-Verfahren.

Nach Durchführung einer zweistufigen Registrierung (markerbasierte Grob-Registrierung mithilfe von im Vorfeld auf dem Phantom angebrachten, verschiedenfarbigen Kreismarkierungen und nachfolgende Fein-Registrierung mit dem *Iterative Closest Point*-Verfahren) erfolgt für jeden Punkt der stereoskopisch erhaltenen Punktwolke eine Abstandsberechnung zum nächsten Nachbarn aus der Referenzpunktswolke. Geringe Abstände zwischen den Punkten der registrierten Punktwolken

weisen auf eine gute Qualität der Stereorekonstruktion des Larynxphantoms hin. Um den Einfluss des Abstands zur im Bildzentrum angeordneten Glottis auf die Rekonstruktionsqualität zu evaluieren, wird diese Abstandsberechnung für mehrere, sphärisch begrenzte und um die freie Glottisfläche zentrierte Untermengen der stereoskopisch triangulierten Punktwolken mit steigendem Durchmesser durchgeführt.

### 3.8.1 Aufbau und Laserscan eines Larynxphantoms

Auf Grundlage der von SELBIE *et al.* [SGL02] durchgeführten, MRT-basierten Untersuchungen der humanen Larynxmorphologie erstellten HUNTER und THOMSON Volumenmodelle dieser Region [HT15]. Zur Bereitstellung eines realitätsnahen Prüfkörpers für die Quantifizierung der stereoskopischen Rekonstruktionsqualität der aufgebauten Systeme werden diese anatomischen Volumenmodelle additiv aus dem transparenten Material *MED610* gefertigt. Die einzelnen Elemente werden mithilfe der Vorgaben aus [HT15] zusammengefügt und mit einer angefärbten Silikonschicht (*Ecoflex™* 00-30 mit *Silc Pig™*-Farbpigmenten, Smooth-On, Inc., Macungie, USA) überzogen, um die Textur der humanen Kehlkopfschleimhaut nachzubilden. Zusätzlich erfolgt die manuelle Modellage einer Gefäßzeichnung. Im Anschluss werden zur Vorbereitung der markerbasierten Registrierung von Referenz- und Laryngoskop-Punktwolken (s. Bild 3.21) im Bereich der Glottisebene vier verschiedenfarbige, kreisförmige Markierungen mit einem Durchmesser von ca. 2 mm aufgebracht. Zur Digitalisierung der dreidimensionalen Geometrie und der Oberflächentextur des fertiggestellten Phantoms dient ein Laserscanner *Desktop 3D Scanner 2020i* (NextEngine, Inc., Santa Monica, USA) mit der zugehörigen Rekonstruktionsanwendung *ScanStudio PRO 2.0.2* (ShapeTools LLC und NextEngine, Inc., Santa Monica, USA). Unter Nutzung der mitgelieferten Anwendung werden mehrere Einzelscans zu einer geschlossenen Referenzpunktwolke fusioniert. Die Scans erfolgen in der Einstellung „MACRO“ bei einer Punktauflösung von ca.  $60 \text{ mm}^{-2}$ . Der Scanner bietet laut Datenblatt eine Dimensionsgenauigkeit von  $\pm 0,13 \text{ mm}$ . Der beschriebene Ablauf ist in Bild 3.22 veranschaulicht.



**Bild 3.22:** Schritte zur Erzeugung eines hochauflösenden Laserscans eines auf Grundlage von MRT-Daten aufgebauten Phantoms der humanen Larynxstrukturen; enthält Bildmaterial aus [HT15].

### 3.8.2 Vergleich mit laryngoskopisch gewonnenen Punktwolken

Im Anschluss wird die Referenzpunktwolke mit räumlichen Rekonstruktionen des Phantoms verglichen, die mit den beiden aufgebauten Stereolaryngoskopsystemen erzeugt wurden. Die zur Stereorekonstruktion des Phantoms erforderliche Kalibrierung der Laryngoskope (s. Abschnitt 3.3.2) erfolgt auf Grundlage einer Bildsequenz eines langsam im Blickfeld der Optiken bewegten, asymmetrischen Punktmusters mit einem Punktdurchmesser von 1,5 mm und einem Abstand der Punktzentren von 2,0 mm. Die Ergebnisse der Kalibrierung der beiden Systeme sind in Anhang E zu finden. Bei der anschließenden Aufnahme stereoskopischer Abbildungen des Phantoms wird die integrierte LED zur Beleuchtung verwendet und der gemäß Abschnitt 3.4 erwartete, mittlere Abstand zur Glottisebene eingehalten (Stablinsensystem: 66 mm, faseroptisches System: 51 mm).

Im nächsten Schritt werden aus diesen stereoskopischen Aufnahmen unter Nutzung der in Abschnitt 3.3 beschriebenen Methoden maßstäbliche Punktwolken berechnet. Zur Vorbereitung der markerbasierten Registrierung erfolgt im Anschluss die manuelle Lokalisierung der geometrischen Schwerpunkte der vier kreisförmigen Markierungen sowohl in der Referenz- als auch in den zwei Vergleichspunktwolken mithilfe der zur Punktwolken-Manipulation und -Analyse entwickelten Anwendung *MeshLab 64bit\_fp v2020.12* (Visual Computing Lab, ISTI-CNR, Pisa, Italien). In den stereoskopisch erhaltenen Punktwolken werden zusätzlich die Koordinaten des Ortsvektors  $\mathbf{c}_{gl}$  des geometrischen Zentrums der freien Glottisfläche zwischen den Stimmlippen abgeschätzt.<sup>14</sup> Nachfolgend werden sechs sphärisch begrenzte Teil-Punktmengen  $S_1$  bis  $S_6$  mit Zentrum  $\mathbf{c}_{gl}$  und Durchmessern von 100, 120, 140, 160, 180 und 200 % der Stimmlippenlänge des Phantoms von 16 mm aus der stereoskopisch rekonstruierten Punktwolke extrahiert. Auf Grundlage der bekannten Koordinaten der jeweils zueinander korrespondierenden Markerpunkte erfolgt nun mithilfe eines von HORN vorgeschlagenen, auf dem Prinzip der Singulärwertzerlegung (SWZ) beruhenden Algorithmus [Hor87] zunächst eine markerbasierte Registrierung der beiden Punktwolken. Diese initiale Ausrichtung wird durch Anwendung des *Iterative Closest Point*-Verfahrens (ICP) [BM92; AHB87] optimiert. Der beschriebene Ablauf wird für jede der sechs Teil-Punktwolken  $S_1$  bis  $S_6$  durchgeführt. Die markerbasierte Initialisierung der Registrierung verringert das bekannte Risiko des ICP-Verfahrens, lediglich ein *lokales* Minimum des mittleren Punktwolkenabstands zu erreichen [Hol+15].

Abschließend werden die euklidischen Distanzen der Punkte der registrierten Teil-Punktwolke zu den jeweils nächsten Nachbarn aus der hochaufgelösten Referenzpunktwolke mithilfe der von BENTLEY [Ben75] eingeführten  $k$ -d-Baum-Struktur berechnet und statistisch ausgewertet. Eine Farbkodierung der Einzelpunkte der stereoskopisch erhaltenen Punktwolken gemäß dieses Distanzwertes ermöglicht die intuitive Erfassung der lokalen Abweichung von der registrierten Referenzpunktwolke. Zusätzlich werden die euklidischen Distanzen zu den nächsten Nachbarpunkten *innerhalb* der erhaltenen Punktwolken-Untermengen  $S_6$  für jedes Laryngoskopsystem

<sup>14</sup>Das geometrische Zentrum der freien Glottisfläche wird hier als Mittelpunkt der Verbindungslinie zweier Punkte definiert, die in dorsoventraler Richtung mittig auf den beiden Stimmlippenkanten liegen.

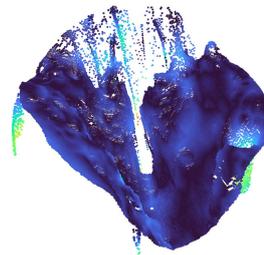
gemessen, um die Punktdichte der stereoskopischen Rekonstruktionen der periglottalen Zone des Larynxphantoms zu untersuchen. Registrierung und Analyse der Punktwolken erfolgen mithilfe der in der quelloffenen *Point Cloud Library* (PCL, Version 1.11.1-dev) [RC11] bereitgestellten Implementierungen der beschriebenen Methoden.<sup>15</sup>

### 3.8.3 Ergebnisse

In Bild 3.23 sind die mit Stablinsen- und Bildleitersystem erzeugten Stereobilder des Larynxphantoms sowie die daraus berechneten, farbkodierten Punktwolken  $S_6$  dargestellt.



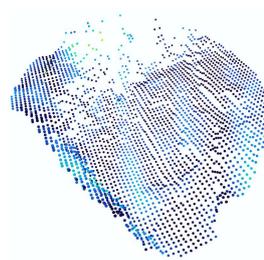
(a) Stereobild aus Stablinsensystem



(b) daraus rekonstruierte Punktwolke  $S_6$



(c) Stereobild aus faseroptischem System



(d) daraus rekonstruierte Punktwolke  $S_6$

**Bild 3.23:** Beispielaufnahmen und abgeleitete 3D-Punktmengen  $S_6$  für das Stablinsen- (oben) und das Bildleitersystem (unten) am Beispiel eines Larynxphantoms. Farbkodierung zeigt Distanz der Einzelpunkte zum nächsten Nachbarpunkt der registrierten Referenzpunktwolke (dunkelblau: kleinste Distanz, hellrot: größte Distanz).

Der Vergleich der Bilder 3.23 (b) und (d) macht die geringere Dichte der faseroptisch gewonnenen Punktwolke relativ zum Ergebnis des stablinsenbasierten Systems deutlich. Die Punktwolken sind online abrufbar [Fas+21b]. In Tabelle 3.8 sind die quantitativen Ergebnisse der Kongruenzprüfung der registrierten Punktwolken zusammengefasst. Die Tabelle enthält die Mittel-, Minimal- und Maximalwerte sowie die empirischen Standardabweichungen der Abstände der Punkte aus den Teilmengen  $S_1$  bis  $S_6$  der durch Stereorekonstruktion erzeugten Punktwolke zu den jeweils nächsten Nachbarn der Referenzpunktwolke für beide Stereolaryngoskope.

<sup>15</sup>Der zur quantitativen Evaluation der Stereorekonstruktionsqualität entwickelte Quellcode ist unter [https://github.com/JFast/MIT-LAR\\_IEEE\\_Access](https://github.com/JFast/MIT-LAR_IEEE_Access) abrufbar (besucht am 02.10.2022); Implementierung in C++.

**Tabelle 3.8:** Ergebnisse der quantitativen Untersuchung der Rekonstruktionsqualität; modif. nach [Fas+21a].  
 $n_{\text{total}}$ : Gesamtpunktzahl jeder Teilmenge, ICD (*Intra-Cloud Distance*): Punktdistanz innerhalb von  $S_6$ ,  $s$ : empirische Standardabweichung.

<b>Stablinsensystem</b>				
Teilmenge	mittlerer Abstand $\pm s$	Minimum	Maximum	$n_{\text{total}}$
$S_1$	$(0,31 \pm 0,25)$ mm	0,01 mm	4,82 mm	$1,3 \times 10^4$
$S_2$	$(0,32 \pm 0,32)$ mm	0,00 mm	6,33 mm	$1,8 \times 10^4$
$S_3$	$(0,37 \pm 0,44)$ mm <sup>a</sup>	0,00 mm	7,37 mm	$2,4 \times 10^4$
$S_4$	$(0,43 \pm 0,55)$ mm <sup>a</sup>	0,00 mm	8,51 mm	$3,2 \times 10^4$
$S_5$	$(0,50 \pm 0,68)$ mm <sup>a</sup>	0,00 mm	9,56 mm	$4,1 \times 10^4$
$S_6$	$(0,60 \pm 0,85)$ mm <sup>a</sup>	0,00 mm	11,26 mm	$5,3 \times 10^4$
ICD	$(0,12 \pm 0,05)$ mm	0,08 mm	1,66 mm	$5,3 \times 10^4$
<b>Bildleitersystem</b>				
Teilmenge	mittlerer Abstand $\pm s$	Minimum	Maximum	$n_{\text{total}}$
$S_1$	$(0,38 \pm 0,32)$ mm	0,02 mm	1,40 mm	$7,2 \times 10^2$
$S_2$	$(0,41 \pm 0,33)$ mm	0,02 mm	2,04 mm	$9,9 \times 10^2$
$S_3$	$(0,44 \pm 0,35)$ mm	0,01 mm	2,96 mm	$1,3 \times 10^3$
$S_4$	$(0,51 \pm 0,43)$ mm	0,01 mm	6,75 mm	$1,6 \times 10^3$
$S_5$	$(0,57 \pm 0,50)$ mm	0,01 mm	6,84 mm	$2,1 \times 10^3$
$S_6$	$(0,62 \pm 0,53)$ mm	0,01 mm	6,75 mm	$2,6 \times 10^3$
ICD	$(0,48 \pm 0,13)$ mm	0,40 mm	4,13 mm	$2,6 \times 10^3$

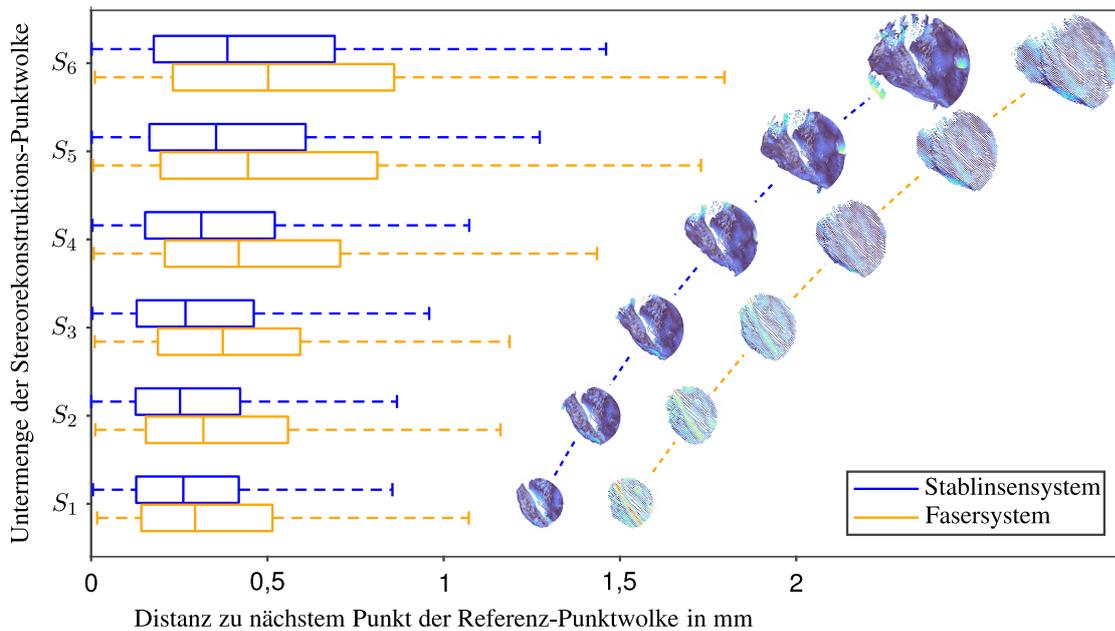
<sup>a</sup>Physische Abstände sind auf  $\mathbb{R}_{\geq 0}$  beschränkt.

Die Ergebnisse der Kongruenzuntersuchung sind in Bild 3.24 zusätzlich in Form eines Boxplots dargestellt<sup>16</sup>. Mit steigendem Durchmesser der ausgewerteten Zone steigt der Median der euklidischen Distanzen zum nächsten Nachbarpunkt aus der Referenzpunktwolke für das Stablinsensystem von 0,26 mm für Zone  $S_1$  auf 0,39 mm für  $S_6$  an; im Fall des bildleiterbasierten Systems wird ein Anstieg von 0,29 mm auf 0,50 mm gemessen. Bezüglich der Punktdichten der Stereorekonstruktionen fällt ein deutlicher Unterschied auf. Mit dem Stablinsensystem wird innerhalb von  $S_6$  ein mittlerer Punktabstand von  $(0,12 \pm 0,05)$  mm gemessen; faseroptisch wird ein Wert von  $(0,48 \pm 0,13)$  mm erzielt. Verglichen mit dem bildleiterbasierten, flexiblen Stereolaryngoskop wird dieselbe periglottale Zone mit dem Stablinsensystem durch eine etwa zwanzigfach höhere Zahl von Raumpunkten repräsentiert.

### 3.9 Diskussion und Fazit

Die beiden aufgebauten Laryngoskopsysteme zeichnen sich durch spezifische Vor- und Nachteile aus: Das starre, stablinsenbasierte System ermöglicht eine hohe Bildauflösung und daher eine hohe

<sup>16</sup>Die untere/obere Antenne der Boxplots in dieser Arbeit erstreckt sich bis zum kleinsten/größten Einzelmesswert, der weniger als das 1,5-Fache des Interquartilsabstands vom unteren/oberen Quartil entfernt ist.



**Bild 3.24:** Ergebnis der Evaluation der Stereorekonstruktionsqualität der aufgebauten Laryngoskopsysteme; modif. nach [Fas+21a]. Ausreißer (Werte außerhalb der Antennen,  $\leq 6,4\%$  der jeweiligen Stichprobengröße) zur besseren Lesbarkeit nicht dargestellt. Berechnete Punktwolken mit farbko-diertem Abstand zu nächstem Nachbarn aus Referenzpunktwolke rechts dargestellt.

Punktdichte der stereoskopischen Rekonstruktion des Zielgebietes (s. Bild 3.23). Die geringere Auflösung des faseroptischen Systems kann durch eine um fast 50 % höhere Stereobasis gemäß Gleichung 3.15 teilweise kompensiert werden, sodass sich im Vergleich zum Stablinsenssystem eine relativ hohe Rekonstruktionsqualität ergibt. Der mittlere Abstand zur Referenzpunktwolke beträgt für die Punktmenge  $S_6$  mit dem faseroptischen System ( $0,6 \pm 0,5$ ) mm; der mit dem stablinsenbasierten System erhaltene Wert beträgt ( $0,6 \pm 0,9$ ) mm (s. Tabelle 3.8).

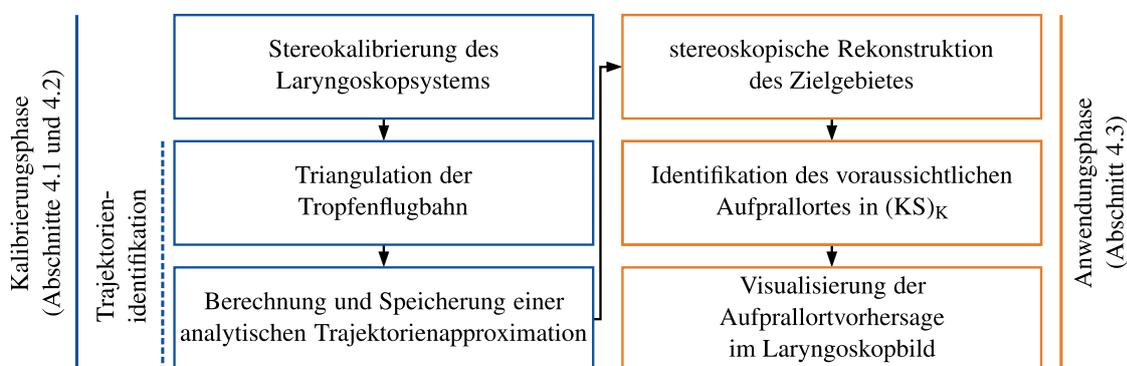
Die deutlich geringere Punktdichte der faseroptisch erhaltenen Punktwolke mit einem mittleren Punktabstand von ( $0,5 \pm 0,1$ ) mm gegenüber einem Wert von ( $0,1 \pm 0,1$ ) mm für das Stablinsenssystem ist eine direkte Folge der geringeren Auflösung und kann nicht ohne Weiteres erhöht werden. Das faseroptische System bietet durch Verwendung flexibler Bildleiter jedoch den großen Vorteil einer abwinkelbaren Endoskopspitze. Bei Vergrößerung der analysierten, periglottalen Zone steigen Median und Streuung der Abstände zum nächsten Nachbarn aus der Referenzpunktwolke an (s. Bild 3.24). Dies kann mit einer in radialer Richtung abnehmenden Bildqualität erklärt werden, die vermutlich durch die manuelle Ausrichtung der optischen Komponenten und die zum Rand hin zunehmend achsferne Bildübertragung mit der Relaisoptik verursacht wird. Insgesamt sind die Ergebnisse dieser Erprobung in Anbetracht einer vollständig händisch durchgeführten Justierung als sehr zufriedenstellend zu bewerten. Bei einer standardisierten, industriellen Serienfertigung ist eine Steigerung der stereoskopischen Bildqualität zu erwarten.

Hier sei angemerkt, dass die Stereorekonstruktion der laryngealen Zieloberfläche im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein Hilfsmittel für die übergeordnete Aufgabenstellung einer Vorhersage des Auftreffortes eines zur LAR-Stimulation abgegebenen Tröpfchens darstellt. Im nächsten Schritt werden Algorithmen zur computergestützten Berechnung dieser Vorhersage entwickelt und anhand stereoskopischer Bilddaten erprobt, die mit den im vorliegenden Kapitel vorgestellten Laryngoskopsystemen erzeugt wurden. Dies stellt den Schwerpunkt des nachfolgenden Kapitels dar.

Die noch durch eine unzureichende Wärmeableitung limitierte Betriebsdauer des bildleiterbasierten Systems (s. Bild 3.19) wird in weiteren Iterationen durch Verwendung eines metallischen Schaftmaterials mit höherer spezifischer Wärmekapazität und -leitfähigkeit und/oder durch Ergänzung einer dedizierten Vorrichtung zur Wärmeableitung erhöht werden können. Da die Temperaturerhöhung der Stablinsenoptiken durch Wärmedehnung negative optische Effekte nach sich ziehen kann, sollte auch bei diesem System ein alternatives Verfahren zur Ableitung der an der LED erzeugten thermischen Energie gefunden werden. Nach einer Untersuchung von BRÜGGEMANN *et al.* eignen sich dazu insbesondere *Wärmerohre*, da diese einen besonders geringen Wärmewiderstand aufweisen [Brü+12]. Zur Anwendung der aufgebauten Systeme *in vivo* ist noch eine Verkapselung der stromführenden und optischen Teile notwendig, die z. B. im Rahmen des Zulassungsverfahrens gemäß der geltenden gesetzlichen Bestimmungen für Medizinprodukte entwickelt werden kann. Aufgrund der dynamischen Entwicklung im Bereich der CCD-Sensoren scheint es wahrscheinlich, dass in naher Zukunft geeignete Bildsensoren für einen Chip-on-Tip-Aufbau gemäß Bild 3.11 (c) verfügbar sein werden. Dies kann in zukünftigen Iterationen stereoskopischer MIT-LAR-Laryngoskope zu einer weiteren Reduktion der Schaftdimensionen beitragen.

## 4 Stereoskopische Stimulationsortvorhersage

Wie bereits erläutert, ist zur sicheren und reproduzierbaren Auslösung des LAR durch Tropfenbeschuss eine Funktion zur Anzeige des voraussichtlichen Aufprallortes im laryngoskopischen Bild notwendig. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelte, mehrstufige Methode zur Zielpunktvorhersage, die zusammen mit dem in Kapitel 2 charakterisierten Tropfenschussmodul und den in Kapitel 3 vorgestellten Stereolaryngoskopen angewendet werden kann, lässt sich in eine Kalibrierungs- und eine Anwendungsphase unterteilen und ist in Bild 4.1 schematisch dargestellt.<sup>17</sup>



**Bild 4.1:** Schematische Übersicht der vorgeschlagenen Methode zur Vorhersage des Aufprallortes des LAR-Stimulationströpfchens während der klinischen Anwendung; modif. nach [Fas+21a].

In Abschnitt 4.1 wird zunächst ein geeignetes Modell zur Darstellung der räumlichen Tropfenflugbahn im Kamerakoordinatensystem  $(KS)_K$  des Laryngoskopsystems hergeleitet. Das Vorgehen zur analytischen Approximation einer stereoskopisch triangulierten Menge von Stützstellen entlang dieser Flugbahn wird in Abschnitt 4.2 erläutert. Die in der Kalibrierungsphase gewonnenen Informationen über die Tropfen trajektorie werden zur Vorhersage des Aufprallortes des abgeschossenen Tröpfchens während der klinischen Anwendung des Systems genutzt. Die Berechnungsschritte zur Identifikation des voraussichtlichen Aufprallortes sind Schwerpunkt von Abschnitt 4.3. In Abschnitt 4.4 werden die vorgestellten Methoden zur Approximation der Trajektorie des LAR-Stimulationströpfchens sowie zur Aufprallortvorhersage experimentell überprüft und eine initiale Erprobung des Gesamtsystems mit zwei erfahrenen Fachärzten durchgeführt. Eine Diskussion der Ergebnisse und ein Zwischenfazit in Abschnitt 4.5 schließt das vorliegende Kapitel ab. Die Abschnitte 4.1 bis 4.4.3 sowie 4.5 dieses Kapitels sind weitgehend dem eigenen Fachartikel [Fas+21a] entnommen.

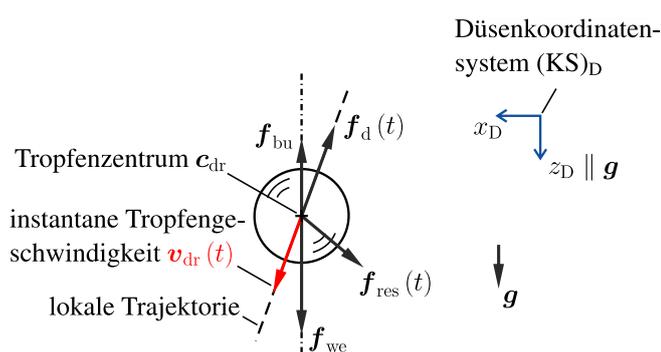
<sup>17</sup>Der zur Durchführung der skizzierten Schritte entwickelte Quellcode ist unter [https://github.com/JFast/MIT-LAR\\_IEEE\\_Access](https://github.com/JFast/MIT-LAR_IEEE_Access) abrufbar (besucht am 02.10.2022); Implementierung in C++.

## 4.1 Modellierung der Flugbahn eines sphärischen Tropfens

Der erste Schritt zur Ableitung eines physikalisch motivierten Modells der Tropfentrajektorie besteht in der Analyse der äußeren Kräfte, die auf das mit der Startgeschwindigkeit  $v_0 \neq 0$  unter dem Abschusswinkel  $\alpha_0 \neq 0$  relativ zur Richtung der Erdbeschleunigung  $\mathbf{g}$  abgeschossene Tröpfchen mit Masse  $m_{\text{dr}}$  wirken. Dies stellt eine Erweiterung der in Abschnitt 2.8 für eine streng vertikale Tropfenflugbahn durchgeführten Betrachtung dar.

### 4.1.1 Kräftebilanz am LAR-Stimulationstropfen

Eine Vernachlässigung aller Kräfte würde zu einem *linearen* Flugbahnmodell  $T_1$  führen, das einer Verlängerung des Startvektors  $v_0$  entspräche. Dieses stark vereinfachte Modell ist für den allgemeinen Fall mit  $(\alpha_0, v_0) \neq (0, 0)$  in keiner Weise physikalisch gerechtfertigt. Daher wird nun der Einfluss der Gewichtskraft  $\mathbf{f}_{\text{we}}$ , der Auftriebskraft  $\mathbf{f}_{\text{bu}}$  sowie der Strömungswiderstandskraft  $\mathbf{f}_{\text{d}}$  betrachtet. In Bild 4.2 sind die genannten Kräfte sowie die Orientierung des Düsenkoordinatensystems  $(\text{KS})_{\text{D}}$  mit  $z_{\text{D}} \parallel \mathbf{g}$  in einem Freikörperbild des LAR-Stimulationströpfchens mit instantaner Geschwindigkeit  $\mathbf{v}_{\text{dr}}(t)$  und dem durch den Ortsvektor  $\mathbf{c}_{\text{dr}}$  definierten Schwerpunkt skizziert. Während der *In-vivo*-Durchführung des MIT-LAR-Verfahrens könnte eine durch die im Larynx physiologisch auftretende Atemströmung verursachte, dynamische Kraft  $\mathbf{f}_{\text{res}}$  auftreten, die einer Berechnung kaum zugänglich ist. Im Folgenden wird diese Kraft als vernachlässigbar betrachtet ( $\mathbf{f}_{\text{res}} \approx 0$ ), da vorausgesetzt wird, dass ein Tropfenschuss nur zu Zeitpunkten minimaler Luftströmung erfolgt. Dies kann beispielsweise durch Überwachung der Atemaktivität mit einem abdominellen Dehnungsmessgurt gewährleistet werden; s. dazu das im Rahmen der vorliegenden Arbeit erteilte, europäische Patent EP 3 536 226 [Fas+19d].



**Bild 4.2:** Freikörperbild eines abgeschossenen LAR-Stimulationstropfens und Orientierung des Düsenkoordinatensystems  $(\text{KS})_{\text{D}}$ ; modif. nach [Fas+21a]. Kraftvektoren nicht maßstabsgetreu.

Die Vektoren  $\mathbf{f}_{\text{we}}$ ,  $\mathbf{f}_{\text{bu}}$  und  $\mathbf{f}_{\text{d}}$  der auf das Tröpfchen wirkenden Kräfte sind zu jeder Zeit koplanar. Die von diesen Kräften geformte Tropfenflugbahn ist somit eine *ebene* Kurve. Aus diesem Grund ist hier eine zweidimensionale Betrachtung der in unbekannter Weise im dreidimensionalen Raum

liegenden Tropfentrajektorie ausreichend. Werden die durch die Umgebungsluft verursachte Auftriebskraft  $\mathbf{f}_{\text{bu}}$  ( $f_{\text{bu}} \ll f_{\text{we}}$ ) sowie die Strömungswiderstandskraft  $\mathbf{f}_{\text{d}}$  zunächst vernachlässigt, so entsteht der aus der Grundlagenmechanik bekannte Fall der Wurfparabel. Auf den Tropfen wirkt dann ein konstanter, vertikaler Beschleunigungsvektor:

$$\dot{\mathbf{v}}_{\text{D,dr}} = \begin{pmatrix} 0 \\ g \end{pmatrix}. \quad (4.1)$$

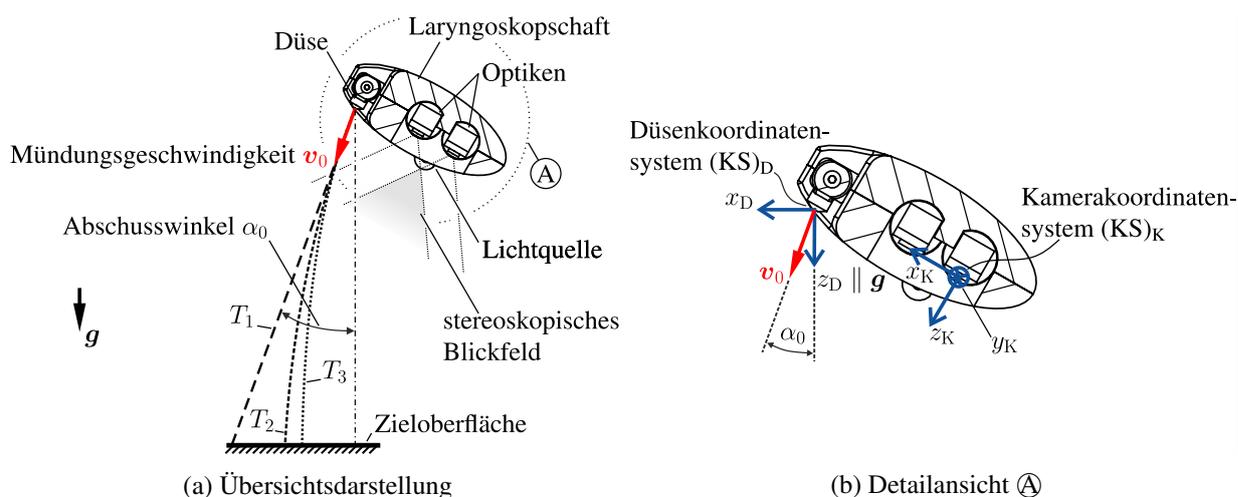
Die Bewegung des Tröpfchens wird unter Annahme dieses *parabolischen* Flugbahnmodells  $T_2$  durch folgende Bahngleichung in  $(\text{KS})_{\text{D}}$  analytisch geschlossen abgebildet:

$$z_{\text{D,dr}}(x_{\text{D,dr}}) = \frac{g}{2v_0^2 \cos^2(\alpha_0)} x_{\text{D,dr}}^2 + \frac{1}{\tan(\alpha_0)} x_{\text{D,dr}}. \quad (4.2)$$

Wird nun die Strömungswiderstandskraft  $\mathbf{f}_{\text{d}}(t) = -\frac{1}{2} a_{\text{dr}} c_{\text{d}} \rho_{\text{air}} v_{\text{dr}}^2(t) \mathbf{e}_v$  (s. Tabelle 2.2) in der Bilanz der äußeren Kräfte zugelassen, so kann keine geschlossene Bahngleichung mehr abgeleitet werden: In die Berechnung beider Komponenten der Strömungswiderstandskraft gehen jeweils beide Komponenten der Tropfengeschwindigkeit  $\mathbf{v}_{\text{dr}}(t) = (\dot{x}_{\text{D,dr}}(t), \dot{z}_{\text{D,dr}}(t))^{\text{T}}$  zum betrachteten Zeitpunkt ein. Eine numerische Näherungslösung des resultierenden Systems von Differentialgleichungen (DGL) ist jedoch möglich, um diskrete Punkte auf diesem ballistischen Flugbahnmodell  $T_3$  zu identifizieren. Die Auftriebskraft  $\mathbf{f}_{\text{bu}}$  wird mit der korrigierten Erdbeschleunigung  $g_{\text{corr}} = g(1 - \rho_{\text{air}}/\rho_{\text{dr}}) = \text{const.}$  berücksichtigt. Durch Anwendung des zweiten NEWTONschen Gesetzes auf die in Bild 4.2 dargestellte Situation ergibt sich unter Verwendung der Berechnungsvorschriften aus Tabelle 2.2 folgendes DGL-System zweiter Ordnung:

$$\dot{\mathbf{y}}(t) = \begin{pmatrix} \dot{x}_{\text{D,dr}}(t) \\ \dot{z}_{\text{D,dr}}(t) \\ \ddot{x}_{\text{D,dr}}(t) \\ \ddot{z}_{\text{D,dr}}(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \dot{x}_{\text{D,dr}}(t) \\ \dot{z}_{\text{D,dr}}(t) \\ -\frac{1}{2m_{\text{dr}}} \rho_{\text{air}} c_{\text{d}}(\text{Re}) a_{\text{dr}} \sqrt{\dot{x}_{\text{D,dr}}^2(t) + \dot{z}_{\text{D,dr}}^2(t)} \dot{x}_{\text{D,dr}}(t) \\ g_{\text{corr}} - \frac{1}{2m_{\text{dr}}} \rho_{\text{air}} c_{\text{d}}(\text{Re}) a_{\text{dr}} \sqrt{\dot{x}_{\text{D,dr}}^2(t) + \dot{z}_{\text{D,dr}}^2(t)} \dot{z}_{\text{D,dr}}(t) \end{pmatrix}. \quad (4.3)$$

Für die Abhängigkeit  $c_{\text{d}}(\text{Re})$  des Widerstandsbeiwertes von der REYNOLDS-Zahl gilt weiterhin die in Gleichung (2.6) dargestellte Näherung. Die numerische Integration des DGL-Systems (4.3) ergibt eine Approximation des Lösungsvektors  $\mathbf{y}(t)$ , dessen erste zwei Komponenten der Position  $(x_{\text{D,dr}}(t), z_{\text{D,dr}}(t))^{\text{T}}$  des Tröpfchens zum jeweils betrachteten Zeitpunkt entsprechen und somit die Konstruktion der Bahnkurve ermöglichen, die sich unter Schwerkraft-, Auftriebs- und Strömungswiderstandseinfluss ergibt. Die beschriebenen Ansätze  $T_1$  bis  $T_3$  zur Flugbahnmodellierung sind in Bild 4.3 (a) am Beispiel des stablinsenbasierten Stereolaryngoskops veranschaulicht; Bild 4.3 (b) zeigt eine Detailansicht des distalen Endoskopendes mit Düsen- und Kamerakoordinatensystem.



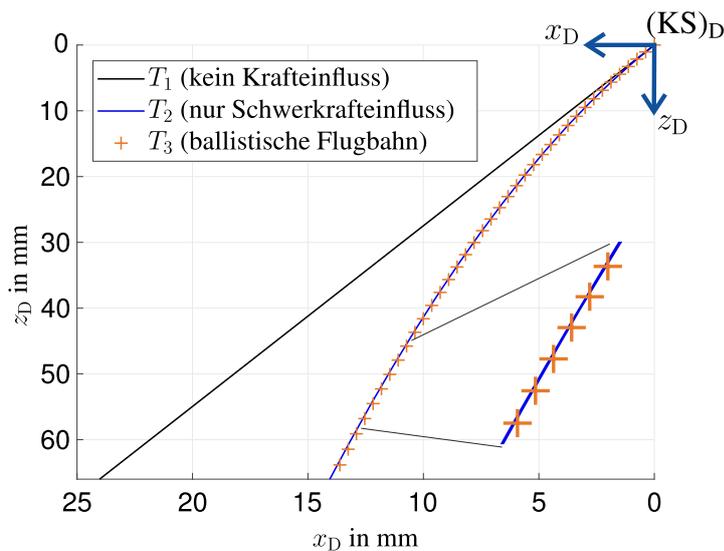
**Bild 4.3:** Linearer ( $T_1$ ), parabolischer ( $T_2$ ) und ballistischer ( $T_3$ ) Ansatz zur Modellierung der Tropfenflugbahn am Beispiel des stabilinsenbasierten Stereolaryngoskops (a) und Detailansicht mit Düsen- und Kamerakoordinatensystem (b); modif. nach [Fas+21a].

#### 4.1.2 Wahl eines geeigneten Trajektorienmodells

Die entwickelten Modelle zur Approximation der Flugbahn des Stimulationströpfchens können nun für beliebige Kombinationen aus Abschusswinkel und -geschwindigkeit sowie Tropfenmasse und -dichte analytisch bzw. numerisch identifiziert und dargestellt werden. Dies ist in Bild 4.4 für  $\alpha_0 = 20^\circ$ ,  $v_0 = 0,55 \text{ m s}^{-1}$ ,  $m_{\text{dr}} = 1,35 \text{ mg}$  und  $\rho_{\text{dr}} = 1,183 \text{ kg m}^{-3}$  erfolgt. Die hier beispielhaft gewählten Werte von Tropfenmasse und -mündungsgeschwindigkeit entsprechen einer für die stabile Tropfenbildung geeigneten Kombination aus Tabelle 2.3. Der Wert der Dichte entspricht dem Messwert für das Tropfenmedium (s. Abschnitt 2.7).

Wie aus Bild 4.4 hervorgeht, führt der lineare Ansatz  $T_1$  für den in der klinischen Anwendung zu erwartenden Fall mit  $\alpha_0 \neq 0$  und  $0 < v_0 \ll \infty$  zu einer deutlichen Abweichung von den Bahnkurven, die sich bei Nutzung der detaillierteren Modelle  $T_2$  und  $T_3$  ergeben. Zwischen parabolischem ( $T_2$ ) und ballistischem ( $T_3$ ) Modell sind jedoch nur marginale Abweichungen feststellbar. Daher wird für die weiteren Schritte das parabolische Trajektorienmodell verwendet, das gegenüber dem ballistischen Ansatz den großen Vorteil bietet, in geschlossener Form darstellbar zu sein und so eine Identifikation und Abspeicherung von Modellparametern für die computergestützte Aufprallortvorhersage zu ermöglichen. Die Nutzung von Wurfparabeln zur vereinfachten Modellierung ballistischer Flugbahnen ist in der Literatur sehr verbreitet [KSH98; RAP09; COF12].

Der Vorteil des parabolischen Ansatzes ist auch in Bild 4.5 zu erkennen, in dem die lineare und quadratische Regression einer Menge simulierter Messpunkte gegenübergestellt sind. Die Messpunkte wurden anhand des ballistischen Flugbahnmodells für dieselbe Situation wie in Bild 4.4 erzeugt und mit einem normalverteilten, mittelwertfreien Positionsmessfehler mit einer Standardabweichung von 0,2 mm beaufschlagt. Während die Wurzel der mittleren Fehlerquadratsumme (*Root-Mean-*



**Bild 4.4:** Trajektorienmodelle mit zunehmender Abbildungsgüte für eine beispielhafte Abschusskonfiguration (Ausschnitt vergrößert dargestellt). Ballistisches Modell  $T_3$  diskret numerisch approximiert.

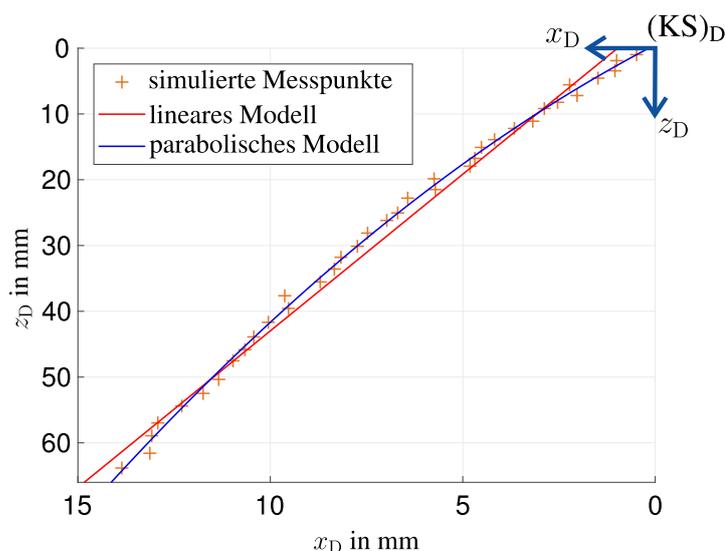
*Square Error*, RMSE) des linearen Ansatzes 2,1 mm beträgt, liegt der Wert bei Verwendung des parabolischen Modells bei lediglich 0,8 mm und ist somit um über 60 % geringer.

## 4.2 Approximation der räumlichen Tropfentrajektorie

In diesem Abschnitt werden zunächst einige Vorarbeiten im Bereich der Trajektorienidentifikation vorgestellt und eine Methode zur Offline-Schätzung der Flugbahnebene des LAR-Stimulationströpfchens in  $(KS)_K$  eingeführt. Im Anschluss wird die mathematische Modellierung der räumlichen Flugbahn selbst in Form einer Parameterdarstellung erläutert. Diese Darstellungsart ermöglicht die kompakte und effektive Speicherung der notwendigen Informationen für die in Bild 4.1 skizzierte Anwendungsphase [Ahn04, S. 1].

### 4.2.1 Stand der Forschung im Bereich der Trajektorienidentifikation

Die Identifikation der Flugbahn eines Fluidvolumens oder Projektils zur Schätzung des Abschuss- oder Auftreffortes ist insbesondere in der forensischen Tatortanalyse [CH11; Com+16] und in der Militärforschung [BFO08] relevant. Zur Schätzung des Auftreffzeitpunktes wäre ein Dynamikmodell notwendig. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist jedoch die Vorhersage des Auftreffortes des LAR-Stimulationströpfchens von Interesse. Der Auftreffzeitpunkt  $t_1$  des Stimulationströpfchens wird, wie in Kapitel 5 beschrieben, erst bei der Auswertung der LAR-Latenz nach erfolgter Aufnahme einer Hochgeschwindigkeitssequenz benötigt. Daher ist die Kenntnis der dreidimensionalen Form der Tropfenflugbahn in  $(KS)_K$  ausreichend. Auch eine *Online*-Schätzung der Flugbahn,



**Bild 4.5:** Vergleich von linearem und parabolischem Ansatz zur Modellierung einer durch mit Positions-messfehlern behaftete Stützstellen repräsentierten Tropfenflugbahn bei zu Bild 4.4 identischen Abschussbedingungen. RMSE linear: 2,1 mm, RMSE parabolisch: 0,8 mm.

wie von FRESE *et al.* unter Nutzung einer Stereokamera und eines erweiterten KÁLMÁN-Filters durchgeführt [Fre+01], ist hier nicht erforderlich (s. Bild 4.1).

Zahlreiche Veröffentlichungen behandeln Methoden zur Trajektorienidentifikation mit einer monoskopischen Optik [KSH98; AS00; Ren+04; RAP09; COF12]. Die Detektion parabolischer Kurven in Bilddaten wird ebenfalls erforscht [MD95; Gue+17]. Im Kontext der Stereoskopie schlugen WILHELM *et al.* lineare und parabolische Ansätze für die Trajektorienidentifikation vor und führten auf Basis von Simulationen eine Schätzung der erzielbaren Identifikationsgenauigkeit durch [Wil+10]. NISHIWAKI *et al.* präsentierten eine Methode, um im Kontext einer robotischen Anwendung eine parabolische Ausgleichsfunktion für die vertikale Koordinate eines Balls zu erhalten [Nis+97]. Diese Methode beruht auf der Annahme, dass sich der Ball in einer Ebene fortbewegt, die parallel zu einer der Koordinatenachsen liegt. Ein ähnliches Problem wurde von RILEY *et al.* untersucht [RA02].

AHN und SPÁTH entwickelten Methoden zur Berechnung der Gleichung eines Kegelschnitts, der im Sinne des geometrischen Abstands eine beste Näherung für eine Menge von Stützstellen darstellt [ARW01; Spä13]. Eine ähnliche Fragestellung wurde von WIJEWICKREMA *et al.* mithilfe eines neuen Ansatzes für die Berechnung des Abstands zwischen Punkt und Kegelschnitt bearbeitet [WEP10]. Darüber hinaus sind Methoden für die Identifikation sogenannter *B-Splines* auf Basis räumlicher Stützstellen bekannt [WPL06].

Die angeführten Forschungsarbeiten beruhen auf ebenen oder räumlichen Koordinatentransformationen, um die gesuchte Approximation in einem mehrschrittigen Prozess zu identifizieren, nutzen das Vorwissen über die gesuchte Trajektorie nicht aus oder werden in ihrer Anwendbarkeit durch notwendige Annahmen über die Lage oder Orientierung der Trajektorie begrenzt. Im Fall

einer als parabolisch angenommenen, in einer vertikalen Ebene liegenden Flugbahn, die durch die konstante Erdbeschleunigung  $\mathbf{g}$  geformt wird, müssen für eine vollständige Trajektorienidentifikation bei bekanntem Abschusszeitpunkt noch sechs Parameterwerte bestimmt werden [BFO08]. Im hier betrachteten Fall der LAR-Stimulation ist die Lage der Tropfenflugbahnebene im nicht ortsfesten Koordinatensystem  $(KS)_K$  der linken (virtuellen) Kamera des Stereolaryngoskops jedoch zunächst unbekannt. Lediglich die Pose der Düse ist in  $(KS)_K$  stets konstant, jedoch ebenfalls i. Allg. nicht oder nur näherungsweise auf Grundlage der Konstruktionsgeometrie des Systems bekannt. Die Parameterwerte der Tropfentrajektorie können daher nicht ohne Weiteres aus der konstanten Erdbeschleunigung, die nach Abschuss auf das Tröpfchen wirkt, abgeleitet werden. Allerdings ist die Annahme gültig, dass das Tröpfchen einer ebenen Flugbahn folgt. Dieses Vorwissen wird hier genutzt, um in der klinischen Anwendungsphase rasch alle potentiellen Aufprallorte auszuschließen, die nicht in der Nähe der im Vorfeld identifizierten Tropfenflugbahn liegen, und so den Rechenaufwand zu reduzieren. Eine Methode zur stereoskopischen Approximation der Flugbahnebene des LAR-Stimulationstropfens wird im Folgenden erläutert.

