

Kommunikationsstörungen

Berichte aus Phoniatrie und Pädaudiologie

Herausgeber : M. Döllinger

Begründet 1996 von U. Eysholdt

Bernhard Jakubaß

**Influence of functional electric
stimulation on phonation in an
ex vivo ovine model**

**SHAKER
VERLAG**

Influence of
functional electric stimulation
on phonation in an ex vivo ovine model

Auswirkung der
funktionellen Elektrostimulation auf
den Phonationsprozess im ex vivo Schafmodell

Der Technischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

zur
Erlangung des Doktorgrades
DOKTOR-INGENIEUR

vorgelegt von
Bernhard Jakubaß
aus Bamberg

Als Dissertation genehmigt
von der Technischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.2023
Gutachter/in: Prof. Dr.-Ing. Michael Döllinger
Prof. Dr.-Ing. Marc Stamminger

Kommunikationsstörungen - Berichte aus Phoniatrie und
Pädaudiologie

Band 32

Bernhard Jakubaß

**Influence of functional electric stimulation
on phonation in an ex vivo ovine model**

D 29 (Diss. Universität Erlangen-Nürnberg)

Shaker Verlag
Düren 2023

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Erlangen-Nürnberg, Univ., Diss., 2023

Copyright Shaker Verlag 2023

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-9208-0

ISSN 1436-1175

Shaker Verlag GmbH • Am Langen Graben 15a • 52353 Düren

Telefon: 02421 / 99 0 11 - 0 • Telefax: 02421 / 99 0 11 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Danksagung

Das Erstellen einer Dissertation wie dieser erfordert einen langen Atem, umso wichtiger ist in Zeiten wie diesen mit Corona (Covid-19) Pandemie und Krieg in der Ukraine, ein starkes Umfeld auf das man sich immer verlassen kann. Gleichzeitig geht mit dem Abschluss dieser Arbeit meine bereits seit 2015 dauernde Karriere in der Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie zu Ende. Daher möchte ich mich bei all jenen großartigen Menschen bedanken, die mich nicht nur beim Erstellen dieser Arbeit unterstützt, sondern auch durch diese bewegten Zeiten über all die Jahre begleitet haben.

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr.-Ing. Michael Döllinger bedanken, für das Vertrauen und die Unterstützung bei meiner Arbeit. Ohne sein Fördern (und Fordern) wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen, bei Fragen oder Zweifeln stand seine Tür immer für mich offen.

Ebenfalls großer Dank gebührt Herrn PD Dr.-Ing. Dr. habil. med. Stefan Kniesburges und Frau Dr.-Ing. Marion Semmler, für die Betreuung, diverse Korrekturen und noch so viel mehr, was hier den Rahmen sprengen würde. Besonders auch dafür, dass sie mich schon während meiner Masterarbeit (und vermutlich schon deutlich früher) mal mehr, mal weniger subtil darauf vorbereitet haben, eine Doktorarbeit in der Phoniatrie für eine gute Idee zu halten.

Dafür möchte ich mich auch ganz herzlich bei Herrn Dr.-Ing. Sebastian Falk bedanken, der nicht nur meine Masterarbeit betreute, sondern mir auch danach, nicht nur als Bürokollege, stets mit Rat, Tat, Kaffee, Leberkäs und vor allem guter Laune zur Seite gestanden hat.

Ebenfalls großer Dank gebührt Herrn Dr.-Ing. Gregor Peters, der mir nicht nur seit unserem ersten gemeinsamen Arbeitstag als Doktorand bis zu meiner Verteidigung als großartiger Kollege zur Seite stand, sondern insbesondere auch durch sein Mitwirken bei den Versuchen einen wertvollen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet hat.

Auch bei Herrn Reinhard Veltrup, ebenfalls ein großartiger Kollege der ersten Stunde als Doktorand, möchte ich mich herzlichst bedanken, besonders für tolle Zusammenarbeit in zahlreichen gemeinsamen Nebenprojekten und Hilfestellungen im Labor.

Nicht vergessen möchte ich auch meinen Dank bei Herrn Boğaç Tur, dem Kollegen der zuletzt ein Büro mit mir geteilt hat, mit dem ich Erfolge und Freude, aber auch Verdruss beim Schreiben dieser Arbeit teilen durfte.

Auch den Herren Dr.-Ing. Tomás Arias-Vergara und Tobias Schraut gebührt mein Dank, nicht nur, aber besonders auch für die Unterstützung bei der Umsetzung der feature selection.

Bei Herrn Dr. rer. nat. Olaf Wendler und Frau Renate Schäfer darf ich mich für Rat und Unterstützung bei der Kehlkopfflogistik bedanken.

