

Aus der Hals- Nasen- und Ohrenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Selbstständiger Funktionsbereich für Phoniatrie und Pädaudiologie
Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. W. Angerstein

**Stimmveränderungen nach laryngealer
Botulinum-Neurotoxin A-Injektion bei Patienten mit
Spasmodischer Dysphonie vom Adduktor-Typ**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Vanessa Hartmann

2014

Als Inauguraldissertation gedruckt
mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. W. Angerstein
Koreferent: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. J. Handschel

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Hartmann, V., C.J. Hartmann, H. Hefter, W. Angerstein,
“*Correlation of self-assessment with expert rating and acoustic analysis for spasmodic dysphonia treatment with botulinum neurotoxin A*”, Basal Ganglia, 2013. 3: 165-169.

Hartmann, V., E. Fischer-Krall, R. Lang-Roth, T. Massing, W. Lambeck, H. Hefter, W. Angerstein, „*Spasmodische Dysphonie - Stimmveränderungen nach laryngealer Botulinumtoxin-Injektion*“. Publiziert in: Gross, M., R. Schönweiler, „*Aktuelle phoniatriisch-pädaudiologische Aspekte*“ 2012/Bd. 20, Frick Kreativbüro & Online-druckerei, Krumbach 2012, S. 140-142.

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde während meiner Tätigkeit als Doktorandin im Funktionsbereich für Phoniatrie und Pädaudiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf ab Oktober 2007 erstellt.

Meinem Betreuer, Prof. Wolfgang Angerstein, gilt mein besonderer Dank für die Unterstützung, Förderung und Betreuung sowie die interessante Thematik der Dissertation. Prof. Harald Hefter danke ich für die freundliche Aufnahme in das Team der Botulinum-Neurotoxin-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Für die Unterstützung während der Durchführung der Multicenter-Studie möchte ich mich beim Team der HNO-Klinik im Universitätsklinikum Köln, bei den Facharztpraxen von Dr. W. Lambeck und Dr. B. Dieckmann sowie bei der Deutschen Dystonie Gesellschaft e.V. bedanken. Zudem durfte ich von der Experteneinschätzung durch Dr. E. Fischer-Krall, Dr. R. Lang-Roth, Dr. W. Lambeck, Dr. S. Rohrbach, U. Kühn und K. Köchling, B. Amberge, N. Langer und S. Kirschbaum-Vermiert profitieren.

Allen Mitarbeitern des Funktionsbereiches für Phoniatrie und Pädaudiologie sowie der Botulinum-Neurotoxin-Ambulanz im Universitätsklinikum Düsseldorf, insbesondere C. Grüttner, R. Schmidt, Dr. K. Berger, Dipl.-Ing. Th. Massing, H. Schneider, C. Flügel, K. Goebel, I. Emmanouilidou, J. Schnabel, H. Ohse und N. Tooten sowie Dr. U. Kahlen und M. Moll danke ich für das angenehme Arbeitsklima und die stete Hilfsbereitschaft.

Mein spezieller Dank gilt allen Patienten für die Teilnahme an der Studie. Schließlich möchte ich mich auch besonders bei meinem Ehemann Christian und meiner Familie für ihre anhaltende Unterstützung während meiner Doktorandenzeit bedanken.

Abstract

Botulinum Neurotoxin A (BoNTA) is an established treatment for Adductor Spasmodic Dysphonia. However, it is currently unclear to what measurable extent the effect of BoNTA becomes manifest in voice quality in general and which application technique should be preferred with respect to efficacy. The voice quality of 17 patients was analysed in paired evaluations prior to and 4-8 weeks after BoNTA injection (9 transoral, 8 transcutaneous). A four dimensional approach was selected for investigation. It focused on three subjective self-assessment criteria based on the Voice Handicap Index-12 questionnaire, on voice quality rating by professional speech therapists using the Roughness-, Breathiness- and Hoarseness-scale, and on the visual laryngostroboscopic assessment of the functionality of the vocal cords. Additionally, an objective dimension of assessment was performed by acoustic analysis based on physical parameters such as speech duration, local jitter, local shimmer, and voice breaks of spoken standardised text.

The post-pre analysis of all patients revealed a significant reduction of the Voice Handicap Index-12 total score (change from 23 to 14, $p = 0.03$), of local jitter (from 3.89 % to 3.55 %, $p < 0.01$) and the number of voice breaks (from 184 to 156, $p = 0.03$). Roughness decreased from 2.00 to 1.83 ($p = 0.04$), but breathiness and hoarseness did not show any change. The same was true for speech duration and local shimmer. Heterogeneous pathologies were found, but no systematic BoNTA effects were observed by laryngostroboscopic evaluation.

Comparison of transoral versus transcutaneous injection technique revealed a trend of improvement in the Voice Handicap Index-12 evaluation for transorally treated patients: The score decreased from 23 to 12 points. Moreover, the number of voice breaks was reduced by 28 to 156 ($p = 0.02$), the speech duration was shortened from 56 s to 52 s ($p = 0.02$), and the breathiness increased from 1.33 to 1.50 ($p = 0.03$). The jitter decreased for both groups (transoral: trend from 3.73 % to 3.55 % ($p = 0.07$); transcutaneous: from 4.10 % to 3.65 % ($p = 0.01$)). This implies a beneficial treatment profile for transoral application of BoNTA. A perceptive assessment of voice breaks was additionally used for positive validation of the automated acoustic signal analysis.

As a summary, this study showed that BoNTA therapy for Adductor Spasmodic Dysphonia can be efficiently evaluated based on the methods mentioned above.

Zusammenfassung

Die Applikation von Botulinum-Neurotoxin A (BoNTA) in die Kehlkopfmuskulatur gilt als Methode der Wahl bei der Behandlung des Adduktor-Typs der Spasmodischen Dysphonie. Problematisch ist jedoch das immer noch limitierte Wissen über den quantitativen Effekt der Therapie auf die Stimmqualität. Deshalb wurden gepaarte Stimmevaluationen bei 17 Patienten unmittelbar vor sowie vier bis acht Wochen nach der BoNTA-Injektion (9 transoral, 8 transkutan) erhoben. Für die Untersuchung wurde ein vierdimensionaler Ansatz gewählt. Dieser umfasste subjektive Verfahren wie den Voice Handicap Index-12-Fragebogen, eine laryngostroboskopische Evaluierung der Stimmlippenfunktion sowie die auditive Bewertung nach dem Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeitssystem durch eine Expertengruppe. Ergänzend erfolgte eine objektive akustische Signalanalyse anhand eines gesprochenen Standardlesetextes mit Erfassung physikalischer Parameter wie der Lesedauer, dem lokalen Jitter und Shimmer sowie der Anzahl der Stimmabbrüche.

Eine post-prae-Analyse zeigte für die vorliegende Studie eine statistisch signifikante Abnahme der im Voice Handicap Index-12-Fragebogen erhobenen Gesamtsumme von 23 auf 14 mit einem Signifikanzwert von $p = 0,03$ und einer Senkung der Anzahl der Stimmabbrüche von 184 auf 156 ($p = 0,03$). Die Rauigkeit der Stimmen nahm von 2,00 auf 1,83 ab ($p = 0,04$), während für Behauchtheit und Heiserkeit in der Gesamtgruppe keine Änderungen detektiert wurden. Der lokale Jitter reduzierte sich von 3,89 % auf 3,55 % ($p < 0,01$), nicht jedoch die Gesamtlesedauer oder der lokale Shimmer. Laryngostroboskopisch fanden sich verschiedene pathologische Befunde, jedoch kein systematischer BoNTA-Effekt.

Bei Vergleich der transoralen mit der transkutanen Injektionstechnik zeigte sich für die transorale Gruppe ein Trend zur Symptomlinderung von 23 auf 12 Punkte im Voice Handicap Index-12-Fragebogen, eine Reduktion der Stimmabbrüche von 184 auf 156 ($p = 0,02$), eine Verkürzung der Lesedauer von 56 s auf 52 s ($p = 0,02$) und eine Zunahme der Behauchtheit von 1,33 auf 1,50 ($p = 0,03$). Für beide Injektionsvarianten war eine Abnahme des lokalen Jitters nachweisbar (transoral: Trend von 3,73 % auf 3,55 % ($p = 0,07$); transkutan: von 4,10 % auf 3,65 % ($p = 0,01$)). Dies implizierte ein günstigeres Wirkprofil der transoralen gegenüber der transkutanen Injektionsvariante. Eine perzeptive Erfassung von Stimmabbrüchen wurde dabei ergänzend zur positiven Validitätskontrolle durchgeführt.

Insgesamt zeigt die vorliegende Studie, dass der Behandlungseffekt von BoNTA auf die Spasmodische Dysphonie vom Adduktor-Typ effizient mit den oben genannten Methoden evaluiert werden kann.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	IV
Abstract	V
Zusammenfassung	VI

Kapitel 1 - Einleitung..... 1

1.1 Spasmodische Dysphonie	1
1.1.1 Begriffsdefinition, Nomenklatur	1
1.1.2 Die Spasmodische Dysphonie ist eine Dystonie	1
1.1.3 Klinisches Erscheinungsbild und epidemiologische Daten	2
1.1.4 Ätiologie.....	3
1.1.5 Pathophysiologie	4
1.1.6 Diagnostik	5
1.1.7 Therapie.....	6
1.2 Botulinum-Neurotoxin	7
1.2.1 Charakteristika von Botulinum-Neurotoxin.....	7
1.2.2 Wirkung auf systemischer Ebene	8
1.2.3 Wirkung auf biochemischer Ebene	9
1.3 Spasmodische Dysphonie und Botulinum-Neurotoxin A.....	10
1.4 Zielsetzung der Arbeit.....	12

Kapitel 2 – Probanden, Materialien und Methoden..... 13

2.1 Probandengruppe	13
2.1.1 Rekrutierung.....	13
2.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	14
2.1.3 Endgültige Zusammensetzung des Patientenkollektivs	16
2.2 Zustimmung der Ethikkommission.....	17
2.3 Ablauf der Patientenuntersuchung	17
2.4 Voice Handicap Index-12-Fragebogen	18
2.5 Stimmaufnahmen	20
2.6 Akustische Signalanalyse.....	21
2.6.1 Manuelle Wortsegmentierung.....	21
2.6.2 Analyse ausgewählter Stimmparameter	22
2.7 Die auditive Bewertung nach dem Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeitssystem.....	24
2.8 Lupenlaryngostroboskopie.....	26
2.9 Botulinum-Neurotoxin A-Injektion	28
2.9.1 Verwendete Präparate	28
2.9.2 Transorale Applikation.....	29
2.9.3 Transkutane elektromyographisch gesteuerte Applikation.....	30
2.10 Statistische Auswertung.....	32

Kapitel 3 – Ergebnisse	33
3.1 Statistische Auswertung des Voice Handicap Index-12-Fragebogens	33
3.1.1 Patientenevaluation der Spasmodischen Dysphonie vom Adduktor-Typ vor BoNTA-Injektion.....	33
3.1.2 Vorher-Nachher-Vergleich.....	34
3.2 Statistische Auswertung der auditiven Bewertung nach dem Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeitssystem.....	37
3.2.1 Auditive Expertenevaluation der Spasmodischen Dysphonie vom Adduktor-Typ vor BoNTA-Injektion.....	37
3.2.2 Vorher-Nachher-Vergleich.....	39
3.2.3 Inter-Rater-Reliabilität	41
3.2.4 Intra-Rater-Reliabilität	41
3.3 Statistische Auswertung der Lupenlaryngostroboskopie.....	42
3.3.1 Visuelle Charakterisierung der Spasmodischen Dysphonie vom Adduktor-Typ vor BoNTA-Injektion.....	42
3.3.2 Vorher-Nachher-Vergleich.....	43
3.4 Statistische Auswertung der akustischen Signalanalyse.....	44
3.4.1 Softwaregestützte akustische Charakterisierung der Spasmodischen Dysphonie vom Adduktor-Typ vor BoNTA-Injektion	44
3.4.2 Vorher-Nachher-Vergleich.....	45
Kapitel 4 – Diskussion und Schlussfolgerungen	48
4.1 Ergebnisdiskussion.....	48
4.1.1 Voice Handicap Index-12-Fragebogen	48
4.1.2 Auditive Bewertung nach dem Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeitssystem.....	51
4.1.3 Lupenlaryngostroboskopie	53
4.1.4 Akustische Signalanalyse	55
4.2 Schlussfolgerungen.....	59
Abkürzungen.....	62
Literaturverzeichnis	64
Anhang.....	A-I bis A-XXIX

Kapitel 1 –

Einleitung

1.1 Spasmodische Dysphonie

1.1.1 Begriffsdefinition, Nomenklatur

Unter einer Dysphonie versteht man eine Störung der Stimme, die durch einen abnorm wahrgenommenen Klang und durch eine Einschränkung ihrer Leistungsfähigkeit charakterisiert ist [1, 2]. Das Adjektiv “spasmodisch” oder „spastik-ähnlich“ beschreibt die Eigentümlichkeit der Krankheit Spasmodische Dysphonie (SD). Der Begriff impliziert, dass es sich bei den während der Phonation auftretenden ruckartigen Stimmlippenbewegungen, welche zu einem wackelkontaktartigen Sprechbild führen, keineswegs um die Manifestation einer Spastik in der Larynxmuskulatur handelt [3], sich aber vom auditorischen Eindruck daran anlehnt.

1.1.2 Die Spasmodische Dysphonie ist eine Dystonie

Seit ihrer ersten Beschreibung aus dem Jahr 1871 bis in die zweite Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde die Spasmodische Dysphonie als psychische Erkrankung aufgefasst [4]. Bereits zu diesem Zeitpunkt wurde aufgrund laryngoskopisch erfassbarer krampfartig auftretender Stimmlippenverschlüsse mit konsekutiver Unterbrechung des Phonationsablaufes eine somatische Genese diskutiert und besonders durch Schnitzlers Benennung als „aphonia spastica“ proklamiert [5-9]. Jedoch erst durch Nachweis struktureller histopathologischer Auffälligkeiten in Form von Myelinabnormalitäten, detektiert in chirurgischen Nervenresektions- und Nervenreinnervationsstudien, wurde von der Ansicht der psychischen Genese Abstand genommen [10-14]. Seit der Dokumentation erfolgreicher chirurgischer und medikamentöser Behandlungsmethoden und der Beobachtung elektrophysiologischer Auffälligkeiten ist die Spasmodische

Dysphonie als Erkrankung primär somatischer Genese akzeptiert [15-20]. Mittlerweile wird sie zur Gruppe der Dystonien gezählt, die sich durch eine unwillkürliche, tonische Überaktivität von Muskelgruppen auszeichnen. Aufgrund der streng lokalisierten Manifestation im Bereich der Larynxmuskulatur gehört sie bei solitärem Auftreten zu den fokalen Dystonieformen. Im Fall eines gemeinsamen Auftretens mit dystonen Symptomen anderer Körperregionen kann sie jedoch je nach topischer Verteilung der Manifestationsorte auch als Teil einer multifokalen, segmentalen oder generalisierten Dystonie verstanden werden. Da die Symptomatik beim Sprechen akzentuiert, bei anderen Arten der Phonation wie Singen oder Flüstern jedoch weniger stark auftritt oder gänzlich inapparent ist [21, 2], wird die Spasmodische Dystonie wie auch der Schreibkrampf oder die Ansatzdystonie zu den aktionsinduzierten Dystonien gezählt [22].

1.1.3 Klinisches Erscheinungsbild und epidemiologische Daten

In einer deutschen Studie präsentiert sich die Spasmodische Dysphonie als dritthäufigste Form der fokalen Dystonie mit einer Prävalenz von 1:100000 [23]. Eine hohe Dunkelziffer ist anzunehmen. Knapp 10 % der Patienten haben eine positive Familienanamnese mit Erkrankungsbeginn im vierten Lebensjahrzehnt [24, 25]. Das Verhältnis von Frauen zu Männern variiert in der Literatur zwischen 1:1 und 4:1 [26-28]. Die Spasmodische Dysphonie zeichnet sich durch intermittierende unwillkürliche laryngeale Muskelkontraktionen während des Sprechvorgangs aus [22]. Je nach Funktion der betroffenen Muskeln unterscheidet man den Adduktor-Typ (AD-SD) und Abduktor-Typ (AB-SD). Bei der AD-SD kommt es durch eine pathologische Aktivität der für den Stimmlippenschluss zuständigen Muskulatur während des Sprechens zu einem abrupten Abbruch der Phonation [2]. Diese Manifestationsform resultiert in einer gepresst und staccato-artig wirkenden Stimme, auch „Stimmstottern“ genannt [2, 3, 29]. Bei der wesentlich selteneren Abduktor-Form, welche etwa 15 % aller an Spasmodischer Dysphonie Erkrankten betrifft, führt die muskuläre Überaktivität des M. cricoarytenoideus posterior zur Glottisöffnung und bewirkt dadurch eine stark behauchte bis aphone Stimmgebung [2, 29, 30]. Eine Pseudo-Abduktor-Form lässt sich gelegentlich bei Patienten mit schwerer SD vom Adduktor-Typ finden, die durch intentionelle Abduktion der Stimmlippen und konsekutiver Flüsterstimme ihre Erkrankung zu kompensieren versuchen [29]. Umgekehrt ist eine kompensatorische,

willkürliche Adduktion bei Patienten mit Spasmodischer Dysphonie vom Abduktor-Typ ebenfalls beschrieben [26]. Selten treten beide Formen als Mischtyp beim selben Patienten auf [29]. Weitere Subtypen wie die respiratorische laryngeale Dystonie und die Singerdystonie werden von manchen Autoren zur Spasmodischen Dystonie gezählt [31]. Bei einem Teil der Patienten finden sich in der Anamnese respiratorische Infekte oder psychische Faktoren, die der Manifestation vorausgehen und als Trigger angesehen werden [27]. Ähnlich anderen, insbesondere fokalen Dystonieformen, lässt sich bei einigen Patienten ein sensorischer Trigger beobachten, durch welchen sich die Symptomatik vorübergehend lindern lässt [29]. Exemplarisch finden sich als Prädispositionsorte für die Ausübung dieser sogenannten antagonistischen Geste die Berührung der Nasenlöcher oder des Hinterkopfes [29, 32]. Auf der anderen Seite können emotionale Stressoren die Symptomatik akzentuieren [33]. Zusätzlich zum isolierten Auftreten der Spasmodischen Dysphonie ergaben sich je nach Studie bei ca. 50 % der Patienten über die laryngeale Manifestation hinausgehende dystone Symptome im Sinne einer segmentalen oder generalisierten Dystonie [26]. Koinzidentuell ist bei etwa einem Viertel der Patienten mit einem essentiellen Tremor zu rechnen [27], wobei jedoch die Häufigkeit je nach Studie stark schwankt und aufgrund der mitunter schwierigen Abgrenzbarkeit gegenüber dystonen Tremores nur eingeschränkt reliabel anzusehen ist. Häufig beobachtete Frequenzirregularitäten des Tremors bei Patienten mit Spasmodischer Dysphonie sprechen dabei eher für einen dystonen als für einen essentiellen Tremor [26].

1.1.4 Ätiologie

Die Spasmodische Dysphonie präsentiert sich überwiegend als primäre Dystonie [27, 34], das heißt, sie entwickelt sich spontan und ohne unmittelbaren externen Auslöser. Der genaue Pathomechanismus der primären Formen ist nicht geklärt. Aufgrund ihrer überwiegenden Manifestation im Erwachsenenalter gehört sie zu den spätmanifestierenden Dystonien, die nach derzeitigem Kenntnisstand eine geringere genetische Komponente haben als Formen, die bereits im Kindesalter auftreten [35]. Dennoch finden sich auch bei der Spasmodischen Dysphonie gelegentlich hereditäre Formen, von denen eine Mutation im THAP1-Gen derzeit am besten untersucht ist [36, 37]. Ebenfalls selten ist eine sekundäre Genese, zum Beispiel durch Einnahme von

Neuroleptika und anderen neurotrophen Substanzen, Hirnläsionen oder aber als Teil einer übergeordneten Systemerkrankung [38-45].

1.1.5 Pathophysiologie

Historisch wurde für die Spasmodische Dysphonie analog zu anderen Dystonieformen eine Störung im Basalgangliensystem als Ursache angesehen [46, 47]. Diese Vermutung stützte sich auf Beobachtungen bei Patienten mit Hirnläsionen in entsprechenden Arealen und auf die exogene Einflussnahme von Dopaminantagonisten auf die basalganglionäre Funktion [47-52]. Dazu passend lässt sich bei Patienten mit SD und anderen aktionsinduzierten Dystonien in der funktionellen Kernspintomographie unter Symptomprovokation eine verstärkte basalganglionäre und zerebelläre Aktivität nachweisen [53-57].

Weiterhin finden sich Hinweise für eine erhöhte thalamische Aktivität [57]. Genaue Erklärungen für derartige Veränderungen sind bislang nicht beschrieben. Prinzipiell kommen jedoch neben einem primär pathologischen Erregungsablauf innerhalb des Thalamus als mögliche Ursache auch sekundäre Mechanismen in Frage. Unter Berücksichtigung der komplexen Verschaltung des Thalamus könnten diese durch die bereits geschilderte pathologische Netzwerkaktivität innerhalb des Basalgangliensystems oder aber auch durch eine gestörte neuronale Interaktion mit Kleinhirn oder Hirnstamm bedingt sein [58-61].

Aufgrund neuerer Befunde einer über das Maß der basalganglionären Einflussnahme hinausgehenden Störung der kortikalen und zerebellären Aktivität entwickeln sich alternative Hypothesen zur Pathophysiologie der Dystonie. Allen Hypothesen gemeinsam ist dabei eine gesteigerte Exzitabilität des primären Motorkortex [62]. Diese kann hervorgerufen werden durch die im Folgenden näher erläuterten Mechanismen wie eine verminderte Inhibition, eine gesteigerte und desorganisierte Plastizität oder durch eine gestörte Verarbeitung sensorischer Informationen [63].

Eine reduzierte Inhibition motorischer Efferenzen kann auf Ebene des Kortex, des Hirnstammes oder des Rückenmarkes vorliegen und auf diese Weise eine für die Dystonie typische unwillkürliche Muskelaktivität begünstigen [64]. Eine gestörte Plastizität führt zu einer pathologischen kortikalen Überrepräsentation einzelner Körperpartien [65, 66]. Sie manifestiert sich beispielsweise durch repetitive, spezialisierte Körperbewegungen oder sensorische Stimuli. So ließ sich am

Affenmodell zeigen, dass die Beübung eines bestimmten Bewegungsablaufes zu einer fehleranfälligen neuronalen Plastizität führt, welche eine desorganisiert verlaufenden Vergrößerung des kortikalen Repräsentationsfeldes der zugehörigen Körperregion zur Folge hat und eine aktionsinduzierte Dystonie triggern kann [67]. Ähnliche Phänomene ließen sich analog auch bei Patienten mit Schreibkrampf nachweisen [68]. Außerdem konnte bei Patienten mit aktionsinduzierter Dystonie die Fehlhaltung durch Stimulation der Muskelspindelafferenzen verstärkt und durch eine Blockade dieser Afferenzen unterdrückt werden [64]. Diese Beobachtung unterstreicht die Bedeutsamkeit der Sensorik im Pathomechanismus der Dystonie im Sinne eines pathologischen Rückkopplungsmechanismus zu motorischen Hirnarealen. Passend hierzu lässt sich bei Patienten mit Spasmodischer Dysphonie und anderen aktionsinduzierten Dystonieformen innerhalb eines symptomtriggernden Paradigmas eine kortikale Überaktivierung im Bereich des primären sensorischen Kortex zeigen [57, 69-71].

Des Weiteren lassen sich sowohl *in-vivo* durch Diffusion Tensor Imaging als auch histopathologisch in *post-mortem*-Analysen Schädigungen der kortikobulbären und kortikospinalen Efferenzen bei Patienten mit Spasmodischer Dysphonie nachweisen, welche aktuell als Hinweis für eine gestörte Konnektivität zwischen kortikalen und subkortikalen Regionen gewertet werden [72]. Erkenntnisse über die Existenz unterschiedlicher anatomischer Netzwerke beim Sprechen einerseits und emotionaler Stimmgebung ohne Sprechkomponente wie Lachen, Weinen oder Schreien andererseits erleichtern dabei das Verständnis der Spasmodischen Dysphonie. Die selektive Symptommanifestation beim Sprechen lässt sich dabei durch eine isolierte Störung innerhalb des sprechassoziierten anatomischen Netzwerkes erklären [35].

1.1.6 Diagnostik

Bisher existiert keine einheitliche Leitlinie, um das Krankheitsbild Spasmodische Dysphonie zuverlässig diagnostizieren zu können. Hierdurch erklärt sich unter anderem die hohe diagnostische Variabilität zwischen verschiedenen Fachzentren. So zum Beispiel unterscheidet sich das Patientenkollektiv mit SD in phoniatriisch orientierten Kliniken von solchen in neurologischen Untersuchungszentren [34]. Nach C. Ludlow basiert die Diagnostik maßgeblich auf anamnestischen Informationen und der perzeptiven Stimmanalyse, welche durch eine apparative Diagnostik mittels Lupenlaryngoskopie und Stroboskopie ergänzt werden sollten. In der Anamnese findet

sich typischerweise eine chronische Stimmstörung, die mit einer erhöhten Sprechanstrengung verbunden ist und hinsichtlich der Intensität schwanken kann. Nonverbale Phonation wie Lachen oder Weinen ist in der Regel nicht oder weniger beeinträchtigt [2]. Perzeptiv fallen unwillkürliche Stimmabbrüche auf, die durch eine abrupte Stimminitiierung und -terminierung inmitten der Phonation auftreten und pathognomonisch für das Krankheitsbild sind. Diese betreffen bei der Adduktor-Form insbesondere Vokale [73], während bei der Abduktor-Form Schwierigkeiten insbesondere bei der Aussprache von Konsonanten auftreten [2]. Die Stimme wirkt angestrengt, wobei generell niedrigere Phonationsfrequenzen stärker betroffen sind. Insbesondere bei der Phonation eines gehaltenen Vokals kann bei einigen Patienten ein koinzidenteller Stimmtremor nachgewiesen werden [34]. Typischerweise ergibt sich laryngoskopisch ein unauffälliger Kehlkopfbefund. Die typischen, ruckartigen Bewegungen der Stimmlippen während der Phonation korrelieren mit dystonen Muskelkontraktionen und können meist durch die Stroboskopie erfasst werden. Sowohl Laryngoskopie als auch Stroboskopie dienen zusätzlich zum Ausschluss von Differentialdiagnosen wie zum Beispiel der hyperfunktionellen Dysphonie oder dem essentiellen Stimmtremor, die das klinische Bild einer Spasmodischen Dysphonie imitieren können [34, 74].

1.1.7 Therapie

In Anlehnung an die geschichtliche Entwicklung zum ärztlichen Krankheitsverständnis der Spasmodischen Dysphonie wurde versucht, die Erkrankung im 19. und zu Beginn des 20. Jahrhunderts rein psychotherapeutisch zu behandeln [5, 75]. Unbefriedigende Resultate dieses Therapieansatzes und die Einordnung der Erkrankung zu den Dystonien durch Aronson et al. ab 1968 führten zu einem zunehmenden Einsatz somatisch wirksamer Therapieformen [5, 76]. Die chirurgische Durchtrennung des N. laryngeus recurrens war die erste systematisch untersuchte Therapie mit zunächst vielversprechendem Erfolg [10]. Dieses Therapieverfahren erwies sich im Langzeitverlauf jedoch aufgrund der relativ hohen Komplikations- und Rezidivrate als problematisch [10, 77]. Als Hauptgrund für die Rezidive wurde eine Reinnervation der zunächst denervierten Larynxmuskeln durch Aussprossung von Nervenfasern des N. laryngeus recurrens angesehen [78].

Im Laufe der Zeit wurden differenzierte neue chirurgische Methoden zur Behandlung der Spasmodischen Dysphonie entwickelt. Berke beschrieb 1999 die selektive Durchtrennung des anterioren Astes des N. laryngeus recurrens [79]. Bei dieser Methode erfolgt eine zusätzliche Anastomosierung des distalen Nervendissektates mit Teilen der Ansa cervicalis zur Vermeidung einer Reinnervation durch den N. laryngeus recurrens und zur Bewahrung des Muskeltonus im M. thyroarytenoideus [79, 80]. Hierbei zeigten sich erfreuliche Sofort- und Langzeitresultate [81].

Ein vollständig anderer Ansatz der chirurgischen Therapie wurde im Jahr 2000 durch Isshiki eingeführt, bei dem durch Thyroplastik die Position der Stimmlippen lateralisiert wird. Nach anfänglicher Symptomlinderung zeigten sich im Langzeitverlauf jedoch widersprüchliche Ergebnisse mit zum Teil enttäuschenden, zum Teil hervorragenden Resultaten [82-84]. Zielführende Ergebnisse nach Optimierung des Operationsverfahrens stehen noch aus [85, 86].

Eine weitere invasive Behandlungstechnik bedient sich der Myotomie oder Myektomie bzw. Myoneurektomie des M. thyroarytenoideus und zeigt bislang erfolgreiche Resultate [87-91].

Die beschriebenen Operationsverfahren werden bislang nur in einigen spezialisierten Zentren vorgenommen, wodurch den meisten Patienten ein derartiger Eingriff verwehrt bleibt. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Invasivität und der bislang nur eingeschränkt verfügbaren Langzeitdaten stellen diese Verfahren noch keine nennenswerte Alternative für den Großteil der Patienten mit Spasmodischer Dysphonie dar. Als die derzeitige Therapieform der Wahl gilt daher die lokale Injektionsbehandlung mit Botulinum-Neurotoxin A (BoNTA) [92-94]. Details über das Therapeutikum und seinen Stellenwert bei der Behandlung der Spasmodischen Dysphonie finden sich in den Abschnitten 1.2 und 1.3.

1.2 Botulinum-Neurotoxin

1.2.1 Charakteristika von Botulinum-Neurotoxin

Botulinum-Neurotoxin (BoNT) ist ein von *Clostridium botulinum* gebildetes Nervengift. Seine Benennung ist auf die Erkenntnisse von Justinus Kerner zurückzuführen, der das Toxin als Erkrankungsursache nach dem Verzehr verdorbener Würste vermutete

[95, 96]. Insgesamt existieren sieben Familien von Botulinum-Neurotoxinen, die immunologisch in die Typen A-G unterteilt werden. BoNTA gilt als das stärkste natürlich vorkommende Gift. [97].

1.2.2 Wirkung auf systemischer Ebene

An der muskulären Endplatte inhibiert BoNT die axonale Freisetzung präsynaptischer neurotransmitterhaltiger Vesikel. BoNT wirkt z. B. an acetylcholinergen Neuronen, sodass die prädominante Wirkung des Toxins durch den Mechanismus einer verminderten Acetylcholinfreisetzung bestimmt ist. Da es auf der Ebene der Vesikelausschüttung ansetzt, ist die Wirkung unabhängig von der Art der postsynaptischen Rezeptoren. So bewirkt es an der motorischen Endplatte eine Blockade der neuromuskulären Übertragung und führt daher zur Muskellähmung, während es auf viszeraler Ebene neben einer Verminderung der Schweißdrüsensekretion insbesondere die Wirkung des Parasympathikus hemmt. Das klinische Vollbild dieser toxininduzierten anticholinergen Effekte definiert das Krankheitsbild des vital gefährdenden Botulismus. Zusätzlich hemmt BoNT jedoch auch die Liberation anderer Neurotransmitter wie Glutamat, Substanz P und des *Calcitonin gene related peptide* und hat in dieser Form hemmenden Einfluss auf die Nozizeption [98-100].

Die Anwendung von BoNT als Therapeutikum erklärt sich unmittelbar aus seiner Wirkungsweise. Aufgrund seiner Fähigkeit zur neuromuskulären Entkopplung findet BoNT daher Anwendung bei der Behandlung eines pathologisch erhöhten Muskeltonus wie bei dystonen Erkrankungen oder der Spastik. Die Hemmung der Acetylcholinfreisetzung auf viszeraler Ebene erklärt den Einsatz bei Hyperhidrosis, Hypersalivation, dem Frey-Syndrom oder Blasenentleerungsstörungen [101]. Durch seine antinozizeptive Wirkung hat sich das Toxin mittlerweile als Therapeutikum bei der Migräne etabliert [102]. Für die vorliegende Studie ist die neuromuskuläre Wirkung des BoNTA von besonderem Interesse, da bisher nur die Botulinum-Neurotoxine A und B zur Behandlung von Menschen zugelassen sind und Typ B wegen seiner hohen Antigenität klinisch kaum eingesetzt wird [101]. Aus diesem Grund wird daher ausschließlich auf die Pharmakodynamik des Toxins vom Typ A auf das acetylcholinerge Neuron eingegangen. Die Wirkungsweise der anderen Toxintypen oder der Wirkmechanismus an anderen Nervenzellen finden im Folgenden keine weitere Erwähnung.

1.2.3 Wirkung auf biochemischer Ebene

BoNTA bindet präsynaptisch mit der sogenannten schweren Kette (HC) des Proteins an das synaptische Vesikelprotein 2, welches im Rahmen der exozytotischen Ausschüttung von neurotransmitterhaltigen Vesikeln an die synaptische Membran gelangt [103, 104]. Die Bindung wird dabei durch eine Interaktion mit verschiedenen Gangliosiden stabilisiert. Durch endozytotische Vorgänge gelangt das Toxin in die Zelle, wobei sich die leichte Kette durch pH-Verschiebungen im Endozytosevesikel von der schweren Kette löst. Die in der Vesikelmembran verharrende schwere Kette vermittelt durch Bildung eines spannungsabhängigen Kanals die Translokation der leichten Kette aus dem Vesikel in das Zytosol der Nervenzelle [105, 106]. Hier bewirkt die leichte Kette als spezifische zinkbasierte Endopeptidase die enzymatische Spaltung des in der synaptischen Membran befindlichen 25 kDa schweren synaptosomal-associated protein (SNAP-25) [107] (siehe Abbildung 1). Als Konsequenz wird die Bildung eines zur Exozytose relevanten funktionierenden Komplexes zwischen dem vesikelassoziierten Membranprotein Synaptobrevin und den Proteinen der synaptischen Membran (Syntaxin, SNAP-25) unterbunden [108].

Segment des BoNTA	Funktion
<u>Schwere Kette (HC)</u>	
N-terminal	Translokation
C-terminal:	Rezeptorbindungsdomäne, Chaperonfunktion für HC (N-terminal) und LC
- CN-terminal	Erleichtert vermutlich Translokation
- CC-terminal	Eigentliche Rezeptorbindung, SV2, Ganglioside (GT1b, GD1b, GD1a)
<u>Leichte Kette (LC)</u>	Zink-Metalloprotease, spaltet SNAP-25

Abb. 1: Funktionelle Unterteilung des Botulinumtoxins. Teile der schweren Kette sorgen für die Bindung an die präsynaptische Membran und die Translokation der leichten Kette nach endozytotischer Aufnahme. Die leichte Kette vermittelt als zinkhaltige Protease die eigentliche Wirkung des Toxins. Nach [109].

Die resultierende Dysfunktionalität des für die Exozytose verantwortlichen SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor*)-Proteinkomplexes unterbindet letztendlich die Ausschüttung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt (siehe Abbildung 2).

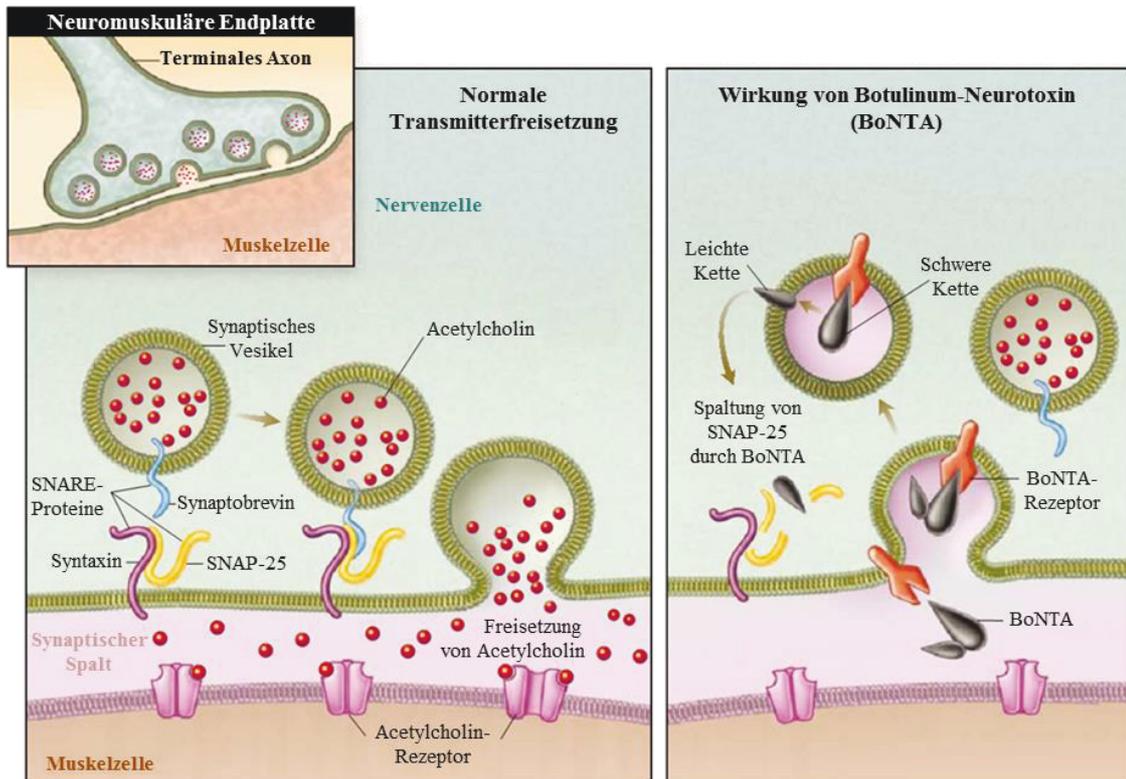


Abb. 2: Pharmakodynamik von BoNTA im terminalen Axon. Bei der regulären Neurotransmitterausschüttung (links) bewirkt die Interaktion der SNARE-Proteine eine Fixierung des transmitterhaltigen Vesikels an der präsynaptischen Membran und die darauf folgende exozytische Ausschüttung. BoNTA (rechts) verhindert durch proteolytische Degradierung von SNAP-25 die Transmitterfreisetzung. Abbildung modifiziert nach [110].

1.3 Spasmodische Dysphonie und Botulinum-Neurotoxin A

Grundlegendes Prinzip der Injektionsbehandlung mit BoNTA bei Patienten mit Spasmodischer Dysphonie oder anderen Dystonien ist die gezielte Schwächung des unwillkürlich überaktiven Tonus einzelner Muskelgruppen [111-113]. Im Speziellen besteht die Zielsetzung, durch Injektion in die pathologisch agierende Kehlkopfmuskulatur einen mildernden Einfluss auf die dyston gestörte Stimme zu erreichen. Bereits ein Jahr nach den ersten Wirksamkeitsbelegen für die Behandlung dystoner Erkrankungen im Jahre 1985 wurde die erste Publikation zum erfolgreichen Einsatz bei der Spasmodischen Dysphonie veröffentlicht [114]. Seitdem mehren sich Studien über seinen Erfolg, sodass es mittlerweile als therapeutischer Standard bei der Spasmodischen Dysphonie angesehen wird [25, 92, 94 115-117]. Bezogen auf alle verfügbaren Therapieformen der Spasmodischen Dysphonie ist die Behandlung mit Botulinum-Neurotoxin bisher die einzige, zu der Daten innerhalb einer kontrollierten und randomisierten Doppelblindstudie existieren [118].

Beim Adduktor-Typ ist aufgrund der zum unwillkürlichen Glottisschluss führenden Muskelspasmen das Ziel, ihr Auftreten durch die fokale Lähmung stimm-lippenschließender Muskelgruppen zu verhindern. Als Zielmuskulatur ergeben sich hierfür aufgrund ihrer Funktion und ihrer Erreichbarkeit zur Injektion einerseits der M. cricoarytenoideus lateralis, andererseits der Muskelkomplex bestehend aus M. vocalis und M. thyroarytenoideus. Für die Injektion des Toxins ergeben sich prinzipiell zwei Zugangswege. Einerseits bietet sich der Zugang unter laryngoskopischer Kontrolle (transoral/transnasal) für die Injektion an, andererseits stellt sich der transkutane Weg mit Passage des Ligamentum cricothyroideum als mögliche Option dar, wobei aufgrund der fehlenden visuellen Kontrolle die Zielmuskulatur elektromyographisch identifiziert wird [119].

Vergleiche der Injektionstechniken bei der Behandlung der AD-SD fehlen bis auf eine unverblindete, durch Telefon-Interview erhobene Retrospektivstudie gänzlich [120]. Bezogen auf die AB-SD existiert eine prospektive randomisierte Therapievergleichsstudie mit einer nur geringen Probandenzahl von 15 Patienten [121]. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung werden häufig nur kleine Patientenkollektive untersucht, was zusätzlich zu einer verringerten Aussagekraft jeder einzelnen Studie führt. Bis heute fehlen qualitativ hochwertige Studien, die nicht nur die generelle Wirksamkeit von BoNTA belegen, sondern auch valide Aussagen über die Effektstärke der Therapie zulassen. Nicht zuletzt deshalb ist das Toxin nicht offiziell zur Behandlung der Spasmodischen Dysphonie zugelassen und wird daher nur im off-Label-Bereich angewendet.

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist eine Charakterisierung der AD-SD anhand von objektiven und subjektiven Kriterien sowie die vergleichende Analyse dieser Kriterien vor und nach Injektionsbehandlung mit BoNTA gemäß den Empfehlungen der letzten Cochrane-Metaanalyse sowie der europäischen laryngologischen Gesellschaft [122, 123]. Folgende Untersuchungsdimensionen sollen für eine umfassende Evaluation der Sprechstimme genutzt werden:

- a) Die Einschätzung der Patienten hinsichtlich ihrer stimmlichen Einschränkung mit dem Voice Handicap Index-12-Fragebogen.
- b) Die Einschätzung der Stimmqualität durch Phoniater und Logopäden nach dem Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeits-System.
- c) Die objektive Analyse der Stimmqualität mittels softwaregestützter akustischer Signalanalyse (Software PRAAT).
- d) Die funktionelle Beurteilung des Larynx während der Phonation mittels videogestützter Lupenlaryngostroboskopie.