#### 4.2.2 Approximation der Trajektorienebene

Die nachfolgenden Betrachtungen beziehen sich auf das Kamerakoordinatensystem  $(KS)_K$ . Sei eine Menge  $S_{\text{samp}}$  von  $n \geq 3$  nicht kollinearen, mit (unvermeidbaren) Positionsmessfehlern behafteten Stützstellen auf der zu approximierenden Tropfenflugbahn in  $(KS)_K$  mit den zugeordneten Zeitstempeln  $t_i \in \mathbb{R}_{\geq 0}$  ( $i = 1, \dots, n-1$ ) bekannt, wobei  $t_1 = 0$  gesetzt wird. Um die Ebene  $\Pi$  mit minimaler Summe der orthogonalen Abstände zu den verfügbaren Stützstellen zu finden, kann, wie von SPÄTH für den allgemeinen Fall beschrieben [Spä86], die Singulärwertzerlegung (SWZ) genutzt werden. Die Grundlagen der Identifikation von  $\Pi$  wurden bereits im Jahr 1901 von PEARSON [Pea01] vorgelegt. Im ersten Schritt wird der Ortsvektor  $\mathbf{c}_{\text{geo}}$  des geometrischen Schwerpunkts der Stützstellen berechnet. Der Vektor  $\mathbf{c}_{\text{geo}}$  wird von allen Stützstellen subtrahiert, sodass diese nun um den Ursprung von  $(KS)_K$  zentriert sind. Die SWZ der  $(3 \times n)$ -Matrix  $M$ , die die Koordinaten der  $n$  verschobenen Stützstellen enthält, liefert einen Normalenvektor der gesuchten Ebene. Dazu wird  $M$  in eine orthogonale Matrix  $U$ , die Transponierte  $V^T$  einer orthogonalen Matrix  $V$  sowie eine Diagonalmatrix  $\Sigma$  zerlegt [Söd09]:

$$M = U\Sigma V^T. \quad (4.4)$$

Der rechte Spaltenvektor von  $U$  ist der gesuchte Normalenvektor  $\mathbf{n}_\Pi$  der Ebene  $\Pi$  [Söd09], die nun wie folgt in Normalform ausgedrückt werden kann:

$$\Pi = \{ \mathbf{r}_\Pi \in \mathbb{R}^3 \mid (\mathbf{r}_\Pi - \mathbf{c}_{\text{geo}}) \mathbf{n}_\Pi = 0 \}. \quad (4.5)$$

Zur Reduktion der zur stereolaryngoskopischen Zielpunktvorhersage erforderlichen Rechenzeit ist es sinnvoll, die HESSEsche Normalform von  $\Pi$  zu verwenden. Dazu muss der gefundene Norma-

lenvektor  $\mathbf{n}_\Pi$  normiert und vom Ursprung von  $(\text{KS})_K$  in Richtung der Ebene  $\Pi$  weisend orientiert werden. Diesen Anforderungen entsprechend wird wie folgt ein neuer Einheits-Normalenvektor  $\hat{\mathbf{n}}_\Pi$  gebildet:

$$\hat{\mathbf{n}}_\Pi = \begin{cases} \frac{\mathbf{n}_\Pi}{\|\mathbf{n}_\Pi\|_2}, & \text{falls } \mathbf{c}_{\text{geo}} \mathbf{n}_\Pi > 0, \\ -\frac{\mathbf{n}_\Pi}{\|\mathbf{n}_\Pi\|_2}, & \text{falls } \mathbf{c}_{\text{geo}} \mathbf{n}_\Pi < 0. \end{cases} \quad (4.6)$$

Der Vektor  $\mathbf{c}_{\text{geo}}$  liegt in der gesuchten Ebene [Pea01]. Die Ebene  $\Pi$  kann nun mit  $\tilde{d} = \mathbf{c}_{\text{geo}} \hat{\mathbf{n}}_\Pi$  in der HESSESchen Normalform angegeben werden, die die effiziente Berechnung des orthogonalen Abstands zwischen einem beliebigen Raumpunkt und  $\Pi$  ermöglicht (s. Abschnitt 4.3):

$$\Pi = \left\{ \mathbf{r}_\Pi \in \mathbb{R}^3 \mid \mathbf{r}_\Pi \hat{\mathbf{n}}_\Pi - \tilde{d} = 0 \right\}. \quad (4.7)$$

### 4.2.3 Approximation der Trajektorie

Nachdem die Ebene  $\Pi$  approximiert wurde, muss nun die *Form* der Trajektorie identifiziert werden. Um die Geometrie der als annähernd parabelförmig angenommenen Flugbahn möglichst exakt abzubilden, soll hier der mittlere, orthogonale Abstand der verfügbaren Stützstellen zum Modell minimiert werden. Diese als *Orthogonal Distance Fitting* (ODF) bezeichnete Aufgabe ist für allgemeine Flächen und Kurven analytisch und rechnerisch komplex [Ahn04, S. 17]. Die Tropfenflugbahn kann als ebene Kurve zweiter Ordnung, die in zunächst unbekannter Weise im von  $(\text{KS})_K$  aufgespannten Raum liegt, beschrieben werden. Eine solche Kurve entsteht durch den Schnitt eines Doppelkegels mit einer Ebene und wird daher auch als *Kegelschnitt* bezeichnet. Ein beliebig in einer  $(\tilde{x}, \tilde{y})$ -Ebene liegender Kegelschnitt  $\mathbf{K}$  wird i. Allg. durch folgende Gleichung mit den reellwertigen Parametern  $\nu_i$  ( $i = 1, \dots, 6$ ) dargestellt, die nicht alle gleich Null sind:

$$\mathbf{K} : \nu_1 \tilde{x}^2 + \nu_2 \tilde{x} \tilde{y} + \nu_3 \tilde{y}^2 + \nu_4 \tilde{x} + \nu_5 \tilde{y} + \nu_6 = 0. \quad (4.8)$$

$\mathbf{K}$  kann die Form einer Ellipse, einer Hyperbel, einer Parabel oder eines Geradenpaares annehmen. Nun müssten zunächst die  $\nu_i$  identifiziert werden, wobei einer der Parameter zu Eins normiert werden kann. Die dazu notwendigen Stützstellen könnten durch orthogonale Projektion der  $n$  verfügbaren Punkte auf  $\Pi$  erzeugt werden. Um die implizite Darstellung der Trajektorie gemäß Gleichung (4.8) in eine explizite Funktionsdarstellung zu überführen, wäre im Anschluss eine Rotation um eine zur  $(\tilde{x}, \tilde{y})$ -Ebene orthogonale Achse notwendig. Zur expliziten Darstellung der Flugbahn im Kamerakoordinatensystem  $(\text{KS})_K$  müsste eine weitere Koordinatentransformation erfolgen. Eine ODF-Methode zur Anwendung mit Kegelschnitten ist bei AHN *et al.* zu finden [ARW01].

In der vorliegenden Arbeit wird ein alternativer Ansatz verfolgt, der direkt in  $(\text{KS})_K$  durchgeführt werden kann und keine Koordinatentransformationen erfordert. Der Ansatz beruht auf

der räumlichen Repräsentation der parabolischen Approximation  $T_{\text{para}}$  in Form einer Parameterdarstellung. Mit dem frei wählbaren Parameter  $\lambda \in \mathbb{R}$  und den flugbahnspezifischen Vektoren  $\{\mathbf{f}_1; \mathbf{f}_2; \mathbf{f}_3\} \in \mathbb{R}^3$  ergibt sich die Menge der Ortsvektoren  $\mathbf{r}_{\text{para}}$  der Punkte auf  $T_{\text{para}}$  wie folgt:

$$T_{\text{para}} = \left\{ \mathbf{r}_{\text{para}} \in \mathbb{R}^3 \mid \mathbf{r}_{\text{para}} = \mathbf{f}_1 + \lambda \mathbf{f}_2 + \lambda^2 \mathbf{f}_3 = \begin{pmatrix} f_{1,x} \\ f_{1,y} \\ f_{1,z} \end{pmatrix} + \lambda \begin{pmatrix} f_{2,x} \\ f_{2,y} \\ f_{2,z} \end{pmatrix} + \lambda^2 \begin{pmatrix} f_{3,x} \\ f_{3,y} \\ f_{3,z} \end{pmatrix} \right\}. \quad (4.9)$$

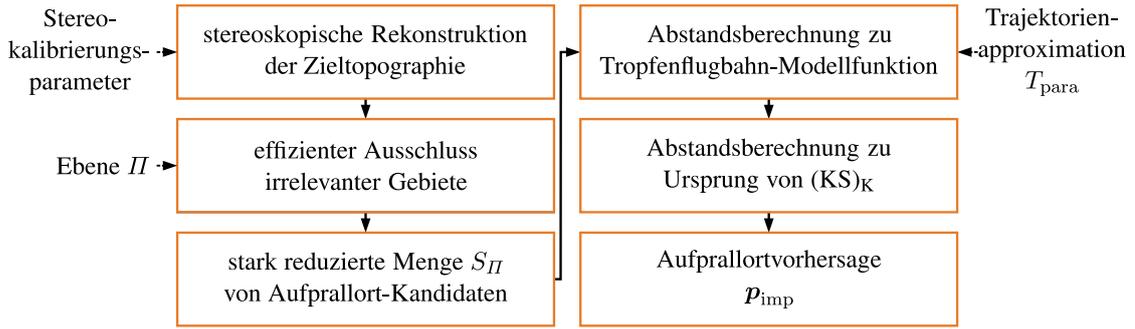
Dieser Ansatz entspricht der Verallgemeinerung von Gleichung (4.2) im dreidimensionalen Raum und ermöglicht die analytische Modellierung einer beliebigen Parabel in  $(\text{KS})_K$ . Die drei Vektoren  $\mathbf{f}_1$ ,  $\mathbf{f}_2$  und  $\mathbf{f}_3$  können bei Kenntnis der den  $n$  Stützstellen zugeordneten Zeitstempel  $t_i$ , deren Zahlenwerte hier als Parameterwerte  $\lambda_i$  dienen, approximiert und für die Anwendungsphase abgespeichert werden. Das entsprechende, lineare Gleichungssystem (LGS) ist in Anhang D dargestellt. Da i. Allg. aufgrund der hohen Bildrate der verwendeten Hochgeschwindigkeitskamera  $n \gg 3$  gilt, ist dieses LGS überbestimmt, sodass die Lösungsvektoren im Sinne der Methode der kleinsten Quadrate mithilfe der SWZ [KB17, S. 147 f.] identifiziert werden. Die Struktur von  $T_{\text{para}}$  stellt sicher, dass in jedem Fall eine Parabel erhalten wird. Die erforderlichen Zeitstempel  $t_i$  (in ms) sind mit hoher Genauigkeit bekannt, da die Bildrate der Kamera nach Herstellerangaben bei 1.000 Hz nur um höchstens  $\pm 0,15$  Hz variiert. Die Kalibrierungsphase (s. Bild 4.1) ist nun abgeschlossen.

### 4.3 Computergestützte Identifikation des voraussichtlichen Auftreffortes

Den ersten Schritt der Anwendungsphase stellt die in Abschnitt 3.3 beschriebene Rekonstruktion der laryngealen Zielstrukturen in Form einer Menge  $S \subset \mathbb{R}^3$  von Raumpunkten in  $(\text{KS})_K$  dar. Nun muss der Punkt mit Ortsvektor  $\mathbf{p}_{\text{imp}} \in S$  identifiziert werden, der mit der höchsten Wahrscheinlichkeit den Aufprallort des Stimulationströpfchens darstellt. Das dazu entwickelte Verfahren ist in Bild 4.6 skizziert. Da eine Approximation  $\Pi$  der Tropfenflugbahnebene gemäß Gleichung 4.7 bekannt ist, können zunächst alle Punkte  $\mathbf{p}_i \in S$ , deren orthogonaler Abstand zu  $\Pi$  eine frei wählbare Schwelle  $\tau_{\Pi} \in \mathbb{R}$  überschreitet, aus der Menge der möglichen Aufprallorte eliminiert werden.<sup>18</sup> Dieser Abstand  $d_{\perp}(\mathbf{p}_i, \Pi)$  berechnet sich mit der in Gleichung (4.7) gegebenen, HESSEschen Normalform von  $\Pi$  mit  $\tilde{\mathbf{d}}$  aus Abschnitt 4.2.2 mit hoher Effizienz wie folgt:

$$d_{\perp}(\mathbf{p}_i, \Pi) = |\mathbf{p}_i \hat{\mathbf{n}}_{\Pi} - \tilde{\mathbf{d}}|. \quad (4.10)$$

<sup>18</sup>Der Aufprallort muss auf der (planaren) Tropfenflugbahn und somit auch in ihrer Ebene  $\Pi$  liegen.



**Bild 4.6:** Schematische Übersicht der Anwendungsphase der vorgeschlagenen Methode zur Vorhersage des LAR-Stimulationsortes; modif. nach [Fas+21a].

Die nach der Anwendung der Bedingung  $d_{\perp}(\mathbf{p}_i, \Pi) \stackrel{!}{\leq} \tau_{\Pi}$  verbleibenden Punkte bilden eine streifenförmig um  $\Pi$  verteilte Teilmenge  $S_{\text{imp}} \subseteq S$  mit deutlich reduzierter Elementzahl. Für die verbleibenden, in ihrer Anzahl stark reduzierten Punkte wird nun der orthogonale Abstand zur parabolischen Approximation  $T_{\text{para}}$  berechnet. Dazu muss zunächst für jeden Punkt aus  $S_{\text{imp}}$  der Parameterwert  $t^* \in \mathbb{R}$  identifiziert werden, der zu einem Minimum des Abstands  $d(\mathbf{p}_i, T_{\text{para}}, t)$  zwischen dem jeweiligen Punkt  $\mathbf{p}_i$  und  $T_{\text{para}}$  führt. Dieser Abstand berechnet sich im allgemeinen Fall wie folgt:

$$d(\mathbf{p}_i, T_{\text{para}}, t) = \|\mathbf{f}_1 + t\mathbf{f}_2 + t^2\mathbf{f}_3 - \mathbf{p}_i\|_2. \quad (4.11)$$

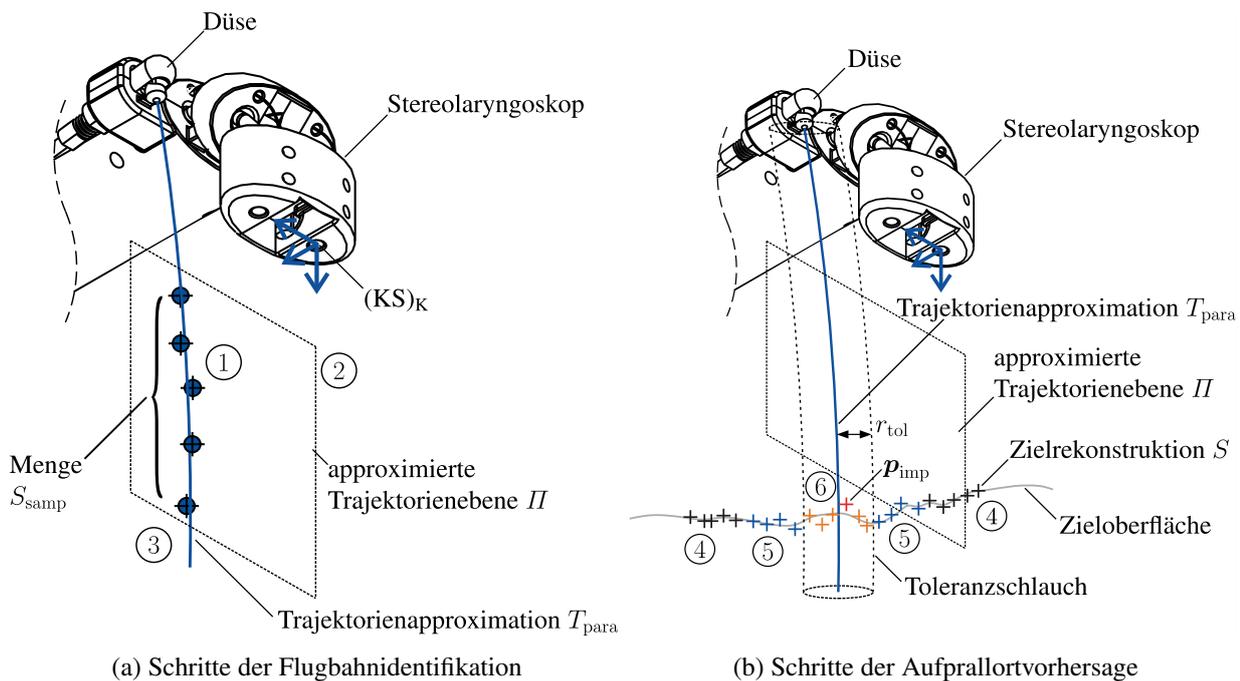
Wird  $d(\mathbf{p}_i, T_{\text{para}}, t)$  minimal, so gilt dies auch für  $d^2(\mathbf{p}_i, T_{\text{para}}, t)$ . Daher wird im Folgenden zur Vereinfachung der Berechnungen das Quadrat des Abstands betrachtet. Die Suche nach dem Parameterwert  $t = t^*$ , für den  $d(\mathbf{p}_i, T_{\text{para}}, t)$  minimal ist, entspricht einer Nullstellensuche:

$$\left. \frac{\partial d^2(\mathbf{p}_i, T_{\text{para}}, t)}{\partial t} \right|_{t=t^*} \stackrel{!}{=} 0. \quad (4.12)$$

Gleichung (4.12) ist kubisch und besitzt somit nach dem Zwischenwertsatz mindestens eine und höchstens drei reelle Lösungen. Im hier betrachteten Fall ist es extrem unwahrscheinlich, dass ein Punkt des räumlich rekonstruierten Zielgebietes denselben Abstand zu mehreren Punkten auf der Tropfenflugbahn aufweist, weshalb von einem eindeutigen Parameterwert  $t = t^*$  ausgegangen werden kann, der Gleichung (4.12) erfüllt. Durch Einsetzen von  $t^*$  in Gleichung (4.11) kann nun der orthogonale Abstand  $d_{\perp}(\mathbf{p}_i, T_{\text{para}})$  zwischen Punkt  $\mathbf{p}_i$  und  $T_{\text{para}}$  berechnet und ein Toleranzschlauch mit frei wählbarem Radius  $r_{\text{tol}} \in \mathbb{R}$  um  $T_{\text{para}}$  definiert werden, in dem mögliche Aufprallortkandidaten liegen müssen:

$$d_{\perp}(\mathbf{p}_i, T_{\text{para}}) = d(\mathbf{p}_i, T_{\text{para}}, t^*) \stackrel{!}{\leq} r_{\text{tol}}. \quad (4.13)$$

Der Punkt mit Ortsvektor  $\mathbf{p}_{\text{imp}}$  unter den nach Anwendung von Gleichung (4.13) verbleibenden Aufprallortkandidaten, dessen Abstand zu  $(\text{KS})_{\text{K}}$  in  $z_{\text{K}}$ -Richtung minimal ist, wird als voraussichtlicher Aufprallort des Stimulationstropfens identifiziert, da dieser Punkt mit hoher Wahrscheinlichkeit zuerst getroffen wird. Die Projektion des Punkts mit Ortsvektor  $\mathbf{p}_{\text{imp}}$  im linken laryngoskopischen Einzelbild wird als voraussichtlicher Aufprallort visualisiert. Die Einzelschritte zur stereoskopischen Approximation der Tropfenflugbahn und zur Aufprallortvorhersage mit dem beschriebenen Toleranzschlauchkonzept sind in Bild 4.7 am Beispiel des faseroptischen Stereolaryngoskops skizziert.



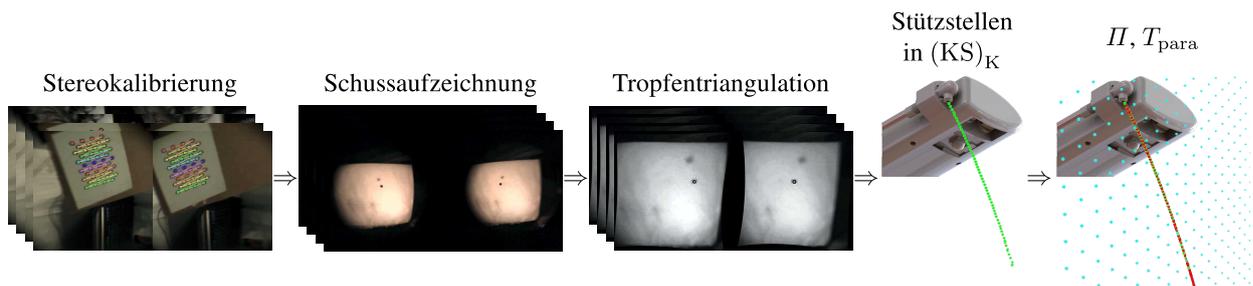
**Bild 4.7:** Vorbereitende Trajektorienidentifikation (a) und darauf basierende Aufprallortvorhersage (b); modif. nach [Fas+21a]. ①: Triangulation einer Stützstellenmenge  $S_{\text{samp}}$ , ②: Identifikation der Ausgleichsebene II, ③: Berechnung der Flugbahnapproximation  $T_{\text{para}}$ , ④: Elimination weit von II entfernter Punkte, ⑤: Elimination von Residualpunkten außerhalb des Toleranzschlauches um  $T_{\text{para}}$  mit Radius  $r_{\text{tol}}$ , ⑥: Identifikation des voraussichtlichen Aufprallortes  $\mathbf{p}_{\text{imp}}$ .

#### 4.4 Experimentelle Überprüfung der entwickelten Methoden

Im nächsten Schritt werden die beschriebenen Methoden zur Approximation der Flugbahnebene und der Flugbahn selbst sowie zur Vorhersage des Aufprallortes des LAR-Stimulationstropfens in umfangreichen Experimenten mit beiden Laryngoskopsystemen erprobt.

#### 4.4.1 Verfahren zur Stützstellentriangulation

Die zur Berechnung von  $\Pi$  und  $T_{\text{para}}$  benötigte Stützstellenmenge  $S_{\text{samp}}$  wird wie folgt bestimmt: Zunächst erfolgt die Stereokalibrierung des Laryngoskopsystems mit dem bereits in Abschnitt 3.8.2 beschriebenen Punktmuster. Um den Erfolg der Kalibrierung zu prüfen, wird der Reprojektionsfehler berechnet. Der Reprojektionsfehler der Stereokalibrierung ist für alle Systemkonfigurationen im Subpixelbereich (s. auch Anhang E). Im Anschluss werden mit dem kalibrierten Laryngoskop zehn Bildsequenzen mit einer Bildrate von 1.000 Hz aufgezeichnet, die den Flug des LAR-Stimulationströpfchens bei konstanten Systemeinstellungen zeigen. Für jede der zehn Sequenzen wird nach Entzerrung und Rektifizierung der Einzelbilder eine räumliche Triangulation des Tröpfchens in allen auswertbaren Bildern durchgeführt. Dazu erfolgt zunächst eine Hintergrundsubtraktion. Anschließend wird das Tröpfchen mithilfe einer Binarisierung mit konstantem Schwellwert segmentiert. Ein Blob-Detektor ermöglicht nun die Lokalisierung des Flächenschwerpunkts des Tropfens. Auf Basis des horizontalen Versatzes (der Disparität) dieses Punktes im linken und rechten Einzelbild und der durch Kalibrierung erhaltenen Stereokameraparameter kann der Ortsvektor  $c_{\text{dr}}$  des Tropfenzentrums auf seiner Flugbahn in  $(KS)_K$  trianguliert werden. Diese Schritte sind in Bild 4.8 für eine einzelne Schussaufzeichnung skizziert.

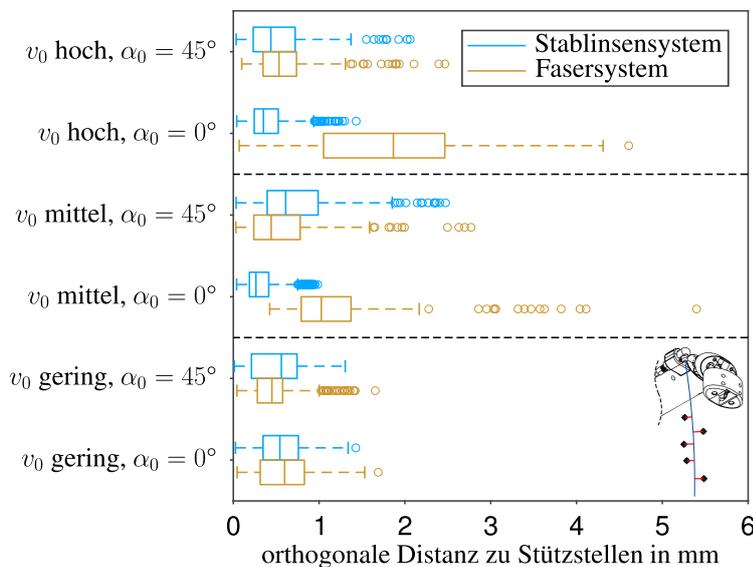


**Bild 4.8:** Schritte zur Approximation der stereoskopisch erfassten Flugbahn eines LAR-Stimulationströpfchens. Räumlich triangulierte Stützstellen grün, identifizierte Flugbahnebene  $\Pi$  türkis und berechnetes Flugbahnmodell  $T_{\text{para}}$  rot dargestellt.

#### 4.4.2 Experimentelle Überprüfung der Methode zur Flugbahnapproximation

Der beschriebene Ablauf zur Stützstellentriangulation wird mit beiden Stereolaryngoskopsystemen für drei verschiedene Tropfenmündungsgeschwindigkeiten  $v_0 \approx \{0,5; 0,6; 0,7\} \text{ m s}^{-1}$  bei jeweils zwei Abschusswinkeln  $\alpha_0 = \{0^\circ; 45^\circ\}$  (vertikale und diagonale verlaufende Abschussrichtung) durchgeführt. Die gewählten Mündungsgeschwindigkeiten entsprechen Fluidsystemparametern mit stabiler Tropfenbildung (s. Tabelle 2.3) und werden im Folgenden als „gering“, „mittel“ und „hoch“ bezeichnet. Für jedes Laryngoskopsystem stehen somit 60 Bildsequenzen für die Auswertung zur Verfügung. Das distale Ende des faseroptischen System wird, der klinischen Anwendung entsprechend, in einer maximal abgewinkelten Stellung von  $90^\circ$  relativ zur Schaftlängsachse fixiert. Je Sequenz können mit dem Stablinsensystem durchschnittlich 49, mit dem Bildleitersystem 32

Stützstellen identifiziert werden. Die Approximationen  $\Pi$  und  $T_{\text{para}}$  werden für jede der sechs Systemkonfigurationen auf Grundlage aller verfügbaren Stützstellen aus den zehn Wiederholungen berechnet, um eine Mittelung der streuungsbehafteten Einzelflugbahnen zu erzielen. Zur quantitativen Evaluation der Qualität dieser Approximationen werden die orthogonalen Abstände der Stützstellen zu  $\Pi$  und  $T_{\text{para}}$  für jede Systemkonfiguration mithilfe der Gleichungen (4.10) und (4.11) berechnet und ausgewertet. In Bild 4.9 ist das Ergebnis der Auswertung der orthogonalen Distanzen zu  $T_{\text{para}}$  in Form eines Boxplots dargestellt. Die globalen Mittelwerte dieser Distanzen über alle Sequenzen hinweg betragen  $(0,5 \pm 0,4)$  mm für das Stablinsensystem und  $(0,8 \pm 0,7)$  mm für das Faslersystem.



**Bild 4.9:** Ergebnis der experimentellen Untersuchung der parabolischen Trajektorienapproximation; modifiziert nach [Fas+21a]. Ein Ausreißer außerhalb des Bildrahmens nicht dargestellt.

Tabelle 4.1 enthält die für beide Laryngoskopsysteme getrennt berechneten Mittelwerte und empirischen Standardabweichungen der orthogonalen Distanzen der triangulierten Stützstellen zu  $\Pi$  und  $T_{\text{para}}$ .

#### 4.4.3 Experimentelle Überprüfung der Methode zur Aufprallortvorhersage

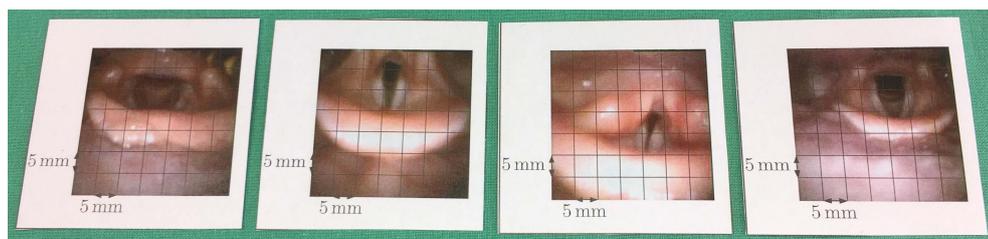
Um den Vorhersagefehler des Gesamtsystems in einem realitätsnahen Szenario quantitativ zu untersuchen, werden mit beiden Laryngoskopsystemen jeweils 20 Einzelerperimente für jede der sechs beschriebenen Kombinationen von  $v_0$  und  $\alpha_0$  durchgeführt. Zunächst werden ebene Zielobjekte, die mit dem ursprünglichen MIT-LAR-System erzeugte Aufnahmen [PS16a; Mei+21] der Kehlkopfstrukturen von vier verschiedenen, gesunden Testpersonen zeigen, mit einem Farblaserdrucker (*MP C5504exSP*, Ricoh K.K., Tokio, Japan) in hoher Qualität jeweils fünf Mal für jede Systemparameterkombination hergestellt. Die Verwendung dieser in Bild 4.10 dargestellten, ebenen Ziele, denen ein Maßstabsraster überlagert ist, ermöglicht die Messung des Vorhersagefehlers als Distanz

**Tabelle 4.1:** Orthogonale Distanzen der räumlichen Stützstellen zu globaler Ausgleichsebene  $\Pi$  und globaler Flugbahnapproximation  $T_{\text{para}}$  für verschiedene Kombinationen von  $v_0$  und  $\alpha_0$ ; modif. nach [Fas+21a].  $n_{\text{total}}$  repräsentiert die Anzahl verfügbarer Stützstellen aus zehn Tropfenschussvorgängen.

<b>Stablinsensystem</b>				
$v_0$	$\alpha_0$	Distanz zu $\Pi$	Distanz zu $T_{\text{para}}$	$n_{\text{total}}$
gering	0°	(0,30 ± 0,23) mm	(0,56 ± 0,28) mm	503
mittel	0°	(0,16 ± 0,12) mm	(0,34 ± 0,23) mm	419
hoch	0°	(0,24 ± 0,18) mm	(0,42 ± 0,27) mm	502
gering	45°	(0,31 ± 0,26) mm	(0,51 ± 0,30) mm	538
mittel	45°	(0,31 ± 0,17) mm	(0,76 ± 0,47) mm	457
hoch	45°	(0,17 ± 0,14) mm	(0,51 ± 0,37) mm	513
<b>Bildleitorsystem</b>				
$v_0$	$\alpha_0$	Distanz zu $\Pi$	Distanz zu $T_{\text{para}}$	$n_{\text{total}}$
gering	0°	(0,28 ± 0,25) mm	(0,60 ± 0,33) mm	317
mittel	0°	(0,41 ± 0,29) mm	(1,29 ± 0,88) mm	149
hoch	0°	(0,69 ± 0,64) mm	(1,84 ± 0,98) mm	279
gering	45°	(0,20 ± 0,15) mm	(0,48 ± 0,28) mm	415
mittel	45°	(0,22 ± 0,19) mm	(0,56 ± 0,44) mm	386
hoch	45°	(0,29 ± 0,21) mm	(0,60 ± 0,37) mm	374

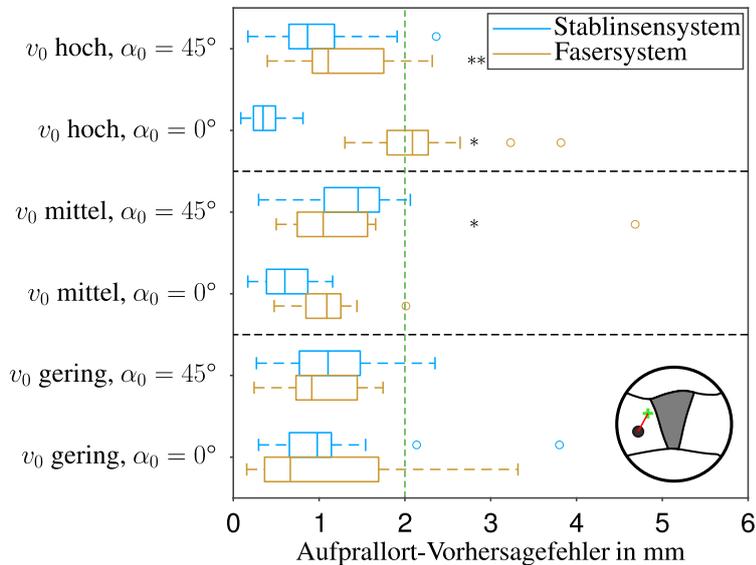
zwischen vorhergesagtem und tatsächlich beobachtetem Aufprallort im laryngoskopischen Bild. Die Zielobjekte werden senkrecht zur Achse  $z_K$  in einem Abstand von 66 mm (Stablinsensystem) bzw. 51 mm (Bildleitorsystem) zur Objektivenebene positioniert (s. Abschnitt 3.8.2).

Auf Grundlage der in der Kalibrierungsphase gespeicherten Trajektorieninformationen wird nun die Aufprallortvorhersage berechnet und in das linke, entzerrte und rektifizierte Laryngoskopbild projiziert. Dabei werden für das Stablinsensystem die Schwellwerte  $\tau_{\Pi} = 0,4$  mm und  $r_{\text{tol}} = 0,2$  mm verwendet. Für das faseroptische System werden diese Werte verdoppelt, um die geringere Punktdichte der Stereorekonstruktion (s. Abschnitt 3.8.3) zu berücksichtigen. Der tatsächlich getroffene Ort wird lokalisiert, indem der aufgeprallte Tropfen mithilfe einer zu Abschnitt 4.4.1 analogen Methode segmentiert wird. Das Ergebnis dieses automatisierten Verfahrens wird durch den Autor der vorliegenden Arbeit für jedes Einzelexperiment manuell überprüft.



**Bild 4.10:** Ebene Zielobjekte mit Maßstabsraster zur Messung des Vorhersagefehlers [Fas+21a].

Der Abstand zwischen vorhergesagtem und tatsächlichem Aufprallort im linken, rektifizierten Laryngoskopbild stellt nun den Vorhersagefehler in Millimetern dar. Die Ergebnisse der Untersuchung dieses Vorhersagefehlers sind für alle untersuchten Systemkonfigurationen und beide Stereolaryngoskopssysteme in Bild 4.11 dargestellt.



**Bild 4.11:** Ergebnis der Quantifizierung des Aufprallortvorhersagefehlers; modif. nach [Fas+21a]. Die vertikale Strichlinie repräsentiert eine Fehlerschwelle von 2 mm. \*/\*\* weist auf ein/zwei fehlgeschlagene/-s Einzelexperiment/-e hin.

Im Fall des Stablinsensystems liegen 96 % aller gemessenen Fehlerwerte unterhalb der in Abschnitt 1.4 beschriebenen, kritischen Schwelle von 2 mm; bei Verwendung des Bildleitersystems trifft dies auf 80 % der Werte zu. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 4.2 zusätzlich in Form von Mittelwerten, empirischen Standardabweichungen sowie Minimal- und Maximalwerten aufgelistet. Über alle Einzelexperimente hinweg werden mittlere Vorhersagefehler von  $(0,9 \pm 0,6)$  mm für das Stablinsen- und  $(1,3 \pm 0,8)$  mm für das Bildleitersystem berechnet. Während mit dem Stablinsensystem in allen 120 Einzelexperimenten ein Aufprallort vorhergesagt werden kann, ergeben vier der 120 Experimente mit dem faseroptischen System keine Vorhersage. Dies kann damit begründet werden, dass bei diesem System aufgrund der geringeren Dichte der rekonstruierten Punktwolke vereinzelt der Fall eintreten kann, dass nach Durchführung der Schritte ④ und ⑤ aus Bild 4.7 kein Kandidatenpunkt verbleibt.

Die für den Fall von geringem  $v_0$  und  $\alpha_0 = 0^\circ$  gemessenen Berechnungszeiten für die geglättete Disparitätskarte, die reduzierte Kandidatenmenge  $S_{\text{imp}}$  und die Identifikation des Aufprallortes in der Punktmenge  $S_{\text{imp}}$  sind für beide Laryngoskopssysteme einzeln in Tabelle 4.3 dargestellt. Im Fall des Stablinsensystems kann die notwendige Berechnungszeit zur Identifikation von  $p_{\text{imp}}$  durch effiziente Reduktion der Anzahl von Kandidatenpunkten gemäß Gleichung (4.10) von durchschnittlich 43 ms auf 1 ms gesenkt werden.

**Tabelle 4.2:** Gemessene Aufprallortvorhersagefehler für verschiedene Kombinationen von  $v_0$  und  $\alpha_0$ ; modif. nach [Fas+21a].  $n_{\text{seq}}$  bezeichnet jeweils die Anzahl von Experimenten mit erfolgreicher Aufprallortidentifikation.

<b>Stablinsensystem</b>					
$v_0$	$\alpha_0$	mittlerer Fehler $\pm s$	Minimum	Maximum	$n_{\text{seq}}$
gering	0°	(1,1 $\pm$ 0,8) mm	0,3 mm	3,8 mm	20/20
mittel	0°	(0,6 $\pm$ 0,3) mm	0,2 mm	1,2 mm	20/20
hoch	0°	(0,4 $\pm$ 0,2) mm	0,1 mm	0,8 mm	20/20
gering	45°	(1,1 $\pm$ 0,5) mm	0,3 mm	2,4 mm	20/20
mittel	45°	(1,4 $\pm$ 0,5) mm	0,3 mm	2,1 mm	20/20
hoch	45°	(1,0 $\pm$ 0,5) mm	0,2 mm	2,4 mm	20/20
<b>Bildleidersystem</b>					
$v_0$	$\alpha_0$	mittlerer Fehler $\pm s$	Minimum	Maximum	$n_{\text{seq}}$
gering	0°	(1,1 $\pm$ 1,1) mm	0,2 mm	3,3 mm	20/20
mittel	0°	(1,1 $\pm$ 0,4) mm	0,5 mm	2,0 mm	20/20
hoch	0°	(2,1 $\pm$ 0,6) mm	1,3 mm	3,8 mm	19/20
gering	45°	(1,0 $\pm$ 0,5) mm	0,2 mm	1,7 mm	20/20
mittel	45°	(1,3 $\pm$ 0,9) mm	0,5 mm	4,7 mm	19/20
hoch	45°	(1,3 $\pm$ 0,6) mm	0,4 mm	2,3 mm	18/20

**Tabelle 4.3:** Berechnungszeiten für einige Einzelschritte der Aufprallortvorhersage; modif. nach [Fas+21a]. Die Zeiten sind als (Mittelwert  $\pm$  empirische Standardabweichung) angegeben.

<b>System</b>	<b>Disparitätskarte</b>	<b><math>S_{\text{imp}}</math></b>	<b>Aufprallortvorhersage mit <math>S_{\text{imp}}</math></b>
Stablinsensystem	(265 $\pm$ 8) ms	2 ms <sup>a</sup>	1 ms <sup>a</sup>
Bildleidersystem	(17 $\pm$ 2) ms	< 1 ms <sup>a</sup>	< 1 ms <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Empirische Standardabweichung unter 1 ms.

#### 4.4.4 Erste Erprobung mit klinischen Experten

Abschließend wird eine initiale Erprobung des neuartigen Laryngoskopsystems mit integrierter Funktion zur Anzeige des voraussichtlichen LAR-Stimulationsortes durch zwei Repräsentanten der geplanten Anwendergruppe durchgeführt. Das Verfahren und die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden erläutert.

#### Durchführung der Erprobung

Der Anwendungstest erfolgt mit zwei Fachärzten für Phoniatrie und Pädaudiologie, die keine Vorerfahrungen mit der Handhabung des aufgebauten Systems haben. Die bereits beschriebenen, ebenen Zielobjekte werden erneut verwendet, um eine in Vorbereitung und Durchführung aufwändige Studie am Menschen zu vermeiden. Ein Phantom mit nachgebildeter Mundöffnung und Rachenhinterwand schränkt den Zugang zum Zielgebiet realitätsnah ein. Aufgrund einer höheren

mechanischen Robustheit und eines geringeren mittleren Vorhersagefehlers (s. Abschnitt 4.4.3) wird für die Erprobung das Stablinsensystem verwendet. Die Rohbilder werden auf eine Größe von 50 % skaliert, sodass eine Bildrate von ca. 10 Hz erreicht wird. Die beiden klinischen Experten werden zunächst gebeten, mit *inaktiver* Zielpunktvorhersage vier Bereiche des Zielobjekts (linke und rechte Stimmlippe, Epiglottis sowie Interarytenoidraum) jeweils einmal mit dem Stimulationströpfchen zu treffen. Die für diese Aufgabe erforderliche Zeit und Tropfenzahl ab Aufprall des ersten Tropfens auf dem Zielobjekt wird gemessen, indem das angezeigte Endoskopbild mitgeschnitten und nach Fertigstellung der Aufgabe ausgewertet wird. Im nächsten Durchgang wird dieselbe Aufgabe bei *aktivierter* Zielpunktvorhersage gestellt. Die in diesem Durchgang benötigte Zeit und Tropfenzahl wird ebenfalls gemessen. Die Erprobungssituation ist in Bild 4.12 dargestellt.<sup>19</sup> Ein Demonstrationsvideo der Zielpunktvorhersage ist online abrufbar [Fas+21b].



(a) Experte 1 bei der Erprobung

(b) Experte 2 bei der Erprobung

**Bild 4.12:** Systemerprobung durch zwei erfahrene Fachärzte für Phoniatrie und Pädaudiologie.

### Ergebnisse der Erprobung

Die benötigten Zeiträume zur Erfüllung der gestellten Aufgabe können Tabelle 4.4 entnommen werden. Bei beiden Klinikern sinkt die benötigte Schussanzahl bei aktivierter Zielpunktvorhersage deutlich, wobei Experte 2 sogar das Optimum von vier Schüssen erreicht. In Bezug auf die benötigte Zeit ergibt sich ein widersprüchliches Bild: Während die benötigte Zeit beim Experten 1 leicht ansteigt, nimmt sie beim Experten 2 um 76 % ab. Ursache könnte hier eine subjektiv gegenläufige Wahrnehmung der Zielpunkteinblendung (hilfreich vs. überraschend) sein.

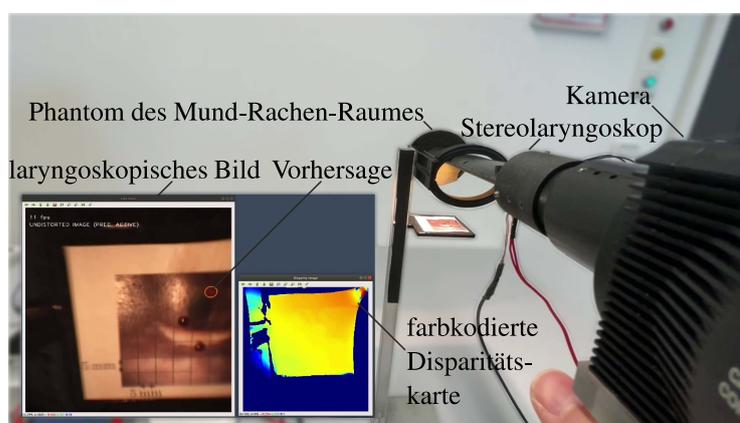
Das Feedback der beiden Fachärzte nach Abschluss der Erprobung gibt wichtige Hinweise im Hinblick auf die *In-vivo*-Anwendung. Der voraussichtliche Aufprallort liegt, wie auch aus Bild 4.13 hervorgeht, im Endoskopbild recht weit außen. Eine stärker im Blickfeld der Optik zentrierte Tropfenflugbahn könnte die Stimulation des gewünschten Zielbereichs vereinfachen. Außerdem

<sup>19</sup>Die Veröffentlichung von Bild 4.12 wurde von den abgebildeten Personen freundlich genehmigt.

**Tabelle 4.4:** Vergleich der benötigten Zeit und Anzahl von Tropfenschüssen für die Tropfenapplikation in vier laryngealen Zielregionen *vor* und *nach* Aktivierung der Aufprallortvorhersage.

	Metrik	Visualisierung <i>inaktiv</i>	Visualisierung <i>aktiv</i>	Änderung
Experte 1	Schussanzahl	8	5	-38 %
	benötigte Zeit	53 s	59 s	+11 %
Experte 2	Schussanzahl	10	4 (Optimum)	-60 %
	benötigte Zeit	67 s	16 s	-76 %

wird die leichte Verzögerung im Laryngoskopbild als störend empfunden. Diese könnte durch eine Hardwarebeschleunigung mit einer dedizierten Grafikkarte [Her+16] reduziert werden.



**Bild 4.13:** Visualisierung der Zielpunktvorhersage während der Anwendungsphase.

## 4.5 Diskussion und Fazit

In diesem Kapitel wurde ein analytisch geschlossen darstellbares, physikalisch begründetes Modell der Tropfenflugbahn sowie ein Verfahren zur Identifikation der Parameter dieses Modells anhand des mit hoher Bildrate stereoskopisch beobachteten Tropfenflugs bei bekannten Systemeinstellungen vorgestellt. Die gewonnenen Informationen zur Lage und Form der Flugbahn in  $(KS)_K$  wurden im nächsten Schritt für die Vorhersage des Aufprallortes im Laryngoskopbild genutzt. Die Vorhersagefehler der beiden Stereolaryngoskope wurden in realitätsnahen Laborexperimenten quantitativ untersucht. Abschließend erfolgte eine initiale Nutzerstudie mit zwei klinischen Experten. Die erarbeitete Methode zur Aufprallortvorhersage kann mit jedem stereoskopischen System genutzt werden, das ein Modul zum reproduzierbaren Abschuss eines Projektils enthält, sofern die relative Lage von Schussmodul und Optik zueinander nach der Kalibrierungsphase konstant gehalten wird.

Der vorgeschlagene Ansatz zur Identifikation einer parabolischen Approximation der Tropfenflugbahn auf Grundlage einer Stützstellenmenge aus mehreren Flugbahnbeobachtungen beruht auf der Annahme, dass die erste Stützstelle jeder Beobachtung mit Zeitstempel  $t_1 = 0$  stets an

ungefähr demselben Ort detektiert wird, um einen konsistenten Wertebereich des Parameters  $t$  zu gewährleisten. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird diese Voraussetzung in guter Näherung eingehalten, da die Methode und das optische System zur Tropfentriangulation zwischen zwei Sequenztaufzeichnungen bei identischen Systemeinstellungen nicht verändert wurden.

Die gemessenen, mittleren Vorhersagefehler beider Laryngoskopsysteme liegen unter der Schwelle von 2 mm, die zur sicheren Stimulation der Stimmlippen eingehalten werden sollte. Die im Fall des faseroptischen Systems gefundene, recht hohe Streuung des Vorhersagefehlers muss jedoch in weiterführenden Arbeiten noch gesenkt werden. Einen Lösungsansatz stellt die Verwendung von Bildleitern mit höherer Faserzahl oder geringerem Feldwinkel dar. Mit dem genannten System wurde zudem eine geringere Robustheit der Berechnung der Tiefenkarten als mit dem Stabliniensystem beobachtet. Dies kann mit den deutlichen Unterschieden hinsichtlich Bildauflösung und -qualität begründet werden. Im Fall des faseroptischen Systems sollte der laterale Bereich der Stimmlippe anvisiert werden, da mit diesem System ein höherer, mittlerer Vorhersagefehler als mit dem starren, stablinienbasierten System gemessen wurde. In der vorliegenden Arbeit wurden die einzelnen optischen Komponenten (Laryngoskopschaft, Relaisoptik, Kamera) manuell justiert, was zu Abweichungen vom idealen Strahlengang geführt haben kann. Hier besteht daher Potential zur weiteren Reduktion der Vorhersagefehler beider Systeme.

