

Diplomarbeit

Objektive und subjektive Stimmaffektion bei Patientinnen mit polycystischem Ovarialsyndrom (PCOS)

eingereicht von

Susanne Lichtenwagner

29.06.1988

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der Universitätsklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde

unter der Anleitung von

Univ.-Ass. PD Dr. Markus Gugatschka

DI Claus Gerstenberger

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift:

Danksagungen

Ein großes Dankeschön gilt meinen beiden Diplomarbeitbetreuern Univ.-Ass. PD Dr. Markus Gugatschka und DI Claus Gerstenberger für die freundliche Unterstützung und vor allem für die stets rasche Behandlung meiner Anliegen. Danke für die gute Zusammenarbeit.

Ich möchte mich auch beim gesamten Team der Logopädie der HNO-Universitätsklinik Graz bedanken, das mir bei den Stimmfeldmessungen zur Seite gestanden ist.

Erwähnen möchte ich an dieser Stelle auch Ass. Dr. Matthias Graupp der HNO-Universitätsklinik und Dr.in Verena Schwetz der Abteilung für Endokrinologie, die mich ebenso auf wertvolle Weise unterstützt haben. Danke vielmals für die Hilfe.

Zu großem Dank bin ich auch meinen Eltern verpflichtet, die mir das Medizinstudium ermöglicht und finanziert haben.

Außerdem möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich ebenso bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben und die nicht namentlich erwähnt sind.

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	7
2	Abstract	9
3	Einführung	10
3.1	Die Atemwege und die Atmung	10
3.2	Die Anatomie des Larynx	12
3.3	Die Stimme	20
3.4	Der Einfluss der Hormone auf die Stimme	26
3.5	Die Anatomie und Histologie der Ovarien	33
3.6	Die Physiologie des weiblichen Hormonhaushaltes	34
3.7	Das PCOS	39
3.8	Stimmveränderungen beim Syndrom polycystischer Ovarien	44
4	Material und Methoden	46
4.1	Studiendesign	46
4.2	Hypothese	46
4.3	Voraussetzungen und Ausschlusskriterien	46
4.4	Datenerhebung	47
4.5	Statistische Auswertung	52
5	Ergebnisse	53
5.1	Demographische Daten	53
5.2	Elektroakustische Messungen	54
5.3	Subjektive Bewertungen	57
5.4	Zusätzliche statistische Berechnungen	57
6	Diskussion	59
7	Abkürzungsverzeichnis	62
A	Anhang	64

Abbildungsverzeichnis

1	Darstellung der Lungen- und Atemvolumina	11
2	Darstellung des Kehlkopfknorpelgerüsts	13
3	Zugrichtungen der Kehlkopfmuskulatur	15
4	Darstellung der Kehlkopfetagen	17
5	Sagittaler Querschnitt durch den Kopf und den Hals	18
6	Ansicht auf die rechte laterale Nasenwand	20
7	Stellung der Stimmbänder bei Atmung und Phonation	21
8	Divergente und konvergente Form der Stimmlippen während Glottisschluss und Öffnung	23
9	Darstellung des Luftstromes und der zugehörigen glottalen Bewegungen während eines Phonationszyklus	24
10	Stimmumfänge und mittlere Sprechstimmlagen in verschiedenen Lebensal- tern	31
11	Veranschaulichung der mittleren Sprechstimmlagen bei Männern mit hy- pogonadotropem Hypogonadismus vor und nach Androgentherapie	32
12	Querschnitt durch das Ovar	33
13	Hormonkreislauf	35
14	Zyklische Veränderungen während des Menstruationszyklus	38
15	Sonographische Darstellung eines polycystischen Ovars	40
16	Hormonsynthese	41
17	Verteilung des BMI der Studiengruppen	53
18	Korrelation zwischen freiem Testosteron und der mittleren Sprechstimm- lage	55
19	Korrelation zwischen DHEAS und der mittleren Sprechstimmlage	56

Tabellenverzeichnis

1	Subjektive Symptome von Patientinnen mit PCOS und Kontrollen	45
2	Elektroakustische Stimmparameter von Patientinnen mit PCOS und Kontrollen	45
3	Referenzwerte der männlichen Sexualhormone	48
4	Referenzwerte für Östradiol bei Frauen	49
5	Demographische Daten und Hormonspiegel	54
6	Elektroakustische Stimmparameter	54
7	Subjektive Stimmbewertung mittels Voice Handicap Index	57
8	Demographische Daten und Hormonspiegel bei altersgleichem Kontroll-Kollektiv	58
9	Elektroakustische Stimmparameter bei altersgleichem Kontroll-Kollektiv	58
10	Subjektive Stimmbewertung bei altersgleichem Kontroll-Kollektiv	58

1 Zusammenfassung

Einleitung: Das PCOS (Polycystic ovary syndrome) stellt mit einer Prävalenz von 5-10 % eine der häufigsten endokrinologischen Erkrankungen von Frauen im gebärfähigen Alter dar. Die Diagnose wird anhand der Rotterdam-Kriterien gestellt. Neben Infertilität, Zyklusstörungen, Hirsutismus und Akne besteht auch ein hohes Risiko, eine gestörte Glucosetoleranz beziehungsweise ein metabolisches Syndrom zu entwickeln. Wenig erforscht ist jedoch, welchen Einfluss der Hyperandrogenismus auf die weibliche Stimme ausübt. Ziel dieser Arbeit ist es, objektive und subjektive Veränderungen der Stimme bei Frauen mit PCOS, verglichen mit stimmgesunden Normalsprecherinnen nachzuweisen.

Studiendesign: Es handelt sich um eine klinische Fall-Kontrollstudie.

Methoden: In dieser Arbeit wurden 24 Patientinnen mit PCOS hinsichtlich subjektiver und objektiver Veränderungen der Stimme untersucht. Die Diagnosestellung des PCOS erfolgte nach den Rotterdam-Kriterien bei Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden Symptome: Anovulation/Amenorrhoe, Hyperandrogenämie oder polycystische Ovarien im Ultraschall. Als Kontroll-Kollektiv dienten 14 stimmgesunde Frauen im gebärfähigen Alter. Bei allen Studienteilnehmerinnen wurde ein kompletter Hormonstatus erhoben. Die Stimmuntersuchungen umfassten eine Videostroboskopie, einen Stimmstatus und die subjektive Beurteilung der Stimme mittels einer deutschen Ausgabe des international verbreiteten Voice-Handicap-Index-Fragebogens (VHI). Eine Zielgröße stellte die mittlere Sprechstimmlage (MSL) in Hertz (Hz) dar. Des Weiteren wurden mit der elektroakustischen Analyse Jitter, Shimmer, Noise to Harmonics Ratio (NHR) und Soft Phonation Index (SPI) ermittelt.

Ergebnisse: Es konnte bei Patientinnen mit PCOS ein Trend zu tieferen mittleren Sprechstimmlagen (201 Hz im Fall-Kollektiv, 210 Hz in der Kontroll-Gruppe) festgestellt werden, dieser war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0.09$). Bei den restlichen objektiven Stimmparametern wie Jitter ($p = 0.9$), Shimmer ($p = 0.9$), NHR ($p = 0.7$) und SPI ($p = 0.8$) wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede gefunden. Ebenso verhielt es sich bei den mittels VHI-Fragebogen erhobenen subjektiven Parametern. Diese zeigten weder im Gesamtergebnis noch in einer der Subkategorien signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontroll-Gruppe.

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die im Rahmen des PCOS erhöhten Serumandrogene bei Normalsprecherinnen subjektiv sowie objektiv keinen relevanten Einfluss auf die Stimme ausüben.

Schlagwörter: PCOS – Syndrom polycystischer Ovarien – Hyperandrogenämie – Stimmaffektionen

2 Abstract

Introduction: Despite the relatively high prevalence of the polycystic ovary syndrome (PCOS) affecting 5-10 % of all women of reproductive age, only little is known about vocal changes related to this endocrinological disorder that is characterized by biochemical or clinical hyperandrogenism, impaired cycles and/or polycystic ovaries. Aim of this study was to describe objective and subjective vocal changes of women with a diagnosed PCOS compared to a control group where PCOS was excluded.

Materials and methods: 38 women were included in our study protocol of whom 24 meet inclusion criteria of PCOS, 14 participants defined as controls according to them. A complete endocrinological laboratory status was obtained by all participants. The study procedures included a video-laryngostroboscopy, voice recording and a completion of the German version of the Voice Handicap Index (VHI).

Results: A trend towards lower mean fundamental frequency was detectable (201 Hz versus 210 Hz), but this failed statistical significance. Electroacoustic parameters including Jitter, Shimmer, Noise to Harmonics Ratio and Soft Phonation Index showed no differences either. Furthermore, no differences were found in subjective voice parameters according to the VHI.

Conclusion: Elevated serum levels of androgens, as found in women with PCOS, were shown not to have an impact on subjective and objective voice parameters in non-professional speakers.

Key words: Polycystic ovary syndrome – hyperandrogenism – voice parameters

3 Einführung

3.1 Die Atemwege und die Atmung

An der Stimmerzeugung sind neben dem Larynx auch die Atemwege, die Lunge und die Ansatzräume maßgeblich beteiligt.

Die Atemluft wird der Lunge über die Luftröhre (Trachea) und das baumartig verzweigte Bronchialsystem zugeführt. Die Lunge ist mit den beiden Lungenflügeln ein paarig angelegtes Organ. Sie befindet sich im Brustraum (Thorax), geschützt durch den knöchernen Brustkorb, der von 12 Rippenpaaren, dem Brustbein (Sternum) und der Wirbelsäule gebildet wird. Die Abgrenzung des Thorax zum Bauchraum (Abdomen) stellt das Zwerchfell (Diaphragma) dar. Der Großteil des Lungengewebes besteht aus Alveolen und dem umgebenden Stützgewebe. Da die Lunge über keine eigene Muskulatur verfügt, sind Bewegungen nur in passiver Form durch Retraktionen des elastischen Stützgewebes möglich. Für die Atemtätigkeit sind das Zwerchfell und die Zwischenrippenmuskulatur (Musculi (Mm.) intercostales) unerlässlich. (Friedrich et al., 2008)

Grundsätzlich lassen sich zwei Atemformen unterscheiden: Bei der Bauch- oder Zwerchfell-Atmung führt die Kontraktion des Diaphragmas zu einer Erweiterung des Thorax nach kaudal. Die Bauchorgane werden dabei nach vorne gedrückt. Durch den negativen Druck im Thorax strömt die Atemluft nun passiv in die Lungen. Bei der Rippen- oder Kostal-Atmung erfolgt aufgrund der Hebung der Rippen durch die Kontraktion der Mm. intercostales externi die seitliche Erweiterung des Brustkorbes. Die Ausatmung erfolgt bei beiden Atemungsformen passiv durch Erschlaffen von Zwerchfell beziehungsweise Zwischenrippenmuskulatur und durch die elastische Retraktion des Lungengewebes. Nur bei der forcierten Expiration wird der Thorax durch aktive Muskelkraft verkleinert, um ein schnelleres Ausströmen der Luft zu gewährleisten. Expiratorisch wirksame Muskeln sind die Mm. intercostales interni, der M. transversus thoracis und der M. subcostalis. Bei Atemnot wird zusätzlich die Atemhilfsmuskulatur zur Inspiration aktiviert. Diese besteht aus Mm. scaleni, Mm. intercartilaginei und Mm. serrati posteriores superiores et inferiores. Physiologisch ist sowohl für die Ruheatmung als auch für die Sprechatmung eine Kombination der beiden Atemformen, die kosto-abdominelle Atmung. (Friedrich et al., 2008; Schünke et al., 2005)

Wichtig für die Beurteilung der Funktion der Lunge sind die Lungen- und Atemvolumina: Das Atemzugsvolumen beträgt etwa 0.5 l und beschreibt jene Menge Atemluft, die bei normaler Atmung ein- und ausgeatmet wird. Die Luftmenge, die nach normaler Expiration noch zusätzlich ausgeatmet werden kann, wird als expiratorisches Reser-

vevolumen bezeichnet. Das inspiratorische Reservevolumen gibt in gleicher Weise das Luftvolumen an, das nach erfolgter normaler Inspiration noch eingeatmet werden kann. Diese beiden Reservevolumina betragen jeweils ungefähr 1.5 l. Die Vitalkapazität der Lunge ergibt sich aus der Summe von Atemzugsvolumen, inspiratorischem und expiratorischem Reservevolumen. Physiologischerweise verbleiben auch nach maximaler Expiration 1.5 l Luft in der Lunge um das Kollabieren der Alveolen zu verhindern. Diese Luftmenge wird als Residualvolumen bezeichnet. Summiert man Residualvolumen und Vitalkapazität, ergibt sich die totale Lungenkapazität. (Klinke et al., 2005)

Abbildung 1 soll die Lungen- und Atemvolumina veranschaulichen.

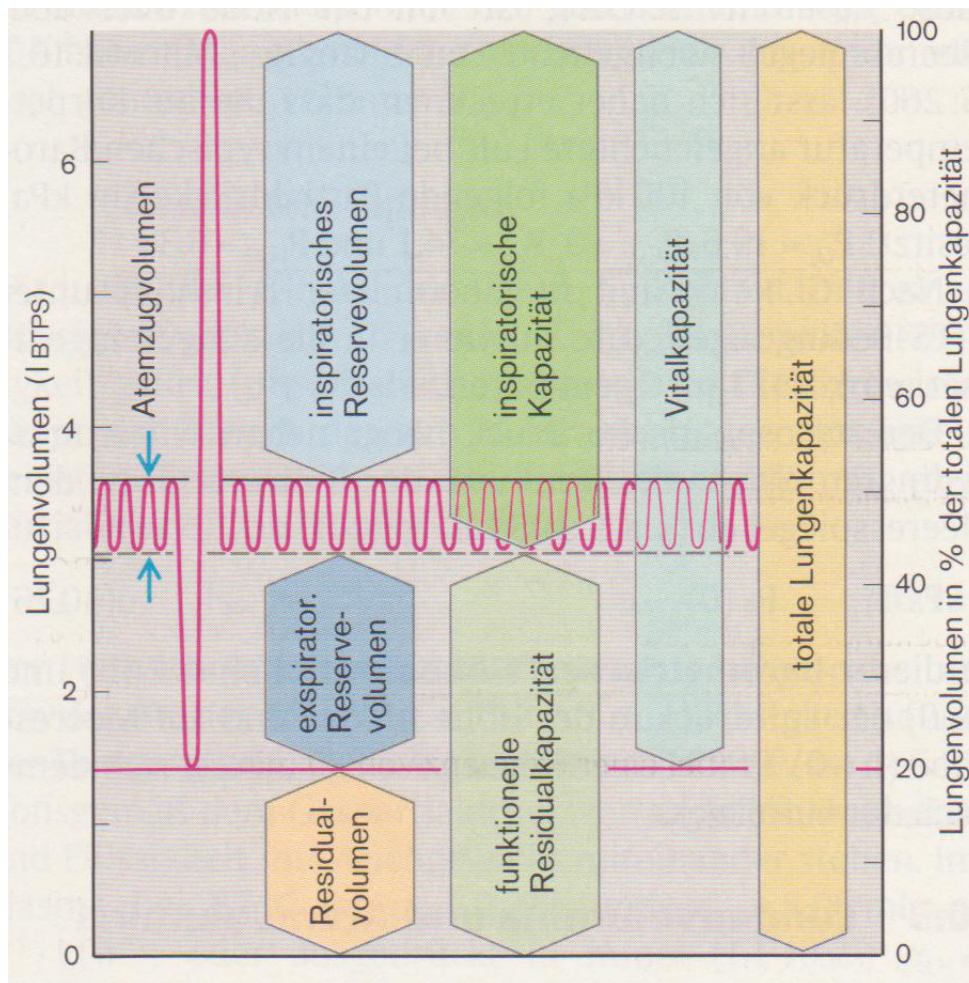


Abbildung 1: Darstellung der Lungen- und Atemvolumina (Klinke et al., 2005, S.262)

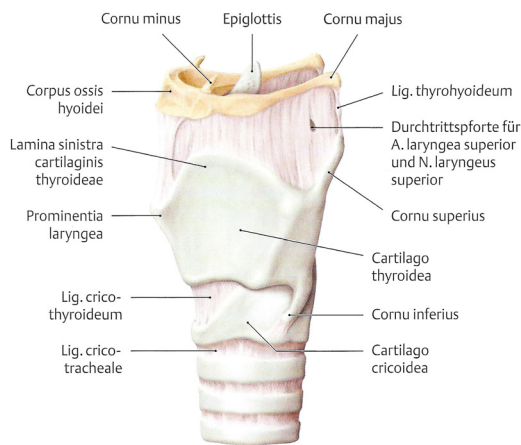
3.2 Die Anatomie des Larynx

3.2.1 Das Knorpelgerüst

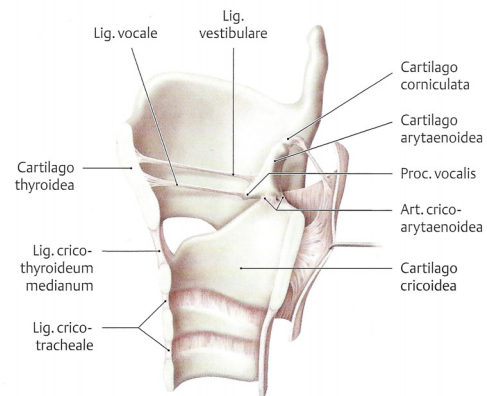
Das Gerüst des Kehlkopfes besteht aus Knorpeln, die untereinander durch Bänder verbunden sind: (Schünke et al., 2005)

- **Cartilago thyroidea:** Der Schildknorpel ist der größte der Kehlkopfknorpel und besteht aus 2 Platten, die nach vorne hin einen spitzen Winkel bilden. Der vordere obere Rand des Knorpels, die sogenannte *Prominentia laryngea*, ist beim Mann auch als Adamsapfel bekannt. Dorsal sind an den Knorpelplatten die *Cornua superius et inferius* zu finden. Am *Cornu superius* setzt das *Ligamentum (Lig.) thyrohyoideum* als Verbindung zum Zungenbein, dem *Os hyoideum*, an. Das *Cornu inferius* bildet gemeinsam mit der *Cartilago (C.) cricoidea* die *Articulatio cricothyroidea*.
- **Cartilago cricoidea:** Die *C. cricoidea*, auch Ringknorpel genannt, ist, wie ihr Name schon besagt, siegelringförmig aufgebaut. Dorsal befindet sich eine Knorpelplatte, an welcher sie Gelenksflächen für die *Articulatio (Art.) cricothyroidea* und für die *Art. cricoarytaenoidea* trägt. Das *Lig. cricotracheale* stellt die Verbindung des Schildknorpels zur Luftröhre dar.
- **Cartilagine arytenoideae:** Die Aryknorpel sind paarig angelegt. Sie werden auch Stellknorpel genannt, da sie die Position der Stimmbänder einstellen. Sie besitzen zwei Fortsätze: den *Processus vocalis* und den *Processus muscularis*. Die Stimmbänder, *Ligg. vocalia*, spannen sich zwischen der *C. thyroidea* und den *Procc. vocales* der *Cc. arytenoideae* auf. Am *Processus (Proc.) muscularis* setzen die inneren Kehlkopfmuskeln an, die im Anschluss besprochen werden. An der Spitze, dem *Apex*, befinden sich die beiden Spitzenknorpel, die *Cartilagine corniculatae*.
- **Cartilago epiglottica:** Die Epiglottis, oder auch Kehldeckel, steht durch das *Lig. thyroepiglotticum* mit der *C. thyroidea* in Verbindung und dient zum Verschluss des Larynx während des Schluckaktes.