Bedanken darf ich mich auch bei unseren Ärzten Frau Prof. Dr. med. Anne Schützenberger, Herrn Dr. med. Stephan Dürr und Frau Dr. med. Dana Paulsen für zahlreichen fachlichen aber auch nicht fachlichen Austausch.

Bei Frau Dr.-Ing. Veronika Birk und Herrn Dr.-Ing. Hossein Sadeghi darf ich mich für ihre Arbeiten in den Vorstudien, auf die ich aufbauen konnte, bedanken.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr.-Ing. Andreas Kist, Herrn Dr.-Ing. Pablo Gómez und Herrn Dr.-Ing. Patrick Schlegel für fruchtbare Gespräche und hilfreichen Input bedanken. An dieser Stelle geht mein Dank auch an Frau Anna-Maria Wölfl, die

beim Segmentieren der Videos geholfen hat.

Auch wenn wir nur eine kurze gemeinsame Zeit in der Phoniatrie hatten, gebührt auch den Herren Jonas Donhauser, Tony Schelhorn und Benjamin Peschel mein Dank für angenehme Unterhaltungen und Pausen auf meinen letzten Metern.

Nicht vergessen möchte ich auch meinen Dank an Frau Elisabeth Rentsch und Frau Ute Katz, die unermüdlich die Abteilung am Laufen halten und mir bei organisatorischen Fragen immer mit Rat und Tat zur Stelle gestanden haben.

Da das Projekt, in dem diese Dissertation entstand, eine von DFG (DO1247/12-1) und FWF (I3997-B27) geförderte Kooperation mit der Medizinischen Universität Graz war, möchte ich mich auch bei Herrn Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Markus Gugatschka, Herrn Claus Gerstenberger und Frau Dr. Andrijana Kirsch nicht nur für die Kehlköpfe und Daten, sondern auch für den fruchtbaren Austausch ganz herzlich bedanken.

Auch bei Frau Fani Seebald möchte ich mich ganz herzlich bedanken, nicht nur für ein immer sauberes Büro, sondern vor allem auch für die zahlreichen Aufklärungen, besonders in den Nachtschichten.

Danken möchte ich auch meinem Freundeskreis außerhalb der Phoniatrie, der immer wieder durch Ausflüge, Hochzeiten und andere Aktivitäten für sehr viel Freude und den nötigen mentalen Ausgleich gesorgt hat.

Ein ganz besonderer Dank gilt natürlich noch meinen Eltern, die mir nicht nur ein sorgenfreies Studium als Grundlage für diese Arbeit ermöglicht haben, sondern mir auch immer mit einem offenen Ohr und Motivation zur Seite gestanden haben, nicht nur, wenn es nötig war. Danke Uta und Martin, dass ihr in diesen aufregenden und besonderen Zeiten immer für mich da wart.

Abschließend möchte ich mich nochmal bei allen ehemaligen Kolleginnen und Kollegen, insbesondere auch bei allen bisher nicht genannten Ärztinnen, Ärzten, Logopädinnen und Studierenden, sowie allen anderen, die ich vergessen habe, für die fantastische Atmosphäre in der Abteilung bedanken. Dank euch allen war die Phoniatrie für mich mehr als nur ein Ort zum Arbeiten.

Abstract

The voice changes with aging of the human body. A potential treatment method to counteract the aging of the laryngeal muscles is functional electrical stimulation (FES). In this thesis, the influence and effectiveness of a FES treatment on the aged voice was investigated using the ex vivo ovine model.

Stimulation electrodes were implanted in twelve sheep with an age of approximately ten years. Six of those sheep underwent FES treatment for a nine week period, while the other six were used as a sham group. After the stimulation period the animals were euthanized and the larynges were dissected. The larynges then underwent functional testing and volumetric analysis. The functional testing was performed with a multimodal measurement setup that simultaneously recorded high-speed videos of the vocal fold (VF) oscillation, the acoustic and subglottal pressure signal. During the experiments, different airflow rates and pre-stress levels were applied to the larynges. A comprehensive set of parameters reflecting the movement of the VFs (e.g. closure), regularity of the oscillation (e.g. symmetry and periodicity), as well as the signal quality and noise content of the acoustic and subglottal pressure signals was computed and analyzed. In addition to the before mentioned twelve sheep the analysis was extended with data of six old (nine years) and twelve young (less than one year) sheep from preliminary studies.