Die geringere Punktdichte der mit dem faseroptischen Stereolaryngoskop erhaltenen Stereorekonstruktionen wurde durch Erhöhung der Schwellwerte  $\tau_{II}$  und  $r_{tol}$  berücksichtigt. In zukünftigen Arbeiten könnte durch DELAUNAY-Triangulation [Del34] der Punktmenge  $S$  eine geschlossene Repräsentation der Zielstrukturen in Form eines Dreiecksnetzes erhalten und der voraussichtliche Aufprallort als Schnittpunkt zwischen  $T_{para}$  und dieser geschlossenen Fläche identifiziert werden. So würde in jedem Fall ein  $p_{imp}$  erhalten und der Parameter  $r_{tol}$  wäre nicht länger erforderlich. Außerdem könnte die flächenartige Rekonstruktion der Zielregion die Vorhersage des *Aufprallwinkels* des LAR-Stimulationströpfchens und somit eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit eines unerwünschten *Tropfenabpralls* ermöglichen.

Die distalen Elemente des faseroptischen Laryngoskops enthalten Anschläge, um eine reproduzierbare Konfiguration der Optik nach Einführung in den Rachenraum zu gewährleisten. Die Robustheit der Zielpunktvorhersage gegenüber einer zwischenzeitlichen Änderung der distalen Abwinkelung wurde hier jedoch noch nicht evaluiert; dies sollte in nachfolgenden Arbeiten untersucht werden.

Der Vergleich des orthogonalen Abstands der Stützstellen zum Flugbahnmodell und des gemessenen Vorhersagefehlers für  $\alpha_0 = 0^\circ$  beim Bildleitersystem (s. Bild 4.9 und 4.11) weist auf eine Korrelation zwischen einer guten Abbildung der Tropfenflugbahn und einem geringen Vorhersagefehler hin. Dieser erwartete Zusammenhang zeigt die Relevanz einer reproduzierbaren Tropfenflugbahn, da dieser Faktor unmittelbar den Vorhersagefehler während der klinischen Anwendung des Systems beeinflusst.

Eine erste Erprobung des Systems mit zwei Fachärzten ergibt einen quantitativ messbaren Nutzen im Hinblick auf die zur Stimulation von vier Zielbereichen benötigten Tropfenzahl. Eine Reduktion

dieser Zahl führt in der klinischen Anwendung zu einer Reduktion des Risikos, versehentlich einen Tropfen in die Luftröhre zu schießen und erhöht somit die Sicherheit des Verfahrens. Außerdem wird das Risiko einer Reflexermüdung (s. Abschnitt 1.4) verringert. Eventuell könnten einzelne Tropfenschüsse unerkannt geblieben sein, die das Ziel verfehlt haben. Aufgrund der sehr geringen Stichprobengröße sind zudem noch keine allgemeinen Aussagen zum klinischen Nutzen des Systems möglich. Um möglichst identische Versuchsbedingungen zu gewährleisten, wurde bei der Nutzerstudie keine umfassende Einführung in die Systemeigenschaften gegeben und auch keine Zeit zur Eingewöhnung gewährt. Es kann davon ausgegangen werden, dass eine Schulung im Rahmen der klinischen Einführung die Sicherheit im Umgang mit dem neuartigen System fördern wird.

Bevor die Geräte im Rahmen eines Tierversuchs oder einer klinischen Studie erprobt werden können, müssen die prototypischen MIT-LAR-Stereolaryngoskope durch eine geeignete Verkapselung vor dem Eindringen fremder Substanzen geschützt und eine Risikobewertung durchgeführt werden. Solche weiterführenden Studien werden es ermöglichen, die hier vorgestellten Ergebnisse zu überprüfen, ggf. konstruktive Anpassungen vorzunehmen und den *In-vivo*-Vorhersagefehler zu untersuchen.

## 5 Automatisierung der optischen LAR-Charakterisierung

Die bisherigen Untersuchungen ergeben ein aus Hard- und Softwarekomponenten bestehendes System zur gezielten, tropfeninduzierten Stimulation des LAR und zur zeitlich hochaufgelösten, optischen Erfassung der nachfolgenden Reflexaktivität. Die resultierende Bildsequenz muss bislang jedoch manuell von klinischen Expertinnen/Experten ausgewertet werden, was einen hohen Zeit- und damit Kostenaufwand bedeutet und die Objektivität des gesamten Untersuchungsverfahrens beschränkt. Im vorliegenden Kapitel werden daher computergestützte Methoden entwickelt und anhand von Beispielsequenzen aus dem ursprünglichen MIT-LAR-System erprobt, da mit diesem System bereits Aufnahmen an menschlichen Testpersonen erzeugt wurden. Dies soll den/die klinische/-n Anwender/-in von der repetitiven Tätigkeit der Auswertung laryngoskopischer Hochgeschwindigkeitsbildsequenzen (LHGS) befreien. Ein weiteres Ziel ist die Standardisierung der optischen LAR-Evaluation durch die Elimination subjektiver Einflüsse. Von klinischer Seite besteht darüber hinaus ein sehr hohes Interesse an einer detaillierten Auswertung der Stimmlippenbewegungen während des LAR mithilfe der verfügbaren MIT-LAR-Sequenzen.

In Abschnitt 5.1 werden zunächst einige relevante Forschungsarbeiten aus der Literatur vorgestellt. Die im vorliegenden Kapitel verwendeten Methoden und MIT-LAR-Sequenzen sind Gegenstand von Abschnitt 5.2. Abschnitt 5.3 enthält die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen. Eine Diskussion der gewonnenen Erkenntnisse erfolgt in Abschnitt 5.4. Die Inhalte des vorliegenden Kapitels entsprechen weitgehend dem eigenen Fachartikel [Fas+22] (*Wiley Periodicals LLC*, © 2022 *The Authors*), der in Co-Erstautorenschaft mit OLTSMANN [Olt20] publiziert wurde.

### 5.1 Stand der Forschung

Im Folgenden werden einige Vorarbeiten im Bereich der Stimmlippenkinematik, der tiefergehenden Analyse des menschlichen LAR und der computergestützten Auswertung laryngoskopischer Bilddaten zusammengefasst.

#### 5.1.1 Untersuchung der Stimmlippenkinematik

COOKE *et al.* nutzten den Zeitverlauf des Abstands der Stimmlippenkanten, um die glottale Kinematik kurz vor dem Beginn der menschlichen Phonation zu erforschen und die Steifigkeit der Stimmlippen abzuschätzen [Coo+97]. Der Abstandsverlauf wurde manuell aus laryngoskopischen Bildsequenzen mit einer Bildrate von 30 Hz extrahiert.

DAILEY *et al.* untersuchten anhand laryngoskopisch aufgezeichneter Sequenzen (Bildrate ebenfalls 30 Hz) den maximalen Abduktionswinkel und die durchschnittliche Winkelgeschwindigkeit der Stimmlippenkanten während einer Adduktions-Abduktions-Aufgabe (*ee-sniff task*) [Dai+05]. Die Modellierung des Zeitverlaufs  $\phi_{gl}(t)$  des glottalen Winkels (Winkel zwischen den Stimmlippenkanten) erfolgte durch ein kubisches Polynom. Die Auswertung der Bildsequenzen erfolgte hier ebenfalls manuell. Eine Beeinflussung der Messung durch tonnenförmige Verzeichnung (s. Bild 3.7) wurde durch Entzerrung der Bildsequenzen reduziert.

STEPP *et al.* schlugen ein kinematisches Modell zur Untersuchung der Korrelation zwischen erhöhter Muskelspannung und Änderungen der glottalen Kinematik vor und nutzten eine Sigmoidfunktion zur analytischen Approximation des manuell in Laryngoskopiesequenzen (Bildrate auch hier 30 Hz) identifizierten Zeitverlaufs  $\phi_{gl}(t)$  während einer ähnlichen Aufgabe [SHH10]. Der sigmoidale Ansatz schien geeignet, da die erhaltenen Rohdaten für  $\phi_{gl}(t)$  auf zwei horizontale Asymptoten hinwiesen. Eine Sigmoidfunktion führte zu einer höheren Modellgüte als das von DAILEY *et al.* verwendete Polynom. Ein ähnlicher Ansatz wurde von MCKENNA *et al.* verfolgt, um auf Grundlage der maximalen Adduktionswinkelgeschwindigkeit die Stimmlippenspannung zu schätzen [McK+16]. Auch BRITTON *et al.* verwendeten eine Sigmoidfunktion zur kontinuierlichen Abbildung semi-manuell erhaltener Zeitreihen des glottalen Winkels, um die Stimmlippenkinematik beim Hustenvorgang bei gesunden Testpersonen auf Grundlage laryngoskopischer Aufnahmen zu untersuchen [Bri+12]. In dieser Studie stand ebenfalls eine Bildrate von 30 Hz zur Verfügung.

In einem Beitrag von DÍAZ-CÁDIZ *et al.* wurden verschiedene Strategien zur Modellierung des (ebenfalls semi-manuell erhaltenen) Zeitverlaufs  $\phi_{gl}(t)$  während der präphonatorischen Stimmlippenadduktion evaluiert und eine Variante der GOMPERTZ-Funktion (eine spezielle Sigmoidfunktion) als geeignet identifiziert [Dia+19]. Die Studie zeigt den Vorteil der Hochgeschwindigkeitslaryngoskopie im Kontext der glottalen Kinematikanalyse: Die Anpassungsgüte der analytischen Approximation von  $\phi_{gl}(t)$  stieg mit der Bildrate der ausgewerteten Laryngoskopiesequenzen an; bei 120 Hz wurde jedoch ein Plateau erreicht. Die maximal verfügbare Bildrate in dieser Studie betrug 1.000 Hz.

IWAHASHI *et al.* untersuchten den Zeitverlauf des glottalen Winkels während des Räusperns und der Phonation anhand von LHGS mit einer Bildrate von 4.000 Hz und stellten deutliche Unterschiede fest: Während beim Räuspern ein polynomialer Verlauf von  $\phi_{gl}(t)$  vorlag, wurde bei der Phonation ein sigmoidaler Verlauf beobachtet [Iwa+16]. Auch in dieser Arbeit wurde eine semi-manuelle Methode zur Verfolgung der Stimmlippenkanten verwendet.

Die *räumliche* Kinematik der Stimmlippen ist ebenfalls Forschungsgegenstand: So nutzten SOMMER *et al.* ein stereoskopisches Laryngoskop, um die Bewegung der Stimmlippen in kraniokaudaler Richtung während einer Phonationsaufgabe bei drei Testpersonen mit hoher Zeitauflösung zu messen [Dav+14].

Die von SHARMA *et al.* eingesetzte Kombination von traditioneller Videolaryngoskopie und optischer Kohärenztomographie (OCT) erlaubt es, die Bewegung der inneren Schichten der

menschlichen Stimmlippen während der Phonation bei einer Bildrate von 250 Hz zu untersuchen [Sha+21]. Auch YU *et al.* untersuchten die Extraktion glottaler Schwingungsparameter mithilfe der OCT [Yu+09].

### 5.1.2 Tiefergehende Charakterisierung des humanen LAR

In Arbeiten von SHOCK *et al.*, STROHL *et al.* und LEVER *et al.* werden über Reflexschwelle und -latenz hinausgehende Parameter des menschlichen LAR betrachtet. SHOCK *et al.* schätzten auf Grundlage einer manuellen Auswertung laryngoskopischer Bildsequenzen die Dauern der Adduktions-, Abduktions- und Glottisschlussphasen des Luftstoß-induzierten LAR beim Menschen und bei der Maus (s. auch Abschnitt 1.3) [Sho+15]. Die Verwendung höherer Bildraten wird zur Ermöglichung einer automatisierten Reflexevaluation empfohlen; dies stellt gerade den Schwerpunkt des vorliegenden Kapitels dar. STROHL *et al.* verwendeten CHEUNG-BEARELLY-Monofilamente [BC17] zur taktilen Stimulation des LAR bei Testpersonen und extrahierten die Reflexlatenz sowie die drei von SHOCK *et al.* untersuchten LAR-Parameter manuell aus zeitgleich zur Reflexauslösung erfassten Bildsequenzen [Str+21a]. In einer Arbeit von LEVER *et al.* wurden die Dauern der LAR-Phasen nach Stimulation durch einen Luftstoß mithilfe des proprietären Softwarewerkzeugs *VFtrack*<sup>TM</sup> teilautomatisiert aus Laryngoskopiesequenzen extrahiert und mit von den Autoren manuell identifizierten Werten verglichen [Lev+21]. Auch die Auftretenswahrscheinlichkeit verschiedener Subtypen des LAR-induzierten Glottisschlusses (vollständig, unvollständig, partiell, hyperfunktionell) wurde untersucht.

Die Bildrate der Laryngoskopiesequenzen, die diesen drei Studien zugrunde liegen, beträgt 30 Hz. Dies entspricht einer zeitlichen Auflösung von ca. 33 ms. Somit stehen zur Analyse der Adduktions- und Abduktionsphase des LAR jeweils ca. fünf Einzelbilder zur Verfügung, wie aus der oben referenzierten Arbeit [Lev+21] hervorgeht. Eine detaillierte Analyse der *Kinematik* der Stimmlippen während dieser Phasen ist mit einer derart niedrigen Bildrate kaum möglich.

### 5.1.3 Computergestützte Auswertung laryngoskopischer Bilddaten

In den letzten Jahrzehnten wurden im Bereich der computergestützten Analyse laryngoskopisch gewonnener Bilddaten substanzielle Fortschritte erzielt: Mithilfe eines Algorithmus von PINHEIRO *et al.* kann der Zeitverlauf der freien Glottisfläche, die nach lateral von den Stimmlippenkanten, nach anterior von der vorderen Kommissur und nach posterior vom Interarytenoidraum begrenzt wird, automatisiert analysiert werden [Pin+14]. Ein von YAN *et al.* vorgeschlagener, auf einem Bereichswachstumverfahren (*Region Growing*) beruhender Ansatz ermöglicht die automatisierte Erfassung von Stimmlippenbewegungen in LHGS [YCB06]. Eine klinisch evaluierte, ebenfalls *Region Growing*-basierte Methode von LOHSCHELLER *et al.* dient zur standardisierten, computergestützten Charakterisierung von Stimmlippenschwingungen [Loh+07]. Mit einer von SKALSKI

*et al.* entwickelten, *Spline*-basierten Registrierung der Glottiskontur können Stimmlippenbewegungen in LHGS detailliert ausgewertet werden. MEHTA *et al.* schlagen einen teilautomatisierten Ansatz zur Analyse der Asymmetrie von Stimmlippenschwingungen in LHGS mithilfe einer schwellwertbasierten Segmentierung der freien Glottisfläche vor [Meh+11]. In einer Arbeit von KARAKOZOGLOU *et al.* wird ein Algorithmus zur Glottissegmentierung in verrauschten LHGS vorgestellt, der auf aktiven Konturen (*Active Contours*) beruht [Kar+12].

Neben solchen „klassischen“ Verfahren werden auch Methoden aus dem Bereich des maschinellen Lernens erforscht: Ein Ansatz von FEHLING *et al.* beruht auf einem künstlichen neuronalen Netz vom Faltungstyp (*Convolutional Neural Network*, CNN), das sogenannte *Long Short-Term Memory*-Zellen enthält, um die im Zeitverlauf laryngoskopischer Bildsequenzen enthaltene Information für eine objektive Analyse der Stimmlippendynamik zu nutzen [Feh+20]. KIST *et al.* konnten zeigen, dass künstliche neuronale Netze bei der glottalen Mittelliniendetektion im Vergleich mit Methoden der klassischen Bildverarbeitung im Vorteil sind [Kis+20]. CNNs können auch zur Verbesserung der Bildqualität von LHGS eingesetzt werden, die aufgrund kurzer Belichtungszeiten oft durch eine geringe Helligkeit gekennzeichnet sind [Góm+19]. Dies sind nur einige Beispiele für Beiträge auf dem Feld der automatisierten Auswertung laryngealer Bildsequenzen. Zahlreiche weitere Methoden zur computergestützten Analyse von Stimmlippenbewegungen können der Übersichtsarbeit von ANDRADE-MIRANDA *et al.* entnommen werden [And+20].

Im Bereich der LAR-Charakterisierung nutzten HAMAD *et al.* ein Ensemble sogenannter *Deep Cascades* zur Detektion von LAR-Vorgängen in Bildsequenzen [Ham+20]. WANG *et al.* schlagen eine Kombination von CNNs vor, um offene und geschlossene Glottisflächen zu unterscheiden [Wan+20].

## 5.2 Material und Methoden

Den Schwerpunkt des vorliegenden Abschnitts bilden die eingesetzten Methoden sowie das verfügbare Material für die Erforschung und Erprobung eines Ansatzes zur computergestützten Identifikation von LAR-Parametern auf Grundlage von LHGS.<sup>20</sup>

### 5.2.1 Verfügbares Datenmaterial

Aus der in Kapitel 1 vorgestellten Arbeit von PTOK und SCHROETER [PS16a] sowie aus einer Studie von MEISOLL *et al.* [Mei+21] stehen 134 LHGS mit einer Bildrate von 4.000 Hz zur Verfügung, die mit dem ursprünglichen MIT-LAR-System an 15 gesunden Testpersonen (fünf männlich, acht weiblich, Information zum Geschlecht bei zwei Personen nicht verfügbar) aufgezeichnet wurden. Die genannten Studien wurden mit den Ethikvoten 6616 und 3145/2016 der MHH durchgeführt.

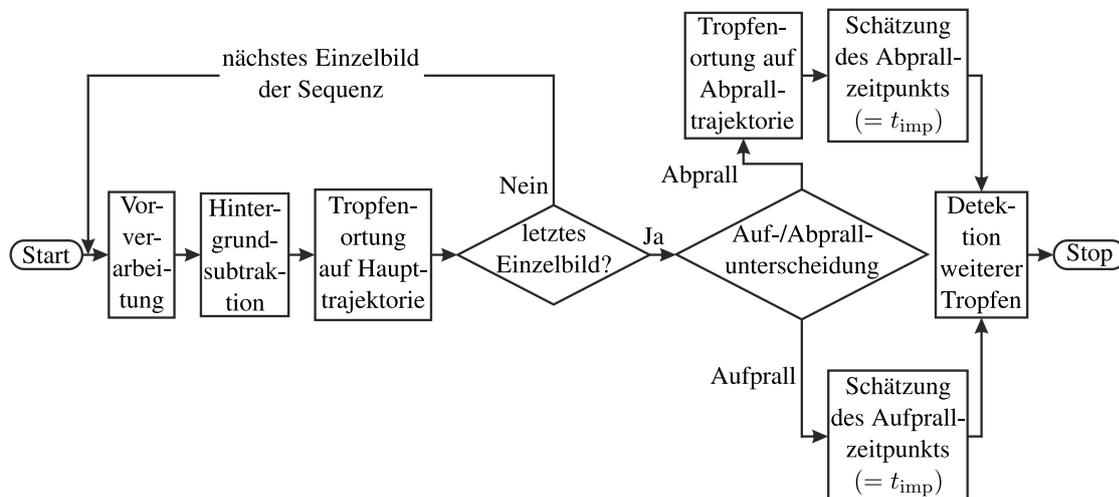
<sup>20</sup>Der zur automatisierten LHGS-Auswertung entwickelte Quellcode ist unter [https://github.com/JFast/LAR\\_Sequence\\_Evaluation](https://github.com/JFast/LAR_Sequence_Evaluation) abrufbar (besucht am 02.10.2022); Implementierung in Python.

Dieses monoskopische Bildmaterial wird zur Erprobung der in diesem Kapitel vorgestellten Methoden zur Automatisierung der Sequenzauswertung genutzt. Die Methoden können ohne Weiteres auf die in Kapitel 3 beschriebenen, stereoskopischen Laryngoskope übertragen werden, indem nur eines der beiden zur Verfügung stehenden Einzelbilder analysiert wird.

Um einen möglicherweise durch Bildverzeichnungen verursachten Fehler bei der nachfolgenden, automatisierten Sequenzauswertung auszuschließen, werden die optischen Eigenschaften des verwendeten Laryngoskopsystems HRES ENDOCAM 5562 untersucht. Dazu werden mit diesem System im Rahmen einer Standard-Kamerakalibrierung 20 Ansichten des bereits in Abschnitt 3.8.2 beschriebenen Punktmusters aufgezeichnet und damit die aus den Gleichungen (3.12) und (3.13) bekannten Verzeichnungsparameter  $\{k_1; k_2; k_3; \tau_1; \tau_2\}$  geschätzt. Um den Erfolg der Kalibrierung abzuschätzen, wird der Reprojektionsfehler berechnet. Mithilfe der erhaltenen Verzeichnungsparameter werden die aufgezeichneten Bilder entzerrt und die Unterschiede zwischen Roh- und korrigierten Bildern untersucht.

### 5.2.2 Algorithmus zur Verfolgung des Stimulationstropfens

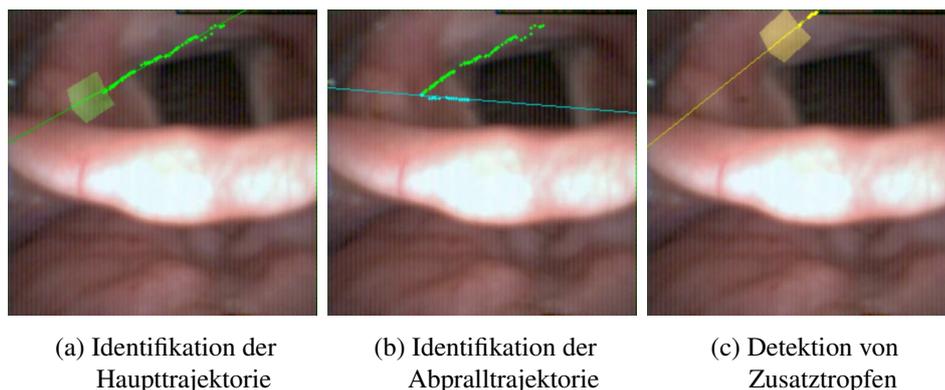
Der Zeitpunkt  $t_{\text{imp}}$  des Tropfenaufpralls im Kehlkopf muss zur Berechnung der LAR-Latenz  $\Delta t_{\text{LAR}}$  gemäß Gleichung (1.1) bekannt sein. Der vorgeschlagene Algorithmus zur computergestützten Schätzung von  $t_{\text{imp}}$  ist in Bild 5.1 in Form eines vereinfachten Programmablaufplans dargestellt.



**Bild 5.1:** Vereinfachter Programmablaufplan der vorgeschlagenen Methode zur computergestützten Schätzung des LAR-Stimulationszeitpunktes  $t_{\text{imp}}$ ; modif. nach [Fas+22].

Um den Tropfen in den laryngoskopischen Einzelbildern der betrachteten Sequenz zu segmentieren, wird nach einem Vorverarbeitungsschritt (Entfernung von Randartefakten, Rauschfilterung) zunächst eine auf einem GAUSSschen Mischmodell basierende Hintergrundsubtraktion durchgeführt, die auf Arbeiten von ZIVKOVIC und VAN DER HEIJDEN [Ziv04; Zv06] beruht. Auf die resultierende Vordergrundmaske wird eine *Blob Detection* angewendet. Um fehlerhafte Tropfendetektionen

zu vermeiden, werden Minimalwerte für Durchmesser, Rundheit, Konvexität und das Verhältnis von kleinerem und größerem Hauptträgheitsmoment gültiger Blobs vorgegeben<sup>21</sup>. Da die Größe des LAR-Stimulationstropfens mit zunehmendem Abstand von der Düse im Bild abnimmt, wird ab der dritten erkannten Tropfenposition (empirischer Wert) eine auf der Methode von SUZUKI und KEIICHI [SA85] basierende Konturdetektion anstelle der *Blob Detection* verwendet. Um die Robustheit der optischen Tropfenverfolgung zu erhöhen, wird die Tropfensuche auf einen Bereich von Interesse (*Region of Interest, ROI*) beschränkt. Diese Region ist für die ersten fünf Stützstellen kreisförmig, da die Flugrichtung des Tropfens zunächst nicht bekannt ist. Nach linearer Approximation der ersten detektierten Tropfenpositionen wird ein rechteckförmiger, mit steigendem Abstand zum letzten bekannten Tropfenort schmaler werdender Suchbereich verwendet. Sollten in diesem Bereich mehrere Objekte detektiert werden, so wird das Objekt mit der geringsten euklidischen Distanz zum anhand der vorherigen Stützstellen zu erwartenden Ort gewählt. Die Aufzeichnung dieser Haupttrajektorie wird beendet, wenn innerhalb eines vorgegebenen Zeitraums seit der letzten Tropfendetektion keine weitere Stützstelle erkannt werden kann. In Bild 5.2 (a) ist die Erkennung der Tropfenflugbahn an einer beispielhaften LHGS veranschaulicht.<sup>22</sup>



**Bild 5.2:** Beispielhafte Ergebnisse der Verfolgung des LAR-Stimulationstropfens; modif. nach [Fas+22]. Haupttrajektorie grün, Abpralltrajektorie türkis, Zusatztropfentrajektorie gelb dargestellt.

Da die durch den Tropfen vermittelte LAR-Stimulationsstärke im Fall eines Abpralls gegenüber einem Aufprall möglicherweise reduziert ist, wird eine Unterscheidung dieser beiden Kontaktarten vorgenommen. Ein Tropfenabprall geht i. Allg. mit einer abrupten Tropfenflugrichtung einher. Zur Detektion einer solchen Richtungsänderung wird ein iteratives Verfahren genutzt: Die Menge aller erhaltenen Stützstellen wird in zwei Untermengen aufgeteilt. In jeder Iteration wird die erste Menge nun um eine Stützstelle erweitert und die zweite Menge um dieselbe Stützstelle reduziert. Beide Mengen werden in jedem Iterationsschritt durch Regressionsgeraden approximiert. Die Mengenaufteilung, die insgesamt das beste Regressionsergebnis liefert, wird verwendet, um den Winkel zwischen den entsprechenden Regressionsgeraden zu berechnen. Diese Geraden entspre-

<sup>21</sup>Die Rundheit/Konvexität ist das Verhältnis der Fläche des Blobs zur Fläche eines Kreises mit identischem Umfang/zur Fläche der konvexen Hülle des Blobs [KB17, S. 534].

<sup>22</sup>Weitere Sequenzen sind unter <https://doi.org/10.1002/lary.30041> abrufbar (besucht am 02.10.2022).

chen der Haupt- und ggf. der Abpralltrajektorie. Wird ein Winkel von über  $40^\circ$  (empirischer Wert) detektiert, wird ein Abprall angenommen. In diesem Fall wird dem LAR-Stimulationszeitpunkt  $t_{\text{imp}}$  der Index des Einzelbildes zugeordnet, das die letzte Stützstelle vor der erkannten Änderung der Flugrichtung enthält. Andernfalls wird der Index des Einzelbildes mit der letzten detektierten Stützstelle gespeichert.

Im nächsten Schritt wird der Ablauf der Tropfendetektion wiederholt, um die Abpralltrajektorie aufzuzeichnen. Dies ist in Bild 5.2 (b) dargestellt. Der Startpunkt entspricht nun jedoch der zuvor als Ort des ersten Kontakts zwischen Tropfen und Larynxschleimhaut erkannten Position. Falls weniger als fünf Stützstellen (empirischer Wert) auf der Abpralltrajektorie gefunden werden, wird der Kontakt als Aufprall klassifiziert. Andernfalls wird die Suche nach einer Flugrichtungsänderung auf Grundlage der erweiterten Stützstellenmenge wiederholt. Wenn in dieser Menge eine Richtungsänderung um mehr als  $15^\circ$  (empirischer Wert) erkannt wird und wenn die Länge der Abpralltrajektorie einen vorgegebenen Schwellwert überschreitet, wird der Kontakt als Abprall klassifiziert. In diesem Fall wird der Index des Einzelbildes, das die Richtungsänderung in der erweiterten Stützstellenmenge zeigt, als zu  $t_{\text{imp}}$  korrespondierend abgespeichert. Andernfalls wird der Kontakt als Aufprall eingestuft. Die Prüfung der Länge der Abprallflugbahn ist notwendig, da die Hintergrundsubtraktion auch nach Tropfenaufprall vereinzelt weitere Stützstellen liefert.

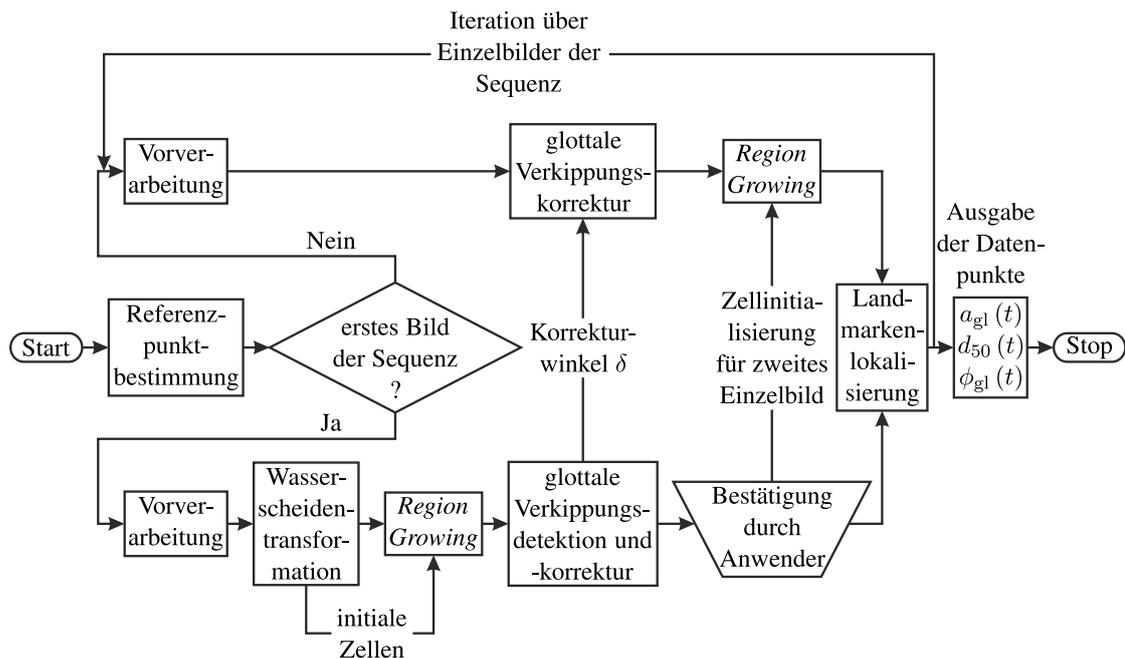
Abschließend wird die LHGS, wie in Bild 5.2 (c) gezeigt, noch einmal hinsichtlich des Auftretens weiterer Tropfen analysiert, da diese mit der Detektion des LAR-Stimulationszeitpunktes  $t_{\text{imp}}$  interferieren könnten. Da das Tropfenapplikatormodul jedoch grundlegend überarbeitet wurde (s. Kapitel 2), sollten solche weiteren Tropfen in zukünftigen klinischen Studien deutlich seltener auftreten. Die automatisierte Erkennung weiterer Tropfen wird hier daher nicht weiter vertieft.

Die Erfolgsquote  $q$  der geschilderten Methode in Bezug auf die Identifikation von  $t_{\text{imp}}$  und hinsichtlich der Aufprall/Abprall-Unterscheidung wird durch manuelle Prüfung jedes einzelnen Ergebnisses ausgewertet. Die Größe  $q$  wird im vorliegenden Kapitel allgemein wie folgt definiert:

$$q = \frac{\text{Anzahl erfolgreich ausgewerteter Sequenzen}}{\text{Anzahl sinnvoll auswertbarer Sequenzen}} \cdot 100\% . \quad (5.1)$$

### 5.2.3 Algorithmus zur Identifikation glottaler Parameter

Im zweiten Teil der Auswertung werden drei relevante, glottale Parameter zur Charakterisierung des LAR aus den Einzelbildern der LHGS extrahiert: die glottale Fläche  $a_{\text{gl}}$ , die Stimmlippendistanz  $d_{50}$  und der glottale Winkel  $\phi_{\text{gl}}$ . In Bild 5.3 ist die entwickelte Methode zur computergestützten Schätzung dieser Parameter, die in Bild 5.4 verschiedenfarbig gekennzeichnet sind, schematisch dargestellt. Um die erforderliche Rechenzeit zu reduzieren, wird hier jedes vierte Einzelbild der verfügbaren Sequenzen ausgewertet, sodass sich eine virtuelle Auswertungsbildrate von 1.000 Hz ergibt. Dieser Wert übertrifft die in bisherigen Studien im Bereich der optischen Analyse des humanen LAR (s. Abschnitt 5.1.2) verwendete Bildrate um das mehr als 30-Fache.



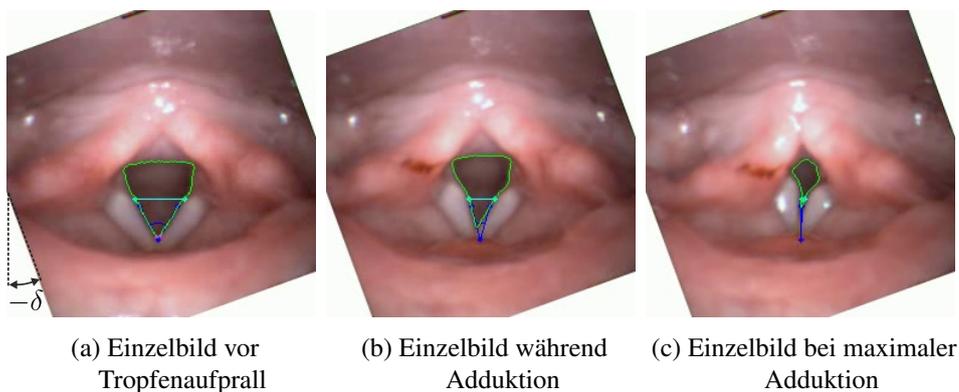
**Bild 5.3:** Vereinfachter Programmablaufplan der computergestützten Extraktion glottaler Parameter zur Ableitung relevanter LAR-Parameter; modif. nach [Fas+22].

Eine Voraussetzung der Extraktion der genannten Größen ist die korrekte Segmentierung der freien Glottisfläche. Dazu wird im ersten Einzelbild der auszuwertenden Sequenz zunächst mithilfe einer Methode von ANDRADE-MIRANDA und GODINO-LLORENTE [AG14] ein Referenzpunkt innerhalb dieser Fläche lokalisiert. Ein ähnlicher Ansatz wurde auch von KOÇ und ÇILOĞLU vorgestellt [KÇ14]. Die Methode beruht auf der Analyse der zeitlichen Intensitätsvariation in den Bildzeilen und -spalten über die gesamte LHGS. Da sich die dunkel dargestellte Glottisfläche während des LAR schließt, ist diese Variation dort besonders hoch. Vor Beginn der Glottissegmentierung werden alle Einzelbilder einer Vorverarbeitung (bilaterale Filterung, Graustufenkonvertierung, lineare Kontrastverstärkung, erneute Bilateralfilterung) unterzogen, um kontrastreiche, rauscharme Grauwertbilder zu erhalten. Im nächsten Schritt wird durch eine vom Referenzpunkt ausgehende *Wasserscheidentransformation* eine Menge von *Saatpixeln* innerhalb der Glottis detektiert. Ein mit diesen Punkten initialisiertes *Region Growing* ergibt eine erste Segmentierung der freien Glottisfläche.

Diese Segmentierung dient zur Schätzung des Winkels zwischen der sagittalen Glottisachse und dem vertikalen Bildrand. Diese Verkippung kann innerhalb einer LHGS als konstant angenommen werden. Der identifizierte Winkel  $\delta$  wird verwendet, um die Glottisfläche in allen Einzelbildern der Sequenz durch Bildrotation um  $-\delta$  annähernd vertikal auszurichten. Da die Glottissegmentierung in allen nachfolgenden Einzelbildern auf dem Ergebnis für das erste Bild basiert, wird eine Bestätigung durch die Anwenderin/den Anwender abgefragt. Sollte die initiale Segmentierung fehlerhaft sein, kann das Verfahren mit manuell vorgegebenen Saatpixeln wiederholt werden. In

allen weiteren Einzelbildern erfolgt die Glottissegmentierung durch ein erneutes *Region Growing* nach Aktualisierung der Saatpixel auf Grundlage der vorhergehenden Segmentierung.

Im nächsten Schritt wird die in jedem Einzelbild identifizierte Glottiskontur automatisiert ausgewertet, um Datenpunkte für den zeitlichen Verlauf der Glottisfläche  $a_{gl}$  in Prozent der Gesamtpixelzahl jedes Einzelbildes, des bereits von LOHSCHELLER *et al.* [Loh+07] verwendeten Stimmlippenabstands  $d_{50}$  auf einer Höhe von 50 % der Stimmlippenlänge in Pixel sowie des schon von DAILEY *et al.* [Dai+05], STEPP *et al.* [SHH10], BRITTON *et al.* [Bri+12] und IWAHASHI *et al.* [Iwa+16] genutzten Winkels  $\phi_{gl}$  zwischen den Stimmlippen in Grad zu erhalten. Bild 5.4 zeigt ein beispielhaftes Ergebnis der automatisierten Extraktion dieser glottalen Parameter aus einer MIT-LAR-LHGS.<sup>23</sup>



**Bild 5.4:** Beispielhaftes Ergebnis des Algorithmus zur Extraktion glottaler Parameter nach Bildrotation um Korrekturwinkel  $-\delta$  zur Verkippungskorrektur; modif. nach [Fas+22]. Segmentierte Glottisfläche  $a_{gl}$  in grün, Stimmlippenabstand  $d_{50}$  in türkis, glottaler Winkel  $\phi_{gl}$  in blau eingezeichnet.

Die in Form von Stützstellenmengen extrahierten Zeitverläufe von  $a_{gl}$ ,  $d_{50}$  und  $\phi_{gl}$  werden anhand einer Visualisierung dieser glottalen Parameter in jedem Einzelbild der LHGS manuell überprüft; nur als gültig beurteilte Verläufe werden für die weitere Analyse verwendet. Die vorgestellten Algorithmen werden mithilfe der Bibliothek *OpenCV* [Bra00b] (Version 4.5.2.52) umgesetzt.<sup>24</sup>

#### 5.2.4 Evaluation verschiedener Modellfunktionen

Um die Ableitung von LAR-Parametern aus den erhaltenen Zeitverläufen der glottalen Parameter zu vereinfachen und zu standardisieren, wird eine analytische Approximation dieser Verläufe durchgeführt. Im Bereich der glottalen Bewegungsanalyse wurden bislang hauptsächlich sigmoideale [SHH10; Bri+12; Dia+19] und polynomiale [Dai+05] Ansatzfunktionen verwendet. Eine systematische Untersuchung der analytischen Abbildung des Zeitverlaufs glottaler Parameter während des menschlichen LAR wurde bislang jedoch nicht durchgeführt. Daher werden drei sigmoideale Modellfunktionen  $f_S$ ,  $f_{GS}$  und  $f_G$  sowie eine kubische Modellfunktion  $f_C$  hinsichtlich ihrer Eignung zur Abbildung der Verläufe  $d_{50}(t)$ ,  $\phi_{gl}(t)$  und  $a_{gl}(t)$  während der LAR-Adduktionsphase

<sup>23</sup>Weitere Sequenzen sind unter <https://doi.org/10.1002/lary.30041> abrufbar (besucht am 02.10.2022).

<sup>24</sup>Weitere erforderliche Pakete: *NumPy*, *SciPy*, *SymPy*, *Matplotlib*, *Openpyxl*.

evaluiert. Diese Funktionen sind in Tabelle 5.1 spezifiziert. Zur Sicherstellung eines monoton fallenden Verlaufes, wie er während der Adduktion erwartet werden kann, werden die reellwertigen Parameter  $\kappa_1$  bis  $\kappa_{17}$  der Funktionen teilweise beschränkt. Da die abzubildenden glottalen Parameter keine negativen Werte annehmen können, werden (wo möglich) weitere Parametereinschränkungen vorgenommen.

**Tabelle 5.1:** Untersuchte Ansatzfunktionen für die analytische Approximation des Zeitverlaufs der glottalen Fläche  $a_{gl}$ , des Stimmlippenabstands  $d_{50}$  und des glottalen Winkels  $\phi_{gl}$ ; modif. nach [Fas+22].

Funktionstyp	Struktur und Parameterbeschränkungen
einfache sigmoidale Funktion [Ver45]	$f_S(t) = \kappa_1 - \frac{\kappa_1}{1 + e^{-\kappa_2(t - \kappa_3)}} + \kappa_4$ mit $\kappa_4 \geq 0$
generalisierte sigmoidale Funktion [RIC59; Nel62; Cao+19]	$f_{GS}(t) = \kappa_5 - \frac{\kappa_5}{(1 + \kappa_6 e^{-\kappa_7(t - \kappa_8)})^{1/\kappa_6}} + \kappa_9$ mit $\kappa_5, \kappa_7, \kappa_9 \geq 0$ und $0 \leq \kappa_6 \leq 1$
modif. GOMPERTZ-Funktion [Gom25; Dia+19]	$f_G(t) = \kappa_{10} + (\kappa_{11} - \kappa_{10}) 2^{-e^{-\kappa_{12}(t - \kappa_{13})}}$ mit $\kappa_{10}, \kappa_{11}, \kappa_{12} \geq 0$
kubisches Polynom [Dai+05]	$f_C(t) = \kappa_{14}t^3 + \kappa_{15}t^2 + \kappa_{16}t + \kappa_{17}$ (keine Parameterbeschränkungen)

Vor der Durchführung der Modellanpassung an die verfügbaren Datenpunkte erfolgt eine Medianfilterung dieser Punkte mit Fensterbreite 5, um Ausreißer zu entfernen und so die Erfolgsquote  $q$  der Parameteridentifikation zu erhöhen. Diese erfolgt mithilfe der Methode der kleinsten Quadrate. Im Anschluss wird die Modellgüte durch Berechnung der Wurzel der mittleren Fehlerquadratsumme (RMSE) sowie des mittleren Absolutfehlers (*Mean Absolute Error*, MAE) in Bezug auf die Rohdatenpunkte quantifiziert.

### 5.2.5 Ableitung klinisch relevanter LAR-Parameter

Die Dauer  $\Delta t_{add}$  der LAR-Adduktionsphase wird, wie schon in Tabelle 1.3 gezeigt, von SHOCK *et al.* [Sho+15] als die Zeitspanne zwischen dem LAR-Beginnzeitpunkt  $t_{add}$  und dem Zeitpunkt  $t_{cls}$  der maximalen Stimmlippenadduktion definiert [Sho+15]:

$$\Delta t_{add} = t_{cls} - t_{add} . \quad (5.2)$$

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird der Zeitpunkt  $t_{cls}$  durch automatisierte Identifikation des Einzelbildes geschätzt, das zum globalen Minimum der segmentierten Glottisfläche korrespondiert. Der Subtrahend  $t_{add}$  aus Gleichung (5.2) muss auch für die Berechnung der LAR-Latenz  $\Delta t_{LAR}$  gemäß Gleichung (1.1) identifiziert werden. Im Gegensatz zum Zeitpunkt  $t_{imp}$  des Tropfenaufpralls zeichnet sich  $t_{add}$  durch eine begrenzte Interrater-Reliabilität aus [Fas+18]. SHOCK *et al.* definieren  $t_{add}$  als den Zeitstempel des letzten Einzelbildes einer laryngoskopischen Sequenz vor Beginn einer sichtbaren Stimmlippenadduktionsbewegung [Sho+15]. Um einen Einfluss der

Auswerterin/des Auswerterers auf das Ergebnis der Analyse zu vermeiden, wird der folgende, standardisierte und automatisierbare Ansatz für die Identifikation von  $t_{\text{add}}$  vorgeschlagen:  $t_{\text{add}}$  wird als der Zeitpunkt definiert, zu dem die Modellfunktion  $\tilde{d}_{50}(t)$ , die den Zeitverlauf  $d_{50}(t)$  der Stimmlippendistanz analytisch abbildet, auf 98 % ihrer totalen Spannweite absinkt. Dieser Wert ergab in Voruntersuchungen eine gute Übereinstimmung mit manuellen Annotationen [Olt20].

Ein weiterer, von SHOCK *et al.* vorgeschlagener LAR-Parameter ist die Dauer  $\Delta t_{\text{cls}}$  der Glottisschlussphase. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wird diese Dauer geschätzt, indem jede LHGS in umgekehrter Bildreihenfolge durchlaufen und der Zeitpunkt  $t_{\tilde{a}_{\text{gl,min,rev}}}$  des ersten Minimums in der analytischen Approximation  $\tilde{a}_{\text{gl}}(t)$  des Zeitverlaufs der Glottisfläche identifiziert wird. Dieser Zeitpunkt dient als Schätzung des Endzeitpunkts der Glottisschlussphase, der gleichzeitig der Startzeitpunkt  $t_{\text{abd}}$  der Abduktionsphase ist. Der Beginnzeitpunkt der Glottisschlussphase entspricht  $t_{\text{cls}}$ . Somit kann  $\Delta t_{\text{cls}}$  wie folgt berechnet werden:

$$\Delta t_{\text{cls}} = t_{\tilde{a}_{\text{gl,min,rev}}} - t_{\text{cls}}. \quad (5.3)$$

Nach bestem Wissen des Autors der vorliegenden Arbeit wurde bislang noch keine quantitative Untersuchung *kinematischer* Parameter des LAR, wie beispielsweise der Winkelgeschwindigkeit der Stimmlippenkanten während der Adduktions- oder Abduktionsphase, durchgeführt. Daher wird die analytische Approximation  $\tilde{\phi}_{\text{gl}}(t)$  des Zeitverlaufs des glottalen Winkels in der vorliegenden Arbeit zur computergestützten Untersuchung der LAR-Kinematik verwendet. In Analogie zu der Definition von DAILEY *et al.* [Dai+05] ergibt sich die mittlere Winkelgeschwindigkeit  $\omega_{\text{add,mean}}$  der Stimmlippenkanten während der LAR-Adduktionsphase mit den Werten  $\tilde{\phi}_{\text{gl,20\%}}$  und  $\tilde{\phi}_{\text{gl,80\%}}$  der analytischen Approximation von  $\phi_{\text{gl}}(t)$  bei 20 % und 80 % der Funktionsspannweite sowie den korrespondierenden Zeitstempeln  $t_{20\%}$  und  $t_{80\%}$  aus folgendem Differenzenquotienten:

$$\omega_{\text{add,mean}} = \left| \frac{\tilde{\phi}_{\text{gl,20\%}} - \tilde{\phi}_{\text{gl,80\%}}}{t_{20\%} - t_{80\%}} \right|. \quad (5.4)$$

Dem Ansatz von IWAHASHI *et al.* im Kontext des Räusperns [Iwa+16] folgend, wird die Winkelgeschwindigkeit  $\omega_{\text{add,start}}$  der Stimmlippenkanten zu Beginn der Adduktionsphase des LAR analog zu Gleichung (5.4) wie folgt berechnet:

$$\omega_{\text{add,start}} = \left| \frac{\tilde{\phi}_{\text{gl,80\%}} - \tilde{\phi}_{\text{gl,100\%}}}{t_{80\%} - t_{100\%}} \right|. \quad (5.5)$$

Zusätzlich wird die maximale Adduktionswinkelgeschwindigkeit  $\omega_{\text{add,max}}$  der Stimmlippenkanten durch Auswertung der zeitlichen Ableitung der analytischen Modellfunktion  $\tilde{\phi}_{\text{gl}}$  des glottalen Winkels zum Zeitpunkt des stärksten Abstiegs identifiziert:

$$\omega_{\text{add,max}} = \left| \min \frac{\partial \tilde{\phi}_{\text{gl}}}{\partial t} \right|. \quad (5.6)$$

Abschließend wird die Winkelbeschleunigung  $\alpha_{\text{add,start}}$  der Stimmlippenkanten zu Beginn der Adduktionsphase geschätzt, indem der folgende Differenzenquotient mit den zeitlichen Ableitungen  $\tilde{\omega}_{80\%}$  und  $\tilde{\omega}_{100\%}$  der Modellfunktion  $\tilde{\phi}_{\text{gl}}$  bei 80 % und 100 % der Spannweite dieser Funktion sowie den korrespondierenden Zeitstempeln  $t_{80\%}$  und  $t_{100\%}$  ausgewertet wird:

$$\alpha_{\text{add,start}} = \left| \frac{\tilde{\omega}_{80\%} - \tilde{\omega}_{100\%}}{t_{80\%} - t_{100\%}} \right|. \quad (5.7)$$

Diese kinematischen Größen sind von klinischer Relevanz, da sie, unabhängig von der LAR-Latenz  $\Delta t_{\text{LAR}}$ , die Zeitspanne zwischen LAR-Auslösung und Glottisschluss beeinflussen und daher vermutlich mit der Effektivität der LAR-induzierten Schutzwirkung korrelieren. Der Endzeitpunkt der Abduktionsphase des LAR (Zeitpunkt der maximalen Glottisöffnung) ist in den verfügbaren Sequenzen aufgrund der begrenzten Aufzeichnungskapazität des ursprünglichen MIT-LAR-Systems nicht regelmäßig enthalten. Diese Öffnungsphase entzieht sich daher hier einer Untersuchung. Die Phase ist für die Wirksamkeit des LAR jedoch von untergeordneter Relevanz, da sie vermutlich nicht zum Aspirationsschutz beiträgt.