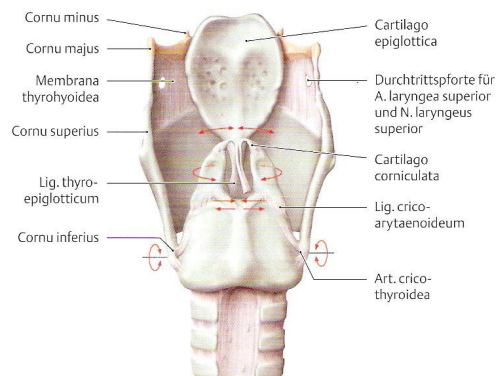
Die meisten dieser Knorpel bestehen aus hyalinem Gewebe, die Ausnahme stellen der Kehldeckel (die *Cartilago epiglottica*) und die *Cartilagine corniculatae* dar. Sie bestehen aus elastischem Knorpel. (Schünke et al., 2005)



(a) Kehlkopf als Ganzes



(b) sagittal geschnitten



(c) dorsale Ansicht

Abbildung 2: Darstellung des Kehlkopfknorpelgerüsts (Schünke et al., 2005, S. 24)

3.2.2 Die Muskulatur

Die Kehlkopfmuskeln können nach ihrer anatomischen Lage in äußere und innere eingeteilt werden. Des Weiteren kann auch eine Einteilung nach der Funktion in sogenannte Spann- und Stellmuskeln vorgenommen werden.

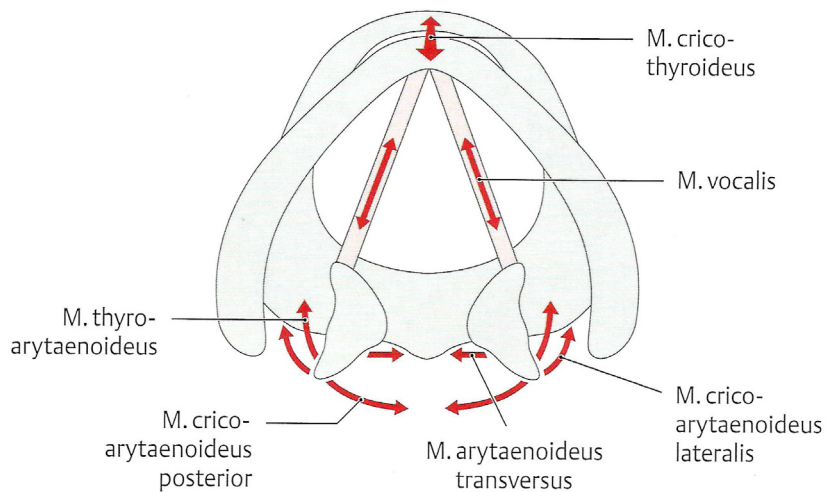
Der einzige äußere Kehlkopfmuskel ist der Musculus (M.) cricothyroideus, auch „M. Anticus“ genannt. Er bewirkt eine Verkippung des Schildknorpels gegen den Ringknorpel und somit die Spannung der Stimmbänder. Er ist der einzige Kehlkopfmuskel der vom Nervus (N.) laryngeus superior innerviert wird.

Die gesamte innere Kehlkopfmuskulatur wird durch den N. laryngeus inferior, einem Ast des N. laryngeus recurrens, innerviert. Sie besteht aus:

- M. vocalis
- M. cricoarytaenoideus posterior (= „M. Posticus“)
- M. cricoarytaenoideus lateralis
- M. thyroarytaenoideus
- M. arytaenoideus Pars transversa und Pars obliqua

Der M. vocalis und der M. cricothyroideus stellen die beiden Spannmuskeln dar. Alle übrigen verändern die Stellung der Stimmbänder und sind daher als Stellmuskeln zu klassifizieren. Der Posticus bewirkt als einziger eine Öffnung der Glottis. Der M. thyroarytaenoideus und der M. arytaenoideus sind gemeinsam mit dem M. vocalis für den vollständigen Glottisschluss zuständig. Der M. cricoarytaenoideus lateralis leitet durch Aneinanderführen der beiden Procc. vocales der Aryknorpel die Phonation ein. (Friedrich et al., 2008; Schünke et al., 2005)

In Abbildung 3 sollen die Funktion und die Zugrichtung der einzelnen Muskeln veranschaulicht werden.



Zugrichtungen und Funktionen der Kehlkopfmuskeln

Glottisöffnung (= Stimmlippenabduktion)	M. cricoarytaenoideus posterior (M. posticus)
Glottisöffnung und -verschluss (Stimmlippenab- und -adduktion)	M. cricoarytaenoideus lateralis (M. lateralis)
Glottisverschluss (= Stimmlippenadduktion)	M. arytaenoideus transversus (M. transversus) M. thyroarytaenoideus
Stimmlippenspannung	M. cricothyroideus (M. anticus) M. vocalis

Abbildung 3: Zugrichtungen der Kehlkopfmuskulatur (Schünke et al., 2005, S. 29)

3.2.3 Innenrelief und Kehlkopfetagen

Wie in Abbildung 4 gezeigt, wird der Kehlkopfenraum in 3 Etagen gegliedert: (Schünke et al., 2005)

- Supraglottis: Sie reicht vom Kehlkopfeingang bis zu den Plicae vestibulares, den Taschenfalten.
- Glottis: Die Glottis wird auch als transglottischer Raum oder Stimmritze bezeichnet. Sie reicht von den Plicae vestibulares bis zu den Plicae vocales, den Stimmfalten. Die Stimmfalten bestehen aus den Stimmbändern, den Ligg. vocalia, und den Stimmuskeln, den Mm. vocales. Zwischen den Plicae vocales befindet sich die Stimmritze, die Rima glottidis.
- Subglottis: Sie dehnt sich bis zum Eingang der Luftröhre unterhalb des Ringknorpels aus.

Der Larynx wird vor allem von respiratorischem Flimmerepithel ausgekleidet. Es handelt sich hierbei um ein mehrreihiges Epithel. Dieses trägt Kinozilien (= Flimmerhaare) und besitzt Becherzellen, die zur Befeuchtung der Luft dienen. Die unter dem Epithel liegende Lamina propria besteht aus reichlich elastischen Fasernetzen, die die Membrana fibroelastica laryngis bilden. Diese ist im subglottischen Raum besonders ausgeprägt und wird hier als Conus elasticus bezeichnet. Supraglottisch wird sie Membrana quadrangularis genannt. Die Plicae vocales bilden die Ausnahme der Schleimhautauskleidung. Sie tragen ein mehrschichtig unverhorntes Plattenepithel. (Bucher and Wartenberg, 1997; Rubin et al., 2003)

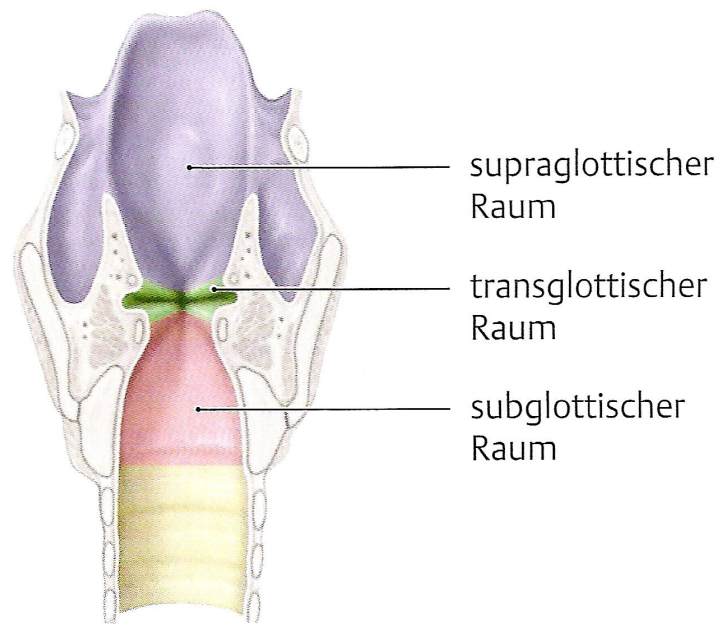


Abbildung 4: Darstellung der Kehlkopfetagen (Schünke et al., 2005, S. 26)

3.2.4 Die Stimmlippen

Wie oben erwähnt, besteht die Schleimhaut der Stimmlippen aus mehrschichtigem, unverhorntem Plattenepithel. Darunter liegt eine Bindegewebsschicht, die Lamina propria, die reich an elastischen Fasern ist und die sich ebenfalls in drei Schichten unterteilen lässt: Lamina propria superficialis, intermedia und profunda. Die Lamina propria superficialis bildet den Reinke-Raum. Die Lamina propria intermedia stellt die Verschiebeschicht dar, die für die Randkantenverschiebung im Rahmen der Phonation von Bedeutung ist. Unter dem eigentlichen Stimmband (Lig. vocale) liegt der M. vocalis, der von der C. thyroidea bis zu den Procc. vocales der Cc. arytenoideae reicht. (Hirano, 1975; Rubin et al., 2003)

Das von Hirano beschriebene Body-Cover-Modell stellt eine funktionelle Einteilung zur Erklärung der Stimmlippenbewegungen dar (Hirano, 1975):

- Cover: Epithel und Lamina propria superficialis
- Transition: Lamina propria intermedia
- Body: Lamina propria profunda und M. vocalis

Besonders wichtig für die Funktionalität der Stimmlippen ist die Verteilung der Zellen und der extrazellulären Matrix (ECM) in den einzelnen Bindegewebsschichten: In der

Lamina propria superficialis findet man vor allem kollagene, sowie elastische Fasern. Die Kollagenfasern sind überwiegend retikuläre Fasern vom Kollagentyp III. Sie dienen als Stützgerüst zur Stabilisierung und befinden sich daher vermehrt in den Arealen der Stimmbänder, die den stärksten Vibrationen unterliegen. Die elastischen Fasern dienen dazu, die Form beizubehalten. Sie sind verantwortlich für die Dehnbarkeit und die Elastizität. Die ECM der Lamina propria besteht hauptsächlich aus Glykoproteinen und Glykosaminoglykanen. Diese dienen der Erhaltung der Viskoelastizität der Stimmbänder. Das bekannteste Glykosaminoglykan ist die Hyaluronsäure. Sie ist eine osmotisch aktive Substanz, die Wasser anzieht. Das dient vor allem dem Schutz des Gewebes im Sinne eines Stoßdämpfers. (Horn et al., 2005; Rubin et al., 2003)

In den beiden unteren Schichten der Lamina propria sind die Faseranteile weniger gemischt. In der Lamina propria intermedia findet man bevorzugt elastische Fasern, in der Lamina propria profunda hingegen Kollagenfasern. (Rubin et al., 2003)

3.2.5 Ansatzrohr

Dieser Begriff bezeichnet alle luftgefüllten Hohlräume, die sich kranial der Stimmlippen befinden, und die der Resonanzbildung dienen. Das Ansatzrohr umfasst drei Teilbereiche: den Pharynx, die Mundhöhle und die Nase mit den Nasennebenhöhlen. (Friedrich et al., 2008)

Abbildung 5 zeigt die Mundhöhle und den Pharynx im Querschnitt.

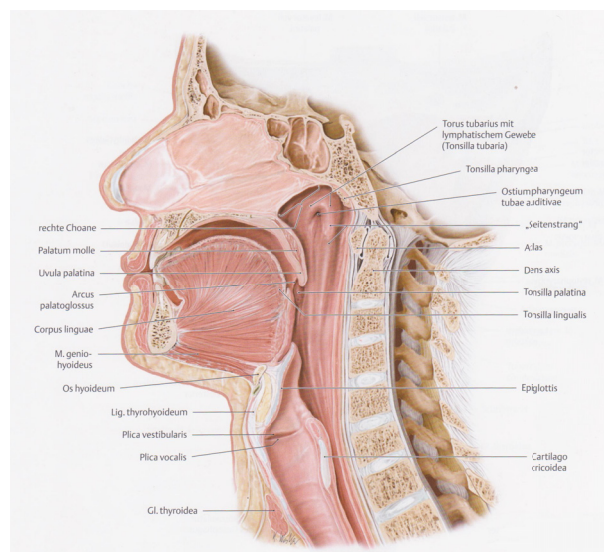


Abbildung 5: Sagittaler Querschnitt durch den Kopf und den Hals (Schünke et al., 2005, S. 36)

Der Pharynx: Die Gliederung des Pharynx erfolgt in drei Etagen: (Friedrich et al., 2008)

- Der Nasopharynx, auch Epipharynx genannt, reicht von den Choanen bis zum Gaumensegel. Über die Tuba auditiva, die Eustachische Röhre, erfolgt die Belüftung des Mittelohres. Kranial der Ostien der Tuba auditiva befinden sich die Rachenmandeln, die Tonsillae pharyngeae. Vor allem bei Kindern kann eine Vergrößerung derselben zur behinderten Nasenatmung, sowie zu einer Belüftungsstörung des Mittelohrs mit rezidivierenden Otitiden führen.
- Der Oropharynx (Mesopharynx): Dieser wird nach vorne durch den Zungengrund und nach oben durch den weichen Gaumen (Palatum molle) und das Gaumenzäpfchen (Uvula) begrenzt. Er umfasst die beiden Gaumenbögen und die Gaumenmandeln (Tonsillae palatinae).
- Der Laryngopharynx wird auch als Hypopharynx bezeichnet. Er schließt kaudal an den Oropharynx an und reicht bis in die Speiseröhre. Hier erfolgt eine Kreuzung von Speise- und Atemweg.

Die Mundhöhle: Das Cavum oris wird nach oben von hartem und weichem Gaumen, dem Palatum durum und dem Palatum molle, begrenzt. Dorsal grenzen der Zungengrund und der Isthmus faucium die Mundhöhle vom Oropharynx ab. Auch das Vestibulum oris, das sich zwischen den Lippen beziehungsweise den Wangen und den Zahnreihen befindet, wird zur Mundhöhle gezählt. Neben der Nahrungsaufnahme wird der Mundhöhle ein großer Stellenwert als Artikulationsorgan zugeschrieben. Vor allem die Zunge aber auch die Lippen und das Gaumensegel sind wichtig für die Artikulation. (Friedrich et al., 2008)

Die Nase und die Nasennebenhöhlen: Die Nase wird median durch das Nasenseptum in zwei Nasenhöhlen unterteilt. An der seitlichen Nasenwand befinden sich drei Nasenmuscheln, die Conchae nasales inferior, medius und superior, die durch Oberflächenvergrößerung der Schleimhaut der besseren Erwärmung und Befeuchtung der Atemluft dienen. Die Choanen grenzen die Nasenhöhle dorsal vom Epipharynx ab.

Zu den Nasennebenhöhlen zählen die Stirnhöhle, die Keilbeinhöhle, die Kieferhöhlen und die Siebbeinzellen. Ihre Funktion als Resonanzkörper ist jedoch nur gering. (Friedrich et al., 2008; Schünke et al., 2006)

Abbildung 6 zeigt das Bild der lateralen Nasenwand.

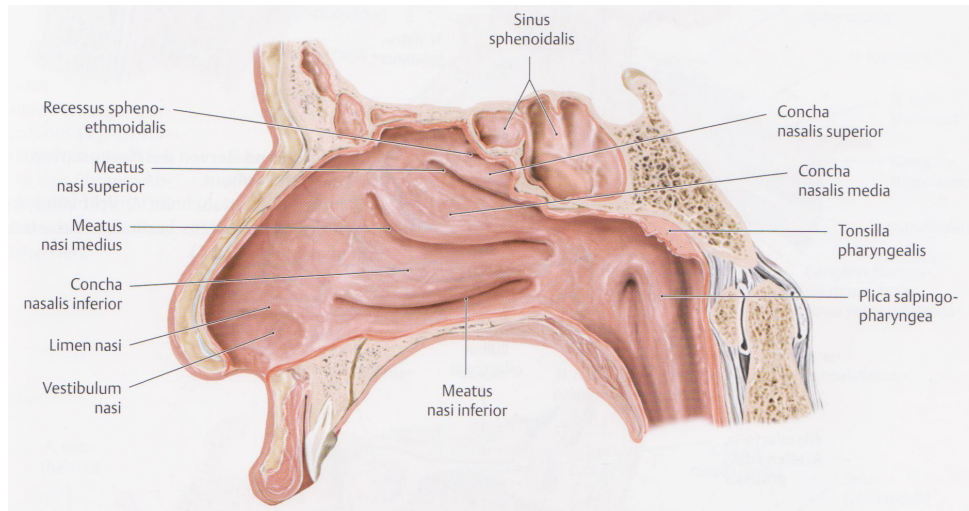


Abbildung 6: Ansicht auf rechte laterale Nasenwand (Schünke et al., 2006, S.115)

3.3 Die Stimme

3.3.1 Physikalische Grundlagen der Stimme

Bei der Phonation entstehen Schallwellen. Das sind Druckwellen, die durch kontinuierliche Verdichtung und Verdünnung des Luftstromes gebildet werden. Die Amplitude der Schwingungen gibt den Schalldruck und somit die Lautstärke (Intensität) an. Die Intensität ist abhängig vom expiratorischen Luftstrom. Sie wird in Dezibel (dB) gemessen. Der Lautstärkeumfang der Stimme wird als Stimmdynamik bezeichnet und ergibt sich aus der Rechnung: lautester Ton (dB) minus leisester Ton (dB). Der leisest mögliche Schalldruckpegel der menschlichen Stimme liegt bei circa 50 dB, der maximale bei circa 110 dB. (Abitbol et al., 1999; Friedrich et al., 2008)

Die Tonhöhe ist der Frequenz der Schwingungen in einer Sekunde gleichzusetzen. Diese wird in Hz angegeben. Die Frequenz wird unter anderem durch die Länge der Stimmbänder bestimmt. Das bedeutet: je kürzer die Stimmbänder, desto höher die Frequenz, desto höher der Ton. Die mittlere Sprechstimmlage (MSL) gibt den mittleren Wert der Frequenzschwankungen beim normalen Sprechen an. Diese Schwankungen umfassen ungefähr eine Oktave. Die Mittlere Sprechstimmlage von Männern ist circa 100 - 150 Hz. Bei Frauen liegt sie etwa zwischen 200 und 250 Hz (Friedrich and Dejonckere, 2005). Der Stimmumfang beschreibt das Frequenzspektrum vom tiefsten bis zum höchstmöglichen Ton. Laut Definition ist der Ton, oder auch Reinton, eine harmonische Schwingung einer einzigen Frequenz. Der Stimmklang setzt sich im Gegensatz dazu aus mehreren Teiltönen (einem Grundton und mehreren Obertönen) zusammen. Diese können durch die Stimmlippenschwingung selbst, sowie durch Resonanz

im Ansatzrohr entstehen. Von einem Klang zu unterscheiden ist das Geräusch, das aus nichtperiodischen Schwingungen besteht. Einzelne Teiltöne lassen sich hier nicht abgrenzen.

Wichtige Grundbegriffe sind auch die Eigenfrequenz und die Resonanz: Die Eigenfrequenz ist jene Frequenz, mit der ein schwingungsfähiger Körper nach einmaligem Anstoß schwingt. Werden jenem Körper Schwingungen von außen zugefügt und stimmt die Frequenz der Schwingungen mit der periodisch antreibenden Kraft überein, kommt es zur Resonanz.