Da fundierte Vergleiche zwischen dem transoralen, lupenlaryngoskopisch kontrollierten und transkutanen, elektromyographisch gesteuerten Zugangsweg für die laryngeale Injektion bisher fehlen, ist ein weiteres Ziel dieser Studie der Vergleich zwischen beiden Injektionsformen.

Kapitel 2 –

Probanden, Materialien und Methoden

2.1 Probandengruppe

2.1.1 Rekrutierung

Von Oktober 2007 bis November 2009 fand über eine Zusammenarbeit zwischen dem Selbstständigen Funktionsbereich für Phoniatrie und Pädaudiologie und der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf die Patientenrekrutierung sowie die therapeutische Versorgung statt. In Zusammenarbeit mit der Funktionsabteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie im Universitätsklinikum Köln, einer Facharztpraxis für Phoniatrie/Pädaudiologie und HNO-Heilkunde in Mönchengladbach sowie einer Facharztpraxis für HNO-Heilkunde in Haan wurden zeitgleich weitere Patienten in die Studie aufgenommen und therapiert. Über die Kontaktaufnahme zur Selbsthilfegruppe der Deutschen Dystonie Gesellschaft e. V. im Mai 2008 sowie mittels eines Aufrufes zur Studienteilnahme über die Homepage der Deutschen Dystonie Gesellschaft e. V. und der eigenen Klinikhomepage (Selbstständiger Funktionsbereich für Phoniatrie und Pädaudiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf) konnte der Bekanntheitsgrad der Studie weiter gesteigert und trotz der geringen Prävalenz der Krankheit ein vergleichsweise großes Patientenkollektiv rekrutiert werden. Insgesamt wurden 67 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Spasmodische Dysphonie vom Adduktor-Typ im Rahmen der Studie angeschrieben. Zur besseren Übersicht werden nachfolgend stellvertretend für das gesamte Patientenkollektiv die Bezeichnungen Patient bzw. Patienten verwendet. 48 Patienten reagierten auf den Aufruf und erklärten sich bereit für eine weitere Abklärung zur Bestätigung der Diagnose und gegebenenfalls zur Aufnahme in die Studie (für Details zum Einzugsgebiet siehe Abbildung 3). Von diesem Kollektiv haben 17 Personen eine Botulinum-Neurotoxin A-Injektion erhalten und wurden daher jeweils

vor und vier bis acht Wochen nach der Behandlung untersucht, während 9 Patienten die Untersuchungsbatterie nur einmal durchliefen und nicht injiziert wurden (siehe Abbildung 4).

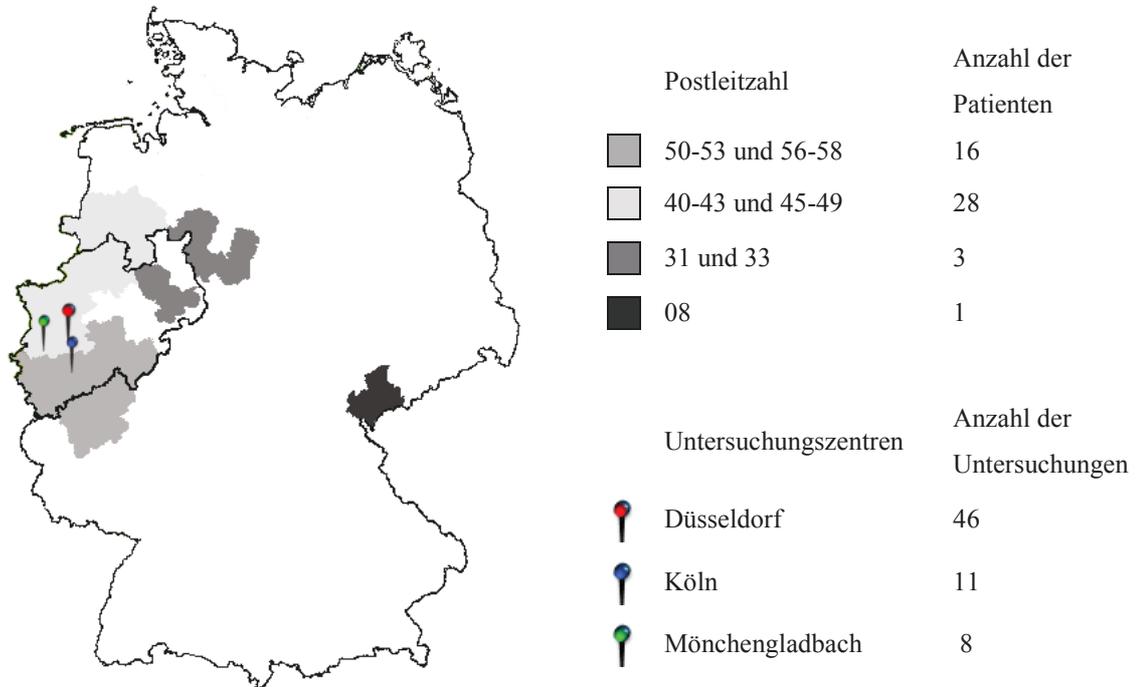


Abb. 3: Einzugsgebiet der 48 Patienten, die dem Studienaufruf gefolgt sind. Von diesen Patienten wurden letztendlich 26 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Einzugsgebiete (in verschiedenen Grautönen dargestellt) wurden festgemacht anhand der ersten beiden Ziffern der Postleitzahl, wobei eine dezidiertere Einteilung aus Datenschutzgründen unterlassen wurde. Mit farbigen Stecknadeln versehen sind die drei Studienzentren Düsseldorf, Köln und Mönchengladbach, an denen die Autorin dieser Studie die Untersuchungen vor Ort betreut hat. Die Grenzen Nordrhein-Westfalens sind neben den Umrissen Deutschlands in Schwarz hervorgehoben.

2.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen werden konnten alle Patienten, die älter als 18 Jahre waren und sich mit einer Teilnahme an der Studie einverstanden erklärten. Hiermit verbunden war das Einverständnis in die Erhebung des Voice Handicap Index-12-Fragebogens (s.u.) sowie in die Aufzeichnung und weitere Analyse der Sprechstimme. Die Diagnose der Adduktor-Form der Spasmodischen Dysphonie musste nicht nur bestehen, sondern auch durch einen Phoniater aus einem der drei Untersuchungszentren in Düsseldorf, Köln oder Mönchengladbach (Prof. Dr. W. Angerstein, Dr. R. Lang-Roth/Dr. E. Fischer-Krall oder Dr. W. Lambeck) bestätigt worden sein. Da die Entscheidung zur Behandlung mit Botulinum-Neurotoxin A aus medizinischen Gründen unabhängig von der Studie getroffen wurde, gehörte die grundsätzliche Einwilligung in eine solche

Therapie nicht zu den Einschlusskriterien, sodass sowohl Patienten mit als auch ohne Wunsch zur BoNTA-Injektion eingeschlossen werden konnten.

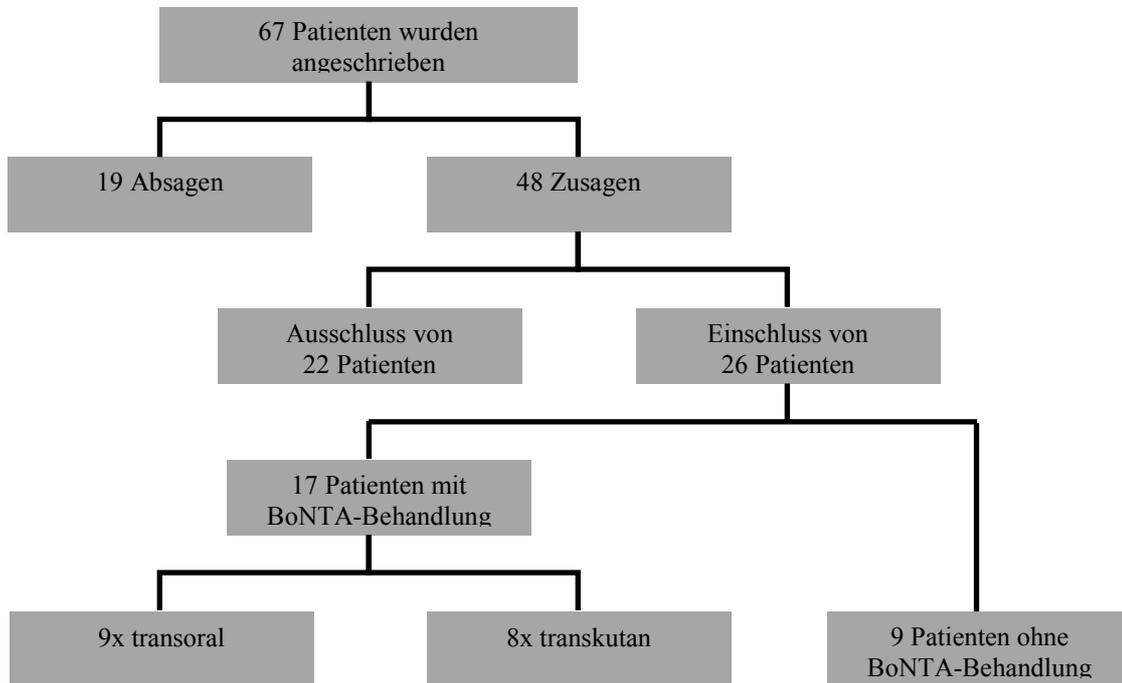


Abb. 4: Darstellung des Prozesses der Patientenrekrutierung und des Einschusses in die Studie. Von insgesamt 67 Patienten erschienen 48 Patienten zur Diagnosesicherung durch einen Phoniater und gegebenenfalls zur Teilnahme an der Studie. Bei 22 Patienten konnte die Diagnose nicht bestätigt werden, sodass ein Einschluss in die Studie nicht möglich war. Letztendlich konnten 26 Patienten in die Studie aufgenommen werden. 17 Patienten unterzogen sich dabei einer Therapie mit Botulinum-Neurotoxin A.

Für diejenigen Patienten, die ihre Injektion während ihres regulären Injektionsrhythmus in einem externen Therapiezentrum (außerhalb der Untersuchungszentren Düsseldorf, Köln oder Mönchengladbach) erhalten haben, war eine Studienteilnahme ebenso möglich. Aufgrund der Möglichkeit eines unangenehmen Würgreizes und der damit verbundenen Lokalanästhesie war die Durchführung einer Lupenlaryngostroboskopie nicht zwingend für den Einschluss in die Studie.

Ausschlusskriterium bei 48 Patienten war neben einer fehlenden Geschäftsfähigkeit aus kognitiven oder Altersgründen jegliche zusätzliche Erkrankung oder deren Therapie, die potenziell eine Veränderung der Sprechstimme nach sich ziehen konnte. Die AD-SD kann häufig vergesellschaftet sein mit einem essentiellen Tremor und anderen fokalen Dystonieformen wie dem Blepharospasmus oder dem Torticollis, aber auch im Sinne einer polysegmentalen oder generalisierten Dystonie auftreten [26, 27]. Daher würde ein Ausschluss von AD-SD Patienten mit zusätzlich essentiellen Tremor oder

zusätzlichen dystonen Bewegungsstörungen die Teilnahme eines relevanten Anteils an AD-SD-Patienten verbieten und auf diese Weise einen Selektionsbias hervorrufen. Um ein repräsentatives Kollektiv an Patienten zu untersuchen, stellten solche Erkrankungsformen sowie die damit verbundene Therapie kein Ausschlusskriterium dar.

2.1.3 Endgültige Zusammensetzung des Patientenkollektivs

In die Studie wurden insgesamt 26 Patienten mit einer Adduktor-Form der Spasmodischen Dysphonie eingeschlossen. 17 dieser Patienten haben sich einer BoNTA-Therapie unterzogen (P-Nr. 1 bis 17, siehe Abbildung 5).

P-Nr.	Alter	♀ / ♂	Kontakt über	Symptombeginn	Tremor	Zusatz-Dystonien
1	65 J	♀	UK	42 J	-	-
2	65 J	♀	UK	43 J	-	-
3	74 J	♀	UD	53 J	+	-
4	75 J	♀	MG/DDG	52 J	-	-
5	76 J	♀	MG	72 J	-	Dyston-dyskinetisches Syndrom
6	87 J	♀	UD	76 J	+	Zervikale Dystonie
7	50 J	♂	UK	43 J	-	-
8	68 J	♀	DDG/Haan	57 J*	-	-
9	81 J	♀	UD	68 J	+	-
10	63 J	♂	UK	46 J	-	-
11	50 J	♀	UD	40 J	-	-
12	88 J	♂	UK	17 J	-	Blepharospasmus & Schreibkrampf
13	60 J	♀	MG/DDG	40 J	-	-
14	71 J	♀	UD	67 J	-	Blepharospasmus
15	59 J	♀	DDG/Haan	40 J	-	-
16	77 J	♀	UD/DDG	72 J	-	Meige-Syndrom
17	58 J	♂	UK/DDG	72 J	-	Generalisierte Dystonie
18	60 J	♀	MG/DDG	33 J*	-	-
19	72 J	♀	UD	45 J	+	-
20	78 J	♀	UD	63 J	+	-
21	86 J	♂	UK	71 J	-	-
22	72 J	♀	UD	82 J	+	Zervikale Dystonie
23	48 J	♂	UD	59 J	-	Zervikale Dystonie
24	67 J	♀	UK	29 J	-	-
25	64 J	♀	MG	42 J	-	-
26	65 J	♀	UD/DDG	59 J*	-	Meige-Syndrom

Abb. 5: Tabellarische Zusammenfassung der wichtigsten anamnestischen Daten. Links ist die jeweilige Patientenummer (P-Nr.) angegeben, auf die sich im weiteren Text bezogen wird. Eine Kontaktaufnahme erfolgte entweder über das Universitätsklinikum Düsseldorf (UD), das Universitätsklinikum Köln (UK), die Praxis von Dr. Lambeck in Mönchengladbach (MG), die Deutsche Dystonie Gesellschaft e.V. (DDG) oder über die HNO-Praxis von Dr. Dieckmann in Haan (Haan). Ein Stern (*) hinter dem Alter beim Erstauftreten von Symptomen verweist auf eine vorangegangene Neuroleptikaeinnahme und damit auf eine mögliche arzneimittelinduzierte Genese der SD. Unter der Rubrik Tremor wird mit einem Pluszeichen (+) das Vorhandensein von akralen und/oder Kopftremores angegeben.

Von diesem Kollektiv befanden sich 9 Patienten (P-Nr. 1, 4, 6-8, 11, 13, 16, 17) zum Zeitpunkt der Studie in einem geregelten Injektionsregime mit konstanter Injektionsdosis und regelmäßiger Applikation. Entsprechend haben die übrigen 8 Probanden (P-Nr. 2, 3, 5, 9, 10, 12, 14, 15) im Rahmen der Studie eine Erstinjektion oder eine Neueinstellung mit BoNTA nach mindestens einjähriger Therapiepause von Botulinum-Neurotoxin A erhalten. Insgesamt wurden drei BoNTA-Behandlungen (P-Nr. 8, 11, 15) in Therapiezentren außerhalb der drei Studienzentren durchgeführt (Facharztpraxis für HNO-Heilkunde in Haan, HNO-Klinik im Klinikum Lüdenscheid). Die an AD-SD-Erkrankten Patienten mit der Nummer 18 bis 26 erklärten sich bereit, ihre Stimme einmalig ohne Therapie untersuchen zu lassen (siehe auch Abbildung 5).

2.2 Zustimmung der Ethikkommission

Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission der Universität Düsseldorf als ethisch unbedenklich eingestuft und somit zugelassen (Studiennummer 3842). Die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung mit BoNTA als off-label Therapie war nicht Bestandteil der Studie und wurde hiervon unabhängig im Einvernehmen mit den Patienten aus medizinisch Gründen getroffen.

2.3 Ablauf der Patientenuntersuchung

Die Patientenuntersuchung erfolgte in zwei separaten Schritten: Zunächst war es das Ziel, die Adduktor-Form der Spasmodischen Dysphonie als Krankheitsentität mit verschiedenen Testverfahren zu charakterisieren. Hierfür wurden alle 26 in die Studie eingeschlossenen Patienten evaluiert. Bei Patienten, die bereits eine vorherige Injektionstherapie mit BoNTA erhalten hatten, erfolgte die Stuserhebung zum Zeitpunkt der geringstmöglichen Beeinflussung durch die Therapie, nämlich mindestens drei Monate nach erfolgter Injektion und unmittelbar vor der nächsten Behandlung mit BoNTA [124]. Bei allen Patienten wurde zur subjektiven Einschätzung der stimmlichen Einschränkung durch die Erkrankung der Voice Handicap Index-12-Fragebogen

eingesetzt. Zusätzlich erfolgte die Aufzeichnung eines gelesenen Standardtextes für eine nachfolgende auditive Bewertung der Stimmqualität nach dem Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserheitssystem (RBH-System) durch eine Expertengruppe sowie eine softwaregestützte akustische Signalanalyse. Mit Ausnahme des Patienten Nr. 23, der eine endoskopische Kehlkopfuntersuchung ablehnte (siehe hierzu Kapitel 2.1.2), wurde bei allen Patienten außerdem eine laryngostroboskopische Begutachtung vorgenommen.

Der zweite Schritt der Patientenuntersuchung umfasste die gleiche Evaluationsbatterie wie im ersten Teil. Nun jedoch erfolgte die Erhebung etwa vier bis acht Wochen nach der BoNTA-Therapie, d. h. im zeitlichen Intervall des größten therapeutischen Effektes [124]. Da nicht alle Patienten eine Behandlung mit BoNTA erhielten, wurde dieser zweite Abschnitt an einem Teilkollektiv, bestehend aus 17 Patienten, durchgeführt. Das Untersuchungsprozedere der subjektiven und objektiven Messmethoden mit ihrer jeweiligen Datenauswertung sowie die BoNTA-Injektionsmethoden werden im Weiteren näher erläutert.

2.4 Voice Handicap Index-12-Fragebogen

Bei dem Voice Handicap Index-12-Fragebogen handelt es sich um eine gekürzte Fassung des 30 Fragen umfassenden Voice Handicap Index-Fragebogens (VHI) [125]. Hierbei werden Patienten aufgefordert, auf einer vierstufigen Likert-Skala die in prägnanten Aussagen formulierten Aspekte einer stimmlichen Einschränkung im Alltag mittels Häufigkeitsangabe zu hierarchisieren. Durch Faktorenanalyse wurden aus dem Gesamtfragebogen die 12 Aussagen extrahiert, die zur größten Varianz beitragen [3]. Die deutschsprachige Version des VHI-12-Fragebogens wurde aus dem Englischen übersetzt durch T. Nawka und klinisch validiert [126]. Seine Ergebnisse korrelieren dabei in hohem Maße mit den Resultaten des klassischen VHI-Fragebogens und er zeichnet sich durch die kurze Bearbeitungszeit aus. Gemäß Nawka et al. wird der Beantwortung jeder Einzelaussage I-XII eine Punktzahl von 0 bis 4 zugeordnet und hieraus zur Errechnung der Voice Handicap Index-12-Gesamtsumme die Summe aus allen zwölf Einzelantworten gebildet. Bei der Analyse der Gesamtpunktzahl repräsentieren definierte Intervalle dabei den Schweregrad der Stimmstörung (0-7

Punkte: keine Einschränkung; 8-14 Punkte: geringgradige Einschränkung; 15-22 Punkte: mittel-gradige Einschränkung; 23-48 Punkte: hochgradige Einschränkung). Obwohl bei der klinischen Auswertung prinzipiell nicht weiter bedeutend, wird der VHI-12-Fragebogen in drei Subgruppen unterteilt [3]. Die ersten drei Aussagen (I bis III) klären dabei vor allem physische Einschränkungen der Stimmstörung ab, während die Punkte V bis IX in besonderem Maß funktionelle Aspekte der Stimme beleuchten. Die verbleibenden Aussagen IV sowie X bis XII konzentrieren sich auf emotionale Komponenten.

Einzelne Aussagen des Voice Handicap Index-12-Fragebogens	Bitte kreuzen Sie an, was für Sie zutrifft: 0 = „nie“, 1 = „selten“, 2 = „manchmal“, 3 = „oft“, 4 = „immer“				
	Antwort „nie“	Antwort „selten“	Antwort „manchmal“	Antwort „oft“	Antwort „immer“
I. Bevor ich spreche, weiß ich nicht, wie meine Stimme klingen wird.	0	1	2	3	4
II. Abends ist meine Stimme schlechter.	0	1	2	3	4
III. Ich habe das Gefühl, dass ich mich anstrengen muss, wenn ich meine Stimme benutze.	0	1	2	3	4
IV. Wegen meines Stimmproblems bin ich weniger kontaktfreudig.	0	1	2	3	4
V. Ich meide größere Gruppen wegen meiner Stimme.	0	1	2	3	4
VI. Ich fühle mich bei Unterhaltungen wegen meiner Stimme ausgeschlossen.	0	1	2	3	4
VII. Anderen fällt es schwer, mich in lauter Umgebung zu verstehen.	0	1	2	3	4
VIII. Meine Familie hat Schwierigkeiten, mich zu hören, wenn ich zu Hause nach ihnen rufe.	0	1	2	3	4
IX. Man hört mich wegen meiner Stimme schlecht.	0	1	2	3	4
X. Es ist mir peinlich, wenn man mich bittet, etwas zu wiederholen.	0	1	2	3	4
XI. Ich ärgere mich, wenn man mich bittet, etwas zu wiederholen.	0	1	2	3	4
XII. Ich schäme mich wegen meines Stimmproblems.	0	1	2	3	4

Abb. 6: Der VHI-12-Fragenbogen als Kurzfassung des VHI-Fragebogens wurde von den Patienten vor und nach der BoNTA-Behandlung ausgefüllt. Pro Aussage I bis XII wurde entschieden, welche der fünf Antwortmöglichkeiten von 0-4 zum Zeitpunkt des Ausfüllens am ehesten den stimmlichen Status aus Sicht des Patienten repräsentiert. Insgesamt wurden 43 Fragebogenerhebungen durchgeführt. Abbildung modifiziert nach [3].

Allen Patienten wurden vor Ausfüllen des Fragebogens die einzelnen Punkte vorgelesen, und es wurde nach Verständnisschwierigkeiten gefragt. Bei Fragen wurden

die Aussagen erklärt. Erst danach wurden die Patienten aufgefordert, den Fragebogen auszufüllen. Dies sollte ohne den Einfluss Dritter und insbesondere nicht im Beisein des Studienteams erfolgen, um das Risiko einer subtilen Beeinflussung der Patienten zu minimieren. Für die Beantwortung des Fragebogens gab es keine zeitliche Begrenzung. Alle Studienteilnehmer füllten mindestens einen VHI-12-Fragebogen aus. Diejenigen Probanden, welche eine Injektionstherapie mit Botulinum-Neurotoxin A erhielten, füllten überdies auch am Tag der stimmlichen Reevaluation vier bis acht Wochen post-injectionem einen zweiten Fragebogen aus, um hiermit eine möglicherweise geänderte Selbsteinschätzung der Stimmstörung zu dokumentieren. Abbildung 6 zeigt den Aufbau des VHI-12-Fragebogens.

2.5 StimmAufnahmen

Neben dem Ausfüllen des VHI-12-Fragebogens erfolgte eine StimmAufnahme beim Vorlesen des Textes „Der Nordwind und die Sonne“ (siehe Abbildung 7). Diese Fabel von Äsop ist ein in der phoniatischen Praxis allgemein anerkannter Lesetext und zählt zu den deutschsprachigen Referenztiteln für die Stimmanalyse [127]. Da einige Patienten stark fehlsichtig waren, wurde der Text zur besseren Lesbarkeit sowie zur Vermeidung von Irritationen und Lesefehlern mit großem Schriftbild (Times New Roman, Schriftgröße 20) auf ein DIN-A4-Blatt gedruckt. Die Patienten konnten den Abstand des Lesetextes zum Gesicht frei wählen. Die Stimme beim Lesen des Textes wurde digital aufgezeichnet, entweder mit einem stationären DAT-Recorder (Professional Digital Audio Tape Deck SV-3900, Seriennummer AA5FH01001, Panasonic, Hamburg) oder mit einem Minidisk Recorder (Sony MZ-RH1, Sony Deutschland, Berlin). Für die Tonabnahme wurde ein Mikrofon (Studio Electret Microphone ECM-2000, 30-20000 Hz, Seriennummer 230290, Canon, Krefeld) genutzt. Für alle Aufnahmen wurde das Stereoformat und eine Abtastrate von 44100 Hz verwendet. Die Lesetexte wurden mit einem Abstand von ca. 30 cm zwischen Mund und Mikrofon aufgenommen. Dabei wurden die Patienten dazu aufgefordert, mit ihrer normalen Sprechstimme sowie ihrer gewohnten Sprechgeschwindigkeit und -lautstärke vorzulesen.

Titel
Der ^(T1) Nordwind ^(T2) und ^(T3) die ^(T4) Sonne ^(T5)
Satz 1, Abschnitt A-E
Einst ^(A1) stritten ^(A2) sich ^(A3) Nordwind ^(A4) und ^(A5) Sonne ^(A6) , wer ^(B1) von ^(B2) ihnen ^(B3) beiden ^(B4) der ^(B5) Stärkere ^(B6) wäre ^(B7) , der ^(D1) in ^(D2) einen ^(D3) warmen ^(D4) Mantel ^(D5) gehüllt ^(D6) war ^(D7) , des ^(E1) Weges ^(E2) kam ^(E3) .
Satz 2, Abschnitt A-D
Sie ^(A1) wurden ^(A2) einig ^(A3) , dass ^(B1) derjenige ^(B2) für ^(B3) den ^(B4) Stärkeren ^(B5) gelten ^(B6) sollte ^(B7) , der ^(C1) den ^(C2) Wanderer ^(C3) zwingen ^(C4) würde ^(C5) , seinen ^(D1) Mantel ^(D2) abzunehmen ^(D3) .
Satz 3, Abschnitt A-C
Der ^(A1) Nordwind ^(A2) blies ^(A3) mit ^(A4) aller ^(A5) Macht ^(A6) , aber ^(B1) je ^(B2) mehr ^(B3) er ^(B4) blies ^(B5) , desto ^(C1) fester ^(C2) hüllte ^(C3) sich ^(C4) der ^(C5) Wanderer ^(C6) in ^(C7) seinen ^(C8) Mantel ^(C9) ein ^(C10) .
Satz 4
Endlich ⁽¹⁾ gab ⁽³⁾ der ⁽³⁾ Nordwind ⁽⁴⁾ den ⁽⁵⁾ Kampf ⁽⁶⁾ auf ⁽⁷⁾ .
Satz 5, Abschnitt A-B
Nun ^(A1) erwärmte ^(A2) die ^(A3) Sonne ^(A4) die ^(A5) Luft ^(A6) mit ^(A7) ihren ^(A8) freundlichen ^(A9) Strahlen ^(A10) , und ^(B1) schon ^(B2) nach ^(B3) wenigen ^(B4) Augenblicken ^(B5) , zog ^(B6) der ^(B7) Wanderer ^(B8) seinen ^(B9) Mantel ^(B10) aus ^(B11) .
Satz 6, Abschnitt A-B
Da ^(A1) musste ^(A2) der ^(A3) Nordwind ^(A4) zugeben ^(A5) , dass ^(B1) die ^(B2) Sonne ^(B3) von ^(B4) ihnen ^(B5) beiden ^(B6) der ^(B7) Stärkere ^(B8) war ^(B9) .

Abb. 7: Syntaktische Segmentierung des für die Aufzeichnung der Sprechstimme verwendeten Lesetexts „Der Nordwind und die Sonne“.

2.6 Akustische Signalanalyse

2.6.1 Manuelle Wortsegmentierung

Mit der Software Audacity (Version 1.3.7-beta, Audacity Team 2008, <http://audacity.sourceforge.net>) wurde jeder Text zunächst in Sätze, dann in seine jeweiligen Abschnitte A bis E, und schließlich in Worte segmentiert (für eine graphische Darstellung siehe Abbildung 7 und 8). Die Bearbeitung wurde mit einem Computer der Firma Apple (MacBook 4.1 mit Mac OS X 10.5.8 (9L31a), Apple Inc., Cupertino, Kalifornien, USA) durchgeführt und ist beispielhaft im Anhang näher beschrieben. Die Segmentierung erfolgte unter Verblindung von Patientennamen und Aufnahmezeitpunkt nach audiovisuellen Gesichtspunkten (Aspekt der aufgenommenen

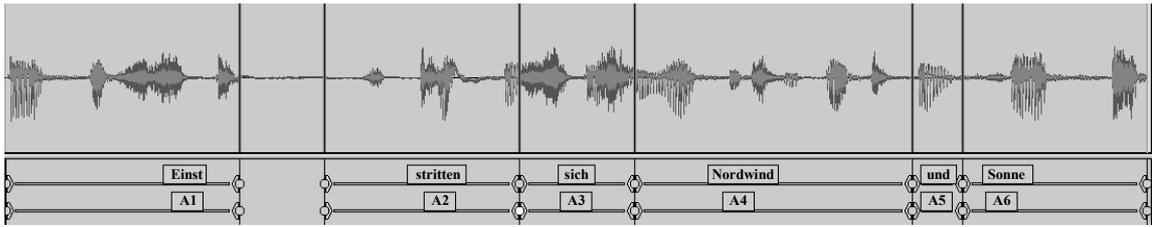


Abb. 8: Darstellung der manuellen Segmentierung mit Audacity. Beispielhaft ist Abschnitt A des ersten Satzes des Textes „Der Nordwind und die Sonne“ abgebildet. Neben der Visualisierung des Wellensignals sind die manuelle Segmentierung der Wörter sowie ihre Nummerierung im Satzgefüge dargestellt.

Wellenform in Audacity, auditive Wahrnehmung von Anfang und Ende eines Sinnabschnittes). Pro Patient und Untersuchung wurden – sofern im Lesetext nicht Worte ausgelassen wurden – 112 Einzelwortsegmentierungen vorgenommen. Aufgrund zum Teil unausgesprochener Worte belief sich die Gesamtzahl auf eine Summe von 4803 Worten. Jedes vor und nach BoNTA-Injektionsbehandlung gesprochene Wortsegment wurde pro Patient und Aufnahmezeitpunkt zum Gesamttext refusioniert und zur weiteren Analyse im wav-Format (44100Hz, 32bit) gespeichert. Sowohl für die nicht segmentierte originale Tonaufnahme, als auch für die refusionierte Version ohne Zwischenwortpausen wurde die Gesamtlesedauer bestimmt und zur weiteren Analyse dokumentiert.

2.6.2 Analyse ausgewählter Stimmparameter

Die weitere Stimmauswertung erfolgte mit dem Stimmanalyseprogramm PRAAT (Version 5.3.10, P. Boersma und D. Weenink 2011, heruntergeladen am 15.10.2011 unter <http://www.praat.org/>) [128]. PRAAT ist eine Software, welche zur Evaluation von Stimmpathologien etabliert ist [129]. Auch wenn sie vorrangig für die Analyse gehaltener Vokale verwendet wird, findet sie auch bei der Aufarbeitung gesprochener Textpassagen Anwendung [130-133]. Alle Einzelwortsegmentierungen wurden in PRAAT eingelesen, zum Gesamttext refusioniert und über ein auf einer öffentlich zugänglichen Vorlage von Kevin Ryan basierendes Skript automatisch analysiert (siehe Anhang A-XXVIII bis A-XXIX).

Zunächst wurde die Tonhöhe (*pitch*) über den Gesamttext berechnet. Gemäß den Empfehlungen für eine Analyse der Sprechstimme basierte die Berechnung auf einer fortlaufenden Kreuzkorrelation der akustischen Periodizität. Auf Basis der Grundeinstellung wurden pro Sekunde 100 Frequenzmessungen durchgeführt. Zusätzlich wurde die Option einer exakteren Bestimmung ausgewählt, bei welcher der

untersuchte Teilbereich nach Gauss'schem Prinzip gefenstert wurde und eine Länge von 80 ms betrug. Der Grenzwert für einen stillen Bereich wurde mit 3% der Maximalamplitude wie auch der Schwellenwert zur Erkennung der Sprechstimme mit 45% der maximalen Autokorrelation auf Standardwerten belassen. Die verbleibenden Optionen zur Feinjustierung verblieben ebenfalls auf Standardeinstellungen [128].

Der Jitter zählt zu den etablierten Parametern für die softwaregestützte Stimmanalyse und ist ein Maß für die Frequenzirregularitäten [134]. Grundsätzlich wird zur Analyse einer möglichst homogenen Einheit ein gehaltener Vokal analysiert. Dies erscheint jedoch als valides Vorgehen bei der Spasmodischen Dysphonie nicht geeignet. Beim gehaltenen Vokal ähnelt die Stimme meist eher der Sing- als der Sprechstimme. Bei der Spasmodischen Dysphonie ist jedoch die Sprechstimme in besonderem Maß, hingegen die Singstimme unter Umständen weniger oder gar nicht von der Stimmstörung betroffen [29]. Daher ist zur tatsächlichen Erfassung pathologischer Stimmbestandteile die Analyse eines gesprochenen Textes als zweckmäßiger anzusehen. Die Formel für die in dieser Arbeit genutzte Jitterberechnung lautet:

$$\text{Jitter}(\%) = \frac{(1/(N-1)) \sum_{i=1}^{N-1} |T_{i+1} - T_i|}{(1/N) \sum_{i=1}^N T_i} \times 100 \quad (2-1)$$

Bei dieser Formel wird durch N die Gesamtzahl der untersuchten Periodendauern T repräsentiert. Bei i handelt es sich um einen fortlaufenden ganzzahliger Index (von 1 bis N). Im Dividenden findet sich demnach die mittlere betragliche Schwankung der Periodendauer, im Divisor die mittlere Periodendauer. Zur Vereinfachung der Lesbarkeit ergibt sich nach Multiplikation mit dem Faktor 100 der Jitter als prozentualer Anteil der mittleren Periodendauerschwankung im Bezug zur mittleren Periodendauer. Die Berechnung des Shimmers dient als Maß für die Amplitudenschwankungen innerhalb einer Beobachtungseinheit. Analog zur Berechnung des Jitters wird der Shimmer in PRAAT folgendermaßen berechnet:

$$\text{Shimmer}(\%) = \frac{(1/(N-1)) \sum_{i=1}^{N-1} |A_{i+1} - A_i|}{(1/N) \sum_{i=1}^N A_i} \times 100 \quad (2-2)$$

Hierbei steht N für die Gesamtzahl aller innerhalb der Beobachtungseinheit gemessenen Amplituden A . Ähnlich der Darstellungsweise des Jitters stellt sich zusammenfassend

der Shimmer als prozentualer Anteil der erfassten Amplitudenschwankungen bezogen auf die mittlere Amplitude dar.

Stimmabbrüche werden in PRAAT berechnet als Anzahl der Abstände aufeinander folgender Glottisschlüsse, die länger sind als der Quotient aus 1,25 und der unteren Frequenzschwelle der Berechnung, in diesem Fall 75 Hz. Grundsätzlich wird für die Analyse der Tonhöhendynamik ein Algorithmus genutzt, durch den diese im Verlauf der Aufnahme möglichst schwankungsarm dargestellt wird. Zur Identifikation der stimmlosen Sprechabschnitte wurde der Filter temporär abgeschaltet und stimmlose Bereiche entsprechend den oben genannten Kriterien erfasst. Diese Berechnung ist Grundlage der in dieser Studie ermittelten Anzahl von Stimmabbrüchen [128]. Zur Validierung des automatisierten Auswerteverfahrens erfolgte zusätzlich eine manuelle Detektion und nachfolgende Auszählung dieser Abbrüche. Als solche wurden alle perzeptiv wie spektrographisch erfassten Unterbrechungen der Phonation gewertet, die eine Dauer von mehr als 50 ms hatten und nicht durch Zwischenwortpausen begründet werden konnten [135, 136].

2.7 Die auditive Bewertung nach dem Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeitssystem

Die Bestimmung der Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeitsausprägung (RBH-Ausprägung) ist eine gängige Bewertungsmethode zur Einschätzung der Stimmqualität durch entsprechend ausgebildete Personen. Ein Vorteil der Methode ist ihre unkomplizierte Handhabung, da nur drei verschiedene Stimmcharakteristika, Rauigkeit, Behauchtheit und Heiserkeit zu bewerten sind. Für jede Modalität erfolgt eine Bewertung auf einer ordinalen Skala mit insgesamt vier Stufen (Einteilung null bis drei). Obwohl die Eigenschaften „Rauigkeit“ und „Behauchtheit“ grundsätzlich als Unterkategorie der „Heiserkeit“ verstanden werden, eignet sich der RBH-Status über die Befundung heiserer Patienten hinaus auch für eine reliable Schweregradeinteilung von Stimmstörungen [127]. Besonderer Vorteil dieses Bewertungsschemas ist die hohe Akzeptanz in phoniatischen Fachkreisen mit häufiger Nutzung in wissenschaftlichen Arbeiten und internationaler Vergleichbarkeit, wobei sich im englischsprachigen Raum

ein ähnlicher Score mit der Abkürzung GRB bzw. GRBAS (*grade, roughness, breathiness, asthenia, strain*) etabliert hat [123, 137, 138].

Für die Einbindung des RBH-Status in diese Studie wurden insgesamt 11 Stimmexperten rekrutiert, um die Stimmqualität der untersuchten Patienten zu bewerten. Darunter fanden sich 6 Logopädinnen und Logopäden und 5 HNO-Fachärztinnen und -ärzte, wobei 3 von ihnen zusätzlich Fachärztin/-arzt für Phoniatrie und Pädaudiologie waren. Zur besseren Übersicht werden nachfolgend stellvertretend für alle Stimmexperten getrennt nach ihren Berufen die Bezeichnungen Logopäde/Logopäden bzw. Arzt/Ärzte verwendet.

Zur bestmöglichen Vorbereitung erhielt jeder Bewerter eine Trainings-CD [139], um standardisiert die Beurteilung der Stimmqualität hinsichtlich der Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeitsausprägung zu trainieren. Daneben wurden die ungeschnittenen 43 Sprach-Aufnahmen („Der Nordwind und die Sonne“) aller untersuchten Patienten an die Expertengruppe versandt. Zur Verblindung der Bewerter war die Reihenfolge der Aufnahmen dabei zufällig gewählt und für jede verschickte CD unterschiedlich. Die Titel jeder Stimmaufnahme beinhalteten lediglich eine Indexnummer.

Zusammenfassend wurde jegliche Möglichkeit zur Identifikation der Patienten anhand der Titelnummer oder -benennung auf der CD ausgeschlossen. Die unterschiedliche Reihenfolge der Stimmaufnahmen auf den verschickten CDs diente auch zur Unterbindung eines systematischen Reihenfolgefehlers. Der Vergleich der verschiedenen Stimmbewertungen durch die verschiedenen Stimmexperten sollte zur Abschätzung des Übereinstimmungsmaßes der einzelnen Bewerter (Inter-Rater-Reliabilität) genutzt werden. Nach Bewertung der ersten CD erfolgte überdies die Zusendung einer weiteren CD an jeden Bewerter mit erneut randomisierter Aufnahme-reihenfolge. Ein Vergleich der beiden Bewertungen pro Stimmexperten wurde zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit der Bewertungen pro Stimmexperten eingesetzt (Intra-Rater-Reliabilität).

2.8 Lupenlaryngostroboskopie

Die videodokumentierte Lupenlaryngostroboskopie ist eine nicht-invasive Methode zur funktionellen Untersuchung der Stimmlippen und des gesamten Kehlkopfes. Sie gehört zur phoniatischen Routineuntersuchung bei Patienten mit Stimmstörungen [1, 140]. Hierbei lassen sich prinzipiell nicht nur qualitative, sondern auch quantitative Aussagen zum Schwingungsverhalten der Stimmlippen machen [3]. Über ein starres Endoskop wird der Kehlkopf dargestellt und mit einer stimmfrequenzadaptierten Blitzlichtserie beleuchtet. Die Beleuchtungsfrequenz liegt dabei geringfügig unterhalb der Phonationsfrequenz. Dann zeigt sich die Stimmlippenschwingung zu jedem Beleuchtungszeitpunkt in einer unterschiedlichen Phase der Bewegung, wodurch für den Betrachter die Illusion eines verlangsamten, jedoch repräsentativen Schwingungsablaufes entsteht.



Abb. 9: Darstellung des Vorgehens bei der Lupenlaryngostroboskopie. Mit einem starren Lupenendoskop wird der Larynx transoral untersucht. Ein von der Probandin mit der linken Hand gehaltenes Mikrofon dient zur frequenzadaptierten stroboskopischen Darstellung der Stimmlippenschwingung während der Phonation. Über eine Kamera kann die visuelle Information des erhobenen Befundes dokumentiert und aufgezeichnet werden.

Das am Hauptstudienort Düsseldorf verwendete Instrumentarium bestand aus einer Stroboskopie-Einheit der Firma K. Storz (Tuttlingen, Deutschland) Typ 8020 mit Lichtquelle und externem Mikrofon zur Anpassung der Blitzlichtfrequenz an die Phonationsfrequenz. Weiterhin kamen ein starres Endoskop (Hopkins 8707 DJ - 90 Grad) und eine Videokamera des Typs Telecam-C 20212034 PAL sowie der Video Verstärker (Telecam DX pal, Seriennummer: HM P012658) der Firma K. Storz

(Tuttlingen, Deutschland) zur Anwendung. Die Stroboskopie-Aufnahmen wurden im Videoformat für eine spätere verblindete Analyse auf VHS-Kassetten (EQ 300 Chrom Videokassette, BASF, Ludwigshafen, Deutschland) über einen Videokassettenrekorder (Typ AG-73-50-E, Seriennummer: L7TC00104, Panasonic, Osaka, Japan) aufgezeichnet. Abbildung 9 veranschaulicht das Verfahren.