Statistical analysis revealed that the muscle volume of the stimulated sheep was bigger than that of the sham sheep, but still within the range of the old sheep, while the muscles of the young sheep (as the whole larynges) were much smaller. Nevertheless, the functional testing showed several beneficial influences of the FES treatment. The analysis of more than 1200 measurements showed that the glottal closure was improved. Also, the flexibility of the VF tissue, measured by the amplitude to length ratio (ALR) of the oscillation, was increased for the stimulated sheep. Furthermore, improvements in the signal quality and noise content of the acoustic and subglottal pressure signals were found within the stimulated compared to the sham sheep. The stimulated and young sheep larynges were also more affected by the external manipulations (i.e. different levels of airflow and pre-stress) than the other groups, showing a greater variability of phonation. A cluster analysis of parameters describing the closure, periodicity, and symmetry of the VF oscillation revealed the beneficial impact of good glottal closure on especially the voice signal quality. Also the periodicity of amplitude and phase improved the voice signal quality, while symmetry of the left and right VF was less important. A regression analysis showed that the coupling of the acoustic and subglottal signal quality, measured by the cepstral peak prominence (CPP), was by far better for the stimulated and young sheep larynx groups. A feature extraction using SVM classifiers revealed a good separability of the larynx groups by a set of seven parameters (Q , $f_{0, \text{audio}}$, AP, $\text{SNR}_{\text{audio}}$, $\text{CPP}_{\text{audio}}$, $\text{Jitt}\%_{\text{Psub}}$, and the muscle volume). This thesis showed the great potential of FES as a treatment method for the aged voice. Based on this knowledge, future treatment plans utilizing FES will improve the quality of life of elderly people.

Zusammenfassung

Die Stimme verändert sich mit der Alterung des menschlichen Körpers. Eine mögliche Behandlungsmethode, um der Alterung der Kehlkopfmuskulatur entgegenzuwirken, ist die funktionelle Elektrostimulation (FES). In dieser Arbeit wurde der Einfluss und die Wirksamkeit einer FES-Behandlung auf die Altersstimme mittels des ex vivo Schafmodells untersucht.

In zwölf Schafen mit einem Alter von etwa zehn Jahren wurden Stimulationselektroden implantiert. Sechs dieser Schafe wurden über einen Zeitraum von neun Wochen mit FES behandelt, während die anderen sechs als Shamgruppe (Kontrollgruppe) dienten. Nach der Stimulationsperiode wurden die Tiere getötet und die Kehlköpfe seziiert. Die Kehlköpfe wurden dann Schwingungsversuchen und einer volumetrischen Analyse unterzogen. Die Schwingungsversuche wurden mit einem multimodalen Messaufbau durchgeführt, der gleichzeitig Hochgeschwindigkeitsvideos der Stimmlippenschwingung sowie das akustische und subglottale Drucksignal aufzeichnete. Während der Experimente wurden an die Kehlköpfe unterschiedliche Luftstromraten und Vorspannungen angelegt. Ein umfassender Satz von Parametern, welche die Bewegung der Stimmlippen (z. B. Schließverhalten), die Regelmäßigkeit der Oszillation (z. B. Symmetrie und Periodizität) sowie die Signalqualität und den Rauschgehalt der akustischen und subglottalen Drucksignale beschreiben, wurde berechnet und analysiert. Zusätzlich zu den zuvor erwähnten zwölf Schafen wurde die Analyse mit Daten von sechs alten (neun Jahre) und zwölf jungen (jünger als ein Jahr) Schafen aus Vorstudien erweitert.

Die statistische Analyse ergab, dass das Muskelvolumen der stimulierten Schafe größer war als das der Shamschafe, aber noch immer innerhalb der Größenordnung der alten Schafe lag, während die Muskeln der jungen Schafe (wie die gesamten Kehlköpfe) viel kleiner waren. Dennoch zeigten die Schwingungsversuche mehrere positive Einflüsse der FES-Behandlung. Die Analyse von mehr als 1200 Messungen zeigte, dass der Glottisschluss verbessert wurde. Auch die Flexibilität des Stimmlippengewebes, gemessen mit dem Amplituden-Längen-Verhältnis (ALR) der Oszillation, war bei den stimulierten Schafen erhöht. Darüber hinaus wurde bei den stimulierten Schafen im Vergleich zu den Shamschafen eine Verbesserung der Signalqualität und des Rauschanteils im akustischen und subglottalen Drucksignal festgestellt. Die Kehlköpfe der stimulierten Schafe und der jungen Schafe reagierten auch stärker auf externe Manipulationen (d. h. unterschiedliche Luftstromraten und Vorspannungen) als die der anderen Schafgruppen, was eine größere Variabilität in der Phonation bedeutet. Eine Clusteranalyse von Parametern, die den Glottisschluss sowie die Periodizität und die Symmetrie der Stimmlippenschwingung beschreiben, zeigte die positive Auswirkung eines guten Glottisschlusses, insbesondere auf die Qualität des Stimmsignals. Auch die Periodizität von Amplitude und Phase verbesserte die Stimmsignalqualität, während die Symmetrie der linken und rechten Stimmlippe weniger wichtig war. Eine Regressionsanalyse zeigte, dass die Kopplung der akustischen und subglottalen Signalqualität, gemessen mit der Cepstrale Peak Prominence (CPP), bei den stimulierten und den jungen Schafkehlkopfgruppen deutlich besser war als bei den anderen Schafkehlkopfgruppen. Eine Feature Extraction mit SVM-Klassifikatoren ergab eine gute Trennbarkeit der Kehlkopfgruppen mit sieben Parametern (Q , $f_{0,\text{audio}}$, AP, $\text{SNR}_{\text{audio}}$, $\text{CPP}_{\text{audio}}$, $\text{Jitt}\%_{\text{Psub}}$ und das Muskelvolumen).