Ein weiterer Parameter für die Leistung der Stimme ist die Tonhaldedauer. Sie ist abhängig vom Lungenvolumen und beschreibt die Zeitdauer, über die ein Ton nach tiefer Inspiration maximal gehalten werden kann. Normal sind Werte von ungefähr 20 Sekunden. (Friedrich et al., 2008)

3.3.2 Die Phonation

Abbildung 7 zeigt die Sicht auf den Larynx bei der Kehlkopfspiegelung sowie die Stimmbänder in Respirations- und Phonationsstellung. Bei der Atmung ist die Stimmritze geöffnet (Abduktion der Stimmlippen), wohingegen beim Sprechen die Glottis verschlossen wird (Adduktion der Stimmlippen). (Friedrich et al., 2008; Schünke et al., 2005)

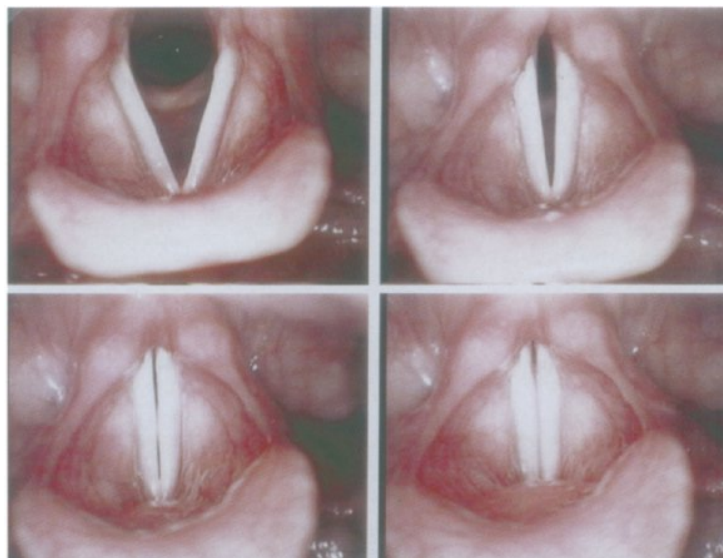


Abbildung 7: Stellung der Stimmbänder bei Atmung und Phonation (Abitbol et al., 1999, S. 428)

Die Phonation wird durch das Aneinanderführen der Aryknorpel eingeleitet. In der Phonationsstellung ist die Glottis geschlossen. Subglottisch wird ein Druckgradient auf-

gebaut. Überschreitet dieser einen bestimmten Schwellenwert, öffnet sich die Glottis und die Stimmlippen beginnen zu schwingen. Aufgrund des steigenden supraglottischen Druckes nimmt der Luftstrom zunehmend ab, bis sich die Glottis letzten Endes wieder schließt. Die Stimmlippen nehmen während der Öffnungsphase eine konvergente Form an. Hier unterstützt die vorbeiströmende Luft die Öffnung der Stimmritze. Während der Schlussphase findet man eine divergente Form der Stimmlippen. Dadurch entsteht ein negativer intraglottischer Druck, der durch Sogwirkung auf die Stimmlippen den vollständigen Glottisschluss ermöglicht. Physikalische Grundlage für dieses Phänomen sind der Bernoulli-Effekt und die myoelastischen Rückstellkräfte. Durch das periodisch abwechselnde Öffnen und Schließen wird der Luftstrom immer wieder verdichtet und verdünnt, woraus die Schallwellen entstehen. (Friedrich et al., 2008; Rubin et al., 2003)

Abbildung 8 und Abbildung 9 stellen die konvergente und divergente Form der Stimmlippen, sowie den Ablauf eines Phonationszyklus dar.

Die Dauer der Phonation ist abhängig von der Zeit, in der die Stimmlippen in Schwingung versetzt werden. Für die Lautbildung müssen sich die Stimmlippen innerhalb eines bestimmten Bereiches der Adduktion befinden (phonatory adductory range). Sind die Stimmbänder zu weit abduziert oder zu weit adduziert, können sie nicht adäquat schwingen. Auch der richtige translaryngeale Druck ist ausschlaggebend. Dieser definiert sich aus der Rechnung $\text{subglottischer Druck} - \text{supraglottischer Druck}$. Ist der supraglottische Druck zu hoch, oder der subglottische Druck zu gering, wird die Phonation beendet. Hieraus ergeben sich die vier Möglichkeiten des Phonationsstopps: übermäßige Adduktion der Stimmbänder, Abduktion derselben, Erhöhung des supraglottischen Druckes und Senkung des subglottischen Druckes. Ein gesunder Larynx sollte alle vier Maßnahmen beherrschen. (Rubin et al., 2003)

Durch Änderung der Länge und des Spannungszustandes der *Mm. vocales* können die Tonhöhe und die Lautstärke variiert werden. Zur Phonation tiefer Töne werden die Stimmlippen aktiv verkürzt, für hohe Töne gespannt. Ebenso kann eine Änderung des subglottischen Druckes sowohl Frequenz als auch Schalldruckpegel beeinflussen. So werden durch eine Erhöhung des Druckes die Stimmlippen vermehrt seitlich ausgelenkt. Das Resultat ist eine stärkere Spannung und somit auch eine höhere Tonfrequenz. Zusätzlich wird der Ton durch den höheren Druck lauter. Zu einer Frequenzabnahme führen neben geringerem Spannungszustand und einer Zunahme der Länge, auch eine Zunahme der Masse der Stimmlippen, wie zum Beispiel bei einem Ödem, da sich die Stimmlippen dadurch weniger leicht in Schwingung versetzen lassen. (Rubin et al., 2003)

Die Bewegung der Stimmlippen erfolgt bei der Phonation hauptsächlich in horizontaler, kaum in vertikaler Richtung. Eine weitere Bewegung, die während der Phonation geschieht, ist die Randkantenverschiebung, die durch die Lamina propria intermedia (die Verschiebeschicht) ermöglicht wird. Diese Verschiebung entsteht dadurch, dass die Schleimhaut früher als die restliche Stimmlippe auf die Sogwirkung reagiert.

Die Schwingungen der Stimmlippen beim Sprechen und Singen können mit freiem Auge nicht wahrgenommen werden. Für die Beurteilung benötigt man die Stroboskopie, die durch synchronisierte Lichtblitze die Bewegungen wie in Zeitlupe darstellen lässt. Mit Hochgeschwindigkeitsaufnahmen können die Stimmlippenschwingungen in echter Zeitlupe begutachtet werden. (Friedrich et al., 2008; Klinke et al., 2005)

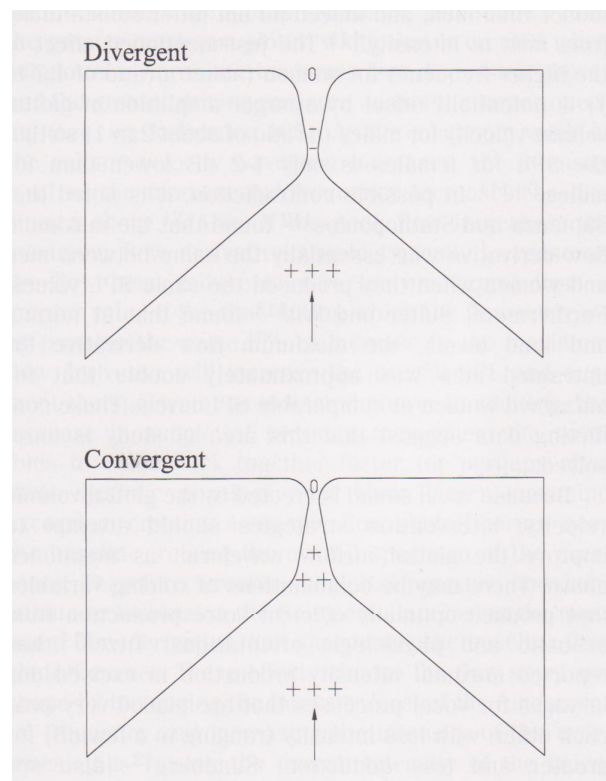


Abbildung 8: Divergente und konvergente Form der Stimmlippen während Glottisschluss und Öffnung (Rubin et al., 2003, S. 98)

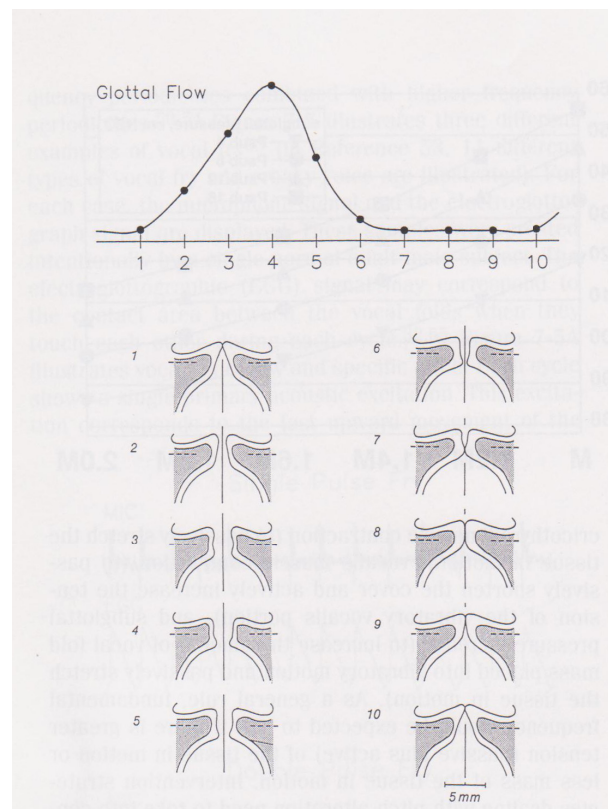


Abbildung 9: Darstellung des Luftstromes und der zugehörigen glottalen Bewegungen während eines Phonationszyklus (Rubin et al., 2003, S. 94)

3.3.3 Die Artikulation

Die bei der Phonation entstehenden Schallwellen nennt man primärer Kehlkopfklang. Für die Artikulation ist das Ansatzrohr, vor allem die Zunge von größter Bedeutung. Sie spielt eine große Rolle in der Vokal- und Konsonantenbildung. Das Ansatzrohr besitzt als schwingungsfähiger Körper mehrere verschiedene Resonanzfrequenzen. Ähnliche Frequenzen werden hier im Sinne der Resonanz verstärkt, wohingegen zwischen den Resonanzfrequenzen liegende Frequenzen unterdrückt werden (Friedrich et al., 2008). Kann ein primärer Kehlkopfklang das Ansatzrohr ohne zusätzliche Geräuschbildung passieren, werden Vokale oder Öffnungslaute gebildet. Durch die Bewegung von Zunge und Lippen können die Resonanzräume in Größe und Form variiert werden. Damit verändern sich auch die Resonanzfrequenzen. Frequenzen, die besonders stark verstärkt werden, nennt man Formanten. Formanten sind vokalspezifisch und bedeutsam für die Vokalerkennung (vor allem die ersten beiden Formanten). Der Abstand vom Kehlkopf bis zur Zungenenge bestimmt die Lage des ersten Formanten. Der zweite Formant wird umso tiefer, je größer der Abstand zwischen der Zungenenge und der Mundöffnung ist. Vokale können je nach Zungenhebung in hohe, mittlere und tiefe Vokale eingeteilt werden. Die Zungenwölbung entscheidet über die Bildung von Hinter- und Vordervokalen und die Lippen können gerundete und ungerundete Vokale artikulieren. Ein Diphtong entsteht, wenn durch ein Gleiten der Zunge zwei Vokale verschmolzen werden. (Friedrich et al., 2008)

Bei der Bildung von Konsonanten wird der Luftstrom im Ansatzrohr behindert. Durch Einengung, vollständigen Verschluss oder Umlenkung des Luftstromes entstehen Turbulenzen und somit Geräusche. Je nach Ort der Artikulation kann zwischen bilabialen, labiodentalen und dentalen Lauten unterschieden werden. Der Artikulationsort stellt eine Behinderung zwischen einem beweglichen Artikulator (Zunge, Lippen) und einer unbeweglichen Struktur (Zähne, Gaumen) dar (Friedrich et al., 2008). Konsonanten kann man auch in stimmhafte und stimmlose einteilen. Ist ein primärer Glottisklang vorhanden, bezeichnet man den Konsonanten als stimmhaft. Gibt es keine Klangbeimischung, entsteht ein stimmloser Konsonant. (Friedrich et al., 2008)

3.4 Der Einfluss der Hormone auf die Stimme

3.4.1 Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüsenhormone, freies Triiodthyronin (fT3) und freies Thyroxin (fT4), sind in erster Linie wichtig für den menschlichen Stoffwechsel. Zu ihren Aufgaben zählt es, den Grundumsatz des Körpers zu erhöhen. Des Weiteren fördern sie die Wärmeproduktion und die Gluconeogenese, sowie den Abbau von Glykogen und Fettgewebe (Lipolyse). Sie sind unabdingbar für Wachstum und Entwicklung. Vor allem für die Gehirnentwicklung sind sie essentiell. Eine angeborene Hypothyreose führt zu Intelligenzminderung, Schwerhörigkeit und in der Folge zu einer gestörten Sprachentwicklung. (Herold, 2009; Horn et al., 2005)

Das Vorhandensein von Schilddrüsenhormon-Rezeptoren im Larynx konnte klar nachgewiesen werden. Laut der Gruppe um Altman befinden sich TR α - und TR β -Rezeptoren vor allem in der Lamina propria der Stimmlippen, im Perichondrium, im Bindegewebe und in den Fibroblasten (Altman et al., 2003). Somit konnte der Einfluss der Schilddrüsenhormone auf die Stimme auch durch den immunhistochemischen Nachweis der Hormonrezeptoren begründet werden.

Besonders die Unterfunktion der Schilddrüse wirkt sich negativ auf die Stimme aus: Bei einer hypothyreoten Stoffwechsellage werden im Rahmen des Myxödems Mukopolysaccharide in das Gewebe und somit auch in den Kehlkopf eingelagert. Die Schleimhaut der Stimmlippen wird ödematös-teigig und aufgeschwollen und ist daher in ihrer Schwingfähigkeit beeinträchtigt. Daraus resultiert eine heisere, krächzende Stimme, die rasch ermüdet. Zusätzlich wird durch die Schwellung die Stimme tiefer und das Sprechen anstrengend. (Abitbol et al., 1999; Altman et al., 2003)

Lloyd konnte anhand von fünf Fallberichten Stimmveränderungen im Rahmen des Myxödems bei Hypothyreose aufzeigen. Neben der Beeinträchtigung der Stimmqualität in Form von Rauigkeit und Heiserkeit, berichtete er auch von tieferer Frequenz, einer kloßigen, vermehrt nasalen Sprache und Schwierigkeiten bei der Artikulation. Die Patientinnen und Patienten sprachen langsam und bedacht, aber dennoch undeutlich und stolperten über bestimmte Wörter. Nach der Substitution der Schilddrüsenhormone konnte er bei allen Patientinnen und Patienten eine Verbesserung der Stimmqualität und Artikulation feststellen. (Lloyd, 1959)

Mohammadzadeh et al. beschrieben bei Frauen und Männern mit primärer Hypothyreose subjektive Beeinträchtigungen der Stimme wie Trockenheitsgefühl in Larynx und Pharynx, Globusgefühl und Dyspnoe. Zusätzlich wiesen sie auch bei elektroakustischen Stimmparametern signifikante Unterschiede zu den Kontrollen nach. Differenzen

wurden in der mittleren Sprechstimmlage, beim Soft Phonation Index (SPI) und Voice Turbulence Index (VTI) beschrieben und es wurde eine positive Korrelation zwischen Thyroidea stimulierendem Hormon (TSH) und einer Veränderung der mittleren Sprechstimmlage gefunden. (Mohammadzadeh et al., 2011)

Nicht nur die Hypothyreose, sondern auch die Hyperthyreose kann eine Veränderung der Stimme hervorrufen. So beschrieben Tripp und seine Mitarbeiter eine Patientin mit Stimmverlust und Heiserkeit bei hyperthyreoter Stoffwechsellage. (Tripp et al., 1987)

3.4.2 Glukokortikoide

Die Glukokortikoide werden in der Nebennierenrinde synthetisiert. Sie wirken auf den Stoffwechsel, vor allem auf den Kohlenhydratstoffwechsel, indem sie Energie (Glucose) für Belastungssituationen bereitstellen. Des Weiteren bewirken sie eine Steigerung des Blutdrucks und haben Einfluss auf den Elektrolythaushalt. Über eine Retention von Natrium expandieren sie das Blutvolumen. Diese Funktion ist besonders wichtig beim Kreislaufschock. Unerlässlich ist auch ihre immunsuppressive und antientzündliche Wirkung. (Horn et al., 2005)

Neben dem bekannten Wirkspektrum postulierten Zhou et al. einen Einfluss der Glukokortikoide auf die ECM der Stimmlippen und wiesen Rezeptoren im Epithelgewebe und an den Kapillaren, vereinzelt auch in der Lamina propria nach. Auch die dort ansässigen Fibroblasten trugen einen Rezeptor. Die Wirkung der Glukokortikoide am Vokaltrakt wurde mit dem Wirkstoff Dexamethason getestet. Eine verminderte Kollagen-Sekretion konnte unter dem Einfluss der Substanz gezeigt werden. Ebenso wurden die Fibroblasten in ihrer Proliferation gehemmt. Daher eignen sich laut Zhou et al. Glukokortikoide zur intraläsionalen Therapie von Narben und Knötchen an den Stimmbändern. (Zhou et al., 2011)

Ein großes Einsatzgebiet der inhalativen Glukokortikoide stellt das Asthma bronchiale dar. Die Inhalation dieser Substanzgruppe birgt allerdings Risiken für den Vokaltrakt. Bekannte Nebenwirkungen sind Candidiasis, Halsentzündungen und Dysphonien. Trotz unklarer Pathogenese beschrieben Williams und sein Team Adduktionsdefizite der Stimmbänder und einen inkompletten Glottisschluss bei Asthmatikerinnen und Asthmatikern unter inhalativer Kortisontherapie. All diese Beschwerden sistierten nach Absetzen der Therapie (Williams et al., 1983). Die Gruppe um Gallivan erwähnte in ihrer Arbeit ähnliche Veränderungen unter inhalativen Glukokortikoiden (Gallivan et al., 2007). Der Schweregrad der Ausprägung sei abhängig von Präparat, Dosierung und Dauer der Einnahme. Auch sie beschrieben Heiserkeit und Dysphonien sowie anteriore und posteriore Schlussdefizite der Glottis in der Lupenlaryngoskopie. Des Weiteren

ren fanden sie Einschränkungen in der Motilität der Stimmbänder und supraglottische Hyperaktivität der Plicae vestibulares. Auch die Schleimhaut der Stimmbänder zeigte Veränderungen.