## 5.3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Evaluation möglicher Bildverzeichnungen, des Algorithmus zur Tropfenverfolgung und zur Extraktion glottaler Parameter, der analytischen Modellierung dieser Parameter sowie die erhaltenen Werte für die in Abschnitt 5.3.4 erläuterten LAR-Parameter vorgestellt.

### 5.3.1 Evaluation der Bildverzeichnung

Die Kalibrierung des Laryngoskopsystems ergibt einen Reprojektionsfehler von 0,1 Pixel, was auf eine erfolgreiche Kalibrierung hinweist, und führt zu folgendem Verzeichnungsvektor  $\mathbf{d}$ :

$$\mathbf{d} = \begin{pmatrix} k_1 \\ k_2 \\ k_3 \\ \tau_1 \\ \tau_2 \end{pmatrix} \approx \begin{pmatrix} -2,1 \times 10^{-1} \\ -3,7 \\ 3,9 \times 10^1 \\ -5,5 \times 10^{-3} \\ 2,3 \times 10^{-3} \end{pmatrix}. \quad (5.8)$$

Zwischen einer Menge beispielhaft ausgewählter Rohbilder und den entsprechenden, mithilfe des erhaltenen Vektors  $\mathbf{d}$  entzerrten Bildern lassen sich keine substanziellen Unterschiede feststellen. Insbesondere im Bildzentrum, in dem die Glottis in der überwiegenden Mehrzahl der Sequenzen lokalisiert ist, ist die festgestellte Verzeichnung nahezu Null. Daher wird die durch das HRES ENDOCAM 5562-System verursachte Bildverzeichnung hier als vernachlässigbar eingestuft.

### 5.3.2 Evaluation der Tropfenaufrallerkennung

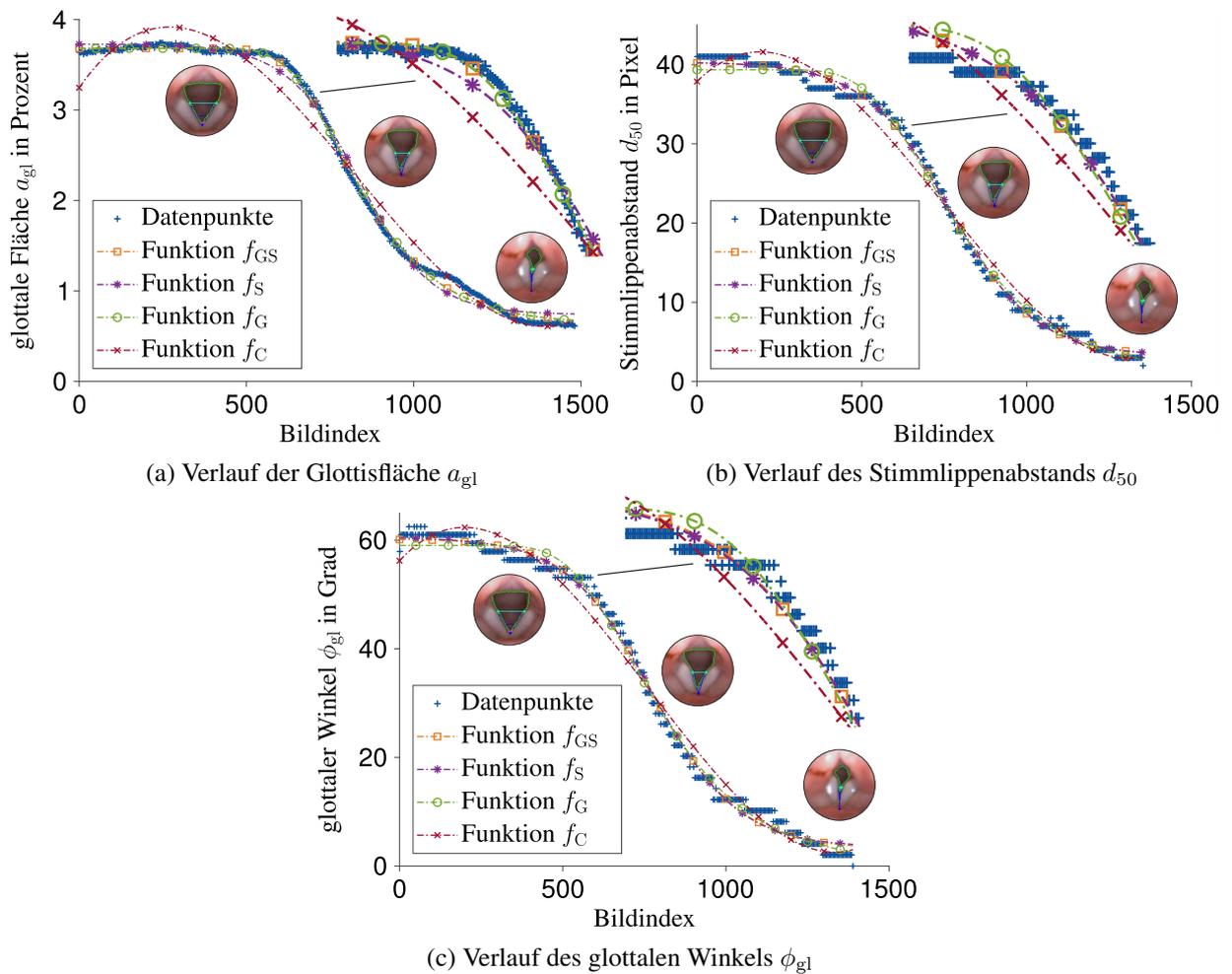
In 67 der 134 verfügbaren LHGS ergibt eine manuelle Prüfung, dass die folgenden Voraussetzungen gleichzeitig erfüllt sind, sodass eine automatisierte Identifikation des LAR-Stimulationszeitpunktes  $t_{\text{imp}}$  sinnvoll und prinzipiell möglich ist:

- Der Tropfenaufrall- oder Abprallzeitpunkt  $t_{\text{imp}}$  ist eindeutig sichtbar.
- Der LAR-Beginn ist eindeutig sichtbar.
- Die analytische Approximation  $\tilde{d}_{50}(t)$  des Zeitverlaufs des Stimmlippenkantenabstands, die gemäß Abschnitt 5.2.5 für die automatisierte Identifikation der LAR-Latenz  $\Delta t_{\text{LAR}}$  und der Adduktionsphasendauer  $\Delta t_{\text{add}}$  notwendig ist, bildet die Rohdaten in plausibler Weise ab.

In 35 dieser 67 LHGS ergibt der vorgeschlagene Algorithmus zur Detektion von  $t_{\text{imp}}$  ein nach manueller Prüfung durch den Autor der vorliegenden Arbeit (in Absprache mit dem klinischen Partner) als plausibel eingeschätztes Ergebnis. Somit liegt die Erfolgsquote  $q$  hier bei 52 %. Im Hinblick auf die Aufprall/Abprall-Unterscheidung liefert der Algorithmus in 49 von 67 LHGS (73 %) ein Ergebnis. In 34 dieser 49 Sequenzen (69 %) wird die Klassifikation als korrekt beurteilt.

### 5.3.3 Evaluation der Modellierung glottaler Parameter

Für 86 (64 %), 87 (65 %) und 56 (42 %) der verfügbaren 134 LHGS können als valide beurteilte Rohdatenpunkte für die Zeitverläufe  $a_{\text{gl}}(t)$ ,  $d_{50}(t)$  und  $\phi_{\text{gl}}(t)$  der glottalen Fläche, des Abstands der Stimmlippenkanten und des glottalen Winkels identifiziert werden. Bei 51 der 134 LHGS (38 %) ist die Identifikation aller drei Zeitverläufe erfolgreich. Ein beispielhaftes Ergebnis der automatisierten Extraktion von Datenpunkten für die drei glottalen Parameter  $a_{\text{gl}}(t)$ ,  $d_{50}(t)$  und  $\phi_{\text{gl}}(t)$  sowie der analytischen Modellierung durch sigmoidale und polynomiale Ansatzfunktionen ist in Bild 5.5 dargestellt. Die systematische Erprobung dieser vier Ansatzfunktionen (s. Tabelle 5.1) ergibt, dass die generalisierte sigmoidale Funktion  $f_{\text{GS}}$  besonders gut zur Approximation aller drei Parameter geeignet ist, da dieser Ansatz, wie aus Tabelle 5.2 hervorgeht, zu den kleinsten Werten von RMSE und MAE führt und nur sehr selten keine valide Approximation liefert. Für die analytische Modellierung der drei glottalen Parameter wird daher im weiteren Verlauf stets der Ansatz  $f_{\text{GS}}$  verwendet.



**Bild 5.5:** Ergebnis der Approximation der Zeitverläufe  $a_{gl}(t)$ ,  $d_{50}(t)$  und  $\phi_{gl}(t)$  durch eine generalisierte sigmoidale Funktion  $f_{GS}$ , eine einfache sigmoidale Funktion  $f_S$ , eine modif. GOMPERTZ-Funktion  $f_G$  sowie ein kubisches Polynom  $f_C$  für eine beispielhafte MIT-LAR-Sequenz. Teilbereiche vergrößert dargestellt. Laryngoskopische Ansichten zur Veranschaulichung eingefügt.

### 5.3.4 Extraktion von LAR-Parametern

Mithilfe der analytischen Approximation der Zeitverläufe der glottalen Parameter  $a_{gl}$ ,  $d_{50}$  und  $\phi_{gl}$  werden sieben relevante LAR-Parameter evaluiert. Im Folgenden werden die quantitativen Ergebnisse dieser Untersuchung vorgestellt.

#### LAR-Latenz $\Delta t_{LAR}$

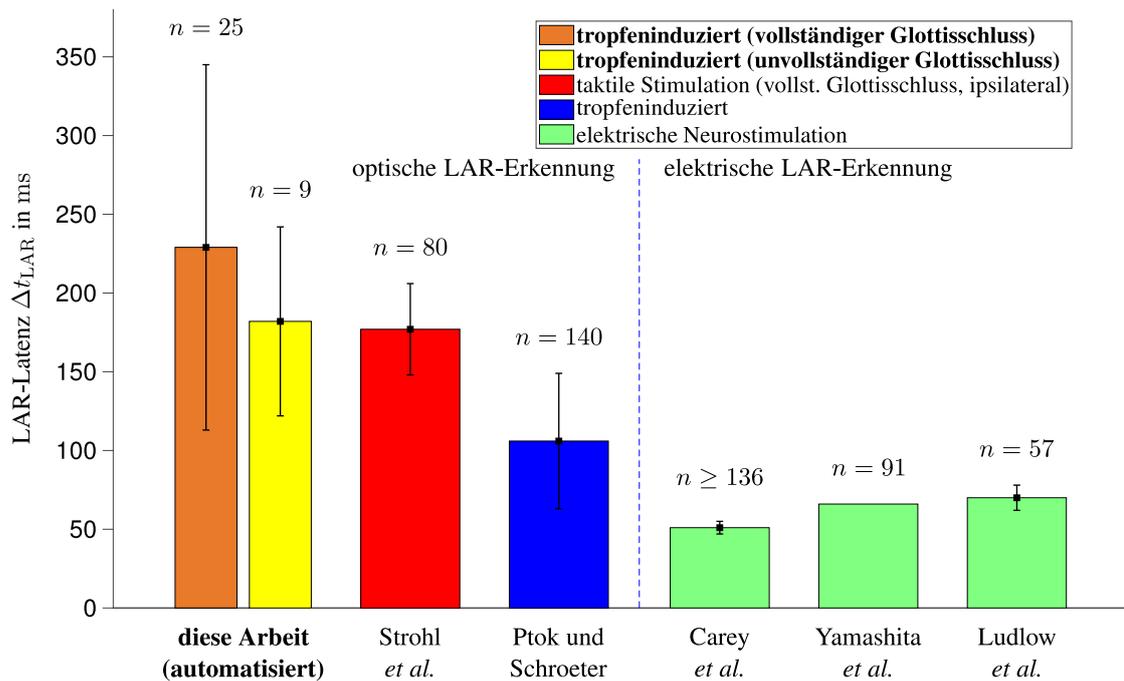
In 107 der verfügbaren 134 LHGS ist die automatische Identifikation der LAR-Latenz  $\Delta t_{LAR}$  prinzipiell möglich, da sowohl der Tropfenauf- oder Abprallzeitpunkt  $t_{imp}$  als auch der LAR-Beginnzeitpunkt  $t_{add}$  eindeutig sichtbar sind. Die automatisierte Schätzung des Stimulationszeitpunktes  $t_{imp}$  und des LAR-Beginnzeitpunktes  $t_{add}$  ist in 34 dieser 107 LHGS (32 %) gleichzei-

**Tabelle 5.2:** Wurzel der mittleren Fehlerquadratsumme (RMSE) und mittlerer Betrag des Modellfehlers (MAE) in Bezug auf die verfügbaren Rohdatenpunkte für die Zeitverläufe  $d_{50}(t)$ ,  $\phi_{gl}(t)$  und  $a_{gl}(t)$  von Stimmlippenabstand, glottalem Winkel und glottaler Fläche für vier verschiedene Ansatzfunktionen; modif. nach [Fas+22]. Auf Grundlage einer Menge von 134 LHGS von 15 gesunden Testpersonen berechnet. Beste Ergebnisse je Zeile hervorgehoben.  $s$ : empirische Standardabweichung.  $n$ : Stichprobengröße.

$d_{50}(t)$ in Pixel ( $n = 87$ )				
	$f_S$	$f_{GS}$	$f_G$	$f_C$
RMSE (Mittelwert $\pm s$ )	1,73 $\pm$ 1,87 <sup>a</sup>	<b>1,33 <math>\pm</math> 1,13</b>	1,68 $\pm$ 1,36	2,48 $\pm$ 1,43
Median	1,14	<b>1,06</b>	1,40	2,06
Minimum/Maximum	<b>0,47/10,65</b>	<b>0,47/8,96</b>	0,53/8,92	0,53/9,22
MAE (Mittelwert $\pm s$ )	1,35 $\pm$ 1,55 <sup>a</sup>	<b>0,98 <math>\pm</math> 0,66</b>	1,24 $\pm$ 0,87	1,89 $\pm$ 0,96
Median	0,83	<b>0,78</b>	0,99	1,67
Minimum/Maximum	<b>0,25/9,62</b>	<b>0,25/4,46</b>	0,32/5,74	0,39/4,92
Erfolgsquote $q$	97 %	<b>100 %</b>	83 %	<b>100 %</b>
$\phi_{gl}(t)$ in Grad ( $n = 56$ )				
	$f_S$	$f_{GS}$	$f_G$	$f_C$
RMSE (Mittelwert $\pm s$ )	1,28 $\pm$ 0,84	<b>1,21 <math>\pm</math> 0,85</b>	1,54 $\pm$ 1,27	2,02 $\pm$ 0,86
Median	1,03	<b>0,96</b>	1,16	2,01
Minimum/Maximum	0,48/4,24	<b>0,40/4,19</b>	0,54/8,65	0,42/4,04
MAE (Mittelwert $\pm s$ )	1,03 $\pm$ 0,69	<b>0,96 <math>\pm</math> 0,69</b>	1,18 $\pm$ 0,87	1,61 $\pm$ 0,69
Median	0,84	<b>0,73</b>	0,87	1,54
Minimum/Maximum	0,38/3,43	<b>0,29/3,45</b>	0,42/5,41	0,32/3,31
Erfolgsquote $q$	96 %	<b>100 %</b>	91 %	<b>100 %</b>
$a_{gl}(t)$ in Prozent der Bild-Gesamtpixelzahl ( $n = 86$ )				
	$f_S$	$f_{GS}$	$f_G$	$f_C$
RMSE (Mittelwert $\pm s$ )	0,14 $\pm$ 0,12	<b>0,13 <math>\pm</math> 0,08</b>	0,15 $\pm$ 0,10	0,22 $\pm$ 0,12
Median	0,12	<b>0,11</b>	0,13	0,19
Minimum/Maximum	<b>0,02/0,86</b>	<b>0,02/0,60</b>	<b>0,02/0,66</b>	0,03/0,53
MAE (Mittelwert $\pm s$ )	0,12 $\pm$ 0,11	<b>0,10 <math>\pm</math> 0,07</b>	0,12 $\pm$ 0,08	0,17 $\pm$ 0,09
Median	0,10	<b>0,09</b>	0,10	0,16
Minimum/Maximum	<b>0,01/0,82</b>	<b>0,01/0,50</b>	0,02/0,53	0,03/0,45
Erfolgsquote $q$	<b>99 %</b>	<b>99 %</b>	93 %	<b>99 %</b>

<sup>a</sup>RMSE und MAE sind mathematisch auf  $\mathbb{R}_{\geq 0}$  begrenzt.

tig erfolgreich. Von diesen 34 Sequenzen zeigen 25 (74 %) einen vollständigen und die restlichen 9 (26 %) einen unvollständigen Glottisschluss. Die gefundene Latenz beträgt ( $229 \pm 116$ ) ms bei vollständigem und ( $182 \pm 60$ ) ms bei unvollständigem Schluss der Glottis. Diese Ergebnisse sind in Bild 5.6 im Vergleich mit an gesunden Testpersonen erhobenen Werten von STROHL *et al.* [Str+21a] (elf männliche, zehn weibliche Testpersonen, Alter ( $35,7 \pm 11,0$ ) Jahre), PTOK und SCHROETER [PS16a] (fünf männliche, fünf weibliche Testpersonen, Alter 22 bis 57 Jahre, keine LAR-Auslösung bei zwei Probanden), CAREY *et al.* [Car+13] (acht männliche, neun weibliche Testpersonen, Alter 20 bis 40 Jahre), YAMASHITA *et al.* [Yam+97] (sechs männliche, fünf weibliche Testpersonen, Alter 24 bis 51 Jahre, keine bilaterale LAR-Reaktion bei drei Testpersonen) und LUDLOW *et al.* [LVK92] (eine männliche Testperson, Alter 52 Jahre, zwei weibliche Testpersonen, Alter 18 und 49 Jahre) dargestellt.



**Bild 5.6:** Vergleich der automatisiert gemessenen LAR-Latenz  $\Delta t_{LAR}$  beim Menschen mit den von STROHL *et al.* [Str+21a], PTOK und SCHROETER [PS16a], CAREY *et al.* [Car+13], YAMASHITA *et al.* [Yam+97] und LUDLOW *et al.* [LVK92] mitgeteilten Ergebnissen; modif. nach [Fas+22]. Werte gelten für bilaterale LAR-Reaktion, falls nicht anders angegeben. Balken geben Mittelwerte an, Antennen zeigen (berechnete) Standardabweichungen, falls verfügbar.  $n$ : Stichprobengröße.

### Adduktions- und Glottisschlussphasendauern $\Delta t_{add}$ und $\Delta t_{cls}$

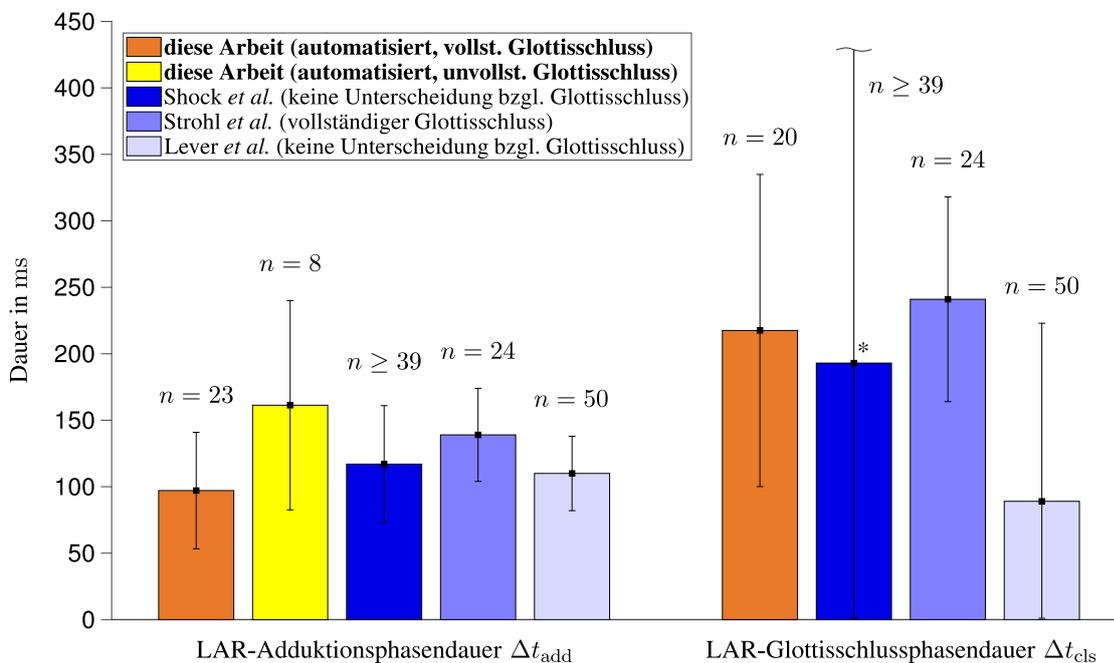
In 23 (vollständiger Glottisschluss) bzw. 8 (unvollständiger Glottisschluss) von 134 LHGS (insgesamt 23 %) kann die Dauer  $\Delta t_{add}$  der LAR-Adduktionsphase erfolgreich automatisiert bestimmt werden, da folgende Voraussetzungen gleichzeitig erfüllt sind:

- Die tropfeninduzierte LAR-Stimulation ist eindeutig sichtbar.
- Die automatisierte Identifikation des LAR-Beginnzeitpunktes  $t_{add}$  ist erfolgreich.
- Die analytische Approximation  $\tilde{a}_{gl}(t)$  des Zeitverlaufs der glottalen Fläche bildet die Rohdaten in plausibler Weise ab.

Für die computergestützte Messung der Dauer  $\Delta t_{cls}$  der Glottisschlussphase werden ausschließlich Sequenzen mit vollständigem Verschluss der Glottisfläche betrachtet, da sonst nicht von einer *Glottisschlussphase* gesprochen werden kann. Somit müssen die folgenden Bedingungen gleichzeitig erfüllt sein, um prinzipiell ein sinnvolles Ergebnis für  $\Delta t_{cls}$  erhalten zu können:

- Die tropfeninduzierte LAR-Stimulation ist eindeutig sichtbar.
- Die Größe der freien Glottisfläche sinkt während der Adduktionsphase auf Null.
- Die freie Glottisfläche ist am Ende der LHGS wieder größer Null.

Diese Voraussetzungen treffen für 42 der verfügbaren 134 LHGS zu. Die computergestützte, automatisierte Messung der Dauer  $\Delta t_{\text{cls}}$  ist in 20 dieser 42 LHGS (48 %) erfolgreich, da die analytische Approximation  $\tilde{a}_{\text{gl}}(t)$  des Zeitverlaufs der glottalen Fläche die Rohdaten in plausibler Weise abbildet und der automatisch identifizierte Zeitpunkt  $t_{\tilde{a}_{\text{gl}},\text{min,rev}}$  als plausibel eingeschätzt wird. Die erhaltenen Werte von  $\Delta t_{\text{add}}$  und  $\Delta t_{\text{cls}}$  werden in Bild 5.7 analog zu Bild 5.6 mit Angaben aus vorherigen Untersuchungen an Testpersonen ohne relevante Vorerkrankungen von SHOCK *et al.* [Sho+15] (sieben männliche, 13 weibliche Testpersonen, Alter 20 bis 40 Jahre, davon acht ohne auswertbare Aufzeichnungen), STROHL *et al.* [Str+21a] (elf männliche, zehn weibliche Testpersonen, Alter  $(35,7 \pm 11,0)$  Jahre, davon acht ohne auswertbare Aufzeichnungen) und LEVER *et al.* [Lev+21] (acht männliche, 17 weibliche Testpersonen, Alter 20 bis 40 Jahre, davon sieben ohne auswertbare Aufzeichnungen) verglichen.

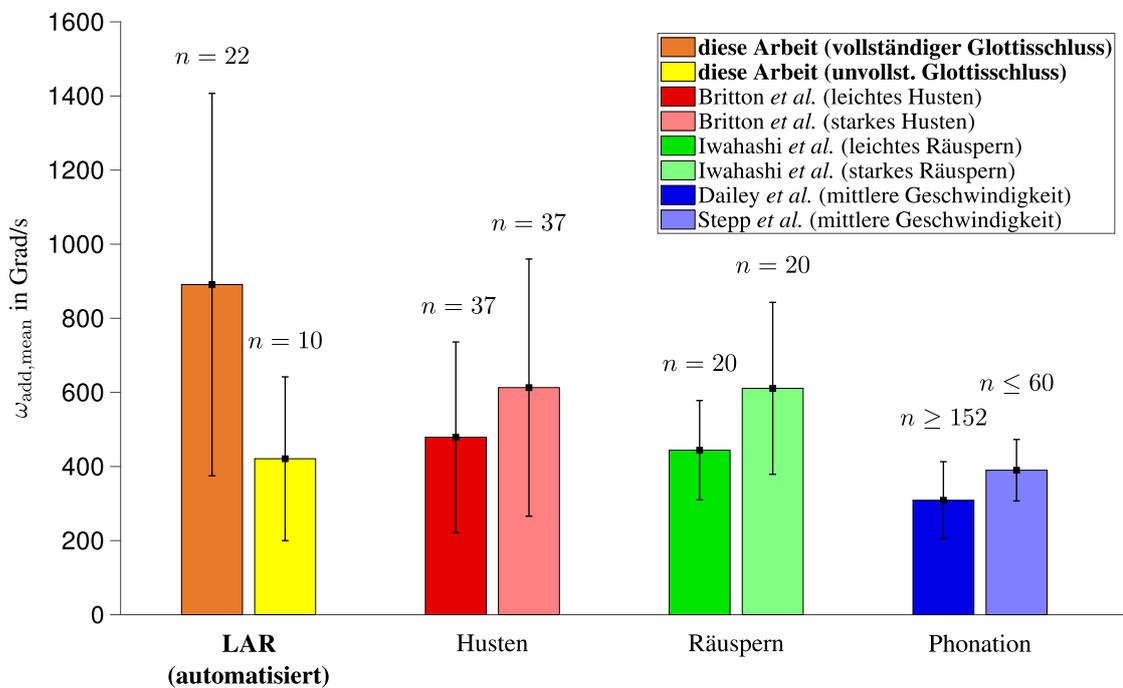


**Bild 5.7:** Vergleich der automatisiert gemessenen LAR-Adduktionsphasen- ( $\Delta t_{\text{add}}$ ) und Glottisschlussphasendauer ( $\Delta t_{\text{cls}}$ ) beim Menschen mit von SHOCK *et al.* [Sho+15], STROHL *et al.* [Str+21a] und LEVER *et al.* [Lev+21] mitgeteilten Werten; modif. nach [Fas+22]. Definition des LAR-Beginnzeitpunktes variiert. Balken geben Mittelwerte an, Antennen zeigen (berechnete) Standardabweichungen.  $n$ : Stichprobengröße. \*Die anhand von [Sho+15] berechnete Standardabweichung beträgt hier 361 ms.

### Adduktionswinkelgeschwindigkeiten $\omega_{\text{add,mean/start/max}}$ und -beschleunigung $\alpha_{\text{add,start}}$

Die automatisierte Schätzung der Winkelgeschwindigkeiten  $\omega_{\text{add,mean}}$ ,  $\omega_{\text{add,start}}$  und  $\omega_{\text{add,max}}$  sowie der Winkelbeschleunigung  $\alpha_{\text{add,start}}$  der Stimmlippenkanten während der LAR-Adduktionsphase ist in 22/37/34/37 (vollständiger Glottisschluss) bzw. 10/16/13/18 der 134 LHGS (unvollständiger

Glottisschluss) erfolgreich. In Bild 5.8 werden die erhaltenen Werte der mittleren Adduktionswinkelgeschwindigkeit  $\omega_{\text{add,mean}}$  durch einen Vergleich mit Literaturangaben plausibilisiert. Da keine entsprechende Untersuchung für den menschlichen LAR bekannt ist, wird eine Gegenüberstellung mit der Adduktionswinkelgeschwindigkeit beim Husten [Bri+12] (16 männliche, 34 weibliche Testpersonen, Alter 18 bis 25 Jahre, davon 37 Personen bzgl.  $\omega_{\text{add,mean}}$  ausgewertet, keine Vorerkrankungen bis auf eine Person mit Asthma) und Räuspern [Iwa+16] (13 männliche, sieben weibliche Testpersonen, Alter 23 bis 60 Jahre, keine Vorerkrankungen) sowie vor Beginn der Phonation [Dai+05; SHH10] (DAILEY *et al.*: 19 weibliche Testpersonen, Alter 19 bis 27 Jahre, keine Vorerkrankungen; STEPP *et al.*: zehn weibliche Testpersonen, Alter  $(24,8 \pm 4,0)$  Jahre, keine Vorerkrankungen) durchgeführt.



**Bild 5.8:** Vergleich der automatisiert gemessenen, mittleren Winkelgeschwindigkeit  $\omega_{\text{add,mean}}$  der Stimmlippenkanten während der LAR-Adduktionsphase beim Menschen mit Messungen beim Husten (BRITTON *et al.* [Bri+12]), Räuspern (IWAHASHI *et al.* [Iwa+16]) und dem Phonationsbeginn (DAILEY *et al.* [Dai+05] und STEPP *et al.* [SHH10]); modif. nach [Fas+22]. Balken geben Mittelwerte an, Antennen zeigen (berechnete) Standardabweichungen.  $n$ : Stichprobengröße.

In Tabelle 5.3 sind alle Ergebnisse der automatisierten Quantifizierung von LAR-Parametern durch computergestützte Analyse von MIT-LAR-Sequenzen noch einmal zusammengefasst. Die relativ zur Anzahl sinnvoll auswertbarer LHGS berechnete Erfolgsquote  $q$  der Parameterextraktion liegt zwischen 23 % für  $\Delta t_{\text{add}}$  und 48 % für  $\Delta t_{\text{cls}}$ .

**Tabelle 5.3:** Ergebnisse der computergestützten, optischen LAR-Parameterschätzung anhand von MIT-LAR-Sequenzen; modif. nach [Fas+22]. Werte als (Mittelwert  $\pm$  emp. Standardabw.) angegeben. Die Mittelwert-Differenzen sind auf die jeweiligen Werte bei vollständigem Glottisschluss bezogen.  $n$ : Stichprobengröße,  $q$ : Erfolgsquote.

Parameter	$n$	Ergebnis <sup>a</sup>
$\Delta t_{\text{LAR}}$ in ms ( $q = 32\%$ )		
vollständiger Glottisschluss	25	$229 \pm 116$
unvollständiger Glottisschluss	9	$182 \pm 60$
Differenz der Mittelwerte		$-21\%$
$\Delta t_{\text{add}}$ in ms ( $q = 23\%$ )		
vollständiger Glottisschluss	23	$97 \pm 44$
unvollständiger Glottisschluss	8	$161 \pm 79$
Differenz der Mittelwerte		$+66\%$
$\Delta t_{\text{cls}}$ (vollständiger Glottisschluss) in ms ( $q = 48\%$ )		
$\omega_{\text{add,start}}$ in $^\circ \text{s}^{-1}$ ( $q = 40\%$ )		
vollständiger Glottisschluss	37	$157 \pm 115$
unvollständiger Glottisschluss	16	$88 \pm 53$
Differenz der Mittelwerte		$-44\%$
$\omega_{\text{add,mean}}$ in $^\circ \text{s}^{-1}$ ( $q = 24\%$ )		
vollständiger Glottisschluss	22	$891 \pm 516$
unvollständiger Glottisschluss	10	$421 \pm 221$
Differenz der Mittelwerte		$-53\%$
$\omega_{\text{add,max}}$ in $^\circ \text{s}^{-1}$ ( $q = 35\%$ )		
vollständiger Glottisschluss	34	$929 \pm 583$
unvollständiger Glottisschluss	13	$520 \pm 238$
Differenz der Mittelwerte		$-44\%$
$\alpha_{\text{add,start}}$ in $^\circ \text{s}^{-2}$ ( $q = 41\%$ )		
vollständiger Glottisschluss	37	$(2,2 \pm 4,7) \times 10^4$
unvollständiger Glottisschluss	18	$(4,1 \pm 4,0) \times 10^3$
Differenz der Mittelwerte		$-81\%$

<sup>a</sup>Diese Parameterwerte sind physikalisch auf  $\mathbb{R}_{\geq 0}$  begrenzt.

## 5.4 Diskussion und Fazit

Die in diesem Kapitel geschilderten Arbeiten führen zu einer Erweiterung des Wissensstands zum menschlichen LAR, da erstmals eine quantitative und computergestützte Untersuchung *kinematischer* Parameter dieses lebenswichtigen Reflexes durchgeführt wurde. Die vorgeschlagenen Algorithmen, die noch durch recht geringe Erfolgsquoten ( $q \leq 48\%$ ) gekennzeichnet sind, stellen einen guten Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen dar. Beispielsweise könnte eine Driftkompensation [Loh+07] implementiert werden, um mögliche Relativbewegungen zwischen Laryngoskop und Glottisfläche auszugleichen.

Vorarbeiten im Bereich der optischen Analyse des menschlichen LAR bei einer Bildrate von 30 Hz lieferten bereits wertvolle Erkenntnisse über diesen Schutzreflex. Die Vorteile der Untersuchung des Kehlkopfes durch Hochgeschwindigkeitsbildgebung, wie beispielsweise bei der Beobachtung von Abweichungen innerhalb eines Schwingungszyklus und zwischen mehreren Zyklen bei aperiodischen Stimmlippenbewegungen, bei der Evaluation der Effektivität einer Sprachtherapie und bei der Messung von Veränderungen der Stimmlippenbewegungen nach Entfernung einer/beider Stimmlippe/-n (*Chordektomie*), wurden in zahlreichen Arbeiten beschrieben [KHI93; Bra+08; Inw+11; Tsu+14; Boh+14; Yam+16; Gan+20]. DELIYSKI *et al.* vermuten sogar, dass die Hochgeschwindigkeitslaryngoskopie die zur Untersuchung periodischer Schwingungen geeignete *Stroboskopie*<sup>25</sup> in Zukunft ersetzen wird [Del+08].

Hochgeschwindigkeitslaryngoskopiesysteme sind in der Praxis noch nicht sehr weit verbreitet, sondern stehen hauptsächlich in Forschungseinrichtungen zur Verfügung. HERTEGÅRD und LARSSON stellten im Jahr 2014 ein kostengünstiges, tragbares Gerät für die Hochgeschwindigkeitslaryngoskopie vor [HL14]. Das System wurde mit der von LARSSON *et al.* [Lar+00] entwickelten *High-Speed Tool Box* für die automatisierte Glottissegmentierung kombiniert. Ein erstes, nach Angaben des Herstellers auch kommerziell erhältliches Gerät zur computergestützten LHGS-Analyse stellt das sogenannte *lingWAVES 4 High Speed Videoendoscopy*-System (WEVOSYS medical technology GmbH, Baunach, Deutschland) dar [WEV21]. Dieses aus einem Laryngoskopieturm und dem auf maschinellen Lernverfahren basierenden Auswertungswerkzeug *Glottal Analysis Tools* [Kis+21b] bestehende Gesamtsystem enthält jedoch keine spezifische Funktion zur LAR-Analyse. Kürzlich stellten KIST *et al.* die quelloffene Anwendung *OpenHSV* zur Aufzeichnung und computergestützten Auswertung von LHGS vor [Kis+21a]. Solche Arbeiten leisten einen wichtigen Beitrag zur Etablierung der Hochgeschwindigkeitslaryngoskopie in der klinischen Praxis.

Die Untersuchung von vier Funktionen zur analytischen Abbildung der Verläufe  $a_{gl}(t)$ ,  $d_{50}(t)$  und  $\phi_{gl}(t)$  während der LAR-Adduktionsphase ergibt deutlich geringere Modellfehler der sigmoidalen Ansätze im Vergleich zur kubischen Ansatzfunktion  $f_C$  (s. Tabelle 5.2). Dies weist darauf hin, dass der Zeitverlauf des glottalen Winkels während dieser Phase sigmoidal, und nicht wie im Fall des Räumsporns polynomial [Iwa+16], verläuft. Die in einigen der analysierten LHGS festgestellte, partielle Verdeckung der freien Glottisfläche durch die Epiglottis könnte die Schätzung der glottalen Parameter beeinflusst haben, wie von MOHD KHAIRUDDIN *et al.* im Kontext der Analyse von Stimmlippenoszillationen mit *Glottal Area Waveforms* beobachtet wurde [Moh+22].

Da neue, für die standardisierte und computergestützte Auswertung geeignete Definitionen von LAR-Parametern eingeführt werden, stehen keine direkten Vergleichswerte zur Verfügung. Die erhaltenen Werte für  $\Delta t_{LAR}$ ,  $\Delta t_{add}$  und  $\Delta t_{cls}$  stimmen jedoch gut mit Literaturwerten überein, die auf Grundlage leicht abweichender Definitionen bestimmt wurden. Hier ist darauf hinzuweisen, dass die in Abschnitt 5.3.4 zum Vergleich herangezogene Arbeit von PTOK und SCHROETER [PS16a] auf MIT-LAR-Sequenzen beruht, die (zusätzlich zu den verfügbaren Sequenzen aus der Studie von

<sup>25</sup>Bei der Stroboskopie wird eine annähernd periodische Schwingung mittels phasenverschobener Impulsbeleuchtung virtuell verlangsamt dargestellt [Rei09, S. 572].

MEISOLL *et al.* [Mei+21]) auch in der vorliegenden Untersuchung ausgewertet wurden. Wie in Bild 5.6 erkennbar, führt die hier durchgeführte, computergestützte Auswertung zu höheren Werten für  $\Delta t_{\text{LAR}}$ . Eine solche Abweichung ist aufgrund der unterschiedlichen Auswertungsmethoden zu erwarten.

Die nach vollständigem und unvollständigem Glottisschluss getrennte Analyse der LHGS ergibt einige interessante Unterschiede (s. Tabelle 5.3). So ist die durchschnittliche LAR-Latenz im Fall eines vollständigen Glottisschlusses etwas höher (229 ms gegenüber 182 ms). Die mittlere Dauer der Adduktionsphase ist bei vollständigem Schluss der Glottis geringer (97 ms gegenüber 161 ms). Die Werte aller kinematischen Parameter sind bei vollständigem Glottisschluss höher. Diese Korrelation sollte in zukünftigen Studien überprüft werden. Die in der vorliegenden Arbeit gemessene Winkelgeschwindigkeit der Stimmlippenkanten während der menschlichen LAR-Adduktionsphase ist im Bereich der Werte, die beim Husten und Räuspern gemessen wurden (s. Bild 5.8).

Im vorliegenden Kapitel wird eine standardisierte Definition des LAR-Beginnzeitpunktes  $t_{\text{add}}$  eingeführt, die auf dem analytisch approximierten Zeitverlauf des Abstands der Stimmlippenkanten beruht. Dies stellt im Vergleich mit einer eigenen, mit Unterstützung durch SZYMANSKI [Szy18a] entwickelten Vorläufermethode [Fas+18], bei der ein unspezifischer Anstieg des absoluten optischen Flusses zur Detektion des Adduktionsbeginns verwendet wurde, einen deutlichen Fortschritt dar.

Die Identifikation des Zeitpunktes  $t_{\text{imp}}$  der tropfeninduzierten LAR-Stimulation beruht auf einer kontinuierlichen Tropfenortung bis zum Auf-/Abprallort. Der vorgeschlagene Ansatz zur Ortung hängt von einer korrekten Tropfensegmentierung ab. Bei der Erprobung fiel eine Abhängigkeit dieser Segmentierung von den Beleuchtungsbedingungen auf: Zur korrekten Segmentierung muss ein ausreichender Kontrast zwischen Tropfenmedium und laryngealer Schleimhaut sichergestellt werden. Der entwickelte Algorithmus ist zudem auf einen statischen Hintergrund angepasst. In zukünftigen Arbeiten sollten Methoden zur robusten Hintergrundsubtraktion bei Bewegungen des Hintergrunds erprobt werden, um die Tropfensegmentierung weiter zu verbessern.

Einige der verfügbaren LHGS zeigten Zusatztropfen. Diese könnten die Detektion des LAR-Stimulationszeitpunktes in einigen Fällen beeinflussen und zu Schwankungen der tropfeninduzierten LAR-Stimulationsstärke geführt haben. Durch Verwendung des in Kapitel 2 dieser Dissertation aufgebauten Tropfenapplikatormoduls wird die Bildung von Zusatztropfen reduziert, was die Identifikation von  $t_{\text{imp}}$  in zukünftigen MIT-LAR-Studien vereinfacht. Auch ein einzelner Tropfen kann im Fall eines Abpralls eine Serie von Stimulationen an unterschiedlichen Orten, zu unterschiedlichen Zeiten und mit unterschiedlichen Stärken verursachen. Die in Abschnitt 4.5 beschriebene Schätzung des voraussichtlichen Aufprallwinkels des LAR-Stimulationstropfens kann dazu beitragen, einen Tropfenabprall zukünftig zu vermeiden.

Die Erfolgsquote des vorgestellten Algorithmus zur Extraktion glottaler Parameter ist bei sehr kleinen oder ungewöhnlich geformten Glottisflächen begrenzt. Die Glottissegmentierung kann zudem von Verdeckungen durch Speichelfäden und andere Fremdkörper gestört werden. Insgesamt stellt sich die Extraktion des Zeitverlaufs des glottalen Winkels  $\phi_{\text{gl}}$  als besonders anspruchsvoll

heraus (s. Abschnitt 5.3.3). Dies kann dadurch erklärt werden, dass zur korrekten Detektion von  $\phi_{gl}(t)$  ein großer Teil der Stimmlippenkanten sichtbar sein muss.

Die hier ausgewerteten MIT-LAR-LHGS wurden mit einem kommerziellen, starren Laryngoskop aufgenommen. Bei der Anwendung der entwickelten Algorithmen auf Bilddaten, die mit einem faseroptischen Laryngoskop erzeugt wurden, sind ggf. nichtlineare Bildverzerrungen zu berücksichtigen, die zu einer zum Bildrand hin abnehmenden Auflösung führen [GD20].

Aufgrund der geringen Stichprobengrößen wurde keine Prüfung auf statistische Signifikanz der gefundenen Unterschiede von LAR-Parametern zwischen LHGS mit vollständigem und unvollständigem Glottisschluss durchgeführt. Die vorgestellten Methoden sollten mit einer größeren Menge von MIT-LAR-LHGS erprobt werden, sobald diese von klinischer Seite verfügbar sind.

Eine Verknüpfung der hier genutzten Methoden mit einem künstlichen neuronalen Netz könnte die Robustheit der LAR-Parameterextraktion erhöhen. Um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten, ist jedoch vermutlich eine große Menge von Trainingsdaten erforderlich, die zunächst in klinischen Studien erzeugt werden müsste. Bei einer Änderung der Eigenschaften des Laryngoskopsystems ist zudem mit hoher Wahrscheinlichkeit ein *Finetuning* des CNNs erforderlich; dies wird als *Domain Adaptation* bezeichnet [Sae+10]. Der hier erarbeitete und erprobte Algorithmus ist transparent (quelloffen) und interpretierbar (visuelle Darstellung der drei glottalen Parameter im Zeitverlauf sowohl in den Einzelbildern als auch in Diagrammform ermöglicht Überprüfung der Ergebnisse). Seine Anwendung auf MIT-LAR-Sequenzen ermöglichte die automatisierte Identifikation von insgesamt sieben LAR-Parametern. Darüber hinaus wurde eine erste Untersuchung kinematischer Parameter des menschlichen LAR durchgeführt. Die in der Einleitung des vorliegenden Kapitels genannten Ziele können somit als erreicht betrachtet werden.

## 6 Kapitelübergreifende Zusammenfassung und Ausblick

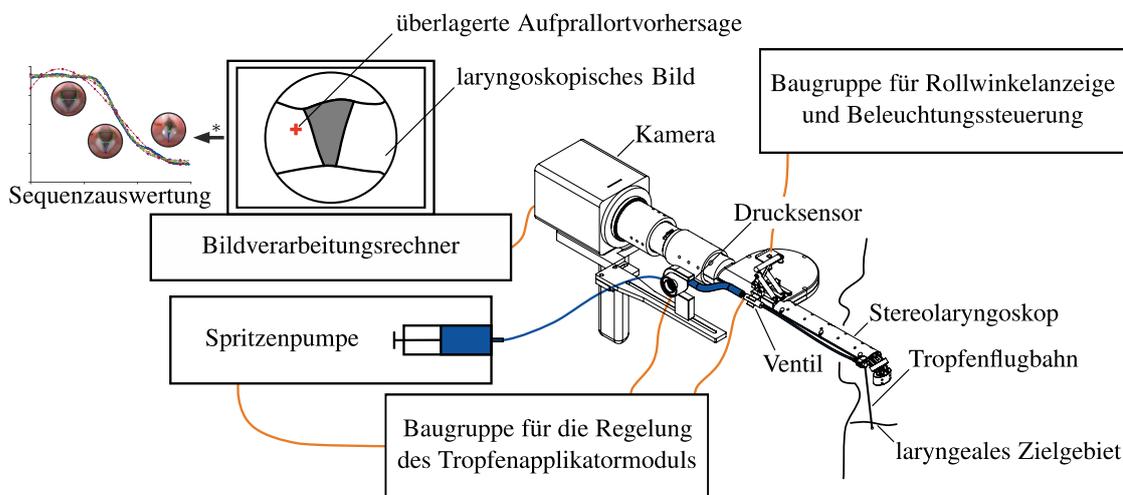
Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden alle Hauptfunktionen des MIT-LAR-Systems grundlegend überarbeitet. Das aufgebaute System fügt sich in eine Reihe technischer Lösungen zur Vereinfachung, Standardisierung, oder, wie im Fall der sogenannten *Telepathologie* [Dun+09; Thr+14], breiteren Bereitstellung medizinischer Diagnoseverfahren ein. Neben der taktilen Tumorklassifikation [Tre+09; TP13] und -diagnostik [Tan+10] werden computergestützte oder robotische Diagnosesysteme auch im Bereich der Neurologie [Tit+18], der Biopsieentnahme unter Ultraschall [Lia+10; Lim+19] oder CT-Führung [Koe+14; MSC15; Nei+22], der Gewebeklassifikation [LU11; Jal+17; Oza+19], der Ophthalmologie [Fau+18], der Bronchoskopie [RUM18; Ben+21], der vaskulären Diagnostik [Kun+21] und sogar der Komplementärmedizin [Gar+14] erforscht oder bereits eingesetzt. Während der COVID-19-Pandemie galt robotischen Systemen zur autonomen oder ferngesteuerten Gewinnung von Nasen- oder Rachenabstrichen ein großes Forschungsinteresse [Li+20; Che+21; Hu+22]. In Abschnitt 6.1 des vorliegenden Kapitels werden die durchgeführten Untersuchungen noch einmal kurz bilanziert. Abschnitt 6.2 enthält Empfehlungen für Folgearbeiten, die auf den erarbeiteten Ergebnissen aufbauen können.