Im Universitätsklinikum Köln wurde die Videostroboskopie-Einheit EndoSTROB DX der Firma XION (Berlin, Deutschland) verwendet, welche eine Digitalkamera, die Lichtquelle sowie das externe Mikrofon enthielt. Weiterhin gehörte ein starres Endoskop mit 90° Optik der Firma XION (Berlin, Deutschland) zum Untersuchungsinventar. Die Stroboskopie-Aufnahmen wurden digital im MPEG-4-Format für die anschließende Auswertung abgespeichert.

Das Untersuchungsinstrumentarium in Mönchengladbach umfasste Gerätschaften der Richard Wolf GmbH (Knittlingen, Deutschland) und beinhaltete Stroboskopie-Gerät (Nr.: 5052), Endoskop mit starrer 90°-Optik (Nr.: 4450.47), Aufnahmekamera (Nr.: 5502) sowie ein externes Mikrofon (Nr.: 98134). Analog zum Untersuchungsort Köln wurden die Stroboskopie-Aufnahmen im MPEG-4-Format auf einem Festplattenrekorder (Typ DMR-EH52, Panasonic, Osaka, Japan) festgehalten.

Bei der Untersuchung wurde der Patient von der aufrechten Sitzposition aus im Rumpf leicht nach ventral gebeugt. Bei herausgestreckter und vom Untersucher fixierter Zunge wurde das Lupenlaryngoskop vorsichtig transoral eingeführt und im Bereich des Mesopharynx positioniert. Patienten mit losem Zahnersatz wurden aufgefordert, diesen vor Untersuchungsbeginn herauszunehmen. Bei Patienten mit starkem Würgereflex erfolgte eine lokale Anästhesie mit 2-3 Hüben á 10 mg Lidocain-Pumpspray (Xylocain Pump, AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland) und eine Wiederholung der Endoskopie nach einer Wartezeit von 1-3 Minuten. Sobald sich eine akkurate Abbildung des Larynx erreichen ließ, wurde der Patient aufgefordert, das zum Stroboskop gehörige Mikrofon am lateralen Hals etwa in Höhe des M. sternocleidomastoideus zu fixieren sowie in Indifferenzlage den Vokal „i“ zu phonieren. Während der Phonation erfolgte die stroboskopische Begutachtung der Stimmlippen-schwingungen. Nachdem eine Phonationsphase unter bestmöglichem Einblick stroboskopisch erfasst und aufgezeichnet war, wurde das Endoskop vorsichtig zurückgezogen und somit die Untersuchung beendet. Die Bewertung der Stroboskopien erfolgte durch einen Phoniater unter verblindeten Bedingungen in einem zeitlichen Abstand von mindestens 3 Monaten zur stattgehabten Untersuchung. In Anlehnung an

die Empfehlungen von Hanschmann und Berger wurden die Amplitude (A), das Ausmaß der Randkantenverschieblichkeit (Rk), die Dauer der Glottisschlussphase (P), die Symmetrie der Stimmlippenschwingung (S) sowie die sogenannte ARkPS-Summe bewertet [141]. Diese Summe stellt sich in Anlehnung an das RBH-System mit insgesamt 4 Bewertungskategorien (unauffälliger Befund und 3 ordinal skalierte Schweregrade) und Darstellung auf einer ganzzahligen Rangfolge von 0-3 dar. Abbildung 10 liefert eine Übersicht über die Schweregradeinteilung für die bewerteten Kategorien. Die zusammenfassende Bewertung der stroboskopischen Merkmale erfolgte durch Summation der Bewertungskategorien aller Unterpunkte.

Schweregrad	0	1	2	3
Amplitude (A)	normal	gering erweitert gering verkürzt	stark erweitert stark verkürzt	stark seitendifferent
Randkantenverschieblichkeit (Rk)	normal	gering erweitert gering verkürzt	stark erweitert stark verkürzt	nicht vorhanden
Phase (P)	normal	Phasenverschiebung < 90°	Phasenverschiebung > 90°	Phasenverschiebung = 180°
Schlussphase (S)	normal	vorhanden	verkürzt	keine

Abb. 10: Gezeigt ist das ARkPS-Schema als Leitfaden zur Schweregradeinteilung stroboskopischer Stimmlippenbefunde. Aus der Summe der 4 Einzelkategorien lassen sich folgende Graduierungen treffen: Normalbefund 0 Punkte, geringe Auffälligkeit 1-4 Punkte, mittelgradige Auffälligkeit 5-8 Punkte, hochgradige Auffälligkeit 9-12 Punkte. Tabelle entnommen aus [141].

2.9 Botulinum-Neurotoxin A-Injektion

2.9.1 Verwendete Präparate

Für die Injektionstherapie wurden 2 verschiedene Präparate des Botulinum-Neurotoxins A genutzt. Zum einen kam das Präparat BOTOX (Allergan Inc, Irvine, Kalifornien, USA), zum anderen DYSPORT (Ipsen Ltd, Slough, Berks, UK) zur Anwendung. Beide Präparate unterscheiden sich hinsichtlich ihrer biologischen Wirksamkeit. Für den besseren Vergleich existieren näherungsweise Umrechnungsfaktoren zur Generierung einer Äquivalenzdosis: Ausgehend von BOTOX hat DYSPORT dabei eine etwa um den Faktor 3 höhere Wirkstärke [142-145]. Ob der für

die Produktion der Präparate genutzte Clostridienstamm unterschiedlich ist, bleibt unklar. Zusätzlich finden sich ebenfalls Unterschiede bei der Zusammensetzung der Trägersubstanz. Sie ist ein Teilaspekt einer derzeit kontroversen Diskussion über verschiedene Diffusionseigenschaften der Toxine mit einem potenziell diskret verschiedenen Nebenwirkungsprofil [146]. Bislang konnten diese möglichen Unterschiede nicht abschließend bestätigt werden [144, 147].

2.9.2 Transorale Applikation

Im Rahmen der transoralen Injektion des Botulinum-Neurotoxins wurde den Patienten eine Sedierung angeboten und in Form von 7,5 mg Midazolam 30 Minuten vor Applikation verabreicht, sofern dies gewünscht war und keine Kontraindikation vorlag. Eine intravenöse Atropin-Injektion von 0,5 mg wurde in der Praxis Mönchengladbach zur Suppression einer vagalen Reaktion generell vorgenommen. Nach Applikation von Lokalanästhetikum (Xylocain[®], Spray) auf Zunge und Rachenhinterwand erfolgte unter Fixierung der herausgestreckten Zunge durch den Patienten die weitere Applikation von Lokalanästhetikum unter videolupenlaryngoskopischer Kontrolle auf Zungengrund, Hypopharynx-Hinterwand sowie direkt auf Supraglottis und Stimmlippen [97]. Hierzu kam entweder ein langer, individuell gebogener Sprayaufsatz oder ein mit Pantocain[®] getränkter Wattebausch, gehalten durch einen Watte-Triller (Nr. 770800, Storz, Tuttlingen, Deutschland), zur Anwendung. Zur Injektion wurde das Botulinum-Neurotoxin A mit einer Spritze (Füllvolumen 1 ml) aus der Stechampulle entnommen und in eine Butterfly-Schlauchkanüle (21 G) zur Entlüftung vorgespitzt. Mithilfe einer gebogenen Blakesly-Zange (Nr.: 74-7000-09, Heimomed, Köln, Deutschland) wurde die von ihren Griffflügeln getrennte Butterfly-Kanüle gefasst und ihr zugehöriger Schlauch um die Zange selbst herumgewickelt. Alternativ kam in Mönchengladbach eine Joussekanüle (Nr.: 770800, K. Storz, Tuttlingen, Deutschland) für die Injektion zur Anwendung. 10 Minuten nach der Lokalanästhesie wurden die Patienten erneut aufgefordert, ihre herausgestreckte Zunge manuell zu fixieren. Unter videolupenlaryngoskopischer Kontrolle (70°-Optik) wurde die mit der Zange gegriffene Butterfly-Kanüle bzw. Joussekanüle geführt und im Bereich des mittleren Drittels der Stimmlippe am Übergang zum Ventriculus laryngis in die Stimmlippenmuskulatur eingestochen [97]. Durch einen Assistenten wurde die vorgesehene Toxinmenge injiziert und im Anschluss in gleicher Weise mit der Gegenseite verfahren (für einen

visuellen Eindruck siehe Abbildung 11). Zwei Patienten erhielten - basierend auf ihren Erfahrungen mit vergangenen Spritzungen - eine asymmetrische Injektion auf eigenen Wunsch: Patientin Nr. 8 erhielt 3,75 MU in die linke und 5,75 MU in die rechte Stimmlippenmuskulatur, Patient-Nr. 10 erhielt eine rein linksseitige Applikation mit 15 MU.

Eine Probandin (Nr. 11) lehnte eine Behandlung in Lokalanästhesie ab, sodass die Injektion transoral im Rahmen einer Mikrolaryngoskopie unter Jet-Ventilation vorgenommen wurde. Über eine Kleinsasser-Führungsschiene wurde ein modifiziertes Injektionsinstrumentarium verwendet, wie es auch unter Lokalanästhesie zur Anwendung kommt. Nach der Injektion erfolgte eine videolupenlaryngoskopische Kontrolle sowie eine mindestens halbstündige klinisch Überwachung der Patienten.

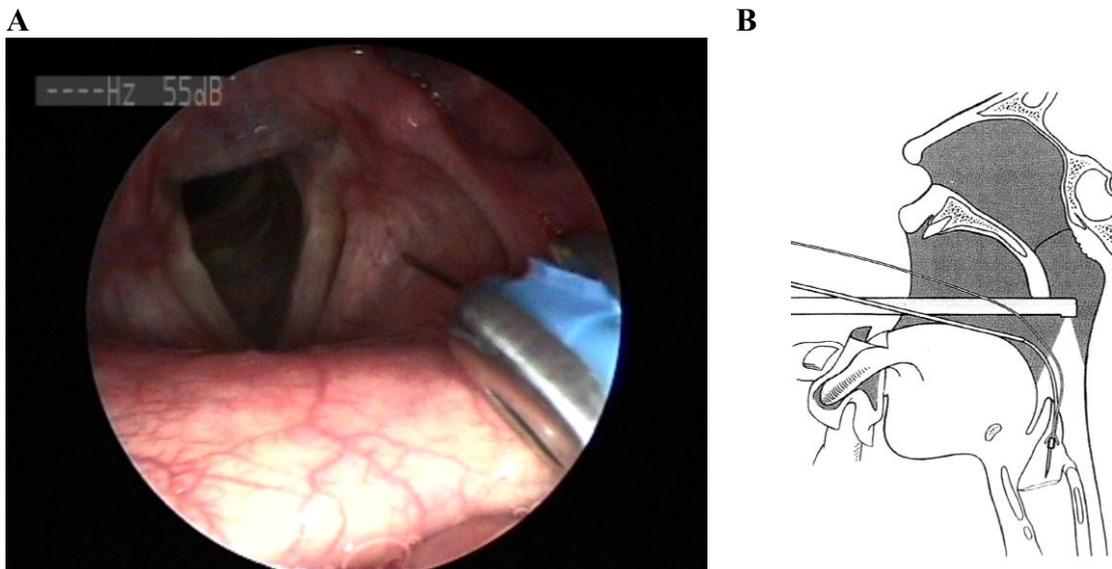


Abb. 11: A) Lupenlaryngoskopischer Aspekt bei der transoralen Führung der Injektionsnadel im Rahmen der Applikation des Botulinum-Neurotoxins A. B) Schematische Darstellung der Injektionstechnik im sagittalen Schnittbild, modifiziert nach [97].

2.9.3 Transkutane elektromyographisch gesteuerte Applikation

Für eine transkutane elektromyographisch gesteuerte Applikation (Düsseldorf: Medtronic Keypoint 4, Minneapolis, Minnesota, USA/ Köln: Viking Quest von Viasys, San Diego, Californien, USA) wurde der Kopf der Patienten am Studienort Düsseldorf aus halbliegender oder liegender und am Studienort Köln aus aufrecht-sitzender Position in eine 45 Grad Reklinationsstellung gebracht. Der Schildknorpel wurde ertastet, um die korrekte Einstichstelle in der Mittellinie über der Membrana cricothyroidea zu markieren. Auf Wunsch der Patienten erfolgte eine Oberflächen-

anästhesie durch Lidocain, welches in die oberen Hautschichten mit einer Dosis von 25 mg appliziert wurde. Der Anschluss an das Elektromyographiergerät erfolgte durch Anbringen der Erdungselektrode über ein befeuchtetes Band mit Fixierung am Oberschenkel oder supraklavikulär (s. Abbildung 12) sowie der Ableitungselektrode mit Klebeelektroden am Oberkörper. Die Hautdesinfektion erfolgte durch dreifache Sprühdesinfektion mit Alkohol (z. B. Kodan). Während eine patentierte und nicht im Handel erhältliche kombinierte Elektromyographie-Injektionsnadel (Patentnummer: 91079) am Studienort Düsseldorf als Injektionswerkzeug diente, kam am Untersuchungszentrum Köln eine handelsübliche 0,45 x 50 mm lange Nadelelektrode (K. Schuler GmbH, Freiburg, Deutschland) sowie eine 0,8 x 40 mm lange Injektionskanüle (Microlance, Becton Dickinson GmbH, Franklin Lakes, New Jersey, USA) zur Anwendung.

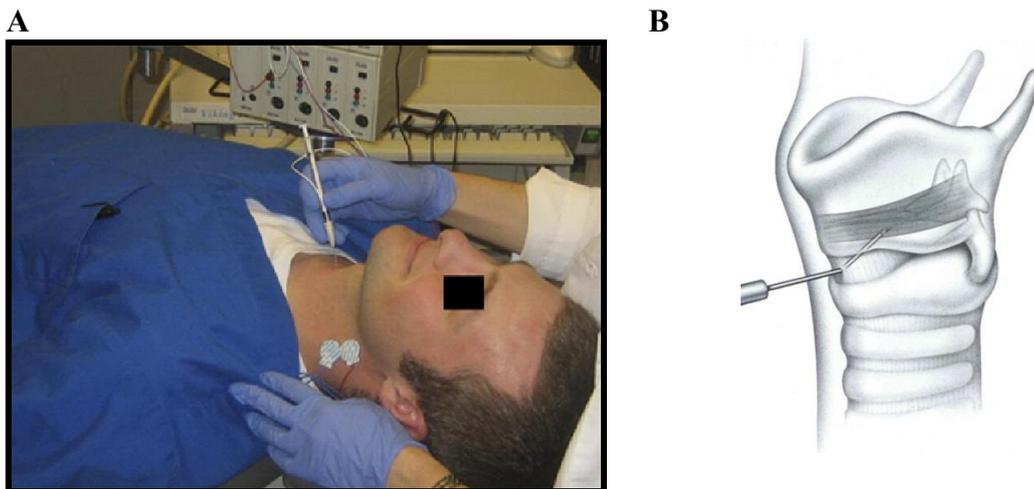


Abb. 12: Darstellung der transkutanen Technik für die laryngeale Injektion von Botulinum-Neurotoxin A. A) Unter elektromyographischer Kontrolle wird die Injektionsnadel durch die Membrana cricothyroidea eingestochen und leicht nach kranialateral anguliert bis zum Erreichen der Zielstruktur vorgeschoben. B) Schematische Darstellung des Zugangsweges nach Passage der Haut. Abbildungen modifiziert aus [148]

Für die Injektion in den Vocalis-thyroarytenoideus-Muskelkomplex beziehungsweise in den M. cricoarytenoideus lateralis wurden die Nadeln etwa 45 Grad kranial und 45 Grad lateral geneigt. Nach Durchstechen der Membrana cricothyroidea erfolgte das Aufsuchen der Zielmuskulatur in laterosuperiorer Richtung. Für die Injektion in den M. cricoarytenoideus lateralis wurde die Nadel dabei weniger steil nach kranial anguliert als zur Lokalisation des Vocalis-Thyroarytenoideus-Muskelkomplexes. Sobald die Elektromyographiewellen sich als Willkürpotenziale unter Phonation abbilden ließen, wurde die Injektion des Botulinum-Neurotoxins A vorgenommen. Es

wurde stets bilateral injiziert. Im Anschluss an die Injektionsbehandlung wurde der Patient für 30 Minuten klinisch überwacht.

2.10 Statistische Auswertung

Zur statistischen Analyse wurde die Software SPSS (IBM SPSS Statistics Version 20, International Business Machines Corp., New York, USA) genutzt. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs wurden unter Berücksichtigung der nur unscharfen Abschätzbarkeit einer normalverteilten Lage der erhobenen Daten mittels Shapiro-Wilk- oder Kolmogorov-Smirnhoff-Test nichtparametrische Testverfahren eingesetzt. Für gepaarte Stichproben wie den post-prae-Vergleich der Ergebnisse des VHI-12-Fragebogens, RBH-Status und der akustischen Signalanalyse wurde der Wilcoxon-Rangfolgetest eingesetzt [149]. Dabei wurde für den RBH-Status in Anlehnung an die Empfehlungen von Moers et al. zuvor pro Aufnahme der Mittelwert aller eingeschlossenen RBH-Bewertungen berechnet [150].

Zusätzlich wurde die Änderung der analysierten Parameter nach Injektionstherapie mit Botulinum-Neurotoxin A innerhalb der Subgruppen „transorale Injektion“ und „transkutane Injektion“ verglichen. Die Basis der statistischen Analyse stellte hierbei der separate post-prae-Vergleich innerhalb der beiden Gruppen mittels Wilcoxon Rangfolgetest sowie die Gegenüberstellung der post-prae-Differenzen mittels Mann-Whitney-U-Test dar [149]. Eine Korrelationsanalyse mit Testung auf statistische Signifikanz erfolgte nach Spearman's Rho oder aber gemäß Kendall-Tau-b im Falle einer relevanten Anzahl (mehr als 20%) an Bindungen [151, 152]. Für alle bisher genannten Testverfahren wurde ein Signifikanzschwellenwert p kleiner als 0,05 als statistisch signifikant angesehen. Werte zwischen 0,05 und 0,10 wurden als Trend gewertet.

Außerdem sollte die Erfassung der Inter- und Intra-Rater-Reliabilität für die RBH-Bewertungen erfolgen. Aufgrund der ordinalen Skalierung der RBH-Graduierung war eine auf parametrische Verfahren ausgelegte Testung mit Cohen's Kappa und des hieran angelehnten Intraklassen-Koeffizienten nicht sinnvoll. Stattdessen wurde zur Berechnung der Intra-Rater-Reliabilität eine Korrelationsanalyse mittels Kendall-Tau-b genutzt. Für die Ermittlung der Inter-Rater-Reliabilität kam aus gleichem Grund Kendall's W zur Anwendung [153].

Kapitel 3 –

Ergebnisse

3.1 Statistische Auswertung des Voice Handicap Index-12-Fragebogens

3.1.1 Patientenevaluation der Spasmodischen Dysphonie vom Adduktor-Typ vor BoNTA-Injektion

Für die allgemeine VHI-12-Fragebogencharakterisierung der AD-SD wurden alle 26 Probanden mit und ohne BoNTA-Behandlung Bewertungen zum Zeitpunkt t_1 , das heißt vor Injektionstherapie, in die Auswertung einbezogen (Abb. 13).

Mit einer medianen VHI-12-Gesamtsumme ($VHI-12_{\Sigma}$) von 26 gibt ein Großteil der Patienten eine starke funktionelle Einschränkung an (Abb. 13 A). Insgesamt wird lediglich dreimal ein Schweregrad unterhalb der Kategorie „mittelgradige Einschränkung“ erfasst (Abb. 13 B). Die Übersicht über die Einzelaussagen des VHI-12-Fragebogens liefert Abbildung 13 C.

Auffällig ist, dass bei den Aussagen III bis VII in mehr als 25% die Auswahl auf die Kategorie „immer“ fällt. Fasst man die beiden höchsten Kategorien „oft“ und „immer“ zusammen, so werden hierdurch mindestens 45% der befragten Patienten repräsentiert. In besonderem Maße gilt dies für Aussage III, bei der über 75% der Befragten eine kontinuierliche Einschränkung konstatieren. Im Gegensatz dazu zeichnet sich Aussage XII durch häufiges Ankreuzen der Kategorien „nie“ und „selten“ aus: Über ein Drittel der Patienten schildert dabei, sich nie wegen der Stimmerkrankung zu schämen, fast zwei Drittel der Patienten geben maximal die Häufigkeitskategorie „selten“ an.

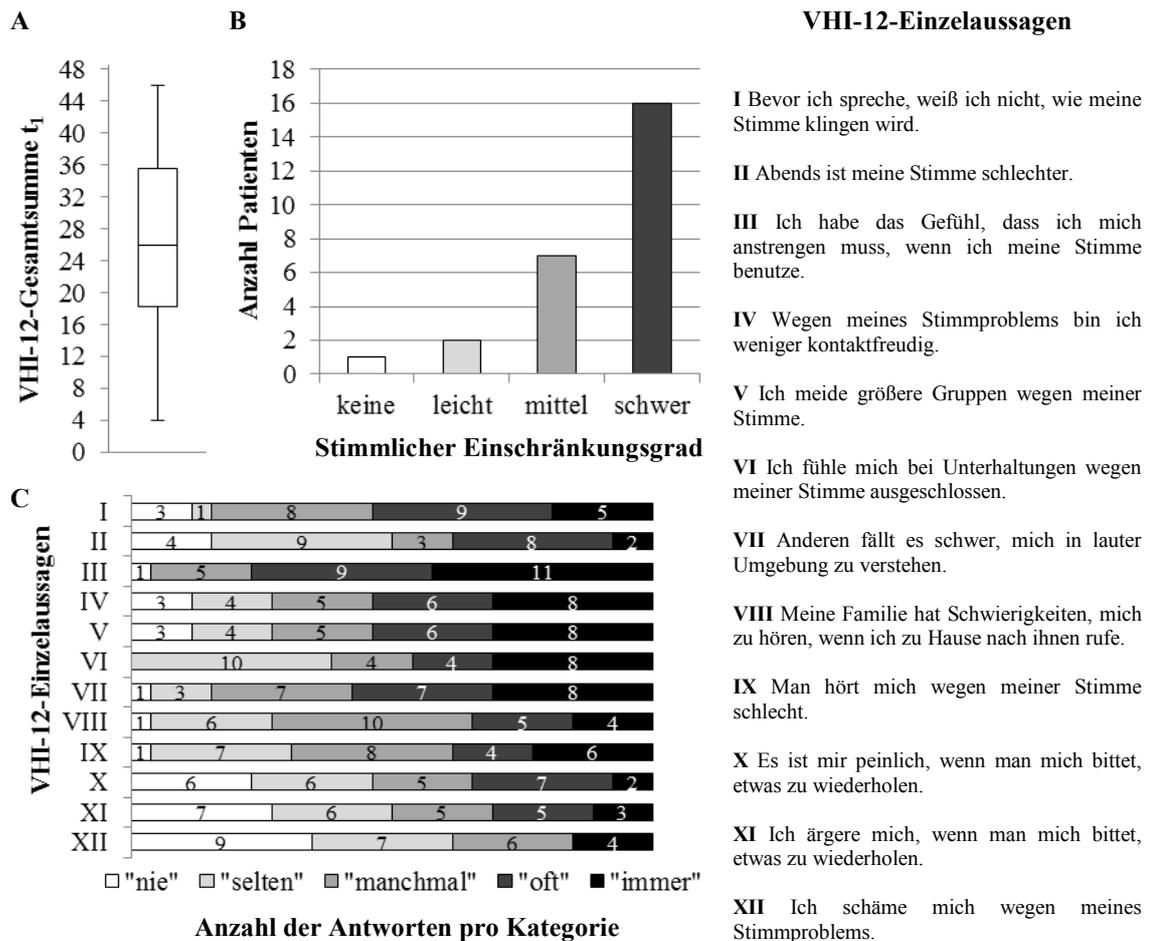


Abb. 13: 26 Einschätzungen der stimmlichen Einschränkung bei 26 Patienten mit AD-SD mittels Voice Handicap Index-12-Fragebogens zum Zeitpunkt t_1 (t_1 = Untersuchung vor BoNTA-Injektion). A) Bei einer insgesamt großen Verteilungsbreite beläuft sich die Gesamtpunktzahl im Median auf 26, was auf eine hochgradige Einschränkung der Stimme deutet. B) Von den untersuchten Patienten sind lediglich 3 in die Kategorien einer leichten Einschränkung einzuordnen. C) Besonders in den Einzelassagen III-VII werden viele Punkte vergeben, die Aussage XII hingegen erhält vergleichsweise wenige Punkte. Zur besseren Übersicht sind rechts die Einzelassagen der einzelnen Unterpunkte des Voice Handicap Index-12-Fragebogens abgebildet.

3.1.2 Vorher-Nachher-Vergleich

17 Patienten mit AD-SD beurteilten den Behandlungserfolg des BoNTA. Dabei zeigt sich im Vorher-Nachher-Vergleich eine deutliche und statistisch signifikante Abnahme der medianen VHI-12-Gesamtsumme von 23 auf 14 Punkte ($p = 0,034$; Abbildung 15). Abbildung 14 zeigt, wie oft sich die Patienten vor und nach BoNTA-Therapie bei der Bewertung der 12 im Fragebogen aufgeführten Einzelassagen für die zur Auswahl stehenden Kategorien „nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“ entscheiden. In der linken Spalte ist dabei der Wortlaut der Aussagen genannt. Rechts davon sind nebeneinander die Bewertungen aufgelistet, die vor der Injektion mit BoNTA zum

Zeitpunkt „t₁“ gegeben werden. Die entsprechenden Antworten nach der Behandlung sind in der Tabelle als „t₂“ gekennzeichnet und grau unterlegt. Bei Betrachtung der Antwortverteilung über die jeweiligen Kategorien ist zu erkennen, dass nach der Behandlung insgesamt häufiger „nie“ und „selten“ gewählt werden.

Einzelne Aussagen des Voice Handicap Index - 12	Antwortverteilung aus den 17 Fragebogenuntersuchungen vor (t ₁) und nach (t ₂) BoNTA-Injektion pro Kategorie									
	„nie“		„selten“		„manchmal“		„oft“		„immer“	
	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂
I. Bevor ich spreche, weiß ich nicht, wie meine Stimme klingen wird.	3	1	1	6	6	5	4	2	3	3
II. Abends ist meine Stimme schlechter.	3	6	8	5	2	2	4	2	0	2
III. Ich habe das Gefühl, dass ich mich anstrengen muss, wenn ich meine Stimme benutze.	1	1	0	5	5	2	6	5	5	4
IV. Wegen meines Stimmproblems bin ich weniger kontaktfreudig.	3	5	4	3	4	6	3	2	3	1
V. Ich meide größere Gruppen wegen meiner Stimme.	3	6	4	4	2	3	2	2	6	2
VI. Ich fühle mich bei Unterhaltungen wegen meiner Stimme ausgeschlossen.	0	6	8	3	2	1	2	6	5	1
VII. Anderen fällt es schwer, mich in lauter Umgebung zu verstehen.	1	1	2	5	6	3	4	4	4	4
VIII. Meine Familie hat Schwierigkeiten, mich zu hören, wenn ich zuhause nach Ihnen rufe.	1	7	5	4	6	3	2	1	3	2
IX. Man hört mich wegen meiner Stimme schlecht.	1	3	5	2	5	8	2	0	4	4
X. Es ist mir peinlich, wenn man mich bittet, etwas zu wiederholen.	4	5	4	3	2	3	5	3	2	3
XI. Ich ärgere mich, wenn man mich bittet, etwas zu wiederholen.	3	6	5	4	3	1	4	2	2	4
XII. Ich schäme mich wegen meines Stimmproblems.	6	8	4	3	4	3	0	0	3	3
Summe der Antworten in den jeweiligen Kategorien	29	55	50	47	47	40	38	29	40	33

Abb. 14: Anzahl der Patientenantworten pro Kategorie im VHI-12-Fragebogen vor (t₁) und nach (t₂, grau hinterlegt) Botulinum-Neurotoxin A-Injektion.

Es wird deutlich, dass eine Abnahme um mindestens zwei Antworten in der Kategorie „manchmal“ bei den Aussagen III, VII, VIII und XI vorzufinden ist. Für die Kategorie „oft“ gilt dies für die Sätze I, II, IX bis XI und bei der Kategorie „immer“ für die Aussagen IV bis VI. Bei der Beantwortung mit „nie“ ergibt sich eine zum Teil deutliche Antwortzunahme für die neun Sätze II, IV bis VI sowie VIII bis XII. Legt man das Augenmerk insbesondere auf die beiden Extremkategorien „nie“ und „immer“, so zeigen sich starke Änderungen im Vorher-Nachher-Vergleich bei den Aussagen V,

VI und VIII. Hier wählten mindestens 3 zusätzliche Patienten nach der Injektion die Antwort „nie“. Bei der Postinjektionsbefragung kam es zu einer Reduktion um vier Antworten in der Kategorie „immer“ für die Sätze V und VI. Die statistische Analyse dieser Einzelaussagen des VHI-12-Fragebogens bestätigt diese Beobachtung. So zeigt sich in der Beantwortung für die Sätze V, VI und VIII eine signifikante Abnahme um jeweils eine Kategorie (p-Werte und Mediane siehe Anhang). Es zeigt sich zudem eine Korrelation zwischen der Änderung in Aussage II und dem zeitlichen Abstand der Verlaufsuntersuchung zum Injektionszeitpunkt (Korrelationskoeffizient: $-0,455$; $p = 0,020$). Die Ergebnisse bei den übrigen Aussagen des Fragebogens stellen sich aufgrund der hohen Heterogenität in der Beantwortung als nicht relevant dar.

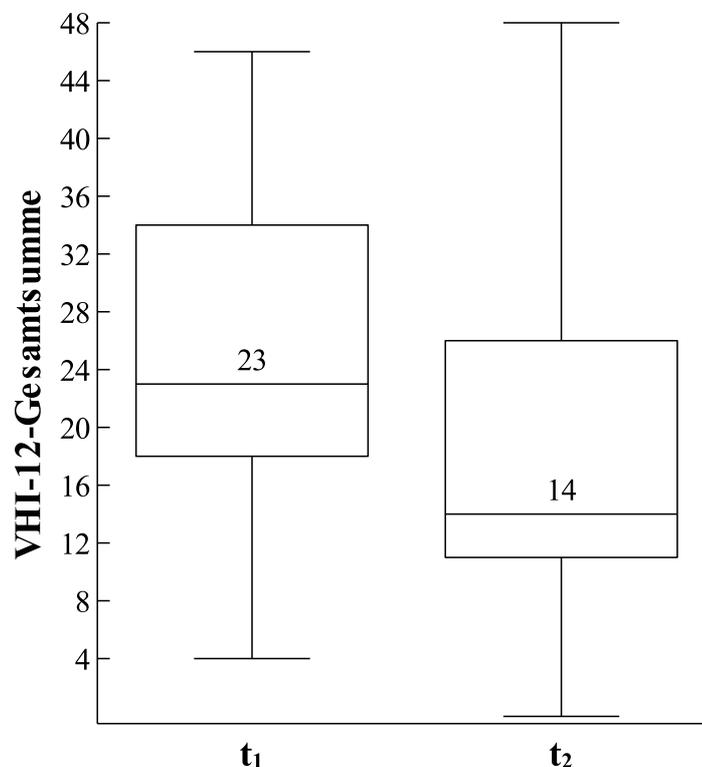


Abb. 15: Dargestellt ist die VHI-12-Gesamtsumme im Boxplotformat vor (t_1) und nach (t_2) Botulinum-Neurotoxin A-Behandlung. Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied, der sich in der Abnahme des Medians um 9 Punkte zeigt.

Beim Vergleich zwischen transoraler und transkutaner Injektionstechnik unterscheidet sich die Änderung der VHI-12-Gesamtpunktzahl (siehe Abbildung 16) in beiden Gruppen nicht signifikant ($p = 0,832$). Im separaten post-prae-Vergleich beider Gruppen zeigt sich ein Trend zur Reduktion von $VHI-12_{\Sigma}$ bei transoraler Injektion ($p = 0,098$), nicht jedoch bei transkutaner Behandlung ($p = 0,266$, siehe Anhang).

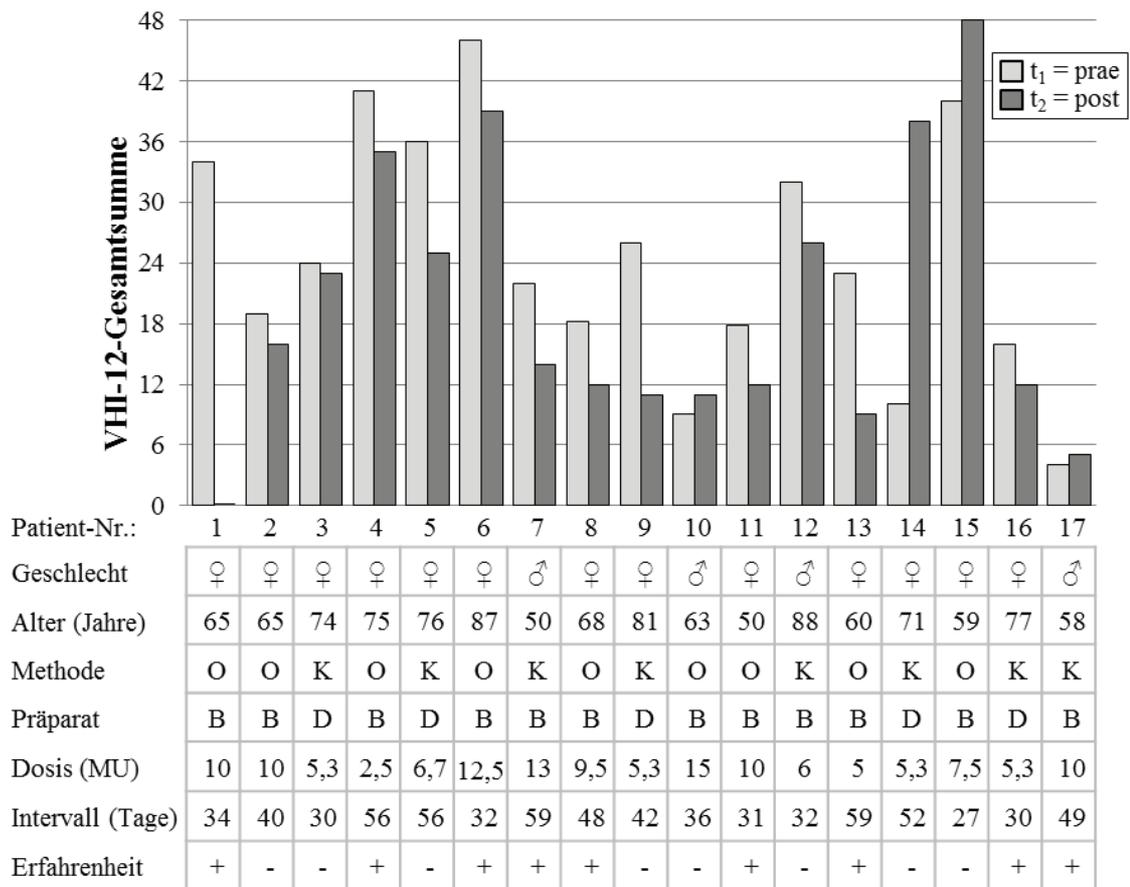


Abb. 16: Darstellung der individuellen Unterschiede in der VHI-12-Gesamtsumme vor (hellgraue Balken) und nach (dunkelgraue Balken) Injektionsbehandlung mit BoNTA. 9 Patienten werten initial ihre Stimme als hochgradig eingeschränkt (Gesamtpunktzahl ≥ 23). Zu jeder der 17 Untersuchungen sind tabellarisch Zusatzinformationen angefügt. Folgende Abkürzungen werden verwendet: Methode: O = transoral, K = transkutan; Präparat: B = BOTOX, D = DYSPORT ; Dosis MU = Mouse Units (Äquivalenzdosis), + = erfahrener Patient (fixes BoNTA-Injektionsschema), - = unerfahrener Patient (Erstinjektion von BoNTA oder Neueinstellung mit BoNTA nach mindestens einjähriger Therapiepause).

3.2 Statistische Auswertung der auditiven Bewertung nach dem Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeitssystem

3.2.1 Auditive Expertenevaluation der Spasmodischen Dysphonie vom Adduktor-Typ vor BoNTA-Injektion

Ziel der Erhebung des Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeits-Status (RBH-Status) durch externe Begutachter ist die Analyse, wie und mit welchem Verteilungsmuster sich die AD-SD präsentiert. Hierzu wurden die Stimmufnahmen aller 26 Patienten

ausgewertet. Aufgrund einer potentiellen Modulation der RBH-Bewertungen durch BoNTA im Intervall der Wirksamkeit wurden für alle Patienten mit Injektionsbehandlung lediglich die Einschätzungen zum Zeitpunkt vor der Injektion (t_1) in die Auswertung einbezogen.

Wie aus Abbildung 17 A ersichtlich, macht der Schweregrad „0“ lediglich einen einstelligen Prozentbetrag in der Häufigkeitsverteilung für die Kategorie „Rauigkeit“ aus, während sich eine Verteilung der möglichen Schweregrade mit Bevorzugung der Werte „1“ und „2“ zeigt, die einem Äquivalent von 75 % aller Bewertungen entsprechen. Die Verteilung der Schweregradbeurteilungen in der Kategorie „Behauchtheit“ fallen hingegen breiter gestreut aus. So finden sich hier die Häufigkeiten aller Schweregrade im zweistelligen Prozentbereich. Mit insgesamt 68% am häufigsten vertreten sind dabei die Grade „1“ und „2“, im Verhältnis weniger repräsentiert ist die Kategorie „3“ mit 11% aller Bewertungen (Abb. 17 B). Bei der Heiserkeit werden bei nahezu drei Viertel aller Einschätzungen der Schweregrad „2“ oder „3“ gewählt (Abb. 17 C). Die niedrigste Einteilungsstufe „H0“ macht nur 3% der Zuordnungen aus. Da nicht alle Evaluatoren beachtet haben, dass sich die Heiserkeitsbewertung definitionsgemäß aus der höchsten Punktzahl der Rauigkeit oder Behauchtheit ableitet, erfolgte eine Korrektur vor der statistischen Auswertung. Dies bedeutet, dass zu hohe oder zu niedrige Heiserkeitskategorien an das Maximum aus Rauigkeits- oder Behauchtheitswert angeglichen wurden. Hierdurch ergeben sich jedoch keinerlei relevanten Verschiebungen in den statistischen Aussagen.

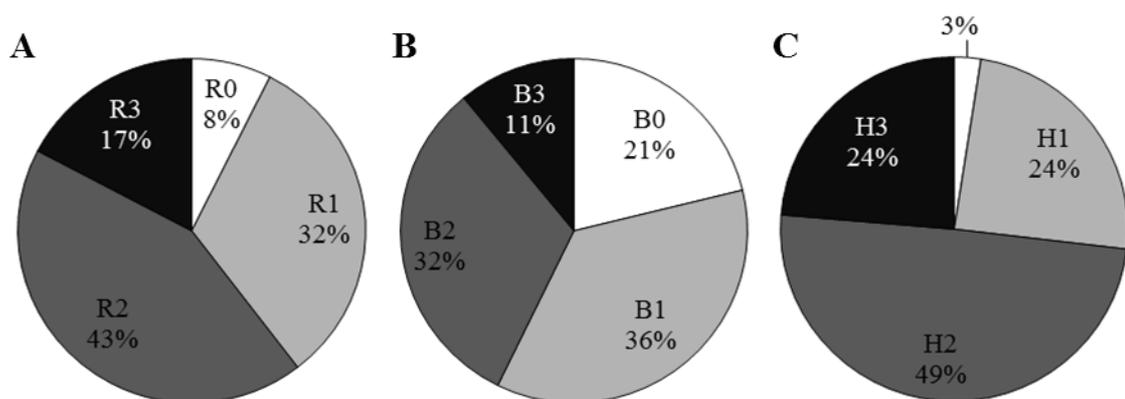


Abb. 17: Häufigkeitsverteilung der 4 verschiedenen Schweregradeinteilungen (0 bis 3) aller 26 Patienten zum Zeitpunkt t_1 für die 3 Dimensionen des RBH-Systems (Einschluss aller 11 Evaluatoren). A) Rauigkeit B) Behauchtheit C) Heiserkeit (korrigiert, siehe Fließtext).

3.2.2 Vorher-Nachher-Vergleich

Zur professionellen verblindeten Einschätzung der Stimmqualität und deren Veränderung nach Botulinum-Neurotoxin A-Behandlung wurden pro Patient insgesamt 11 verschiedene Bewertungen erhoben.