Ebenso untersuchten Bhalla et al. die Auswirkungen inhalativer Kortikoide auf den Larynx und beschrieben Veränderungen ähnlich einer Laryngitis mit eingeschränkter Schwingungsfähigkeit der Stimmbänder. Ihre Patientinnen und Patienten hatten heisere, raue Stimmen, eine verkürzte Tonhaltedauer und wiesen pathologische Werte für Jitter und Shimmer auf. (Bhalla et al., 2009)

3.4.3 Sexualhormone

Es ist bekannt, dass die menschliche Stimme dem hormonellen Einfluss unterliegt und zu den sekundären Geschlechtsmerkmalen zählt. Vor allem die Stimmveränderungen des Mannes während der Pubertät sind wohl bekannt. Wie wichtig die Androgene für die Entwicklung der männlichen Stimme sind, zeigt das Beispiel der Kastraten. Um den Stimmbruch zu verhindern, wurden die Jungen noch vor Eintritt in die Pubertät kastriert. Ihr Körper stand somit zu keinem Zeitpunkt unter dem Einfluss von Androgenen. Die jungen Sänger behielten ihre klare, kräftige und vor allem hohe Kinderstimme und konnten daher in den Kirchenchören, in denen Frauen aus gesellschaftlichen Gründen nicht singen durften, die weiblichen Stimmen ersetzen. (Abitbol et al., 1999)

Somit steht fest, dass der Kehlkopf ein hormonelles Erfolgsorgan darstellt. Dennoch ist sich die Literatur nicht einig, ob Rezeptoren der Sexualhormone auf den Stimmlippen nachgewiesen werden können, oder nicht. Newman et al. fanden Androgen-, Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren auf den Plicae vocales (Newman et al., 2000). Sie konnten im männlichen Larynx mehr Rezeptoren für Androgen und Progesteron nachweisen als im weiblichen. Die Expression der Östrogen-Rezeptoren beschrieben sie als altersabhängig. Bei älteren Frauen fanden sie mehr Rezeptoren als bei jüngeren. Die Arbeit von Newman et al. zielte mehr auf die Untersuchung der Anzahl der Rezeptoren ab, als auf deren Verteilung. Diese erforschten Ferguson und seine Mitarbeiter (Ferguson et al., 1987): Sie beschrieben den immunhistochemischen Nachweis von Östrogen- und Progesteronrezeptoren im M. vocalis und in der Lamina propria. Das Epithel und die seromukösen Drüsen seien frei von Hormonrezeptoren. Schneider et al. und Nacci et al. konnten diese Resultate nicht nachvollziehen. Sie vermuteten falsch positive Ergebnisse von Ferguson und seinem Team da sie in ihren Studien immunhistochemische Reaktionen nur im Cytoplasma beschreiben konnten (Schneider et al., 2007; Nacci et al., 2011). Die Rezeptoren müssten jedoch in den Nuclei der Zellen aufzufinden sein. Nacci et al. versuchten die dennoch unbestreitbare Wirkung der Sexual-

hormone auf den Larynx mittels eines möglichen Umweges über Neurotransmitter und Wachstumsfaktoren zu erklären.

Obwohl sich der Nachweis von Hormonrezeptoren im Vokaltrakt schwierig gestaltet, ist der Einfluss der Hormone auf denselben unbestritten: In der Pubertät verändern sich sowohl die Stimme des Mannes, als auch die der Frau. Die mittlere Sprechstimmlage der Frauen senkt sich circa um eine kleine Terz in Bezug auf die Kinderstimme. Männerstimmen hingegen werden circa um 1 Oktave tiefer (Abitbol et al., 1999). Grund dafür ist der Einfluss der Sexualhormone. Bei nur geringen Androgenspiegeln während der Pubertät entwickelt sich eine weibliche Stimme, ist jedoch Androgen in größeren Konzentrationen vorhanden, bildet sich zu jeder Lebenszeit eine männliche Stimme aus. Der Stimmbruch kann 1 bis 5 Jahre andauern. Während dieser Phase nimmt die Größe des Vokaltraktes zu (Amir and Biron-Shental, 2004). Beim Mann bildet sich der sogenannte Adamsapfel aus. Die Stimmlippen nehmen dabei an Länge zu und werden breiter, Muskulatur und Mucosa werden verdickt.

Der Kehlkopf der Frau unterliegt ebenfalls pubertären Veränderungen. Auch hier nimmt die Masse des M. vocalis zu, allerdings bleiben die Stimmlippen weich und schmal (Abitbol et al., 1999). Supra- und subglottische Drüsen in der Schleimhaut werden empfindlich für Östrogen und Progesteron. Östrogen hat einen proliferativen Effekt auf die Mucosa. Es reduziert die Desquamation und fördert die glanduläre Sekretion.

Abitbol et al. zeigten in ihrer Studie den Einfluss der Sexualhormone auf die weibliche Stimme bei Berufssprecherinnen und Sängerinnen (Abitbol et al., 1999): Anhand des prämenstruellen Stimm-Syndroms wird der Einfluss von Progesteron veranschaulicht. Die Veränderungen finden ungefähr zum Zeitpunkt der Ovulation, vor Einsetzen der menstruellen Blutung statt. Progesteron hat einen antiproliferativen Effekt auf die Schleimhaut. Es beschleunigt die Desquamation, erhöht die Viskosität und den Säuregehalt des Drüsensekretes und bewirkt damit eine Trockenheit der Larynxschleimhaut. Zusätzlich wird der Tonus des M. vocalis reduziert, es kommt zur Dilatation und zur Varizenbildung der kleinen Venolen und in der Folge zur Ödembildung vor allem im hinteren Drittel der Stimmbänder. Resultat ist ein weniger weiches Epithel, die Reduktion der Schwingungsamplitude und das Entstehen von asymmetrischen Schwingungsmustern während der Phonation. Klinisch fallen eine rasche Erschöpfung der Stimme, der Verlust von hohen Tönen, verminderte Intensität und der Verlust von Harmonien, somit eine heisere Stimme, auf.

Die Stimme in der Menopause steht wegen des sinkenden Östrogen- und Progesteronspiegels vor allem unter dem Einfluss von Androgenen. Auch hier kommt es zur Trockenheit des Kehlkopfes durch verminderte Hydratation der Schleimhaut. Die Anzahl

der Drüsen wird reduziert und ihr Sekret dicker. Der M. vocalis wird atroph, die Mucosa verliert ihren schimmernden Glanz. Ergebnis ist auch in diesem Fall eine rasche Ermüdbarkeit der Stimme, verminderte Intensität, Verlust der hohen Töne und eine in der Amplitude reduzierte und asymmetrische Stimmlippenschwingung. Die Klangfarbe der Stimme wirkt matt und auch hier gehen Harmonien verloren. (Abitbol et al., 1999)

Baker beschrieb ähnliche Veränderungen der weiblichen Stimme unter dem Einfluss von Androgenen (Baker, 1999). Sie stellte an Frauen, die Testosteronpräparate einnahmen, Heiserkeit, Senkung der Grundfrequenz, Verlust der Kontrolle über die Stimme und eine Beeinträchtigung der Singstimme fest. Diese Veränderungen besserten sich zwar nach Absetzen der virilisierenden Präparate, manche Affektionen waren jedoch persistent. Damrose zeigte den Einfluss von Androgenen auf die weibliche Stimme anhand Patientinnen, die sich einer transsexuellen Umwandlung unterzogen (Damrose, 2009). Die Androgentherapie bewirkte nach drei bis vier Monaten eine deutliche Veränderung der MSL. Die Stimme wurde nahezu um 110 Hz tiefer. Vor der Behandlung war die MSL 228 Hz, nach der Behandlung 116 Hz.

Amir und Biron-Shental gingen auf Stimmveränderungen, hervorgerufen durch Antibabypillen, ein (Amir and Biron-Shental, 2004): Vor allem die älteren Generationen dieser Präparate sollen durch androgene Derivate eine Virilisierung der weiblichen Stimme hervorrufen. Bei neueren Präparaten werden diese Veränderungen in weniger starkem Ausmaß erwartet. In ihrer Studie konnten Amir und Kishon-Rabin sogar das Gegenteil nachweisen: Frauen, die orale Antikontrazeptiva einnahmen, hatten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe eine bessere Stimmqualität (Amir and Kishon-Rabin, 2004). Sie hatten geringere Störparameter in Frequenz und Amplitude und geringere Noise to Harmonics Ratio (NHR)-Werte. Als Ursache für diese bessere Stimmqualität und -stabilität werden die durch die Pilleneinnahme verringerten Hormonschwankungen während des Zyklus diskutiert. (Abitbol et al., 1999; Amir and Biron-Shental, 2004; Amir and Kishon-Rabin, 2004)

Gugatschka und seine Mitarbeiter beschrieben den Einfluss der Sexualhormone bei älteren Männern (60 ± 10 Jahre) (Gugatschka et al., 2010). Männer mit erniedrigten Testosteronspiegeln zeigten keine Unterschiede zum Kontroll-Kollektiv hinsichtlich der Stimmparameter. Interessanterweise war bei erniedrigten Östrogenspiegeln hingegen die mittlere Sprechstimmlage signifikant erhöht. Differenzen zu den Kontrollen fanden sich auch in den übrigen elektroakustischen Stimmparametern wie tiefste und höchste Frequenz, Stimmumfang, Jitter und Shimmer. Im Gegensatz zu Frauen, die im Alter tiefere Stimmen entwickeln, werden die mittleren Stimmlagen älterer Männer höher (vgl. Abbildung 10).

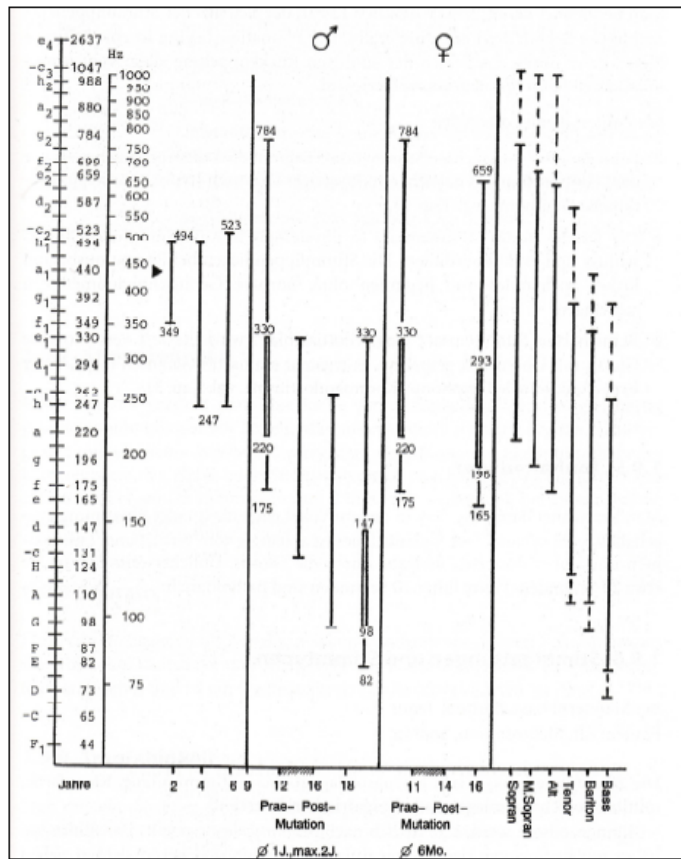


Abbildung 10: Stimmumfänge und mittlere Sprechstimmlagen in verschiedenen Lebensaltern (Friedrich et al., 2008, S. 57)

Akcam und sein Team untersuchten die Auswirkungen einer Androgentherapie auf die Stimme bei Männern mit hypogonadotropem Hypogonadismus (Akcam et al., 2004). Vor Beginn der Therapie lag die MSL der betroffenen Männer (229 ± 41 Hz) zwischen dem Normalwert gesunder Männer (150 ± 22 Hz) und gesunder Frauen (256 ± 29 Hz). Nach der Androgensubstitution berichteten Akcam et al. von einer raschen Normalisierung der MSL der Patienten (vgl. Abbildung 11).

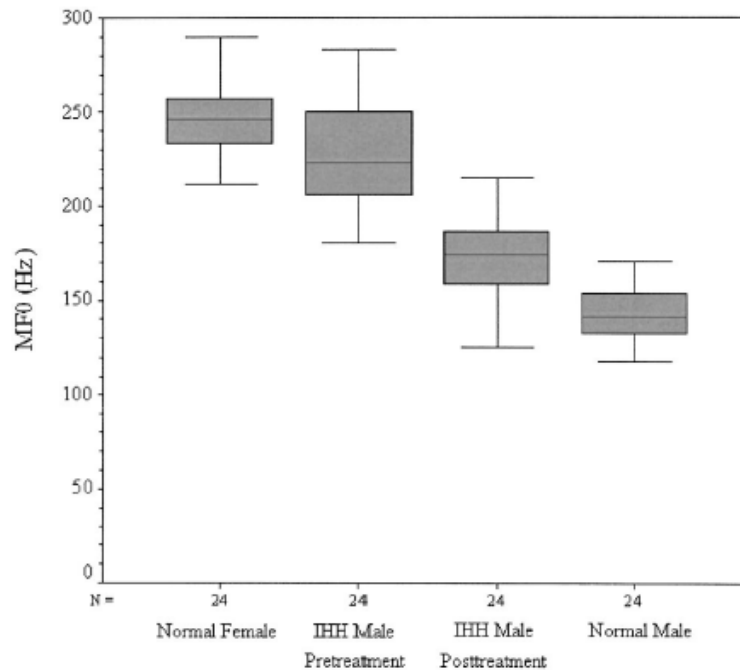


Abbildung 11: Veranschaulichung der mittleren Sprechstimmlagen bei Männern mit hypogonadotropem Hypogonadismus vor und nach Androgentherapie (Akcam et al., 2004)

3.5 Die Anatomie und Histologie der Ovarien

Im folgenden Kapitel soll kurz auf die Anatomie, Histologie und Physiologie der Ovarien eingegangen werden:

Bei der geschlechtsreifen Frau ist das ovale Ovar mit einer Größe von ca. 2.5 bis 3 cm intraperitoneal in der Fossa iliaca im kleinen Becken gelegen. Es wird von der Arteria (A.) ovarica aus der Aorta und dem Ramus (R.) ovaricus aus der A. uterina versorgt. Seine Oberfläche zeigt sich uneben, buckelig mit narbigen Einziehungen. Dieser Umstand ergibt sich aus der Reifung der Follikel und der Rückbildung der Corpora lutea. Histologisch können 3 Schichten unterschieden werden:

- Bindegewebskapsel
- Rindenzone
- Markzone

Die bindegewebige Organkapsel des Ovars wird auch Tunica albuginea genannt. Die Rindenzone, Zona parenchymatosa, enthält die Eizellen in den verschiedensten Reifungsstadien. Das Mark, Zona vasculosa, dient mit zahlreichen, in lockeres Bindegewebe eingelagerten Blut- und Lymphgefäßen, Nervenfasern und glatter Muskulatur der Versorgung des Ovars. (Bucher and Wartenberg, 1997; Schünke et al., 2005; Stauber and Weyerstahl, 2005)

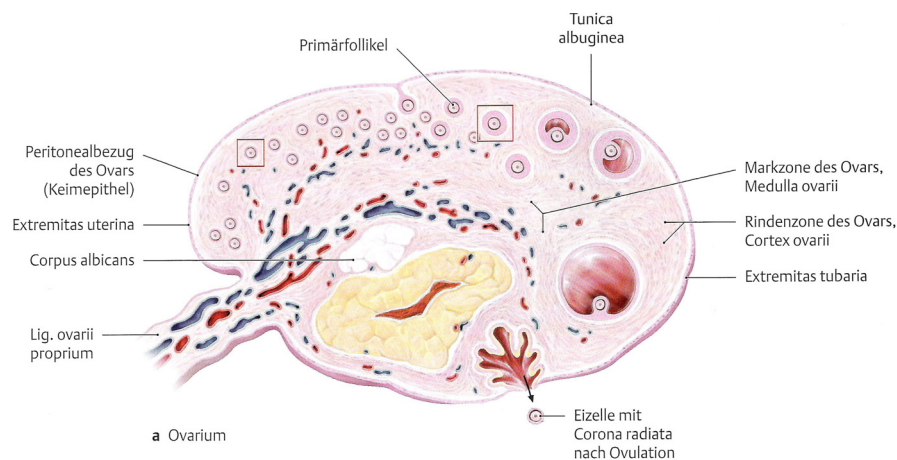


Abbildung 12: Querschnitt durch das Ovar (Schünke et al., 2005, S. 253)

3.6 Die Physiologie des weiblichen Hormonhaushaltes

In diesem Abschnitt soll zum besseren Verständnis des im Anschluss beschriebenen Syndroms polycystischer Ovarien ein grober Überblick über die gynäkologische Endokrinologie geschaffen werden.

3.6.1 Der Hormonregelkreis

Die oberste Etage der Hormonsteuerung stellt der Hypothalamus dar. Dieser regelt mit der pulsatilen Ausschüttung von Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) die Freisetzung der beiden Gonadotropine, luteinisierendes Hormon (LH) und Follikel stimulierendes Hormon (FSH), aus der Hypophyse. LH und FSH sind für die Steuerung der Androgen- und Östrogensynthese verantwortlich. Rezeptoren für LH befinden sich am Ovar hauptsächlich auf den Theka-Zellen, in welchen Androgene, vor allem Androstendion, produziert werden. FSH-Rezeptoren sind auf den Granulosa-Zellen zu finden, die mittels einer Aromatase das Androstendion in Östrogene, vorwiegend Östradiol umwandeln. Auch Inhibin wird von den Granulosa-Zellen gebildet.

Das Zusammenspiel von Hypothalamus, Hypophyse und Ovar wird durch negative Feedbackmechanismen gewährleistet. So hemmen LH und FSH die Freisetzung von GnRH aus dem Hypothalamus. Östrogen, Androgen und das im Gelbkörper produzierte Progesteron stoppen die weitere Ausschüttung von LH, FSH und GnRH aus Hypophyse und Hypothalamus. Inhibin ist für die selektive Hemmung der FSH-Sekretion verantwortlich. (Silbernagl and Lang, 2005; Stauber and Weyerstahl, 2005)

Abbildung 13 veranschaulicht den Regelkreis.

3.6.2 Die Wirkung von Östrogen und Progesteron

Die Östrogene bedingen die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale der Frau, die uterine Proliferationsphase des Menstruationszyklus, die präovulatorische Öffnung der Cervix und die Abnahme der Viskosität des Cervixsekretes und bereiten somit den weiblichen Körper auf die Einnistung einer befruchteten Eizelle vor.