### 6.1 Zusammenfassung

Physiologisch erfolgt die Auslösung des LAR durch das Eindringen von Speisepartikeln oder Flüssigkeiten in den Kehlkopf. Die dem MIT-LAR-Verfahren zugrunde liegende LAR-Stimulation durch Tropfenprall stellt somit eine gute Annäherung an den natürlichen Reflextrigger dar. Bisher war dieses Verfahren jedoch, wie in Kapitel 1 skizziert, hinsichtlich der Wiederholbarkeit von Stimulationsstärke und -ort eingeschränkt. Durch die in Kapitel 2 vorgestellte, systematische Erforschung des Einflusses der Parameter Systemdruck, Ventilöffnungszeit, Arbeitsmedium und Düsengeometrie auf Stabilität und Mündungsenergie des gebildeten Tropfens konnte die Reproduzierbarkeit der tropfeninduzierten LAR-Stimulation deutlich verbessert werden.

Eine weitere Beschränkung stellte der zunächst unbekanntes Aufprallort des Tropfens dar. Die Kombination der in Kapitel 3 beschriebenen, stereoskopischen Laryngoskopsysteme mit den in Kapitel 4 vorgestellten Algorithmen zur Stimulationsortvorhersage ergibt nach bestem Wissen des Autors der vorliegenden Arbeit erstmals eine technische Lösung zur Visualisierung des voraussichtlichen Aufprallortes eines LAR-Stimulationströpfchens im laryngoskopischen Bild. Das parallel zum stablinsenbasierten System entwickelte, faseroptische Stereolaryngoskop soll durch eine Funktion zur distalen Abwinkelung eine optimierte Anpassung an die Larynxanatomie bieten und so zur Vermeidung des Würgreflexes beitragen.

Nach optischer Aufzeichnung der Reflexantwort musste die erhaltene Bildsequenz bislang manuell ausgewertet werden. Dies führte zu einem hohen Zeitaufwand und einer begrenzten Interrater-Reliabilität [Fas+18]. Die in Kapitel 5 entwickelten und initial erprobten Methoden zur computer-gestützten Analyse von MIT-LAR-Sequenzen können hier Abhilfe schaffen. Mit den entwickelten Algorithmen wurden nach bestem Wissen des Autors erstmals kinematische Eigenschaften des menschlichen LAR untersucht und eine hinsichtlich der Vollständigkeit des Glottisschlusses differenzierte Messung quantitativer LAR-Parameter durchgeführt. Die Forschungsfragen aus Abschnitt 1.5 können somit als erfolgreich behandelt betrachtet werden. Das Gesamtergebnis der durchgeführten Arbeiten ist in Bild 6.1 zusammengefasst.



**Bild 6.1:** Im Rahmen der vorliegenden Arbeit aufgebautes Gesamtsystem für die sichere und gezielte Auslösung des LAR durch Tropfenbeschuss; modif. nach [Fas+21a]. Fluidleitungen blau, Daten- und Energieleitungen orangefarben dargestellt. \*Die Sequenzauswertung wurde an Aufnahmen aus dem (monoskopischen) Vorgängersystem erprobt.

## 6.2 Ausblick

Aus medizinischer Sicht ist ein System zur sicheren, objektiven und reproduzierbaren Auslösung und Evaluation des laryngealen Adduktionsreflexes nicht nur für das Dysphagiescreening zur Aspirationsprävention auf den über 340 zertifizierten *Stroke Units* (Spezialeinheiten zur Behandlung von Schlaganfällen) allein in Deutschland [DSG22], sondern auch für die weitere Erforschung *belastungsinduzierter laryngealer Obstruktionen* (einer Gruppe anfallsartiger Atmungsprobleme) [Mil+14] und der Auswirkung des Rauchens [Dua+02] oder auch der *Laryngitis posterior* (einer Entzündung der Kehlkopfschleimhaut) auf die LAR-Funktion von großem Nutzen<sup>26</sup>. Daher sollten die in der vorliegenden Dissertation erarbeiteten Grundlagen durch Ableitung eines regulatorisch zugelassenen Medizinproduktes zur LAR-Evaluation weiterverwertet werden. Dies könnte

<sup>26</sup>M. PTOK. Persönliche Mitteilung, Hannover, 27.01.2022.

im Rahmen eines Kooperationsprojektes zwischen Industrie und Forschung erreicht werden. Zur Motivation eines möglichen Industriepartners wurde das Gesamtsystem im Rahmen dieser Arbeit durch ein europäisches Patent geschützt [Fas+19d]. Bei der Produktentwicklung sind insbesondere die in DIN EN 60601-2-18 [DIN16] getroffenen Bestimmungen hinsichtlich Risikomanagement und Erstfehlersicherheit, Sterilisation, elektromagnetischer Verträglichkeit, Isolierung und Temperaturgrenzen endoskopischer Geräte zu beachten. Darüber hinaus sind europäische und nationale Regelungen des Medizinproduktegesetzes zu beachten [Kra17, S. 35 ff.]. Das System sollte einer kontrollierten Studie mit einer großen Zahl klinischer Expertinnen/Experten unterzogen werden, um statistisch signifikante Aussagen zur Nutzbarkeit treffen zu können. Zur Demonstration der Systemanwendung kann das mit Unterstützung durch HE [He19] aufgebaute Kehlkopfphantom mit integrierter Sensorik und Aktorik zur Simulation des tropfeninduzierten LAR [Fas+19b] hilfreich sein. Die im ersten Schritt im Labor erprobte Zielpunktvorhersage muss zudem in die *In-vivo*-Anwendung überführt werden. Dazu sind ggf. Modifikationen der relativen Position von Optik und Tropfenapplikator notwendig.

Eine Alternative zur LAR-Stimulation durch Tropfenaufprall stellt die Reflexauslösung mit einem elektromagnetisch beschleunigten Feststoffprojektil dar, das beispielsweise aus Wassereis bestehen könnte. Diese Möglichkeit wurde im Rahmen der vorliegenden Dissertation von SZYMANSKI in einer studentischen Arbeit erforscht und ein entsprechender Funktionsdemonstrator aufgebaut [Szy18b]. Zu diesem System wurde ebenfalls ein europäisches Patent angemeldet und bereits erteilt [Fas+20b]. Vorteile dieses Ansatzes sind eine reduzierte Systemkomplexität durch Wegfall des Fluidsystems sowie die prinzipbedingte Vermeidung des Tropfenzerfalls, der zu uneindeutigen Stimulationsorten oder -zeitpunkten führen kann. Der aufgebaute Projektilapplikator könnte bei entsprechender Erhöhung der Mündungsenergie auch zur endoskopischen Einbringung von Wirkstoffen in ein intrakorporales Zielgebiet dienen [Fas+20b]. Im Bereich der Laryngologie stellt die lokale Kortisontherapie der sogenannten *Bamboo Nodes* einen möglichen Anwendungsfall dar. Diese Stimmlippenknötchen treten im Zusammenhang mit Autoimmunprozessen auf [Mur+01]. Die bislang übliche Therapie durch Kortisoninjektion mit einer Nadel [SP07] wird durch den Würgereflex erschwert und führt häufig zu reflektorischen Zuckungen, die Gewebeschäden verursachen können<sup>27</sup>. Zur Vorhersage des vom Projektil getroffenen Ortes kann (unter der Voraussetzung einer reproduzierbaren Flugbahn) ohne Weiteres die in Kapitel 4 erläuterte Methode genutzt werden.

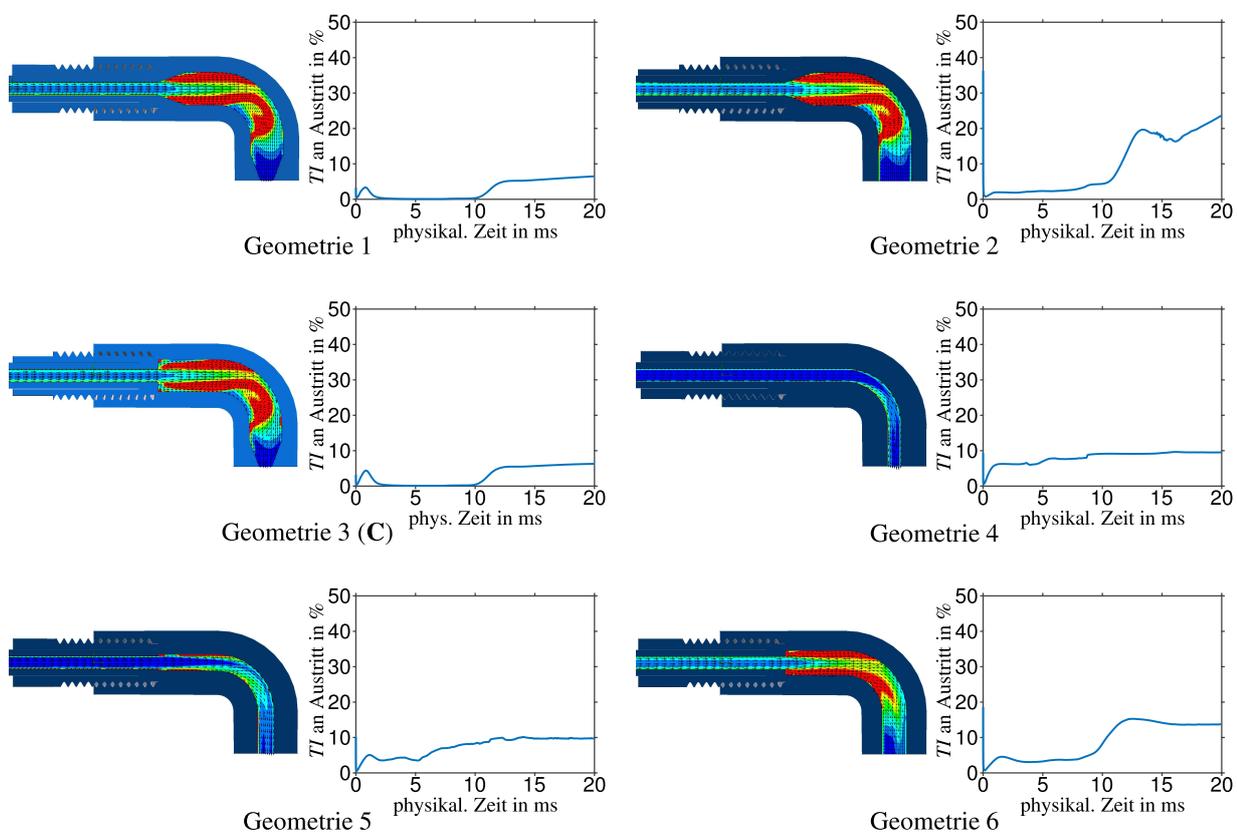
Die in der vorliegenden Arbeit zur Zielpunktvorhersage verwendete, stereoskopische Rekonstruktion der räumlichen Konfiguration des Zielgebietes könnte in zukünftigen, klinischen Studien dazu beitragen, die dreidimensionale Bewegung laryngealer Strukturen während des LAR oder anderer Kehlkopfmanöver zu untersuchen. Die Kehlkopfstrukturen könnten mit zukünftigen Iterationen des MIT-LAR-Systems sogar in Echtzeit segmentiert und im Raum verfolgt werden. Dies würde den Weg zu einem robotischen System ebnen, das in der Lage wäre, eine Reihe gewünschter Zielstrukturen vollständig autonom zu stimulieren und die LAR-Aktivität in Abhängigkeit von Stimulationsstärke und -ort mithilfe quantitativer Metriken zu charakterisieren. [Fas+21a]

<sup>27</sup>M. PТОК. Persönliche Mitteilung, Hannover, 17.02.2022.

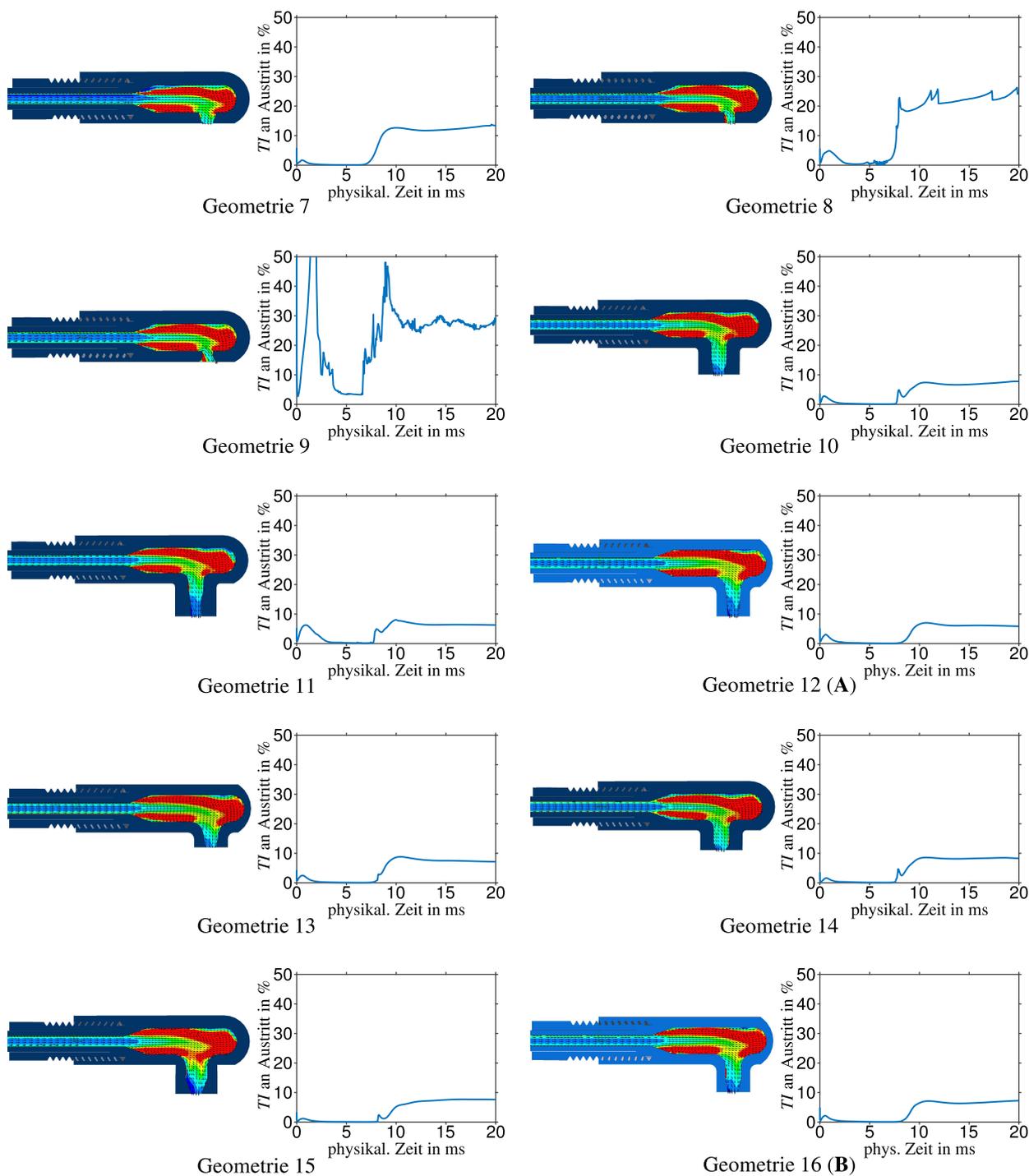


## A Detaillierte Ergebnisse der CFD-Simulationen

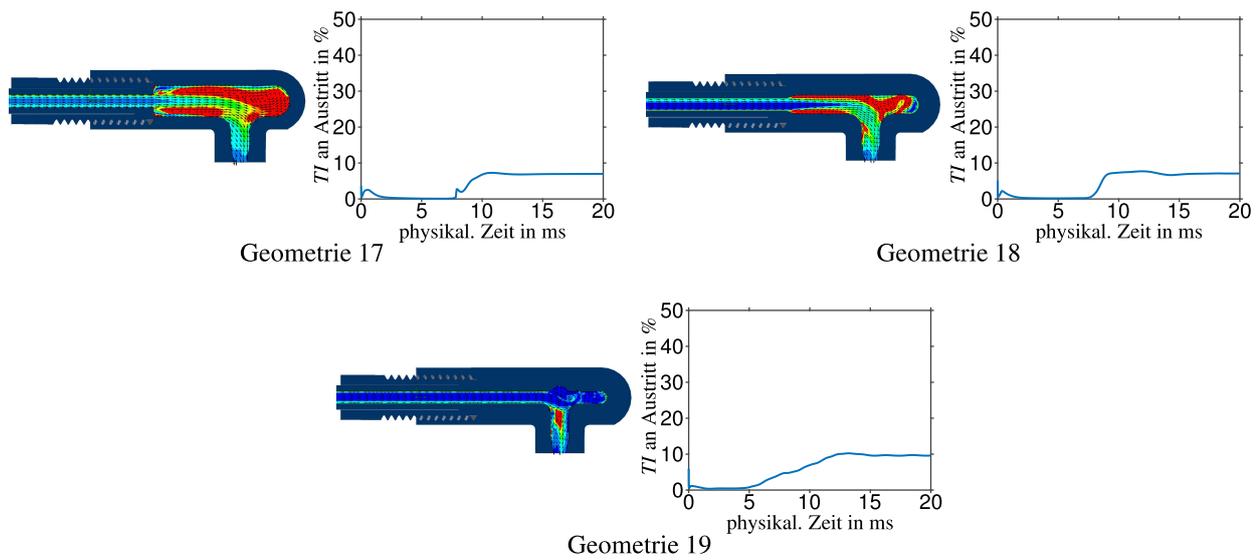
In den nachfolgenden Bildern A.1, A.2 und A.3 sind die detaillierten Ergebnisse der Evaluation des zu erwartenden Turbulenzintensitätsverlaufs am Düsenaustritt für verschiedene Kanalgeometrien mithilfe von CFD-Simulationen über eine angenommene Ventilöffnungszeit  $\Delta t_{\text{valve}} = 20$  ms dargestellt.



**Bild A.1:** Farbkodierte Turbulenzintensität  $TI$  (dunkelblau:  $TI = 0\%$ , hellrot:  $TI \geq 50\%$ ) und Vektorfeld der lokalen Fließgeschwindigkeiten zum Zeitpunkt  $t = 10$  ms nach simulierter Ventilöffnung sowie Verlauf  $TI(t)$  an der Düsenaustrittsebene für unterschiedliche Düsengeometrien; mit Genehmigung durch *AIP Publishing* modif. nach [Fas+20a].



**Bild A.2:** Farbkodierte Turbulenzintensität  $TI$  (dunkelblau:  $TI = 0\%$ , hellrot:  $TI \geq 50\%$ ) und Vektorfeld der lokalen Fließgeschwindigkeiten zum Zeitpunkt  $t = 10$  ms nach simulierter Ventilöffnung sowie Verlauf  $TI(t)$  an der Düsenaustrittsebene für unterschiedliche Düsengeometrien (Fortsetzung); mit Genehmigung durch *AIP Publishing* modif. nach [Fas+20a].

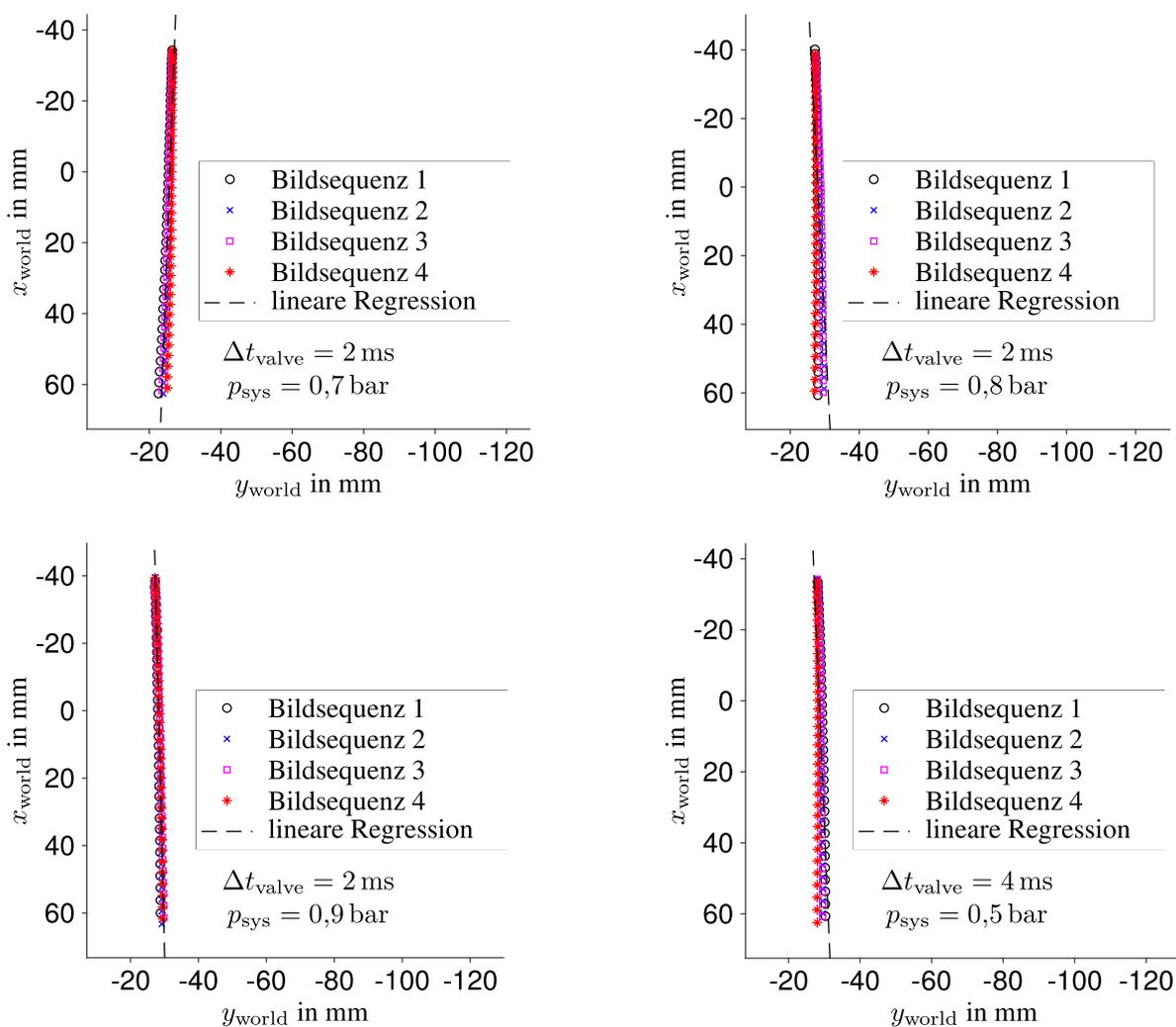


**Bild A.3:** Farbkodierte Turbulenzintensität  $TI$  (dunkelblau:  $TI = 0\%$ , hellrot:  $TI \geq 50\%$ ) und Vektorfeld der lokalen Fließgeschwindigkeiten zum Zeitpunkt  $t = 10$  ms nach simulierter Ventilöffnung sowie Verlauf  $TI(t)$  an der Düsenaustrittsebene für unterschiedliche Düsengeometrien (Fortsetzung); mit Genehmigung durch *AIP Publishing* modif. nach [Fas+20a].

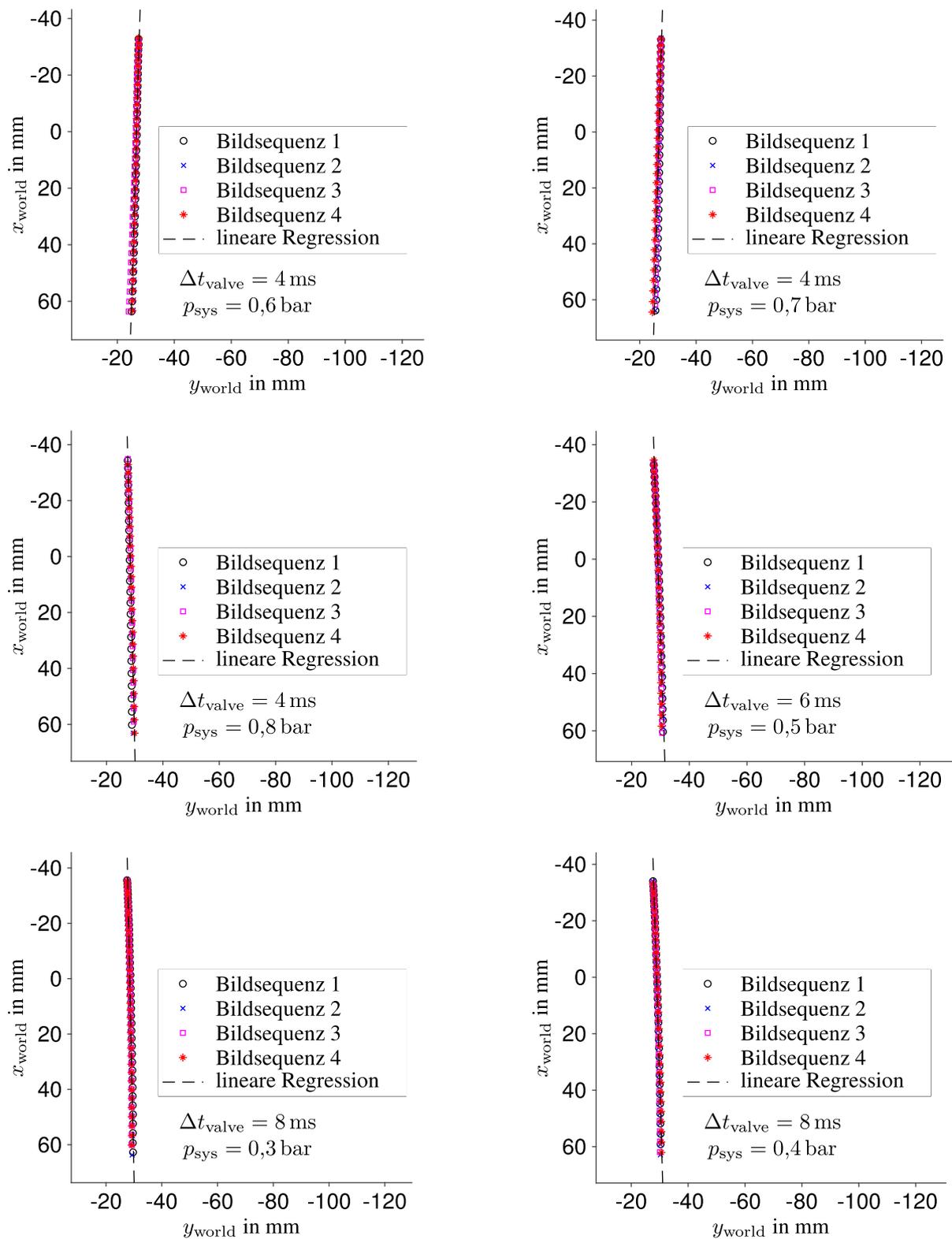


## B Detaillierte Ergebnisse der Tropfenverfolgung

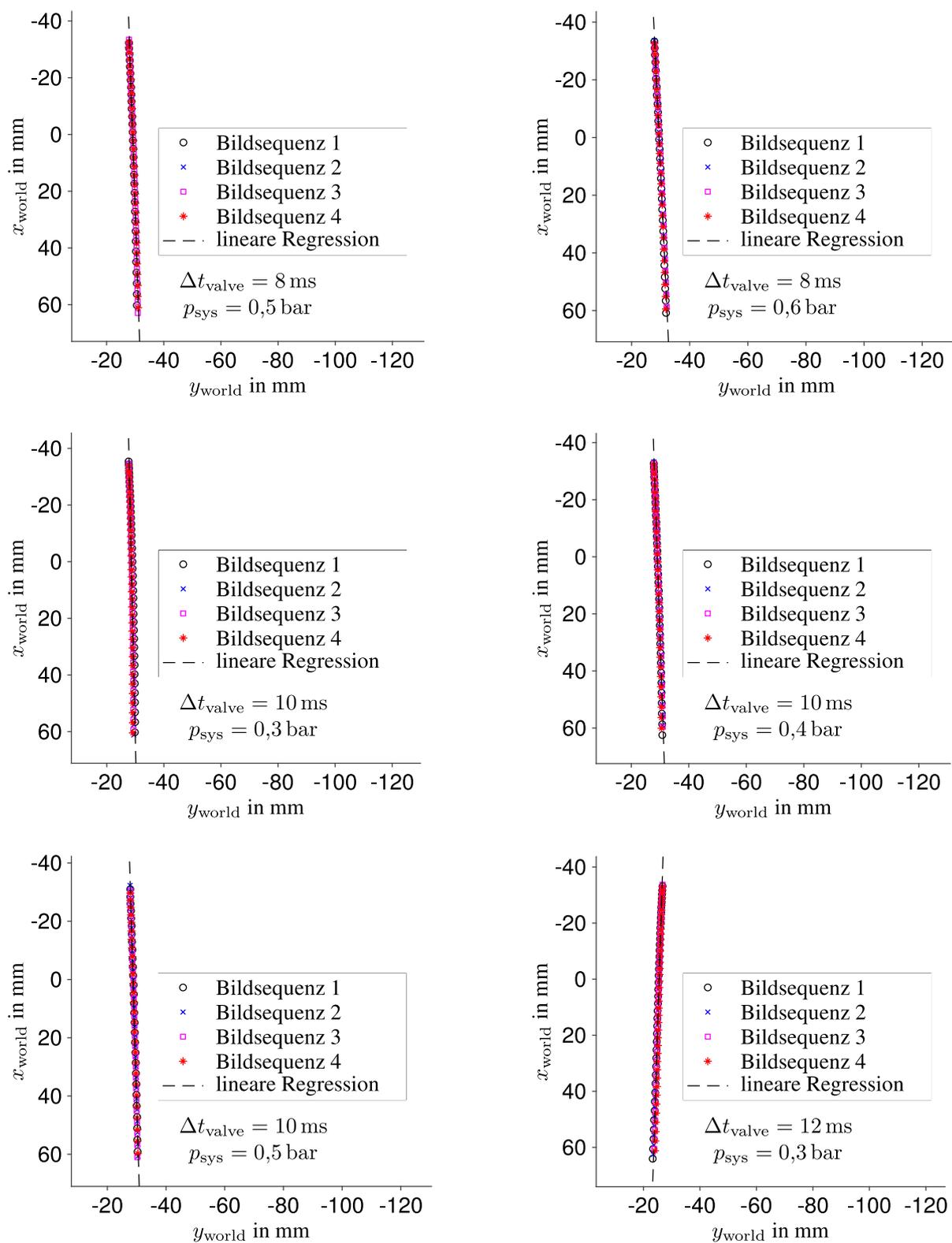
In den nachfolgenden Bildern B.1 bis B.5 sind die detaillierten Ergebnisse der optischen Tropfenverfolgung für alle untersuchten Systemparameterkombinationen im Detail dargestellt. Für jede Kombination wurden vier Tropfenschussereignisse kinematographisch evaluiert. Die Diagramme zeigen die jeweils identifizierten Tropfenpositionen in Bezugskordinaten ( $x_{\text{world}}, y_{\text{world}}$ ) sowie die auf Grundlage aller verfügbaren Tropfenpositionen je Systemeinstellung berechnete Regressionsgerade.



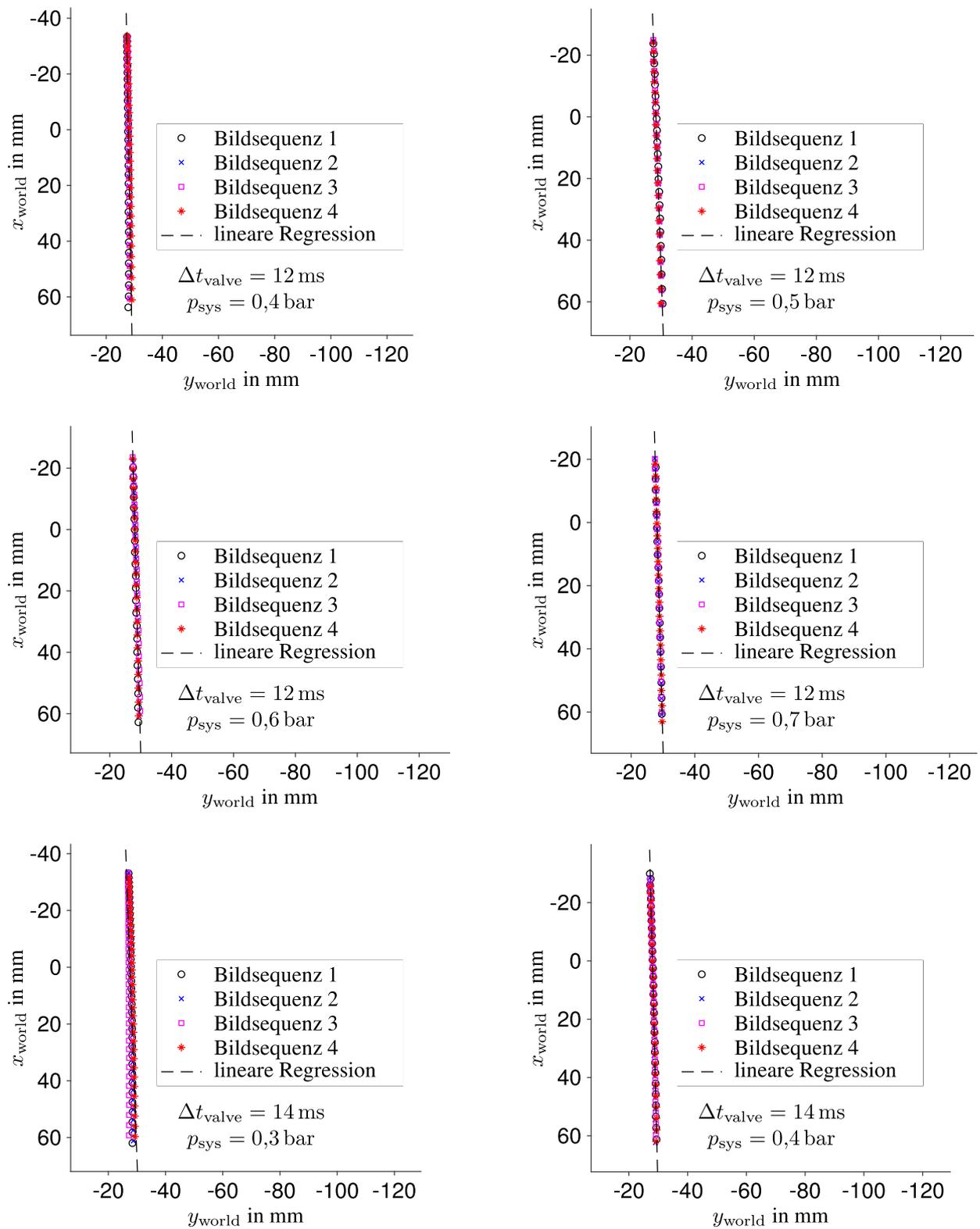
**Bild B.1:** Ergebnisdigramme der optischen Tropfenverfolgung; mit Genehmigung durch *AIP Publishing* modif. nach [Fas+20a].



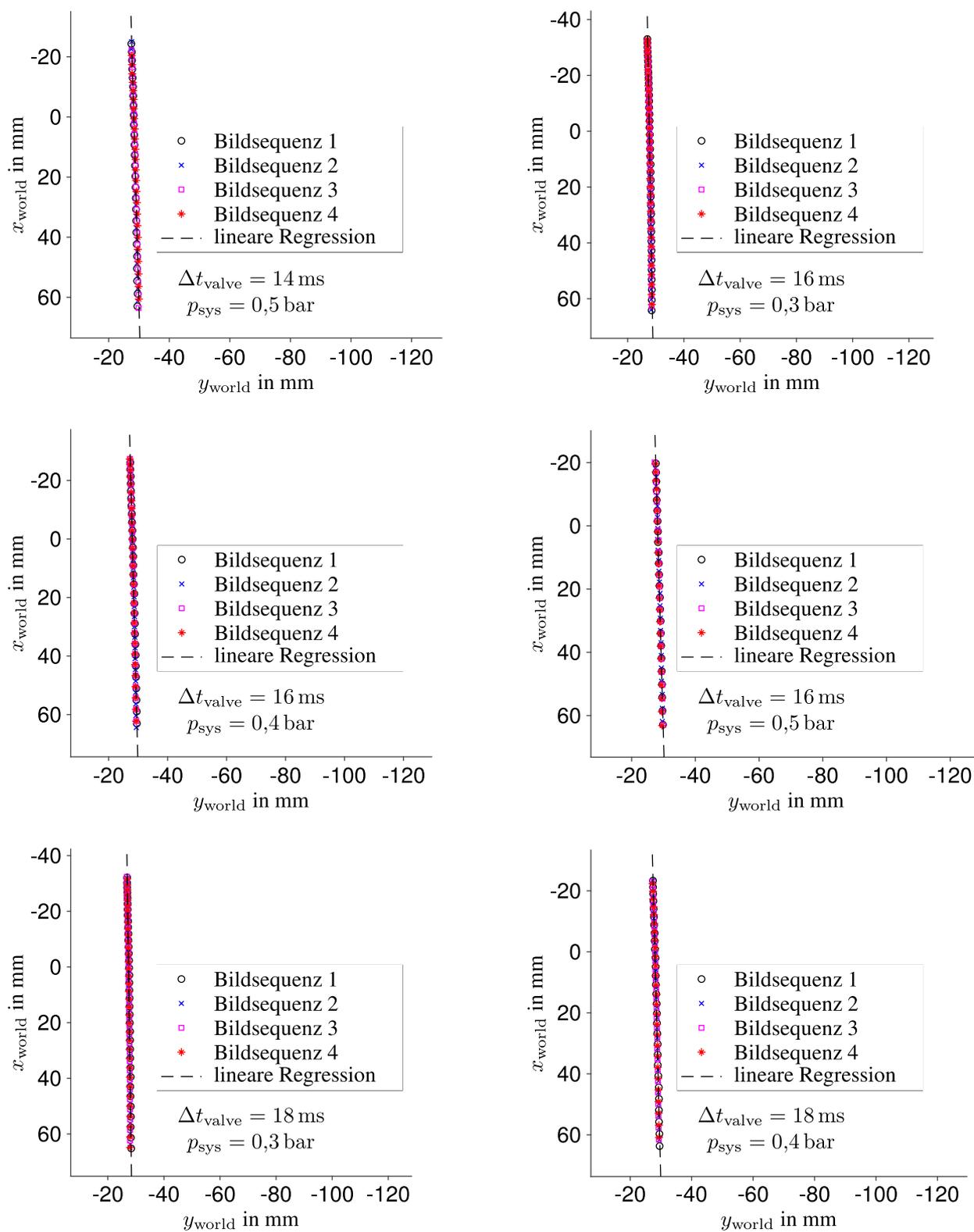
**Bild B.2:** Ergebnisdigramme der optischen Tropfenverfolgung (Fortsetzung); mit Genehmigung durch AIP Publishing modif. nach [Fas+20a].



**Bild B.3:** Ergebnisdiagramme der optischen Tropfenverfolgung (Fortsetzung); mit Genehmigung durch AIP Publishing modif. nach [Fas+20a].



**Bild B.4:** Ergebnisdiagramme der optischen Tropfenverfolgung (Fortsetzung); mit Genehmigung durch AIP Publishing modif. nach [Fas+20a].



**Bild B.5:** Ergebnisdiagramme der optischen Tropfenverfolgung (Fortsetzung); mit Genehmigung durch AIP Publishing modif. nach [Fas+20a].



## C Berechnung empirischer Standardabweichungen

Die empirische Standardabweichung  $s_{v_0}$  der Mündungsgeschwindigkeit wird, wie im Zusatzmaterial zu [Fas+20a] beschrieben, mit den für jede Parameterkombination zur Verfügung stehenden Einzelmessergebnissen für  $v_0$  berechnet. Zur Berechnung der empirischen Standardabweichung  $s_{m_{dr}}$  der Tropfenmasse wird ein optischer Ansatz gewählt. Zunächst wird für jede Parameterkombination eine Gesamtzahl von 100 bei identischen Systemeinstellungen gebildeten Tropfen gewogen und aus der Gesamtmasse die durchschnittliche Masse  $\bar{m}_{dr}$  eines Einzeltropfens abgeleitet. Nach Aufzeichnung der Bildsequenzen zur Messung der Mündungsenergie der gebildeten Tropfen wird  $s_{m_{dr}}$  wie folgt bestimmt:

1. Extraktion des Tropfendurchmessers  $d_{dr,opt}$  aus jedem Einzelbild jeder verfügbaren Sequenz für die jeweilige Systemparameterkombination wie in einem ähnlichen Beispiel [MW21], indem das arithmetische Mittel der horizontalen und vertikalen Dimensionen der das Tröpfchen umschließenden *Bounding Box* berechnet wird.
2. Berechnung der empirischen Standardabweichung  $s_{m_{dr,opt}}$  der auf Grundlage der für die einzelnen Tropfenflugsequenzen (bei konstanten Systemeinstellungen) erhaltenen Werte der mit der Tropfendichte  $\rho_{dr}$  wie folgt optisch geschätzten Tropfenmasse  $m_{dr,opt}$ :

$$m_{dr,opt} = \frac{\pi}{6} \rho_{dr} d_{dr,opt}^3. \quad (C.1)$$

3. Korrektur von  $s_{m_{dr,opt}}$  auf Grundlage der Annahme, dass das Verhältnis der gravimetrisch und optisch erhaltenen Tropfenmassen  $\bar{m}_{dr}$  und  $\bar{m}_{dr,opt}$  dem Verhältnis der mit diesen Methoden erhaltenen empirischen Standardabweichungen  $s_{m_{dr}}$  und  $s_{m_{dr,opt}}$  entspricht:

$$\frac{\bar{m}_{dr}}{\bar{m}_{dr,opt}} = \frac{s_{m_{dr}}}{s_{m_{dr,opt}}} \Rightarrow s_{m_{dr}} = \frac{\bar{m}_{dr}}{\bar{m}_{dr,opt}} s_{m_{dr,opt}}. \quad (C.2)$$

Die empirische Standardabweichung  $s_{e_0}$  der gesuchten Mündungsenergie  $e_0$  wird schließlich unter Annahme von Homoskedastizität wie folgt aus den nun verfügbaren Größen  $s_{m_{dr}}$  und  $s_{v_0}$  der unabhängigen Einflussfaktoren  $m_{dr}$  und  $v_0$  berechnet:

$$s_{e_0} \approx \sqrt{\left(\frac{\partial e_0}{\partial m_{dr}} s_{m_{dr}}\right)^2 + \left(\frac{\partial e_0}{\partial v_0} s_{v_0}\right)^2} = \sqrt{\left(\frac{v_0^2 s_{m_{dr}}}{2}\right)^2 + (m_{dr} v_0 s_{v_0})^2}. \quad (C.3)$$







## E Detaillierte Ergebnisse der Stereokalibrierung

In Tabelle E.1 sind die mittleren Reprojektionsfehler sowie die Anzahl der jeweils ausgewerteten, stereoskopischen Aufnahmen eines asymmetrischen Punktmusters für die durchgeführten Untersuchungen für jedes Laryngoskopsystem separat aufgelistet.

**Tabelle E.1:** Ergebnisse der Stereokalibrierung beider Laryngoskopsysteme für jede Einzeluntersuchung.  $n_{\text{pattern}}$  bezeichnet die Anzahl ausgewerteter Kalibrieraufnahmen.

<b>Stablinsensystem</b>				
Reprojektionsfehler in Pixeln				
	linkes Bild	rechtes Bild	Stereokalibrierung	$n_{\text{pattern}}$
Rekonstruktionsevaluation	0,14	0,15	0,16	127
$v_0$ gering, $\alpha_0 = 0^\circ$	0,16	0,17	0,20	45
$v_0$ mittel, $\alpha_0 = 0^\circ$	0,18	0,19	0,20	116
$v_0$ hoch, $\alpha_0 = 0^\circ$	0,13	0,15	0,15	54
$v_0$ gering, $\alpha_0 = 45^\circ$	0,18	0,19	0,20	52
$v_0$ mittel, $\alpha_0 = 45^\circ$	0,18	0,19	0,20	85
$v_0$ hoch, $\alpha_0 = 45^\circ$	0,15	0,17	0,18	39
Minimum	0,13	0,15	0,15	39
Maximum	0,18	0,19	0,20	127
<b>Bildleistersystem</b>				
Reprojektionsfehler in Pixeln				
	linkes Bild	rechtes Bild	Stereokalibrierung	$n_{\text{pattern}}$
Rekonstruktionsevaluation	0,14	0,11	0,13	26
$v_0$ gering, $\alpha_0 = 0^\circ$	0,14	0,11	0,13	132
$v_0$ mittel, $\alpha_0 = 0^\circ$	0,15	0,11	0,13	66
$v_0$ hoch, $\alpha_0 = 0^\circ$	0,16	0,12	0,15	64
$v_0$ gering, $\alpha_0 = 45^\circ$	0,11	0,09	0,11	90
$v_0$ mittel, $\alpha_0 = 45^\circ$	0,12	0,09	0,11	28
$v_0$ hoch, $\alpha_0 = 45^\circ$	0,13	0,11	0,13	87
Minimum	0,11	0,09	0,11	26
Maximum	0,16	0,12	0,15	132



## Literaturverzeichnis

Für in dieser Dissertation verwendete Fremddabbildungen wurden, falls notwendig, die entsprechenden Nutzungsrechte beim jeweiligen Rechteinhaber eingeholt (s. Tabelle E.1). Unabhängig davon gelten §§ 51 und 60c UrhG.