Patienten-Nr. vor (t_1) und nach (t_2) Behandlung mit BoNTA		Antwortverteilung aus den 366 Bewertungen nach dem Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeitssystem (RBH-System)											
		Rauigkeitsgrad				Behauchtheitsgrad				Heiserkeitsgrad			
		R0	R1	R2	R3	B0	B1	B2	B3	H0	H1	H2	H3
1	t_1	0	6	5	0	6	5	0	0	1	5	5	0
	t_2	2	6	3	0	2	5	4	0	1	3	7	0
2	t_1	0	2	7	2	1	3	6	1	0	0	6	5
	t_2	0	1	7	3	0	3	4	4	0	0	4	7
3	t_1	0	7	4	0	1	3	7	0	0	4	7	0
	t_2	3	5	3	0	4	4	3	0	3	2	6	0
4	t_1	0	5	6	0	0	4	5	2	0	2	7	2
	t_2	3	3	5	0	1	4	3	3	0	3	4	4
5	t_1	2	0	3	6	0	1	4	6	0	0	2	9
	t_2	1	4	5	1	0	1	4	6	0	1	4	6
6	t_1	3	1	3	4	5	3	2	1	3	1	1	6
	t_2	2	5	3	1	4	3	3	1	1	4	1	5
7	t_1	1	2	7	1	3	5	3	0	0	3	7	1
	t_2	1	5	5	0	0	3	7	1	0	3	7	1
8	t_1	0	6	5	0	3	6	2	0	0	5	6	0
	t_2	0	9	2	0	3	6	2	0	0	6	5	0
9	t_1	3	6	2	0	3	4	4	0	2	4	5	0
	t_2	2	6	3	0	4	6	0	1	1	5	4	1
10	t_1	0	4	6	1	3	5	3	0	0	4	5	2
	t_2	0	4	6	1	5	4	2	0	0	4	5	2
11	t_1	1	3	7	0	2	5	4	0	0	2	9	0
	t_2	5	6	0	0	1	5	5	0	1	5	5	0
12	t_1	1	3	7	0	0	3	6	2	0	1	6	4
	t_2	1	2	6	2	1	4	2	4	0	0	6	5
13	t_1	1	4	6	0	2	9	0	0	0	5	6	0
	t_2	0	4	7	0	5	6	0	0	0	4	7	0
14*	t_1	2	0	0	6	2	1	0	5	0	0	0	8
	t_2	1	0	1	4	1	2	0	3	0	0	0	6
15	t_1	0	2	7	2	1	4	4	2	0	0	8	3
	t_2	0	0	6	5	1	2	8	0	0	0	7	4
16	t_1	0	4	6	1	2	6	3	0	0	5	5	1
	t_2	0	5	6	0	3	7	1	0	0	4	7	0
17	t_1	0	0	5	6	3	4	4	0	0	0	5	6
	t_2	0	1	1	9	5	2	2	2	0	1	1	9
Σ	t_1	14	55	86	29	37	71	57	19	6	41	90	47
	t_2	21	66	69	26	40	67	50	25	7	45	80	50

Abb. 18: Verteilung der 4 verschiedenen Ausprägungsgrade (0 bis 3) für die untersuchten Qualitäten Rauigkeit (R), Behauchtheit (B) und Heiserkeit (H). Jeder der insgesamt 17 Patienten wurde von 11 verschiedenen Beurteilern bewertet. Einige Bewerter sahen bei Patientin 14* aufgrund einer Aphonie keine Möglichkeit zur Einschätzung des RBH-Status, sodass insgesamt 184 Bewertungen zum Zeitpunkt t_1 und 182 Bewertungen zum Zeitpunkt t_2 vorliegen (siehe hierzu auch Anhang).

Eine Übersicht über die Häufigkeiten der Ausprägungsgrade der Kategorien „Rauigkeit“, „Behauchtheit“ und „Heiserkeit“ liefert Abbildung 18.

Wählt man pro Patient als Repräsentativum den Mittelwert der post- und prae-Erhebungen, so zeigen sich über die Gesamtheit der 11 Bewerter im Wilcoxon-Test keine Unterschiede in den einzelnen Kategorien „Rauigkeit“, „Behauchtheit“ und „Heiserkeit“. Selektiert man jedoch nur die Logopäden als exklusive Bewertergruppe, so findet sich eine signifikante Rauigkeitsabnahme ($p = 0,041$) (siehe Abbildung 19; für die Werte der Ärztegruppe wird außerdem auf den Anhang verwiesen). Auf Basis dieser Auswahl, welche in den folgenden Textpassagen und Kapiteln beibehalten wird, ergibt sich zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Änderung des Rauigkeitsgrades (ΔRBH_R) und der Änderung der VHI-12-Gesamtsumme ($\Delta VHI-12_{\Sigma}$) (Korrelationskoeffizient nach Spearman's Rho: 0,494; $p = 0,044$).

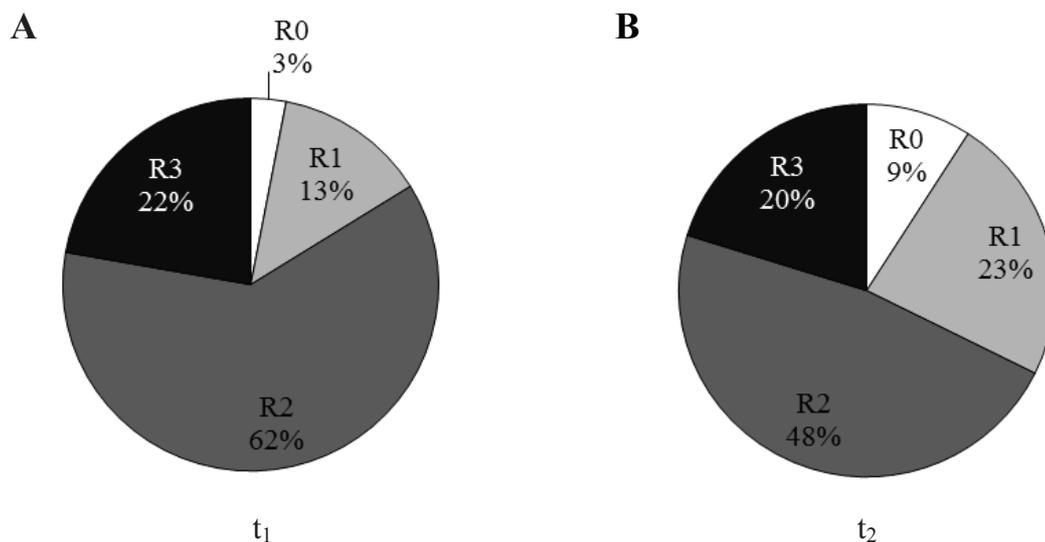


Abb. 19: Dargestellt sind die prozentualen Anteile der einzelnen Rauigkeitsgrade R0 bis R3 vor der Behandlung (A) und nach der Behandlung (B) mit BoNTA. Zu Grunde liegen ausschließlich die Bewertungen der logopädischen Stimmexperten.

Vergleicht man die Veränderung der Behauchtheitsbewertung nach BoNTA-Applikation zwischen transoral und transkutan, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied beider Verteilungen (Mann-Whitney Test: $p = 0,035$). Dabei lässt sich nur bei der Patientengruppe mit transoraler Injektion eine Behauchtheitszunahme nach Injektionstherapie beobachten (Wilcoxon-Test, $p = 0,031$), nicht jedoch bei den transkutan injizierten Studienteilnehmern ($p = 0,297$). Die restlichen Parameter ändern sich nicht signifikant. Bei transoraler Behandlung findet sich zudem eine Korrelation

zwischen Änderung der Patientenwahrnehmung in der VHI-12-Gesamtsumme und ΔRBH_R der Logopädenbewertung (Korrelationskoeffizient 0,675; $p = 0,046$).

3.2.3 Inter-Rater-Reliabilität

Da es sich bei der RBH-Bestimmung um eine ordinalskalierte Einstufung ohne konstantes Intervall zwischen den Einzelkategorien handelt, wird auf die Bestimmung von Kendall's-W zurückgegriffen und das Maß der Reliabilität anhand gängiger Standards bestimmt. Für die Kategorie "Rauigkeit" und „Behauchtheit“ ergibt sich ein Reliabilitätskoeffizient von 0,416 beziehungsweise 0,468. Für die Kategorie „Heiserkeit“ resultiert ein Reliabilitätskoeffizient von 0,515. Dies entspricht in allen drei Fällen einer mittelgradigen Übereinstimmung.

3.2.4 Intra-Rater-Reliabilität

Ziel der zweiten verblindeten RBH-Einstufung aller Patienten (weiterer Durchlauf der in Reihenfolge randomisierten Stimmaufnahmen auf zweiter CD) war die Beurteilung der Intra-Rater-Reliabilität. Diese beschreibt, in welchem Maß die Einstufung eines jeden Beurteilers konsistent beziehungsweise reproduzierbar ist. Hierfür wurde zunächst eine Korrelationsanalyse zwischen Erst- und Zweitbewertungen (jeweils vor und nach Therapie) vorgenommen und aufgrund der nichtparametrischen Verteilung des Datensatzes mithilfe der Technik von Kendall's Tau b analysiert. Die Ergebnisse der Analyse sind im Anhang aufgeführt. Zu beachten ist, dass Beurteiler Nummer 10 nicht an der zweiten RBH-Erhebung mitgewirkt hat. Bei 8 der insgesamt zehn gepaarten Bewertungen resultiert ein Korrelationskoeffizient von über 0,5. Davon weisen 4 Beurteiler einen Korrelationskoeffizienten zwischen 0,6 und 0,7 und ein Bewerter von über 0,7 auf. Somit zeigt die Hälfte der Stimmexperten jeweils eine mittelgradige beziehungsweise eine gute Intra-Rater-Reliabilität (siehe Anhang).

3.3 Statistische Auswertung der Lupenlaryngostroboskopie

3.3.1 Visuelle Charakterisierung der Spasmodischen Dysphonie vom Adduktor-Typ vor BoNTA-Injektion

Zur quantitativen Analyse der lupenlaryngostroboskopischen Befunde erfolgte eine Kategorisierung gemäß dem Bewertungsschema von Hanschmann und Berger [141]. Um die Befundkonstellation bei Patienten mit AD-SD unbeeinflusst von einer rezent erfolgten BoNTA-Injektion zu beschreiben, wurden die Ergebnisse aller 26 stroboskopischen Untersuchungen zum Zeitpunkt t_1 ausgewertet. Abbildung 20 stellt dar, wie oft eine Bewertungskategorie für ein bestimmtes Kriterium ausgewählt wurde.

Schweregrad	A	Rk	P	S
0	19	18	10	12
1	0	5	7	11
2	5	0	5	1
3	0	0	0	0
Nicht beurteilbar	2	3	4	2

Lokalisation	SMWP	Tremor
kein Auftreten	10	14
Glottis	13	11
Supraglottis	5	3
Hypopharynx	4	8
Nicht beurteilbar	1	1

Abb. 20: Häufigkeiten bestimmter Befunde bei der Lupenlaryngostroboskopie zum Zeitpunkt t_1 . Links findet sich die Beurteilung gemäß dem ARkPS-Schema (A = Amplitude, Rk = Randkantenverschieblichkeit, P = Phase, S = Schlussphase). Hierbei sind die Schweregrade auf einer Ordinalskala von 0-3 klassifiziert. Rechts finden sich allgemein die für die AD-SD typischen Befunde, nämlich sporadische Muskelkontraktionen während der Phonation (SMWP) und Tremor. Diese Befunde werden gemäß den Regionen ihres Auftretens unterteilt. Mehrfachnennungen sind möglich.

Die vorliegenden Ergebnisse implizieren, dass bei einem Großteil der Patienten mit AD-SD zumindest bei quantitativer Auswertung anhand des ARkPS-Schemas überwiegend normale stroboskopische Befunde oder allenfalls geringgradige pathologische Veränderungen nachvollzogen werden können. So zeigt sich für die Bewertung von Amplitude (A) und Randkantenverschieblichkeit (Rk) bei knapp zwei Dritteln aller Untersuchungen ein Normalbefund. Bei den Kategorien Phase (P) und Schlussphase (S) findet sich wie auch bei der Tremordiagnostik ein unauffälliger Befund in etwa der Hälfte der Untersuchungen. Die höchste Schweregradeinteilung wird in keiner der Kategorien ausgewählt. Der rein deskriptiv gehaltene lupenlaryngostroboskopische Parameter Tremor kann bei etwas weniger als der Hälfte aller Untersuchungen beobachtet werden. Einen höheren Anteil an Auffälligkeiten liefert die Evaluation der sporadischen Muskelkontraktionen während Phonation (SMWP). Hier zeigen sich bei circa 60% der Untersuchungen pathologische Auffälligkeiten. Weitere relevante Resultate werden nicht gefunden. Die pathologischen Befunde pro Untersuchungseinheit sind in Abbildung 21 zusammengefasst.

P – Nr.	A Amplitude		Rk Randkanten- verschieblichkeit		P Phase		S Schlussphase		ARkPS- Summe		SMWP Sporadische Muskelkontraktionen während Phonation		Tremor	
	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂
1	2	2	1	2	2	2	1	3	6	9	g	-	gh	-
2	0	0	0	0	2	2	1	0	3	2	-	gs	gs	-
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	g	g	-	-
4	2	0	1	0	0	1	1	2	4	3	g	g	g	gh
5	0	0	0	0	2	1	0	0	2	1	g	g	gsh	gh
6	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	gsh	n. b.	-	n. b.
7	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	-	-	gh	gh
8	0	1	0	1	0	1	0	0	0	3	gsh	gh	-	-
9	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	g	g	gh	gh
10	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	-	g	-	-
11	0	0	0	0	0	2	1	2	1	4	-	-	gh	-
12	n. b.	3	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	1	n. b.	4	gsh	-	-	gh
13	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	1	n. b.	1	n. b.	-	-	-	-
14	0	n. b.	0	n. b.	1	n. b.	1	n. b.	2	n. b.	s	g	-	h
15	0	0	0	0	1	1	0	1	1	2	h	-	-	gh
16	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	g	g	gh	gh
17	0	1	0	1	1	0	0	0	1	2	-	-	-	-
18	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/	-	/	-	/
19	0	/	0	/	0	/	1	/	1	/	-	/	g	/
20	2	/	n. b.	/	n. b.	/	1	/	3	/	g	/	gh	/
21	2	/	1	/	1	/	1	/	5	/	g	/	gsh	/
22	2	/	1	/	2	/	1	/	6	/	g	/	-	/
23	n. b.	/	n. b.	/	n. b.	/	n. b.	/	n. b.	/	n. b.	/	n. b.	/
24	0	/	1	/	n. b.	/	2	/	3	/	gs	/	-	/
25	0	/	0	/	0	/	0	/	0	/	-	/	-	/
26	0	/	0	/	2	/	1	/	3	/	-	/	-	/

Abb. 21: Befunde der Lupenlaryngostroboskopie vor (t₁) und nach (t₂) BoNTA-Therapie. Für die Erläuterung des ARkPS-Schemas wird auf das Kapitel 2.8 und Abb. 10 verwiesen. Falls eine adäquate Befundung nicht möglich war, ist dies durch „n.b.“ („nicht beurteilbar“) vermerkt. Im Falle eines Fehlens des t₂-Wertes wird bei der Berechnung der ARkPS-Summe der t₁-Wert doppelt verwendet, um eine vergleichende Beurteilung zu ermöglichen. Sporadische Muskelkontraktionen während der Phonation (SMWP) und Tremores wurde rein qualitativ erfasst. Zusätzlich wurden die Regionen ihres Auftretens spezifiziert („g“ = Glottis, „h“ = Hypopharynx, „s“ = Supraglottis, „-“ = nicht vorhanden).

3.3.2 Vorher-Nachher-Vergleich

Bei der Analyse der stroboskopischen Befunde vor und nach Injektionsbehandlung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der ARkPS-Summe oder den Einzelparametern A, Rk, P, S. Es fällt jedoch beim Vergleich der Schlussphase eine Tendenz zur einer höheren Punktevergabe nach der Injektionsbehandlung auf (p = 0,109). Der Median steigt dabei minimal von 0 auf 0,5.

3.4 Statistische Auswertung der akustischen Signalanalyse

3.4.1 Softwaregestützte akustische Charakterisierung der Spasmodischen Dysphonie vom Adduktor-Typ vor BoNTA-Injektion

Die softwaregestützte Stimmanalyse aller in die Studie eingeschlossenen 26 Patienten sollte zunächst der objektiven Charakterisierung der AD-SD dienen. Hierzu wurden 5 verschiedene Parameter, nämlich die Dauer des gesprochenen Textabschnittes mit und ohne Zwischenwortpausen, die Anzahl der Stimmabbrüche, Jitter und Shimmer untersucht.

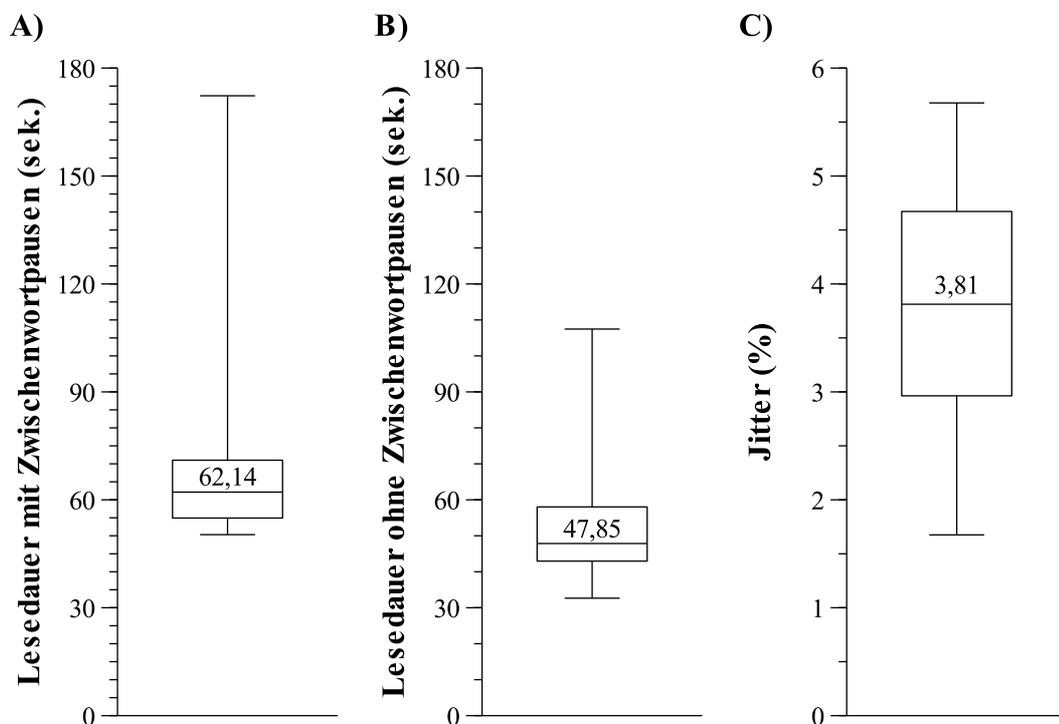


Abb. 22: Verteilungen der analysierten Stimmparameter Dauer mit Zwischenwortpausen (A), Dauer ohne Zwischenwortpausen (B) und Jitter (C) zum Zeitpunkt t_1 . Bei allen Parametern finden sich gegenüber Normalbefunden deutliche Auffälligkeiten.

Für den Nordwindtext gilt (bei einer gegenüber der vorliegenden Studie leicht divergente Variante mit 109 statt 112 Worten) eine erwartete Sprechzeit von etwa 45 Sekunden [127]. In dem hier untersuchten Kollektiv findet sich bei Analyse der ungeschnittenen Rohfassung eine deutlich längere Lesedauer, wobei kein Patient die Norm von 45 Sekunden unterschreitet. In den Stimmaufnahmen mit extrahierten Zwischenwortpausen zeigt sich eine mediane Gesamtlesedauer von 47,85 Sekunden. Die mediane Anzahl von Stimmabbrüchen im Text beläuft sich auf 187. Die Analysen

von Jitter und Shimmer ergeben mediane Werte von 3,81% beziehungsweise 12,16%. Eine graphische Darstellung zu den Verteilungen der untersuchten Parameter liefern die Abbildungen 22 und 23.

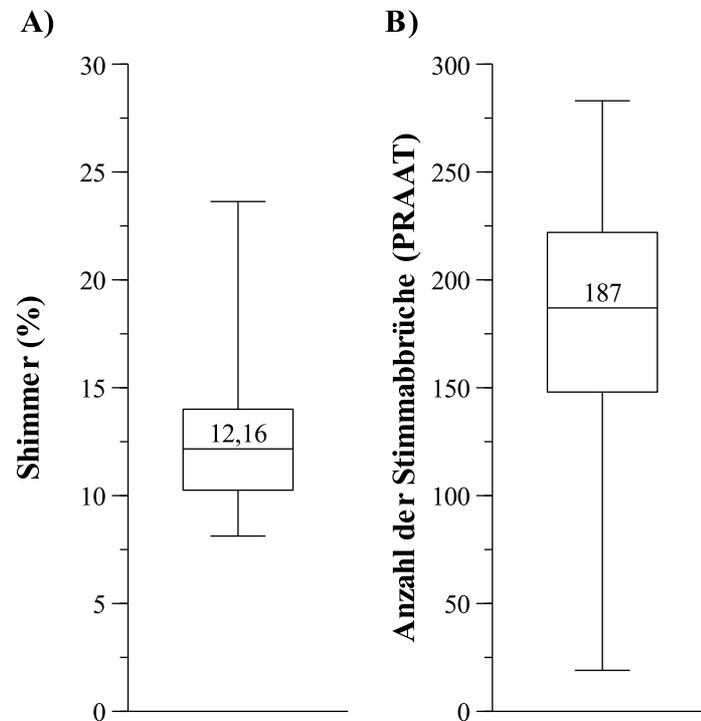


Abb. 23: Fortsetzende Darstellung der Verteilungen der Analyseparameter Shimmer (A), Anzahl der Stimmabbrüche (PRAAT) (B) zum Zeitpunkt t_1 . Bei allen Parametern finden sich gegenüber Normalbefunden deutliche Auffälligkeiten.

3.4.2 Vorher-Nachher-Vergleich

Die Lesedauer mit und ohne Zwischenwortpausen ändert sich statistisch nicht signifikant ($p = 0,329$ bzw. $p = 0,145$). Der Jitter zeigt sich nach Injektionstherapie im Vergleich zur Ausgangssituation reduziert (3,89 % vs. 3,55 %; $p = 0,001$, siehe Abbildung 24 A). In der Anzahl der Stimmabbrüche (PRAAT) vor und nach BoNTA-Injektion lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ablesen (184 vs. 156, $p = 0,029$, siehe Abbildung 24 B). Bei Analyse des Shimmer lässt sich im post-prae-Vergleich kein relevanter Unterschied nachweisen. Die dezidierten Ergebnisse für jeden einzelnen Patienten sind in Abbildung 25 aufgeführt.

In der Korrelationsanalyse gemäß Spearman's Rho ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang der Jitteränderung (Δ Jitter) mit Δ RBH_R (Korrelationskoeffizient: 0,722; $p = 0,001$) und Δ RBH_H (Korrelationskoeffizient: 0,620; $p = 0,008$).

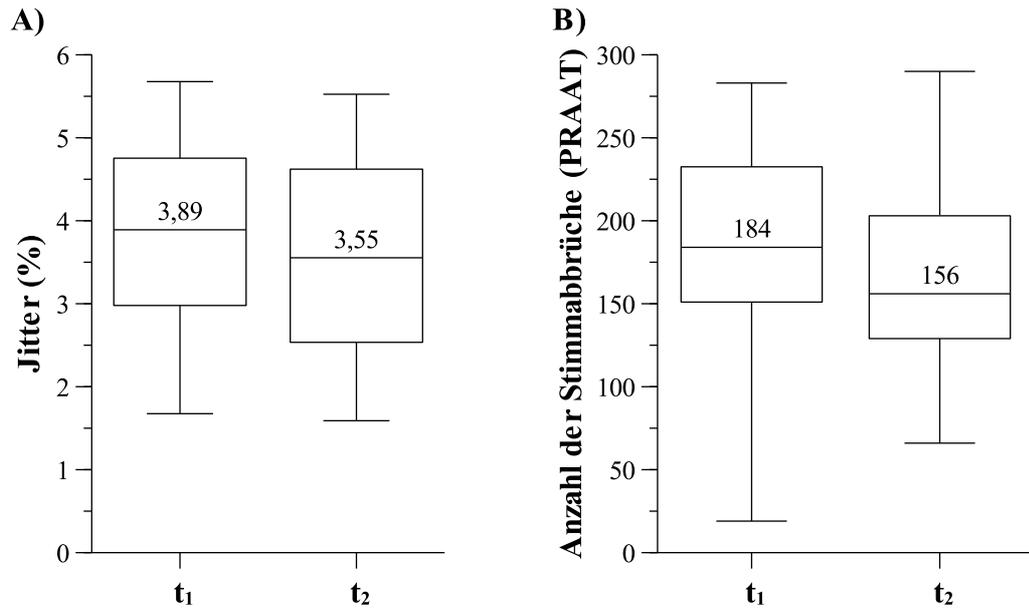


Abb. 24: Verteilung von Jitter (A) und Stimmabbrüchen (PRAAT) (B) vor (t_1) und nach (t_2) Injektions-therapie mit BoNTA. Bei beiden Werten zeigt sich im Wilcoxon-Rangfolgetest eine signifikante Änderung ($p = 0,001$ für A, beziehungsweise $p = 0,029$ für B). Die Mediane der Verteilungen sind jeweils als Zahlenwert innerhalb der Boxplots dargestellt.

P-Nr.	Dauer mit Pausen (sek.)		Dauer ohne Pausen (sek.)		Stimmabbrüche		Jitter (%)		Shimmer (%)	
	t_1	t_2	t_1	t_2	t_1	t_2	t_1	t_2	t_1	t_2
1	60,90	52,17	50,56	42,51	152	128	3,02	2,56	10,10	9,29
2	52,50	54,25	40,65	41,14	195	156	4,92	5,53	12,99	15,68
3	54,54	56,76	42,96	46,46	162	139	3,40	2,93	13,18	12,99
4	83,68	73,58	65,07	55,89	283	290	4,75	4,59	17,89	18,00
5	67,64	80,58	50,36	55,49	195	208	4,31	3,48	12,72	13,84
6	66,30	55,93	46,88	43,85	217	202	5,60	4,44	12,42	13,50
7	71,38	66,04	58,55	49,36	261	116	3,58	2,10	12,40	8,94
8	70,89	66,82	56,24	53,95	234	186	4,28	3,70	13,54	11,69
9	64,75	65,98	47,48	50,40	154	157	2,81	2,51	10,30	9,07
10	50,98	43,80	46,18	40,75	82	66	1,68	1,59	8,90	9,76
11	50,32	51,85	41,04	38,58	150	130	2,94	2,09	9,46	8,97
12	78,54	79,20	63,38	59,00	239	204	4,76	4,66	16,55	13,83
13	55,06	51,28	44,29	43,27	184	197	3,73	3,55	8,13	11,74
14	56,21	65,87	42,93	46,41	19	80	5,68	4,94	23,63	19,21
15	55,76	48,36	48,24	39,37	161	134	2,92	2,89	11,72	13,25
16	63,87	62,18	50,26	51,24	231	215	4,70	4,67	11,93	12,12
17	57,28	59,80	44,43	46,18	142	149	3,89	3,83	14,12	16,46

Abb. 25: Ergebnisse der untersuchten Stimmparameter vor (t_1) und nach (t_2) Injektion von Botulinum-Neurotoxin A. Die Auswertungen jeder der 17 Patientenuntersuchungen sind einzeln aufgeführt.

Δ Jitter zeigt zudem einen Trend zur Korrelation mit Δ VHI-12 $_{\Sigma}$ (Korrelationskoeffizient: 0,434; $p = 0,082$). Die Lesedauer ohne Zwischenwortpausen (Δ Dauer ohne Pausen) korreliert signifikant mit Δ RBH_B (Korrelationskoeffizient: -0,601; $p = 0,011$) und Δ Stimmabbrüche (manuell) (Korrelationskoeffizient: 0,577; $p = 0,015$). Δ RBH_B korreliert außerdem mit Δ Stimmabbrüche (PRAAT) (Korrelationskoeffizient: -0,564; $p = 0,018$).

Kapitel 4 –

Diskussion und Schlussfolgerungen

4.1 Ergebnisdiskussion

4.1.1 Voice Handicap Index-12-Fragebogen

Bei der Befragung von Patienten mit AD-SD mittels VHI-12-Fragebogen zeigt sich zunächst, dass annähernd 90% der Studienteilnehmer entweder eine mittel- oder eine hochgradige Einschränkung durch die Stimmstörung wahrnehmen. Dies führt, wie andere Studien bereits zeigen konnten, zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität [154-156]. Die mit etwa 75% bemerkenswert häufige Wahl der Antworten „oft“ und „immer“ bei Aussage III ist vermutlich dadurch zu erklären, dass eine dystone Verkrampfung und deren Überwindung bei der willkürlichen Lautproduktion mit einer erhöhten Sprechanstrengung verbunden ist. Hohe Punktevergaben bei den Aussagen IV bis VII belegen eine gestörte Interaktion mit den Mitmenschen im Alltag. Dass sich trotz dieser Außenwirksamkeit ein Großteil der Probanden nicht oder allenfalls selten für ihre Spasmodische Dysphonie schämt (Aussage XII), deutet auf eine hohe Akzeptanz der AD-SD und ihres somatischen Kerns hin. Dies bedeutet, dass die Reaktionen des sozialen Umfeldes auf die Erkrankung im Alltag keinen direkten Einfluss auf das Selbstwertgefühl des Patienten haben. Als Grund hierfür kann diskutiert werden, dass mit einer somatischen Erkrankung vermutlich offener umgegangen werden kann als mit einer psychischen. Denn als solche wird die Spasmodische Dysphonie vor endgültiger Diagnosestellung, bis zu der oft Jahre vergehen [157], häufig verkannt [158]. Damit verbunden kann zwischenzeitlich eine deutliche Scham vergesellschaftet sein, da bis heute psychogene Erkrankungen in der Gesellschaft stark stigmatisiert sind [159, 160].

Die Daten des Vorher-Nachher-Vergleiches zeigen, dass sich die Patienten nach der Injektion stimmlich deutlich besser bewerten als vor der Injektion. Dies ergibt sich aus

der VHI-12-Gesamtsumme, welche nach der Injektion um 9 Punkte abnimmt. Die stimmliche Schweregradeinteilung im VHI-12-Fragebogen definiert sich in den ersten 3 Kategorien (keine, geringe und mittelgradige Einschränkung) über ein Intervall von 7 bis 8 Punkten in der Gesamtsumme. Lediglich die hochgradige Einschränkung greift einen größeren Punktebereich ab. Ein Rückgang der medianen VHI-12-Gesamtsumme um 9 Punkte entspricht damit mit Ausnahme der obersten Kategorie einer Verbesserung um mehr als eine Bewertungsstufe. Im vorliegenden Fall bedeutet dies eine Verminderung der stimmlichen Einschränkung von „hochgradig“ auf „leicht“.

Auch bei der Transformation der Ergebnisse in das Spektrum des originalen VHI-Ansatzes zeigt sich eine deutliche Besserung. Hierbei ist zu beachten, dass die VHI-12-Gesamtsumme mit dem Faktor 2,5 zu multiplizieren ist, um zuverlässig einer Einschätzung im originalen Fragebogen zu entsprechen [161]. Nach der Transformation ergibt sich somit für die errechnete VHI-Gesamtsumme eine Punkteabnahme des Medians von 57,5 auf 35, welche nach Kriterien des ursprünglichen Fragebogens einem Kategoriewechsel vom Schweregrad „hochgradig“ nach „mittelgradig“ entspricht [3]. Folglich kommt es aus Patientensicht in jedem Fall zu einer funktionell relevanten Verbesserung der Stimme. Durch das Fehlen einer regelhaften Subkategorisierung jenseits des Schweregrades „hochgradig eingeschränkt“ kann es bei schwerstbetroffenen Patienten allerdings zu einer systematischen Unterschätzung dieses Effektes kommen. Immerhin umfasst die Einteilung „hochgradig eingeschränkt“ 25 Punkte, so dass selbst eine Verbesserung um 9 Punkte nach BoNTA-Behandlung nicht zwangsläufig zu einem Kategoriewechsel führen muss. Trotz des verhältnismäßig kleinen Patientenkollektivs und des dadurch notwendigen nicht-parametrischen Vergleiches spricht eine statistisch signifikante Änderung generell für eine sehr homogene Entwicklung in der Selbsteinschätzung der Patienten.

Erwähnenswert sind ferner die signifikanten Änderungen in der Beantwortung der VHI-12-Einzelaussagen V, VI und VIII. Nach der Injektion fühlen sich die Studienteilnehmer also selbstsicherer. Als Konsequenz meiden sie weniger Unterhaltungen oder größere Gruppen, sind allerdings auch nicht kontaktfreudiger, denn die Antworten zu Aussage IV sind nicht auffällig verändert. Eine Verbesserung ist auch auf Ebene der Verständlichkeit innerhalb der Familie zu erkennen (siehe Antworten zu Frage VIII), nicht jedoch bei anderen Interaktionspartnern (Aussage IX) oder in lauter Umgebung (Aussage VII). Dies entspricht den Erwartungen, weil Familienangehörige Einschränk-

ungen der Patientenstimme in ähnlichem Ausmaß erfassen können wie die Patienten selbst und somit als empfindliche Gradmesser für Stimmänderungen fungieren [162].

Von den 4 Patienten, die nach Injektion eine Verschlechterung ihrer Stimme in der VHI-12-Gesamtsumme angeben, ist diese nur für 2 Patienten (Nr. 14 und 15) gemäß Nawka und Wirth et al. relevant, da sie mehr als 2 Punkte umfasst [3]. Die beiden verbliebenen Patienten (Nr. 17 und 10) gaben lediglich eine Änderung um maximal 2 Punkte an, die daher zu vernachlässigen ist. Interessant ist, dass die beiden erstgenannten Patienten eine Erstinjektion erhalten haben. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass die hier dokumentierte Verschlechterung Ausdruck einer nebenwirkungsbehafteten Dosierung ist. Denn häufig ist bei therapieunerfahrenen Patienten eine anfängliche Findungsphase zur interaktiven Titration der optimalen Dosis vonnöten, da sie zum Teil unterschiedlich empfindlich auf die Injektion respondieren [163, 164]. Umgekehrt kann ein Selektionsbias bei der Gruppe der dauerhaft therapierten Patienten bestehen: Probanden, die einen Benefit durch die Injektionsbehandlung verspüren, haben eine hohe Motivation, sich kontinuierlich mit BoNTA behandeln zu lassen. In diesem Fall würden eher vorselektionierte und gut auf die Therapie ansprechende Patienten untersucht, wohingegen solche, die eine Therapie wegen fehlenden Erfolges abgebrochen haben, nicht eingeschlossen wären.

Insgesamt ist zu beachten, dass eine schwerpunktmäßig abendlich auftretende Stimmstörung weniger intensiv wahrgenommen wird, je länger die Injektion zurückliegt (Änderung bei Aussage II im VHI-12-Fragebogen). Bereits wenige Tage nach BoNTA-Injektion besteht ein therapeutischer Effekt, dessen plateauartiges Maximum bis etwa 60 Tage nach Injektion anhält und der für mindestens 3 Monate besteht [25, 124, 165]. Da alle Patienten der vorliegenden Studie in der Phase des Wirkmaximums untersucht wurden, kann die zeitliche Abhängigkeit des Therapieeffektes nicht auf den Auf- oder Abbau der Toxinwirkung zurückgeführt werden. Dagegen ist zu vermuten, dass die Stimme infolge der muskulären Lähmung durch BoNTA am Abend durch eine ermüdungsbedingte Erschöpfung motorischer und kognitiver Kompensationsmechanismen ungewohnt klingt. Mit zunehmender Gewöhnung sind die positiven Behandlungseffekte dagegen wieder besser wahrnehmbar, wodurch der oben genannte Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Intervall nach BoNTA-Injektion und den erhobenen Änderungen bei Aussage II erklärt werden kann.

Die im VHI-12-Fragebogen erhobene Ausprägung des BoNTA-Effektes zeigt keine Unterschiede bezüglich der transoralen und transkutanen Injektionstechnik, was mit

einer ähnlichen Untersuchung bei der AB-SD übereinstimmt [121]. Betrachtet man allerdings isoliert den post-prae-Vergleich innerhalb der beiden Injektionsgruppen, so findet sich bei der transoralen, nicht jedoch bei transkutaner Behandlung ein Trend zur Verbesserung der VHI-12-Gesamtsumme. Auch wenn keine statistische Signifikanz erreicht wurde, gewinnt dieser Trend dennoch an Bedeutung aufgrund der Tatsache, dass sich ähnliche Ergebnisse bei der Interpretation der Stimmqualität auf Basis der RBH-Beurteilung und der Stimmabbruch-Analyse zeigen (es sei auf den Anhang sowie auf die folgenden Kapitel 4.1.2 und 4.1.4 verwiesen).

4.1.2 Auditive Bewertung nach dem Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeitssystem

Generell gilt die Erhebung des Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeits-Status (RBH-Status) und sein englischsprachiges Analogon als valides und zuverlässiges Instrument zur quantitativen Bewertung einer Stimmstörung [127, 166]. Für die AD-SD und insbesondere für eine Verlaufseinschätzung des Therapieerfolges unter Injektionsbehandlung mit BoNTA ist sein Stellenwert jedoch noch nicht umfassend untersucht, sodass die vorliegende Studie eine Erweiterung der vorhandenen Datenbasis darstellt. Es ist insgesamt festzustellen, dass die erhobenen Bewertungen durch professionelle Stimmexperten für jeden der eingeschlossenen Patienten eine im Mittel deutliche Stimmstörung konstatieren. Die Ergebnisse reflektieren somit die Befunde aus der VHI-12-Fragenbogenanalyse. Die Einschätzung der Krankheitsschwere durch Patient oder Dritte kann sich dabei allerdings grundlegend unterscheiden [167, 168], sodass für die Erhebung des VHI-12-Fragebogens einerseits und für die perzeptive Evaluierung der Stimmqualität andererseits 2 verschiedene und voneinander unabhängige Bewertungsdimensionen zur Verfügung stehen.

Die interne Konsistenz auf Ebene eines jeden RBH-Bewerters ist erwartungsgemäß höher als der Reliabilitätskoeffizient zwischen den verschiedenen Ratern. Insgesamt werden in den Kategorien „Rauigkeit“ und „Behauchtheit“ vor allem die mittleren Schweregrade, also die Kategorien „1“ und „2“, vergeben, der „Heiserkeit“ mit den Schweregraden „2“ und „3“ dagegen eine stärkere Pathologie attestiert. Wichtigste Erkenntnis für alle 3 Kategorien ist jedoch, dass die durchschnittliche Bewertung von Ärzten und Logopäden zum Teil extrem unterschiedlich ausfällt: Während bei alleiniger Betrachtung der Stimmeinschätzung durch die 5 HNO-Ärzte keine relevante Änderung

zu verzeichnen ist, konstatieren die 6 Logopäden eine signifikante Abnahme der Rauigkeit. Noch deutlicher werden die Divergenzen, wenn die Bewertungen der einzelnen Evaluatoren verglichen werden. Hierbei zeigt sich bei den Ärzten ein wenig einheitlicher Bewertungsmaßstab, wobei ein Rosenthal-Effekt als Erklärung für die homogenere Bewertung der Logopäden aufgrund der Verblindung ausgeschlossen werden kann. Die Ursache für die divergenten Ergebnisse kann mit den zur Verfügung stehenden Daten im Rahmen dieser Arbeit nicht vollständig geklärt werden. Offenbar unterscheidet sich die ärztliche und logopädische Betrachtungsweise der Stimmqualität grundsätzlich, mutmaßlich aufgrund unterschiedlicher Tätigkeitsfelder und Erfahrungen im beruflichen Alltag. Da die Logopäden während der direkten Behandlungszeit über längere Therapiezyklen hinweg oft einen häufigeren und regelmäßigeren Umgang mit ihren Stimmpatienten pflegen, können Stimmänderungen selbst in Nuancen zuverlässiger diagnostiziert werden. Die HNO-Ärzte stehen demgegenüber aufgrund der typischen Konsultationszyklen bei den Patienten vor der Herausforderung, die Stimmqualität über deutlich größere, häufig mehrmonatige und variierende zeitliche Abstände bewerten zu müssen. Hieraus lässt sich ableiten, dass eine Synchronisation beider Evaluationsebenen (Arzt und Logopäde) zukünftig Optimierungspotential für präziserte RBH-Einschätzungen bietet.

Dass dies von hohem diagnostischen Nutzen wäre, ergibt sich schon daraus, dass die Änderung der von den Patienten im VHI-12-Fragebogen dokumentierten Stimmbeeinträchtigung mit der des von den Logopäden befundeten RBH-Status korreliert. Dies ist bisher nicht prominent in der Literatur dokumentiert und gibt einen Hinweis darauf, dass die beiden Dimensionen „Bewertung durch Patient“ und „Bewertung durch geschulte Dritte“ bei geeigneter Wahl der zeitlichen Evaluationsparameter (post-prae-Vergleich) in weitgehende Übereinstimmung zu bringen sind.

Der Parameter „Heiserkeit“ kann in diesem Sinne nicht genutzt werden, da er keinerlei Dynamik unterliegt. Die über den RBH-Status erfasste Minderung der Rauigkeit ist als Resultat einer Linderung der Dysphonie und somit als Beleg des therapeutischen Nutzens der BoNTA-Behandlung zu verstehen. Der zugehörige physiologische Hintergrund ist dabei weitgehend unbekannt. Bisher wird meist einzig eine mit der Rauigkeitsabnahme verbundene Besserung einer pathologischen Hyperadduktion bei der Phonation diskutiert [169]. Besser untersucht sind dagegen die Zusammenhänge zwischen muskulärer Lähmung des M. vocalis (transorale Injektion) und des M. cricoarytenoideus lateralis (transkutane Injektion) durch die BoNTA-Injektion und ein

damit zusammenhängender, insuffizienter Glottisschluss, der direkt Einfluss auf die Behauchtheit einer Stimme nehmen kann [3]. Eine in der vorliegenden Studie aufgefundene, verstärkt positive post-prae-Differenz der Behauchtheit (ΔRBH_B) bei der Patientengruppe mit transoraler Injektion (siehe Anhang) lässt sich – analog zu den Vorschlägen von Dejonckere [167] und Blitzer [170] – in diesem Sinne dann durch eine ausgeprägtere Stimmlippenlähmung erklären. Somit kann diese nach Tisch et al. als Indikator eines günstigen therapeutischen Effektes verstanden werden [171]. Anders ausgedrückt wird eine Behauchtheitszunahme zwar nicht das Therapieziel sein, kann aber als funktionell nicht einschränkende Nebenwirkung offenbar dennoch zuverlässig eine BoNTA-Wirkung anzeigen, die ansonsten schwer nachzuweisen ist.