Progesteron hingegen fördert die sekretorische Umwandlung des Endometriums im Rahmen des Zyklus, den postovulatorischen Verschluss des Muttermundes und die Zunahme der Viskosität des Cervixschleimes und dient der Erhaltung einer Schwangerschaft. (Stauber and Weyerstahl, 2005)

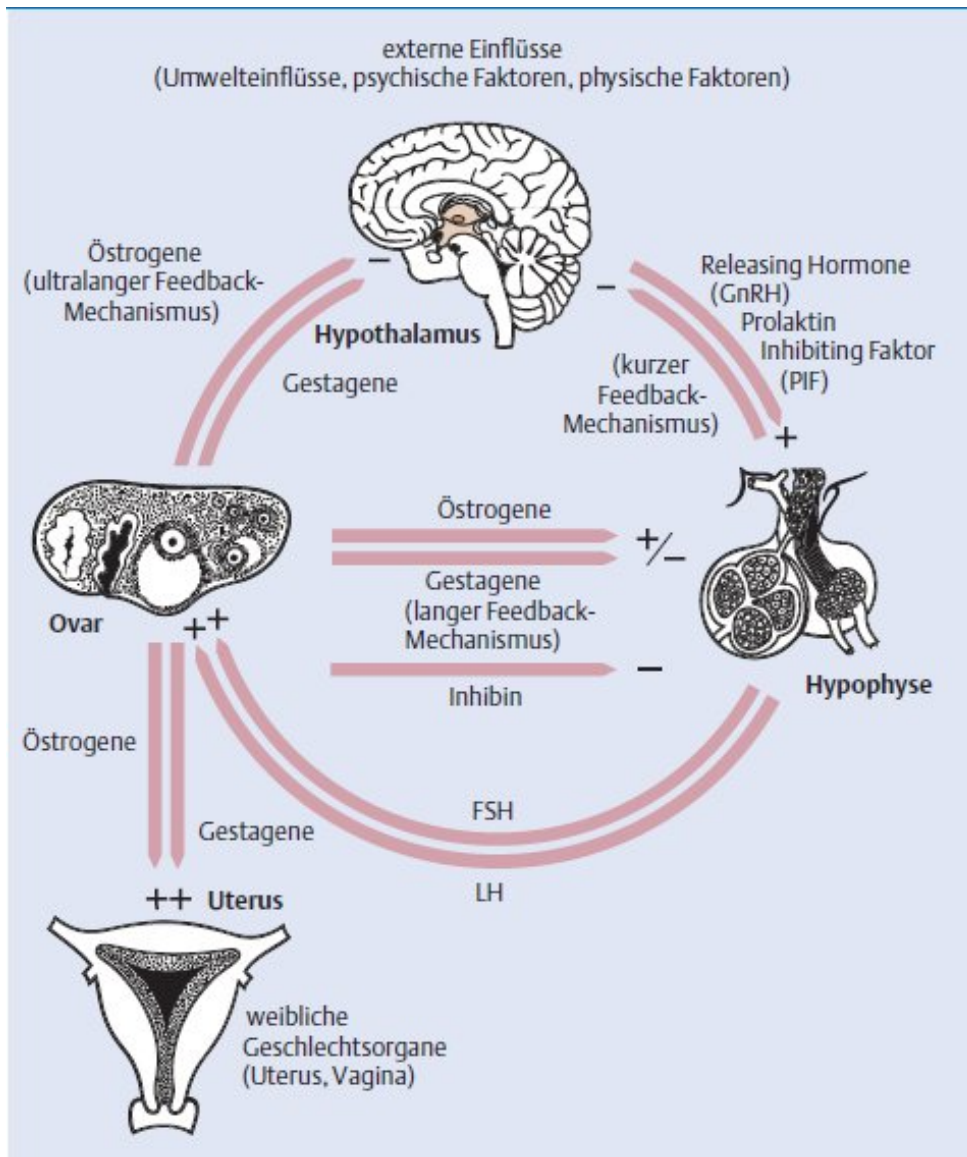


Abbildung 13: Hormonkreislauf: Stark vereinfachtes Schema des weiblichen Hormonregelkreises. Der Hypothalamus stimuliert über das GnRH die Hypophyse zur Freisetzung der Gonadotropine FSH und LH. Diese regen wiederum das Ovar zur Produktion von Östrogenen, Gestagenen und, hier nicht angeführt, Androgenen an. Über einen negativen Feedbackmechanismus hemmen die einzelnen Hormone alle übergeordneten Stationen. (Stauber and Weyerstahl, 2005, Seite 78)

3.6.3 Der ovarielle Zyklus = Follikulogenese

Die Follikulogenese wird durch den Einfluss von FSH gesteuert. Aus den schon bei der Geburt in den Ovarien angelegten Primordialfollikeln entwickeln sich bei der geschlechtsreifen Frau Primärfollikel, die aus einschichtigem, hochprismatischem Follikelkelepitel bestehen. Das Follikelkelepitel ist für die Produktion von Östrogen und Progesteron verantwortlich. Je differenzierter die Follikel, desto mehr Hormone werden sezerniert. Im Rahmen der eben erwähnten Follikeldifferenzierung werden aus diesen Primärfollikeln zunächst Sekundärfollikel mit mehrschichtigem Epithel, danach Tertiärfollikel gebildet. Im Tertiärfollikel, auch Bläschen- oder Graafscher Follikel genannt, findet man eine reife Eizelle umgeben vom Cumulus oophorus. Pro Zyklus wachsen mehrere Tertiärfollikel, aber nur ein dominanter und sprungreifer heran. Nach der Ovulation, die durch einen massiven Anstieg der LH-Sekretion (LH-Peak) ausgelöst wird, bilden die Reste des gesprungenen Follikels das Corpus luteum. Der Gelbkörper bildet hauptsächlich Progesteron. Vernarbt dieser durch Einwachsen von Bindegewebe zu einem Corpus albicans, fällt der Progesteronspiegel wieder ab und löst somit die Menstruationsblutung aus. Die übrigen ungeplatzen Follikel bilden sich im Rahmen der Follikelatresie zurück. (Bucher and Wartenberg, 1997; Silbernagl and Lang, 2005)

3.6.4 Der Menstruationszyklus = endometrialer Zyklus

Der menstruelle Zyklus kann in 3 Phasen unterteilt werden:

1. Menstruationsphase
2. Proliferationsphase
3. Sekretionsphase

Die Menstruationsphase lässt sich ebenfalls in 2 Phasen unterteilen: In der Desquamationsphase wird das Stratum functionale des Endometriums aufgrund des sinkenden Progesteronspiegels abgestoßen (= Hormonabbruchsblutung). Der Hormonabfall bewirkt eine Vasokonstriktion der Spiralarterien, die die Funktionalis versorgen. Es kommt daher zur Ischämie und zum Abgang der oberen Endometriumschicht. In der Regenerationsphase wird die Wundfläche ausgehend vom Stratum basale reepithelialisiert.

Danach folgt der Aufbau der Schleimhaut, der durch den Einfluss der von den Follikeln gebildeten Östrogene getriggert wird (= Proliferationsphase). Nach der Ovulation, die ungefähr um den 14. Tag stattfindet, beginnt die Sekretionsphase und damit die durch Progesteron aus dem Corpus luteum bedingte Umwandlung der Schleimhaut zu sekretorischem Epithel. (Stauber and Weyerstahl, 2005)

Abbildung 14 veranschaulicht die Veränderungen, die im Rahmen des Menstruationszyklus stattfinden.

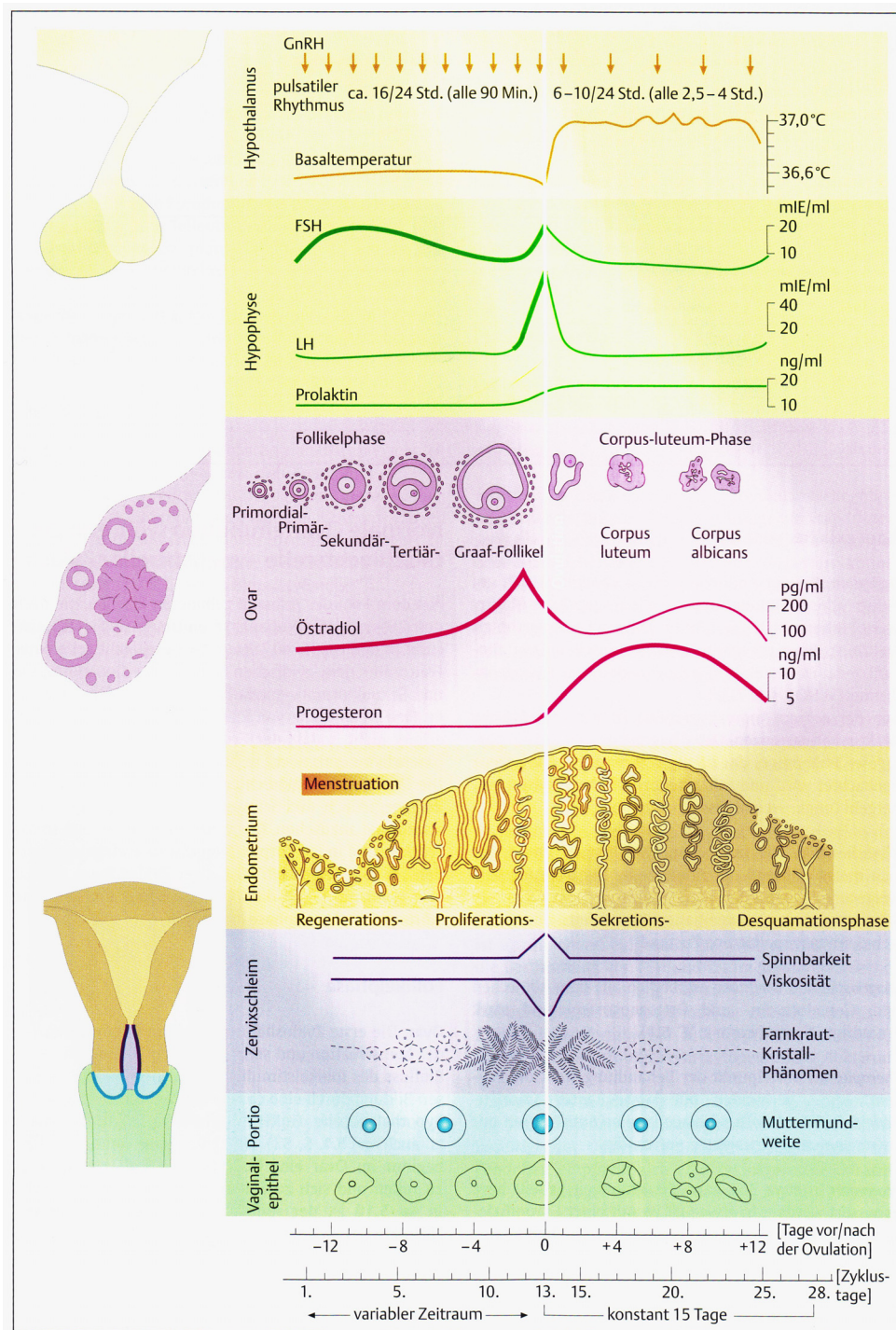


Abbildung 14: Zyklische Veränderungen während des Menstruationszyklus (Breckwoldt et al., 2008, S. 62)

3.7 Das PCOS

3.7.1 Definition

Das Polycystic ovary syndrome (PCOS), auch Stein-Leventhal-Syndrom genannt, wurde 1935 erstmals von Stein und Leventhal anhand von „vermännlichten“ Frauen mit Amenorrhoe, Sterilität und vergrößerten, zystischen Ovarien beschrieben. Es stellt mit einer Prävalenz von 5-10% eine der häufigsten endokrinologischen Erkrankungen von Frauen im gebärfähigen Alter dar (Ehrmann, 2005; Richardson, 2003; Wehr et al., 2011). Laut Böcker, Denk und Heitz stellen die Zysten eine Sonderform der Follikelzysten dar, der häufigsten Art von Ovarialzysten, die nicht nur mit einer Vergrößerung der Ovarien sondern auch mit einer Fibrose der Ovarialrinde einhergehen (Böcker et al., 2004). Bleibt der Eisprung aus, kommt es zur Follikelpersistenz und somit zur Entstehung von mit Follikelzellen ausgekleideten und mit seröser Flüssigkeit gefüllten Zysten (siehe Abbildung 15).

Die Diagnose wird nach Ausschluss von Hypothyreose, Hyperprolactinämie, Cushing-Syndrom, Androgen produzierenden Tumoren und Akromegalie bei Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden Kriterien (Rotterdam-Kriterien) gestellt: Oligo- oder Anovulation und dadurch bedingte Oligo- bis Amenorrhoe, Hyperandrogenämie und polycystische Ovarien im Ultraschall. Die Hyperandrogenämie macht sich durch unregelmäßige Zyklen, Akne und Virilisierung in Form von Hirsutismus, aber auch Haarausfall im Sinne von Alopecia areata bemerkbar. Die verstärkte Behaarung betrifft vor allem Gesicht, Nacken, Abdomen und Oberschenkel.

Seit den 1980er Jahren ist die Verbindung des Stein-Leventhal-Syndroms mit einem gestörten Glucose-Stoffwechsel bekannt. So zeigt sich bei circa 40% der PCOS-Patientinnen eine verminderte Glucosetoleranz, 10% der betroffenen Frauen weisen schon mit dem 40. Lebensjahr Typ 2 Diabetes mellitus auf. Der Hyperinsulinismus geht oft mit Acanthosis Nigricans, einer Dunkelfärbung der intertriginösen Hautareale einher. Ferner leiden viele Betroffene zusätzlich an Adipositas. (Ehrmann, 2005; Richardson, 2003)

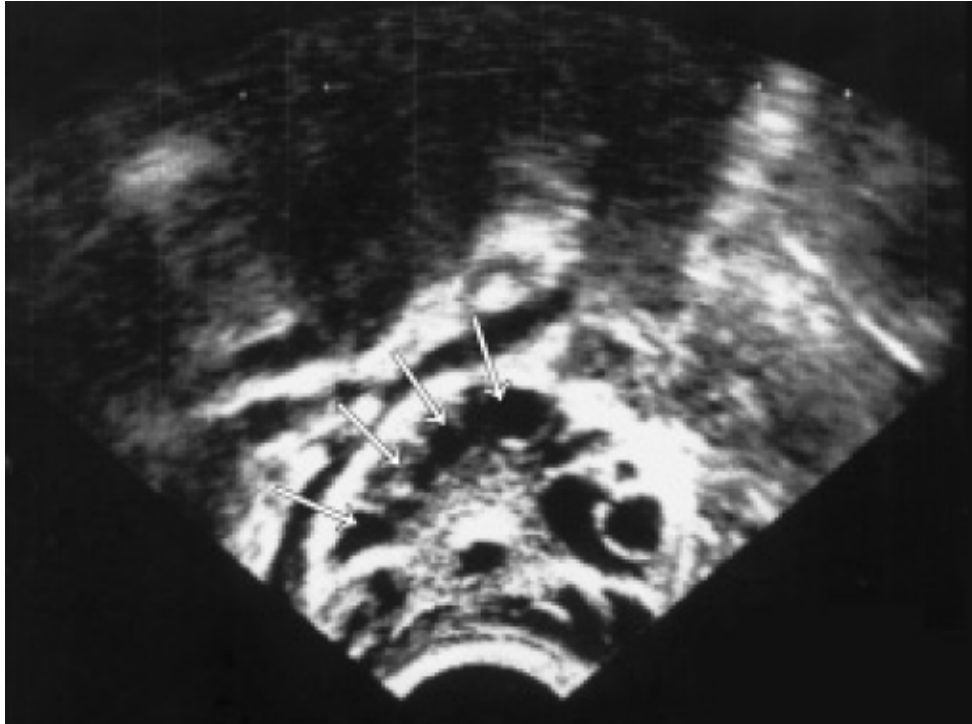


Abbildung 15: Sonographische Darstellung eines polycystischen Ovars (Stauber and Weyerstahl, 2005, S. 118 Abb. B-1.27)

3.7.2 Pathogenese

Wie in 3.6 beschrieben, wird die Funktion der Ovarien durch zwei Hormone bestimmt: das luteinisierende Hormon (LH) und das Follikel stimulierende Hormon (FSH). Beide werden durch das Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) aus dem Hypothalamus kontrolliert. LH stimuliert die Thekazellen der Ovarien und reguliert somit die Androgensynthese, bei der Androstendion durch die 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase zu Testosteron reduziert wird. FSH hingegen ist für die Umwandlung der Androgenvorstufen zu Östrogen durch eine Aromatase in den Granulosazellen der Ovarien verantwortlich (siehe Abbildung 16). Die genaue Ursache für die Störung des hypothalamisch-hypophysär-ovariellen Hormonregelkreises ist nicht bekannt, doch ist bei Frauen mit PCOS der LH-FSH-Quotient zugunsten des LH verschoben. Die daraus resultierende Hyperandrogenämie und vermehrte Testosteronproduktion führt zu einer verstärkten Aromatisierung zu Östrogen in den Granulosazellen und im Fettgewebe. Der dadurch entstehende Hyperöstrogenismus bewirkt wiederum eine Verstärkung der LH-Ausschüttung und somit die weitere Synthese ovarieller Androgene.

Insulin spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Hyperandrogenämie. Zum einen bewirkt es gleich wie LH eine Steigerung der Androgensynthese, zum

anderen hemmt es die Bildung von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) in der Leber und erhöht so das im Blut frei zirkulierende Testosteron. (Böcker et al., 2004; Ehrmann, 2005; Silbernagl and Lang, 2005)

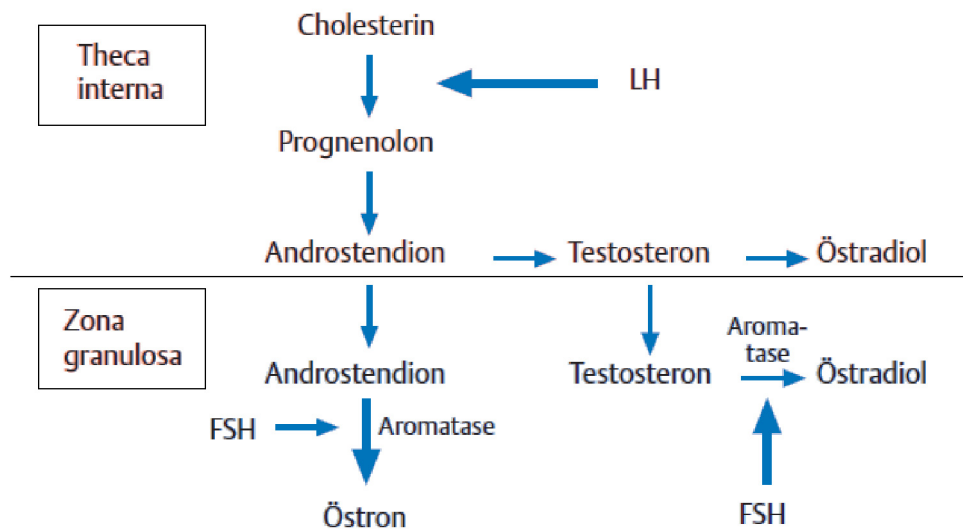


Abbildung 16: Hormonsynthese: Als Steroidhormone haben alle Sexualhormone das Cholesterin als Grundstufe. Aus diesem wird Androstendion gebildet, das unter dem Einfluss von LH zu Testosteron weiterverarbeitet wird. Die Östrogenbildung sowohl aus Androstendion als auch aus Testosteron wird von FSH gefördert. (Stauber and Weyerstahl, 2005, Seite 86 Abb. B-1.6)

3.7.3 Zusatzerkrankungen

Neben den gynäkologischen Problemen des PCOS (Zyklusunregelmäßigkeiten, Infertilität durch Anovulation, Gestationsdiabetes und erhöhtes Abortrisiko) stellt die Erkrankung auch ein großes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms dar. Sowohl beim Syndrom der polycystischen Ovarien als auch beim metabolischen Syndrom steht die Insulinresistenz im Mittelpunkt. Weitere Erscheinungen dieser endokrinologischen Störung sind Fettleibigkeit, Glucoseintoleranz und Dyslipidämien. Wie in 3.7.1 beschrieben, ist die frühzeitige Entwicklung eines Diabetes Mellitus Typ 2 ein ernst zu nehmendes Gesundheitsrisiko und darf deshalb nicht außer Acht gelassen werden. (Ehrmann, 2005; Wehr et al., 2011)

Systolischer und diastolischer Bluthochdruck, erhöhte Triglyceridspiegel, erhöhtes Low Density Lipoprotein (LDL)- und erniedrigtes High Density Lipoprotein (HDL)-Cholesterin sind als kardiovaskuläre Risikofaktoren zu nennen. Des Weiteren zählen auch Übergewicht und Insulinresistenz zu den Hauptfaktoren für Arteriosklerose. Somit ist

das Risiko, einen Myocardinfarkt zu erleiden, erhöht. (Carmina and Lobo, 1999; Ehrmann, 2005)

Wehr et al. (Wehr et al., 2011) beschrieben, dass Frauen mit PCOS vermehrt Fett im Abdominalbereich ablagern. Sie konnten zeigen, dass das Lipid Accumulation Product (LAP) bei Patientinnen mit polycystischem Ovarialsyndrom im Vergleich zu einem Kontroll-Kollektiv erhöht ist. Das LAP ergibt sich aus dem Taillenumfang in cm und den Triglyceriden in mmol/l. Das beweist, dass erhöhte Triglycerid-Spiegel, großer Taillenumfang und somit erhöhte LAP-Werte mit hohem kardiovaskulärem Risiko und Diabetes Mellitus Typ 2 in Verbindung gebracht werden können.