**Tabelle E.1:** Übersicht der eingeholten Nutzungsrechte für verwendete Fremddabbildungen.

Referenz	Nutzungsart	Beleg für Nutzungsrecht
[Pro15]	Vorlage von Bild 1.2	<i>RightsLink</i> -Lizenz 5252470681626
[Sch+18]	Vorlage von Bild 1.3	<i>RightsLink</i> -Anfrage 501711553 abgelehnt (Verweis auf § 60c UrhWissG)
[LB12]	Vorlage der Bilder 1.4 und 1.5	<i>RightsLink</i> -Lizenz 5252471492158
[PS16b]	Bild 1.6	<i>RightsLink</i> -Lizenz 5252470302873
[Fas+22]	Bild 1.7	<i>RightsLink</i> -Lizenz 5251960796767
[Fas+20a]	Bilder 2.1 bis 2.12	<i>RightsLink</i> -Lizenz 5252661354362
[KNH83]	Bild 2.13	Schreiben von Professor UMENO vom 18.03.2022
Dr. med. LÄNGER	Bilder 2.15 und 2.16	Schreiben von Dr. med. LÄNGER vom 23.09.2021
[Boz07]	Bild 3.1 (a)	Urheberrecht abgelaufen
[Tro93]	Bild 3.1 (b)	Urheberrecht abgelaufen
[Hut91]	Bild 3.2 (a)	<i>RightsLink</i> -Lizenz 5252470159031
[Kra17]	Bild 3.2 (b)	<i>RightsLink</i> -Lizenz 5252470071394
[LB12]	Vorlage von Bild 3.3	<i>RightsLink</i> -Lizenz 5252480220464
[KB17]	Vorlage der Bilder 3.5 und 3.8	<i>O'Reilly Media</i> -Lizenz 1191758-1
[OCV22]	Vorlage von Bild 3.6	frei verfügbar/Urheber nicht ermittelbar
[Ped+05]	Vorlage von Bild 3.7 (a-c)	<i>RightsLink</i> -Lizenz 5254081230859
[Die+20]	Bild 3.9	<i>RightsLink</i> -Lizenz 5252470482355
[Fas+21a]	Bilder 3.21, 3.24, 4.1 bis 4.3, 4.6, 4.7, 4.9 bis 4.11	Werk unterliegt einer <a href="#">CC BY 4.0</a> -Lizenz
[HT15]	Teil von Bild 3.22	Schreiben von Professor HUNTER vom 26.10.2022
[Fas+22]	Bilder 5.1 bis 5.4, 5.6 bis 5.8	<i>RightsLink</i> -Lizenz 5251960796767

Während der Arbeit am Institut für Mechatronische Systeme der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover sowie ab Oktober 2019 zusätzlich an der Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie der Medizinischen Hochschule Hannover erfolgte die kontinuierliche Publikation einzelner Teilthemen dieser Dissertation. Insgesamt wurden vier Zeitschriftenbeiträge [Die+20; Fas+20a; Fas+21a; Fas+22] und fünf Konferenzbeiträge [Fas+17; Fas+18; Fas+19a; Fas+19b; Fas+19c] jeweils als (Ko-)Erstautor veröffentlicht sowie zwei europäische Patente [Fas+19d; Fas+20b] angemeldet und

erteilt. Obwohl es sich hierbei um eigene Inhalte handelt, sind Verweise auf diese Veröffentlichungen im Text weder weggelassen noch gesondert gekennzeichnet. Gleiches gilt für die referenzierten studentischen Arbeiten [Mul17; Rüp18; Wes18; Szy18a; Szy18b; He19; Kra19; Dav20; Olt20].

- [Add+99] ADDINGTON, W. R., R. E. STEPHENS, K. A. GILLILAND und M. RODRIGUEZ. „Assessing the Laryngeal Cough Reflex and the Risk of Developing Pneumonia After Stroke“. In: *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 80(2) (1999), 150–154. ISSN: 0003-9993. DOI: [10.1016/S0003-9993\(99\)90112-0](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(99)90112-0).
- [AG14] ANDRADE-MIRANDA, G. und J. I. GODINO-LLORENTE. „ROI detection in high speed laryngeal images“. In: *2014 IEEE 11th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2014)*. Piscataway, NJ: IEEE, 2014, 477–480. ISBN: 978-1-4673-1961-4. DOI: [10.1109/ISBI.2014.6867912](https://doi.org/10.1109/ISBI.2014.6867912).
- [AHB87] ARUN, K. S., T. S. HUANG und S. D. BLOSTEIN. „Least-Squares Fitting of Two 3-D Point Sets“. In: *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 9(5) (1987), 698–700. ISSN: 0162-8828. DOI: [10.1109/tpami.1987.4767965](https://doi.org/10.1109/tpami.1987.4767965).
- [Ahn04] AHN, S. J. *Least Squares Orthogonal Distance Fitting of Curves and Surfaces in Space*. Bd. 3151. Lecture Notes in Computer Science. Berlin und Heidelberg: Springer, 2004. ISBN: 978-3-540-28627-1. DOI: [10.1007/b104017](https://doi.org/10.1007/b104017).
- [Aik+08] AIKIO, M., H. LINDSTRÖM, E. JUNTUNEN, K. KATAJA und H. KERÄNEN. „Pulsed LED Illumination for High Speed Imaging“. In: *Key Engineering Materials* 364-366 (2008), 827–831. ISSN: 1013-9826. DOI: [10.4028/www.scientific.net/KEM.364-366.827](https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.364-366.827).
- [AJ09] ALIPOUR, F. und S. JAISWAL. „Glottal Airflow Resistance in Excised Pig, Sheep, and Cow Larynges“. In: *Journal of Voice* 23(1) (2009), 40–50. ISSN: 0892-1997. DOI: [10.1016/j.jvoice.2007.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2007.03.007).
- [Alb96] ALBERTI, P. W. „The History of Laryngology: A Centennial Celebration“. In: *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 114(3) (1996), 345–354. ISSN: 0194-5998.
- [AM96] AVIV, J. E. und J. H. MARTIN. „Measurements of Respiratory Sensory Discrimination Thresholds“. Pat. 5,970,978 (USA). 1996.
- [Amb+04a] AMBALAVANAR, R., Y. TANAKA, W. S. SELBIE und C. L. LUDLOW. „Neuronal Activation in the Medulla Oblongata During Selective Elicitation of the Laryngeal Adductor Response“. In: *Journal of Neurophysiology* 92(5) (2004), 2920–2932. ISSN: 0022-3077. DOI: [10.1152/jn.00064.2004](https://doi.org/10.1152/jn.00064.2004).
- [Amb+04b] AMBRAVANESWARAN, B., H. J. SUBRAMANI, S. D. PHILLIPS und O. A. BASARAN. „Dripping-Jetting Transitions in a Dripping Faucet“. In: *Physical Review Letters* 93(3) (2004), 034501. ISSN: 0031-9007. DOI: [10.1103/PhysRevLett.93.034501](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.93.034501).

- [And+02] ANDREATTA, R. D., E. A. MANN, C. J. POLETTI und C. L. LUDLOW. „Mucosal afferents mediate laryngeal adductor responses in the cat“. In: *Journal of Applied Physiology* 93(5) (2002), 1622–1629. ISSN: 8750-7587. DOI: [10.1152/japplphysiol.00417.2002](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00417.2002).
- [And+20] ANDRADE-MIRANDA, G., Y. STYLIANOU, D. D. DELIYSKI, J. I. GODINOLLORENTE und N. HENRICH BERNARDONI. „Laryngeal Image Processing of Vocal Folds Motion“. In: *Applied Sciences* 10(5) (2020), 1556. ISSN: 2076-3417. DOI: [10.3390/app10051556](https://doi.org/10.3390/app10051556).
- [And54] ANDREW, B. L. „Proprioception at the joint of the epiglottis of the rat“. In: *The Journal of Physiology* 126(3) (1954), 507–523. ISSN: 0022-3751. DOI: [10.1113/jphysiol.1954.sp005225](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1954.sp005225).
- [Ant+19] ANTHONY, C. R., P. M. KAMAT, M. T. HARRIS und O. A. BASARAN. „Dynamics of contracting filaments“. In: *Physical Review Fluids* 4(9) (2019), 093601. ISSN: 2469-990X. DOI: [10.1103/PhysRevFluids.4.093601](https://doi.org/10.1103/PhysRevFluids.4.093601).
- [ARW01] AHN, S. J., W. RAUH und H.-J. WARNECKE. „Least-squares orthogonal distances fitting of circle, sphere, ellipse, hyperbola, and parabola“. In: *Pattern Recognition* 34(12) (2001), 2283–2303. ISSN: 0031-3203. DOI: [10.1016/S0031-3203\(00\)00152-7](https://doi.org/10.1016/S0031-3203(00)00152-7).
- [AS00] AVIDAN, S. und A. SHASHUA. „Trajectory Triangulation: 3D Reconstruction of Moving Points from a Monocular Image Sequence“. In: *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 22(4) (2000), 348–357. ISSN: 0162-8828. DOI: [10.1109/34.845377](https://doi.org/10.1109/34.845377).
- [Ash11] ASHGRIZ, N., Hrsg. *Handbook of Atomization and Sprays*. Boston, MA: Springer Science+Business Media LLC, 2011. ISBN: 978-1-4419-7264-4. DOI: [10.1007/978-1-4419-7264-4](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7264-4).
- [Avi+02] AVIV, J. E., J. SPITZER, M. COHEN, G. MA, P. BELAFSKY und L. G. CLOSE. „Laryngeal Adductor Reflex and Pharyngeal Squeeze as Predictors of Laryngeal Penetration and Aspiration“. In: *The Laryngoscope* 112(2) (2002), 338–341. ISSN: 0023-852X. DOI: [10.1097/00005537-200202000-00025](https://doi.org/10.1097/00005537-200202000-00025).
- [Avi+93] AVIV, J. E., M. DEBELL, M. S. KEEN, A. BLITZER und J. H. MARTIN. „Air Pulse Quantification of Supraglottic and Pharyngeal Sensation: A New Technique“. In: *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology* 102(10) (1993), 777–780. ISSN: 0003-4894. DOI: [10.1177/000348949310201007](https://doi.org/10.1177/000348949310201007).
- [Avi+99] AVIV, J. E., J. H. MARTIN, T. KIM, R. L. SACCO, J. E. THOMSON, B. DIAMOND und L. G. CLOSE. „Laryngopharyngeal Sensory Discrimination Testing and the Laryngeal Adductor Reflex“. In: *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology* 108(8) (1999), 725–730. ISSN: 0003-4894. DOI: [10.1177/000348949910800802](https://doi.org/10.1177/000348949910800802).

- [Bai96] BAILEY, B. „Laryngoscopy and Laryngoscopes-Who’s First?: The Forefathers/Four Fathers of Laryngology“. In: *The Laryngoscope* 106(8) (1996), 939–943. ISSN: 0023-852X. DOI: [10.1097/00005537-199608000-00005](https://doi.org/10.1097/00005537-199608000-00005).
- [Bas02] BASARAN, O. A. „Small-Scale Free Surface Flows with Breakup: Drop Formation and Emerging Applications“. In: *AIChE Journal* 48(9) (2002), 1842–1848. ISSN: 0001-1541. DOI: [10.1002/aic.690480902](https://doi.org/10.1002/aic.690480902).
- [Bas13] BASU, A. S. „Droplet morphometry and velocimetry (DMV): a video processing software for time-resolved, label-free tracking of droplet parameters“. In: *Lab on a Chip* 13(10) (2013), 1892–1901. ISSN: 1473-0197. DOI: [10.1039/c3lc50074h](https://doi.org/10.1039/c3lc50074h).
- [Bas91] BASTIAN, R. W. „Videoendoscopic Evaluation of Patients with Dysphagia: An Adjunct to the Modified Barium Swallow“. In: *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 104(3) (1991), 339–350. ISSN: 0194-5998. DOI: [10.1177/019459989110400309](https://doi.org/10.1177/019459989110400309).
- [BC17] BEARELLY, S. und S. W. CHEUNG. „Sensory Topography of Oral Structures“. In: *JAMA Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 143(1) (2017), 73–80. ISSN: 2168-6181. DOI: [10.1001/jamaoto.2016.2772](https://doi.org/10.1001/jamaoto.2016.2772).
- [Ben+21] BENN, B. S., A. O. ROMERO, M. LUM und G. KRISHNA. „Robotic-Assisted Navigation Bronchoscopy as a Paradigm Shift in Peripheral Lung Access“. In: *Lung* 199(2) (2021), 177–186. ISSN: 1432-1750. DOI: [10.1007/s00408-021-00421-1](https://doi.org/10.1007/s00408-021-00421-1).
- [Ben75] BENTLEY, J. L. „Multidimensional Binary Search Trees Used for Associative Searching“. In: *Communications of the ACM* 18(9) (1975), 509–517. ISSN: 0001-0782. DOI: [10.1145/361002.361007](https://doi.org/10.1145/361002.361007).
- [BFO08] BENA VOLI, A., A. FARINA und L. ORTENZI. „MLE in presence of equality and inequality nonlinear constraints for the ballistic target problem“. In: *2008 IEEE Radar Conference*. Piscataway, NJ: IEEE, 2008, 1–6. ISBN: 978-1-4244-1538-0. DOI: [10.1109/RADAR.2008.4721042](https://doi.org/10.1109/RADAR.2008.4721042).
- [Bha+03] BHABU, P., C. POLETTI, E. MANN, S. BIELAMOWICZ und C. L. LUDLOW. „Thyroarytenoid Muscle Responses to Air Pressure Stimulation of the Laryngeal Mucosa in Humans“. In: *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology* 112(10) (2003), 834–840. ISSN: 0003-4894. DOI: [10.1177/000348940311201002](https://doi.org/10.1177/000348940311201002).
- [BL03] BROWN, P. P. und D. F. LAWLER. „Sphere Drag and Settling Velocity Revisited“. In: *Journal of Environmental Engineering* 129(3) (2003), 222–231. ISSN: 0733-9372. DOI: [10.1061/\(ASCE\)0733-9372\(2003\)129:3\(222\)](https://doi.org/10.1061/(ASCE)0733-9372(2003)129:3(222)).
- [BM92] BESL, P. J. und N. D. MCKAY. „A Method for Registration of 3-D Shapes“. In: *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 14(2) (1992), 239–256. ISSN: 0162-8828. DOI: [10.1109/34.121791](https://doi.org/10.1109/34.121791).

- [Bog79] BOGY, D. B. „Drop Formation in a Circular Liquid Jet“. In: *Annual Review of Fluid Mechanics* 11 (1979), 207–228. ISSN: 0066-4189. DOI: [10.1146/annurev.fl.11.010179.001231](https://doi.org/10.1146/annurev.fl.11.010179.001231).
- [Boh+14] BOHR, C., A. KRÄCK, D. DUBROVSKIY, U. EYSHOLDT, J. SVEC, G. PSYCHOGIOS, A. ZIETHE und M. DÖLLINGER. „Spatiotemporal Analysis of High-Speed Videolaryngoscopic Imaging of Organic Pathologies in Males“. In: *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 57(4) (2014), 1148–1161. ISSN: 1092-4388. DOI: [10.1044/2014\\_JSLHR-S-12-0076](https://doi.org/10.1044/2014_JSLHR-S-12-0076).
- [Bor+20] BORDERS, J. C., M. B. O’DEA, E. MCNALLY, E. NORBERG, M. KITILA, M. WALSH, R. LIU und J. M. PISEGNA. „Inter- and Intra-Rater Reliability of Laryngeal Sensation Testing with the Touch Method During Flexible Endoscopic Evaluations of Swallowing“. In: *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology* 129(6) (2020), 565–571. ISSN: 0003-4894. DOI: [10.1177/0003489419901145](https://doi.org/10.1177/0003489419901145).
- [Bou15] BOUGUET, J.-Y. *Camera Calibration Toolbox for Matlab*. URL: [http://www.vision.caltech.edu/bouguetj/calib\\_doc/index.html](http://www.vision.caltech.edu/bouguetj/calib_doc/index.html) (besucht am 10.01.2022).
- [Boz07] BOZZINI, P. *Der Lichtleiter oder Beschreibung einer einfachen Vorrichtung und ihrer Anwendung zur Erleuchtung innerer Höhlen und Zwischenräume des lebenden animalischen Körpers*. Nachdr. Max-Nitze-Museum Stuttgart 1988. Weimar: Verl. des Landes-Industrie-Comptoirs, 1807.
- [BPF12] BEYERER, J., F. PUENTE LEÓN und C. FRESE. *Automatische Sichtprüfung: Grundlagen, Methoden und Praxis der Bildgewinnung und Bildauswertung*. Berlin und Heidelberg: Springer Vieweg, 2012. ISBN: 978-3-642-23966-3. DOI: [10.1007/978-3-642-23966-3](https://doi.org/10.1007/978-3-642-23966-3).
- [Bra+08] BRAUNSCHWEIG, T., J. FLASCHKA, P. SCHELHORN-NEISE und M. DÖLLINGER. „High-speed video analysis of the phonation onset, with an application to the diagnosis of functional dysphonias“. In: *Medical Engineering & Physics* 30(1) (2008), 59–66. ISSN: 1350-4533. DOI: [10.1016/j.medengphy.2006.12.007](https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2006.12.007).
- [Bra00a] BRADLEY, R. M. „Sensory Receptors of the Larynx“. In: *American Journal of Medicine* 108(4 SUPPL. 1) (2000), 47–50. ISSN: 0002-9343. DOI: [10.1016/S0002-9343\(99\)00339-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00339-3).
- [Bra00b] BRADSKI, G. „The OpenCV Library“. In: *Dr. Dobb’s Journal of Software Tools* (2000).
- [Bri+12] BRITTON, D., K. M. YORKSTON, T. EADIE, C. E. STEPP, M. A. CIOL, C. BAYLOR und A. L. MERATI. „Endoscopic Assessment of Vocal Fold Movements During Cough“. In: *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology* 121(1) (2012), 21–27. ISSN: 0003-4894. DOI: [10.1177/000348941212100105](https://doi.org/10.1177/000348941212100105).

- [Bro66] BROWN, D. C. „Decentering Distortion of Lenses“. In: *Photogrammetric Engineering* 32(3) (1966), 444–462.
- [Bro71] BROWN, D. C. „Close-Range Camera Calibration“. In: *Photogrammetric Engineering* 37(8) (1971), 855–866.
- [Brü+12] BRÜGGEMANN, D., B. BLASE, F. BÜHS, R. DREYER, M. KELP, H. LEHR, S. OGINSKI und S. SCHLEGEL. „Endoscope with distal LED for illumination“. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*. Hrsg. von LONG, M. Bd. 39. IFMBE Proceedings. Berlin und Heidelberg: Springer, 2012, 2107–2110. ISBN: 978-3-642-29304-7. DOI: [10.1007/978-3-642-29305-4\\_553](https://doi.org/10.1007/978-3-642-29305-4_553).
- [BS18] BARTOLOME, G. und H. SCHRÖTER-MORASCH, Hrsg. *Schluckstörungen: Interdisziplinäre Diagnostik und Rehabilitation*. 6. Auflage. Bd. 79. German Medical Collection. München: Elsevier, 2018. ISBN: 978-3-437-17317-2.
- [BT98] BIRCHFIELD, S. und C. TOMASI. „A Pixel Dissimilarity Measure That is Insensitive to Image Sampling“. In: *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 20(4) (1998), 401–406. ISSN: 0162-8828. DOI: [10.1109/34.677269](https://doi.org/10.1109/34.677269).
- [Cad+15] CADAVID, L. F. G., L. M. A. OTÁLORA, M. A. SAAVEDRA, J. BURGUETE und S. F. GONZÁLEZ. „System and Method for Measuring Sensory Response of Tissue“. Pat. US 10,736,500 B2 (USA). 2015.
- [Cao+19] CAO, L., P.-J. SHI, L. LI und G. CHEN. „A New Flexible Sigmoidal Growth Model“. In: *Symmetry* 11(2) (2019), 204. ISSN: 2073-8994. DOI: [10.3390/sym11020204](https://doi.org/10.3390/sym11020204).
- [Car+13] CAREY, B., L. SULICA, A. WU und R. BRANSKI. „A novel electrodiagnostic assessment of the laryngeal closure reflex“. In: *Muscle & Nerve* 47(3) (2013), 432–436. ISSN: 0148-639X. DOI: [10.1002/mus.23544](https://doi.org/10.1002/mus.23544).
- [Cas+08] CASTREJÓN-PITA, J. R., G. D. MARTIN, S. D. HOATH und I. M. HUTCHINGS. „A simple large-scale droplet generator for studies of inkjet printing“. In: *Review of Scientific Instruments* 79(7) (2008). ISSN: 0034-6748. DOI: [10.1063/1.2957744](https://doi.org/10.1063/1.2957744).
- [CB12] COLLINS, T. und A. BARTOLI. „3D Reconstruction in Laparoscopy with Close-Range Photometric Stereo“. In: *MICCAI: International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* 15(Part II) (2012), 634–642. ISSN: 0302-9743. DOI: [10.1007/978-3-642-33418-4\\_78](https://doi.org/10.1007/978-3-642-33418-4_78).
- [CCH12] CASTREJÓN-PITA, A. A., J. R. CASTREJÓN-PITA und I. M. HUTCHINGS. „Breakup of Liquid Filaments“. In: *Physical Review Letters* 108(7) (2012), 074506. ISSN: 0031-9007. DOI: [10.1103/PhysRevLett.108.074506](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.108.074506).

- [CH11] CECCHETTO, B. und W. HEIDRICH. „Probabilistic Inverse Dynamics for Blood Pattern Reconstruction“. In: *Vision, Modeling and Visualization*. Hrsg. von EISERT, P. Goslar: The Eurographics Association, 2011, 369–376. ISBN: 978-3-905673-85-2. DOI: [10.2312/PE/VMV/VMV11/369-376](https://doi.org/10.2312/PE/VMV/VMV11/369-376).
- [Che+21] CHEN, W., J. ZHOU, S. S. CHENG, Y. LU, F. ZHONG, Y. GAO, Y. WANG, L. XUE, M. C. F. TONG und Y.-H. LIU. „Tele-Operated Oropharyngeal Swab (TOOS) Robot Enabled by TSS Soft Hand for Safe and Effective Sampling“. In: *IEEE Transactions on Medical Robotics and Bionics* 3(4) (2021), 1040–1053. ISSN: 2576-3202. DOI: [10.1109/TMRB.2021.3123530](https://doi.org/10.1109/TMRB.2021.3123530).
- [Cho+16] CHONG, Z. Z., S. B. TOR, A. M. GAÑÁN-CALVO, Z. J. CHONG, N. H. LOH, N.-T. NGUYEN und S. H. TAN. „Automated droplet measurement (ADM): an enhanced video processing software for rapid droplet measurements“. In: *Microfluidics and Nanofluidics* 20(4) (2016), 66. ISSN: 1613-4982. DOI: [10.1007/s10404-016-1722-5](https://doi.org/10.1007/s10404-016-1722-5).
- [Cla+11] CLANCY, N. T., D. STOYANOV, G. Z. YANG und D. S. ELSON. „An endoscopic structured lighting probe using spectral encoding“. In: *Proc. SPIE 8090, Novel Biophotonic Techniques and Applications*. Hrsg. von STERENBORG, H. J. C. M. und I. A. VITKIN. 2011, 809002. ISBN: 9780819486875. DOI: [10.1117/12.889981](https://doi.org/10.1117/12.889981).
- [Cob+96] COBB, J. P., R. S. HOTCHKISS, I. E. KARL und T. G. BUCHMAN. „Mechanisms of cell injury and death“. In: *British Journal of Anaesthesia* 77(1) (1996), 3–10. ISSN: 0007-0912. DOI: [10.1093/bja/77.1.3](https://doi.org/10.1093/bja/77.1.3).
- [COF12] CONOTTER, V., J. F. O’BRIEN und H. FARID. „Exposing Digital Forgeries in Ballistic Motion“. In: *IEEE Transactions on Information Forensics and Security* 7(1 PART 2) (2012), 283–296. ISSN: 1556-6013. DOI: [10.1109/TIFS.2011.2165843](https://doi.org/10.1109/TIFS.2011.2165843).
- [Com+16] COMISKEY, P. M., A. L. YARIN, S. KIM und D. ATTINGER. „Prediction of blood back spatter from a gunshot in bloodstain pattern analysis“. In: *Physical Review Fluids* 1(4) (2016), 043201. ISSN: 2469-990X. DOI: [10.1103/PhysRevFluids.1.043201](https://doi.org/10.1103/PhysRevFluids.1.043201).
- [Coo+97] COOKE, A., C. L. LUDLOW, N. HALLETT und W. S. SELBIE. „Characteristics of Vocal Fold Adduction Related to Voice Onset“. In: *Journal of Voice* 11(1) (1997), 12–22. ISSN: 0892-1997. DOI: [10.1016/S0892-1997\(97\)80019-7](https://doi.org/10.1016/S0892-1997(97)80019-7).
- [Cox+17] COX, E., A. GHASEMLOONIA, S. C. NAKONESHNY, K. ZAREINIA, M. HUDON, J. T. LYSACK, G. R. SUTHERLAND und J. C. DORT. „Improved transoral surgical tool design by CT measurements of the oral cavity and pharynx“. In: *Journal of Robotic Surgery* 11(2) (2017), 179–185. ISSN: 1863-2483. DOI: [10.1007/s11701-016-0639-z](https://doi.org/10.1007/s11701-016-0639-z).

- [Cun+07] CUNNINGHAM, J. J., S. L. HALUM, S. G. BUTLER und G. N. POSTMA. „Intraobserver and Interobserver Reliability in Laryngopharyngeal Sensory Discrimination Thresholds: A Pilot Study“. In: *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology* 116(8) (2007), 582–588. ISSN: 0003-4894. DOI: [10.1177/000348940711600805](https://doi.org/10.1177/000348940711600805).
- [CWS85] CHIBA, T., S. WATANABE und T. SHIN. „Ultrastructure of the Glomerular Corpuscular Nerve Endings in the Subepithelium of Human Epiglottis“. In: *Archivum histologicum japonicum* 48(2) (1985), 213–221. ISSN: 0004-0681. DOI: [10.1679/aohc.48.213](https://doi.org/10.1679/aohc.48.213).
- [Dai+05] DAILEY, S. H., J. B. KOBLER, R. E. HILLMAN, K. TANGROM, E. THANANART, M. MAURI und S. M. ZEITELS. „Endoscopic Measurement of Vocal Fold Movement during Adduction and Abduction“. In: *The Laryngoscope* 115(1) (2005), 178–183. ISSN: 0023-852X. DOI: [10.1097/01.mlg.0000150701.46377.df](https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000150701.46377.df).
- [Dav+14] DAVID E. SOMMER, ISAO T. TOKUDA, SEAN D. PETERSON, KEN-ICHI SAKAKIBARA, HIROSHI IMAGAWA, AKIHITO YAMAUCHI, TAKAHARU NITO, TATSUYA YAMASOBA und NIRO TAYAMA. „Estimation of inferior-superior vocal fold kinematics from high-speed stereo endoscopic data in vivo“. In: *Journal of the Acoustical Society of America* 136(6) (2014), 3290–3300. ISSN: 0001-4966. DOI: [10.1121/1.4900572](https://doi.org/10.1121/1.4900572).
- [Dav20] DAVA, H. R. „Evaluation and Enhancement of Spatial Reconstruction Accuracy based on Stereo Laryngoscopic Image Data“. Masterarbeit. Hannover: Leibniz Universität Hannover, 2020.
- [DB04] DONZELLI, J. und S. BRADY. „The Effects of Breath-Holding on Vocal Fold Adduction: Implications for Safe Swallowing“. In: *Archives of Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 130(2) (2004), 208–210. ISSN: 0886-4470. DOI: [10.1001/archotol.130.2.208](https://doi.org/10.1001/archotol.130.2.208).
- [DCM06] DONG, H., W. W. CARR und J. F. MORRIS. „An experimental study of drop-on-demand drop formation“. In: *Physics of Fluids* 18(7) (2006). ISSN: 1070-6631. DOI: [10.1063/1.2217929](https://doi.org/10.1063/1.2217929).
- [Del+08] DELIYSKI, D. D., P. P. PETRUSHEV, H. S. BONILHA, T. T. GERLACH, B. MARTINHARRIS und R. E. HILLMAN. „Clinical Implementation of Laryngeal High-Speed Videoendoscopy: Challenges and Evolution“. In: *Folia Phoniatrica et Logopaedica* 60(1) (2008), 33–44. ISSN: 1021-7762. DOI: [10.1159/000111802](https://doi.org/10.1159/000111802).
- [Del34] DELAUNAY, B. „Sur la sphère vide: À la mémoire de Georges Voronoï“. In: *Bulletin de l'Académie des Sciences de l'URSS, Classe des Sciences Mathématiques et Naturelles* 6 (1934), 793–800.

- [Der10] DERBY, B. „Inkjet Printing of Functional and Structural Materials: Fluid Property Requirements, Feature Stability, and Resolution“. In: *Annual Review of Materials Research* 40 (2010), 395–414. ISSN: 1531-7331. DOI: [10.1146/annurev-matsci-070909-104502](https://doi.org/10.1146/annurev-matsci-070909-104502).
- [Deu07] DEUSTER, C. V. „Kehlkopfspiegel“. In: *Enzyklopädie Medizingeschichte*. Berlin und New York: de Gruyter, 2007, 730–731. ISBN: 978-3-11-019703-7.
- [Dia+19] DIAZ-CADIZ, M., V. S. MCKENNA, J. M. VOJTECH und C. E. STEPP. „Adductory Vocal Fold Kinematic Trajectories During Conventional Versus High-Speed Videendoscopy“. In: *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 62(6) (2019), 1685–1706. ISSN: 1092-4388. DOI: [10.1044/2019\\_JSLHR-S-18-0405](https://doi.org/10.1044/2019_JSLHR-S-18-0405).
- [Die+20] DIERS, D., J. F. FAST, F. GÖTZ, L. A. KAHRs, S. MILLER, M. JUNGHEIM und M. PTOK. „Euclidean distances of laryngopharyngeal structures obtained from CT data for preclinical development of laryngoscopic devices“. In: *Surgical and Radiologic Anatomy* 42(6) (2020), 695–700. ISSN: 0930-1038. DOI: [10.1007/s00276-019-02397-3](https://doi.org/10.1007/s00276-019-02397-3).
- [DIN16] DEUTSCHES INSTITUT FÜR NORMUNG E. V. *Medizinische elektrische Geräte – Teil 2-18: Besondere Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale von endoskopischen Geräten (IEC 60601-2-18:2009); Deutsche Fassung EN 60601-2-18:2015*. 2016.
- [DIN22] DEUTSCHES INSTITUT FÜR NORMUNG E. V. *Medizinische elektrische Geräte – Teil 1: Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale (IEC 60601-1:2005 + Cor1:2006 + Cor2:2007 + A1:2012 + A1:2012/Cor1:2014 + A2:2020); Deutsche Fassung EN 60601-1:2006 + Cor.:2010 + A1:2013 + AC:2014 + A1:2013/AC:2014 + A12:2014 + A2:2021*. 2022.
- [DKB13] DOMER, A. S., M. A. KUHN und P. C. BELAFSKY. „Neurophysiology and Clinical Implications of the Laryngeal Adductor Reflex“. In: *Current Otorhinolaryngology Reports* 1(3) (2013), 178–182. ISSN: 2167-583X. DOI: [10.1007/s40136-013-0018-5](https://doi.org/10.1007/s40136-013-0018-5).
- [DKO03] DUAN, R.-Q., S. KOSHIZUKA und Y. OKA. „Two-dimensional simulation of drop deformation and breakup at around the critical Weber number“. In: *Nuclear Engineering and Design* 225(1) (2003), 37–48. ISSN: 0029-5493. DOI: [10.1016/S0029-5493\(03\)00137-7](https://doi.org/10.1016/S0029-5493(03)00137-7).
- [DMJ13] DONG, Z., J. MA und L. JIANG. „Manipulating and Dispensing Micro/Nanoliter Droplets by Superhydrophobic Needle Nozzles“. In: *ACS Nano* 7(11) (2013), 10371–10379. ISSN: 1936-0851. DOI: [10.1021/nn4048099](https://doi.org/10.1021/nn4048099).

- [DN87] DAVIS, P. J. und B. S. NAIL. „Quantitative analysis of laryngeal mechanosensitivity in the cat and rabbit“. In: *The Journal of Physiology* 388(1) (1987), 467–485. ISSN: 0022-3751. DOI: [10.1113/jphysiol.1987.sp016625](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1987.sp016625).
- [DSG22] DEUTSCHE SCHLAGANFALL-GESELLSCHAFT. *Stroke Units Übersicht*. 2022. URL: <https://www.dsg-info.de/stroke-units/stroke-units-uebersicht.html> (besucht am 12.02.2022).
- [DTC02] DOGGETT, D. L., C. M. TURKELSON und V. COATES. „Recent Developments in Diagnosis and Intervention for Aspiration and Dysphagia in Stroke and Other Neuromuscular Disorders“. In: *Current Atherosclerosis Reports* 4(4) (2002), 311–318. ISSN: 1523-3804. DOI: [10.1007/s11883-002-0010-x](https://doi.org/10.1007/s11883-002-0010-x).
- [Dua+02] DUA, K., E. BARDAN, J. REN, Z. SUI und R. SHAKER. „Effect of chronic and acute cigarette smoking on the pharyngoglottal closure reflex“. In: *Gut* 51(6) (2002), 771–775. ISSN: 0017-5749. DOI: [10.1136/gut.51.6.771](https://doi.org/10.1136/gut.51.6.771).
- [Dua+11] DUA, K., S. N. SURAPANENI, S. KURIBAYASHI, M. HAFEEZULLAH und R. SHAKER. „Pharyngeal airway protective reflexes are triggered before the maximum volume of fluid that the hypopharynx can safely hold is exceeded“. In: *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology* 301(2) (2011), G197–202. ISSN: 0193-1857. DOI: [10.1152/ajpgi.00046.2011](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00046.2011).
- [Dun+09] DUNN, B. E., H. CHOI, D. L. RECLA, S. E. KERR und B. L. WAGENMAN. „Robotic surgical telepathology between the Iron Mountain and Milwaukee Department of Veterans Affairs Medical Centers: a 12-year experience“. In: *Human Pathology* 40(8) (2009), 1092–1099. ISSN: 0046-8177. DOI: [10.1016/j.humpath.2009.04.007](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.04.007).
- [Eck+94] ECKEL, H. E., C. SITTEL, P. ZOROWKA und A. JERKE. „Dimensions of the laryngeal framework in adults“. In: *Surgical and Radiologic Anatomy* 16 (1994), 31–36. ISSN: 0930-1038. DOI: [10.1007/BF01627918](https://doi.org/10.1007/BF01627918).
- [Esa+97] ESAKI, H., T. UMEZAKI, S. TAKAGI und T. SHIN. „Characteristics of laryngeal receptors analyzed by presynaptic recording from the cat medulla oblongata“. In: *Auris, Nasus, Larynx* 24(1) (1997), 73–83. ISSN: 0385-8146. DOI: [10.1016/S0385-8146\(96\)00015-6](https://doi.org/10.1016/S0385-8146(96)00015-6).
- [EV08] EGGERS, J. und E. VILLERMAUX. „Physics of liquid jets“. In: *Reports on Progress in Physics* 71(3) (2008), 036601. ISSN: 0034-4885. DOI: [10.1088/0034-4885/71/3/036601](https://doi.org/10.1088/0034-4885/71/3/036601).

- [Fal+19] FALCON, N., S. RANJBAR, E. CISNEROS, B. VU, A. SCHOPPE, P. SANCHEZ, Y.-F. JIN, J. Y. YE, Y. FENG, D. KAUSHIK und R. L. HOOD. „Innovative Computer Vision Approach to 3D Bladder Model Reconstruction from Flexible Cystoscopy“. In: *Therapeutics and Diagnostics in Urology 2019*. Hrsg. von KANG, H. W. Progress in biomedical optics and imaging. Bellingham, Washington: SPIE, 2019, 1085207. ISBN: 9781510623460. DOI: [10.1117/12.2510725](https://doi.org/10.1117/12.2510725).
- [Fan+21] FAN, J., Y. FENG, J. MO, S. WANG und Q. LIANG. „3D reconstruction of non-textured surface by combining shape from shading and stereovision“. In: *Measurement* 185 (2021), 110029. ISSN: 0263-2241. DOI: [10.1016/j.measurement.2021.110029](https://doi.org/10.1016/j.measurement.2021.110029).
- [Far+08] FARBMAN, Z., R. FATTAL, D. LISCHINSKI und R. SZELISKI. „Edge-Preserving Decompositions for Multi-Scale Tone and Detail Manipulation“. In: *ACM Transactions on Graphics* 27(3) (2008), 1–10. ISSN: 0730-0301. DOI: [10.1145/1360612.1360666](https://doi.org/10.1145/1360612.1360666).
- [Fas+17] FAST, J. F., A. MULEY, D. KÜHN, F. MEISOLL, T. ORTMAIER, M. JUNGHEIM, M. PTOK und L. A. KAHRS. „Towards microprocessor-based control of droplet parameters for endoscopic laryngeal adductor reflex triggering“. In: *Current Directions in Biomedical Engineering* 3(2) (2017), 239–243. ISSN: 2364-5504. DOI: [10.1515/cdbme-2017-0050](https://doi.org/10.1515/cdbme-2017-0050).
- [Fas+18] FAST, J. F., M. PTOK, M. JUNGHEIM, R. SZYMANSKI, T. ORTMAIER und L. A. KAHRS. „Towards Fully Automated Determination of Laryngeal Adductor Reflex Latencies through High-Speed Laryngoscopy Image Processing“. In: *Bildverarbeitung für die Medizin 2018*. Hrsg. von MAIER, A., T. M. DESERNO, H. HANDELS, K. H. MAIER-HEIN, C. PALM und T. TOLXDORFF. Informatik aktuell. Berlin und Heidelberg: Springer Vieweg, 2018, 121–126. ISBN: 978-3-662-56536-0. DOI: [10.1007/978-3-662-56537-7\\_41](https://doi.org/10.1007/978-3-662-56537-7_41).
- [Fas+19a] FAST, J. F., A. K. RÜPPEL, C. BÄRHOLD, M. JUNGHEIM, T. ORTMAIER, M. PTOK und L. A. KAHRS. „Endoscopic guidance system for stimulation of the laryngeal adductor reflex by droplet impact“. In: *SPIE Medical Imaging 2019: Image-Guided Procedures, Robotic Interventions, and Modeling*. Hrsg. von FEI, B. und C. A. LINTE. 2019. ISBN: 9781510625495. DOI: [10.1117/12.2512852](https://doi.org/10.1117/12.2512852).
- [Fas+19b] FAST, J. F., J. HE, T. ORTMAIER, M. JUNGHEIM, M. PTOK und L. A. KAHRS. „An actuated larynx phantom for pre-clinical evaluation of droplet-based reflex-stimulating laryngoscopes“. In: *Current Directions in Biomedical Engineering* 5(1) (2019), 137–140. ISSN: 2364-5504. DOI: [10.1515/cdbme-2019-0035](https://doi.org/10.1515/cdbme-2019-0035).

- [Fas+19c] FAST, J. F., M. KRAUTH, T. ORTMAIER, M. PTOK und L. A. KAHRs. „Aufbau eines bildleiterbasierten Stereo-Laryngoskops für das anatomiegerechte Routine-Screening der Latenz des laryngealen Adduktionsreflexes nach Auslösung durch Tropfenbeschuss“. In: *36. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP)*. Hrsg. von DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PHONIATRIE UND PÄDAUDIOLOGIE. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House, 2019. DOI: [10.3205/19dgpp27](https://doi.org/10.3205/19dgpp27).
- [Fas+19d] FAST, J. F., D. KUNDRAT, M. PTOK und L. A. KAHRs. „Medizinische Vorrichtung, Verfahren zur Prädiktion eines Auftrefforts und Computerprogramm“. Pat. EP3536226 (EP). 2019.
- [Fas+20a] FAST, J. F., K. A. WESTERMANN, M.-H. LAVES, M. JUNGHEIM, M. PTOK, T. ORTMAIER und L. A. KAHRs. „Droplet applicator module for reproducible and controlled endoscopic laryngeal adductor reflex stimulation“. In: *Biomicrofluidics* 14(4) (2020), 044112. ISSN: 1932-1058. DOI: [10.1063/5.0004351](https://doi.org/10.1063/5.0004351).
- [Fas+20b] FAST, J. F., L. A. KAHRs, S. MÜLLER, R. SZYMANSKI und M. PTOK. „Medizinische Vorrichtung und Verfahren zum Abschießen eines Projektils mittels der medizinischen Vorrichtung“. Pat. EP3696489 (EP). 2020.
- [Fas+21a] FAST, J. F., H. R. DAVA, A. K. RÜPPEL, D. KUNDRAT, M. KRAUTH, M.-H. LAVES, S. SPINDELDREIER, L. A. KAHRs und M. PTOK. „Stereo Laryngoscopic Impact Site Prediction for Droplet-Based Stimulation of the Laryngeal Adductor Reflex“. In: *IEEE Access* 9 (2021), 112177–112192. ISSN: 2169-3536. DOI: [10.1109/ACCESS.2021.3103049](https://doi.org/10.1109/ACCESS.2021.3103049).
- [Fas+21b] FAST, J. F., H. R. DAVA, A. K. RÜPPEL, D. KUNDRAT, M. KRAUTH, M.-H. LAVES, S. SPINDELDREIER, L. A. KAHRs und M. PTOK. *Dataset associated with IEEE Access contribution “Stereo Laryngoscopic Impact Site Prediction for Droplet-Based Stimulation of the Laryngeal Adductor Reflex”*. 2021. DOI: [10.21227/nbcn-dd59](https://doi.org/10.21227/nbcn-dd59).
- [Fas+22] FAST, J. F., A. OLTMANN, S. SPINDELDREIER und M. PTOK. „Computational Analysis of the Droplet-Stimulated Laryngeal Adductor Reflex in High-Speed Sequences“. In: *The Laryngoscope* 132(12) (2022), 2412–2419. ISSN: 0023-852X. DOI: [10.1002/lary.30041](https://doi.org/10.1002/lary.30041).
- [Fau+18] FAUW, J. DE, J. R. LEDSAM, B. ROMERA-PAREDES, S. NIKOLOV, N. TOMASEV, S. BLACKWELL, H. ASKHAM, X. GLOROT, B. O’DONOGHUE, D. VISENTIN, G. VAN DEN DRIESSCHE, B. LAKSHMINARAYANAN, C. MEYER, F. MACKINDER, S. BOUTON, K. AYOUB, R. CHOPRA, D. KING, A. KARTHIKESALINGAM, C. O. HUGHES, R. RAINE, J. HUGHES, D. A. SIM, C. EGAN, A. TUFAIL, H. MONTGOMERY, D. HASSABIS, G. REES, T. BACK, P. T. KHAW, M. SULEYMAN, J. CORNEBISE, P. A. KEANE und O. RONNEBERGER. „Clinically applicable deep learning for diagnosis

- and referral in retinal disease“. In: *Nature Medicine* 24(9) (2018), 1342–1350. ISSN: 1078-8956. DOI: [10.1038/s41591-018-0107-6](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0107-6).
- [FB86] FRYER, J. G. und D. C. BROWN. „Lens Distortion for Close-Range Photogrammetry“. In: *Photogrammetric Engineering and Remote Sensing* 52(1) (1986), 51–58.
- [Feh+20] FEHLING, M. K., F. GROSCH, M. E. SCHUSTER, B. SCHICK und J. LOHSCHELLER. „Fully automatic segmentation of glottis and vocal folds in endoscopic laryngeal high-speed videos using a deep Convolutional LSTM Network“. In: *PLOS One* 15(2) (2020), e0227791. ISSN: 1932-6203. DOI: [10.1371/journal.pone.0227791](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227791).
- [Fel02] FELDMANN, H. „Diagnostik und Therapie der Kehlkopfkrankheiten in der Geschichte der Medizin - Teil II: Die Erfindung der indirekten Laryngoskopie“. In: *Laryngorhinootologie* 81(1) (2002), 46–55. ISSN: 0935-8943. DOI: [10.1055/s-2002-20113](https://doi.org/10.1055/s-2002-20113).
- [FJ00] FRANKE, U. und A. JOOS. „Real-time Stereo Vision for Urban Traffic Scene Understanding“. In: *Proceedings of the IEEE Intelligent Vehicles Symposium 2000 (Cat. No.00TH8511)*. Piscataway, NJ, USA: IEEE, 2000, 273–278. ISBN: 0-7803-6363-9. DOI: [10.1109/IVS.2000.898354](https://doi.org/10.1109/IVS.2000.898354).
- [FK88] FRIEDRICH, G. und J. KAINZ. „Morphometrie des Kehlkopfes an Horizontalschnitten“. In: *Laryngorhinootologie* 67(6) (1988), 269–274. ISSN: 0935-8943. DOI: [10.1055/s-2007-998496](https://doi.org/10.1055/s-2007-998496).
- [FL06] FONTANA, G. A. und F. LAVORINI. „Cough motor mechanisms“. In: *Respiratory Physiology & Neurobiology* 152(3) (2006), 266–281. ISSN: 1569-9048. DOI: [10.1016/j.resp.2006.02.016](https://doi.org/10.1016/j.resp.2006.02.016).
- [For+18] FORESTI, D., K. T. KROLL, R. AMISSAH, F. SILLANI, K. A. HOMAN, D. POULIKAKOS und J. A. LEWIS. „Acoustophoretic printing“. In: *Science Advances* 4(8) (2018), eaat1659. ISSN: 2375-2548. DOI: [10.1126/sciadv.aat1659](https://doi.org/10.1126/sciadv.aat1659).
- [Fre+01] FRESE, U., B. BAUML, S. HAIDACHER, G. SCHREIBER, I. SCHAEFER, M. HAHNLE und G. HIRZINGER. „Off-the-Shelf Vision for a Robotic Ball Catcher“. In: *Proceedings 2001 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems. Expanding the Societal Role of Robotics in the the Next Millennium (Cat. No.01CH37180)*. IEEE, 2001, 1623–1629. ISBN: 0-7803-6612-3. DOI: [10.1109/IROS.2001.977211](https://doi.org/10.1109/IROS.2001.977211).
- [FT00] FORSTER, C. H. und C. L. TOZZI. „Towards 3D Reconstruction of Endoscope Images using Shape from Shading“. In: *Proceedings of the 13th Brazilian Symposium on Computer Graphics and Image Processing (Cat. No. PR00878)*. Piscataway, NJ, USA: IEEE, 2000, 90–96. ISBN: 0-7695-0878-2. DOI: [10.1109/SIBGRA.2000.883900](https://doi.org/10.1109/SIBGRA.2000.883900).

- [Fuj79] FUJIMURA, O. „A stereo-fiberscope with a magnetic interlens bridge for laryngeal observation“. In: *Journal of the Acoustical Society of America* 65(2) (1979), 478–480. ISSN: 0001-4966. DOI: [10.1121/1.382347](https://doi.org/10.1121/1.382347).
- [Gan+20] GANDHI, S., S. BHATTA, D. GANESUNI, A. D. GHANPUR und S. J. SAINDANI. „High-speed videolaryngoscopy in early glottic carcinoma patients following transoral CO<sub>2</sub> LASER cordectomy“. In: *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* (278) (2020), 1119–1127. ISSN: 0937-4477. DOI: [10.1007/s00405-020-06433-6](https://doi.org/10.1007/s00405-020-06433-6).
- [Gar+14] GAREUS, I., T. RAMPP, L. TAN, R. LÜDTKE, C. NIGGEMEIER, R. LAUCHE, P. KLOSE und G. DOBOS. „Introducing a Computer-Assisted, Digital Tongue-Imaging Device for Standardization of Traditional Tongue Diagnosis“. In: *Forschende Komplementärmedizin* 21(3) (2014), 190–196. ISSN: 1661-4127. DOI: [10.1159/000365019](https://doi.org/10.1159/000365019).
- [GCR00] GARRETT, C. G., J. R. COLEMAN und L. REINISCH. „Comparative Histology and Vibration of the Vocal Folds: Implications for Experimental Studies in Microlaryngeal Surgery“. In: *The Laryngoscope* 110(5 Pt 1) (2000), 814–824. ISSN: 0023-852X. DOI: [10.1097/00005537-200005000-00011](https://doi.org/10.1097/00005537-200005000-00011).
- [GD20] GHASEMZADEH, H. und D. D. DELIYSKI. „Non-Linear Image Distortions in Flexible Fiberoptic Endoscopes and their Effects on Calibrated Horizontal Measurements Using High-Speed Videoendoscopy“. In: *Journal of Voice* In Press (2020). ISSN: 0892-1997. DOI: [10.1016/j.jvoice.2020.08.029](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.08.029).
- [Gel96] GELFAND, B. E. „Droplet breakup phenomena in flows with velocity lag“. In: *Progress in Energy and Combustion Science* 22(3) (1996), 201–265. ISSN: 0360-1285. DOI: [10.1016/S0360-1285\(96\)00005-6](https://doi.org/10.1016/S0360-1285(96)00005-6).
- [Geo+08] GEORGE, N. A., F. F. M. DE MUL, Q. QIU, G. RAKHORST und H. K. SCHUTTE. „Depth-kymography: high-speed calibrated 3D imaging of human vocal fold vibration dynamics“. In: *Physics in Medicine and Biology* 53(10) (2008), 2667–2675. ISSN: 0031-9155. DOI: [10.1088/0031-9155/53/10/015](https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/10/015).
- [GK49] GUNN, R. und G. D. KINZER. „The Terminal Velocity of Fall for Water Droplets in Stagnant Air“. In: *Journal of Meteorology* 6(4) (1949), 243–248. ISSN: 0095-9634. DOI: [10.1175/1520-0469\(1949\)006<0243:TTVOFF>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1175/1520-0469(1949)006<0243:TTVOFF>2.0.CO;2).
- [Góm+19] GÓMEZ, P., M. SEMMLER, A. SCHÜTZENBERGER, C. BOHR und M. DÖLLINGER. „Low-light image enhancement of high-speed endoscopic videos using a convolutional neural network“. In: *Medical & Biological Engineering & Computing* 57(7) (2019), 1451–1463. ISSN: 0140-0118. DOI: [10.1007/s11517-019-01965-4](https://doi.org/10.1007/s11517-019-01965-4).