Dabei ist bemerkenswert, dass für die Gruppe der transoral gegenüber den transkutan behandelten Probanden durch die RBH-Erhebung insgesamt stärkere Effekte nach Injektion dokumentiert sind. Dies deckt sich mit der Eigeneinschätzung der Patienten: Die Rauigkeitsabnahme, dokumentiert durch die Logopäden, korreliert mit der Änderung der VHI-12-Gesamtsumme ($\Delta VHI-12_\Sigma$) (siehe vorheriges Kapitel), was potenziell ein Zeichen hoher Validität des kombinatorischen Evaluationsansatzes Eigen- vs. Fremdbeurteilung darstellt.

4.1.3 Lupenlaryngostroboskopie

Die Spasmodische Dysphonie manifestiert sich in der vorliegenden Arbeit in einer Vielzahl von lupenlaryngostroboskopischen Auffälligkeiten. Hierbei erreichen die pathologischen Befunde analog zur Stimmbewertung mittels RBH-Status ein leichtes bis mäßiges Ausmaß. Für die AD-SD ergibt sich dabei eine sehr heterogene Konstellation, welche das Ergebnis ähnlicher Untersuchungen in früheren Studien widerspiegelt [172]. Dies bedeutet, dass zwar eine Vielzahl pathologischer Befunde auftreten kann, jedoch isoliert keiner von ihnen als für die Erkrankung charakteristisch anzusehen ist.

Das verhältnismäßig häufige Vorkommen eines Tremors (42 % aller Patienten) erklärt sich dadurch, dass essentielle und dystone Varianten innerhalb dieser Studie aufgrund der potenziell schwierigen Differenzierbarkeit nicht separat erhoben wurden. Auffällig ist jedoch, dass nicht bei allen Patienten die für die AD-SD als typisch beschriebenen spontanen Muskelkontraktionen während der Phonation nachweisbar sind. Viele Experten erachten sie für pathognomonisch und insofern wichtig für die

Diagnosestellung [1, 34, 173]. Jedoch fehlen bisher dezidierte Informationen zu den diagnostischen Testgütekriterien. Pathologische laryngeale Muskelkontraktionen sind aufgrund der Pathophysiologie der AD-SD als aktionsinduzierte Dystonie zu erwarten, bei differenzialdiagnostisch zu erwägenden Erkrankungen wie der hyperfunktionellen Dysphonie oder dem essentiellen Stimmtremor hingegen ist mit ihnen nicht zu rechnen. Aus diesem Grund ist eine hohe Spezifität dieses Befundes (spontane unwillkürliche Muskelkontraktionen) für den Nachweis der AD-SD eigentlich zwingend. Da ein derartiger Befund trotz vorheriger Diagnosestellung durch erfahrene Phoniater in der vorliegenden Studie bei nur 58 % der Patienten erhoben wurde, ist dessen Sensitivität bei der diagnostischen Abklärung zu hinterfragen. Das relativ häufige Fehlen unwillkürlicher Muskelkontraktionen mag sich einerseits dadurch erklären, dass solche unterhalb einer visuell erfassbaren Schwelle auftreten können und sich daher dem stroboskopischen Nachweis entziehen. Zudem wird während der Stroboskopie üblicherweise ein gehaltener Vokal phoniert, der eher der Singstimme ähnelt und infolgedessen nicht zwangsläufig dystone Kontraktionen triggert [29]. Andererseits ist ein diskontinuierliches Auftreten denkbar. Dies erscheint insofern plausibel, als dass Faktoren wie emotionale Anspannung, aber auch die Art der Phonation die Ausprägung der Symptomatik modulieren und somit zu situativen Unterschieden führen können [25, 173]. Hierdurch wird klar, dass der Nachweis unwillkürlicher Muskelkontraktionen zwar pathognomonisch ist, ihr Fehlen innerhalb einer stroboskopischen Begutachtung jedoch nicht zwangsläufig gegen die Diagnose spricht und daher nicht als *conditio sine qua non* zu werten ist. Entsprechend wird in der aktuellen Empfehlung zur Abklärung der AD-SD der Wert der Lupenlaryngostroboskopie primär im Ausschluss von Differenzialdiagnosen gesehen [34].

In der post-prae-Gegenüberstellung treten keine statistisch signifikanten Unterschiede innerhalb der Gesamtgruppe auf. Dies gilt sowohl für die einzelnen Unterpunkte des ARkPS-Scores, als auch für die Kategorien „sporadische Muskelkontraktionen während Phonation“ und „Tremor“. Es ist also anzunehmen, dass die Injektionsbehandlung mit BoNTA keinen relevanten Einfluss auf diese Größen hat und sich diese deshalb nur eingeschränkt als Parameter für die Verlaufsbeurteilung der Spasmodischen Dysphonie vom Adduktor-Typ eignen. Vor dem Hintergrund der geringen Änderungen in der RBH-Einschätzung wäre ohnehin nur mit leichten Variationen der Stimmlippen-schwingungen zu rechnen. Die Nutzung von nur 4 verschiedenen Schweregraden erschwert in diesem Sinne wie auch bei der Analyse der RBH-Ergebnisse den

statistischen Nachweis kleinerer Befundänderungen. Da jedoch auch hinsichtlich der Injektionsmethodik keine signifikanten Unterschiede feststellbar sind, muss der Stellenwert der Lupenlaryngostroboskopie für die in der vorliegenden Studie untersuchten Fragestellungen hinterfragt werden. Zusammenhänge mit der stimmlichen Patientenselbsteinschätzung und der Expertenbewertung, wie auch mit den nachfolgend vorgestellten Parametern der akustischen Signalanalyse, sind jedenfalls nicht zu erkennen.

4.1.4 Akustische Signalanalyse

Sowohl die manuell befundete, als auch die softwaregestützte Erhebung des Stimmstatus weisen im Vergleich zu gesunden Patienten auf deutlich pathologische Veränderungen mit verlängerter Gesamtlesedauer und Stimmabbrüchen hin. In der Vergangenheit konnte bereits der Rückgang dezidierter Parameter wie Stimmabbrüche, phonatorische Aperiodizität und Satzlesedauer bei Patienten mit AD-SD nach Injektionsbehandlung mit BoNTA aufgedeckt werden [174]. Diese Befunde lassen sich in der vorliegenden Arbeit zumindest für die Gruppe mit transoraler Applikation durch Nachweis einer signifikanten Verbesserung bei manueller Evaluation von Stimmabbrüchen und Lesedauer bestätigen (siehe Anhang). Derartige Analyseverfahren sind jedoch langwierig und personell aufwändig. Als Alternative bietet die softwaregestützte Stimmanalyse qualitativ vergleichbare Ergebnisse. Aufgrund der leichten und zügigen Durchführbarkeit ist diese automatisierte Variante für die Routine im klinischen Alltag wesentlich besser geeignet.

Aus den Computerberechnungen ergeben sich auffällige Charakteristika von Shimmer und Jitter. Letzterer streut dabei zwischen 1,68 % und 5,68 % und deckt sich mit den Ergebnissen einer früheren Studie, in der AD-SD-Patienten ebenfalls anhand eines gesprochenen Textes analysiert wurden (Jitterstreuung von 2-6 %, [167]). Dies indiziert, dass trotz der relativ niedrigen Patientenzahl in der vorliegenden Studie von einem weitgehend repräsentativen Kollektiv ausgegangen werden kann. Die vorgefundenen Verteilungen von Jitter (Median 3,81 %) und Shimmer (Median 12,16 %) weisen sogar eine deutliche Ähnlichkeit zu Vokalanalysen anderer Studien zur AD-SD auf: Die Mittelwerte betragen in einer Studie von Mehta et al. nach Umrechnung in prozentuale Werte unter Nutzung der mittleren Grundfrequenz 5,16 % für den Jitter und 15,33 % für den Shimmer [175]. In zwei Arbeiten von Zwirner et al. wurde vor Injektion mit

BoNTA ein Shimmer von 14,9 % beziehungsweise 16,6 % nachgewiesen [176, 177]. Der Jitter kann aufgrund fehlender Umrechnungsmöglichkeit der als Absolutwerte aufgeführten Angaben nur für eine der beiden Studien zu 4,70 % abgeschätzt werden [177].

Die Ähnlichkeit zwischen den Jitter- und Shimmerwerten bei der akustischen Signalanalyse von gehaltenem Vokal und gesprochenem Text lässt erwarten, dass in beiden Fällen ähnliche Schwellenwerte beim Übergang von regelrechten hin zu pathologischen Befunden gelten. Dies weist wiederum darauf hin, dass PRAAT als vorrangiges Tool der Stimmanalyse am gehaltenen Vokal – ggf. mit entsprechenden Einschränkungen – auch für die Untersuchung eines gesprochenen Textes brauchbar ist. Ergo sollten die in PRAAT für gehaltene Vokale als pathologisch deklarierten Jitter- und Shimmerwerte von über 1,04 % beziehungsweise 3,81 % auch für die Analyse eines Sprechtextes verwendbar sein.

Nach BoNTA-Behandlung ergibt sich eine mediane Jitterabnahme von etwa 9 % des Ausgangswertes. Bei insgesamt geringer Änderung ist die Häufigkeit dieser Beobachtung innerhalb des Patientenkollektivs, nämlich bei insgesamt 15 der 17 durchgeführten post-prae-Vergleiche, jedoch bemerkenswert. Auch findet sich knapp unterhalb der Signifikanzschwelle ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung des Jitters und der subjektiv von Patientenseite wahrgenommenen Änderung der stimmlichen Einschränkung ($\Delta VHI-12_{\Sigma}$). Zusätzlich lässt sich eine starke Korrelation zwischen Rauigkeitseinschätzung der Logopäden (ΔRBH_R) und Δ Jitter nachvollziehen. Dies deutet darauf hin, dass sich die Patienten- und insbesondere die Expertenbeurteilung prinzipiell mit objektiver akustischer Signalanalyse validieren lassen. Zuvor konnte bereits eine Korrelation zwischen der Änderung der Rauigkeit in der RBH-Bewertung und $\Delta VHI-12_{\Sigma}$ nachvollzogen werden (siehe Kap. 4.1.2), was eine Verknüpfung aller 3 Bewertungsebenen (Patientenwahrnehmung, Expertenevaluation, akustische Stimmanalyse) belegt. Die perzeptive Erfassung von Stimmabbrüchen bei einzelnen Patienten sollte dabei zur stichprobenartigen Validitätskontrolle der computergestützten Auswertung herangezogen werden können. In der Tat sinkt der Median der manuell erfassten Abbrüche von 10 auf 4 beziehungsweise der Mittelwert der Patientengruppe deutlich von 11,8 auf 7,0. Problematisch hierbei ist die inhomogene Richtung der Verteilung, das heißt, es kommt nur bei 11 von 17 untersuchten Probanden zu einer Verbesserung, die allerdings jeweils bemerkenswert stark ausfällt. Umgekehrt ist bei 6 Patienten eine eher geringgradige Verschlechterung

nachvollziehbar. In der Summe ergibt sich hieraus testbedingt keine statistische Signifikanz. In der softwaregestützten Evaluation mit PRAAT ergibt sich aus dem Algorithmus der Berechnung von Stimmabbrüchen eine insgesamt deutlich höhere Anzahl und damit entsprechend größere betragliche Veränderungen im post-prae-Vergleich. Dies erklärt bei gleichem Verteilungshorizont (Verbesserung bei 11 Patienten, Verschlechterung bei 6) eine signifikante Abnahme im Wilcoxon-Rangfolgetest. Der Einsatz der PRAAT-gestützten Analyse ist dabei durch die starke Korrelation mit der manuellen Auszählung gerechtfertigt (Korrelationskoeffizient 0,569; $p = 0,017$). Letztere eignet sich daher für eine auf Stichproben basierende Validierung.

Da Stimmabbrüche als klassisches Zeichen der Adduktor-Spasmodischen Dysphonie gewertet werden, weist deren Abnahme nach BoNTA-Injektion auf den symptomatischen Effekt der Therapie hin [2]. Diese Beobachtungen decken sich mit früheren Studien [174, 177] sowie mit solchen, bei denen sich Stotterer einer Botulinum-Neurotoxin A-Behandlung unterzogen haben [178, 179]. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich eine inverse Korrelation zwischen der Behauchtheitsänderung und der Anzahl der Abbrüche. Dabei erscheint es intuitiv wenig plausibel, dass beide Parameter unmittelbar voneinander abhängen. Vielmehr ist anzunehmen, dass sie durch einen gemeinsamen dritten Faktor moduliert werden, nämlich durch BoNTA: Eine therapeutisch effiziente Injektion bewirkt durch den symptomatischen Effekt auf die AD-SD eine Verringerung der Stimmabbrüche. Sie bewirkt aber auch eine Zunahme der Behauchtheit aufgrund einer Lähmung der glottisverengenden Larynxmuskulatur. Zusätzlich korreliert die eher geringe Änderung des Jitters mit der ebenfalls gering ausfallenden Rauigkeitsänderung nach Injektionstherapie und bestätigt deren bereits vermuteten funktionellen Zusammenhang [180].

Für die Interpretation der Effektstärke von Δ Jitter ist zu berücksichtigen, dass sowohl therapienaive Probanden, als auch solche mit regelmäßiger Injektion untersucht wurden. In einer Studie von Mehta et al. wurde bei AD-SD-Patienten innerhalb von 2 Jahren unter regelmäßiger BoNTA-Behandlung eine Abnahme des Jitters und anderer Parameter der akustischen Signalanalyse auf konstante Werte 6 Wochen *post injectionem* beobachtet [175]. Im damaligen Studienverlauf zeigte sich zudem ein Langzeiteffekt der Therapie mit stetiger Stimmverbesserung bereits vor BoNTA-Verabreichung, so dass diese nur noch zu einer geringeren betraglichen Änderung im post-prae-Vergleich beitragen konnte. Ein solcher Langzeiteffekt kann in der

vorliegenden Studie tatsächlich zur geringen Jitteränderung beigetragen haben, da sich ca. 53% der Patienten bereits in einem etablierten Behandlungszyklus befanden und sich keiner Erst- oder Neueinstellung der Therapie unterziehen mussten. Bei der Untersuchung ausschließlich therapienaiver Patienten mit AD-SD wäre demnach eine verhältnismäßig größere Änderung zu erwarten gewesen.

Die erhobenen Daten lassen insgesamt einen Effektivitätsvergleich der Injektionstechniken zu. Bei transoraler BoNTA-Applikation zeigen sich eine Abnahme der Gesamtlesedauer und der Zahl der Stimmabbrüche sowie ein Trend zur Jitterabnahme. In der transkutan therapierten Gruppe lässt sich lediglich eine Abnahme des Jitters nachvollziehen. Dabei könnte eine höhere Sprechgeschwindigkeit nach transoraler Therapie zwar durch einen Lerneffekt infolge wiederholten Vortragens des Lesetextes verursacht sein. Tatsächlich ist dies aufgrund des langen Intervalls von minimal 27 Tagen zwischen den beiden Sprachaufzeichnungen eher auszuschließen. Zudem müsste sich ein solcher Lerneffekt auch für die Gruppe „transkutan“ nachvollziehen lassen, was jedoch nicht der Fall ist.

Grund für die Zunahme der Sprechgeschwindigkeit ist mutmaßlich eine flüssigere Sprache durch Linderung der dystonen Muskelverkrampfungen, worauf auch die gute Korrelation zwischen Abnahme der Lesedauer und Reduktion der Stimmabbrüche hindeutet. Die Mediane der Lesedauer mit und ohne Zwischenwortpausen verhalten sich dabei gleichsinnig und nehmen um etwa eine Sekunde ab. Da die Injektionsbehandlung mit BoNTA prinzipiell eine Insuffizienz des Glottisschlusses hervorrufen kann, wäre in einem solchen Fall eher mit einem konsekutiv größerem Atemluftverbrauch beim Sprechen und der Notwendigkeit zu häufigeren Zwischenatmungen zu rechnen [181, 182]. Diese Hypothese lässt sich gut vereinbaren mit der inversen Korrelation zwischen Δ Dauer und der Behauchtheitszunahme. Da sich im post-prae-Vergleich weder bei der Behauchtheit noch bei der Länge der Zwischenwortpausen eine signifikante Änderung nachweisen lässt, kann eine funktionell relevante Insuffizienz des Glottisschlusses als Nebenwirkung der Injektionstherapie in dieser Studie ausgeschlossen werden.

Insgesamt ist zu beachten, dass beim Vergleich der Injektionstechniken die Wahl des applizierten Präparates als Covariate Einfluss genommen haben kann. Obwohl die genauen pharmakokinetischen Eigenschaften kontrovers beschrieben werden, gehen manche Autoren von einer geringeren Diffusionsneigung des Präparates BOTOX gegenüber DYSPORT aus [183, 184]. Damit einhergehend wird in der Literatur eine

Affektion entfernter Muskelgruppen unter DYSPORT und damit ein allgemein höheres Nebenwirkungsprofil diskutiert [185]. Insofern wäre aufgrund des höheren lokalen Wirkungsgrades von BOTOX mit Unterschieden hinsichtlich lähmungsbedingter Einschränkungen des Glottisschlusses zu rechnen, was sich potenziell in der oben beschriebenen Sprechdynamik (Stichwort z.B.: Lesedauer) widerspiegeln müsste. Diese These wird dadurch gestützt, dass sich die sprachliche Qualität bei den transoral behandelten Patienten am deutlichsten verbessert, diese aber auch alle mit BOTOX therapiert wurden, während der transkutanen Gruppe vorwiegend DYSPORT verabreicht wurde. Hier ist zukünftig zu untersuchen, ob das wenig diffundive BOTOX als lokal begrenzter wirkendes Präparat die Vorteile einer Injektion unter Sichtkontrolle (d.h. die potenziell zielgenauere Applikation) bei der Behandlungsvariante „transoral“ lediglich verstärkt oder in dieser Darreichungsform überhaupt erst bewirkt. Grundsätzlich sollten in zukünftigen Vergleichsstudien Heterogenitäten zwischen den Studiengruppen (z. B. Unterschiede beim Präparat) möglichst minimiert werden, um eine bestmögliche Interpretierbarkeit der Daten zu gewährleisten. Deutlich wird bei der vorliegenden Arbeit in jedem Fall, dass bei transkutaner Injektion keine relevanten Verstärkungseffekte von BOTOX auftreten, sodass hier keine Präparat bedingten Präferenzen abzuleiten sind.

Es lässt sich zusammenfassend schließen, dass die softwaregestützte Stimmevaluation pathologische Auffälligkeiten bei Patienten mit Spasmodischer Dysphonie vom Adduktor-Typ aufzeigen kann und sich in diesem Rahmen zu Dokumentationszwecken und für den interindividuellen Vergleich eignet. Aufgrund des stets identischen Auswertepinzips ist als Analogon zur Inter-Rater-Reliabilität eine optimale Retest-Reliabilität anzunehmen. Daher ermöglicht die computerbasierte akustische Analyse einen zentrumsübergreifenden Vergleich des Stimmstatus von Patienten.

4.2 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Arbeit charakterisiert die Spasmodische Dysphonie vom Adduktor-Typ durch eine Kombination subjektiver und objektiver Evaluationsparameter, die jeweils verschiedene symptomatische Ausprägungen des Krankheitsbildes abdecken. Die fragebogenbasierte Selbsteinschätzung von 26 Patienten, wie auch die Stimmanalyse

mittels Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeitsbewertung sowie eine akustische Signalanalyse der Dimensionen Lesedauer, Stimmabbrüche, Jitter und Shimmer ermöglichen dabei die Beurteilung der Krankheitsschwere. Typischerweise nahmen die Probanden ihre Stimme als hochgradig eingeschränkt wahr, während Experten dieser stimmlichen Einschränkung eher einen moderaten Schweregrad zuwiesen. Lupenlaryngostroboskopisch fand sich ebenfalls ein auffälliges, jedoch sehr heterogenes Bild an pathologischen Befunden.

Es konnte gezeigt werden, dass die meisten der genannten Methoden zur Verlaufsdokumentation nach laryngealer Injektionstherapie mit Botulinum-Neurotoxin A geeignet sind. Bei der patienteneigenen Einschätzung mittels Voice Handicap Index-12-Fragebogen ergab sich für die 17 Studienteilnehmer eine relevante Linderung der zuvor starken stimmlichen Kompromittierung. Da mittels Lupenlaryngostroboskopie keine signifikanten Unterschiede feststellbar waren, ist ihr Stellenwert für die untersuchten Fragestellungen kritisch zu hinterfragen. Demgegenüber nahmen jedoch die Rauigkeit der Stimme, ihr Jitter sowie die Anzahl an Stimmabbrüchen beim Lesen des phoniatischen Standardtextes „Der Nordwind und die Sonne“ ab. Es korrelierten die post-prae-Veränderungen der Voice Handicap Index-12-Punkteverteilung ($VHI-12_{\Sigma}$), der Rauigkeit und des Jitters. Diese Ergebnisse indizieren eine Verminderung der Stimmpathologie und belegen somit den therapeutischen Effekt der Injektionsbehandlung.

Erstmalig wurde ein Vergleich der transoralen mit der transkutanen Injektionstechnik bei Patienten mit Spasmodischer Dysphonie mittels objektiver und subjektiver Kriterien sowie verblindeter Analyse durchgeführt. Hierbei zeigte sich nur für die transorale Gruppe ein Rückgang um 11 Punkte in der Voice Handicap Index-12-Gesamtsumme mit Verknüpfung zur Rauigkeitsänderung. Außerdem wurde eine Reduktion um 28 Stimmabbrüche sowie um 3,6 s in der Lesedauer nachgewiesen. Die Behauchtheit nahm hingegen zu, was bei aufgefundener Korrelation mit der Abnahme der Stimmabbrüche als Indikator für eine therapeutisch wirksame muskuläre Lähmung zu werten ist. Für beide Gruppen ließ sich eine Abnahme des Jitters nachweisen. Hieraus leitet sich ein günstigeres Wirkprofil der transoralen gegenüber der transkutanen Injektionsvariante ab. Es ist zukünftig zu untersuchen, ob das im Vergleich zu DYSPORT insgesamt eher lokal wirkende BOTOX die Vorteile einer Injektion unter Sichtkontrolle bei der Behandlungsvariante „transoral“ lediglich verstärkt oder in dieser Darreichungsform überhaupt erst bewirkt.

Die computergestützte akustische Signalanalyse mit PRAAT ist aufgrund der nachgewiesenen starken Korrelation mit der manuellen Auszählung von Stimmabbrüchen gerechtfertigt und eignet sich aufgrund der leichten und zügigen Durchführbarkeit gut für die Routine im klinischen Alltag. Die perzeptive Erfassung von Stimmabbrüchen bei einzelnen Patienten wird dabei ergänzend zur stichprobenartigen Validitätskontrolle empfohlen. Aufgrund der optimalen Retest-Reliabilität der Auswertemethode kann diese daher zu Dokumentationszwecken für einen zentrumsübergreifenden und interindividuellen Vergleich eingesetzt werden.

Insgesamt bestätigt die vorliegende Studie, dass die Symptome der Spasmodischen Dysphonie vom Adduktor-Typ erfolgreich mittels Botulinum-Neurotoxin A therapiert werden können. Da die Erfassung des stimmlichen Linderungsgrades insbesondere für nicht hochspezialisierte Behandlungszentren eine Herausforderung darstellt, zeigt die vorliegende Studie effiziente Optionen zur routinemäßigen Stimmevaluation im klinischen Alltag auf.

Abkürzungen

A	.	.	.	Amplitude
Abb.	.	.	.	Abbildung
AB-SD	.	.	.	Abduktor-Spasmodische Dysphonie
AD-SD	.	.	.	Adduktor-Spasmodische Dysphonie
ARkPS-Summe	.	.	.	Amplituden-Randkantenverschieblichkeits-Phasen-Schlussphasen-Summe
B	.	.	.	Behauchtheit
BoNT	.	.	.	Botulinum-Neurotoxin
BoNTA	.	.	.	Botulinum-Neurotoxin A
CD	.	.	.	Compact Disc
Dauer ohne Pausen.	.	.	.	Lesedauer ohne Zwischenwortpausen in Sekunden
Δ Dauer ohne Pausen	.	.	.	Lesedauerdifferenzen ohne Zwischenwortpausen (post - prae)
Dauer mit Pausen	.	.	.	Lesedauer mit Zwischenwortpausen in Sekunden
Δ Dauer mit Pausen	.	.	.	Lesedauerdifferenzen mit Zwischenwortpausen (post - prae)
DDG	.	.	.	Deutsche Dystonie Gesellschaft e. V.
Δ Jitter	.	.	.	Jitterdifferenz (post - prae)
Δ Shimmer	.	.	.	Shimmerdifferenz (post - prae)
Δ Stimmabbrüche (manuell)	.	.	.	Differenzen der Stimmabbrüche (post - prae), manuell bestimmt
Δ Stimmabbrüche (PRAAT)	.	.	.	Differenzen der Stimmabbrüche (post - prae), mit der Software PRAAT bestimmt
Δ VHI-12 $_{\Sigma}$.	.	.	Differenzen der VHI-12-Gesamtsumme (post - prae)
Δ VHI-12 $_{II}$.	.	.	Differenzen der VHI-12-Punktzahl in Aussage II (post - prae)
g	.	.	.	Glottis-Ebene
H	.	.	.	Heiserkeit
h	.	.	.	Hypopharynx-Ebene

Abkürzungen

HC	.	.	.	Heavy Chain = schwere Kette
K	.	.	.	Korrelationskoeffizient
LC	.	.	.	Light Chain = leichte Kette
MG	.	.	.	Mönchengladbach
MU	.	.	.	Mouse Units
n. b.	.	.	.	nicht beurteilbar
P	.	.	.	Phase
P-Nr.	.	.	.	Patienten-Nummer
p -Wert	.	.	.	statistischer Signifikanzschwellenwert p
R	.	.	.	Rauigkeit
RBH	.	.	.	Rauigkeit, Behauchtheit, Heiserkeit
Δ RBH _R	.	.	.	post-prae-Differenzen der Rauigkeitsbewertung (basierend auf den Bewertungen der Logopäden)
Δ RBH _B	.	.	.	post-prae-Differenzen der Behauchtheitsbewertung (basierend auf den Bewertungen der Logopäden)
Δ RBH _H	.	.	.	post-prae-Differenzen der Heiserkeitsbewertung (basierend auf den Bewertungen der Logopäden)
Rk	.	.	.	Randkantenverschieblichkeit
S	.	.	.	Schlussphase
s	.	.	.	Supraglottis-Ebene
SD	.	.	.	Spasmodische Dysphonie
SMWP	.	.	.	sporadische Muskelkontraktionen während der Phonation
t ₁	.	.	.	prae/ Zeitpunkt vor Botulinum-Neuro- toxin A-Injektion
t ₂	.	.	.	post/ Zeitpunkt nach Botulinum-Neuro- toxin A-Injektion
UD	.	.	.	Universitätsklinikum Düsseldorf
UK	.	.	.	Universitätsklinikum Köln
VHI-12 _Σ	.	.	.	VHI-12-Gesamtsumme
VHI-12-Fragebogen	.	.	.	Voice Handicap Index-12-Fragebogen
VHI-Fragebogen	.	.	.	Voice Handicap Index-Fragebogen

Literaturverzeichnis

1. Wendler, J., W. Seidner, U. Eysholdt, *Lehrbuch der Phoniatrie und Pädaudiologie : mit DVD ; 35 Tabellen*. 4., völlig überarb. Aufl. ed. 2005, Stuttgart: Thieme. XIV, 472 S.: S. 113-117, 140, 171-172.
2. Aronson, A.E., D.M. Bless, *Clinical voice disorders*. 4th ed. 2009, New York: Thieme. xi, 301, I-18 p., 1 leaf of plates: p. 2, 101-133.
3. Nawka, T., G. Wirth, L.-C. Anders, *Stimmstörungen : für Ärzte, Logopäden, Sprachheilpädagogen und Sprechwissenschaftler ; mit 30 Tabellen*. 5., völlig überarb. Aufl. 2008, Köln: Dt. Ärzte-Verl. XV, 452 S.: S. 157-183, 207-210.
4. Traube, L., *Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie, Band 2*. 1871: p. 677.
5. Kiml, J., *Experimental Research on Spastic Dysphonia*. Folia Phoniatr, 1965. 17: p. 241-300.
6. Landes, B.A., *Further study of spastic dysphonia*. Calif Med, 1962. 97: p. 77-79.
7. Bicknell, J.M., A.H. Greenhouse, R.N. Pesch, *Spastic dysphonia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1968. 31: p. 158-161.
8. Aminoff, M.J., H.H. Dedo, K. Izdebski, *Clinical aspects of spasmodic dysphonia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1978. 41: p. 361-365.
9. Schnitzler, J.: *Aphonia spastica*. Wien. Med. Presse, 1875. 16: p. 429-432, 477-479
10. Dedo, H.H., *Recurrent laryngeal nerve section for spastic dysphonia*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1976. 85: p. 451-459.
11. Dedo, H.H., K. Izdebski, J.J. Townsend, *Recurrent laryngeal nerve histopathology in spastic dysphonia: a preliminary study*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1977. 86: p. 806-812.
12. Carlsoo, B., K. Izdebski, A. Dahlqvist, S. Domeij, H.H. Dedo. *The recurrent laryngeal nerve in spastic dysphonia. A light and electron microscopic study*. Acta Otolaryngol, 1987. 103: p. 96-104.
13. Dedo, H.H., J.J. Townsend, K. Izdebski, *Current evidence for the organic etiology of spastic dysphonia*. Otolaryngology, 1978. 86: p. 875-880.
14. Bocchino, J.V., H.M. Tucker, *Recurrent laryngeal nerve pathology in spasmodic dysphonia*. Laryngoscope, 1978. 88: p. 1274-1278.
15. Hillel, A.D., *The study of laryngeal muscle activity in normal human subjects and in patients with laryngeal dystonia using multiple fine-wire electromyography*. Laryngoscope, 2001. 111: p. 1-47.
16. Blitzer, A., R.E. Lovelace, M F. Brin, S. Fahn, M E. Fink, *Electromyographic findings in focal laryngeal dystonia (spastic dysphonia)*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1985. 94: p. 591-594.
17. Watson, B.C., D.D. McIntire, R.M. Roark, S.D. Schaefer, *Statistical analyses of electromyographic activity in spasmodic dysphonic and normal control subjects*. J Voice, 1995. 9: p. 3-15.
18. Schaefer, S.D., *Neuropathology of spasmodic dysphonia*. Laryngoscope, 1983. 93: p. 1183-1204.
19. Sharbrough, F.W., J.J. Stockard, A.E. Aronson, *Brainstem auditory-evoked responses in spastic dysphonia*. Trans Am Neurol Assoc, 1978. 103: p. 198-201.
20. Finitzo-Heiber, T., F.J. Freeman, I.J. Gerling, L. Dobson, S.D. Schaefer, *Auditory brainstem response abnormalities in adductor spasmodic dysphonia*. Am J Otolaryngol, 1982. 3: p. 26-30.
21. Bloch, C.S., M. Hirano, W.J. Gould, *Symptom improvement of spastic dysphonia in response to phonatory tasks*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1985. 94: p. 51-54.
22. Ludlow, C.L., *Spasmodic dysphonia: a laryngeal control disorder specific to speech*. J Neurosci, 2011. 31: p. 793-797.
23. Castelon Konkiewitz, E., I. Trender-Gerhard, C. Kamm, T. Warner, Y. Ben-Shlomo, T. Gasser, B. Conrad, A. O. Ceballos-Baumann, *Service-based survey of dystonia in munich*. Neuroepidemiology, 2002. 21: p. 202-206.
24. Greene, P., U.J. Kang, S. Fahn, *Spread of symptoms in idiopathic torsion dystonia*. Mov Disord, 1995. 10: p. 143-152.
25. Blitzer, A., M.F. Brin, C.F. Stewart, *Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12-year experience in more than 900 patients*. Laryngoscope, 1998. 108: p. 1435-1441.

26. Blitzer, A., M. F. Briny, S. Fahn, R.E. Lovelace, *Clinical and laboratory characteristics of focal laryngeal dystonia: study of 110 cases*. Laryngoscope, 1988. 98: p. 636-640.
27. Schweinfurth, J.M., M. Billante, M.S. Courey, *Risk factors and demographics in patients with spasmodic dysphonia*. Laryngoscope, 2002. 112: p. 220-223.
28. Adler, C.H., B.W. Edwards, S.F. Bansberg, *Female predominance in spasmodic dysphonia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997. 63: p. 688.
29. Blitzer, A., M.F. Brin, L.O. Ramig, *Neurological disorders of the larynx*. 2 ed. 2009, New York: Thieme medical publishers Inc.: p. 160-203.
30. Edgar, J.D., C.M. Sapienza, K. Bidus, C.L. Ludlow, *Acoustic measures of symptoms in abductor spasmodic dysphonia*. J Voice, 2001. 15: p. 362-372.
31. Chitkara, A., T. Meyer, A. Keidar, A. Blitzer, *Singer 's Dystonia : First Report of a Variant of Spasmodic Dysphonia*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2006. 115: p. 89-92.
32. Aronson, A.E., H.W. Peterson, Jr., and E.M. Litin, *Voice Symptomatology in Functional Dysphonia and Aphonia*. J Speech Hear Disord, 1964. 29: p. 367-380.
33. Berke, G.S., J. Blumin, *Spasmodic dysphonia: therapeutic options*. Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery, 2000. 8: p. 509-513.
34. Ludlow, C.L., C.H. Adler, G.S. Berke, S.A. Bielamowicz, A. Blitzer, S.B. Bressman, M. Hallett, H.A. Jinnah, U. Jürgens, S.B. Martin, J.S. Perlmutter, C. Sapienza, A. Singleton, C.M. Tanner, G.E. Woodson, *Research priorities in spasmodic dysphonia*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2008. 139: p. 495-505.
35. Breakefield, X.O., A.J. Blood, Y. Li, M. Hallett, P.I. Hanson, D.G. Standaert, *The pathophysiological basis of dystonias*. Nat Rev Neurosci, 2008. 9: p. 222-234.
36. Groen, J.L., E. Yildirim, K. Ritz, R. Baas, J.J. van Hilten, F.W. van der Meulen, T.P. Langeveld, M. A. J. Tijssen, *THAP1 mutations are infrequent in spasmodic dysphonia*. Mov Disord, 2011. 26: p. 1952-1954.
37. Djarmati, A., S.A. Schneider, K. Lohmann, S. Winkler, H. Pawlack, J. Hagenah, N. Brüggemann, S. Zittel, T. Fuchs, A. Rakovic, A. Schmidt, H. C. Jabusch, R. Wilcox, V.S. Kostic, H. Siebner, E. Altenmüller, A. Münchau, L.J. Ozelius, C. Klein, *Mutations in THAP1 (DYT6) and generalised dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening study*. Lancet Neurol, 2009. 8: p. 447-452.
38. Behari, M., P. Saha, K. Prasad, G.K. Ahuja, *Choreoacanthocytosis with marked dysphagia and laryngeal dystonia*. J Assoc Physicians India, 1991. 39: p. 967-968.
39. Martinelli, P., M. Montanari, M. Ippoliti, M. Mochi, S. Sangiorgi, M. Capocasa, *Familial spasmodic dysphonia with low arylsulphatase A (ASA) level*. Acta Neurol Scand, 1995. 91: p. 196-199.
40. Lee, M.S., S.B. Lee, W.C. Kim, *Spasmodic dysphonia associated with a left ventrolateral putaminal lesion*. Neurology, 1996. 47: p. 827-828.
41. Finitzo, T., K.D. Pool, F.J. Freeman, M.P. Cannito, S.D. Schaefer, E.D. Ross, M.D. Devous, *Spasmodic dysphonia subsequent to head trauma*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1987. 113: p. 1107-1010.
42. Miodownik, C., V. Lerner, E. Witztum, *Pisa syndrome and laryngeal dystonia induced by novel antipsychotics*. Isr J Psychiatry Relat Sci, 2011. 48: p. 195-200.
43. Vogler, C.M., G. Szonyi, *Laryngeal dystonia secondary to neuroleptic medications*. Med J Aust, 2001. 175: p. 444-445.
44. Oh, J., K.D. Park, H.J. Cho, K.G. Choi, S.M. Jung, *Spasmodic dysphonia induced by valproic acid*. Epilepsia, 2004. 45: p. 880-881.
45. Peng, Y., *Spasmodic Dysphonia in a Patient with the A to G Transition at Nucleotide 8344 in Mitochondrial DNA*. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, 2003. 18: p. 716.
46. Mitchell, I.J., R. Luquin, S. Boyce, C.E. Clarke, R.G. Robertson, M.A. Sambrook, A.R. Crossman, *Neural mechanisms of dystonia: evidence from a 2-deoxyglucose uptake study in a primate model of dopamine agonist-induced dystonia*. Mov Disord, 1990. 5: p. 49-54.
47. Lieberman, J.A., R. Reife, *Spastic dysphonia and denervation signs in a young man with tardive dyskinesia*. Br J Psychiatry, 1989. 154: p. 105-109.
48. Yamamoto T, M. Yamashita, *Thalamo-olivary degeneration in a patient with laryngopharyngeal dystonia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995. 59: p. 438-441.
49. Warren, J., P. Thompson, *Drug-induced supraglottic dystonia and spasmodic dysphonia*. Mov Disord, 1998. 13: p. 978-979.
50. Armstrong, L., P. Randal, *Spasmodic dysphonia, a rare form of tardive dystonia, induced by low-dose risperidone?* Aust N Z J Psychiatry, 2004. 38(3): p. 174.
51. Tsai, C.S., Y. Lee, Y.Y. Chang, P.Y. Lin, *Ziprasidone-induced tardive laryngeal dystonia: a case report*. Gen Hosp Psychiatry, 2008. 30: p. 277-279.

52. Molho, E.S., S.A. Factor, *Basal ganglia infarction as a possible cause of cervical dystonia*. *Mov Disord*, 1993. 8: p. 213-216.
53. Hu, X.Y., L. Wang, H. Liu, S.Z. Zhang, *Functional magnetic resonance imaging study of writer's cramp*. *Chin Med J (Engl)*, 2006. 119: p. 1263-1271.
54. Hutchinson, M., T. Nakamura, J.R. Moeller, A. Antonini, A. Belakhlef, V. Dhawan, D. Eidelberg, *The metabolic topography of essential blepharospasm: a focal dystonia with general implications*. *Neurology*, 2000. 55: p. 673-677.
55. Odergren T, Stone-Elander S, M. Ingvar, *Cerebral and cerebellar activation in correlation to the action-induced dystonia in writer's cramp*. *Mov Disord*, 1998. 13: p. 497-508.
56. Galardi, G., D. Perani, F. Grassi, S. Bressi, S. Amadio, M. Antoni, G.C. Comi, N. Canal, F. Fazio, *Basal ganglia and thalamo-cortical hypermetabolism in patients with spasmodic torticollis*. *Acta Neurol Scand*, 1996. 94: p. 172-176.
57. Simonyan, K., C.L. Ludlow, *Abnormal activation of the primary somatosensory cortex in spasmodic dysphonia: an fMRI study*. *Cereb Cortex*, 2010. 20: p. 2749-2759.
58. LeDoux, M.S., *Animal models of dystonia: Lessons from a mutant rat*. *Neurobiol Dis*, 2011. 42: p. 152-161.
59. Neychev, V.K., X. Fan, V.I. Mitev, E.J. Hess, H.A. Jinnah, *The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement*. *Brain*, 2008. 131: p. 2499-2509.
60. Blood, A.J., J.K. Kuster, S.C. Woodman, N. Kirlic, M. L. Makhlof, T.J. Multhaupt-Buell, N. Makris, M. Parent, L.R. Sudarsky, G. Sjalander, H. Breiter, H.C. Breiter, N. Sharma, *Evidence for altered basal ganglia-brainstem connections in cervical dystonia*. *PLoS One*, 2012. 7: p. e31654.
61. LeDoux, M.S., K.A. Brady, *Secondary cervical dystonia associated with structural lesions of the central nervous system*. *Mov Disord*, 2003. 18: p. 60-69.
62. Defazio, G., A. Berardelli, M. Hallett, *Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors?* *Brain*, 2007. 130: p. 1183-1193.
63. Albanese, A., S. Lalli, *Update on dystonia, Current opinion in neurology*. 2012. 25: p 483-490.
64. Phukan, J., A. Albanese, T. Gasser, T. Warner, *Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis*. *Lancet neurology*, 2011.10: p. 1074-1085.
65. Quartarone, A., A. Sant' Angelo, F. Battaglia, S. Bagnato, V. Rizzo, F. Morgante, J.C. Rothwell, H.R. Siebner, P. Girlanda, *Enhanced long-term potentiation-like plasticity of the trigeminal blink reflex circuit in blepharospasm*. *The Journal of neuroscience*; 2006. 26: p. 716-721.
66. Quartarone, A., H.R. Siebner, J.C. Rothwell, *Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you?* *Trend in neurosciences*, 2006. 29: p. 192-199.
67. Byl, N.N., M.M. Merzenich, W.M. Jenkins, *A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys*. *Neurology*, 1996. 47: p. 508-520.
68. Granert, O., M. Peller, C. Gaser, S. Groppe, M. Hallett, A. Knutzen, G. Deuschl, K.E. Zeuner, H.R. Siebner, *Manual activity shapes structure and function in contralateral human motor hand area*. *Neuroimage*, 2011. 54: p. 32-41.
69. Lerner, A., H. Shill, T. Hanakawa, K. Bushara, A. Goldfine, M. Hallett, *Regional cerebral blood flow correlates of the severity of writer's cramp symptoms*. *Neuroimage*, 2004. 21: p. 904-913.
70. Ali, S.O., M. Thomassen, G.M. Schulz, L.A. Hosey, M. Varga, C.L. Ludlow, A.R. Braun, *Alterations in CNS activity induced by botulinum toxin treatment in spasmodic dysphonia: an H2150 PET study*. *J Speech Lang Hear Res*, 2006. 49: p. 1127-1146.
71. Ceballos-Baumann, A.O., G. Sheean, R.E. Passingham, C.D. Marsden, D.J. Brooks, *Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study*. *Brain*, 1997. 120: p. 571-582.
72. Simonyan, K., F. Tovar-Moll, J. Ostuni, M. Hallett, V.F. Kalasinsky, M.R. Lewin-Smith, E.J. Rushing, A.O. Vortmeyer, C.L. Ludlow, *Focal white matter changes in spasmodic dysphonia: a combined diffusion tensor imaging and neuropathological study*. *Brain*, 2008. 131: p. 447-459.
73. Nash, E.A. and C.L. Ludlow, *Laryngeal muscle activity during speech breaks in adductor spasmodic dysphonia*. *Laryngoscope*, 1996. 106: p. 484-489.
74. Roy, N., S.C. Mauszycki, R.M. Merrill, M. Gouse, M.E. Smith, *Toward improved differential diagnosis of adductor spasmodic dysphonia and muscle tension dysphonia*. *Folia Phoniatr Logop*, 2007. 59: p. 83-90.
75. Kiml, J., *The Classification of Spastic Aphonia*. *Folia Phoniatr*, 1963. 15: p. 269-277.
76. Aronson, A.E., R. Brown, E. M. Litin, J. S. Pearson: *Spastic dysphonia. I. Voice, neurologic, and psychiatric aspects*. *J. Speech Hear Disord.*, 1968, 33: p. 203-218
77. Salassa, J.R., L.W. DeSanto, and A.E. Aronson, *Respiratory distress after recurrent laryngeal nerve sectioning for adductor spastic dysphonia*. *Laryngoscope*, 1982. 92: p. 240-245.