Durch die chronische unkontrollierte Stimulation zur Proliferation des Endometriums durch Östrogene und die chronische Anovulation aufgrund der niedrigen FSH-Sekretion, ist das Risiko ein Endometriumkarzinom zu entwickeln, erhöht. Ebenso verhält sich das Risiko für Ovarialkarzinome und es scheint auch einen Zusammenhang zwischen dem Stein-Leventhal-Syndrom und Mammakarzinomen zu geben. (Ehrmann, 2005)

Auch psychische Beeinträchtigungen treten im Rahmen des PCOS auf. Vor allem Frauen mit Hirsutismus leiden vermehrt unter psychischem Stress und Depressionen. Je jünger die Frauen sind und je stärker der Haarwuchs ausgeprägt ist, desto größer ist auch der Leidensdruck. (Carmina and Lobo, 1999; Ehrmann, 2005; Wehr et al., 2011)

3.7.4 Therapie

Da das Beschwerdespektrum bei Patientinnen mit PCOS stark variieren kann und verschiedene Mechanismen zur Entstehung unterschiedlicher Symptomatik führen, gibt es mehrere Ansätze für die Therapie dieses Syndroms. Diese werden hier, eingeteilt nach dem Angriffspunkt ihrer Wirkung, aufgelistet und besprochen.

Lifestyle: Aufgrund des großen Risikoprofiles sollte jeder Patientin eine Anpassung ihres Lebensstiles mit Gewichtsreduktion, Bewegung, Verbesserung der Cholesterin-, Triglycerid- und Blutzuckerwerte geraten werden. Dadurch lassen sich positive Effekte auf die Zyklusregelmäßigkeit und die Ovulationsrate sowie eine Risikoreduktion während der Schwangerschaft nachweisen. (Badawy and Elnashar, 2011; Homburg and Lambalk, 2004)

Hormonhaushalt: Da 70-80% der Patientinnen an den Folgen des Hyperandrogenismus leiden, ist eine Behandlung desselben in den meisten Fällen unerlässlich. Dies

wird oft mit der Einnahme von oralen Kontrazeptiva (meist eine Kombination von Cyproteronacetat und Ethinylestradiol) erreicht. Cyproteronacetat ist ein Progestin und wirkt als kompetitiver Antagonist am Androgenrezeptor. Es verhindert die Bindung von Testosteron und dem wirksameren 5α -Dihydrotestosteron am Rezeptor. Über einen negativen Feedbackmechanismus wird die ovarielle Androgensynthese gehemmt. Zusätzlich wird durch die verstärkte Produktion von sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) vermehrt freies Testosteron gebunden. Einige Präparate reduzieren auch die Androgenproduktion in der Nebennierenrinde. Durch die Senkung des Androgenspiegels wird eine deutliche Reduktion von Hirsutismus, Akne, Seborrhoe und auch Alopezie erreicht. Des Weiteren beeinflussen orale Kontrazeptiva auch die Zyklusregelmäßigkeit positiv. Dadurch wird das Karzinomrisiko durch die Verhinderung einer unkontrollierten Endometriumproliferation gesenkt. (Badawy and Elnashar, 2011; Ehrmann, 2005; Homburg and Lambalk, 2004)

Glukosestoffwechsel: Das Biguanid Metformin senkt die hepatische Glukoseproduktion und die intestinale Glukoseresorption, erhöht die Insulinsensitivität der peripheren Gewebe und verringert die Insulinkonzentration im Blut. Weiters reduziert es die Prävalenz des metabolischen Syndroms und das kardiovaskuläre Risiko. Zusätzlich zeigt es auch Wirkung auf das Ovar selbst: Es senkt die ovarielle Glukoneogenese und Androgensynthese und steigert in Folge die Ovulationsrate. Eine alternative Therapieoption der Glukoseintoleranz stellen die Glitazone dar, die ebenfalls die Insulinempfindlichkeit erhöhen. (Badawy and Elnashar, 2011; Cheang et al., 2009; Ehrmann, 2005; Homburg and Lambalk, 2004; Richardson, 2003)

Sonstige Therapiemöglichkeiten: Badawy und Elnashar beschrieben Glukokortikoide zur Senkung der adrenalen Androgensynthese (Badawy and Elnashar, 2011). Aufgrund der diabetogenen Eigenschaften derselben sollte eine Verabreichung an PCOS-Patientinnen allerdings kritisch betrachtet werden. Ferner können durch GnRH-Analoga die LH- und FSH-Sekretion und in Folge die Androgensynthese supprimiert werden.

Bei unerfülltem Kinderwunsch gilt es, Ovulationen zu fördern. Mit Clomifen, einem Östrogenrezeptor-Antagonist, werden die FSH-Freisetzung erhöht und die Follikelreifung gefördert. Aromataseinhibitoren steigern die GnRH- und FSH-Sekretion durch eine Hemmung der Östrogenproduktion. Die Gonadatropine LH und FSH können aber auch direkt verabreicht werden. Als eine der letzten Möglichkeiten, den Kinderwunsch zu erfüllen, bleibt die in vitro Fertilisation. (Badawy and Elnashar, 2011)

Allgemein lässt sich feststellen, dass die Therapie des Syndroms der polycystischen

Ovarien keine leichte ist und speziell an jede Patientin und ihre Bedürfnisse angepasst werden muss. Ziel jeder Therapie ist es, das doch beträchtliche Risikoprofil zu senken und die Lebensqualität aufrecht zu erhalten. (Badawy and Elnashar, 2011; Cheang et al., 2009; Ehrmann, 2005; Homburg and Lambalk, 2004; Richardson, 2003)

3.8 Stimmveränderungen beim Syndrom polycystischer Ovarien

Die Stimmveränderungen bei Frauen mit PCOS können als Folge des gestörten Hormonhaushalts interpretiert werden. Die Patientinnen weisen neben einem erhöhten Androgen- auch einen erhöhten Östrogenspiegel auf, das Progesteron hingegen ist vermindert. Es fehlen oft die hormonellen Schwankungen, die während des normalen Zyklus auftreten. Wie in 3.4.3 beschrieben, haben Östrogene einen proliferativen und prosekretorischen Effekt auf die Larynxschleimhaut. Die relative Hyperöstrogenämie im Rahmen des PCOS führt daher durch ödematöse Schwellung des Epithels und vermehrter Sekretion zu Dysphonie bis Aphonie und häufigem Räuspern.

Stimmveränderungen bei Frauen mit PCOS wurden bisher jedoch kaum untersucht. Hannoun et al. beschrieben in ihrer Studie Stimmaffektionen, die mit dem PCOS einhergehen (Hannoun et al., 2010): Subjektiv konnten häufigeres Räuspern, das Gefühl einen Kloß im Hals zu haben und Schwierigkeiten, in Gruppen gehört zu werden, statistisch signifikant nachgewiesen werden (siehe Tabelle 1). Hier muss allerdings angemerkt werden, dass es sich bei den subjektiven Angaben um undeutlich formulierte, nicht standardisierbare Parameter handelt. Zur Erhebung der subjektiven Beeinträchtigung der Stimme bietet sich der international anerkannte und standardisierte Voice Handicap Index (VHI) nach Jacobson an (Jacobson et al., 1997). Eine weitere Limitation der Studie von Hannoun et al. stellt der nicht durchgehend erhobene Testosteronspiegel dar. Bei einem nicht vollständig vorliegenden Hormonstatus der Probandinnen kann der Einfluss desselben auf die Stimme nur beschränkt beurteilt werden.

Eine Veränderung der Grundfrequenz aufgrund des erhöhten Östrogen- und Androgenspiegels konnten Hannoun et al. nicht mit statistischer Signifikanz nachweisen (vergleiche Tabelle 2). Zwar zeigte sich ein Trend zu tieferen Stimmen, dieser verfehlte jedoch die Signifikanzgrenze.

Tabelle 1: Subjektive Symptome von Patientinnen mit PCOS und Kontrollen (Hannoun et al., 2010, Tabelle 3)

Vocal Symptoms in Patients With PCOS and Controls			
Symptoms	Patients (%)	Control (%)	P Value
Throat clearing	76.5	4.8	0.0001*
Deepening of voice	35.3	9.5	0.05*
Lump in throat	41.2	9.5	0.02*
Difficulty being heard	17.6	0	0.045*
Loss of voice	47.6	23.5	0.126

* Statistically significant, ie, less than 0.05.

Tabelle 2: Elektroakustische Stimmparameter von Patientinnen mit PCOS und Kontrollen (Hannoun et al., 2010, Tabelle 4)

Acoustic Analysis of Patients With PCOS and Controls					
Acoustic Analysis	Patients (n = 17)		Control (n = 21)		P Value
	Mean	SD	Mean	SD	
F ₀ (Hertz)	208.7	17.8	216.1	20	0.237
RAP	1	0.44	0.72	0.279	0.035*
Shimmer	3.45	1.37	3.26	1.26	0.673
NHR	0.171	0.249	0.115	0.021	0.369
VTI	0.039	0.014	0.032	0.012	0.124
MPT (s)	11.24	3.83	15.83	3.84	0.001*

Abbreviations: SD, standard deviation; F₀, fundamental frequency; NHR, noise-to-harmonic ratio; VTI, voice turbulence index; MPT, maximum phonation time.

* Statistically significant, ie, less than 0.05.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Die vorliegende klinische Fall-Kontroll-Studie umfasste 46 Teilnehmerinnen. 24 Frauen entsprachen anhand der Rotterdam-Kriterien der Fall-Gruppe, 22 Frauen der Kontroll-Gruppe. Aufgrund des Alters (>50 Jahre) wurden acht Probandinnen aus der Kontroll-Gruppe ausgeschlossen.

Die Patientinnen mit PCOS wurden in der Tagesklinik der Abteilung für Endokrinologie an der Medizinischen Universitätsklinik Graz angeworben. An der HNO-Universitätsklinik Graz erfolgten die weiteren Untersuchungen. Diese umfassten eine Videostroboskopie des Kehlkopfes und einen Stimmstatus. Des Weiteren füllten die Frauen vor Ort einen VHI-Fragebogen zur Evaluation der subjektiven Bewertung der Stimme aus.

22 stimmgesunde Frauen bildeten das Kontroll-Kollektiv. Diese dienten bereits bei der derzeit laufenden NOTHYS-Studie der Abteilung für Endokrinologie der Medizinischen Universitätsklinik Graz als Kontrollen. Aufgrund der dadurch bekannten Hormonwerte der Frauen konnte das Vorliegen eines PCOS oder anderer hormoneller Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Die Frauen der Kontroll-Gruppe durchliefen dieselben oben genannten Untersuchungen. Keines der angewandten Verfahren wies einen invasiven Charakter auf, sodass keine Risiken für die Probandinnen entstanden.

Im Juni 2011 wurde mit der Untersuchung der Patientinnen begonnen. Zu diesem Zeitpunkt lag bereits eine Genehmigung der Studie von Seiten der Ethikkommission vor. Die Datenerhebung wurde im Juni 2012 abgeschlossen.

4.2 Hypothese

Die der Studie zugrunde liegende Hypothese war, dass Frauen mit PCOS im Rahmen der Hyperandrogenämie subjektive und objektive Veränderungen der Stimme aufweisen. Diese sollten objektiv mittels Stimmstatus und Stimmfeldmessung und subjektiv über einen Voice-Handicap-Fragebogen erhoben werden.

4.3 Voraussetzungen und Ausschlusskriterien

Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie waren:

- Vorliegen eines PCOS: Diagnose anhand der Rotterdam-Kriterien

- Schriftliche Einverständniserklärung der Probandinnen
- Fehlender nasopharyngealer Infekt
- Fehlender Nikotinabusus

Ausschlusskriterien stellten folgende Gegebenheiten dar:

- Stattgehabte Operationen am Kehlkopf
- Stattgehabte oder laufende Stimmtherapie
- Bekannte chronische Kehlkopferkrankung oder Stimmstörung
- Einnahme von Metformin, oralen Kontrazeptiva oder anderen Hormonpräparaten

4.4 Datenerhebung

4.4.1 Laboruntersuchungen

Die Diagnose PCOS wurde anhand der Rotterdam-Kriterien gestellt. Um Erkrankungen mit ähnlicher klinischer Symptomatik (z. B. Hypothyreose, Hyperprolactinämie, Mb. Cushing, Androgen produzierende Tumore, Akromegalie, etc.) ausschließen zu können, wurden in der Tagesklinik der Abteilung für Endokrinologie folgende Blutuntersuchungen durchgeführt:

- Schilddrüsenparameter: Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH), freies Triiodthyronin (fT3), freies Thyroxin (fT4), Thyreoperoxidase (TPO)-Antikörper
- Parathormon (PTH) und Vitamin D
- Sexualhormone Binding Globuline (SHBG) zur Bestimmung des Free Androgen Index
- Testosteron gesamt und frei
- Androstendion
- Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS)
- Follikel stimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH), LHRH-Test: basal und nach 30 und 60 Minuten
- 17 β -Östradiol

- Progesteron und 17OH-Progesteron
- Prolaktin
- Anti Müller Hormon (AMH)
- Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und Cortisol
- Human Growth Hormone (HGH)
- Insulin-like Growth Factor (IGF)-1, C-Peptid, Insulin, sowie Glucose basal und oraler Glucosetoleranztest (oGTT) 30, 60 und 120 Minuten nach 75 g Glucose
- Des Weiteren wurden bei jeder Patientin ein normales Aufnahmelabor mit Blutbild, Nieren, Leber- und Herzblock, zusätzlich der Fettstoffwechsel und der Eisenstatus erhoben.

Im Rahmen unserer Studie wurden folgende Laborparameter berücksichtigt:

- Testosteron gesamt
- freies Testosteron
- Androstendion
- DHEAS
- 17 β -Östradiol

Die Referenzwerte werden in Tabelle 3 und Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 3: Referenzwerte der männlichen Sexualhormone

Hormon	Männer	Frauen (prämenopausal)
Testosteron gesamt	2.41 - 8.30 ng/ml	0.14 - 0.77 ng/ml
Testosteron frei	6.69 - 54.69 pg/ml	0.29 - 3.18 pg/ml
Androstendion	0.60 - 2.70 ng/ml	0.75 - 3.20 ng/ml
DHEAS	0.39 - 4.63 μ g/ml	0.46 - 2.75 μ g/ml

Tabelle 4: Referenzwerte für Östradiol bei Frauen

Zyklusphase	pg/ml
Follikelphase	bis 160.0
Follikelphase 2.-3. Tag	bis 84.0
Periovulation (± 3 Tage)	34.0 - 400.0
Lutealphase	27.0 - 246.0
mit oraler Kontrazeption	bis 102.0

4.4.2 Videostroboskopie

Die Videostroboskopie diente zur Beurteilung der Funktionalität der Stimmbänder, des Glottisschlusses und zum Ausschluss organischer Ursachen einer Dysphonie. Mittels synchronisierter Lichtblitze kann die Schwingung der Stimmlippen scheinbar wie in Zeitlupe dargestellt werden. Dazu müssen Blitz- und Schwingungsfrequenz etwas verzögert werden. Bei Übereinstimmung der Frequenzen entsteht ein Standbild. (Friedrich et al., 2008) Für diese Arbeit wurden das Programm rpSzene (Version 6.1; Rehder Software Ltd., Germany) und das Stroboskop KS-4200/S (Labor Dr. Timcke, Germany) mit der Kamera: Storz, SCB image 1, 222000 20 (Germany) verwendet.

Das Lupenlaryngoskop wurde über den Mund eingeführt. Die Probandinnen wurden aufgefordert, in normaler Sprechstimmlage „hi“ zu phonieren, wobei die Schwingungen der Stimmbänder aufgezeichnet wurden. Es wurde sowohl ein Video der Phonation gespeichert, als auch ein Standbild der Glottis, um den makroskopischen Ausschluss von Veränderungen an den Stimmlippen zu dokumentieren.

4.4.3 Stimmfeldmessung, Stimmstatus

Die Stimmanalyse umfasste folgende Werte:

- mittlere Sprechstimmlage (MSL) in Hertz (Hz)
- Stimmdynamik (leisester/lautester Schalldruckpegel in dB)
- Stimmumfang (tiefste/höchste Frequenz in Hz)
- Jitter in %
- Shimmer in %
- Noise to Harmonics Ratio (NHR)
- Soft Phonation Index (SPI)

Die Stimmfeldmessung wurde über ein Doppelmikrofon-Headset von Voice Profiler 4 (Alphatron Medical Systems, Rotterdam Holland) aufgezeichnet. Die Mikrofonabstände betragen 5 cm und 30 cm. Zuerst wurden die Parameter der Sprechstimme erhoben. Die Probandinnen setzten ein Headset mit Mikrofon auf und wurden gebeten, den für deutschsprachige Länder standardisierten Text „Der Nordwind und die Sonne“ in normaler Lautstärke vorzulesen. Dabei wurden sowohl Frequenz als auch Lautstärke der Stimme aufgezeichnet. Bei diesem ersten Schritt wurde die mittlere Sprechstimmlage in Hz ermittelt.

Danach wurde die Stimmdynamik erhoben: Es wurde derselbe Text noch einmal vorgelesen, wobei der erste Teil so leise wie möglich (aber nicht geflüstert), der zweite Teil so laut wie möglich gesprochen wurde. In diesem Schritt wurde die Stimmdynamik, also der Lautstärkenumfang der Stimme gemessen. Sie berechnet sich aus der Differenz von lautestem und leisestem Ton in dB.

Im Anschluss erfolgte die Beurteilung der Singstimme: Dazu wurden die Studienteilnehmerinnen gebeten, die Tonleiter, von mittlerer Tonlage beginnend, zuerst hinauf (bis zum höchstmöglichen Ton), danach hinunter (bis zum tiefsten möglichen Ton) zu singen, zuerst in normaler Lautstärke, danach so leise bzw. so laut wie möglich. Hieraus ergab sich der Stimmumfang (höchste Frequenz (Hz) minus tiefste Frequenz (Hz)).

Zur Beurteilung des Stimmklanges phonierten die Probandinnen über die Dauer von 5 Sekunden den Vokal „a“ in mittlerer Stimmlage, der mit dem Programm Multi-Dimensional Voice Program (MDVP) (KAYLAB Signal Analyses Workstation, Model 3700 – 32 bit, Version 2.2, Kay Elemetrics Corp., Lincoln Park, NJ) aufgezeichnet wurde. Hier betrug der Mikrofonabstand 10 cm. Bei der Stimmklanganalyse wurden Rauigkeit (R), Heiserkeit (H) und Behauchtheit (B) nach dem RHB-Schema beurteilt. Der Begriff „Heiserkeit“ beschreibt die Beimengung von Geräuschen zu den Stimmklängen. Die Behauchtheit wird durch turbulente Luftströmungen bei unvollständigem Glottisschluss verursacht, die Rauigkeit durch Irregularitäten der Stimmlippenschwingungen (aperiodische Schwingungen). (Friedrich et al., 2008)

Mithilfe von MDVP wurden aus dem phonierten Ton Jitter, Shimmer, NHR und SPI ermittelt: Jitter und Shimmer sind Maße für die Periodizität bzw. Aperiodizität der Stimmlippenschwingungen und somit für die Heiserkeit. Bei zunehmender Aperiodizität steigt der Geräuschanteil im Klangspektrum. Mittels Jitter werden die Frequenz-, mittels Shimmer die Amplitudenschwankungen beschrieben (Normwert für Jitter < 1,04 %, für Shimmer < 3,81 %). (Friedrich et al., 2008)

Der Noise to Harmonics Ratio (NHR) gibt die Relation zwischen Klang- und Rauschanteilen an. Als pathologisch werden Werte unter 0.19 angesehen (Friedrich et al.,

2008). Der Soft Phonation Index (SPI) ist ein Indikator für die Adduktion bzw. den Schluss der Stimmlippen.