- [Gom25] GOMPERTZ, B. „XXIV. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. In a letter to Francis Baily, Esq. F. R. S. &c“. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 115 (1825), 513–583. ISSN: 0261-0523. DOI: [10.1098/rstl.1825.0026](https://doi.org/10.1098/rstl.1825.0026).
- [Gro+12] GROCH, A., S. HAASE, M. WAGNER, T. KILGUS, H. KENNGOTT, H. P. SCHLEMMER, J. HORNEGGER, H. P. MEINZER und L. MAIER-HEIN. „Optimierte endoskopische Time-of-Flight Oberflächenrekonstruktion durch Integration eines Struktur-durch-Bewegung-Ansatzes“. In: *Bildverarbeitung für die Medizin 2012*. Hrsg. von TOLXDORFF, T., T. M. DESERNO, H. HANDELS und H.-P. MEINZER. Informatik aktuell. Berlin und Heidelberg: Springer, 2012, 39–44. ISBN: 978-3-642-28501-1. DOI: [10.1007/978-3-642-28502-8\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-642-28502-8_9).
- [GSM11] GHORBANIAN, K., M. R. SOLTANI und M. D. MANSHADI. „Experimental investigation on turbulence intensity reduction in subsonic wind tunnels“. In: *Aerospace Science and Technology* 15(2) (2011), 137–147. ISSN: 1270-9638. DOI: [10.1016/j.ast.2010.06.009](https://doi.org/10.1016/j.ast.2010.06.009).
- [Gu+19] GU, X., C. LI, X. XIAO, C. M. LIM und H. REN. „A Compliant Transoral Surgical Robotic System Based on a Parallel Flexible Mechanism“. In: *Annals of Biomedical Engineering* 47(6) (2019), 1329–1344. ISSN: 0090-6964. DOI: [10.1007/s10439-019-02241-0](https://doi.org/10.1007/s10439-019-02241-0).
- [Gue+17] GUERRERO-TURRUBIATES, J. d. J., I. CRUZ-ACEVES, S. LEDESMA, J. M. SIERRA-HERNANDEZ, J. VELASCO, J. G. AVINA-CERVANTES, M. S. AVILA-GARCIA, H. ROSTRO-GONZALEZ und R. ROJAS-LAGUNA. „Fast Parabola Detection Using Estimation of Distribution Algorithms“. In: *Computational and Mathematical Methods in Medicine 2017* (2017), 6494390. ISSN: 1748-670X. DOI: [10.1155/2017/6494390](https://doi.org/10.1155/2017/6494390).
- [Haa+13a] HAASE, S., C. FORMAN, T. KILGUS, R. BAMMER, L. MAIER-HEIN und J. HORNEGGER. „ToF/RGB Sensor Fusion for 3-D Endoscopy“. In: *Current Medical Imaging Reviews* 9(2) (2013), 113–119. ISSN: 1573-4056. DOI: [10.2174/1573405611309020006](https://doi.org/10.2174/1573405611309020006).
- [Haa+13b] HAASE, S., J. WASZA, T. KILGUS und J. HORNEGGER. „Laparoscopic Instrument Localization using a 3-D Time-of-Flight/RGB Endoscope“. In: *Proceedings of IEEE Workshop on Applications of Computer Vision (WACV) 2013*. Piscataway, NJ, USA: IEEE, 2013, 449–454. ISBN: 978-1-4673-5054-9. DOI: [10.1109/WACV.2013.6475053](https://doi.org/10.1109/WACV.2013.6475053).

- [Ham+20] HAMAD, A. S., Y. Y. WANG, T. E. LEVER und F. BUNYAK. „Ensemble Of Deep Cascades For Detection Of Laryngeal Adductor Reflex Events In Endoscopy Videos“. In: *2020 IEEE International Conference on Image Processing*. Piscataway, NJ, USA: IEEE, 2020, 300–304. ISBN: 978-1-7281-6395-6. DOI: [10.1109/ICIP40778.2020.9190792](https://doi.org/10.1109/ICIP40778.2020.9190792).
- [Ham09] HAMMER, M. J. „Design of a New Somatosensory Stimulus Delivery Device for Measuring Laryngeal Mechanosensory Detection Thresholds in Humans“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 56(4) (2009), 1154–1159. ISSN: 0018-9294. DOI: [10.1109/TBME.2008.2007968](https://doi.org/10.1109/TBME.2008.2007968).
- [He19] HE, J. „Entwicklung, Fertigung und experimentelle Validierung eines Kehlkopf-Phantoms zur Simulation des laryngealen Adduktionsreflexes“. Masterarbeit. Hannover: Leibniz Universität Hannover, 2019.
- [Hec04] HECHT, J. *City of Light*. The Sloan technology series. Oxford und New York: Oxford Univ. Press, 2004. ISBN: 0-19-510818-3.
- [Hen+00] HENDERSON, D., H. SEGUR, L. B. SMOLKA und M. WADATI. „The motion of a falling liquid filament“. In: *Physics of Fluids* 12(3) (2000), 550–565. ISSN: 1070-6631. DOI: [10.1063/1.870261](https://doi.org/10.1063/1.870261).
- [Hen+07] HENRIQUEZ, V. M., G. M. SCHULZ, S. BIELAMOWICZ und C. L. LUDLOW. „Laryngeal reflex responses are not modulated during human voice and respiratory tasks“. In: *The Journal of Physiology* 585(3) (2007), 779–789. ISSN: 0022-3751. DOI: [10.1113/jphysiol.2007.143438](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.143438).
- [Her+16] HERNANDEZ-JUAREZ, D., A. CHACON, A. ESPINOSA, D. VAZQUEZ, J. C. MOURE und A. M. LOPEZ. „Embedded real-time stereo estimation via Semi-Global Matching on the GPU“. In: *Procedia Computer Science* 80 (2016), 143–153. ISSN: 1877-0509. DOI: [10.1016/j.procs.2016.05.305](https://doi.org/10.1016/j.procs.2016.05.305).
- [Her16] HERWIG, H. *Strömungsmechanik*. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. Wiesbaden: Springer Vieweg, 2016. ISBN: 9783658129811. DOI: [10.1007/978-3-658-12982-8](https://doi.org/10.1007/978-3-658-12982-8).
- [Hin49] HINZE, J. O. „Critical Speeds and Sizes of Liquid Globules“. In: *Applied Scientific Research* 1 (1949), 273–288. ISSN: 0003-6994. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02120335>.
- [Hir08] HIRSCHMÜLLER, H. „Stereo Processing by Semiglobal Matching and Mutual Information“. In: *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 30(2) (2008), 328–341. ISSN: 0162-8828. DOI: [10.1109/TPAMI.2007.1166](https://doi.org/10.1109/TPAMI.2007.1166).
- [HL14] HERTEGARD, S. und H. LARSSON. „A Portable High-Speed Camera System for Vocal Fold Examinations“. In: *Journal of Voice* 28(6) (2014), 681–687. ISSN: 0892-1997. DOI: [10.1016/j.jvoice.2014.04.002](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2014.04.002).

- [Hol+15] HOLZ, D., A. E. ICHIM, F. TOMBARI, R. B. RUSU und S. BEHNKE. „Registration with the Point Cloud Library: A Modular Framework for Aligning in 3-D“. In: *IEEE Robotics & Automation Magazine* 22(4) (2015), 110–124. ISSN: 1070-9932. DOI: [10.1109/MRA.2015.2432331](https://doi.org/10.1109/MRA.2015.2432331).
- [Hor87] HORN, B. K. P. „Closed-form solution of absolute orientation using unit quaternions“. In: *Journal of the Optical Society of America A* 4(4) (1987), 629. ISSN: 1084-7529. DOI: [10.1364/JOSAA.4.000629](https://doi.org/10.1364/JOSAA.4.000629).
- [HS20] HEDDERICH, J. und L. SACHS. *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R*. 17., überarbeitete und ergänzte Aufl. Berlin und Heidelberg: Springer Spektrum, 2020. ISBN: 978-3-662-62294-0. DOI: [10.1007/978-3-662-62294-0](https://doi.org/10.1007/978-3-662-62294-0).
- [HS97a] HARTLEY, R. I. und P. STURM. „Triangulation“. In: *Computer Vision and Image Understanding* 68(2) (1997), 146–157. ISSN: 1077-3142. DOI: [10.1006/cviu.1997.0547](https://doi.org/10.1006/cviu.1997.0547).
- [HS97b] HEIKKILÄ, J. und O. SILVÉN. „A Four-step Camera Calibration Procedure with Implicit Image Correction“. In: *Proceedings / 1997 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, June 17 - 19, 1997, San Juan, Puerto Rico*. Los Alamitos, California, USA: IEEE Computer Society, 1997, 1106–1112. ISBN: 0-8186-7822-4. DOI: [10.1109/CVPR.1997.609468](https://doi.org/10.1109/CVPR.1997.609468).
- [HT15] HUNTER, E. J. und S. L. THOMSON. *Solid CAD Models of Human Laryngeal Cartilage Created from Selbie et al.* Hrsg. von NATIONAL REPOSITORY FOR LARYNGEAL DATA. 2015. URL: [http://nrld.org/wp-content/uploads/2022/03/NRLD\\_0000006\\_vs2.0.pdf](http://nrld.org/wp-content/uploads/2022/03/NRLD_0000006_vs2.0.pdf) (besucht am 26. 10. 2022).
- [HT98] HONDA, K. und M. K. TIEDE. „An MRI Study On The Relationship Between Oral Cavity Shape And Larynx Position“. In: *Proc. 5th International Conference on Spoken Language Processing (ICSLP 1998)*. Hrsg. von INTERNATIONAL SPEECH COMMUNICATION ASSOCIATION. 1998, 0686. URL: [https://www.isca-speech.org/archive/pdfs/icslp\\_1998/honda98\\_icslp.pdf](https://www.isca-speech.org/archive/pdfs/icslp_1998/honda98_icslp.pdf) (besucht am 16. 02. 2022).
- [Hu+22] HU, Y., J. LI, Y. CHEN, Q. WANG, C. CHI, H. ZHANG, Q. GAO, Y. LAN, Z. LI, Z. MU, Z. SUN und A. KNOLL. „Design and Control of a Highly Redundant Rigid-flexible Coupling Robot to Assist the COVID-19 Oropharyngeal-Swab Sampling“. In: *IEEE Robotics and Automation Letters* 7(2) (2022), 1856–1863. ISSN: 2377-3766. DOI: [10.1109/LRA.2021.3062336](https://doi.org/10.1109/LRA.2021.3062336).
- [Hut91] HUTTEN, H., Hrsg. *Biomedizinische Technik 4: Technische Sondergebiete*. Berlin, Heidelberg und Köln: Springer und TÜV Rheinland, 1991. ISBN: 978-3-642-84182-8. DOI: [10.1007/978-3-642-84181-1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-84181-1).

- [HZ04] HARTLEY, R. und A. ZISSERMAN. *Multiple View Geometry in Computer Vision*. Second Edition. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 2004. ISBN: 978-0-511-18618-9.
- [Ima+10] IMAGAWA, H., K. I. SAKAKIBARA, I. T. TOKUDA, M. OTSUKA und N. TAYAMA. „Estimation of Glottal Area Function Using Stereo-endoscopic High-Speed Digital Imaging“. In: *Proceedings of the 11th Annual Conference of the International Speech Communication Association*. 2010, 1005–1008. DOI: [10.21437/Interspeech.2010-333](https://doi.org/10.21437/Interspeech.2010-333).
- [Ina+15] INAMOTO, Y., E. SAITOH, S. OKADA, H. KAGAYA, S. SHIBATA, M. BABA, K. ONOGI, S. HASHIMOTO, K. KATADA, P. WATTANAPAN und J. B. PALMER. „Anatomy of the larynx and pharynx: Effects of age, gender and height revealed by multidetector computed tomography“. In: *Journal of Oral Rehabilitation* 42(9) (2015), 670–677. ISSN: 0305-182X. DOI: [10.1111/joor.12298](https://doi.org/10.1111/joor.12298).
- [Inw+11] INWALD, E. C., M. DÖLLINGER, M. SCHUSTER, U. EYSHOLDT und C. BOHR. „Multiparametric Analysis of Vocal Fold Vibrations in Healthy and Disordered Voices in High-Speed Imaging“. In: *Journal of Voice* 25(5) (2011), 576–590. ISSN: 0892-1997. DOI: [10.1016/j.jvoice.2010.04.004](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2010.04.004).
- [IVW81] IMESON, A. C., R. VIS und E. DE WATER. „The Measurement of Water-Drop Impact Forces with a Piezo-Electric Transducer“. In: *Catena* 8(1) (1981), 83–96. ISSN: 0341-8162. DOI: [10.1016/S0341-8162\(81\)80006-9](https://doi.org/10.1016/S0341-8162(81)80006-9).
- [Iwa+16] IWAHASHI, T., M. OGAWA, K. HOSOKAWA, C. KATO und H. INOHARA. „A Detailed Motion Analysis of the Angular Velocity Between the Vocal Folds During Throat Clearing Using High-speed Digital Imaging“. In: *Journal of Voice* 30(6) (2016), 770.e1–770.e8. ISSN: 0892-1997. DOI: [10.1016/j.jvoice.2015.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2015.11.004).
- [Jal+17] JALALIAN, A., S. MASHOHOR, R. MAHMUD, B. KARASFI, M. IQBAL SARIPAN und A. R. RAMLI. „Computer-Assisted Diagnosis System for Breast Cancer in Computed Tomography Laser Mammography (CTLM)“. In: *Journal of Digital Imaging* 30(6) (2017), 796–811. ISSN: 0897-1889. DOI: [10.1007/s10278-017-9958-5](https://doi.org/10.1007/s10278-017-9958-5).
- [JB96] JAHN, A. und A. BLITZER. „A short history of laryngoscopy“. In: *Logopedics Phoniatrics Vocology* 21(3-4) (1996), 181–185. ISSN: 1401-5439. DOI: [10.3109/14015439609098887](https://doi.org/10.3109/14015439609098887).
- [JHS10] JADCHERLA, S. R., W. J. HOGAN und R. SHAKER. „Physiology and Pathophysiology of Glottic Reflexes and Pulmonary Aspiration: From Neonates to Adults“. In: *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 31(5) (2010), 554–560. ISSN: 1069-3424. DOI: [10.1055/s-0030-1265896](https://doi.org/10.1055/s-0030-1265896).

- [JMD94] JAN, M. A., I. MARSHALL und N. J. DOUGLAS. „Effect of Posture on Upper Airway Dimensions in Normal Human“. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 149(1) (1994), 145–148. ISSN: 1073-449X. DOI: [10.1164/ajrccm.149.1.8111573](https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.1.8111573).
- [Jot+14] JOTZ, G. P., M. A. STEFANI, O. PEREIRA DA COSTA FILHO, T. MALYSZ, P. R. SOSTER und H. Z. LEÃO. „A Morphometric Study of the Larynx“. In: *Journal of Voice* 28(6) (2014), 668–672. ISSN: 0892-1997. DOI: [10.1016/j.jvoice.2014.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2014.03.008).
- [Kam+18] KAMAT, P. M., B. W. WAGONER, S. S. THETE und O. A. BASARAN. „Role of Marangoni stress during breakup of surfactant-covered liquid threads: Reduced rates of thinning and microthread cascades“. In: *Physical Review Fluids* 3(4) (2018). ISSN: 2469-990X. DOI: [10.1103/PhysRevFluids.3.043602](https://doi.org/10.1103/PhysRevFluids.3.043602).
- [Kan+17] KANEOKA, A., J. M. PISEGNA, G. P. KRISCIUNAS, T. NITO, M. P. LAVALLEY, C. E. STEPP und S. E. LANGMORE. „Variability of the Pressure Measurements Exerted by the Tip of Laryngoscope During Laryngeal Sensory Testing: A Clinical Demonstration“. In: *American Journal of Speech-Language Pathology* 26(3) (2017), 729–736. ISSN: 1058-0360. DOI: [10.1044/2017\\_AJSLP-16-0006](https://doi.org/10.1044/2017_AJSLP-16-0006).
- [Kan+18] KANEOKA, A., J. M. PISEGNA, H. INOKUCHI, R. UEHA, T. GOTO, T. NITO, C. E. STEPP, M. P. LAVALLEY, N. HAGA und S. E. LANGMORE. „Relationship Between Laryngeal Sensory Deficits, Aspiration, and Pneumonia in Patients with Dysphagia“. In: *Dysphagia* 33(2) (2018), 192–199. ISSN: 0179-051X. DOI: [10.1007/s00455-017-9845-8](https://doi.org/10.1007/s00455-017-9845-8).
- [Kar+12] KARAKOZOGLU, S.-Z., N. HENRICH, C. D’ALESSANDRO und Y. STYLIANOU. „Automatic glottal segmentation using local-based active contours and application to glottovibrography“. In: *Speech Communication* 54(5) (2012), 641–654. ISSN: 0167-6393. DOI: [10.1016/j.specom.2011.07.010](https://doi.org/10.1016/j.specom.2011.07.010).
- [KB17] KAEHLER, A. und G. BRADSKI. *Learning OpenCV 3: Computer Vision in C++ with the OpenCV Library*. First edition, second release. Peking u. a.: O’Reilly Media, 2017. ISBN: 978-1-491-93799-0.
- [KÇ14] KOÇ, T. und T. ÇILOĞLU. „Automatic Segmentation of High Speed Video Images of Vocal Folds“. In: *Journal of Applied Mathematics* 2014 (2014), 18415. ISSN: 1110-757X. DOI: [10.1155/2014/818415](https://doi.org/10.1155/2014/818415).
- [Kea+05] KEARNEY, P. R., C. J. POLETTA, E. A. MANN und C. L. LUDLOW. „Suppression of Thyroarytenoid Muscle Responses during Repeated Air Pressure Stimulation of the Laryngeal Mucosa in Awake Humans“. In: *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology* 114(4) (2005), 264–270. ISSN: 0003-4894. DOI: [10.1177/000348940511400403](https://doi.org/10.1177/000348940511400403).

- [KHG10] KOCH, R., I. HENNIG-PAUKA und H. GASSE. „Prinzipielle Unterschiede am Stimmapparat von Mensch und Schwein: Einige wesentliche morphologische Kriterien“. In: *Pneumologie* 64 (2010), 446–447. ISSN: 0934-8387. DOI: [10.1055/s-0030-1251448](https://doi.org/10.1055/s-0030-1251448).
- [KHI93] KIRITANI, S., H. HIROSE und H. IMAGAWA. „High-speed digital image analysis of vocal cord vibration in diplophonia“. In: *Speech Communication* 13(1-2) (1993), 23–32. ISSN: 0167-6393. DOI: [10.1016/0167-6393\(93\)90056-Q](https://doi.org/10.1016/0167-6393(93)90056-Q).
- [Kid+93] KIDD, D., J. MACMAHON, J. LAWSON und R. NESBITT. „Aspiration in acute stroke: a clinical study with videofluoroscopy“. In: *QJM: An International Journal of Medicine* 86(12) (1993), 825–829. ISSN: 1460-2725. DOI: [10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068766](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068766).
- [Kis+20] KIST, A. M., J. ZILKER, P. GÓMEZ, A. SCHÜTZENBERGER und M. DÖLLINGER. „Rethinking glottal midline detection“. In: *Scientific Reports* 10(1) (2020), 20723. ISSN: 2045-2322. DOI: [10.1038/s41598-020-77216-6](https://doi.org/10.1038/s41598-020-77216-6).
- [Kis+21a] KIST, A. M., S. DÜRR, A. SCHÜTZENBERGER und M. DÖLLINGER. „OpenHSV: an open platform for laryngeal high-speed videoendoscopy“. In: *Scientific Reports* 11(1) (2021), 13760. ISSN: 2045-2322. DOI: [10.1038/s41598-021-93149-0](https://doi.org/10.1038/s41598-021-93149-0).
- [Kis+21b] KIST, A. M., P. GÓMEZ, D. DUBROVSKIY, P. SCHLEGEL, M. KUNDUK, M. ECHTERNACH, R. PATEL, M. SEMMLER, C. BOHR, S. DÜRR, A. SCHÜTZENBERGER und M. DÖLLINGER. „A Deep Learning Enhanced Novel Software Tool for Laryngeal Dynamics Analysis“. In: *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 64(6) (2021), 1889–1903. ISSN: 1092-4388. DOI: [10.1044/2021\\_JSLHR-20-00498](https://doi.org/10.1044/2021_JSLHR-20-00498).
- [KJ00] KORPÁS, J. und J. JAKUS. „The expiration reflex from the vocal folds“. In: *Acta Physiologica Hungarica* 87(3) (2000), 201–215. ISSN: 0231-424X. DOI: [10.1556/APhysiol.87.2000.3.1](https://doi.org/10.1556/APhysiol.87.2000.3.1).
- [KK75] KORPÁS, J. und G. KALOCSAYOVÁ. „The expiration reflex in the mouse“. In: *Physiologia Bohemoslovaca* 24(3) (1975), 253–256. ISSN: 0369-9463.
- [KMK75] KORPÁS, J., A. MISÍK und G. KALOCSAYOVÁ. „The expiration reflex in man“. In: *Physiologia Bohemoslovaca* 24(3) (1975), 249–252. ISSN: 0369-9463.
- [KNH83] KURITA, S., K. NAGATA und M. HIRANO. „A Comparative Study of the Layer Structure of the Vocal Fold“. In: *Vocal Fold Physiology: Contemporary Research And Clinical Issues*. Hrsg. von BLESS, D. M. und J. H. ABBS. San Diego, Calif., USA: College-Hill Press, 1983, 3–21. ISBN: 0-933014-87-2.

- [Kob+06] KOBLER, J. B., D. I. ROSEN, J. A. BURNS, L. M. AKST, M. S. BROADHURST, S. M. ZEITELS und R. E. HILLMAN. „Comparison of a Flexible Laryngoscope with Calibrated Sizing Function to Intraoperative Measurements“. In: *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology* 115(10) (2006), 733–740. ISSN: 0003-4894. DOI: [10.1177/000348940611501004](https://doi.org/10.1177/000348940611501004).
- [Koc+97] KOCH, F. H., K. P. LULOH, A. J. AUGUSTIN, M. S. EL AGHA, H. GUEMBEL, C. OHRLOFF, W. S. GRIZZARD, M. E. HAMMER und S. SINCLAIR. „Subretinal Microsurgery with Gradient Index Endoscopes“. In: *Ophthalmologica* 211(5) (1997), 283–287. ISSN: 0030-3755. DOI: [10.1159/000310809](https://doi.org/10.1159/000310809).
- [Koe+14] KOETHE, Y., S. XU, G. VELUSAMY, B. J. WOOD und A. M. VENKATESAN. „Accuracy and efficacy of percutaneous biopsy and ablation using robotic assistance under computed tomography guidance: a phantom study“. In: *European Radiology* 24(3) (2014), 723–730. ISSN: 1432-1084. DOI: [10.1007/s00330-013-3056-y](https://doi.org/10.1007/s00330-013-3056-y).
- [Koz+03] KOZLOW, J. H., S. M. BERENHOLTZ, E. GARRETT, T. DORMAN und P. J. PRONOVOST. „Epidemiology and impact of aspiration pneumonia in patients undergoing surgery in Maryland, 1999-2000“. In: *Critical Care Medicine* 31(7) (2003), 1930–1937. ISSN: 0090-3493. DOI: [10.1097/01.CCM.0000069738.73602.5F](https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000069738.73602.5F).
- [Kra17] KRAMME, R., Hrsg. *Medizintechnik: Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung*. 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Springer Reference Technik. Berlin: Springer, 2017. ISBN: 978-3-662-48770-9. DOI: [10.1007/978-3-662-48771-6](https://doi.org/10.1007/978-3-662-48771-6).
- [Kra19] KRAUTH, M. „Untersuchungen zum Einfluss der optischen Komponenten auf die Genauigkeit der Zielpunktvorhersage bei der endoskopischen Auslösung des laryngealen Adduktionsreflexes“. Masterarbeit. Hannover: Leibniz Universität Hannover, 2019.
- [KSH98] KIM, T., Y. SEO und K. S. HONG. „Physics-based 3D Position Analysis of a Soccer Ball from Monocular Image Sequences“. In: *Proceedings / Sixth International Conference on Computer Vision*. Neu Delhi, Indien: Narosa, 1998, 721–726. ISBN: 81-7319-221-9. DOI: [10.1109/ICCV.1998.710797](https://doi.org/10.1109/ICCV.1998.710797).
- [Kun+21] KUNDRAT, D., G. DAGNINO, T. M. Y. KWOK, M. E. M. K. ABDELAZIZ, W. CHI, A. NGUYEN, C. RIGA und G.-Z. YANG. „An MR-Safe Endovascular Robotic Platform: Design, Control, and Ex-Vivo Evaluation“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 68(10) (2021), 3110–3121. ISSN: 0018-9294. DOI: [10.1109/TBME.2021.3065146](https://doi.org/10.1109/TBME.2021.3065146).

- [Kuo+17] KUO, C. F., J. KUO, S. W. HSIAO, C. L. LEE, J. C. LEE und B. H. KE. „Automatic and quantitative measurement of laryngeal video stroboscopic images“. In: *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine* 231(1) (2017), 48–57. ISSN: 0954-4119. DOI: [10.1177/0954411916679200](https://doi.org/10.1177/0954411916679200).
- [Lar+00] LARSSON, H., S. HERTEGÅRD, P. A. LINDESTAD und B. HAMMARBERG. „Vocal Fold Vibrations: High-Speed Imaging, Kymography, and Acoustic Analysis: A Preliminary Report“. In: *The Laryngoscope* 110(12) (2000), 2117–2122. ISSN: 0023-852X. DOI: [10.1097/00005537-200012000-00028](https://doi.org/10.1097/00005537-200012000-00028).
- [LB12] LENARZ, T. und H.-G. BOENNINGHAUS. *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. 14., überarbeitete Auflage. Springer-Lehrbuch. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012. ISBN: 978-3-642-21130-0. DOI: [10.1007/978-3-642-21131-7](https://doi.org/10.1007/978-3-642-21131-7).
- [Leg+13] LEGARDA, A., A. IZAGUIRRE, N. ARANA und A. ITURROSPE. „Comparison and error analysis of the standard pin-hole and Scheimpflug camera calibration models“. In: *2013 IEEE 11th International Workshop of Electronics, Control, Measurement, Signals and their application to Mechatronics*. Piscataway, NJ, USA: IEEE, 2013, 1–6. ISBN: 978-1-4673-6298-6. DOI: [10.1109/ECMSM.2013.6648945](https://doi.org/10.1109/ECMSM.2013.6648945).
- [Lev+21] LEVER, T. E., A. M. KLOEPPER, I. DENINGER, A. HAMAD, B. L. HOPEWELL, A. K. OVAITT, M. SZEWCZYK, F. BUNYAK, B. ZITSCH, B. BLAKE, C. VANDELL und L. DOOLEY. „Advancing Laryngeal Adductor Reflex Testing Beyond Sensory Threshold Detection“. In: *Dysphagia* 37 (2021), 1151–1171. ISSN: 0179-051X. DOI: [10.1007/s00455-021-10374-5](https://doi.org/10.1007/s00455-021-10374-5).
- [Ley+09] LEYDON, C., M. SIVASANKAR, D. L. FALCIGLIA, C. ATKINS und K. V. FISHER. „Vocal Fold Surface Hydration: A Review“. In: *Journal of Voice* 23(6) (2009), 658–665. ISSN: 0892-1997. DOI: [10.1016/j.jvoice.2008.03.010](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2008.03.010).
- [LF00] LOPEZ-SANCHEZ, J. M. und J. FORTUNY-GUASCH. „3-D Radar Imaging Using Range Migration Techniques“. In: *IEEE Transactions on Antennas and Propagation* 48(5) (2000), 728–737. ISSN: 0018-926X. DOI: [10.1109/8.855491](https://doi.org/10.1109/8.855491).
- [LH04] LARSSON, H. und S. HERTEGÅRD. „Calibration of high-speed imaging by laser triangulation“. In: *Logopedics Phoniatrics Vocology* 29(4) (2004), 154–161. ISSN: 1401-5439. DOI: [10.1080/14015430410024353](https://doi.org/10.1080/14015430410024353).
- [LH16] LEVER, T. und C. HINKEL. „System and Method for Laryngeal Reflex Examination“. Pat. US 10,542,911 B2 (US). 2016.

- [Li+20] LI, S.-Q., W.-L. GUO, H. LIU, T. WANG, Y.-Y. ZHOU, T. YU, C.-Y. WANG, Y.-M. YANG, N.-S. ZHONG, N.-F. ZHANG und S.-Y. LI. „Clinical application of an intelligent oropharyngeal swab robot: implication for the COVID-19 pandemic“. In: *European Respiratory Journal* 56(2) (2020). ISSN: 0903-1936. DOI: [10.1183/13993003.01912-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.01912-2020).
- [Lia+10] LIANG, K., A. J. ROGERS, E. D. LIGHT, D. VON ALLMEN und S. W. SMITH. „Three-Dimensional Ultrasound Guidance of Autonomous Robotic Breast Biopsy: Feasibility Study“. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 36(1) (2010), 173–177. ISSN: 0301-5629. DOI: [10.1016/j.ultrasmedbio.2009.08.014](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2009.08.014).
- [Lim+19] LIM, S., C. JUN, D. CHANG, D. PETRISOR, M. HAN und D. STOIANOVICI. „Robotic Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 66(9) (2019), 2527–2537. ISSN: 0018-9294. DOI: [10.1109/TBME.2019.2891240](https://doi.org/10.1109/TBME.2019.2891240).
- [Lin+18] LIN, D., S. QIU, W. HUANG, J. PAN, Z. XU, R. CHEN, S. FENG, G. CHEN, Y. LI, M. SHORT, J. ZHAO, Y. FAWZY und H. ZENG. „Autofluorescence and white light imaging-guided endoscopic Raman and diffuse reflectance spectroscopy for in vivo nasopharyngeal cancer detection“. In: *Journal of Biophotonics* 11(4) (2018), e201700251. ISSN: 1864-0648. DOI: [10.1002/jbio.201700251](https://doi.org/10.1002/jbio.201700251).
- [LKO88] LANGMORE, E., A. KENNETH und N. OLSEN. „Fiberoptic Endoscopic Examination of Swallowing Safety: A New Procedure“. In: *Dysphagia* 2(4) (1988), 216–219. ISSN: 0179-051X. DOI: [10.1007/BF02414429](https://doi.org/10.1007/BF02414429).
- [Loh+07] LOHSCHELLER, J., H. TOY, F. ROSANOWSKI, U. EYSHOLDT und M. DÖLLINGER. „Clinically evaluated procedure for the reconstruction of vocal fold vibrations from endoscopic digital high-speed videos“. In: *Medical Image Analysis* 11(4) (2007), 400–413. ISSN: 1361-8415. DOI: [10.1016/j.media.2007.04.005](https://doi.org/10.1016/j.media.2007.04.005).
- [LRD15] LEIBACHER, I., P. REICHERT und J. DUAL. „Microfluidic droplet handling by bulk acoustic wave (BAW) acoustophoresis“. In: *Lab on a Chip* 15(13) (2015), 2896–2905. ISSN: 1473-0197. DOI: [10.1039/c51c00083a](https://doi.org/10.1039/c51c00083a).
- [LU11] LIEDLGRUBER, M. und A. UHL. „Computer-Aided Decision Support Systems for Endoscopy in the Gastrointestinal Tract: A Review“. In: *IEEE Reviews in Biomedical Engineering* 4 (2011), 73–88. ISSN: 1937-3333. DOI: [10.1109/RBME.2011.2175445](https://doi.org/10.1109/RBME.2011.2175445).
- [Lud+95] LUDLOW, C. L., T. YAMASHITA, G. M. SCHULZ und F. W. DELEYIANNIS. „Abnormalities in Long Latency Responses to Superior Laryngeal Nerve Stimulation in Adductor Spasmodic Dysphonia“. In: *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology* 104(12) (1995), 928–935. ISSN: 0003-4894. DOI: [10.1177/000348949510401203](https://doi.org/10.1177/000348949510401203).

- [Lud15] LUDLOW, C. L. „Laryngeal Reflexes: Physiology, Technique, and Clinical Use“. In: *Journal of Clinical Neurophysiology* 32(4) (2015), 284–293. ISSN: 0736-0258. DOI: [10.1097/WNP.000000000000187](https://doi.org/10.1097/WNP.000000000000187).
- [Lue+15] LUEGMAIR, G., D. D. MEHTA, J. B. KOBLER und M. DOLLINGER. „Three-Dimensional Optical Reconstruction of Vocal Fold Kinematics Using High-Speed Video With a Laser Projection System“. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 34(12) (2015), 2572–2582. ISSN: 0278-0062. DOI: [10.1109/TMI.2015.2445921](https://doi.org/10.1109/TMI.2015.2445921).
- [LVK92] LUDLOW, C. L., F. VAN PELT und J. KODA. „Characteristics of Late Responses to Superior Laryngeal Nerve Stimulation in Humans“. In: *Annals of Otolaryngology and Rhinology* 101(2) (1992), 127–134. ISSN: 0003-4894. DOI: [10.1177/000348949210100204](https://doi.org/10.1177/000348949210100204).
- [Mac65] MACKENZIE, M. *The Use of the Laryngoscope in Diseases of the Throat. With an Appendix on Rhinoscopy*. Philadelphia: Lindsay and Blakiston, 1865.
- [Man+15] MANABE, T., S. TERAMOTO, N. TAMIYA, J. OKOCHI und N. HIZAWA. „Risk Factors for Aspiration Pneumonia in Older Adults“. In: *PLOS One* 10(10) (2015), e0140060. ISSN: 1932-6203. DOI: [10.1371/journal.pone.0140060](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140060).
- [McK+16] MCKENNA, V. S., E. S. HELLER MURRAY, Y.-A. S. LIEN und C. E. STEPP. „The Relationship Between Relative Fundamental Frequency and a Kinematic Estimate of Laryngeal Stiffness in Healthy Adults“. In: *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 59(6) (2016), 1283–1294. ISSN: 1092-4388. DOI: [10.1044/2016\\_JSLHR-S-15-0406](https://doi.org/10.1044/2016_JSLHR-S-15-0406).
- [MD95] MAT JAFRI, M. Z. und F. DERAVI. „Efficient algorithm for the detection of parabolic curves“. In: *Proc. SPIE 2356, Vision Geometry III*. Hrsg. von MELTER, R. A. und A. Y. WU. SPIE, 1995, 53–61. DOI: [10.1117/12.198623](https://doi.org/10.1117/12.198623).
- [Meh+11] MEHTA, D. D., D. D. DELIYSKI, T. F. QUATIERI und R. E. HILLMAN. „Automated Measurement of Vocal Fold Vibratory Asymmetry From High-Speed Videoendoscopy Recordings“. In: *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 54(1) (2011), 47–54. ISSN: 1092-4388. DOI: [10.1044/1092-4388\(2010\)10-0026](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2010)10-0026).
- [Mei+21] MEISOLL, F. J., M. JUNGHEIM, J. F. FAST, S. MILLER und M. PTOK. „Upper Esophageal Sphincter Response to Laryngeal Adductor Reflex Elicitation in Humans“. In: *The Laryngoscope* 131(6) (2021), E1778–E1784. ISSN: 0023-852X. DOI: [10.1002/lary.29166](https://doi.org/10.1002/lary.29166).

- [Mil+13] MILES, A., I. S. ZENG, H. MCLAUCHLAN und M.-L. HUCKABEE. „Cough Reflex Testing in Dysphagia Following Stroke: A Randomized Controlled Trial“. In: *Journal of Clinical Medicine Research* 5(3) (2013), 222–233. ISSN: 1918-3003. DOI: [10.4021/jocmr1340w](https://doi.org/10.4021/jocmr1340w).
- [Mil+14] MILLER, S., M. JUNGHEIM, C. SCHWEMMLE, S. SCHOOF und M. PTOK. „Belastungsinduzierte laryngeale Obstruktion in Abgrenzung zum Asthma bronchiale“. In: *Laryngorhinotologie* 93(10) (2014), 677–681. ISSN: 0935-8943. DOI: [10.1055/s-0034-1375659](https://doi.org/10.1055/s-0034-1375659).
- [Min+14] MIN, D., S. CHOI, J. LU, B. HAM, K. SOHN und M. N. DO. „Fast Global Image Smoothing Based on Weighted Least Squares“. In: *IEEE Transactions on Image Processing* 23(12) (2014), 5638–5653. ISSN: 1057-7149. DOI: [10.1109/TIP.2014.2366600](https://doi.org/10.1109/TIP.2014.2366600).
- [MK03] MARIK, P. E. und D. KAPLAN. „Aspiration Pneumonia and Dysphagia in the Elderly“. In: *Chest* 124(1) (2003), 328–336. ISSN: 0012-3692. DOI: [10.1378/chest.124.1.328](https://doi.org/10.1378/chest.124.1.328).
- [Moh+22] MOHD KHAIRUDDIN, K. A., K. AHMAD, H. M. IBRAHIM und Y. YAN. „Effects of Using Laryngeal High-Speed Videoendoscopy Images Visualizing Partial Views of The Glottis on Measurement Outcomes“. In: *Journal of Voice* 36(1) (2022), 106–112. ISSN: 0892-1997. DOI: [10.1016/j.jvoice.2020.04.027](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.04.027).
- [MSC15] MOON, Y., J. B. SEO und J. CHOI. „Development of New End-Effector for Proof-of-Concept of Fully Robotic Multichannel Biopsy“. In: *IEEE/ASME Transactions on Mechatronics* 20(6) (2015), 2996–3008. ISSN: 1083-4435. DOI: [10.1109/TMECH.2015.2418793](https://doi.org/10.1109/TMECH.2015.2418793).
- [Mul17] MULEY, A. „Design, Assembly and Validation of a System for the Controlled Generation of Accelerated Microdroplets for an Endoscopic Triggering of the Laryngeal Adduction Reflex“. Masterarbeit. Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2017.
- [Mur+01] MURANO, E., Y. HOSAKO-NAITO, N. TAYAMA, T. OKA, M. MIYAJI, M. KUMADA und S. NIIMI. „Bamboo Node: Primary Vocal Fold Lesion as Evidence of Autoimmune Disease“. In: *Journal of Voice* 15(3) (2001), 441–450. ISSN: 0892-1997. DOI: [10.1016/S0892-1997\(01\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S0892-1997(01)00044-3).
- [MW21] THE MATHWORKS, INC., Hrsg. *Measuring Planar Objects with a Calibrated Camera*. 2021. URL: <https://de.mathworks.com/help/vision/ug/measuring-planar-objects-with-a-calibrated-camera.html> (besucht am 29. 11. 2021).

- [Nai+13] NAIR, R., K. RUHL, F. LENZEN, S. MEISTER, H. SCHÄFER, C. S. GARBE, M. EISEMANN, M. MAGNOR und D. KONDERMANN. „A Survey on Time-of-Flight Stereo Fusion“. In: *Time-of-Flight and Depth Imaging. Sensors, Algorithms, and Applications*. Hrsg. von GRZEGORZEK, M., C. THEOBALT, R. KOCH und A. KOLB. Bd. 8200 LNCS. Lecture Notes in Computer Science. 2013, 105–127. ISBN: 978-3-642-44964-2. DOI: [10.1007/978-3-642-44964-2\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-642-44964-2_6).
- [NBH86] NEARING, M. A., J. M. BRADFORD und R. D. HOLTZ. „Measurement of Force vs. Time Relations for Waterdrop Impact“. In: *Soil Science Society of America Journal* 50(6) (1986), 1532–1536. ISSN: 0361-5995. DOI: [10.2136/sssaj1986.03615995005000060030x](https://doi.org/10.2136/sssaj1986.03615995005000060030x).
- [Nei+22] NEIDHARDT, M., S. GERLACH, R. MIELING, M.-H. LAVES, T. WEISS, M. GROMNIAK, A. FITZEK, D. MOBIUS, I. KNIEP, A. RON, J. SCHADLER, A. HEINEMANN, K. PUSCHEL, B. ONDRUSCHKA und A. SCHLAEFER. „Robotic Tissue Sampling for Safe Post-mortem Biopsy in Infectious Corpses“. In: *IEEE Transactions on Medical Robotics and Bionics* (2022), 1. ISSN: 2576-3202. DOI: [10.1109/TMRB.2022.3146440](https://doi.org/10.1109/TMRB.2022.3146440).
- [Nel62] NELDER, J. A. „182. Note: An Alternative Form of a Generalized Logistic Equation“. In: *Biometrics* 18(4) (1962), 614–616. ISSN: 0006-341X. DOI: [10.2307/2527907](https://doi.org/10.2307/2527907).
- [Nis+97] NISHIWAKI, K., A. IONNO, K. NAGASHIMA, M. INABA und H. INOUE. „The Humanoid Saika that Catches a Thrown Ball“. In: *Proceedings 6th IEEE International Workshop on Robot and Human Communication. RO-MAN'97 SENDAI*. Piscataway, NJ, USA: IEEE, 1997, 94–99. ISBN: 0-7803-4076-0. DOI: [10.1109/ROMAN.1997.646959](https://doi.org/10.1109/ROMAN.1997.646959).
- [Nit+18] NITYANANDA, V., G. TARAWNEH, S. HENRIKSEN, D. UMETON, A. SIMMONS und J. C. A. READ. „A Novel Form of Stereo Vision in the Praying Mantis“. In: *Current Biology* 28(4) (2018), 588–593.e4. ISSN: 0960-9822. DOI: [10.1016/j.cub.2018.01.012](https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.01.012).
- [OCV22] *The OpenCV Reference Manual*. URL: [https://docs.opencv.org/3.3.1/d9/d0c/group\\_\\_calib3d.html](https://docs.opencv.org/3.3.1/d9/d0c/group__calib3d.html) (besucht am 02. 10. 2022).
- [Ohn36] OHNESORGE, W. v. „Die Bildung von Tropfen an Düsen und die Auflösung flüssiger Strahlen“. In: *ZAMM - Journal of Applied Mathematics and Mechanics/Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Mechanik* 16(6) (1936), 355–358. ISSN: 0044-2267. DOI: [10.1002/zamm.19360160611](https://doi.org/10.1002/zamm.19360160611).

- [Olt20] OLTSMANN, A. „Entwicklung und Validierung von Methoden zur Extraktion klinisch relevanter Informationen aus endoskopischen Bildsequenzen zum Screening des laryngealen Adduktionsreflexes“. Masterarbeit. Hannover: Leibniz Universität Hannover, 2020.
- [Oza+19] OZAWA, T., S. ISHIHARA, M. FUJISHIRO, H. SAITO, Y. KUMAGAI, S. SHICHIJO, K. AOYAMA und T. TADA. „Novel computer-assisted diagnosis system for endoscopic disease activity in patients with ulcerative colitis“. In: *Gastrointestinal Endoscopy* 89(2) (2019), 416–421.e1. ISSN: 0016-5107. DOI: [10.1016/j.gie.2018.10.020](https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.10.020).
- [Par+15] PARZIALE, N. J., B. E. SCHMIDT, J. S. DAMAZO, P. S. WANG, H. G. HORNING und J. E. SHEPHERD. „Pulsed Laser Diode for use as a Light Source for Short-Exposure, High-Frame-Rate Flow Visualization“. In: *53rd AIAA Aerospace Sciences Meeting*. Hrsg. von AMERICAN INSTITUTE FOR AERONAUTICS AND ASTRONAUTICS. 2015. ISBN: 9781624103438. DOI: [10.2514/6.2015-0530](https://doi.org/10.2514/6.2015-0530).
- [Pea01] PEARSON, K. „LIII. On Lines and Planes of Closest Fit to Systems of Points in Space“. In: *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* 2(11) (1901), 559–572. ISSN: 1941-5982. DOI: [10.1080/14786440109462720](https://doi.org/10.1080/14786440109462720).
- [Ped+05] PEDROTTI, F. L., L. S. PEDROTTI, W. BAUSCH und H. SCHMIDT. *Optik für Ingenieure*. 3., bearbeitete und aktualisierte Auflage. Springer eBook Collection Engineering. Berlin und Heidelberg: Springer, 2005. ISBN: 978-3-540-27379-0. DOI: [10.1007/b139018](https://doi.org/10.1007/b139018).
- [Pen+09] PENNE, J., K. HÖLLER, M. STÜRMER, T. SCHRAUDER, A. SCHNEIDER, R. ENGELBRECHT, H. FEUSSNER, B. SCHMAUSS und J. HORNEGGER. „Time-of-Flight 3-D Endoscopy“. In: *MICCAI: International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* 12(Pt 1) (2009), 467–474. ISSN: 0302-9743. DOI: [10.1007/978-3-642-04268-3\\_58](https://doi.org/10.1007/978-3-642-04268-3_58).
- [Pen19] PENTAX EUROPE GMBH, Hrsg. *IMAGINA Endoscopes Fact Sheet (incl. Specs)*. 2019. URL: [https://www.imaginasystem.com/fileadmin/pdf/imaginasystem/IMAGINA\\_Fact\\_Sheets.pdf](https://www.imaginasystem.com/fileadmin/pdf/imaginasystem/IMAGINA_Fact_Sheets.pdf) (besucht am 16.02.2022).
- [Pic+96] PICK, N., A. McDONALD, N. BENNETT, M. LITSCHKE, L. DIETSCHKE, R. LEGERWOOD, R. SPURGAS und F. M. LAFORCE. „Pulmonary Aspiration in a Long-term Care Setting: Clinical and Laboratory Observations and An Analysis of Risk Factors“. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 44(7) (1996), 763–768. ISSN: 0002-8614. DOI: [10.1111/j.1532-5415.1996.tb03731.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1996.tb03731.x).