78. Fritzell, B., B. Hammarberg, H. Schiratzki, S. Haglund, E. Knutsson, A. Martensson, *Long-term results of recurrent laryngeal nerve resection for adductor spasmodic dysphonia*. J Voice, 1993. 7: p. 172-178.
79. Berke, G.S., K.E. Blackwell, B.R. Gerratt, A. Verneil, K.S. Jackson, J.A. Sercarz, *Selective laryngeal adductor denervation-reinnervation: a new surgical treatment for adductor spasmodic dysphonia*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1999. 108: p. 227-231.
80. Deconde, A.S., J.L. Long, B.B. Armin, G.S. Berke, *Functional reinnervation of vocal folds after selective laryngeal adductor denervation-reinnervation surgery for spasmodic dysphonia*. J Voice, 2012. 26: p. 602-603.
81. Chhetri, D.K., A.H. Mendelsohn, J.H. Blumin, G.S. Berke, *Long-term follow-up results of selective laryngeal adductor denervation-reinnervation surgery for adductor spasmodic dysphonia*. Laryngoscope, 2006. 116: p. 635-642.
82. Sanuki, T., E. Yumoto, R. Minoda, N. Kodama, *Effects of type II thyroplasty on adductor spasmodic dysphonia*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2010. 142: p. 540-546.
83. Sanuki, T. and N. Isshiki, *Overall evaluation of effectiveness of type II thyroplasty for adductor spasmodic dysphonia*. Laryngoscope, 2007. 117: p. 2255-2259.
84. Chan, S.W., M. Baxter, J. Oates, A. Yorston, *Long-term results of type II thyroplasty for adductor spasmodic dysphonia*. Laryngoscope, 2004. 114: p. 1604-1608.
85. Isshiki, N. and T. Sanuki, *Surgical tips for type II thyroplasty for adductor spasmodic dysphonia: modified technique after reviewing unsatisfactory cases*. Acta Otolaryngol, 2010. 130: p. 275-280.
86. Isshiki, N., I. Yamamoto, S. Fukagai, *Type 2 thyroplasty for spasmodic dysphonia: fixation using a titanium bridge*. Acta Otolaryngol, 2004. 124: p. 309-312.
87. Tsuji, D.H., M.T. Takahashi, R. Imamura, A. Hachiya, L.U. Sennes, *Endoscopic laser thyroarytenoid myoneurectomy in patients with adductor spasmodic dysphonia: a pilot study on long-term outcome on voice quality*. J Voice, 2012. 26: p. 666 e7-666 e12.
88. Tsuji, D.H., F.S. Chrisprim, R. Imamura, L.U. Sennes, A. Hachiya, *Impact in vocal quality in partial myectomy and neurectomy endoscopic of thyroarytenoid muscle in patients with adductor spasmodic dysphonia*. Braz J Otorhinolaryngol, 2006. 72: p. 261-266.
89. Nakamura, K., H. Muta, Y. Watanabe, R. Mochizuki, T. Yashida, M. Suzuki, *Surgical treatment for adductor spasmodic dysphonia--efficacy of bilateral thyroarytenoid myectomy under microlaryngoscopy*. Acta Otolaryngol, 2008. 128: p. 1348-1353.
90. Su, C.Y., C.C. Lai, P.Y. Wu, H.H. Huang, *Transoral laser ventricular fold resection and thyroarytenoid myoneurectomy for adductor spasmodic dysphonia: long-term outcome*. Laryngoscope, 2010. 120: p. 313-318.
91. Koufman, J.A., C.J. Rees, S.L. Halum, D. Blalock, *Treatment of adductor-type spasmodic dysphonia by surgical myectomy: a preliminary report*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2006. 115: p. 7-102.
92. Sulica L., *Contemporary management of spasmodic dysphonia*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2004. 12: p. 543-548.
93. Schwartz S.R., S.M. Cohen, S.H. Dailey, R.M. Rosenfeld, E.S. Deutsch, M.B. Gillespie, E. Granieri, E.R. Hapner, C.E. Kimball, H.J. Krouse, J.S. McMurray, S. Medina, K. O'Brien, D.R. Quелlette, B.J. Messinger-Rapport, R.J. Stachler, S. Strode, D.M. Thompson, J.C. Stemple, J.P. Willging, T. Cowley, S. McCoy, P.G. Bernad, M.M. Patel, *Clinical practice guideline: hoarseness (dysphonia)*. Otolaryngology-head and neck surgery, 2009. 141: p. 1-31.
94. Watts, C.R., D.D. Truong, C. Nye, *Evidence for the effectiveness of botulinum toxin for spasmodic dysphonia from high-quality research designs*. J Neural Transm, 2008. 115: p. 625-630.
95. Homann, C.N., K. Wenzel, N. Kriechbaum, K. Suppan, R. Crevenna, G. Ivanic, D. Dressler, *Botulinumtoxin - Die Dosis macht das Gift*. Der Nervenarzt, 2002. 73(6): p. 519-524.
96. Kerner J., *Vergiftung durch verdorbene Würste*. Tübinger Bl Naturwissensch Arzneykd, 1817. 3: p. 1-45
97. Laskawi, R., P. Roggenkämper, *Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich*. 2., aktualisierte und erw. Aufl. 2004, München: Urban & Vogel. 368 S.: S. 169-184.
98. Meng, J., J. Wang, G. Lawrence, J.O. Dolly, *Synaptobrevin I mediates exocytosis of CGRP from sensory neurons and inhibition by botulinum toxins reflects their anti-nociceptive potential*. J Cell Sci, 2007. 120: p. 2864-2874.
99. Gazerani, P., S. Au, X. Dong, U. Kumar, L. Arendt-Nielsen, B.E. Cairns, *Botulinum neurotoxin type A (BoNTA) decreases the mechanical sensitivity of nociceptors and inhibits neurogenic vasodilation in a craniofacial muscle targeted for migraine prophylaxis*. Pain, 2010. 151: p. 606-616.

100. Francisco, G.E., H. Tan, M. Green, *Do botulinum toxins have a role in the management of neuropathic pain?: a focused review*. Am J Phys Med Rehabil, 2012. 91: p. 899-909.
101. Wissel, J., F. Kempf, [*Botulinum toxin in clinical neurology*]. Fortschr Neurol Psychiatr, 2012. 80: p. 167-178; quiz 179.
102. Coppola, G., J. Schoenen, *Management of acute and chronic migraine*. Curr Opin Support Palliat Care, 2012. 6: p. 177-182.
103. Wang, J., J. Meng, G.W. Lawrence, T.H. Zurawski, A. Sasse, M.O. Bodeker, M.A. Gilmore, E. Fernandez-Salas, J. Francis, L.E. Steward, K.R. Aoki, J.O. Dolly, *Novel chimeras of botulinum neurotoxins A and E unveil contributions from the binding, translocation, and protease domains to their functional characteristics*. J Biol Chem, 2008. 283: p. 16993-17002.
104. Dong, M., F. Yeh, W.H. Tepp, C. Dean, E.A. Johnson, R. Janz, E.R. Chapman, *SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A*. Science, 2006. 312: p. 592-596.
105. Schmid, M.F., J.P. Robinson, B.R. DasGupta, *Direct visualization of botulinum neurotoxin-induced channels in phospholipid vesicles*. Nature, 1993. 364: p. 827-830.
106. Montal, M., *Translocation of botulinum neurotoxin light chain protease by the heavy chain protein-conducting channel*. Toxicol, 2009. 54: p. 565-569.
107. Montecucco, C., G. Schiavo, *Mechanism of action of tetanus and botulinum neurotoxins*. Mol Microbiol, 1994. 13: p. 1-8.
108. Hayashi, T., H. McMahon, S. Yamasaki, T. Binz, Y. Hata, T.C. Südhof, H. Niemann, *Synaptic vesicle membrane fusion complex: action of clostridial neurotoxins on assembly*. EMBO J, 1994. 13: p. 5051-5061.
109. Montal, M., *Botulinum neurotoxin: a marvel of protein design*. Annu Rev Biochem, 2010. 79: p. 591-617.
110. Rowland, L.P., *Stroke, spasticity, and botulinum toxin*. N Engl J Med, 2002. 347: p. 382-383.
111. Tsui, J.K., A. Eisen, E. Mak, J. Carruthers, A. Scott, D.B. Calne, *A pilot study on the use of botulinum toxin in spasmodic torticollis*. Can J Neurol Sci, 1985. 12: p. 314-316.
112. Mauriello, J.A., Jr., *Blepharospasm, Meige syndrome, and hemifacial spasm: treatment with botulinum toxin*. Neurology, 1985. 35: p. 1499-1500.
113. Scott, A.B., R.A. Kennedy, H.A. Stubbs, *Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm*. Arch Ophthalmol, 1985. 103: p. 347-350.
114. Blitzer, A., M.F. Brin, S. Fahn, D. Lange, R.E. Lovelace, *Botulinum toxin (BOTOX) for the treatment of "spastic dysphonia" as part of a trial of toxin injections for the treatment of other cranial dystonias*. Laryngoscope, 1986. 96: p. 1300-1301.
115. Blitzer, A., *Spasmodic dysphonia and botulinum toxin: experience from the largest treatment series*. Eur J Neurol, 2010. 17: p. 28-30.
116. Benninger, M.S., G. Gardner, C. Grywalski, *Outcomes of botulinum toxin treatment for patients with spasmodic dysphonia*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2001. 127(9): p. 1083-1085.
117. Whurr, R., C. Nye, M. Lorch, *Meta-analysis of botulinum toxin treatment of spasmodic dysphonia: a review of 22 studies*. Int J Lang Commun Disord, 1998. 33: p. 327-329.
118. Troung, D.D., M. Rontal, M. Rolnick, A.E. Aronson, K. Mistura, *Double-blind controlled study of botulinum toxin in adductor spasmodic dysphonia*. Laryngoscope, 1991. 101: p. 630-634.
119. Schwemmle, C., M. Ptok, *The treatment of laryngeal movement disorders with botulinum toxin: part 2: experience and considerations*. HNO, 2007. 55: p. 485-488.
120. Garcia Ruiz, P.J., C. Cenfor Espanol, V. Sanchez Bernardos, R. Astarloa, J. Sanabria, J. Garcia de Yebenes, *Botulinum toxin treatment for spasmodic dysphonia: percutaneous versus transoral approach*. Clin Neuropharmacol, 1998. 21: p. 196-198.
121. Bielamowicz, S., S. Squire, K. Bidus, C.L. Ludlow, *Assessment of posterior cricoarytenoid botulinum toxin injections in patients with abductor spasmodic dysphonia*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2001. 110: p. 406-412.
122. Watts, C., C. Nye, and R. Whurr, *Botulinum toxin for treating spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a systematic Cochrane review*. Clin Rehabil, 2006. 20: p. 112-122.
123. Dejonckere, P.H., P. Bradley, P. Clemente, G. Cornut, L. Crevier-Buchman, G. Friedrich, P. Van De Heyning, M. Remacle, V. Woisard, *A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for investigating the efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques. Guideline elaborated by the Committee on Phoniatrics of the European Laryngological Society (ELS)*. European archives of oto-rhino-laryngology, 2001. 258: p. 77-82.
124. Novakovic, D., H.H. Waters, J.B. D'Elia, A. Blitzer, *Botulinum toxin treatment of adductor spasmodic dysphonia: longitudinal functional outcomes*. Laryngoscope, 2011. 121: p. 606-612.
125. Jacobson, B.H., Johnson, Alex, Grywalski, Cynthia, Silbergleit, Alice, Jacobson, Gary, Benninger, Michael S., Newman, Craig W., *The Voice Handicap Index (VHI): Development and Validation*. Am J Speech Lang Pathol, 1997. 6: p. 66-70.

126. Nawka, T., U. Wiesmann, U. Gonnermann, *Validation of the German version of the Voice Handicap Index*. HNO, 2003. 51: p. 921-930.
127. Ptok, M., C. Schwemmler, C. Iven, M. Jessen, T. Nawka, *On the auditory evaluation of voice quality*. HNO, 2006. 54: p. 793-802.
128. Boersma, P., *Praat, a system for doing phonetics by computer*. Glot International, 2001. 5:9/10: p. 341-345.
129. Oguz, H., M. Demirci, M.A. Safak, N. Arslan, A. Islam, S. Kargin, *Effects of unilateral vocal cord paralysis on objective voice measures obtained by Praat*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2007. 264: p. 257-261.
130. Brockmann, M., M.J. Drinnan, C. Storck, P.N. Carding, *Reliable jitter and shimmer measurements in voice clinics: the relevance of vowel, gender, vocal intensity, and fundamental frequency effects in a typical clinical task*. J Voice, 2011. 25: p. 44-53.
131. Brockmann, M., C. Storck, P.N. Carding, M.J. Drinnan, *Voice loudness and gender effects on jitter and shimmer in healthy adults*. J Speech Lang Hear Res, 2008. 51: p. 1152-1160.
132. Meilan, J.J., F. Martinez-Sanchez, J. Carro, J.A. Sanchez, E. Perez, *Acoustic markers associated with impairment in language processing in Alzheimer's Disease*. Span J Psychol, 2012. 15: p. 487-494.
133. Kant, A.R., R. Patadia, P. Govale, R. Rangasayee, M. Kirtane, *Acoustic analysis of speech of cochlear implantees and its implications*. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2012. 5: p. 14-18.
134. Dejonckere, P., J. Schoentgen, A. Giordano, S. Fraj, L. Bocchi, C. Manfredi, *Validity of jitter measures in non-quasi-periodic voices. Part I: perceptual and computer performances in cycle pattern recognition*. Logoped Phoniatr Vocol, 2011. 36: p. 70-77.
135. Sapienza, C.M., M.P. Cannito, T. Murry, R. Branski, G. Woodson, *Acoustic variations in reading produced by speakers with spasmodic dysphonia pre-botox injection and within early stages of post-botox injection*. J Speech Lang Hear Res, 2002. 45: p. 830-843.
136. Roy, N., S.C. Mauszycki, R.M. Merrill, M. Gouse, M.E. Smith, *Toward improved differential diagnosis of adductor spasmodic dysphonia and muscle tension dysphonia*. Folia Phoniatr Logop, 2007. 59: p. 83-90.
137. Piccirillo, J.F., C. Painter, D. Fuller, A. Haiduk, J.M. Fredrickson, *Assessment of two objective voice function indices*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1998. 107: p. 396-400.
138. Karnell, M.P., S.D. Melton, J.M. Childes, T.C. Coleman, S.A. Dailey, H.T. Hoffman, *Reliability of clinician-based (GRBAS and CAPE-V) and patient-based (V-RQOL and IPVI) documentation of voice disorders*. J Voice, 2007. 21: p. 576-590.
139. Nawka, T., L.C. Anders, *Die auditive Bewertung heiserer Stimmen nach dem RBH-System : Doppel-Audio-CD mit Stimmbeispielen*. 1996, Thieme: Stuttgart.
140. Kendall, K.A., *High-speed laryngeal imaging compared with videostroboscopy in healthy subjects*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2009. 135: p. 274-281.
141. Hanschmann, H. and R. Berger, *Quantification of videostroboscopic vocal cord findings*. Laryngorhinootologie, 2009. 88: p. 6-8.
142. Dressler, D., R. Benecke, *Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations*. Disabil Rehabil, 2007. 29: p. 1761-1768.
143. Wohlfarth, K., I. Schwandt, F. Wegner, T. Jürgens, G. Gelbrich, A. Wagner, U. Bogdahn, W. Schulte-Mattler, *Biological activity of two botulinum toxin type A complexes (Dysport and Botox) in volunteers: a double-blind, randomized, dose-ranging study*. J Neurol, 2008. 255: p. 1932-1939.
144. Wohlfarth, K., T. Sycha, D. Ranoux, H. Naver, D. Caird, *Dose equivalence of two commercial preparations of botulinum neurotoxin type A: time for a reassessment?* Curr Med Res Opin, 2009. 25: p. 1573-1584.
145. Upile, T., B. Elmiyeh, W. Jerjes, V. Prasad, P. Kafas, J. Abiola, B. Youl, R. Epstein, C. Hopper, H. Sudhoff, J. Rubin, *Unilateral versus bilateral thyroarytenoid Botulinum toxin injections in adductor spasmodic dysphonia: a prospective study*. Head Face Med, 2009. 5: p. 20.
146. Rosales, R.L., H. Bigalke, D. Dressler, *Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations*. Eur J Neurol, 2006. 13: p. 2-10.
147. Carli, L., C. Montecucco, O. Rossetto, *Assay of diffusion of different botulinum neurotoxin type A formulations injected in the mouse leg*. Muscle Nerve, 2009. 40: p. 374-380.
148. Meyer, T.K., *The treatment of laryngeal dystonia (spasmodic dysphonia) with botulinum toxin injections*. Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2012. 23: p. 96-101.
149. Bender, R., S. Lange, A. Ziegler, *Common significance tests*. Dtsch Med Wochenschr, 2007. 132 Suppl 1: p. e24-5.
150. Moers, C., B. Möbius, R. Rosanowski, E. Nöth, U. Eysholdt, T. Haderlein, *Vowel- and text-based cepstral analysis of chronic hoarseness*. J Voice, 2012. 26: p. 416-424.

151. Bortz, J., R. Weber, *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler : mit 242 Tabellen*. 6., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. ed. Springer-Lehrbuch. 2005, Heidelberg: Springer Medizin. XV, 882 S.: S. 232.
152. Pett, M.A., *Nonparametric statistics for health care research : statistics for small samples and unusual distributions*. 1997, Thousand Oaks, Calif: Sage. 307 S.: p. 268.
153. Sheskin, D.J., *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures*. 3. ed ed. 2004, Boca Raton, Fla. : Chapman & Hall/CRC. XXXIII, 1193 S.: p. 227.
154. Hogikyan, N.D., W.P. Wodchis, C. Spak, P.R. Kileny, *Longitudinal effects of botulinum toxin injections on voice-related quality of life (V-RQOL) for patients with adductory spasmodic dysphonia*. J Voice, 2001. 15: p. 576-586.
155. Rubin, A.D., W.P. Wodchis, C. Spak, P.R. Kileny, N.D. Hogikyan, *Longitudinal effects of Botox injections on voice-related quality of life (V-RQOL) for patients with adductory spasmodic dysphonia: part II*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2004. 130: p. 415-420.
156. Morzaria, S., E.J. Damrose, *A comparison of the VHI, VHI-10, and V-RQOL for measuring the effect of botox therapy in adductor spasmodic dysphonia*. J Voice, 2012. 26: p. 378-80.
157. Cummings, L., *Clinical linguistics*. 2008, Edinburgh: Edinburgh Univ. Press. XIV, 514 S.: p. 24-25.
158. Hess, M., S. Fleischer, U. Koch, *Die Phonochirurgie*. Hamburger Ärztblatt. 2003. 12: p. 548-552.
159. Corrigan, P.W., *The impact of stigma on severe mental illness*. Cognitive and Behavioral Practice, 1998. 5(2): p. 201-222.
160. Corrigan, P.W., A.C. Watson, *Understanding the impact of stigma on people with mental illness*. World Psychiatry, 2002. 1: p. 16-20.
161. Gugatschka, M., J. Rechenmacher, J. Chibidziura, G. Friedrich, *Comparability and conversion of Stimmstörungsindex (SSI) and Voice Handicap Index (VHI)*. Laryngorhinootologie, 2007. 86: p. 785-788.
162. Zraick, R.I., B.Y. Risner, L. Smith-Olinde, B.A. Gregg, F.L. Johnson, E.K. McWeeny, *Patient versus partner perception of voice handicap*. J Voice, 2007. 21: p. 485-494.
163. Eleopra, R., V. Tugnoli, D. De Grandis, *The variability in the clinical effect induced by botulinum toxin type A: the role of muscle activity in humans*. Mov Disord, 1997. 12: p. 89-94.
164. Lebeda, F.J., R.Z. Cer, R.M. Stephens, U. Mudunuri, *Temporal characteristics of botulinum neurotoxin therapy*. Expert Rev Neurother, 2010. 10: p. 93-103.
165. Whurr, R., M. Lorch, H. Fontana, G. Brookes, A. Lees, C.D. Marsden, *The use of botulinum toxin in the treatment of adductor spasmodic dysphonia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1993. 56: p. 526-530.
166. Webb, A.L., P.N. Carding, I.J. Deary, K. MacKenzie, N. Steen, J.A. Steen, *The reliability of three perceptual evaluation scales for dysphonia*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2004. 261: p. 429-434.
167. Dejonckere, P.H., K.J. Neumann, M.B. Moerman, J.P. Martens, A. Giordano, C. Manfredi, *Tridimensional assessment of adductor spasmodic dysphonia pre- and post-treatment with Botulinum toxin*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2012. 269(4): p. 1195-1203.
168. Speyer, R., G.H. Wieneke, P.H. Dejonckere, *Documentation of progress in voice therapy: perceptual, acoustic, and laryngostroboscopic findings pretherapy and posttherapy*. J Voice, 2004. 18: p. 325-340.
169. Cannito, M.P., M. Doiuchi, T. Murry, G.E. Woodson, *Perceptual structure of adductor spasmodic dysphonia and its acoustic correlates*, J Voice. 2012. 26(6): p. 818 e5-13.
170. Blitzer, A., L. Sulica, *Botulinum toxin: basic science and clinical uses in otolaryngology*. Laryngoscope, 2001. 111: p. 218-226.
171. Tisch, S.H., H.M. Brake, M. Law, I.E. Cole, P. Darveniza, *Spasmodic dysphonia: clinical features and effects of botulinum toxin therapy in 169 patients-an Australian experience*. J Clin Neurosci, 2003. 10: p. 434-438.
172. Woodson, G.E., P. Zwirner, T. Murry, M. Swenson, *Use of flexible fiberoptic laryngoscopy to assess patients with spasmodic dysphonia*. Journal of Voice, 1991. 5: p. 85-91.
173. De Biase, N.G., P. Lorenzon, M.D. Lebl, M. Padovani, I. Gielow, G. Madazio, M. Moraes, *Adduction laryngeal dystonia: proposal and evaluation of nasofibrosocopy*. Braz J Otorhinolaryngol, 2006. 72: p. 443-446.
174. Ludlow, C.L., R.F. Naunton, S.E. Sedory, G.M. Schulz, M. Hallett, *Effects of botulinum toxin injections on speech in adductor spasmodic dysphonia*. Neurology, 1988. 38: p. 1220-1225.
175. Mehta, R.P., S.N. Goldman, L.A. Orloff, *Long-term therapy for spasmodic dysphonia: acoustic and aerodynamic outcomes*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2001. 127: p. 393-399.

176. Zwirner, P., T. Murry, M. Swenson, G.E. Woodson, *Effects of botulinum toxin therapy in patients with adductor spasmodic dysphonia: Acoustic, aerodynamic, and videoendoscopic findings*. The Laryngoscope, 1992. 102: p. 400-406.
177. Zwirner, P., T. Murry, M. Swenson, G.E. Woodson, *Acoustic changes in spasmodic dysphonia after botulinum toxin injection*. Journal of Voice, 1991. 5: p. 78-84.
178. Brin, M.F., C. Stewart, A. Blitzer, B. Diamond, *Laryngeal botulinum toxin injections for disabling stuttering in adults*. Neurology, 1994. 44: p. 2262-2266.
179. Ludlow, C.L., *Treatment of speech and voice disorders with botulinum toxin*. JAMA, 1990. 28: p. 2671-2675
180. Ptok, M., C. Iven, M. Jessen, C. Schwemmler, *Does the subjective assessment of roughness correlate with a computer-aided measurement of irregularity index?*. HNO, 2006. 54: p. 132-138.
181. Bielałowicz, S., R. Kapoor, J. Schwartz, S.V. Stager, *Relationship among glottal area, static supraglottic compression, and laryngeal function studies in unilateral vocal fold paresis and paralysis*. Journal of Voice, 2004. 18: p. 138-145.
182. Sewall, G.K., J. Jiang, C.N. Ford, *Clinical evaluation of Parkinson's-related dysphonia*. Laryngoscope, 2006. 116: p. 1740-1744.
183. Dressler, D., *Pharmacological aspects of therapeutic botulinum toxin preparations*. Nervenarzt, 2006. 77: p. 912-921.
184. Brodsky, M.A., D.M. Swope, D. Grimes, *Diffusion of botulinum toxins*. Tremor Other Hyperkines Mov, 2012. 2: p. tre-02-85-417-1
185. Chapman, M.A., R. Barron, D.C. Tanis, C.E. Gill, P.D. Charles, *Comparison of botulinum neurotoxin preparations for the treatment of cervical dystonia*. Clin Ther, 2007. 29: p. 1325-1337.

Inhaltsverzeichnis des Anhangs

Voice-Handicap-Index-12-Fragebogen

Rohdaten.....	A-I
Deskriptive Statistik und post-prae-Vergleich der Punktevergaben mittels Wilcoxon-Rangfolgetest (exakt, zweiseitig).....	A-II
Deskriptive Statistik und exakter zweiseitiger Wilcoxon-Rangfolgetest – transorale Injektion (9 Fälle).....	A-III
Deskriptive Statistik und exakter zweiseitiger Wilcoxon-Rangfolgetest – transkutane Injektion (8 Fälle).....	A-IV
Vergleich der post-prae-Differenzen zwischen der transkutanen und transoralen Injektionsmethode mittels Mann-Whitney-U-Test (exakt, zweiseitig).....	A-IV

Raugigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeits-Status (RBH)

Rohdaten der RBH-Bewertungen von CD 1 zum Zeitpunkt t_1 , CD 1 zum Zeitpunkt t_2 , CD 2 zum Zeitpunkt t_1 und CD 2 zum Zeitpunkt t_2	A-V bis A-VIII
Deskriptive Statistik und post-prae-Vergleich der RBH-Bewertungen mittels Wilcoxon-Rangfolgetest (exakt, zweiseitig).....	A-IX
Entscheidungstendenzen der einzelnen Bewerter im post-prae-Vergleich und Bestimmung der Inter-Rater-Reliabilität mittels Kendall's W.....	A-X
Bestimmung der Intra-Rater-Reliabilität mittels Kendall-Tau-b.....	A-X
Deskriptive Statistik und exakter zweiseitiger Wilcoxon Rangfolgetest – transorale und transkutane Injektion.....	A-XI
Vergleich der post-prae-Differenzen zwischen der transkutanen und transoralen Injektionsmethode mittels Mann-Whitney-U-Test (exakt, zweiseitig).....	A-XI

Lupenlaryngostroboskopie

Deskriptive Statistik und post-prae-Vergleich mittels Wilcoxon-Rangfolgetest (exakt, zweiseitig).....	A-XII
Deskriptive Statistik und exakter zweiseitiger Wilcoxon-Rangfolgetest – transorale Injektion (9 Fälle).....	A-XIII
Deskriptive Statistik und exakter zweiseitiger Wilcoxon-Rangfolgetest – transkutane Injektion (8 Fälle).....	A-XIII
Vergleich der post-prae-Differenzen zwischen der transkutanen und transoralen Injektionsmethode mittels Mann-Whitney-U-Test (exakt, zweiseitig).....	A-XIV

Akustische Signalanalyse

Rohdaten.....	A-XV
Deskriptive Statistik und post-prae-Vergleich mittels Wilcoxon-Rangfolgetest (exakt, zweiseitig).....	A-XVI
Deskriptive Statistik und exakter zweiseitiger Wilcoxon-Rangfolgetest – transorale Injektion (9 Fälle).....	A-XVI bis XVII
Deskriptive Statistik und exakter zweiseitiger Wilcoxon-Rangfolgetest – transkutane Injektion (8 Fälle).....	A-XVII
Vergleich der post-prae-Differenzen zwischen der transkutanen und transoralen Injektionsmethode mittels Mann-Whitney-U-Test (exakt, zweiseitig).....	A-XVIII

Korrelationsanalysen

Zusammenhang der Evaluationsdimensionen gemäß Spearman's Rho.....	A-XIX
---	-------

Akustische Signalanalyse

Beispielhafte Darstellung der Auswerteprozedur für die akustischen Daten.....	A-XX bis A-XXVIII
---	-------------------

Voice Handicap Index-12-Fragebogen

Rohdaten

P-Nr.	Σ		I		II		III		IV		V		VI		VII		VIII		IX		X		XI		XII	
	t ₁	t ₂																								
1	34	0	4	0	1	0	4	0	3	0	4	0	4	0	3	0	4	0	4	0	1	0	1	0	1	0
2	19	16	3	2	3	3	2	4	0	0	3	0	1	0	3	2	2	2	2	2	0	0	0	1	0	0
3	24	23	2	2	1	2	3	3	2	2	0	1	3	3	2	3	1	0	2	1	3	3	3	3	2	0
4	41	35	4	4	3	0	4	3	3	3	4	4	4	3	4	4	3	3	4	4	3	3	3	2	2	2
5	36	25	2	2	1	3	3	4	4	2	4	2	4	0	4	2	3	1	3	2	3	2	3	4	2	1
6	46	39	3	3	3	4	4	4	4	2	4	1	4	3	4	4	4	2	4	4	4	4	4	4	4	4
7	22	14	2	1	1	0	3	1	2	1	2	1	2	1	3	3	1	1	2	2	2	1	2	2	0	0
8	18	12	2	2	2	2	3	2	1	1	1	0	1	2	1	1	2	0	1	2	2	0	1	0	1	0
9	26	11	4	1	2	1	3	3	1	2	1	0	1	0	2	1	2	0	2	0	3	1	3	0	2	2
10	9	11	1	1	1	1	2	3	0	0	0	0	1	0	2	3	1	1	1	2	0	0	0	0	0	0
11	18	12	2	1	1	1	2	1	2	1	2	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	32	26	3	3	1	1	2	3	2	2	4	3	3	3	3	2	2	1	3	2	3	3	2	1	4	2
13	23	9	2	1	3	0	4	1	3	0	3	2	1	0	2	2	1	0	2	0	0	2	2	1	0	0
14	10	38	0	4	0	0	0	1	1	3	1	3	1	3	1	4	2	4	1	4	1	4	1	4	1	4
15	40	48	0	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
16	16	12	3	3	1	1	3	2	1	1	1	0	2	1	2	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1
17	4	5	0	1	0	0	2	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
18	26		3		2		3		4		3		2		3		2		1		1		0		2	
19	20		2		3		4		3		2		1		1		1		1		1		0		1	
20	39		4		4		4		3		3		3		4		4		4		3		3		0	
21	31		4		3		4		4		4		4		4		2		2		0		0		0	
22	16		2		0		3		2		2		1		2		2		2		0		0		0	
23	37		3		4		3		3		2		2		3		3		3		3		4		4	
24	37		3		3		4		4		3		3		4		3		4		2		2		2	
25	33		3		1		4		4		4		4		3		2		3		2		2		1	
26	34		3		3		4		4		3		4		4		3		2		2		1		1	

Antworten: „0“ = nie, „1“ = selten, „2“ = manchmal, „3“ = oft, „4“ = immer; Interpretation der Gesamtsumme: 0 - 7 = keine Stimmeinschränkung, 15 - 22 = mittelgradige Stimmeinschränkung, 8 - 14 = geringgradige Stimmeinschränkung, 23 - 48 = hochgradige Stimmeinschränkung; t₁ = vor Injektion mit BoNTA, t₂ = nach Injektion mit BoNTA.

Voice Handicap Index-12-Fragebogen

Deskriptive Statistik und post-prae-Vergleich der Punktvorgaben mittels Wilcoxon-Rangfolgetest (exakt, zweiseitig)

	Σ	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Minimum	4	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
25. Perzentil	17	1,5	1	2	1	1	1	2	1	1	0,5	1	0
50. Perzentil	23	2	1	3	2	2	2	2	2	2	2	2	1
75. Perzentil	35	3	2,5	4	3	4	4	3,5	3	3,5	3	3	2
Maximum	46	4	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

	Σ	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25. Perzentil	11	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
50. Perzentil	14	2	1	3	1	1	1	2	1	2	1	1	1
75. Perzentil	30,5	3	2,5	3,5	2	2,5	3	3,5	2	3	3	3,5	2
Maximum	48	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

	Σ	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Minimum	-34	-4	-3	-4	-3	-4	-4	-3	-4	-4	-2	-3	-2
25. Perzentil	-9,5	-1	-1	-1	-1,5	-1,5	-1	-1	-2	-1	-1	-1	-1
50. Perzentil	-6	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	0	0	0	0
75. Perzentil	0	0	0,5	1	0	0	0	0,5	0	0,5	0	0	0
Maximum	28	4	4	2	2	2	2	3	2	3	3	3	3
p-Wert	0,034	0,691	0,914	0,317	0,156	0,028	0,069	0,505	0,021	0,436	0,844	0,463	0,469

Darstellung der Punktverteilung zum Zeitpunkt t_1 und t_2 sowie der Datenverteilung nach gepaarter Differenzenbildung. Es sind Minimal- und Maximalwert der Verteilung angegeben sowie das 25., das 50. (= Median) und das 75. Perzentil. In der letzten Zeile der Tabelle ist der p-Wert des Wilcoxon-Rangfolgetests dargestellt. Werte kleiner 0,05 werden als statistisch signifikant angesehen. Sie sind durch Grauunterlegung der gesamten Zelle verdeutlicht. Werte zwischen 0,05 und 0,10 werden als Trend gewertet und werden durch Grauhinterlegung des Zahlenwertes hervorgehoben. Analog zu dieser tabellarischen Auflistung werden in den folgenden Tabellen die Patientenkollektive aufgeteilt nach Injektionsmethode „transoral“ und „transkutan“ aufgeführt. Weiterhin ergab die Korrelationsanalyse nach Kendall-Tau-b (hier aus Übersichtsgründen nicht dargestellt) einen inversen Zusammenhang zwischen Δ VHI-12_{II} und der Intervalldauer (in Tagen) zur Kontrolluntersuchung mit einem Korrelationskoeffizienten von -0,455 bei $p = 0,020$.

Voice Handicap Index-12-Fragebogen

Deskriptive Statistik und exakter zweiseitiger Wilcoxon-Rangfolgetest - transorale Injektion (9 Fälle)

	Σ	I	II	III	IV	V	VHI-12 (t ₁)						
							VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Minimum	9	0	0	2	0	0	1	1	1	1	0	0	0
25. Perzentil	18	1,5	1	2	0,5	1,5	1	2	1,5	1	0	0,5	0
50. Perzentil	23	2	2	4	3	3	1	3	2	2	1	1	1
75. Perzentil	40,5	3,5	3	4	3,5	4	4	4	4	4	3,5	3,5	3
Maximum	46	4	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

	Σ	I	II	III	IV	V	VHI-12 (t ₂)						
							VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25. Perzentil	10	1	0	1	0	0	0	1	0	0,5	0	0	0
50. Perzentil	12	2	1	3	1	1	1	2	1	2	1	1	0
75. Perzentil	37	3,5	3,5	4	2,5	3	3	4	2,5	4	3,5	3	3
Maximum	48	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

	Σ	I	II	III	IV	V	Δ VHI-12 (t ₂ -t ₁)						
							VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Minimum	-34	-4	-3	-4	-3	-4	-4	-3	-4	-4	-2	-1	-1
25. Perzentil	-10,5	-1	-2	-2	-2,5	-3	-1	-1	-2	-1	-0,5	-1	-0,5
50. Perzentil	-6	0	0	-1	0	-1	-1	0	-1	0	0	0	0
75. Perzentil	-0,5	0	0,5	0,5	0	0	0	0	0	0,5	0	0	0
Maximum	8	4	4	2	0	0	1	1	0	1	2	1	0
p-Wert	0,098	0,563	0,938	0,344	0,125	0,031	0,109	0,500	0,063	0,625	1,000	0,375	0,500

In dieser Tabelle sind signifikante Werte und Trends zu finden. Die Graunterlegung der gesamten Zelle bei Aussage V des VHI-12-Fragebogens weist auf eine signifikante Veränderung der Beantwortung nach Therapie mit Botulinum-Neurotoxin A hin. Trends finden sich bei Aussage VIII und bei der Gesamtsumme (Σ) des VHI-12. In diesem Fall sind nur die Zahlen, nicht jedoch die gesamten Zellen schattiert.

Voice Handicap Index-12-Fragebogen

Deskriptive Statistik und exakter zweiseitiger Wilcoxon-Rangfolgetest – transkutane Injektion (8 Fälle)

	VHI-12 (t ₁)												
	Σ	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Minimum	4	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
25. Perzentil	11,5	0,5	0,25	2	1	0,25	1	1,25	1	1	1	1	0
50. Perzentil	23	2	1	3	1,5	1	2	2	1,5	2	2,5	2	1,5
75. Perzentil	30,5	3	1	3	2	3,5	3	3	2	2,75	3	3	2
Maximum	36	4	2	3	4	4	4	4	3	3	3	3	4

	VHI-12 (t ₂)												
	Σ	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Minimum	5	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
25. Perzentil	11,25	1	0	1	1	0	0,25	1	0	1	1	0	0
50. Perzentil	18,5	2	1	2,5	2	1	1	2	0,5	1,5	1,5	1,5	1
75. Perzentil	25,75	3	1,75	3	2	2,75	3	3	1	2	3	3,75	2
Maximum	38	4	3	4	3	3	3	4	4	4	4	4	4

	Δ VHI-12 (t ₂ -t ₁)												
	Σ	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Minimum	-15	-3	-1	-2	-2	-2	-4	-2	-2	-2	-2	-3	-2
25. Perzentil	-10,25	-0,75	-0,75	-1	-0,75	-1	-1	-1	-1,75	-1	-1	-1	-1,75
50. Perzentil	-5	0	0	0	0	-1	-0,5	-0,5	-1	-0,5	0	0	0
75. Perzentil	-0,5	0	0,5	0,5	0	0	0	0	0	0,5	0	0	0
Maximum	28	4	2	1	2	2	2	3	2	3	3	3	3
p-Wert	0,266	1,000	1,000	1,000	1,000	0,594	0,500	1,000	0,313	0,781	0,750	1,000	0,938

Vergleich der post-prae-Differenzen zwischen der transkutanen und transoralen Injektionsmethode mittels Mann-Whitney-U-Test (exakt, zweiseitig)

	Δ VHI-12 (t ₂ -t ₁)												
	Σ	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
p-Wert	0,832	0,449	0,677	0,479	0,174	0,317	0,653	0,836	0,805	0,831	0,757	0,742	1,000

Mit dem Mann-Whitney-U Test werden die post-prae-Differenzen der beiden Injektionsgruppen (transoral/transkutan) unter Annahme einer Unabhängigkeit der beiden Methoden verglichen.

Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeits-Status (RBH)

Rohdaten der RBH-Bewertung von CD 1 zum Zeitpunkt t_1

P-Nr.	Rater 1			Rater 2			Rater 3			Rater 4			Rater 5			Rater 6			Rater 7			Rater 8			Rater 9			Rater 10			Rater 11				
	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B
1	1	0	1	2	1	2	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	2	1	2	1	0	1	2	0	2	2	0	2	2	1	2	2	
2	2	1	2	2	3	3	2	2	3	2	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	3	3	2	3	2	1	2	3	0	3	1	2	2		
3	1	0	1	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	2	1	2	2	1	2	2		
4	1	1	1	2	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	1	1	1	2	3	3	2	2	2	2	1	2	1	3	3	1	2	2		
5	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	2	3	0	2	2	3	3	3	2	3	3	2	3	3	0	3	3	2	2	2		
6	0	0	0	2	2	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0	2	1	2	2	2	3	3	1	3	3	0	3	3	0	3	1	1	1		
7	2	0	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	0	1	1	1	0	1	2	2	2	2	1	2	2	2	2	3	0	3	2	1	2		
8	1	1	1	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	2	2	2	0	2	2	1	2	2	0	2	1	1	1		
9	1	0	1	1	2	2	1	2	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	2	2	1	1	1	2	1	2	1	2	2	1	1	1		
10	2	0	2	2	2	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	1	2	2	2	1	1	1	2	1	2	3	0	3	2	1	2		
11	1	0	1	1	2	2	2	2	2	2	1	2	0	1	1	2	1	2	1	2	2	1	2	2	1	2	2	0	2	2	2	2	2		
12	1	1	1	2	2	3	2	2	3	2	1	2	1	2	2	2	1	2	2	3	3	2	2	2	2	2	2	0	3	3	1	2	2		
13	1	1	1	2	1	2	2	1	2	0	1	1	1	0	1	1	1	1	2	1	2	2	1	2	2	1	2	2	0	2	1	1	1		
14*	0	3	3	-	-	-	-	-	-	3	3	3	3	3	3	3	0	3	-	-	-	3	3	3	3	0	3	0	3	3	3	1	3		
15	2	1	2	3	2	3	2	3	3	2	2	2	2	1	2	1	2	2	3	3	3	2	1	2	2	0	2	2	1	2	1	2	2		
16	2	1	1	2	2	2	2	1	2	1	0	1	1	0	1	1	1	1	2	2	2	2	1	2	3	1	3	2	2	2	1	1	1		
17	2	1	2	3	2	3	3	2	3	2	0	2	2	1	2	2	0	2	3	2	3	3	2	3	3	1	3	3	0	3	2	1	2		
18	1	0	1	1	2	3	3	2	3	2	1	2	1	1	1	3	0	3	2	2	3	3	2	3	3	0	3	0	3	3	2	2	2		
19	1	0	1	2	2	3	2	2	3	1	2	2	1	2	2	1	0	1	3	2	3	2	1	2	3	2	3	2	2	2	2	2	2		
20	1	0	1	2	1	1	2	2	2	0	1	1	2	1	2	0	0	0	2	2	3	2	1	2	2	2	2	2	2	3	1	2	2		
21	1	0	1	1	1	2	2	1	2	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	2	1	0	1	1	1	1	1	3	3	1	1	1		
22	1	0	1	1	1	2	2	1	2	0	0	0	1	1	1	1	0	1	2	1	2	1	0	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1		
23	1	1	1	1	2	3	2	2	2	1	1	1	1	2	2	2	1	2	2	3	3	3	2	3	2	1	2	0	3	3	1	2	2		
24	2	0	2	2	1	2	3	2	3	1	0	1	1	0	1	2	0	2	2	2	3	3	1	3	2	0	2	3	1	3	2	2	2		
25	2	0	2	2	2	3	3	2	3	1	1	1	1	0	1	2	0	2	3	3	3	3	1	3	3	0	3	3	0	3	1	2	2		
26	2	2	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	2	2	2	3	3	3	3	2	3	2	3	3	0	3	3	1	2	2		

Die Rohwerte sind in Originalform dargestellt. Die erfolgte Korrektur der Heiserkeitsbewertung lässt sich leicht durch Ermittlung des Maximums aus Rauigkeits- und Behauchtheitsbewertung für den jeweiligen Studienteilnehmer rekonstruieren. Einige Bewerter (Rater 2,3 und 7) sahen bei Patient Nr. 14* aufgrund einer starken Aphonie keine Möglichkeit zur Einschätzung des RBH-Status, sodass insgesamt 283 Bewertungen zum Zeitpunkt t_{1CD1} vorliegen. Graduierung „0“ = nicht vorhanden, Graduierung „1“ = geringgradig, Graduierung „2“ = mittelgradig, Graduierung „3“ = hochgradig.

Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeits-Status (RBH)

Rohdaten der RBH-Bewertung von CD 1 zum Zeitpunkt t_2

P-Nr.	Rater 1			Rater 2			Rater 3			Rater 4			Rater 5			Rater 6			Rater 7			Rater 8			Rater 9			Rater 10			Rater 11				
	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B
1	1	0	1	1	1	1	1	1	2	0	1	1	2	1	2	0	0	0	1	2	2	2	2	2	2	1	2	1	2	2	1	2	2		
2	2	1	2	2	3	3	2	3	3	2	2	2	3	2	3	2	1	2	2	3	3	2	3	3	3	2	3	3	1	3	1	2	2		
3	0	0	0	2	1	2	1	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	2	2	1	1	1	2	0	2	2	2	2	1	2	2		
4	0	1	1	2	2	3	2	3	3	1	2	2	0	2	2	1	1	1	2	3	3	2	1	2	2	0	2	0	3	3	1	1	1		
5	1	1	1	2	3	3	3	3	3	1	2	2	2	3	3	1	2	2	2	3	3	2	2	2	2	3	3	0	3	3	1	2	2		
6	1	1	1	1	2	3	2	2	3	1	0	1	0	0	0	1	0	1	2	2	3	1	1	1	3	0	3	0	3	3	2	1	2		
7	1	1	1	1	2	2	2	2	2	1	2	2	2	3	3	0	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	1	2	1	2	1		
8	1	0	1	1	1	2	2	1	2	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	2	2	1	1	1	2	1	2	1	2	2	1	1	1		
9	1	0	1	1	1	2	2	1	2	1	0	1	1	1	1	0	0	0	2	1	2	1	0	1	2	1	2	0	3	3	1	1	1		
10	1	0	1	2	2	3	2	2	2	2	0	2	1	0	1	1	0	1	2	1	2	1	1	1	2	1	2	3	0	3	2	1	2		
11	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	0	0	0	1	1	1	0	2	2	1	2	2	0	2	2	1	1	1		
12	2	0	2	3	3	3	2	3	3	1	2	2	1	2	2	2	1	2	2	3	3	2	1	2	3	1	3	0	3	3	2	1	2		
13	2	0	2	2	1	1	2	1	2	2	0	2	1	0	1	1	0	1	1	1	2	2	1	2	2	1	2	2	0	2	1	1	1		
14*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	3	3	1	3	-	-	-	3	1	3	3	0	3	0	3	3	2	3	3		
15	2	1	2	3	2	2	3	2	3	2	1	2	2	2	2	2	0	2	3	2	3	2	2	2	3	2	3	3	2	3	2	2	2		
16	1	0	1	1	1	2	2	1	2	1	0	1	1	1	1	0	1	2	2	2	2	1	2	2	1	2	2	1	2	2	1	2	2		
17	3	0	3	3	2	3	3	3	3	2	0	2	1	0	1	3	0	3	3	3	3	3	2	3	3	0	3	3	1	3	3	1	3		

Die Rohwerte sind in Originalform dargestellt. Die erfolgte Korrektur der Heiserkeitsbewertung lässt sich leicht durch Ermittlung des Maximums aus Rauigkeits- und Behauchtheitsbewertung für den jeweiligen Studienteilnehmer rekonstruieren. Einige Bewerter (Rater 1, 2, 3, 4 und 7) sahen bei Patient Nr. 14* aufgrund einer starken Aphonie keine Möglichkeit zur Einschätzung des RBH-Status, sodass insgesamt 182 Bewertungen zum Zeitpunkt t_{2CD1} vorliegen. Graduierung „0“ = nicht vorhanden, Graduierung „1“ = geringgradig, Graduierung „2“ = mittelgradig, Graduierung „3“ = hochgradig.

Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeits-Status (RBH)

Rohdaten der RBH-Bewertung von CD 2 zum Zeitpunkt t_1

P-Nr.	Rater 1			Rater 2			Rater 3			Rater 4			Rater 5			Rater 6			Rater 7			Rater 8			Rater 9			Rater 10			Rater 11		
	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H
1	1	0	1	1	1	2	1	1	2	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1	2	2	1	1	1	2	0	2				2	1	2
2	2	1	2	2	2	2	2	3	3	2	1	2	2	0	2	2	2	2	3	2	2	2	3	2	2				1	2	2		
3	1	0	1	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	2	1	2	2	2	2				1	1	2
4	2	1	2	2	2	3	2	2	2	0	2	2	0	1	1	2	1	2	2	2	3	2	1	2	2	1	2				2	1	2
5	2	0	2	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	1	2	2	3	3	3	3	2	3	2	3	3				1	2	2
6	1	1	1	2	2	3	2	2	3	1	0	1	1	1	1	3	0	3	3	3	3	2	1	2	3	0	3				2	1	2
7	1	0	1	2	1	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	2	1	2	2	2	2	2	1	2	3	1	3				2	2	2
8	1	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	0	2	2	1	2				1	1	1
9	1	0	1	1	1	2	2	1	2	1	1	1	0	1	1	1	0	1	2	2	2	2	1	2	2	1	2				2	1	2
10	1	0	1	3	2	3	2	1	2	2	0	2	1	1	1	2	0	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2				2	1	2
11	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	2	2	1	2	3	1	3				2	1	2
12	2	0	2	2	2	3	2	2	3	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	2	3	2	1	2	2	2	2				1	2	2
13	1	0	1	1	1	2	1	1	2	0	1	1	0	1	1	1	0	1	2	2	2	2	0	2	2	1	2				2	2	2
14*	1	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	3	3	1	3	-	-	-	3	3	3	3	0	3				3	3	3
15	2	0	2	2	2	3	2	3	3	2	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	2	2	2	3	1	3				2	1	2
16	1	0	1	2	1	2	2	2	2	1	0	1	0	0	0	1	1	1	2	2	2	2	0	2	3	1	3				1	1	1
17	2	1	2	3	1	3	3	2	3	2	0	2	1	0	1	2	0	2	3	2	3	3	2	3	3	2	3				2	1	2
18	2	1	2	1	2	3	2	2	3	0	1	1	0	0	0	2	2	2	2	3	3	2	2	2	3	0	3				2	3	3
19	2	0	2	2	2	2	2	2	2	2	1	0	1	1	1	0	1	1	1	2	2	3	2	2	2	1	2				1	2	2
20	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	2	2	0	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2				1	2	2
21	1	0	1	1	1	2	1	1	2	0	1	1	0	1	1	1	1	1	2	2	2	1	0	1	2	1	2				1	1	1
22	1	0	1	1	1	1	1	2	2	0	0	0	0	1	1	1	0	1	2	2	2	0	1	1	3	1	3				1	1	1
23	0	0	0	1	2	2	2	2	3	1	1	1	2	1	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2	1	2				2	2	2
24	2	1	2	3	1	2	2	1	2	0	0	0	0	1	1	2	0	2	2	2	2	2	1	2	3	1	3				2	1	2
25	2	0	2	3	1	3	3	2	3	1	0	1	1	0	1	3	0	3	3	2	3	2	2	2	3	0	3				2	2	2
26	2	1	2	3	3	3	3	3	3	3	2	3	2	2	2	3	2	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3				2	2	2

Die Rohwerte sind in Originalform dargestellt. Die erfolgte Korrektur der Heiserkeitsbewertung lässt sich leicht durch Ermittlung des Maximums aus Rauigkeits- und Behauchtheitsbewertung für den jeweiligen Studienteilnehmer rekonstruieren. Einige Bewerter (Rater 2,3,4 und 7) sahen bei Patient Nr. 14* aufgrund einer starken Aphonie keine Möglichkeit zur Einschätzung des RBH-Status, sodass insgesamt 256 Bewertungen zum Zeitpunkt t_{1CD2} vorliegen. Rater 10 nahm an der zweiten RBH-Evaluation nicht teil. Graduierung „0“ = nicht vorhanden, Graduierung „1“ = geringgradig, Graduierung „2“ = mittelgradig, Graduierung „3“ = hochgradig.

Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeits-Status (RBH)

Rohdaten der RBH-Bewertung von CD 2 zum Zeitpunkt t_2

P-Nr.	Rater 1			Rater 2			Rater 3			Rater 4			Rater 5			Rater 6			Rater 7			Rater 8			Rater 9			Rater 10			Rater 11		
	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H	R	B	H
1	1	0	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	2	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	/	/	/	1	1	1		
2	2	1	2	2	3	3	2	3	3	2	2	2	3	2	3	1	2	2	3	3	3	2	3	3	2	3	/	/	/	2	2	2	
3	0	0	0	1	2	2	1	1	2	0	0	0	1	0	1	1	0	1	1	2	2	2	1	2	3	2	3	/	/	/	1	0	1
4	0	1	1	1	2	3	2	2	3	1	2	2	0	1	1	1	2	2	2	3	3	1	1	1	2	1	2	/	/	/	1	1	1
5	1	1	1	2	3	3	2	3	3	1	3	3	1	2	2	1	2	2	2	3	3	2	2	2	2	3	3	/	/	/	1	2	2
6	1	1	1	2	2	3	2	2	3	2	0	2	1	0	1	2	2	2	2	2	3	2	1	2	3	1	3	/	/	/	2	1	2
7	1	1	1	1	2	2	2	2	2	1	2	2	1	2	2	0	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	/	/	/	2	3	3
8	0	0	0	1	2	2	1	1	2	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1	2	/	/	/	2	1	2
9	0	0	0	1	1	2	1	1	2	0	1	1	0	1	1	0	1	1	2	2	2	2	1	2	2	1	2	/	/	/	1	1	1
10	1	0	1	2	1	3	2	1	2	2	0	2	1	0	1	2	0	2	2	2	2	2	1	2	2	0	2	/	/	/	2	2	2
11	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	2	2	0	1	1	2	2	2	0	2	2	2	2	2	/	/	/	1	1	1
12	2	1	2	2	2	3	2	2	3	1	0	1	1	2	2	2	1	2	3	2	3	2	2	2	3	2	3	/	/	/	2	2	2
13	1	1	1	2	1	1	3	2	3	2	1	2	1	0	1	1	0	1	2	2	2	2	0	2	3	1	3	/	/	/	1	2	2
14*	0	3	3	-	-	-	-	-	-	3	0	3	3	3	3	2	3	3	-	-	-	3	2	3	3	0	3	/	/	/	2	3	3
15	2	2	2	2	2	3	3	2	3	3	1	3	2	1	2	2	1	2	1	1	1	2	2	2	3	1	3	/	/	/	3	2	3
16	1	0	1	2	1	2	2	1	2	1	0	1	1	1	1	1	0	1	2	1	2	2	1	2	2	1	2	/	/	/	1	2	2
17	2	1	2	3	2	3	3	2	3	2	0	2	2	0	2	3	1	3	3	3	3	3	2	3	3	0	3	/	/	/	2	1	2

Die Rohwerte sind in Originalform dargestellt. Die erfolgte Korrektur der Heiserkeitsbewertung lässt sich leicht durch Ermittlung des Maximums aus Rauigkeits- und Behauchtheitsbewertung für den jeweiligen Studienteilnehmer rekonstruieren. Einige Bewerter (Rater 2, 3 und 7) sahen bei Patient Nr. 14* aufgrund einer starken Aphonie keine Möglichkeit zur Einschätzung des RBH-Status, sodass insgesamt 167 Bewertungen zum Zeitpunkt $t_{2, CD 2}$ vorliegen. Rater 10 nahm an der zweiten RBH-Evaluation nicht teil. Graduierung „0“ = nicht vorhanden, Graduierung „1“ = geringgradig, Graduierung „2“ = mittelgradig, Graduierung „3“ = hochgradig.

Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeits-Status (RBH)

Deskriptive Statistik und post-prae-Vergleich der RBH-Bewertungen mittels Wilcoxon-Rangfolgetest (exakt, zweiseitig)

P-Nr.	Mittelwert der Bewertungen pro Proband (Einschluss aller 11 Evaluatoren)					
	R		B		H	
	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂
1	1,45	1,09	0,45	1,18	1,45	1,45
2	2,00	2,18	1,64	2,09	2,27	2,64
3	1,36	1,00	1,55	0,91	1,64	1,18
4	1,55	1,18	1,82	1,73	2,00	2,00
5	2,18	1,55	2,45	2,45	2,82	2,45
6	1,73	1,27	0,91	1,09	1,73	1,64
7	1,73	1,36	1,00	1,82	1,82	1,91
8	1,45	1,18	0,91	0,91	1,55	1,36
9	0,91	1,09	1,09	0,82	1,27	1,36
10	1,73	1,73	1,00	0,73	1,73	1,73
11	1,55	,55	1,18	1,36	1,82	1,36
12	1,55	1,82	1,91	1,82	2,09	2,45
13	1,45	1,64	0,82	0,55	1,55	1,64
14	2,25	2,33	2,00	1,83	3,00	3,00
15	2,00	2,45	1,64	1,64	2,27	2,45
16	1,73	1,55	1,09	0,82	1,73	1,55
17	2,55	2,73	1,09	1,09	2,55	2,73

Mittelwert der Bewertungen pro Proband (Einschluss der 6 Logopäden)					
R		B		H	
t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂
1,67	1,33	,50	1,50	1,67	1,67
2,33	2,33	1,67	2,50	2,50	3,00
1,67	1,50	1,83	1,17	1,83	1,67
1,83	1,67	2,00	2,00	2,33	2,50
2,17	1,83	3,00	2,83	3,00	2,83
2,67	1,50	1,33	1,67	2,67	2,17
2,17	1,67	1,33	1,83	2,17	2,00
1,83	1,33	1,00	1,33	2,00	1,67
1,33	1,33	1,67	1,17	1,83	1,83
2,00	2,00	1,33	1,17	2,00	2,00
1,67	,50	1,33	1,50	2,00	1,50
1,67	2,00	2,33	2,33	2,33	2,83
2,00	1,83	0,83	0,83	2,00	1,83
2,00	2,00	2,00	1,33	3,00	3,00
2,33	2,83	1,67	2,00	2,50	2,83
2,17	1,83	1,50	1,17	2,17	1,83
3,00	3,00	1,50	1,83	3,00	3,00

Mittelwert der Bewertungen pro Proband (Einschluss der 5 Ärzte)					
R		B		H	
t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂
1,20	0,80	0,40	0,80	1,20	1,20
1,60	2,00	1,60	1,60	2,00	2,20
1,00	0,40	1,20	0,60	1,40	0,60
1,20	0,60	1,60	1,40	1,60	1,40
2,20	1,20	1,80	2,00	2,60	2,00
0,60	1,00	0,40	0,40	0,60	1,00
1,20	1,00	0,60	1,80	1,40	1,80
1,00	1,00	0,80	0,40	1,00	1,00
0,40	0,80	0,40	0,40	0,60	0,80
1,40	1,40	0,60	0,20	1,40	1,40
1,40	0,60	1,00	1,20	1,60	1,20
1,40	1,60	1,40	1,20	1,80	2,00
0,80	1,40	0,80	0,20	1,00	1,40
2,40	2,67	2,00	2,33	3,00	3,00
1,60	2,00	1,60	1,20	2,00	2,00
1,20	1,20	0,60	0,40	1,20	1,20
2,00	2,40	0,60	0,20	2,00	2,40

Minimum	0,91	0,55	0,45	0,55	1,27	1,18
25. Perzentil	1,45	1,14	0,96	0,87	1,60	1,405
50. Perzentil	1,73	1,55	1,09	1,18	1,82	1,73
75. Perzentil	2,00	2,00	1,73	1,82	2,27	2,45
Maximum	2,55	2,73	2,45	2,45	3,00	3,00

1,33	0,50	0,50	0,83	1,67	1,50
1,67	1,42	1,33	1,17	2,00	1,75
2,00	1,83	1,50	1,50	2,17	2,00
2,25	2,00	1,915	2,00	2,59	2,83
3,00	3,00	3,00	2,83	3,00	3,00

0,40	0,40	0,40	0,20	0,60	0,60
1,00	0,80	0,60	0,40	1,10	1,10
1,20	1,20	0,80	0,80	1,40	1,40
1,60	1,80	1,60	1,50	2,00	2,00
2,40	2,67	2,00	2,33	3,00	3,00

	ΔRBH_R (t ₂ -t ₁)	ΔRBH_B (t ₂ -t ₁)	ΔRBH_H (t ₂ -t ₁)
Minimum	-1,00	-0,64	-0,46
25. Perzentil	-0,37	-0,27	-0,19
50. Perzentil	-0,18	0,00	0,00
75. Perzentil	0,18	0,18	0,14
Maximum	0,45	0,82	0,37
p-Wert	0,13	0,93	0,67

	ΔRBH_R (t ₂ -t ₁)	ΔRBH_B (t ₂ -t ₁)	ΔRBH_H (t ₂ -t ₁)
-1,17	-0,67	-0,50	
-0,42	-0,25	-0,25	
-0,17	0,00	0,00	
0,00	0,34	0,07	
0,50	1,00	0,50	
0,04	0,51	0,54	

	ΔRBH_R (t ₂ -t ₁)	ΔRBH_B (t ₂ -t ₁)	ΔRBH_H (t ₂ -t ₁)
-1,00	-0,60	-0,80	
-0,50	-0,40	-0,10	
0,00	-0,20	0,00	
0,40	0,20	0,30	
0,60	1,20	0,40	
0,81	0,28	0,67	

Darstellung der Punktverteilung zum Zeitpunkt t₁ und t₂ sowie der Datenverteilung nach gepaarter Differenzenbildung aller Experten sowie nach beruflicher Trennung der Experten. Es sind Minimal- und Maximalwert der Verteilung angegeben sowie das 25., das 50. (= Median) und das 75. Perzentil. In der letzten Zeile der Tabelle ist der p-Wert des Wilcoxon-Rangfolgetests dargestellt. Werte kleiner 0,05 werden als statistisch signifikant angesehen. Sie sind durch Graunterlegung der gesamten Zelle verdeutlicht.

Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeits-Status (RBH)

Entscheidungstendenzen der einzelnen Bewerter im post-prae-Vergleich und Bestimmung der Inter-Rater-Reliabilität mittels Kendall's W

	Rater 1 (Arzt)	Rater 2 (Logopäde)	Rater 3 (Logopäde)	Rater 4 (Arzt)	Rater 5 (Arzt)	Rater 6 (Arzt)	Rater 7 (Logopäde)	Rater 8 (Logopäde)	Rater 9 (Logopäde)	Rater 10 (Logopäde)	Rater 11 (Arzt)	
ΔRBH_R (t_2-t_1)	Negative Ränge	7	7	3	4	4	5	4	5	2	7	5
	Positive Ränge	4	1	2	4	5	4	0	1	3	2	5
	Bindungen	5	8	11	8	8	8	12	11	12	8	7
ΔRBH_B (t_2-t_1)	Negative Ränge	5	4	6	4	8	7	4	5	4	1	3
	Positive Ränge	3	3	4	4	7	2	3	6	4	9	3
	Bindungen	8	9	6	8	6	8	9	6	9	7	11
ΔRBH_H (t_2-t_1)	Negative Ränge	5	5	3	1	2	4	2	3	1	1	2
	Positive Ränge	4	1	3	4	5	1	1	1	3	2	3
	Bindungen	7	10	10	11	10	12	13	13	12	14	12

Für die post-prae-Differenzen der drei Bewertungskategorien (ΔRBH_R , ΔRBH_B und ΔRBH_H) sind bei jedem Stimmexperten die Tendenzen zur Änderung der initialen Bewertungen aufgelistet. Negative Ränge stellen eine Abnahme des Schweregrades nach Behandlung mit Botulinum-Neurotoxin A dar. Positive Ränge repräsentieren im Umkehrschluss eine Zunahme des Schweregrades. Bindungen bedeuten eine Konstanz der Einstufung vor und nach Injektion, also keine Veränderung.

	Alle (n = 11)			Logopäden (n = 6)			Ärzte (n = 5)		
	R	B	H	R	B	H	R	B	H
Mediane Änderung (t_2-t_1)	-1	-1	0	-4	-0,5	-0,5	0	-1	1
Kendall-W Übereinstimmungskoeffizient	0,416	0,468	0,515	0,512	0,476	0,617	0,445	0,591	0,528
p-Wert	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Der mit Kendall's W berechnete Übereinstimmungskoeffizient dient zur Ermittlung, wie homogen die Einstufung unter den Stimmexperten erfolgte.

Bestimmung der Intra-Rater-Reliabilität mittels Kendall-Tau-b

	Rater 1 (Arzt)	Rater 2 (Logopäde)	Rater 3 (Logopäde)	Rater 4 (Arzt)	Rater 5 (Arzt)	Rater 6 (Arzt)	Rater 7 (Logopäde)	Rater 8 (Logopäde)	Rater 9 (Logopäde)	Rater 10 (Logopäde)	Rater 11 (Arzt)
Kendall Tau-b Korrelationskoeffizient	0,596	0,621	0,666	0,598	0,585	0,654	0,421	0,610	0,767	n.b.	0,465

Die nichtparametrische Korrelation diente zur Ermittlung der internen Konsistenz jedes einzelnen Evaluators. Aufgrund der hohen Zahl an Bindungen kam Kendall-Tau-b zur Anwendung.

Rauigkeits-, Behauchtheits- und Heiserkeits-Status (RBH)

Deskriptive Statistik und exakter zweiseitiger Wilcoxon Rangfolgetest – transorale und transkutane Injektion

	transoral (n = 9)					
	R		B		H	
	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂
Minimum	1,67	0,50	0,50	0,83	1,67	1,50
25. Perzentil	1,75	1,33	0,92	1,25	2,00	1,67
50. Perzentil	2,00	1,67	1,33	1,5	2,00	2,00
75. Perzentil	2,33	2,17	1,67	2,00	2,50	2,67
Maximum	2,67	2,83	2,00	2,5	2,67	3,00

	transkutan (n = 8)					
	R		B		H	
	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂
Minimum	1,33	1,33	1,33	1,17	1,83	1,67
25. Perzentil	1,67	1,54	1,50	1,17	1,92	1,83
50. Perzentil	2,09	1,83	1,75	1,58	2,25	2,42
75. Perzentil	2,17	2,00	2,25	2,21	3,00	2,96
Maximum	3,00	3,00	3,00	2,83	3,00	3,00

	transoral (n = 9)		
	ΔRBH_R	ΔRBH_B	ΔRBH_H
	(t ₂ -t ₁)	(t ₂ -t ₁)	(t ₂ -t ₁)
Minimum	-1,17	-0,16	-0,50
25. Perzentil	-0,84	0,00	-0,42
50. Perzentil	-0,17	0,33	0,00
75. Perzentil	0,00	0,59	0,25
Maximum	0,50	1,00	0,50
p-Wert	0,13	0,031	0,72

	transkutan (n = 8)		
	ΔRBH_R	ΔRBH_B	ΔRBH_H
	(t ₂ -t ₁)	(t ₂ -t ₁)	(t ₂ -t ₁)
Minimum	-0,50	-0,67	-0,34
25. Perzentil	-0,34	-0,62	-0,17
50. Perzentil	-0,09	-0,25	-0,08
75. Perzentil	0,00	0,25	0,00
Maximum	0,33	0,50	0,50
p-Wert	0,19	0,30	0,63

Deskriptive Statistik und post-prae-Vergleich unter alleiniger Verwendung der Logopädenbewertungen. Mit Minimal- und Maximalwerten sowie dem 25., 50. (= Median) und dem 75. Perzentil werden die Patientenkollektive nach Injektionsmethode „transoral“ und „transkutan“ getrennt aufgeführt. In der letzten Zeile der Tabellen sind die p-Werte des Wilcoxon-Rangfolgetests dargestellt. Werte kleiner 0,05 werden als statistisch signifikant angesehen. Sie sind durch Graunterlegung der gesamten Zelle verdeutlicht.

Vergleich der post-prae-Differenzen zwischen der transkutanen und transoralen Injektionsmethode mittels Mann-Whitney-U-Test (exakt, zweiseitig)

	ΔRBH_R	ΔRBH_B	ΔRBH_H
	(t ₂ -t ₁)	(t ₂ -t ₁)	(t ₂ -t ₁)
p-Wert	0,514	0,035	0,978

Mit dem Mann-Whitney-U Test werden die post-prae-Differenzen der beiden Injektionsgruppen (transoral/transkutan) unter Annahme einer Unabhängigkeit der beiden Methoden voneinander verglichen. Zu Grunde liegen ausschließlich die Bewertungen der Logopäden. p-Werte kleiner 0,5 werden als statistisch signifikant angesehen und sind durch eine Grauhinterlegung der gesamten Zelle verdeutlicht.

Lupenlaryngostroboskopie

Deskriptive Statistik und post-prae-Vergleich mittels Wilcoxon-Rangfolgetest (exakt, zweiseitig)

	Amplitude (A)		Randkante (Rk)		Phase (P)		Schlussphase (S)		ARkPS-Summe	
	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂
Minimum	0	0	0	0,5	0	0	0	0	0	0
25. Perzentil	0	0	0	0	0	0	0	0	0,25	1
50. Perzentil	0	0	0	0	1	1	0	0,5	1	2
75. Perzentil	0	1	0	0,25	1	1,25	1	1,25	2	3,25
Maximum	2	3	1	2	2	2	1	3	6	9

	Δ Amplitude (A)	Δ Randkante (Rk)	Δ Phase (P)	Δ Schlussphase (S)	Δ ARkPS-Summe
	(t ₂ -t ₁)				
Minimum	-2	-1	-1	-1	-1
25. Perzentil	0	0	-0,5	0	-1
50. Perzentil	0	0	0	0	0
75. Perzentil	0	0,5	1	1	2,5
Maximum	1	1	2	2	3
p-Wert	1,000	0,625	1,000	0,109	0,195

Darstellung der Punktverteilung zum Zeitpunkt t₁ und t₂ sowie der Datenverteilung nach gepaarter Differenzenbildung. Es sind Minimal- und Maximalwert der Verteilung angegeben sowie das 25., das 50. (= Median) und das 75. Perzentil. In der letzten Zeile der Tabelle ist der p-Wert des Wilcoxon-Rangfolgetests dargestellt. Keiner der Parameter zeigte eine statistisch signifikante Änderung. Analog zu dieser tabellarischen Auflistung werden in den folgenden Tabellen die Patientenkollektive getrennt nach Injektionsmethode „transoral“ und „transkutan“ aufgeführt.

Lupenlaryngostroboskopie

Deskriptive Statistik und exakter zweiseitiger Wilcoxon Rangfolgetest – transorale Injektion (9 Fälle)

	Amplitude (A)		Randkante (Rk)		Phase (P)		Schlussphase (S)		ARkPS-Summe	
	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂
Minimum	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
25. Perzentil	0	0	0	0	0	1	0	0	0,5	2
50. Perzentil	0	0	0	0	0	1	1	1	1	3
75. Perzentil	1	1	0,5	1	1,5	2	1	2	3,5	4
Maximum	2	2	1	2	2	2	1	3	6	9

	Δ Amplitude (A)		Δ Randkante (Rk)		Δ Phase (P)		Δ Schlussphase (S)		Δ ARkPS-Summe	
	(t ₂ -t ₁)		(t ₂ -t ₁)		(t ₂ -t ₁)		(t ₂ -t ₁)		(t ₂ -t ₁)	
Minimum	-2		-1		0		-1		-1	
25. Perzentil	0		0		0		0		-1	
50. Perzentil	0		0		0		1		1	
75. Perzentil	0		1		1		1		3	
Maximum	1		1		2		2		3	
p-Wert	1,000		1,000		0,250		0,313		0,219	

Deskriptive Statistik und exakter zweiseitiger Wilcoxon Rangfolgetest – transkutane Injektion (8 Fälle)

	Amplitude (A)		Randkante (Rk)		Phase (P)		Schlussphase (S)		ARkPS-Summe	
	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂
Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25. Perzentil	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50. Perzentil	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
75. Perzentil	0	1	0	0	1	1	0	1	2	2
Maximum	0	3	0	1	2	1	1	1	2	4

	Δ Amplitude (A)		Δ Randkante (Rk)		Δ Phase (P)		Δ Schlussphase (S)		Δ ARkPS-Summe	
	(t ₂ -t ₁)		(t ₂ -t ₁)		(t ₂ -t ₁)		(t ₂ -t ₁)		(t ₂ -t ₁)	
Minimum	0		0		-1		0		-1	
25. Perzentil	0		0		-1		0		-1	
50. Perzentil	0		0		-0,5		0		0	
75. Perzentil	0,25		0,25		0,25		1		1,25	
Maximum	1		1		1		1		2	
p-Wert	1,000		1,000		0,375		0,500		1,000	

Lupenlaryngostroboskopie

Vergleich der post-prae-Differenzen zwischen der transkutanen und der transoralen Injektionsmethode mittels Mann-Whitney-U-Test (exakt, zweiseitig)

	Δ Amplitude (A) (t_2-t_1)	Δ Randkante (Rk) (t_2-t_1)	Δ Phase (P) (t_2-t_1)	Δ Schlussphase (S) (t_2-t_1)	Δ ARkPS-Summe (t_2-t_1)
p-Wert	0,755	1,000	0,118	0,647	0,387

Mit dem Mann-Whitney-U Test werden die post-prae-Differenzen der beiden Injektionsgruppen (transoral/transkutan) unter Annahme einer Unabhängigkeit der beiden Methoden verglichen. Auch hier konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht detektiert werden.

Akustische Signalanalyse

Rohdaten

P-Nr.	Dauer mit Pausen (sek.)		Dauer ohne Pausen (sek.)		Stimmabbrüche (manuell)		Stimmabbrüche (PRAAT)		Jitter (%)		Shimmer (%)	
	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂
1	60,90	52,17	50,56	42,51	10	1	152	128	3,02	2,56	10,10	9,29
2	52,50	54,25	40,65	41,14	6	5	195	156	4,92	5,53	12,99	15,68
3	54,54	56,76	42,96	46,46	1	3	162	139	3,40	2,93	13,18	12,99
4	83,68	73,58	65,07	55,89	6	12	283	290	4,75	4,59	17,89	18,00
5	67,64	80,58	50,36	55,49	5	8	195	208	4,31	3,48	12,72	13,84
6	66,30	55,93	46,88	43,85	55	31	217	202	5,60	4,44	12,42	13,50
7	71,38	66,04	58,55	49,36	11	0	261	116	3,58	2,10	12,40	8,94
8	70,89	66,82	56,24	53,95	11	4	234	186	4,28	3,70	13,54	11,69
9	64,75	65,98	47,48	50,40	5	10	154	157	2,81	2,51	10,30	9,07
10	50,98	43,80	46,18	40,75	1	0	82	66	1,68	1,59	8,90	9,76
11	50,32	51,85	41,04	38,58	15	0	150	130	2,94	2,09	9,46	8,97
12	78,54	79,20	63,38	59,00	17	16	239	204	4,76	4,66	16,55	13,83
13	55,06	51,28	44,29	43,27	3	0	184	197	3,73	3,55	8,13	11,74
14	56,21	65,87	42,93	46,41	10	17	19	80	5,68	4,94	23,63	19,21
15	55,76	48,36	48,24	39,37	33	0	161	134	2,92	2,89	11,72	13,25
16	63,87	62,18	50,26	51,24	12	11	231	215	4,70	4,67	11,93	12,12
17	57,28	59,80	44,43	46,18	0	1	142	149	3,89	3,83	14,12	16,46
18	135,8		80,98				219		2,92		9,89	
19	69,97		57,85				221		3,44		11,05	
20	53,52		42,36				171		4,61		14,53	
21	60,38		47,13				141		3,58		11,87	
22	63,38		48,23				137		2,34		10,34	
23	53,81		32,66				115		2,97		9,22	
24	56,72		42,56				190		4,66		13,97	
25	89,60		61,67				225		3,97		15,90	
26	172,30		107,46				215		4,55		11,39	

Akustische Signalanalyse

Deskriptive Statistik und post-prae-Vergleich mittels Wilcoxon-Rangfolgetest (exakt, zweiseitig)

	Dauer mit Pausen		Dauer ohne Pausen		Stimmabbrüche (manuell)		Stimmabbrüche (PRAAT)		Jitter (%)		Shimmer (%)	
	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂
Minimum	50,32	43,80	40,65	38,58	0	0	19	66	1,68	1,59	8,13	8,94
25. Perzentil	54,80	52,01	43,63	41,83	4	0	151	129	2,98	2,54	10,20	9,52
50. Perzentil	60,90	59,80	47,48	46,41	10	4	184	156	3,89	3,55	12,42	12,99
75. Perzentil	69,27	66,43	53,40	52,59	13,5	11,5	232	203	4,75	4,62	13,83	14,76
Maximum	83,68	80,58	65,07	59,00	55	31	283	290	5,68	5,53	23,63	19,21

	Δ Dauer mit Pausen	Δ Dauer ohne Pausen	Δ Stimmabbrüche (manuell)	Δ Stimmabbrüche (PRAAT)	Δ Jitter (%)	Δ Shimmer (%)
	(t ₂ -t ₁)					
Minimum	-10,38	-9,19	-33	-145	-1,49	-4,42
25. Perzentil	-7,29	-6,74	-10	-31	-0,78	-1,54
50. Perzentil	-1,69	-2,28	-1	-16	-0,30	0,11
75. Perzentil	1,98	2,34	2,5	7	-0,07	1,32
Maximum	12,94	5,13	7	61	0,61	3,62
p-Wert	0,329	0,145	0,170	0,029	0,001	1,000

Darstellung der Punktverteilung zum Zeitpunkt t₁ und t₂ sowie der Datenverteilung nach gepaarter Differenzenbildung. Es sind Minimal- und Maximalwert der Verteilung angegeben sowie das 25., das 50. (= Median) und das 75. Perzentil. In der letzten Zeile der Tabelle ist der p-Wert des Wilcoxon-Rangfolgetests dargestellt. Werte kleiner 0,05 werden als statistisch signifikant angesehen. Sie sind durch Graunterlegung der gesamten Zelle verdeutlicht. Analog zu dieser tabellarischen Auflistung werden in den folgenden Tabellen die Patientenkollektive getrennt nach Injektionsmethode „transoral“ und „transkutan“ aufgeführt.

Deskriptive Statistik und exakter zweiseitiger Wilcoxon-Rangfolgetest – transorale Injektion (9 Fälle)

	Dauer mit Pausen		Dauer ohne Pausen		Stimmabbrüche (manuell)		Stimmabbrüche (PRAAT)		Jitter (%)		Shimmer (%)	
	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂	t ₁	t ₂
Minimum	50,32	43,80	40,65	38,58	1	0	82	66	1,68	1,59	8,13	8,97
25. Perzentil	51,74	49,82	42,66	40,06	4,5	0	151	129	2,93	2,32	9,18	9,52
50. Perzentil	55,76	52,17	46,88	42,51	10	1	184	156	3,73	3,55	11,72	11,74
75. Perzentil	68,60	61,37	53,40	48,90	24	8,5	225,5	199,5	4,83	4,51	13,26	14,59
Maximum	83,68	73,58	65,07	55,89	55	31	283	290	5,60	5,53	17,89	18,00

Akustische Signalanalyse

	Δ Dauer mit Pausen	Δ Dauer ohne Pausen	Δ Stimmabbrüche (manuell)	Δ Stimmabbrüche (PRAAT)	Δ Jitter (%)	Δ Shimmer (%)
	(t_2-t_1)	(t_2-t_1)	(t_2-t_1)	(t_2-t_1)	(t_2-t_1)	(t_2-t_1)
Minimum	-10,38	-9,18	-33	-48	-1,16	-1,85
25. Perzentil	-9,41	-8,46	-19,5	-33	-0,71	-0,66
50. Perzentil	-7,18	-3,03	-7	-20	-0,18	0,86
75. Perzentil	-1,12	-1,65	-1	-4	-0,06	2,11
Maximum	1,75	0,49	6	13	0,61	3,62
p-Wert	0,020	0,008	0,023	0,020	0,074	0,250

In der letzten Zeile der Tabelle ist der p-Wert des Wilcoxon-Rangfolgetests dargestellt. Werte kleiner 0,05 werden als statistisch signifikant angesehen. Sie sind durch Graunterlegung der gesamten Zelle verdeutlicht. Werte zwischen 0,05 und 0,10 werden als Trend gewertet und werden durch Grauhinterlegung des Zahlenwertes hervorgehoben

Deskriptive Statistik und exakter zweiseitiger Wilcoxon-Rangfolgetest – transkutane Injektion (8 Fälle)

	Dauer mit Pausen		Dauer ohne Pausen		Stimmabbrüche (manuell)		Stimmabbrüche (PRAAT)		Jitter (%)		Shimmer (%)	
	t_1	t_2	t_1	t_2	t_1	t_2	t_1	t_2	t_1	t_2	t_1	t_2
Minimum	54,54	56,76	42,93	46,18	0	0	19	80	2,81	2,10	10,30	8,94
25. Perzentil	56,48	60,39	43,33	46,42	2,0	1,5	145	121,75	3,45	2,62	12,04	9,83
50. Perzentil	64,31	65,92	48,87	49,88	7,5	9	178,50	153	4,10	3,65	12,95	13,41
75. Perzentil	70,44	75,91	56,50	54,43	11,75	14,75	237	207	4,75	4,67	15,94	15,80
Maximum	78,54	80,58	63,38	59,00	17	17	261	215	5,68	4,94	23,63	19,21

	Δ Dauer mit Pausen	Δ Dauer ohne Pausen	Δ Stimmabbrüche (manuell)	Δ Stimmabbrüche (PRAAT)	Δ Jitter (%)	Δ Shimmer (%)
	(t_2-t_1)	(t_2-t_1)	(t_2-t_1)	(t_2-t_1)	(t_2-t_1)	(t_2-t_1)
Minimum	-5,33	-9,19	-11	-145	-1,49	-4,42
25. Perzentil	-1,10	-3,04	-1	-32	-0,81	-3,27
50. Perzentil	1,73	2,34	1,5	-6,5	-0,39	-0,71
75. Perzentil	7,87	3,49	4,5	11,5	-0,07	0,89
Maximum	12,94	5,13	7	61	-0,04	2,34
p-Wert	0,250	0,641	0,453	0,547	0,008	0,313

Akustische Signalanalyse

Vergleich der post-prae-Differenzen zwischen der transkutanen und transoralen Injektionsmethode mittels Mann-Whitney-U-Test (exakt, zweiseitig)

	Δ Dauer mit Pausen (t ₂ -t ₁)	Δ Dauer ohne Pausen (t ₂ -t ₁)	Δ Stimmabbrüche (manuell) (t ₂ -t ₁) ₁	Δ Stimmabbrüche (PRAAT) (t ₂ -t ₁)	Δ Jitter (%) (t ₂ -t ₁)	Δ Shimmer (%) (t ₂ -t ₁)
p-Wert	0,011	0,036	0,032	0,495	0,673	0,167

Mit dem Mann-Whitney-U Test werden die post-prae-Differenzen der beiden Injektionsgruppen (transoral/transkutan) unter Annahme einer Unabhängigkeit der beiden Methoden verglichen. In der letzten Zeile der Tabelle ist der p-Wert dieser statistischen Testes dargestellt. Werte kleiner 0,05 werden als statistisch signifikant angesehen. Sie sind durch Grauunterlegung der gesamten Zelle verdeutlicht.