In dieser Arbeit wird das große Potenzial von FES als Behandlungsmethode für die Altersstimme gezeigt. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse werden zukünftige Behandlungen mit FES die Lebensqualität älterer Menschen verbessern.

Contents

Nomenclature	xix
1 Introduction	1
1.1 Voice production	1
1.2 Voice of the elderly	3
1.3 Current treatment of presbyphonia	3
1.4 Electric stimulation of the larynx	5
1.5 Ex vivo sheep model	8
1.6 Project goal	9
1.7 Thesis structure	9
1.8 Funding and publications	10
2 Tissue harvest and sample processing	11
3 Phonatory experiments	13
3.1 Larynx preparation	13
3.2 Measurement setup	14
3.3 Measurement protocol	16
4 Micro-CT 3D reconstruction and analysis	19
5 Phonatory data analysis	25
5.1 Signal and video processing	26
5.1.1 Preprocessing	26
5.1.2 Video and signal analysis	28
5.1.3 Data exclusion	31
5.2 Aerodynamic and general phonation parameters	33
5.3 Glottal dynamic parameters	40
5.4 Acoustic parameters	48
5.5 Subglottal pressure parameters	53

5.6	Influence of external manipulations	59
5.6.1	Influence of pre-stress	59
5.6.2	Influence of subglottal pressure	68
5.7	Influence of glottal dynamic parameters	85
5.7.1	Glottal gap index (GGI)	86
5.7.2	Amplitude periodicity (AP)	106
5.7.3	Time periodicity (TP)	113
5.7.4	Amplitude to length ratio (ALR)	119
5.7.5	Phase asymmetry index (PAI)	126
5.7.6	Amplitude symmetry index (ASI)	132
5.8	Correlation of acoustic and subglottal pressure parameters	139
6	Classification and feature selection	151
7	Summary and conclusion	163
7.1	Current project status	163
7.2	Limitations and outlook	165
7.3	Impact of the project	166
	Bibliography	166
A	Further information on parameters	179
	List of Figures	186
	List of Tables	192

Nomenclature

Abbreviations

AU	Arbitrary unit
FES	Functional electrical stimulation
GAT	Glottis Analysis Tools software
GAW	Glottal area waveform
IPG	Implanted pulse generator
MPT	Maximal phonation time
OL	Larynx of the old sheep group
PBSF	Phosphate-buffered formalin solution
PCA	Posterior cricoarytenoid muscle
PTP	Phonation threshold pressure
RLN	Recurrent laryngeal nerve
ShL	Larynx of the sham sheep group
StL	Larynx of the stimulated sheep group
SVM	Support vector machine
TAM	Thyroarytenoid muscle
V-RQOL	Voice-related quality of life
VF	Vocal fold
VHI	Voice handicap index

YL Larynx of the young sheep group

Latin letters

f_0	Fundamental frequency	[Hz]
N	Sample size	
P_{sub}	Mean subglottal pressure	[Pa]
Q	Mean flow	[SLM]
R_B	Glottal flow resistance	[Pa/SLM]
w_i	Pre-stress weight	[g]
ALR	Amplitude to length ratio	[AU]
AP	Amplitude periodicity	[AU]
ASI	Amplitude symmetry index	[AU]
CPP	Cepstral peak prominence	[dB]
CQ	Closing quotient	[AU]
GGI	Glottal gap index	[AU]
HNR	Harmonics to noise ratio	[dB]
Jitt%	Jitter	[AU]
MADR	Maximum area declination rate	[Mpixel/s]
NNE	Normalized noise energy	[dB]
OQ	Open quotient	[AU]
PAI	Phase asymmetry index	[AU]
Shim%	Shimmer	[AU]
SNR	Signal to noise ratio	[dB]
SPL	Sound pressure level	[dB]
SQ	Speed quotient	[AU]
Stiffness	Stiffness	[1/s]
TP	Time periodicity	[AU]