- [Pie+15] PIETERS, B. M., G. B. EINDHOVEN, C. ACOTT und A. A. J. VAN ZUNDERT. „Pioneers of laryngoscopy: indirect, direct and video laryngoscopy“. In: *Anaesthesia and Intensive Care* 43(1\_suppl) (2015), 4–11. ISSN: 0310-057X. DOI: [10.1177/0310057X150430S103](https://doi.org/10.1177/0310057X150430S103).
- [Pie+21] PIETRUSZEWSKA, W., M. JUST, J. MORAWSKA, J. MALINOWSKI, J. HOFFMAN, A. RACINO, M. BARAŃSKA, M. KOWALCZYK und E. NIEBUDEK-BOGUSZ. „Comparative analysis of high-speed videolaryngoscopy images and sound data simultaneously acquired from rigid and flexible laryngoscope: a pilot study“. In: *Scientific Reports* 11(1) (2021), 20480. ISSN: 2045-2322. DOI: [10.1038/s41598-021-99948-9](https://doi.org/10.1038/s41598-021-99948-9).
- [Pin+14] PINHEIRO, A. P., M. E. DAJER, A. HACHIYA, A. N. MONTAGNOLI und D. TSUJI. „Graphical Evaluation of Vocal Fold Vibratory Patterns by High-Speed Videolaryngoscopy“. In: *Journal of Voice* 28(1) (2014), 106–111. ISSN: 0892-1997. DOI: [10.1016/j.jvoice.2013.07.014](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2013.07.014).
- [Pit+08] PITTS, T., D. BOLSER, J. ROSENBEK, M. TROCHE und C. SAPIENZA. „Voluntary Cough Production and Swallow Dysfunction in Parkinson’s Disease“. In: *Dysphagia* 23(3) (2008), 297–301. ISSN: 0179-051X. DOI: [10.1007/s00455-007-9144-x](https://doi.org/10.1007/s00455-007-9144-x).
- [Pit14] PITTS, T. „Airway Protective Mechanisms“. In: *Lung* 192(1) (2014), 27–31. ISSN: 1432-1750. DOI: [10.1007/s00408-013-9540-y](https://doi.org/10.1007/s00408-013-9540-y).
- [PK11] PUENTE LEÓN, F. und U. KIENCKE. *Messtechnik: Systemtheorie für Ingenieure und Informatiker*. 8., gründl. überarb. Aufl. Berlin und Heidelberg: Springer, 2011. ISBN: 978-3-642-20239-1. DOI: [10.1007/978-3-642-20239-1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-20239-1).
- [Pla73] PLATEAU, J. A. F. *Statique expérimentale et théorique des liquides soumis aux seules forces moléculaires*. Paris: Gauthier-Villars [u.a.], 1873.
- [Pop+06] POPP, A., F. WOLFSGRUBER, I. SCHOLZ und G. HÄUSLER. „Endoskopische 3D-Rekonstruktion mit kohärenztheoretisch optimierter Beleuchtung“. In: *Proceedings der Deutschen Gesellschaft für angewandte Optik e. V.* Hrsg. von DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ANGEWANDTE OPTIK E. V. 2006. URL: [https://www.dgao-proceedings.de/download/107/107\\_b1.pdf](https://www.dgao-proceedings.de/download/107/107_b1.pdf) (besucht am 21. 10. 2021).
- [Pro15] PROSIEGEL, M. „Diagnostik und Therapie neurogener Dysphagien“. In: *HNO Nachrichten* 45(2) (2015), 32–41. ISSN: 0177-1000. DOI: [10.1007/s00060-015-0249-9](https://doi.org/10.1007/s00060-015-0249-9).

- [PS16a] PTOK, M. und S. SCHROETER. „Charakterisierung des laryngealen Adduktionsreflexes durch Stimulation mit Mikrotröpfchen-Impulsen (microdroplet impulse testing)“. In: *Laryngorhinotologie* 95(7) (2016), 482–489. ISSN: 0935-8943. DOI: [10.1055/s-0041-111516](https://doi.org/10.1055/s-0041-111516).
- [PS16b] PTOK, M. und S. SCHROETER. „Gezielte Auslösung des laryngealen Adduktionsreflexes per Mikrotröpfchenabgabe: Entwicklung einer Vorrichtung“. In: *HNO* 64(3) (2016), 149–155. ISSN: 0017-6192. DOI: [10.1007/s00106-016-0130-1](https://doi.org/10.1007/s00106-016-0130-1).
- [PSS90] PEREGRINE, D. H., G. SHOKER und A. SYMON. „The bifurcation of liquid bridges“. In: *Journal of Fluid Mechanics* 212 (1990), 25–39. ISSN: 0022-1120. DOI: [10.1017/S0022112090001835](https://doi.org/10.1017/S0022112090001835).
- [Pto+14] PTOK, M., S. BONENBERGER, S. MILLER, D. KÜHN und M. JUNGHEIM. „Der laryngeale Adduktionsreflex“. In: *Laryngorhinotologie* 93(7) (2014), 446–449. ISSN: 0935-8943. DOI: [10.1055/s-0034-1370928](https://doi.org/10.1055/s-0034-1370928).
- [Pto+16] PTOK, M., D. KÜHN, S. MILLER, M. JUNGHEIM und S. SCHROETER. „Larynxreflexe und larynx-assoziierte Reflexe“. In: *HNO* 64(6) (2016), 435–444. ISSN: 0017-6192. DOI: [10.1007/s00106-016-0169-z](https://doi.org/10.1007/s00106-016-0169-z).
- [PubMed] *PubMed-Datenbank*. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (besucht am 15. 11. 2022).
- [RA02] RILEY, M. und C. G. ATKESON. „Robot Catching: Towards Engaging Human-Humanoid Interaction“. In: *Autonomous Robots* 12(1) (2002), 119–128. ISSN: 0929-5593. DOI: [10.1023/A:1013223328496](https://doi.org/10.1023/A:1013223328496).
- [RAP09] RIBNICK, E., S. ATEV und N. P. PAPANIKOLOPOULOS. „Estimating 3D Positions and Velocities of Projectiles from Monocular Views“. In: *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 31(5) (2009), 938–944. ISSN: 0162-8828. DOI: [10.1109/TPAMI.2008.247](https://doi.org/10.1109/TPAMI.2008.247).
- [Ray78] RAYLEIGH, L. „On The Instability Of Jets“. In: *Proceedings of the London Mathematical Society* s1-10(1) (1878), 4–13. ISSN: 0024-6115. DOI: [10.1112/plms/s1-10.1.4](https://doi.org/10.1112/plms/s1-10.1.4).
- [RC11] RUSU, R. B. und S. COUSINS. „3D is here: Point Cloud Library (PCL)“. In: *2011 IEEE International Conference on Robotics and Automation*. Hrsg. von BICCHI, A. Piscataway, NJ: IEEE, 2011, 1–4. ISBN: 978-1-61284-386-5. DOI: [10.1109/ICRA.2011.5980567](https://doi.org/10.1109/ICRA.2011.5980567).
- [Rei09] REISS, M., Hrsg. *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie*. Heidelberg: Springer Medizin, 2009. ISBN: 978-3-540-89441-4. DOI: [10.1007/978-3-540-89441-4](https://doi.org/10.1007/978-3-540-89441-4).

- [Ren+04] REN, J., J. ORWELL, G. A. JONES und M. XU. „A General Framework for 3D Soccer Ball Estimation and Tracking“. In: *Proceedings - International Conference on Image Processing, ICIP*. Bd. 3. Piscataway, NJ, USA: IEEE, 2004, 1935–1938. ISBN: 0-7803-8554-3. DOI: [10.1109/ICIP.2004.1421458](https://doi.org/10.1109/ICIP.2004.1421458).
- [RIC59] RICHARDS, F. J. „A Flexible Growth Function for Empirical Use“. In: *Journal of Experimental Botany* 10(2) (1959), 290–301. ISSN: 0022-0957. DOI: [10.1093/jxb/10.2.290](https://doi.org/10.1093/jxb/10.2.290).
- [RLK86] ROBBINS, J. A., J. A. LOGEMANN und H. S. KIRSHNER. „Swallowing and Speech Production in Parkinson’s Disease“. In: *Annals of Neurology* 19(3) (1986), 283–287. ISSN: 0364-5134. DOI: [10.1002/ana.410190310](https://doi.org/10.1002/ana.410190310).
- [RRL88] REUTER, H. J., M. A. REUTER und D. LOENICKER. *Philipp Bozzini und die Endoskopie des 19. Jh.* Stuttgart: Max-Nitze-Museum, 1988.
- [RUM18] ROJAS-SOLANO, J. R., L. UGALDE-GAMBOA und M. MACHUZAK. „Robotic Bronchoscopy for Diagnosis of Suspected Lung Cancer: A Feasibility Study“. In: *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology* 25(3) (2018), 168–175. ISSN: 1944-6586. DOI: [10.1097/LBR.0000000000000499](https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000499).
- [Rüp18] RÜPPEL, A. K. „Entwicklung eines Augmented-Reality-Konzeptes zur gezielten Auslösung des laryngealen Adduktionsreflexes mittels endoskopischer Tropfenapplikation“. Studienarbeit. Hannover: Leibniz Universität Hannover, 2018.
- [SA85] SUZUKI, S. und K. ABE. „Topological Structural Analysis of Digitized Binary Images by Border Following“. In: *Computer Vision, Graphics, and Image Processing* 30(1) (1985), 32–46. ISSN: 0734-189X. DOI: [10.1016/0734-189X\(85\)90016-7](https://doi.org/10.1016/0734-189X(85)90016-7).
- [Sae+10] SAENKO, K., B. KULIS, M. FRITZ und T. DARRELL. „Adapting Visual Category Models to New Domains“. In: *Computer Vision - ECCV 2010*. Hrsg. von DANILIDIS, K., P. MARAGOS und N. PARAGIOS. Bd. 6314. Lecture Notes in Computer Science. Berlin und Heidelberg: Springer, 2010, 213–226. ISBN: 978-3-642-15560-4. DOI: [10.1007/978-3-642-15561-1\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-642-15561-1_16).
- [Şah+21] ŞAHİN, A., C. A. GÜNDOĞMUŞ, E. İ. ÜÇKUYULU, Ç. OYSU und N. ENVER. „Laryngeal Framework Surgical Anatomy: A Radiological Study“. In: *Journal of Voice In Press* (2021). ISSN: 0892-1997. DOI: [10.1016/j.jvoice.2021.04.013](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2021.04.013).
- [San+21] SANTOSO, L. F., S. JAFARI, D. Y. KIM und D. PAYDARFAR. „The Internal Superior Laryngeal Nerve in Humans: Evidence for Pure Sensory Function“. In: *The Laryngoscope* 131(1) (2021), E207–E211. ISSN: 0023-852X. DOI: [10.1002/lary.28642](https://doi.org/10.1002/lary.28642).

- [San+85] SANT'AMBROGIO, G., O. P. MATHEW, F. B. SANT'AMBROGIO und J. T. FISHER. „Laryngeal Cold Receptors“. In: *Respiration Physiology* 59(1) (1985), 35–44. ISSN: 0034-5687. DOI: [10.1016/0034-5687\(85\)90016-7](https://doi.org/10.1016/0034-5687(85)90016-7).
- [Sas+03] SASAKI, C. T., J. HUNDAL, B. JASSIN, W. ROSENBLATT, Y. H. KIM und D. A. ROSS. „Central Facilitation of the Glottic Closure Reflex in Humans“. In: *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology* 112(4) (2003), 293–297. ISSN: 0003-4894. DOI: [10.1177/000348940311200401](https://doi.org/10.1177/000348940311200401).
- [Saw+83] SAWASHIMA, M., H. HIROSE, K. HONDA, H. YOSHIOKA, S. R. HIBI, N. KAWASE und M. YAMADA. „Stereoendoscopic Measurement of the Laryngeal Structure“. In: *Vocal Fold Physiology: Contemporary Research And Clinical Issues*. Hrsg. von BLESS, D. M. und J. H. ABBS. San Diego, Calif., USA: College-Hill Press, 1983, 264–276. ISBN: 0-933014-87-2.
- [SCG14] SEGAL, S., A. CARMİ und P. GURFIL. „Stereo-vision-Based Estimation of Relative Dynamics Between Noncooperative Satellites: Theory and Experiments“. In: *IEEE Transactions on Control Systems Technology* 22(2) (2014), 568–584. ISSN: 1063-6536. DOI: [10.1109/TCST.2013.2255288](https://doi.org/10.1109/TCST.2013.2255288).
- [Sch+02] SCHUBERTH, S., U. HOPPE, M. DÖLLINGER, J. LOHSCHELLER und U. EYSHOLDT. „High-Precision Measurement of the Vocal Fold Length and Vibratory Amplitudes“. In: *The Laryngoscope* 112(6) (2002), 1043–1049. ISSN: 0023-852X. DOI: [10.1097/00005537-200206000-00020](https://doi.org/10.1097/00005537-200206000-00020).
- [Sch+04] SCHADE, G., R. LEUWER, M. KRAAS, B. RASSOW und M. M. HESS. „Laryngeal Morphometry with a New Laser 'Clip On' Device“. In: *Lasers in Surgery and Medicine* 34(5) (2004), 363–367. ISSN: 0196-8092. DOI: [10.1002/lsm.20065](https://doi.org/10.1002/lsm.20065).
- [Sch+05a] SCHADE, G., B. RASSOW, T. KIRCHHOFF, M. KRAAS und M. HESS. „Endolaryngeale Laserermessung - Von der Idee bis zur klinischen Anwendbarkeit“. In: *Laryngorhinootologie* 84(4) (2005), 246–252. ISSN: 0935-8943. DOI: [10.1055/s-2004-826108](https://doi.org/10.1055/s-2004-826108).
- [Sch+05b] SCHUSTER, M., J. LOHSCHELLER, P. KUMMER, U. EYSHOLDT und U. HOPPE. „Laser projection in high-speed glottography for high-precision measurements of laryngeal dimensions and dynamics“. In: *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 262(6) (2005), 477–481. ISSN: 0937-4477. DOI: [10.1007/s00405-004-0862-5](https://doi.org/10.1007/s00405-004-0862-5).
- [Sch+16] SCHOOB, A., D. KUNDRAT, S. LEKON, L. A. KAHRS und T. ORTMAIER. „Color-encoded distance for interactive focus positioning in laser microsurgery“. In: *Optics and Lasers in Engineering* 83 (2016), 71–79. ISSN: 0143-8166. DOI: [10.1016/j.optlaseng.2016.03.002](https://doi.org/10.1016/j.optlaseng.2016.03.002).

- [Sch+18] SCHÜNKE, M., E. SCHULTE, U. SCHUMACHER, M. VOLL und K. WESKER. *Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 5. Aufl. Stuttgart und New York: Georg Thieme, 2018. ISBN: 9783132420915. DOI: [10.1055/b-006-149644](https://doi.org/10.1055/b-006-149644).
- [Sch05] SCHREER, O. *Stereoanalyse und Bildsynthese*. Berlin und Heidelberg: Springer, 2005. ISBN: 978-3-540-27473-5. DOI: [10.1007/3-540-27473-1](https://doi.org/10.1007/3-540-27473-1).
- [Sch21] SCHMIDT, U. *Professionelle Videotechnik*. 7., aktualisierte und erweiterte Auflage. Berlin und Heidelberg: Springer Vieweg, 2021. ISBN: 978-3-662-63944-3. DOI: [10.1007/978-3-662-63944-3](https://doi.org/10.1007/978-3-662-63944-3).
- [SD12] SILBERNAGL, S. und A. DESPOPOULOS. *Taschenatlas Physiologie*. 8., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart und New York: Thieme, 2012. ISBN: 978-3-13-152538-3. DOI: [10.1055/b-002-50992](https://doi.org/10.1055/b-002-50992).
- [SD13] SOBACHKIN, A. und G. DUMNOV. „Die numerischen Grundlagen CAD-integrierter CFD: White Paper“. In: *Proceedings of the NAFEMS World Congress 2013*. Hrsg. von NATIONAL AGENCY FOR FINITE ELEMENT METHODS AND STANDARDS. 2013. URL: [https://www.solidworks.de/sw/docs/Flow\\_Basis\\_of\\_CAD\\_Embedded\\_CFD\\_Whitepaper\\_DEU.pdf](https://www.solidworks.de/sw/docs/Flow_Basis_of_CAD_Embedded_CFD_Whitepaper_DEU.pdf) (besucht am 16.02.2022).
- [SE64] SAMPSON, S. und C. EYZAGUIRRE. „Some Functional Characteristics of Mechanoreceptors in the Larynx of the Cat“. In: *Journal of Neurophysiology* 27 (1964), 464–480. ISSN: 0022-3077. DOI: [10.1152/jn.1964.27.3.464](https://doi.org/10.1152/jn.1964.27.3.464).
- [Sem+16] SEMMLER, M., S. KNIESBURGES, V. BIRK, A. ZIETHE, R. PATEL und M. DOLLINGER. „3D Reconstruction of Human Laryngeal Dynamics Based on Endoscopic High-Speed Recordings“. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 35(7) (2016), 1615–1624. ISSN: 0278-0062. DOI: [10.1109/TMI.2016.2521419](https://doi.org/10.1109/TMI.2016.2521419).
- [SF07] SIVASANKAR, M. und K. V. FISHER. „Vocal Fold Epithelial Response to Luminal Osmotic Perturbation“. In: *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 50(4) (2007), 886–898. ISSN: 1092-4388. DOI: [10.1044/1092-4388\(2007\)063](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2007)063).
- [SGL02] SELBIE, W. S., S. L. GEWALT und C. L. LUDLOW. „Developing an anatomical model of the human laryngeal cartilages from magnetic resonance imaging“. In: *Journal of the Acoustical Society of America* 112(3 Pt 1) (2002), 1077–1090. ISSN: 0001-4966. DOI: [10.1121/1.1501586](https://doi.org/10.1121/1.1501586).
- [Sha+03] SHAKER, R., J. REN, E. BARDAN, C. EASTERLING, K. DUA, P. XIE und M. KERN. „Pharyngoglottal Closure Reflex: Characterization in Healthy Young, Elderly and Dysphagic Patients with Predeglutitive Aspiration“. In: *Gerontology* 49(1) (2003), 12–20. ISSN: 0304-324X. DOI: [10.1159/000066504](https://doi.org/10.1159/000066504).

- [Sha+21] SHARMA, G. K., L. Y. CHEN, L. CHOU, C. BADGER, E. HONG, S. RANGARAJAN, T. H. CHANG, W. B. ARMSTRONG, S. P. VERMA, Z. CHEN, R. RAMALINGAM und B. J.-F. WONG. „Surface kinematic and depth-resolved analysis of human vocal folds *in vivo* during phonation using optical coherence tomography“. In: *Journal of Biomedical Optics* 26(8) (2021). ISSN: 1083-3668. DOI: [10.1117/1.JBO.26.8.086005](https://doi.org/10.1117/1.JBO.26.8.086005).
- [Sha+92] SHAKER, R., W. J. DODDS, J. REN, W. J. HOGAN und R. C. ARNDORFER. „Esophagoglottal closure reflex: A mechanism of airway protection“. In: *Gastroenterology* 102(3) (1992), 857–861. ISSN: 0016-5085. DOI: [10.1016/0016-5085\(92\)90169-Y](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)90169-Y).
- [Sha+94] SHAKER, R., J. REN, B. MEDDA, I. LANG, V. COWLES und S. JARADEH. „Identification and characterization of the esophagoglottal closure reflex in a feline model“. In: *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology* 266(1 Pt 1) (1994), G147–53. ISSN: 0193-1857. DOI: [10.1152/ajpgi.1994.266.1.G147](https://doi.org/10.1152/ajpgi.1994.266.1.G147).
- [Sha+98] SHAKER, R., B. K. MEDDA, J. REN, S. JARADEH, P. XIE und I. M. LANG. „Pharyngoglottal closure reflex: identification and characterization in a feline model“. In: *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology* 275(3) (1998), G521–5. ISSN: 0193-1857. DOI: [10.1152/ajpgi.1998.275.3.G521](https://doi.org/10.1152/ajpgi.1998.275.3.G521).
- [SHH10] STEPP, C. E., R. E. HILLMAN und J. T. HEATON. „A virtual trajectory model predicts differences in vocal fold kinematics in individuals with vocal hyperfunction“. In: *Journal of the Acoustical Society of America* 127(5) (2010), 3166–3176. ISSN: 0001-4966. DOI: [10.1121/1.3365257](https://doi.org/10.1121/1.3365257).
- [Sho+15] SHOCK, L. A., B. C. GALLEMORE, C. J. HINKEL, M. M. SZEWCZYK, B. L. HOPEWELL, M. J. ALLEN, L. A. THOMBS und T. E. LEVER. „Improving the Utility of Laryngeal Adductor Reflex Testing: A Translational Tale of Mice and Men“. In: *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 153(1) (2015), 94–101. ISSN: 0194-5998. DOI: [10.1177/0194599815578103](https://doi.org/10.1177/0194599815578103).
- [SHR02] SCHADE, G., M. HESS und B. RASSOW. „Möglichkeit endolaryngealer morphometrischer Messungen mit einem neuen Laserlichtverfahren“. In: *HNO* 50(8) (2002), 753–755. ISSN: 0017-6192. DOI: [10.1007/s00106-002-0635-7](https://doi.org/10.1007/s00106-002-0635-7).
- [Sin+17a] SINCLAIR, C. F., M. J. TÉLLEZ, O. R. TAPIA und S. ULKATAN. „Contralateral R1 and R2 Components of the Laryngeal Adductor Reflex in Humans Under General Anesthesia“. In: *The Laryngoscope* 127(12) (2017), E443–E448. ISSN: 0023-852X. DOI: [10.1002/lary.26744](https://doi.org/10.1002/lary.26744).

- [Sin+17b] SINCLAIR, C. F., M. J. TÉLLEZ, O. R. TAPIA, S. ULKATAN und V. DELETIS. „A novel methodology for assessing laryngeal and vagus nerve integrity in patients under general anesthesia“. In: *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 128(7) (2017), 1399–1405. ISSN: 1388-2457. DOI: [10.1016/j.clinph.2017.03.002](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.03.002).
- [Siv+10] SIVASANKAR, M., E. ERICKSON, M. ROSENBLATT und R. C. BRANSKI. „Hyper-tonic challenge to porcine vocal folds: Effects on epithelial barrier function“. In: *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 142(1) (2010), 79–84. ISSN: 0194-5998. DOI: [10.1016/j.otohns.2009.09.011](https://doi.org/10.1016/j.otohns.2009.09.011).
- [SK08] SICILIANO, B. und O. KHATIB, Hrsg. *Springer Handbook of Robotics*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2008. ISBN: 978-3-540-30301-5. DOI: [10.1007/978-3-540-30301-5](https://doi.org/10.1007/978-3-540-30301-5).
- [SLB84] SCHRÖTER, W., K.-H. LAUTENSCHLÄGER und H. BIBRACK. *Taschenbuch der Chemie*. 10./11. Aufl. Thun und Frankfurt/M.: Harri Deutsch, 1984. ISBN: 3871446432.
- [Söd09] SÖDERKVIST, I. *Using SVD for some fitting problems*. 2009. URL: [https://www.ltu.se/cms\\_fs/1.51590!/svd-fitting.pdf](https://www.ltu.se/cms_fs/1.51590!/svd-fitting.pdf) (besucht am 21.01.2022).
- [SP07] SCHWEMMLE, C. und M. PTOK. „Bamboo nodes als Ursache von Dysphonien bei Autoimmunkrankheiten“. In: *HNO* 55(7) (2007), 564–568. ISSN: 0017-6192. DOI: [10.1007/s00106-006-1429-0](https://doi.org/10.1007/s00106-006-1429-0).
- [Spä13] SPÄTH, H. „Fitting conic sections to measured data in 3-space“. In: *Mathematical Communications* 18(1) (2013), 143–150. ISSN: 1331-0623.
- [Spä86] SPÄTH, H. „Orthogonal Least Squares Fitting with Linear Manifolds“. In: *Numerische Mathematik* 48(4) (1986), 441–445. ISSN: 0029-599X. DOI: [10.1007/BF01389650](https://doi.org/10.1007/BF01389650).
- [Spe16] SPERR, E. V. *PubMed by Year*. 2016. URL: <http://esperr.github.io/pubmed-by-year/> (besucht am 15.11.2022).
- [SR14] SÜSSE, H. und E. RODNER. *Bildverarbeitung und Objekterkennung*. Springer eBook Collection. Wiesbaden: Springer Vieweg, 2014. ISBN: 978-3-8348-2606-0. DOI: [10.1007/978-3-8348-2606-0](https://doi.org/10.1007/978-3-8348-2606-0).
- [SS02] SCHARSTEIN, D. und R. SZELISKI. „A Taxonomy and Evaluation of Dense Two-Frame Stereo Correspondence Algorithms“. In: *International Journal of Computer Vision* 47(1-3) (2002), 7–42. ISSN: 0920-5691. DOI: [10.1023/A:1014573219977](https://doi.org/10.1023/A:1014573219977).
- [SS76] SASAKI, C. T. und M. SUZUKI. „Laryngeal Reflexes in Cat, Dog, and Man“. In: *Archives of Otolaryngology* 102(7) (1976), 400–402. ISSN: 0003-9977. DOI: [10.1001/archotol.1976.00780120048004](https://doi.org/10.1001/archotol.1976.00780120048004).

- [ST98] SCHUHMAN, R. und T. THÖNISS. „Telezentrische Systeme für die optische Meß- und Prüftechnik“. In: *Technisches Messen* 65(4) (1998), 131–136. ISSN: 0171-8096. DOI: [10.1524/teme.1998.65.4.131](https://doi.org/10.1524/teme.1998.65.4.131).
- [StBA.19] *Statistisches Jahrbuch Deutschland 2019*. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2019. ISBN: 978-3-8246-1086-0. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/statistisches-jahrbuch-2019-dl.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/statistisches-jahrbuch-2019-dl.pdf?__blob=publicationFile) (besucht am 16.02.2022).
- [Šti97] ŠTIBLAR-MARTINČIČ, D. „Histology of Laryngeal Mucosa“. In: *Acta Oto-Laryngologica* 117(sup527) (1997), 138–141. ISSN: 0001-6489. DOI: [10.3109/00016489709124057](https://doi.org/10.3109/00016489709124057).
- [Sto+10] STOYANOV, D., M. V. SCARZANELLA, P. PRATT und G. Z. YANG. „Real-Time Stereo Reconstruction in Robotically Assisted Minimally Invasive Surgery“. In: *Lecture Notes in Computer Science: Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2010*. Hrsg. von JIANG, T., N. NAVAB, J. P. W. PLUIM und M. A. VIERGEVER. Bd. 6361. Berlin und Heidelberg: Springer, 2010, 275–282. ISBN: 978-3-642-15705-9. DOI: [10.1007/978-3-642-15705-9\\_34](https://doi.org/10.1007/978-3-642-15705-9_34).
- [Str+21a] STROHL, M. P., J. L. CHANG, C. D. DWYER, V. N. YOUNG, C. A. ROSEN und S. W. CHEUNG. „Laryngeal Adductor Reflex Movement Latency Following Tactile Stimulation“. In: *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 166(4) (2021), 720–726. ISSN: 0194-5998. DOI: [10.1177/01945998211025517](https://doi.org/10.1177/01945998211025517).
- [Str+21b] STROHL, M. P., A. P. DAVID, C. D. DWYER, C. A. ROSEN, V. N. YOUNG, J. L. CHANG und S. W. CHEUNG. „Aesthesiometer-Based Testing for Laryngopharyngeal Hyposensitivity“. In: *The Laryngoscope* (132) (2021), 163–168. ISSN: 0023-852X. DOI: [10.1002/lary.29761](https://doi.org/10.1002/lary.29761).
- [Str+21c] STROHL, M. P., V. N. YOUNG, C. D. DWYER, A. BHUTADA, E. CRAWFORD, J. L. CHANG, C. A. ROSEN und S. W. CHEUNG. „Novel Adaptation of a Validated Tactile Aesthesiometer to Evaluate Laryngopharyngeal Sensation“. In: *The Laryngoscope* 131(6) (2021), 1324–1331. ISSN: 0023-852X. DOI: [10.1002/lary.28947](https://doi.org/10.1002/lary.28947).
- [STU18] SINCLAIR, C. F., M. J. TÉLLEZ und S. ULKATAN. „Human Laryngeal Sensory Receptor Mapping Illuminates the Mechanisms of Laryngeal Adductor Reflex Control“. In: *The Laryngoscope* 128(11) (2018), E365–E370. ISSN: 0023-852X. DOI: [10.1002/lary.27248](https://doi.org/10.1002/lary.27248).
- [Szy18a] SZYMANSKI, R. „Entwicklung eines Software-Tools zur automatisierten optischen Quantifizierung der Latenz des laryngealen Adduktionsreflexes“. Studienarbeit. Hannover: Leibniz Universität Hannover, 2018.

- [Szy18b] SZYMANSKI, R. „Entwicklung, Aufbau und Validierung einer Vorrichtung zum Abschuss von Projektilen zur endoskopischen Auslösung von Kehlkopfflexen“. Masterarbeit. Hannover: Leibniz Universität Hannover, 2018.
- [Tan+10] TANAKA, Y., Q. YU, K. DOUMOTO, A. SANO, Y. HAYASHI, M. FUJII, Y. KAJITA, M. MIZUNO, T. WAKABAYASHI und H. FUJIMOTO. „Development of a real-time tactile sensing system for brain tumor diagnosis“. In: *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 5(4) (2010), 359–367. ISSN: 1861-6410. DOI: [10.1007/s11548-010-0426-7](https://doi.org/10.1007/s11548-010-0426-7).
- [Tél+18] TÉLLEZ, M. J., S. ULKATAN, A. BLITZER und C. F. SINCLAIR. „Unearthing a Consistent Bilateral R1 Component of the Laryngeal Adductor Reflex in Awake Humans“. In: *The Laryngoscope* 128(11) (2018), 2581–2587. ISSN: 0023-852X. DOI: [10.1002/lary.27249](https://doi.org/10.1002/lary.27249).
- [Tél+21] TÉLLEZ, M. J., C. F. SINCLAIR, A. DÍAZ-BAAMONDE, R. PELÁEZ-CRUZ und S. ULKATAN. „The short-latency R1 response of the electrical laryngeal adductor reflex contributes to airway protection by initiating glottic closure“. In: *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 132(12) (2021), 3160–3165. ISSN: 1388-2457. DOI: [10.1016/j.clinph.2021.09.017](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.09.017).
- [Thr+14] THRALL, M. J., A. L. RIVERA, H. TAKEI und S. Z. POWELL. „Validation of a novel robotic telepathology platform for neuropathology intraoperative touch preparations“. In: *Journal of Pathology Informatics* 5(1) (2014), 21. ISSN: 2229-5089. DOI: [10.4103/2153-3539.137642](https://doi.org/10.4103/2153-3539.137642).
- [Thu+11] THURNHER, D., M. C. GRASL, B. M. EROVIC und P. LERCHER, Hrsg. *HNO-Heilkunde: Ein symptomorientiertes Lehrbuch*. Wien: Springer, 2011. ISBN: 978-3-211-88985-5. DOI: [10.1007/978-3-211-88985-5](https://doi.org/10.1007/978-3-211-88985-5).
- [THW08] TATAR, M., J. HANACEK und J. WIDDICOMBE. „The expiration reflex from the trachea and bronchi“. In: *European Respiratory Journal* 31(2) (2008), 385–390. ISSN: 0903-1936. DOI: [10.1183/09031936.00063507](https://doi.org/10.1183/09031936.00063507).
- [Tit+18] TITANO, J. J., M. BADGELEY, J. SCHEFFLEIN, M. PAIN, A. SU, M. CAI, N. SWINBURNE, J. ZECH, J. KIM, J. BEDERSON, J. MOCCO, B. DRAYER, J. LEHAR, S. CHO, A. COSTA und E. K. OERMANN. „Automated deep-neural-network surveillance of cranial images for acute neurologic events“. In: *Nature Medicine* 24(9) (2018), 1337–1341. ISSN: 1078-8956. DOI: [10.1038/s41591-018-0147-y](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0147-y).
- [TKS09] THUROW, K., T. KRÜGER und N. STOLL. „An Optical Approach for the Determination of Droplet Volumes in Nanodispensing“. In: *Journal of Automated Methods & Management in Chemistry* 2009 (2009), 198732. ISSN: 1463-9246. DOI: [10.1155/2009/198732](https://doi.org/10.1155/2009/198732).

- [Tok+13] TOKUDA, I. T., M. IWAWAKI, K. I. SAKAKIBARA, H. IMAGAWA, T. NITO, T. YAMASOBA und N. TAYAMA. „Reconstructing three-dimensional vocal fold movement via stereo matching“. In: *Acoustical Science and Technology* 34(5) (2013), 374–377. ISSN: 1346-3969. DOI: [10.1250/ast.34.374](https://doi.org/10.1250/ast.34.374).
- [TP13] TALASAZ, A. und R. V. PATEL. „Integration of Force Reflection with Tactile Sensing for Minimally Invasive Robotics-Assisted Tumor Localization“. In: *IEEE Transactions on Haptics* 6(2) (2013), 217–228. ISSN: 1939-1412. DOI: [10.1109/TOH.2012.64](https://doi.org/10.1109/TOH.2012.64).
- [Tre+09] TREJOS, A. L., J. JAYENDER, M. T. PERRI, M. D. NAISH, R. V. PATEL und R. A. MALTHANER. „Robot-assisted Tactile Sensing for Minimally Invasive Tumor Localization“. In: *International Journal of Robotics Research* 28(9) (2009), 1118–1133. ISSN: 0278-3649. DOI: [10.1177/0278364909101136](https://doi.org/10.1177/0278364909101136).
- [Tro93] TROUVÉ, G. *Manuel théorique, instrumental et pratique d'électrologie médicale*. Paris: Octave Doin, 1893. URL: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k97818565/> (besucht am 20.02.2022).
- [Tsa87] TSAI, R. „A Versatile Camera Calibration Technique for High-Accuracy 3D Machine Vision Metrology Using Off-the-Shelf TV Cameras and Lenses“. In: *IEEE Journal on Robotics and Automation* 3(4) (1987), 323–344. ISSN: 0882-4967. DOI: [10.1109/JRA.1987.1087109](https://doi.org/10.1109/JRA.1987.1087109).
- [Tsu+14] TSUJI, D. H., A. HACHIYA, M. E. DAJER, C. C. ISHIKAWA, M. T. TAKAHASHI und A. N. MONTAGNOLI. „Improvement of Vocal Pathologies Diagnosis Using High-Speed Videolaryngoscopy“. In: *International Archives of Otorhinolaryngology* 18(3) (2014), 294–302. ISSN: 1809-9777. DOI: [10.1055/s-0034-1372512](https://doi.org/10.1055/s-0034-1372512).
- [van+11] VAN DER MAAREL-WIERINK, C. D., J. N. VANOBBERGEN, E. M. BRONKHORST, J. M. SCHOLS und C. DE BAAT. „Risk Factors for Aspiration Pneumonia in Frail Older People: A Systematic Literature Review“. In: *Journal of the American Medical Directors Association* 12(5) (2011), 344–354. ISSN: 15258610. DOI: [10.1016/j.jamda.2010.12.099](https://doi.org/10.1016/j.jamda.2010.12.099).
- [van+14] VAN HOLSBEKE, C. S., S. L. VERHULST, W. G. VOS, J. W. DE BACKER, S. C. VINCHURKAR, P. R. VERDONCK, J. W. D. VAN DOORN, N. NADJMI und W. A. DE BACKER. „Change in Upper Airway Geometry Between Upright and Supine Position During Tidal Nasal Breathing“. In: *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* 27(1) (2014), 51–57. ISSN: 1941-2711. DOI: [10.1089/jamp.2012.1010](https://doi.org/10.1089/jamp.2012.1010).
- [Ver45] VERHULST, P. F. „Recherches mathématiques sur la loi d'accroissement de la population“. In: *Nouveaux mémoires de l'Académie Royale des Sciences et Belles-Lettres de Bruxelles* 18 (1845), 14–54.

- [Vil+94] VILLAVERDE, R., L. M. PASTOR, A. CALVO, A. FERRÁN und C. SPREKELSEN. „Nerve Endings in the Epithelium and Submucosa of Human Epiglottis“. In: *Acta Oto-Laryngologica* 114(4) (1994), 453–457. ISSN: 0001-6489. DOI: [10.3109/00016489409126086](https://doi.org/10.3109/00016489409126086).
- [Wan+20] WANG, Y. Y., A. S. HAMAD, T. E. LEVER und F. BUNYAK. „Orthogonal Region Selection Network for Laryngeal Closure Detection in Laryngoscopy Videos“. In: *42nd Annual International Conferences of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society in conjunction with the 43rd Annual Conference of the Canadian Medical and Biological Engineering Society*. Hrsg. von SAWAN, M., C. MCGREGOR und A. DHAWAN. Bd. 2020. Piscataway, NJ, USA: IEEE, 2020, 2167–2172. ISBN: 978-1-7281-1990-8. DOI: [10.1109/EMBC44109.2020.9176149](https://doi.org/10.1109/EMBC44109.2020.9176149).
- [WEP10] WIJEWICKREMA, S., C. ESSON und A. PAPLIŃSKI. „Orthogonal Distance Least Squares Fitting: A Novel Approach“. In: *Computer Vision, Imaging and Computer Graphics: Theory and Applications. VISIGRAPP 2009*. Hrsg. von RANCHORDAS, A., J. M. PEREIRA, H. J. ARAÚJO und J. M. R. S. TAVARES. Bd. 68. Communications in Computer and Information Science. Berlin und Heidelberg: Springer, 2010, 255–268. ISBN: 978-3-642-11840-1. DOI: [10.1007/978-3-642-11840-1\\_19](https://doi.org/10.1007/978-3-642-11840-1_19).
- [Wes18] WESTERMANN, K. A. „Untersuchungen zum Einfluss der Düsengeometrie auf die Eigenschaften beschleunigt abgeschossener Tropfen zur Stimulation des laryngealen Schlussreflexes“. Bachelorarbeit. Hannover: Leibniz Universität Hannover, 2018.
- [WEV21] WEVOSYS MEDICAL TECHNOLOGY GMBH, Hrsg. *lingWAVES 4 High Speed Videoendoscopy*. 2021. URL: [https://www.wevosys.com/products/lingwaves4/lingwaves4\\_high\\_speed\\_videoendoscopy.html](https://www.wevosys.com/products/lingwaves4/lingwaves4_high_speed_videoendoscopy.html) (besucht am 27. 01. 2022).
- [WHO20] WORLD HEALTH ORGANIZATION, Hrsg. *The top 10 causes of death*. 2020. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (besucht am 15. 10. 2021).
- [Wie90] WIERZBA, A. „Deformation and breakup of liquid drops in a gas stream at nearly critical Weber numbers“. In: *Experiments in Fluids* 9 (1990), 59–64. ISSN: 0723-4864. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00575336>.
- [Wil+10] WILHELM, E., U. CHALUPKA, C. HAHLEWEG, W. ZHAO und H. ROTHE. „A stereoscopic imaging system for laser back scatter based trajectory measurement in ballistics“. In: *Proc. SPIE 7792, Reflection, Scattering, and Diffraction from Surfaces II*. Hrsg. von GU, Z.-H. und L. M. HANSEN. Bd. 7792. 2010, 170–184. ISBN: 9780819482884. DOI: [10.1117/12.860568](https://doi.org/10.1117/12.860568).

- [Wip+10] WIPPERMANN, F. C., E. BECKERT, P. DANNBERG, B. MESSERSCHMIDT und G. SEYFFERT. „Disposable low cost video endoscopes for straight and oblique viewing direction with simplified integration“. In: *Proc. SPIE 7556, Design and Quality for Biomedical Technologies III*. Hrsg. von RAGHAVACHARI, R. und R. LIANG. Bd. 7556. 2010, 755607. ISBN: 9780819479525. DOI: [10.1117/12.840692](https://doi.org/10.1117/12.840692).
- [WNI10] WU, C., S. G. NARASIMHAN und B. JARAMAZ. „A Multi-Image Shape-from-Shading Framework for Near-Lighting Perspective Endoscopes“. In: *International Journal of Computer Vision* 86(2-3) (2010), 211–228. ISSN: 0920-5691. DOI: [10.1007/s11263-009-0207-3](https://doi.org/10.1007/s11263-009-0207-3).
- [Woz03] WOZNAK, G. *Zerstäubungstechnik*. VDI-Buch. Berlin und Heidelberg: Springer, 2003. ISBN: 978-3-642-62509-1. DOI: [10.1007/978-3-642-55835-1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-55835-1).
- [WP96] WEISSENBORN, P. K. und R. J. PUGH. „Surface Tension of Aqueous Solutions of Electrolytes: Relationship with Ion Hydration, Oxygen Solubility, and Bubble Coalescence“. In: *Journal of Colloid and Interface Science* 184(2) (1996), 550–563. ISSN: 0021-9797. DOI: [10.1006/jcis.1996.0651](https://doi.org/10.1006/jcis.1996.0651).
- [WPL06] WANG, W., H. POTTMANN und Y. LIU. „Fitting B-Spline Curves to Point Clouds by Curvature-Based Squared Distance Minimization“. In: *ACM Transactions on Graphics* 25(2) (2006), 214–238. ISSN: 0730-0301. DOI: [10.1145/1138450.1138453](https://doi.org/10.1145/1138450.1138453).
- [WZ91] WURSTER, H. und J. ZOBEL. „Endoskopie und ihre Anwendung“. In: *Biomedizinische Technik 4: Technische Sondergebiete*. Hrsg. von HUTTEN, H. Berlin, Heidelberg und Köln: Springer und TÜV Rheinland, 1991, 53–88. ISBN: 978-3-642-84182-8. DOI: [10.1007/978-3-642-84181-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-84181-1_2).
- [Yam+01] YAMAYA, M., M. YANAI, T. OHRUI, H. ARAI und H. SASAKI. „Interventions to Prevent Pneumonia Among Older Adults“. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 49(1) (2001), 85–90. ISSN: 0002-8614. DOI: [10.1046/j.1532-5415.2001.49015.x](https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49015.x).
- [Yam+16] YAMAUCHI, A., H. YOKONISHI, H. IMAGAWA, K.-I. SAKAKIBARA, T. NITO, N. TAYAMA und T. YAMASOBA. „Quantification of Vocal Fold Vibration in Various Laryngeal Disorders Using High-Speed Digital Imaging“. In: *Journal of Voice* 30(2) (2016), 205–214. ISSN: 0892-1997. DOI: [10.1016/j.jvoice.2015.04.016](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2015.04.016).
- [Yam+97] YAMASHITA, T., E. A. NASH, Y. TANAKA und C. L. LUDLOW. „Effects of stimulus intensity on laryngeal long latency responses in awake humans“. In: *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 117(5) (1997), 521–529. ISSN: 0194-5998. DOI: [10.1016/S0194-59989770025-1](https://doi.org/10.1016/S0194-59989770025-1).

- [Yan+15] YANG, H., M. FAN, A. LIU und L. DONG. „General formulas for drag coefficient and settling velocity of sphere based on theoretical law“. In: *International Journal of Mining Science and Technology* 25(2) (2015), 219–223. ISSN: 2095-2686. DOI: [10.1016/j.ijmst.2015.02.009](https://doi.org/10.1016/j.ijmst.2015.02.009).
- [YCB06] YAN, Y., X. CHEN und D. BLESS. „Automatic Tracing of Vocal-Fold Motion From High-Speed Digital Images“. In: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 53(7) (2006), 1394–1400. ISSN: 0018-9294. DOI: [10.1109/TBME.2006.873751](https://doi.org/10.1109/TBME.2006.873751).
- [Yu+09] YU, L., G. LIU, M. RUBINSTEIN, A. SAIDI, B. J. WONG und Z. CHEN. „Office-based dynamic imaging of vocal cords in awake patients with swept-source optical coherence tomography“. In: *Journal of Biomedical Optics* 14(6) (2009). ISSN: 1083-3668. DOI: [10.1117/1.3268442](https://doi.org/10.1117/1.3268442).
- [ZB95] ZHANG, X. und O. A. BASARAN. „An experimental study of dynamics of drop formation“. In: *Physics of Fluids* 7(6) (1995), 1184–1203. ISSN: 1070-6631. DOI: [10.1063/1.868577](https://doi.org/10.1063/1.868577).
- [Zha+99] ZHANG, R., P.-S. TSAI, J. E. CRYER und M. SHAH. „Shape from Shading: A Survey“. In: *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 21(8) (1999), 690–706. ISSN: 0162-8828. DOI: [10.1109/34.784284](https://doi.org/10.1109/34.784284).
- [Zha00] ZHANG, Z. „A Flexible New Technique for Camera Calibration“. In: *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 22(11) (2000), 1330–1334. ISSN: 0162-8828. DOI: [10.1109/34.888718](https://doi.org/10.1109/34.888718).
- [Zho+20] ZHOU, P., L. KONG, J. WANG und M. XU. „Development of a light field measuring system with corrected distortion based on imaging analysis“. In: *Applied Optics* 59(24) (2020), 7434–7441. ISSN: 1559-128X. DOI: [10.1364/AO.393395](https://doi.org/10.1364/AO.393395).
- [Ziv04] ZIVKOVIC, Z. „Improved Adaptive Gaussian Mixture Model for Background Subtraction“. In: *Proceedings of the 17th International Conference on Pattern Recognition ICPR 2004*. Hrsg. von KITTLER, J., M. PETROU und M. NIXON. Bd. 2. Los Alamitos, CA, USA: IEEE Computer Society, 2004, 28–31. ISBN: 0-7695-2128-2. DOI: [10.1109/ICPR.2004.1333992](https://doi.org/10.1109/ICPR.2004.1333992).
- [Zv06] ZIVKOVIC, Z. und F. VAN DER HEIJDEN. „Efficient adaptive density estimation per image pixel for the task of background subtraction“. In: *Pattern Recognition Letters* 27(7) (2006), 773–780. ISSN: 0167-8655. DOI: [10.1016/j.patrec.2005.11.005](https://doi.org/10.1016/j.patrec.2005.11.005).
- [ZW94] ZABIH, R. und J. WOODFILL. „Non-Parametric Local Transforms for Computing Visual Correspondence“. In: *Computer Vision — ECCV '94*. Hrsg. von EKLUNDH, J.-O. Bd. 801. Lecture Notes in Computer Science. Berlin, Heidelberg und New York: Springer, 1994, 151–158. ISBN: 3-540-57957-5. DOI: [10.1007/BFb0028345](https://doi.org/10.1007/BFb0028345).

## Lebenslauf

### zu meiner Person

Name, Vornamen Fast, Jacob Friedemann  
 geboren am 22. Februar 1991 in Herdecke  
 Staatsangehörigkeit deutsch

### beruflicher Werdegang

seit Apr/22 Projektmanager bei der Sartorius Stedim Systems GmbH, Guxhagen  
 Okt/19 - Sep/21 Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik für Phoniatrie und  
 Pädaudiologie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH)  
 Okt/16 - Sep/21 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Mechatronische Systeme,  
 Leibniz Universität Hannover (LUH)

### Studium

Apr/13 - Apr/16 Masterstudium Maschinenbau (LUH)  
 Vertiefungsmodule: Verfahrenstechnik, Produktentwicklung,  
 Komponenten der Energietechnik  
 Abschluss: *Master of Science* (sehr gut)  
 Okt/09 - Okt/12 Bachelorstudium Maschinenbau (LUH)  
 Vertiefungsmodul: Biomedizintechnik  
 Abschluss: *Bachelor of Science* (mit Auszeichnung)  
 Okt/08 - Mrz/09 Bachelorstudium Physik (LUH)  
 (ohne Abschluss)

### studienbegleitende Praktika

Feb/15 - Aug/15 Fachpraktikum (Airbus S.A.S., Toulouse, Frankreich)  
 Nov/12 - Mär/13 Fachpraktikum (Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA, Bad  
 Homburg v. d. Höhe)  
 Sep/11 Fachpraktikum (Airbus Operations GmbH, Hamburg)  
 Apr/09 - Jun/09 Grundpraktikum (VW Nutzfahrzeuge, Volkswagen AG, Hannover)

### Schulbildung

Sep/06 - Jun/08 Gymnasiale Oberstufe, *Lycée Odilon Redon*, Pauillac, Frankreich  
 Abschluss: *Baccalauréat Scientifique (Mention Bien)*  
 Aug/02 - Jul/06 Sekundarstufe I, Gymnasium Bismarckschule Hannover  
 Aug/97 - Jul/02 Grundschule und Orientierungsstufe, Peter-Petersen-Schule Hannover