4.4.4 VHI-Fragebogen

Mit dem Voice-Handicap-Index (VHI) wurde die subjektive Beeinträchtigung der Probandinnen durch ihre Stimme evaluiert. Der Voice-Handicap-Index wurde 1997 von Jacobson entwickelt (Jacobson et al., 1997). Die Übersetzung und Qualitätsprüfung für den deutschen Sprachraum wurde von Nawka und seinem Team durchgeführt (Nawka et al., 2003). Sinn des VHI ist es, den Patientinnen und Patienten eine Selbsteinschätzung der Stimmproblematik zu ermöglichen. Der VHI gibt Aufschluss über die Tragweite der Dysphonie und die damit verbundene Lebensqualität der betroffenen Personen. Der Voice-Handicap-Index kann bei allen Stimmproblemen und Dysphonien ohne Einschränkung angewandt werden. Eine Anwendung in der klinischen Praxis wird von der European Laryngeal Society empfohlen. (Weigelt et al., 2004)

Der Fragebogen umfasst 30 Items zu Einschränkungen im Alltag, Eigenwahrnehmung der Stimme und Gefühle im Bezug auf die Stimmstörung. Diese werden in drei Kategorien gegliedert. Dabei sollen funktionelle, physische und emotionale Probleme erhoben werden. Jeweils null bis vier Punkte können pro Frage vergeben werden (0 = nie, 1 = selten, 2 = manchmal, 3 = oft, 4 = immer). Insgesamt sind bis zu 120 Punkte möglich. Bei Gesamtwerten von unter 11 Punkten liegt mit Sicherheit keine Beeinträchtigung durch die Stimme vor. Ergebnisse von 12 bis 28 Punkten sind als unauffällig anzusehen. Ab 29 Punkten sind die Ergebnisse als auffällig zu werten und ab 57 Punkten liegt ein hochgradiges Handicap mit erheblichem Leidensdruck vor. (Gräbel et al., 2008; Nawka et al., 2003)

Ein Exemplar des verwendeten VHI-Fragebogens ist im Angang beigefügt.

4.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS (Version 19) für Windows durchgeführt. Die Prüfung auf Normalverteilung des Datensatzes erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test. Zum Vergleich unabhängiger Stichproben wurde der t-Test nach Student angewandt. Für die Beschreibung von Korrelationen wurde der Pearson-Koeffizient gewählt.

Bei allen Berechnungen wurde $p = 0.05$ als Grenzwert für statistische Signifikanz angenommen.

5 Ergebnisse

5.1 Demographische Daten

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen betrug 29 Jahre (± 6.0), das mittlere Alter der Kontrollen lag bei 36 Jahren (± 6.9) ($p = 0.07$). Die Probandinnen der PCOS-Gruppe hatten einen mittleren Body Mass Index (BMI) von $28.6 (\pm 8.0) \text{ kg/m}^2$, der BMI der Frauen in der Kontroll-Gruppe betrug im Durchschnitt $24.7 (\pm 4.0) \text{ kg/m}^2$ ($p = 0.29$). Abbildung 17 stellt die Verteilung des BMI der Probandinnen dar. Tabelle 5 veranschaulicht die grundlegenden medizinischen Parameter und Hormonwerte der Studienteilnehmerinnen.

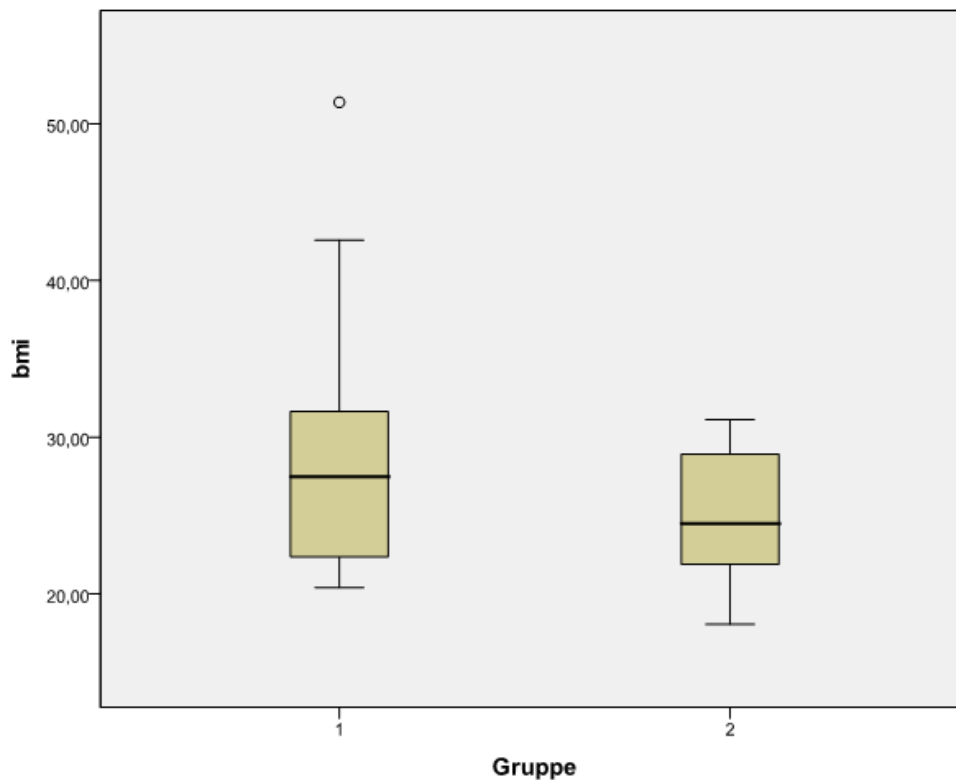


Abbildung 17: Verteilung des BMI der Studiengruppen: Gruppe 1: Patientinnen, Gruppe 2: Kontrollen

Tabelle 5: Demographische Daten und Hormonspiegel

Parameter	PCOS-Gruppe (n = 24)	Kontroll-Gruppe (n = 14)	p-Wert
Alter	29.0 (± 6.0)	36.7 (± 6.7)	0.07
Body Mass Index	28.6 (± 8.0)	24.7 (± 4.0)	0.29
Testosteron (0.14-0.77 ng/ml)	0.5 (± 0.3)	0.3 (± 0.2)	0.12
freies Testosteron (0.29-3.18 pg/ml)	2.3 (± 1.3)	1.3 (± 0.8)	0.01
Androstendion (0.75-3.2 ng/ml)	4.9 (± 2.7)	2.0 (± 1.4)	0.00
DHEAS (0.46-2.75 µg/ml)	2.8 (± 2.3)	0.9 (± 0.4)	0.00
Östradiol (0-84 pg/ml)	74.4 (±50.0)	52.1 (±45.0)	0.17

5.2 Elektroakustische Messungen

Bei den erhobenen elektroakustischen Stimmparametern konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Für den Jitter wurde in der PCOS-Gruppe ein Mittelwert von 0.79 (±0.40) %, in der Kontroll-Gruppe 0.77 (±0.49) % gemessen. Der Shimmer betrug bei den Patientinnen 5.93 (±5.90) %, bei den Kontrollen 5.79 (±4.70) %. Der Normwert für Jitter ist < 1,04 %, für Shimmer < 3,81 %.

Bei der mittleren Sprechstimmlage zeigte sich ein Trend zu tieferen mittleren Sprechstimmlagen in der Fall-Gruppe (201 Hz im Fall-Kollektiv, 210 Hz in der Kontroll-Gruppe), allerdings ohne statistische Signifikanz (p-Wert = 0.09) (vergleiche Tabelle 6).

Wie Abbildung 18 und 19 zeigen, besteht nahezu keine Korrelation der mittleren Sprechstimmlage mit den Serumspiegeln von freiem Testosteron ($r = -0.13$) und DHEAS ($r = -0.12$).

Tabelle 6: Elektroakustische Stimmparameter: NHR (Noise to Harmonics Ratio); SPI (Soft Phonation Index); MSL (mittlere Sprechstimmlage)

Parameter	PCOS-Gruppe (n = 24)	Kontroll-Gruppe (n = 14)	p-Wert
Jitter (%)	0.79 (±0.40)	0.77 (±0.49)	0.9
Shimmer (%)	5.93 (±5.90)	5.79 (±4.70)	0.9
NHR	0.21 (±0.13)	0.23 (±0.16)	0.7
SPI	17.4 (±9.50)	18.30 (±8.80)	0.8
MSL (Hz)	201 (±15)	210 (±15)	0.1
Tiefste Frequenz (Hz)	135 (±27)	137 (±18)	0.8
Höchste Frequenz (Hz)	655 (±204)	783 (±249)	0.1

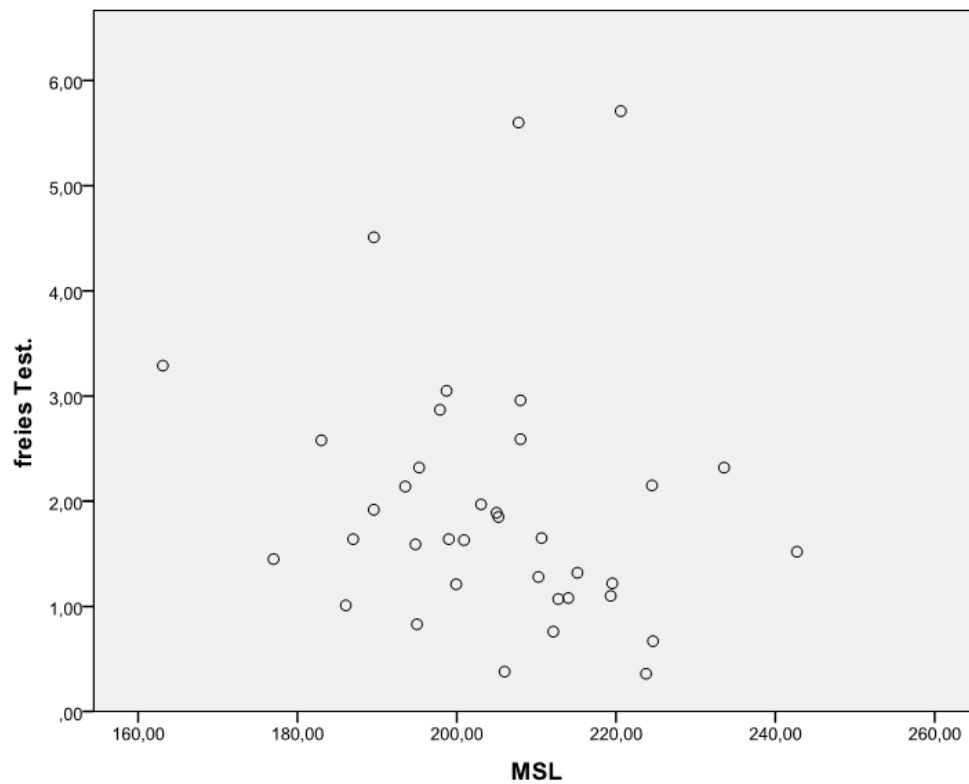


Abbildung 18: Korrelation zwischen freiem Testosteron (pg/ml) und der mittleren Sprechstimmlage (Hz) (Korrelationskoeffizient $r = -0.13$)

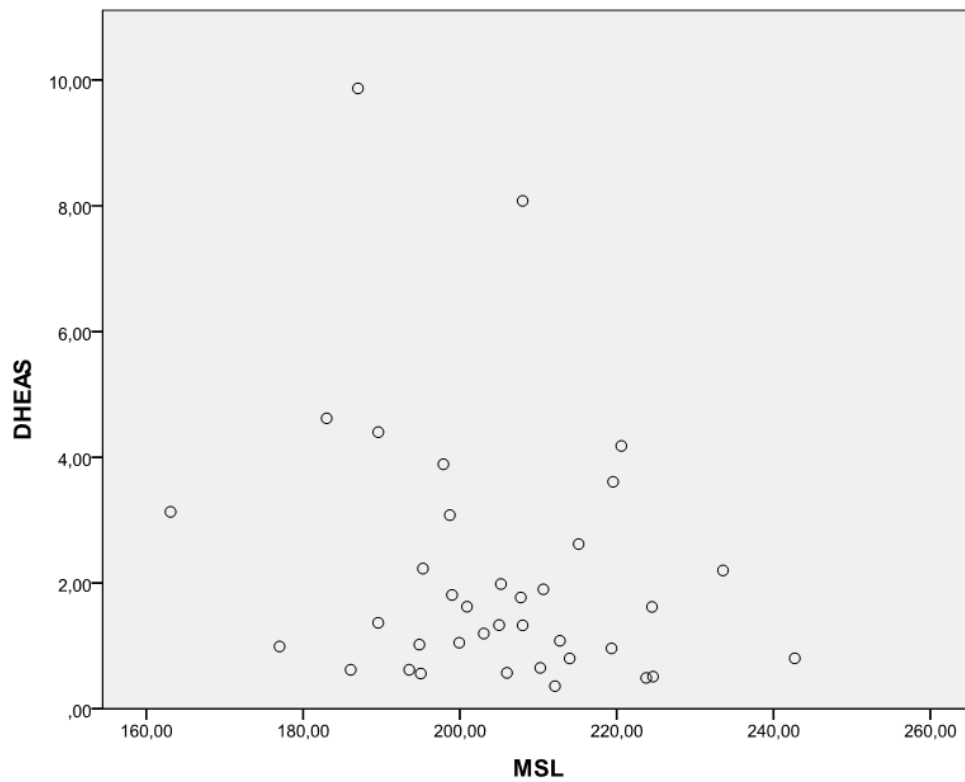


Abbildung 19: Korrelation zwischen DHEAS ($\mu\text{g/ml}$) und der mittleren Sprechstimmlage (Hz) (Korrelationskoeffizient $r = -0.12$)

5.3 Subjektive Bewertungen

Die Ergebnisse der subjektiven Beurteilung der Stimme mittels des Voice Handicap Index durch die Frauen selbst (VHI Gesamtergebnis und Unterkategorien) unterschieden sich nicht signifikant (p-Werte zwischen 0.35 und 0.80) (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Subjektive Stimmbewertung mittels Voice Handicap Index: F (funktionell); P (physisch); E (emotional)

Parameter	PCOS-Gruppe (n = 24)	Kontroll-Gruppe (n = 14)	p-Wert
VHI Summe	8.1 (±9.5)	9.0 (±10.2)	0.8
VHI F	2.3 (±2.6)	3.1 (± 3.1)	0.4
VHI P	4.6 (±4.8)	5.0 (± 5.9)	0.8
VHI E	1.3 (±3.0)	0.9 (± 2.0)	0.7

5.4 Zusätzliche statistische Berechnungen

Da die weibliche Stimme mit zunehmendem Alter Veränderungen unterliegt und dazu neigt, hohe Töne zu verlieren, rauer und weniger intensiv zu werden (Abitbol et al., 1999), wurden in einem weiteren Schritt der statistischen Auswertung vier Probandinnen aus dem Kontroll-Kollektiv ausgeschlossen, um das höhere Durchschnittsalter in der Kontroll-Kohorte dem mittleren Alter in der Fall-Gruppe anzugleichen. Das mittlere Alter der beiden Gruppen lag nun bei 29 Jahren in der Fall-Kohorte und bei 32 Jahren in der Kontroll-Gruppe ($p = 0.07$). Die Anzahl der Kontrollen wurde dabei auf $n = 10$ reduziert.

Auch bei diesen Berechnungen konnten keine Unterschiede mit statistischer Signifikanz festgestellt werden (vgl. Tabelle 8, Tabelle 9 und Tabelle 10). Ebenso wurden trotz des Ausschlusses der 5 aktiven Raucherinnen aus der Fall-Kohorte keine signifikanten Ergebnisse erzielt. (Keine der Frauen der Kontroll-Gruppe gab Nikotinabusus an.)

Tabelle 8: Demographische Daten und Hormonspiegel bei altersgleichem Kontroll-Kollektiv

Parameter	PCOS-Gruppe (n = 24)	Kontroll-Gruppe (n = 10)	p-Wert
Alter	29.0 (± 6.0)	32.0 (± 5.0)	0.07
Body Mass Index	28.6 (± 8.0)	25.7 (± 4.0)	0.30
Testosteron (0.14-0.77 ng/ml)	0.5 (± 0.3)	0.4 (± 0.2)	0.20
freies Testosteron (0.29-3.18 pg/ml)	2.3 (± 1.3)	1.5 (± 0.8)	0.04
Androstendion (0.75-3.2 ng/ml)	4.9 (± 2.7)	2.5 (± 1.4)	0.01
DHEAS (0.46-2.75 µg/ml)	2.8 (± 2.3)	1.1 (± 0.4)	0.03
Östradiol (0-84 pg/ml)	74.4 (±50.0)	61.2 (±50.0)	0.48

Tabelle 9: Elektroakustische Stimmparameter bei altersgleichem Kontroll-Kollektiv

Parameter	PCOS-Gruppe (n = 24)	Kontroll-Gruppe (n = 10)	p-Wert
Jitter (%)	0.8 (± 0.4)	0.8 (± 0.5)	0.8
Shimmer (%)	5.9 (± 5.9)	5.5 (± 5.0)	0.8
NHR	0.21 (± 0.1)	0.2 (± 0.2)	0.9
SPI	17.4 (± 9.5)	17.5 (± 9.2)	0.9
MSL (Hz)	201 (± 15.0)	210 (± 13.0)	0.1
Tiefste Frequenz (Hz)	135 (± 27.0)	136 (± 18.0)	0.9
Höchste Frequenz (Hz)	655 (±204.0)	778 (±285.0)	0.2

Tabelle 10: Subjektive Stimmbewertung bei altersgleichem Kontroll-Kollektiv

Parameter	PCOS-Gruppe (n = 24)	Kontroll-Gruppe (n = 10)	p-Wert
VHI Summe	8.1 (±9.5)	10.1 (±11.5)	0.6
VHI F	2.3 (±2.6)	3.3 (± 3.4)	0.3
VHI P	4.6 (±4.8)	5.6 (± 6.6)	0.6
VHI E	1.3 (±3.0)	1.2 (± 2.4)	0.9

6 Diskussion

Der Einfluss der Hormone auf den Kehlkopf und die Stimme sind schon lange bekannt. Durch die Auswirkungen der Androgene wird mit der Pubertät die männliche Stimme um circa 1 Oktave tiefer. Das Beispiel der Kastraten zeigt die Notwendigkeit der männlichen Geschlechtshormone für den Stimmbruch: Wurden bei den jungen Sängern die Hoden vor Eintritt in die Pubertät entfernt, so behielten sie ihre kindliche, hohe Stimme. Auch die weibliche Stimme unterliegt dem Einfluss der Sexualhormone. Testosteron führt bei Frauen ebenso zu einer tieferen Stimme. Zudem treten andere Symptome wie Heiserkeit, Rauigkeit und eine rasche Ermüdbarkeit der Stimme auf. (Abitbol et al., 1999; Baker, 1999)

Abitbol et al. konnten anhand ihrer Studie über das prämenstruelle Stimm-Syndrom und das Syndrom der Stimme in der Menopause den Einfluss der Sexualhormone auf die weibliche Stimme bei Berufssprecherinnen und Sängerinnen zeigen (Abitbol et al., 1999). Auch Akcam et al. beschrieben den Larynx als stark von Hormonen beeinflusst und konnten in ihrer Arbeit die Wirkung der Androgen-Therapie auf die Stimme bei Männern mit hypogonadotropem Hypogonadismus feststellen (Akcam et al., 2004). Die Ergebnisse zeigten eine rasche Senkung der mittleren Sprechstimmlage nach der Verabreichung von Androgenen. Somit ist der Kehlkopf eindeutig als hormonelles Erfolgsorgan zu bezeichnen.