Korrelationsanalyse

Zusammenhang der Evaluationsdimensionen gemäß Spearman's Rho

	ΔVHI_{Σ}	ΔRBH_R	ΔRBH_B	ΔRBH_H	Δ Dauer mit Pausen	Δ Dauer ohne Pausen	Δ Stimmabbrüche (manuell)	Δ Stimmabbrüche (PRAAT)	Δ Jitter	Δ Shimmer
ΔVHI_{Σ}		K = 0,494 p = 0,044	K = -0,245 p = 0,343	K = 0,188 p = 0,469	K = 0,24 p = 0,353	K = 0,11 p = 0,675	K = 0,157 p = 0,547	K = -0,004 p = 0,987	K = 0,434 p = 0,082	K = 0,102 p = 0,696
ΔRBH_R	K = 0,494 p = 0,044		K = -0,249 p = 0,335	K = 0,780 p = 0,000	K = 0,192 p = 0,461	K = 0,051 p = 0,846	K = 0,387 p = 0,124	K = 0,096 p = 0,715	K = 0,722 p = 0,001	K = 0,147 p = 0,573
ΔRBH_B	K = -0,245 p = 0,343	K = -0,249 p = 0,335		K = -0,015 p = 0,954	K = -0,478 p = 0,052	K = -0,601 p = 0,011	K = -0,696 p = 0,002	K = -0,564 p = 0,018	K = 0,010 p = 0,970	K = 0,197 p = 0,448
ΔRBH_H	K = 0,188 p = 0,469	K = 0,780 p = 0	K = -0,015 p = 0,954		K = -0,091 p = 0,727	K = -0,164 p = 0,529	K = 0,397 p = 0,115	K = -0,072 p = 0,785	K = 0,620 p = 0,008	K = 0,018 p = 0,947
Δ Dauer mit Pausen	K = 0,240 p = 0,353	K = 0,192 p = 0,461	K = -0,478 p = 0,052	K = -0,091 p = 0,727		K = 0,836 p = 0,000	K = 0,549 p = 0,023	K = 0,292 p = 0,255	K = -0,012 p = 0,963	K = -0,002 p = 0,993
Δ Dauer ohne Pausen	K = 0,110 p = 0,675	K = 0,051 p = 0,846	K = -0,601 p = 0,011	K = -0,164 p = 0,529	K = 0,836 p = 0,000		K = 0,577 p = 0,015	K = 0,483 p = 0,050	K = -0,037 p = 0,889	K = 0,130 p = 0,619
Δ Stimmabbrüche (manuell)	K = 0,157 p = 0,547	K = 0,387 p = 0,124	K = -0,696 p = 0,002	K = 0,397 p = 0,115	K = 0,549 p = 0,023	K = 0,577 p = 0,015		K = 0,569 p = 0,017	K = 0,134 p = 0,607	K = -0,136 p = 0,604
Δ Stimmabbrüche (PRAAT)	K = -0,004 p = 0,987	K = 0,096 p = 0,715	K = -0,564 p = 0,018	K = -0,072 p = 0,785	K = 0,292 p = 0,255	K = 0,483 p = 0,050	K = 0,569 p = 0,017		K = -0,07 p = 0,79	K = 0,266 p = 0,301
Δ Jitter	K = 0,434 p = 0,082	K = 0,722 p = 0,001	K = 0,01 p = 0,97	K = 0,620 p = 0,008	K = -0,012 p = 0,963	K = -0,037 p = 0,889	K = 0,134 p = 0,607	K = -0,070 p = 0,790		K = 0,500 p = 0,041
Δ Shimmer	K = 0,102 p = 0,696	K = 0,147 p = 0,573	K = 0,197 p = 0,448	K = 0,018 p = 0,947	K = -0,002 p = 0,993	K = 0,13 p = 0,619	K = -0,136 p = 0,604	K = 0,266 p = 0,301	K = 0,500 p = 0,041	

Mittels Korrelationsanalyse nach Spearman's Rho gelingt die Verknüpfung der unterschiedlichen Evaluationsebenen. Aufgrund einer zu geringen Varianz in den Parametern der Lupenlaryngostroboskopie wurde auf deren Einbringung verzichtet. Aus Übersichtsgründen werden die darstellungsbedingt doppelt aufgeführten Korrelationskoeffizienten (K) und deren p-Werte (p) in grauer Schrift gezeigt. P-Werte kleiner 0,05 werden als statistisch signifikant angesehen. Sie sind durch Graunterlegung der gesamten Zelle verdeutlicht. Werte zwischen 0,05 und 0,10 werden als Trend gewertet und werden durch Grauhinterlegung des Zahlenwertes hervorgehoben. Weiterhin hat die Korrelationsanalyse nach Spearman's Rho (hier aus Übersichtsgründen nicht dargestellt) einen Zusammenhang zwischen der Gruppe mit der Injektionsmethode „transoral“ und $\Delta VHI_{12\Sigma}$ und ΔRBH_R mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,675 bei $p = 0,046$ ergeben.

Beispielhafte Darstellung der Auswerteprozedur für die akustischen Daten

Format der akquirierten Daten

Die Rohdaten wurden als einfache Zuordnung eines Schalldruckpegels zum jeweiligen Zeitpunkt t aufgenommen und als solche elektronisch gespeichert. Dadurch ergab sich ein zweisepaltiges Datenformat:

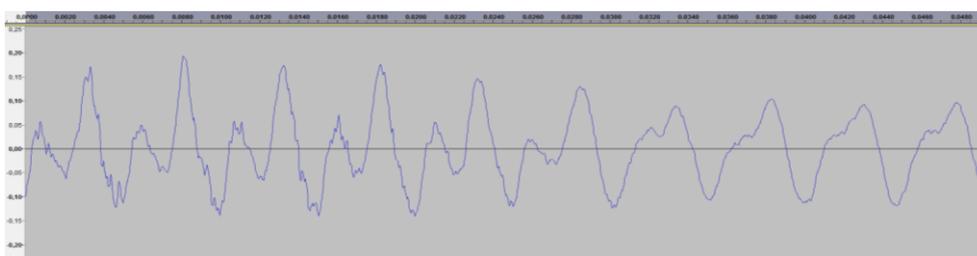
Zeitpunkt t [μs]	Schalldruckpegel [in dB]
22,7	-51.61903
45,5	-54.05073
68	-56.15760
90,7	-57.24475
113,4	-54.89196
136,1	-52.80777
...	...

Visualisierung

Da mit einer Abtastrate von 44,1 kHz aufgezeichnet wurde, erfolgte ca. alle 23 μs die Registrierung eines neuen Datenwertes. Bei Auftragung in ein kartesisches Koordinatensystem erhielt man beispielsweise für ein zufällig ausgewähltes, 500 ms langes Aufnahmefragment des Textes „Der Nordwind und die Sonne“ folgendes akustisches Wellenmuster als Oszillogramm:



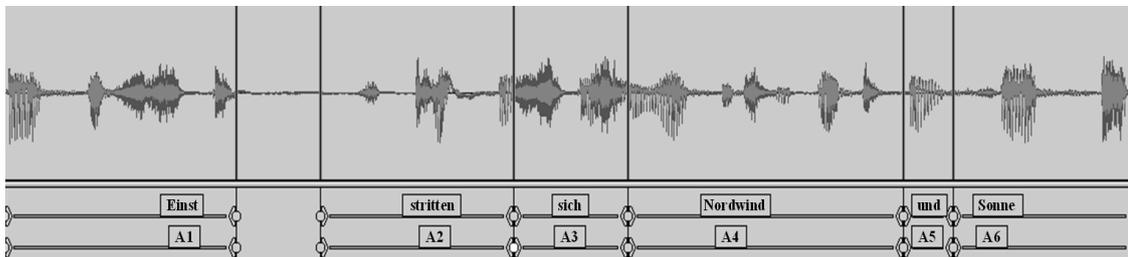
Die Darstellung erfolgte mittels des Programmes Audacity. Wie auch in den folgenden Abbildungen, wurde dabei auf der Abszisse die Zeitachse in Sekunden und auf der Ordinate die Amplitude dargestellt. Letztere wurde zur besseren Übersicht nicht als Schalldruckpegel in dB, sondern als lineare Darstellung der relativen Amplitude (1 entspricht dem unter den Aufnahmebedingungen maximal möglichen positiven Ausschlag, -1 dem maximal möglichen negativen Ausschlag) aufgetragen. Falls für die manuell eindeutige Bestimmung von Wortanfängen oder Wortenden erforderlich, konnte die Darstellung innerhalb des Auflösungsvermögens der Audiodatei beliebig vergrößert oder verkleinert werden, z.B. für ein zufällig ausgewähltes Aufnahmefragment mit einer Dauer von 50 ms:



Beispielhafte Darstellung der Auswerteprozedur für die akustischen Daten

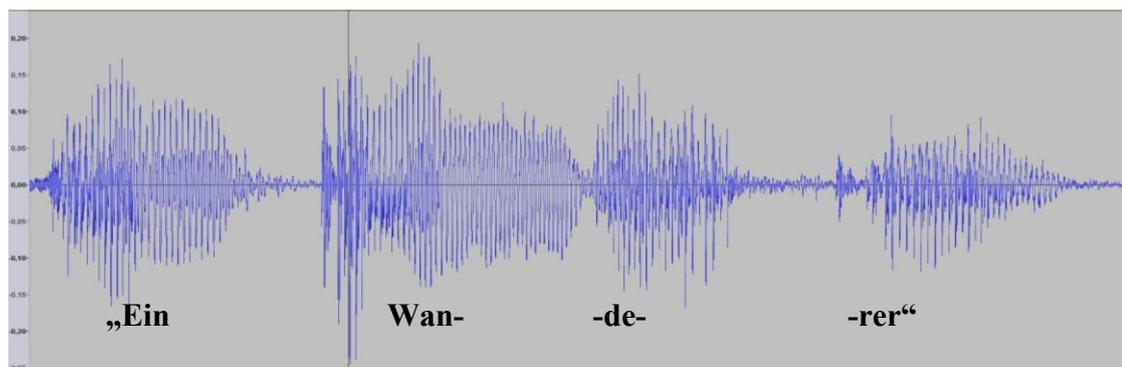
Wortsegmentierung

Für die ersten 6 Worte („Einst stritten sich Nordwind und Sonne“) des Aufnahmetextes ergab sich folgendes Muster (siehe auch Kapitel 2.6.1, Seite 22, Abb. 8):



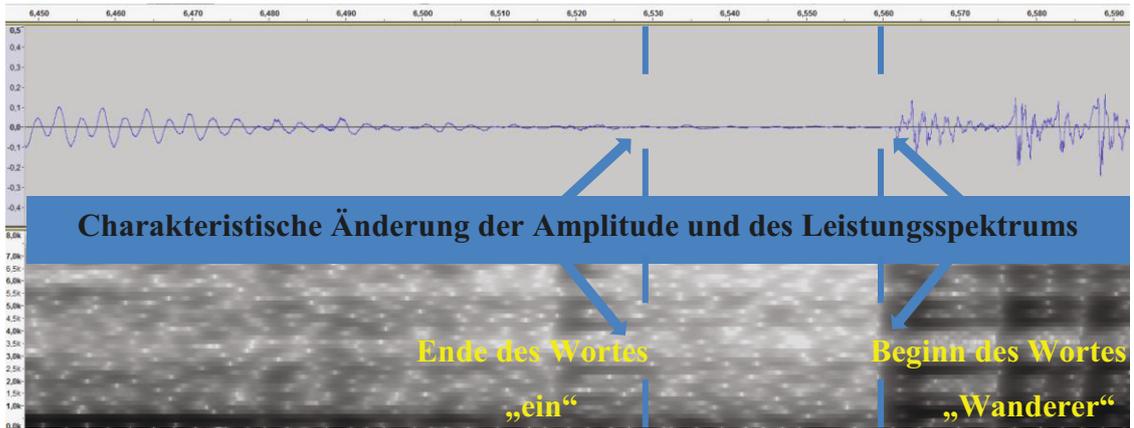
Zur Prozessierung wurden zunächst die einzelnen Worte manuell durch akustisches Abspielen des Datensatzes identifiziert. Die Ermittlung von Wortbeginn und -ende wurde zusätzlich durch eine visuelle Begutachtung der Wellenform und des Spektrogramms der Aufnahme präzisiert: Bei adäquater Verringerung des dargestellten Zeitfensters beider Darstellungen ließ sich zwischen 2 Worten eine charakteristische Amplitudenreduktion (zu nahe 0) beziehungsweise eine abrupte Minderung des Leistungsspektrums nachvollziehen oder – bei Ineinanderfließen von Worten - eine Änderung der Wellencharakteristika feststellen.

Exemplarisch ist im Folgenden ein Auszug aus dem aufgezeichneten Sprechtext (Patient Nr. 15) dargestellt. Bereits bei geringer Vergrößerung ließen sich die Silben gut visuell voneinander unterscheiden.

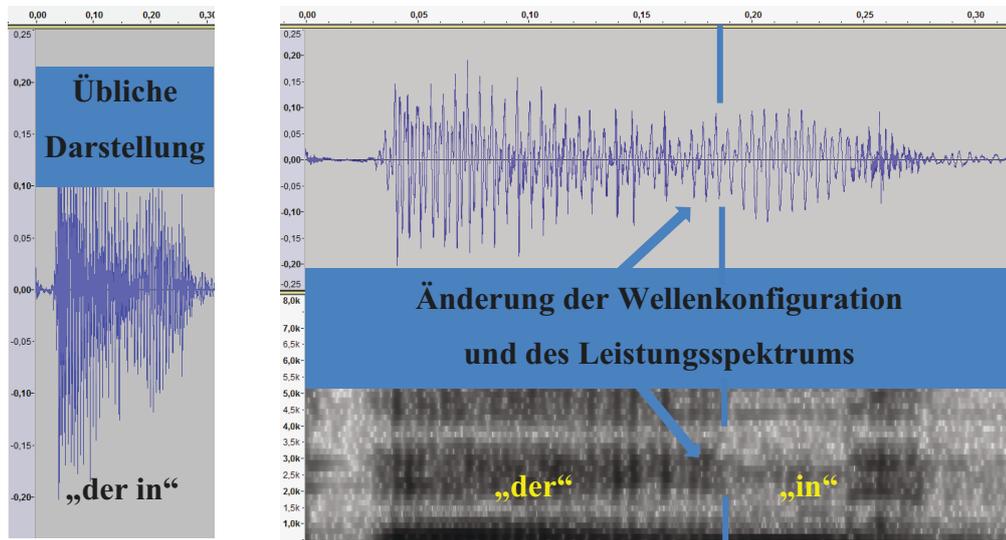


Die genaue Festlegung der Wortgrenzen gelang durch eine weitere Vergrößerung des Maßstabes und zusätzlicher Darstellung des Spektrogramms. Hiermit ließ sich der Beginn des Wortes „Wanderer“ durch eine scharfe Änderung der Wellenform und des Leistungsspektrums mit einer Genauigkeit im einstelligen Millisekundenbereich nachvollziehen.

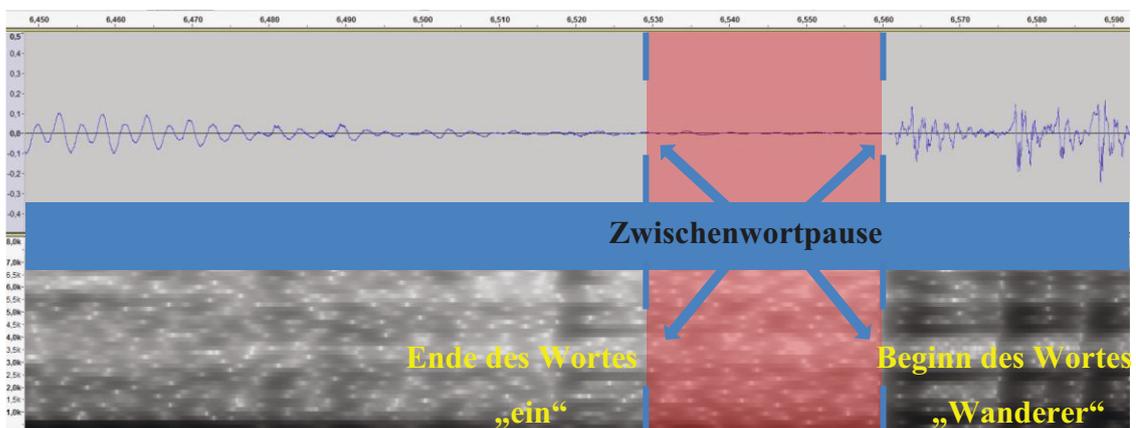
Beispielhafte Darstellung der Auswerteprozedur für die akustischen Daten



Bisweilen waren einzelne Worte weder akustisch noch visuell in der üblichen Wellendarstellung zu unterscheiden. Auch hier zeigten sich bei Ausschnittsvergrößerung jedoch Veränderungen der Wellenkonfiguration und des Leistungsspektrums, die eine Bestimmung der Wortgrenzen ermöglichten.



Dies erlaubte eine eindeutige Identifizierung der Wortgrenzen. Anschließend wurden diese Wortenden markiert und konsekutiv die Zwischenwortpausen ermittelt.



Beispielhafte Darstellung der Auswerteprozedur für die akustischen Daten

Nach Bestimmung der Gesamtdauer des Sprechtextes wurden die Pausen eliminiert und die Dauer des Sprechtextes ohne Zwischenwortpausen ermittelt.



Bestimmung von Pitch und Pulses

Der Gesamttext ohne Zwischenwortpausen wurde in PRAAT eingelesen. Zunächst erfolgte die dynamische Tonhöhenbestimmung (*pitch*-Analyse).

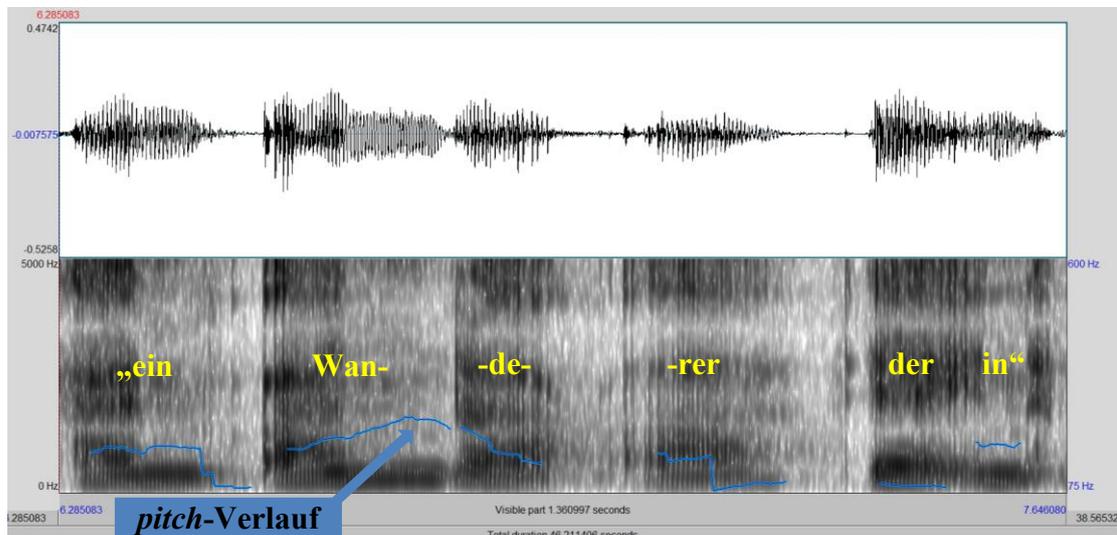
The screenshot shows the Praat Pitch Analysis dialog box. The Pitch range (Hz) is set to 75.0 to 600.0. The Unit is Hertz. The Analysis method is cross-correlation. The Drawing method is automatic. A warning message is displayed: "Warning: you have some non-standard 'advanced settings': (your 'time step strategy' has its standard value: automatic)".

The screenshot shows the Praat Analysis settings dialog box. The View range (units) is set to 0.0 (= auto). The Analysis settings include: Very accurate (checked), Max. number of candidates: 15, Silence threshold: 0.03, Voicing threshold: 0.45, Octave cost: 0.01, Octave-jump cost: 0.35, and Voiced / unvoiced cost: 0.14.

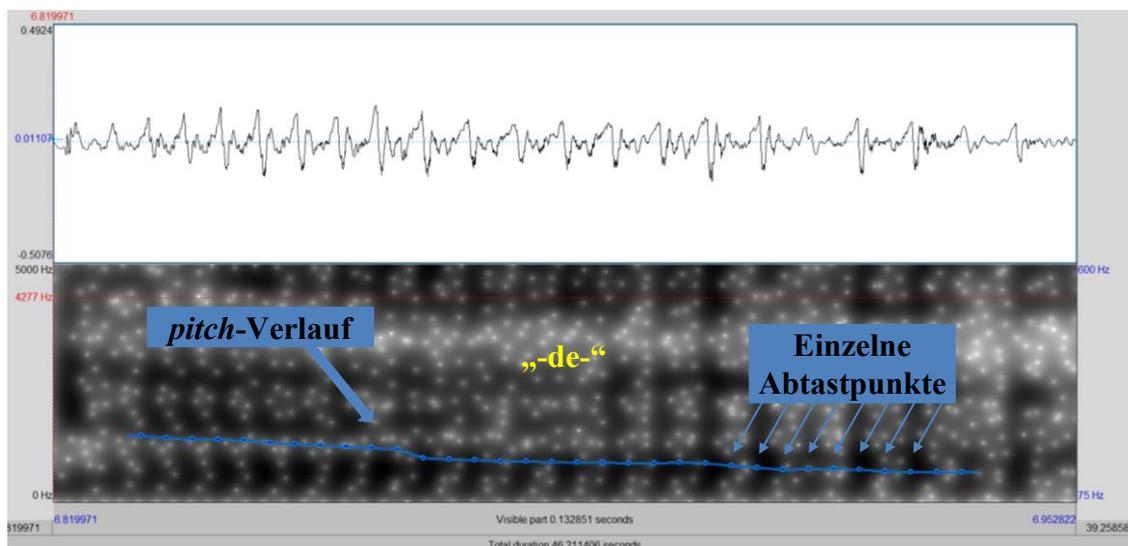
Wie der oben dargestellten Abbildung des entsprechenden PRAAT-Wahlmenüs zu entnehmen, wurde die *pitch*-Analyse nach der Kreuzkorrelations-Methode gemäß den Empfehlungen des Programms für die

Beispielhafte Darstellung der Auswerteprozedur für die akustischen Daten

Stimmenanalyse durchgeführt. Die Auswahl der Option „*very accurate*“ verfeinerte dabei die Tonhöhenbestimmung. Für die genauen Randbedingungen dieser Analyse wird auf den Abschnitt „Probanden, Material und Methoden“ (Kapitel 2.6, Seite 21-24) verwiesen.

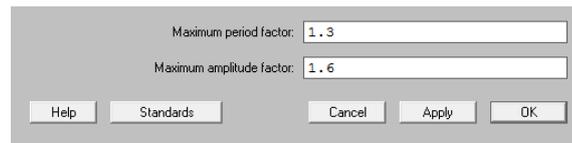


In obigem Bild ist die Dynamik der Tonhöhe (*pitch-Verlauf*) exemplarisch an einem Aufnahmefragment dargestellt. Die Tonhöhe wird dabei als blaue Kurve innerhalb des Spektrogramms abgebildet, wobei der aufgeführte Frequenzbereich von 75 Hz bis 600 Hz reicht (rechtsseitige, blau dargestellte Skala der Ordinate).

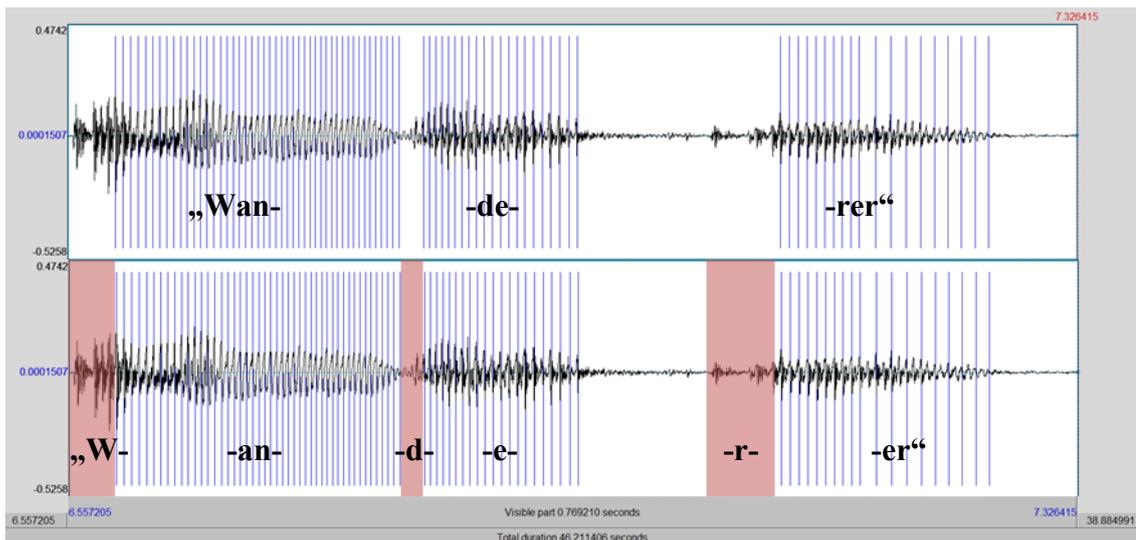


Bei Vergrößerung des Darstellungsmaßstabs werden die einzelnen Abtastpunkte zur lokalen Bestimmung des Pitches sowie die daraus resultierende Kontur des *pitch-Verlaufes* sichtbar. Die gewählten Einstellungen zur Ermittlung von Glottisschlüssen (*pulses*) während der Phonation finden sich nachfolgend:

Beispielhafte Darstellung der Auswerteprozedur für die akustischen Daten



Alle dargestellten Zahlenwerte in den Optionsmenüs der *pitch*- und *pulses*-Analyse entsprechen den Standardeinstellungen von PRAAT; Details zu den einzelnen Optionen sind dem Manual des Programms zu entnehmen [138].

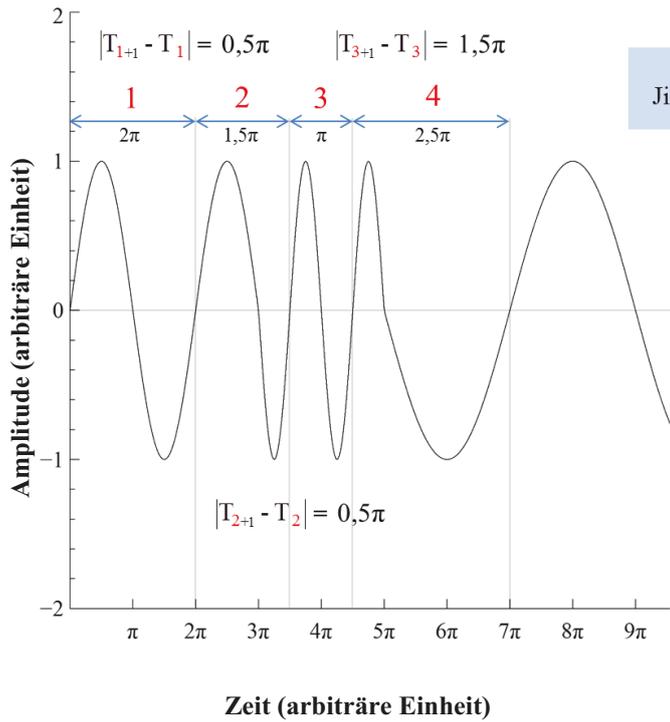


In der oben dargestellten Abbildung sind die von PRAAT extrahierten *pulses* innerhalb der Wellendarstellung als senkrechte blaue Balken visualisiert. Es fällt auf, dass zu Beginn der einzelnen Silben keine Glottisschlüsse angezeigt werden. Dies ist durch die Konsonanten (rote Markierung) begründet, mit denen die Silben beginnen und die nicht zur *pulses*-Analyse genutzt werden können. Der letzte Konsonant des hier gesprochenen Wortes „Wanderer“ wird nicht als solcher ausgesprochen, sodass sich am Ende des Wortes keine Aussparung der *pulses* findet. Alle bis hierhin vorgenommenen Berechnungen waren Voraussetzung für die weitere akustische Signalanalyse.

Jitter

Die Bestimmung des Jitters erfolgte automatisch durch das Programm PRAAT. Zur Veranschaulichung der Vorgehensweise ist die Prozedur an unten dargestelltem Schema exemplarisch berechnet. In diesem Beispiel einer über die Zeit gestreckten oder gestauchten Sinusfunktion werden 4 Periodendauern (rot von 1-4 nummeriert) analysiert und hieraus der Jitter (47,6 %) berechnet. Innerhalb der Studie wurde für jede Aufzeichnung des gelesenen Textes „Der Nordwind und die Sonne“ ein Jitterwert bestimmt.

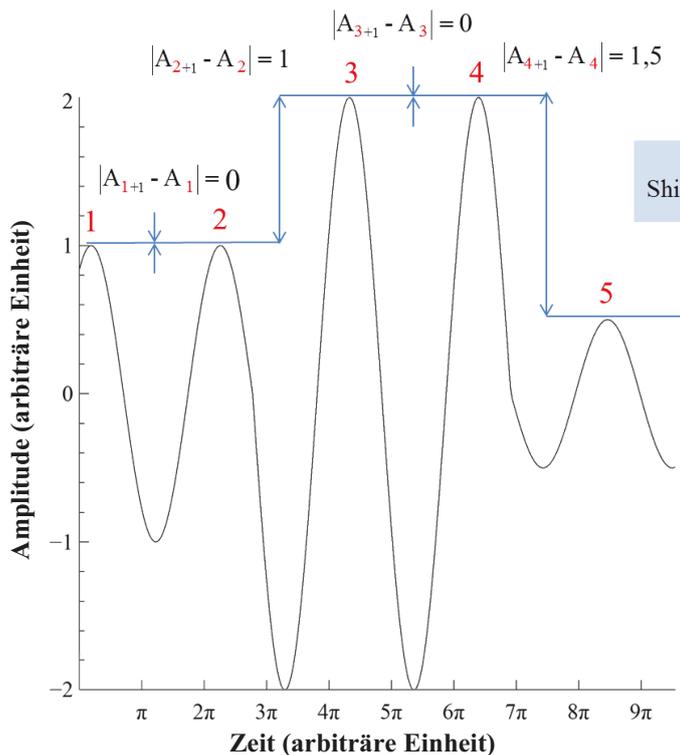
Beispielhafte Darstellung der Auswerteprozedur für die akustischen Daten



$$\begin{aligned} \text{Jitter (\%)} &= \frac{(1/(N-1)) \sum_{i=1}^{N-1} |T_{i+1} - T_i|}{(1/N) \sum_{i=1}^N T_i} \times 100 \\ &= \frac{(1/(4-1)) \sum_{i=1}^{4-1} |T_{i+1} - T_i|}{(1/4) \sum_{i=1}^4 A_i} \times 100 \\ &= \frac{(1/3) \cdot (0,5 + 0,5 + 1,5) \cdot \pi}{(1/4) \cdot (2 + 1,5 + 1 + 2,5) \cdot \pi} \times 100 \\ &= \frac{4 \cdot 2,5}{3 \cdot 7} \times 100 \\ &= 47,6 \end{aligned}$$

Shimmer

Analog hierzu erfolgte die Berechnung des Shimmers, bei der die Schwankung der Amplitude innerhalb des gesprochenen Textes berechnet wurde.



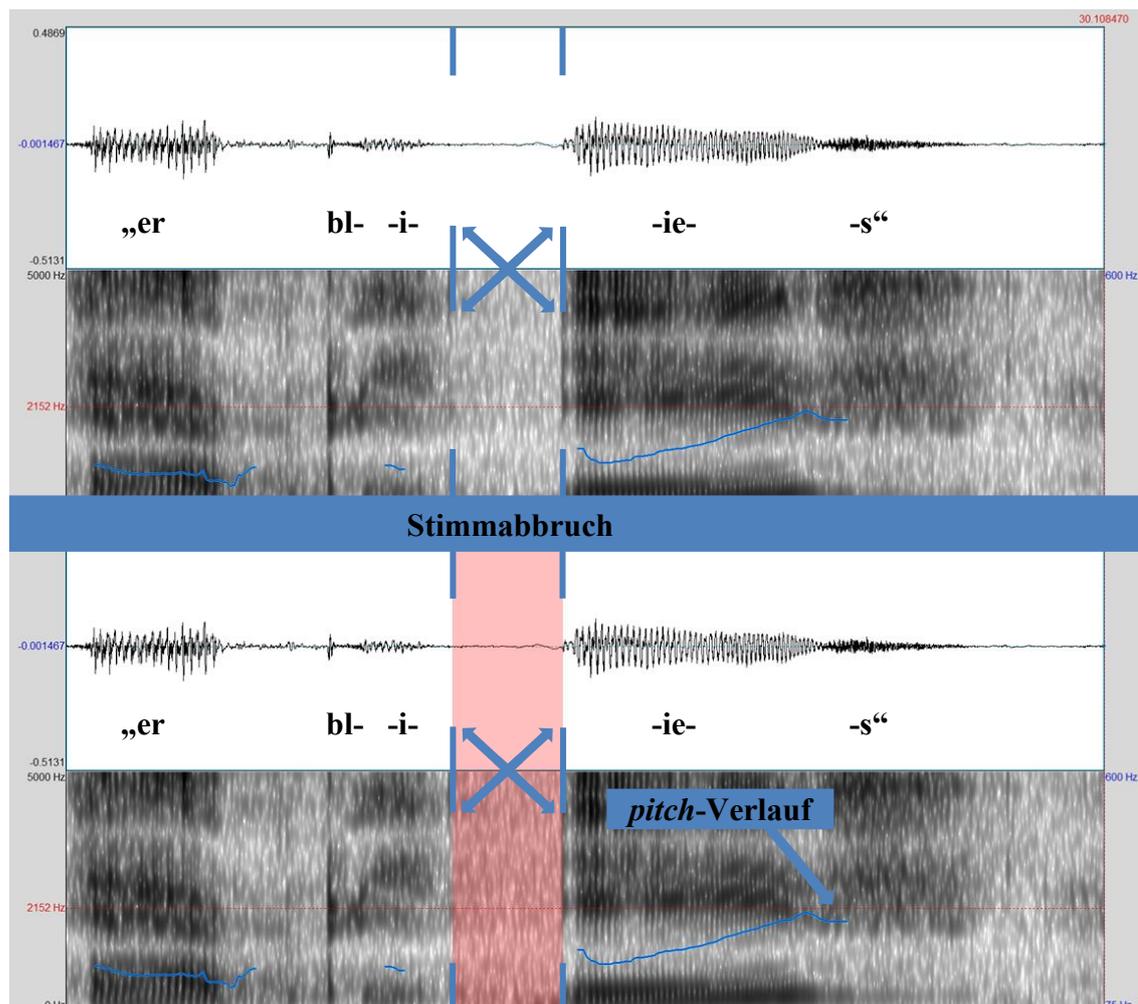
$$\begin{aligned} \text{Shimmer (\%)} &= \frac{(1/(N-1)) \sum_{i=1}^{N-1} |A_{i+1} - A_i|}{(1/N) \sum_{i=1}^N A_i} \times 100 \\ &= \frac{(1/(5-1)) \sum_{i=1}^{5-1} |A_{i+1} - A_i|}{(1/5) \sum_{i=1}^5 A_i} \times 100 \\ &= \frac{(1/4) \cdot (0 + 1 + 0 + 1,5)}{(1/5) \cdot (1 + 1 + 2 + 2 + 0,5)} \times 100 \\ &= \frac{5 \cdot 2,5}{4 \cdot 6,5} \times 100 \\ &= 48,1 \end{aligned}$$

Beispielhafte Darstellung der Auswerteprozedur für die akustischen Daten

Auf der vorhergehenden Seite ist unten ein Schema zur Veranschaulichung der Shimmerbestimmung abgebildet. Erneut handelt es sich um eine Sinusfunktion, die bei konstanter Periodendauer jedoch in der Amplitude gestreckt oder gestaucht wurde. 5 Amplituden (rot von 1-5 nummeriert) wurden analysiert und hieraus der Shimmer (48,1 %) berechnet.

Stimmabbrüche

Stimmabbrüche wurden sowohl manuell als auch automatisiert berechnet. Die Detektion erfolgte analog zu der Ermittlung von Zwischenwortpausen. Voraussetzung war eine hörbare Unterbrechung der Phonation in der Stimmaufzeichnung. Auch hierbei dienten die Visualisierung der Wellenform sowie die Darstellung als Spektrogramm der präzisen Festlegung von Start- und Endpunkt des Stimmabbruchs. Die automatisierte Bestimmung der Stimmabbrüche erfolgte durch Ermittlung auffällig großer Abstände zwischen zwei *pulses*. Die Kriterien für den Schwellenwert des *pulses*-Abstandes zur Klassifizierung eines Stimmabbruches basieren auf den Grundeinstellungen der bereits erläuterten *pitch*-Analyse und der Ermittlung von *pulses*. Nähere Erläuterungen zur Berechnung der Stimmabbrüche finden sich im Manual der PRAAT-Software (Abschnitt *voice breaks*) [138].



Beispielhafte Darstellung der Auswerteprozedur für die akustischen Daten

Auf der vorherigen Seite ist unten ein Stimmabbruch bei der Aussprache der beiden Worte „er blies“ abgebildet. Innerhalb des Wortes „blies“ befindet sich eine Pause, während der nur ein niederamplitudiges und hochfrequentes Signal als Korrelat eines Hintergrundrauschens bei der Aufnahme (rote Markierung) zu finden ist. Der Abbruch des als blaue Kurve dargestellten Pitchverlaufes charakterisiert eine Sequenz der Stimmaufnahme, in der PRAAT mit seinem Algorithmus keine stetige Abbildung des *pitch*-Verlaufes vornehmen kann und daher die Tonhöhenbestimmung zeitweise unterbricht. Aufgrund der hinreichend langen Unterbrechung der Tonhöhenbestimmung (Details sind im Kapitel 2.6.2 auf Seite 24 zu finden) wird sie von der Software als „voice break“ (Stimmabbruch) gewertet.

Die Analyse der Stimmaufnahmen mit PRAAT basierte auf einer Skriptvorlage von Kevin Ryan (siehe auch Kapitel 2.6.2, heruntergeladen von <http://www.linguistics.ucla.edu/faciliti/facilities/acoustic/get-files.praat>). Da dieses originale Skript nur als Download auf der Internetseite der *University of California*, Los Angeles (UCLA) verfügbar und daher in Zukunft nicht gesichert wiederauffindbar ist, findet sich im Folgenden die Originalversion des Skriptes.

```
## Praat script by Kevin Ryan 9/05
## Below: the user is asked for a directory (the default below is the path for my own desktop;
## you will probably want to change that), a file extension, and an optional substring to match
## in the filenames (leaving this blank will get all the files of the given type)

form Read all files of the given type from the given directory
  sentence Source_directory C:\Documents and Settings\Kevin\Desktop\
  sentence File_name_or_initial_substring
  sentence File_extension .wav
endform

## Below: collect all the files that match the search criteria and save them

Create Strings as file list... list 'source_directory$/'file_name_or_initial_substring$'*file_extension$'
head_words = selected("Strings")
file_count = Get number of strings

## Below: loop through the list of files, extracting each name and reading it into the Objects list

for current_file from 1 to file_count
  select Strings list
  filename$ = Get string... current_file
  Read from file... 'source_directory$/'filename$'
endfor

## Finally, remove the temporary file list object (head_words) and report the number of files read

select 'head_words'
Remove
clearinfo
echo Done! 'file_count' files read.'newline'
```

Beispielhafte Darstellung der Auswerteprozedur für die akustischen Daten

Die für die vorliegende Arbeit modifizierte Skriptversion findet sich in der folgenden Abbildung in Gänze dargestellt:

<pre>## PRAAT script based on a script by Kevin Ryan 9/05 source_directory\$ = "/Users/vanessahartmann/Desktop/Analyseordner/waves/" file_name_or_initial_substring\$ = "" file_extension\$ = ".wav" ## Below: collect all the files that match the search criteria and save them Create Strings as file list... list 'source_directory\$/'file_name_or_initial_substring\$'*file_extension\$' head_words = selected("Strings") file_count = Get number of strings ## Below: loop through the list of files and reading it into the Objects list for current_file from 1 to (file_count) select Strings list filename\$ = Get string... current_file Read from file... 'source_directory\$/'filename\$' endfor ## Below: loop through acoustic analysis for i from 2 to (file_count+1) select i name\$ = selected\$ ("Sound") To Pitch (cc)... 0 75 15 yes 0.03 0.45 0.01 0.35 0.14 600 select i intensity\$ = Get intensity (dB) plus Pitch 'name\$'</pre>	<pre>To PointProcess (cc) select i plus Pitch 'name\$' plus PointProcess 'name\$'_'name\$' report\$ = Voice report... 0 0 75 600 1.3 1.6 0.03 0.45 ## Below: Prepare summary of analysis text2\$ = "-" text3\$ = "Time Range of file " name\$ >> /Users/vanessahartmann/Desktop/Analyseordner/summary.txt newline\$ >> /Users/vanessahartmann/Desktop/Analyseordner/summary.txt newline\$ >> /Users/vanessahartmann/Desktop/Analyseordner/summary.txt report\$ >> /Users/vanessahartmann/Desktop/Analyseordner/summary.txt intensity\$ >> /Users/vanessahartmann/Desktop/Analyseordner/summary.txt newline\$ >> /Users/vanessahartmann/Desktop/Analyseordner/summary.txt newline\$ >> /Users/vanessahartmann/Desktop/Analyseordner/summary.txt newline\$ >> /Users/vanessahartmann/Desktop/Analyseordner/summary.txt newline\$ >> /Users/vanessahartmann/Desktop/Analyseordner/summary.txt ## Below: Clean up select i plus Pitch 'name\$' plus PointProcess 'name\$'_'name\$' Remove ## Below: Close loop endfor</pre>
---	---

Die für alle Patienten und Untersuchungsbedingungen (vor/nach Injektion) gefundenen Stimmabbrüche, sowie die Werte von Jitter, Shimmer und der Lesedauer mit bzw. ohne Zwischenwortpausen sind tabellarisch auf Seite XV des Anhangs gelistet und entsprechend den in Kapitel 2.10 (Seite 32) beschriebenen statistischen Analysen ausgewertet worden.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

A handwritten signature in black ink that reads "Vanessa Hartmann". The script is cursive and fluid.

Düsseldorf, Januar 2014

V. Hartmann