Beim Polycystic ovary syndrome (PCOS) handelt es sich um eine endokrinologische Erkrankung, bei der erhöhte Serumandrogenspiegel unter anderem Hirsutismus, Alopecia, Akne und Zyklusunregelmäßigkeiten hervorrufen. Es stellt sich nun die Frage, ob die erhöhten Serumspiegel der Androgene zu objektiv messbaren und subjektiv empfundenen Stimmveränderungen führen können. Da die Stimme zu den sekundären Geschlechtsmerkmalen zählt und des Weiteren einen Teil der Persönlichkeit ausmacht, könnten Veränderungen derselben eine starke psychische Belastung für betroffene Frauen darstellen.

Bisher gibt es zu dem Thema „Stimmveränderungen bei PCOS“ allerdings kaum Literatur. Eine einzige Arbeitsgruppe hat sich erst mit diesem Thema beschäftigt. Hannoun et al. untersuchten objektive und subjektive Stimmveränderungen bei Patientinnen mit PCOS (Hannoun et al., 2010).

Allerdings lassen sich an dieser Studie einige massive Kritikpunkte finden: Es wurden zum Beispiel Raucherinnen, Allergikerinnen und Frauen mit gastroösophagealem Reflux eingeschlossen. Sowohl Nikotin als auch Reflux schädigen das Larynxepithel. Dadurch verändern sich die Schwingungseigenschaften der Stimmlippen und in der

Folge auch die Stimme. Die Stimme wird heiser und rau. Dadurch können elektroakustisch erhobene Stimmparameter verfälscht und somit die Aussagekraft der ermittelten Daten beschränkt werden.

Des Weiteren lässt sich bemängeln, dass das freie Testosteron nicht durchgehend erhoben wurde. Somit ist der Einfluss des veränderten Hormonstatus nur bedingt beurteilbar. Außerdem wurde zur Analyse der subjektiven Stimmbeeinträchtigung ein wissenschaftlich nicht anerkannter Fragebogen mit unklar formulierten Fragestellungen verwendet. Items wie „häufiges Räuspern“, „das Gefühl einen Kloß im Hals zu haben“ und „subjektiv eine tiefe Stimme zu haben“, sind keine standardisierten Angaben und sind daher nicht geeignet mit anderen Arbeiten verglichen zu werden. Standardisierte und international anerkannte Werkzeuge zur Erhebung der subjektiven Beeinträchtigung durch Stimmveränderungen stellen zum Beispiel der Voice-Handicap-Index (VHI), der Stimmstörungsindex (SSI) oder der Voice-related quality of life-Test (V-RQOL) dar.

Im Gegensatz zu Abitbol et al. (Abitbol et al., 1999), die Stimmveränderungen im Rahmen des prä- und postmenstruellen Syndroms bei Berufssprecherinnen und Sängerinnen nachweisen konnten, beschreibt unsere Studie subjektive und objektive Veränderungen der Stimme im Rahmen des PCOS bei Normalsprecherinnen. Unsere Arbeit stellt somit unseres Wissens die erste Studie zu Stimmveränderungen beim Syndrom polycystischer Ovarien unter Berücksichtigung des kompletten Hormonstatus und mit Hilfe von standardisierten Werkzeugen zur Erhebung der subjektiven Beeinträchtigung der Stimme dar: Unsere Ergebnisse zeigten einen Trend zu tieferen mittleren Sprechstimmlagen. Die mittlere Sprechstimmlage (MSL) der Patientinnen war im Durchschnitt um 9 Hz tiefer als die der Kontrollen (201 Hz im Fall-Kollektiv, 210 Hz in der Kontroll-Gruppe). Die übrigen elektroakustischen Stimmparameter (Jitter, Shimmer, NHR und SPI) zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die der Arbeit zugrunde liegende Hypothese, dass objektive Stimmveränderungen bei Frauen mit PCOS festgestellt werden können, konnte daher nicht mit statistischer Signifikanz bestätigt werden.

Ein Grund dafür könnte sein, dass die Serumandrogenspiegel der Patientinnen zu gering erhöht waren. Obwohl sich die beiden Studiengruppen hochsignifikant im Hormonstatus unterschieden (p -Wert = 0.00 bei Androstendion und DHEAS; p -Wert = 0.01 bei freiem Testosteron), sind die Androgenspiegel der Frauen mit PCOS dennoch niedriger als die Normalwerte für Männer.

Bei gesunden Männern liegen die Serumspiegel von Testosteron bei 2.41-8.3 ng/ml. Das freie Testosteron nimmt Werte von 6.69 bis 54.69 pg/ml an und DHEAS sollte Werte zwischen 0.39 und 4.63 μ g/ml erreichen. Bei unseren Patientinnen mit PCOS wurden für Testosteron mittlere Werte von 0.5 (\pm 0.3) ng/ml, für freies Testosteron 2.3 (\pm 1.3)

pg/ml und für DHEAS $2.8 (\pm 2.3)$ $\mu\text{g/ml}$ gemessen. Dieser Umstand lässt die Vermutung zu, dass Stimmveränderungen erst mit höheren Androgenkonzentrationen auftreten. Eine Untersuchung von Akcam et al. (Akcam et al., 2004) an Männern mit hypogonadotropem Hypogonadismus zeigte Veränderungen der Stimme erst nachdem die Serumspiegel von freiem Testosteron von 3 pg/ml auf 51 pg/ml angestiegen waren. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Androgenwerte einen bestimmten Schwellenwert erreichen müssen, um Stimmveränderungen hervorrufen zu können. Die männlichen Geschlechtshormone, die im Vergleich zu den Normalwerten gesunder Frauen zwar deutlich erhöht sind, sind vermutlich dennoch zu niedrig, um Veränderungen im Sinne einer tieferen Stimme zu bewirken.

Des Weiteren muss man das kleine Kollektiv an Probandinnen anführen. Untersuchungen an einer ähnlich großen Patientinnen-Gruppe (17 Patientinnen) durchgeführt in Beirut, Libanon (Hannoun et al., 2010), zeigten ähnliche Ergebnisse. Auch Hannoun et al. konnten einen Trend zu tieferen Stimmen bei PCOS aufzeigen. Die MSL der Patientinnen lag bei $208 (\pm 18)$ Hz, die der Kontrollen bei $216 (\pm 20)$ Hz. Interessanterweise stimmten bei dem gleich großen Fall-Kollektiv auch die Unterschiede in der mittleren Sprechstimmlage überein. Hannoun und seine Mitarbeiter zeigten, dass die Stimmen der Patientinnen mit PCOS durchschnittlich um 8 Hz tiefer waren, unsere Ergebnisse ergaben Frequenzunterschiede von 9 Hz.

Gleich wie bei den objektiv erhobenen Stimmparametern konnten auch bei der Auswertung des Voice-Handicap-Index keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Fall- und der Kontroll-Gruppe erzielt werden. Bei unseren Patientinnen handelte es sich um nicht stimmgeschulte Normalsprecherinnen. Diese gaben an, kein Handicap durch ihrer Stimme zu erleiden. Das lässt die Schlussfolgerung zu, dass sich die betroffenen Frauen im alltäglichen Leben durch ihre Stimme nicht wesentlich beeinträchtigt fühlen, weder im funktionellen, noch im physischen oder emotionalen Aspekt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass trotz eindeutig verändertem Hormonstatus im Sinne einer Erhöhung der männlichen Sexualhormone, keine signifikanten Unterschiede in den subjektiven und objektiven Stimmparametern zwischen Patientinnen mit polycystischem Ovarialsyndrom und gesunden, jungen Frauen nachgewiesen werden konnten.

7 Abkürzungsverzeichnis

A. Arteria

ACTH Adrenocorticotropes Hormon

AMH Anti Müller Hormon

Art. Articulatio

BMI Body Mass Index

C. Cartilago

dB Dezibel

DHEAS Dehydroepiandrosteronsulfat

ECM extrazelluläre Matrix

FSH Follikel stimulierendes Hormon

fT3 freies Triiodthyronin

fT4 freies Thyroxin

GnRH Gonadotropin Releasing Hormon

HDL High Density Lipoprotein

HGH Human Growth Hormone

Hz Hertz

IGF Insulin-like Growth Factor

LAP Lipid Accumulation Product

LDL Low Density Lipoprotein

LH luteinisierendes Hormon

Lig. Ligamentum

M. Musculus

MDVP Multi-Dimensional Voice Program

MSL mittlere Sprechstimmlage

N. Nervus

NHR Noise to Harmonics Ratio

oGTT oraler Glucosetoleranztest

PCOS Polycystic ovary syndrome

Proc. Processus

PTH Parathormon

R. Ramus

SHBG Sexualhormone Binding Globuline

SPI Soft Phonation Index

SSI Stimmstörungsindex

TPO Thyreoperoxidase

TSH Thyroidea stimulierendes Hormon

VHI Voice-Handicap-Index

V-RQOL Voice-related quality of life-Test

VTI Voice Turbulence Index

A Anhang

Voice Handicap Index, Fragebogen für Patienten

Name: _____ Datum: _____

Geburtsdatum: _____

Diagnose: _____

Beruf: _____

Dieser Fragebogen enthält Feststellungen, mit denen viele Leute ihre Stimme und die Wirkung ihrer Stimme auf ihr Leben beschreiben.

Bitte kreuzen Sie die Antwort an, die anzeigt, wie häufig Sie dieselbe Erfahrung machen.

0=nie 1=selten 2=manchmal 3=oft 4=immer

		nie	selten	manchmal	oft	immer
F1	Man hört mich wegen meiner Stimme schlecht	0	1	2	3	4
P2	Beim Sprechen geht mir die Luft aus.	0	1	2	3	4
F3	Anderen fällt es schwer, mich in einem lauten Raum zu verstehen.	0	1	2	3	4
P4	Der Klang meiner Stimme ändert sich im Laufe des Tages.	0	1	2	3	4
F5	Meine Familie hört mich kaum, wenn ich zuhause nach ihnen rufe.	0	1	2	3	4
F6	Ich benutze das Telefon seltener, als ich eigentlich möchte.	0	1	2	3	4
E7	Wegen meiner Stimme bin ich angespannt, wenn ich mich mit anderen unterhalte.	0	1	2	3	4
F8	Vielen Leuten geht meine Stimme anscheinend auf die Nerven.	0	1	2	3	4
E9	Ich meide größere Gruppen wegen meiner Stimme.	0	1	2	3	4
P10	Ich werde gefragt, was mit meiner Stimme los sei.	0	1	2	3	4
F11	Wegen meiner Stimme spreche ich seltener mit Freunden, Nachbarn und Verwandten.	0	1	2	3	4
F12	Im direkten Gespräch werde ich gebeten zu wiederholen, was ich gesagt habe.	0	1	2	3	4
P13	Meine Stimme klingt unangenehm kratzig und rau.	0	1	2	3	4
P14	Ich habe das Gefühl, dass ich mich anstrengen muss, wenn ich meine Stimme benutze.	0	1	2	3	4

Literatur

- Abitbol, J., Abitbol, P., Abitbol, B., 1999. Sex Hormones and the Female Voice. *Journal of Voice* 13 (3), 424–446.
- Akcam, T., Bolu, E., Merati, A. L., Durmus, C., Gerek, M., Ozkaptan, Y., 2004. Voice Changes after Androgen Therapy for Hypogonadotrophic Hypogonadism. *The Laryngoscope* 114 (9), 1587–1591.
- Altman, K. W., III, G. K. H., Vakkalanka, S. K., Keni, S. P., Kopp, P. A., Radosevich, J. A., 2003. Identification of Thyroid Hormone Receptors in the Human Larynx. *The Laryngoscope* 113 (11), 1931–1934.
- Amir, O., Biron-Shental, T., 2004. The impact of hormonal fluctuations on female vocal folds. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 12 (3), 180–184.
- Amir, O., Kishon-Rabin, L., 2004. Association Between Birth Control Pills and Voice Quality. *The Laryngoscope* 114 (6), 1021–1026.
- Badawy, A., Elnashar, A., 2011. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *International Journal of Women's Health* 8 (3), 25–35.
- Baker, J., 1999. A report on alterations to the speaking and singing voices of four women following hormonal therapy with virilizing agents. *Journal of Voice* 13 (4), 496–507.
- Bhalla, R. K., Watson, G., Taylor, W., Jones, A. S., Roland, N. J., 2009. Acoustic Analysis in Asthmatics and the Influence of Inhaled Corticosteroid Therapy. *Journal of Voice* 23 (4), 505–511.
- Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U., 2004. *Pathologie*, 3rd Edition. Urban & Fischer.
- Breckwoldt, M., Kaufmann, M., Pfeleiderer, A., 2008. *Gynäkologie und Geburtshilfe*, 5th Edition. Georg Thieme Verlag.
- Bucher, O., Wartenberg, H., 1997. *Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen*, 12th Edition. Verlag Hans Huber.
- Carmina, E., Lobo, R. A., 1999. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Arguably the Most Common Endocrinopathy Is Associated with Significant Morbidity in Women. *The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism* 84 (6), 1897–1899.

- Cheang, K. I., Huszar, J. M., Best, A. M., Sharma, S., Essah, P. A., Nestler, J. E., 2009. Long-term effect of metformin on metabolic parameters in the polycystic ovary syndrome. *Diabetes & Vascular Disease Research* 6 (2), 110–119.
- Damrose, E., 2009. Quantifying the impact of androgen therapy on the female larynx. *Auris Nasus Larynx* 36 (1), 110–112.
- Ehrmann, D. A., 2005. Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal Of Medicine* 352 (12), 1223–1236.
- Ferguson, B. J., Hudson, W. R., McCarty, K. S., 1987. Sex Steroid Receptor Distribution in the Human Larynx and Laryngeal Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 113 (12), 1311–1315.
- Friedrich, G., Biegenzahn, W., Zorowka, P., 2008. *Phoniatrie und Pädaudiologie*, 4th Edition. Verlag Hans Huber.
- Friedrich, G., Dejonckere, P., 2005. The voice evaluation protocol of the European Laryngological Society (ELS) - first results of a multicenter study. *Laryngorhinootologie* 84 (10), 744–752.
- Gallivan, G. J., Gallivan, K. H., Gallivan, H. K., 2007. Inhaled Corticosteroids: Hazardous Effects on Voice - An Update. *Journal of Voice* 21 (1), 101–111.
- Gräbel, E., Hoppe, U., Rosanowski, F., 2008. Graduierung des Voice-Handicap-Index. *HNO* 56, 1221–1228.
- Gugatschka, M., Kiesler, K., Obermayer-Pietsch, B., Schoekler, B., Schmid, C., Groselj-Strele, A., Friedrich, G., 2010. Sex Hormones and the Elderly Male Voice. *Journal of Voice* 24 (3), 369–373.
- Hannoun, A., Zreik, T., Tanbouzi, S., Mahfoud, L., Sibai, A., Iatif Hamdan, A., 2010. Vocal Changes in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Voice* 25 (4), 501–504.
- Herold, G., 2009. *Innere Medizin*. Herold.
- Hirano, M., 1975. Phonosurgery - Basic and clinical investigations. *Otologia* 21 (1).
- Homburg, R., Lambalk, C. B., 2004. Polycystic ovary syndrome in adolescence - a therapeutic conundrum. *Human Reproduction* 19 (5), 1039–1042.

- Horn, F., Moc, I., Schneider, N., Grillhösl, C., Berghold, S., Lindenmeier, G., 2005. Biochemie des Menschen, 3rd Edition. Georg Thieme Verlag.
- Jacobson, B., Johnson, A., Grywalski, C., Silbergleit, A., Jacobson, G., Benninger, M., Newman, C., 1997. The Voice Handicap Index: development and validation. American Journal of Speech-Language Pathology 6, 66–70.
- Klinke, R., Pape, H.-C., Silbernagl, S., 2005. Physiologie, 5th Edition. Georg Thieme Verlag.
- Lloyd, W., 1959. Value of the voice in Diagnosis of Myxoedema in the Elderly. British Medical Journal 1 (5131), 1208–1211.
- Mohammadzadeh, A., Heydari, E., Azizi, F., 2011. Speech impairment in primary hypothyroidism. Journal of Endocrinological Investigation 34 (6), 431–3.
- Nacci, A., Fattori, B., Basolo, F., Filice, M. E., Jeso, K. D., Giovannini, L., Muscatello, L., Matteucci, F., Ursino, F., 2011. Sex Hormone Receptors in Vocal Fold Tissue: A Theory about the Influence of Sex Hormones in the Larynx. Folia Phoniatria et Logopaedica 63 (2), 77–82.
- Nawka, T., Wiesmann, U., Gonnermann, U., 2003. Validierung des Voice Handicap Index (VHI) in der deutschen Fassung. HNO 51, 921–929.
- Newman, S.-R., Butler, J., Hammond, E. H., Gray, S. D., 2000. Preliminary report on hormone receptors in the human vocal fold. Journal of Voice 14 (1), 72–81.
- Richardson, M. R., 2003. Current Perspectives in Polycystic Ovary Syndrome. American Family Physician 68 (4), 697–704.
- Rubin, J. S., Sataloff, R. T., Korovin, G. S., 2003. Diagnosis and Treatment of Voice Disorders, 2nd Edition. Thomson Delmar Learning.
- Schneider, B., Cohen, E., Stani, J., Kolbus, A., Rudas, M., Horvat, R., van Trotsenburg, M., 2007. Towards the Expression of Sex Hormone Receptors in the Human Vocal Fold. Journal of Voice 21 (4), 502–507.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., Wesker, K., 2005. Prometheus - Lernatlas der Anatomie Hals und Innere Organe. Georg Thieme Verlag.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., Wesker, K., 2006. Prometheus - Lernatlas der Anatomie Kopf und Neuroanatomie. Georg Thieme Verlag.

- Silbernagl, S., Lang, F., 2005. Taschenatlas der Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag.
- Stauber, M., Weyerstahl, T., 2005. Duale Reihe - Gynäkologie und Geburtshilfe, 2nd Edition. Georg Thieme Verlag.
- Tripp, W., Rao, V., Creary, L. B., 1987. Various Manifestations of Hyperthyroidism in an Ambulatory Clinic: Case Studies. *Journal of the National Medical Association* 79 (11), 1167–1170.
- Wehr, E., Gruber, H.-J., Giuliani, A., Möller, R., Pieber, T. R., Obermayer-Pietsch, B., 2011. The Lipid Accumulation Product Is Associated with Impaired Glucose Tolerance in PCOS Women. *The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism* 96 (6), E986–E990.
- Weigelt, S., Krischke, S., Klotz, M., Hoppe, U., Köllner, V., Eysholdt, U., Rosanowski, F., 2004. Voice Handicap Index. *HNO* 52, 751–756.
- Williams, A. J., Baghat, M., Stableforth, D., Cayton, R., Sheno, P., Skinner, C., 1983. Dysphonia caused by inhaled steroids: recognition of a characteristic laryngeal abnormality. *Thorax* 38 (11), 813–821.
- Zhou, H., Sivasankar, M., Kraus, D. H., Sandulache, V. C., Amin, M., Branski, R. C., 2011. Glucocorticoids Regulate Extracellular Matrix Metabolism in Human Vocal Fold Fibroblasts. *The Laryngoscope* 121 (9), 1915–1919.