

# De menopauzale stem en de gevolgen van hormonale substitutie

Evelien D'haeseleer<sup>1</sup>, Herman Depypere<sup>2</sup>, Sofie Claeys<sup>1</sup>, Kristiane Van Lierde<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Universiteit Gent, Faculteit Geneeskunde en gezondheidswetenschappen, Vakgroep Neus-, Keel- en Oorheelkunde*

<sup>2</sup> *Universiteit Gent, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Vakgroep Uro-Gynaecologie*

In een steeds ouder wordende populatie groeit naast het belang van een lang leven vooral de interesse voor de quality of life. Het behouden van een kwaliteitsvolle zuivere stem is voor vele vrouwen dan ook belangrijk. Bij menopauzale vrouwen spelen hierbij naast het natuurlijke verouderingsproces van de stem ook hormonale factoren een belangrijke rol. Dit artikel biedt een overzicht van de literatuur die momenteel beschikbaar is over de menopauzale en postmenopauzale stem. Als gevolg van een gewijzigde hormonenbalans verandert de mucosa ter hoogte van de stemplooiën en kunnen stemproblemen optreden. Ook bij deze menopauzale klachten wordt de vraag gesteld of hormonale substitutie een mogelijke oplossing kan bieden. Eerste voorlopige onderzoeken hierover wijzen voorzichtig in de richting van een positief conserverend effect van hormonale therapie op de larynx.

## Inleiding

Gedurende het hele leven staat het menselijk lichaam onder invloed van hormonale veranderingen. Dat hormonen ook stemveranderingen kunnen veroorzaken is algemeen bekend. Tijdens de puberteit zorgt de hypofyse voor de productie van de geslachtshormonen in de ovaria of de testikels. Bij meisjes zorgen oestrogenen en progesteron voor de ontwikkeling van een vrouwelijke stem. De aanwezigheid van testosteron zorgt bij jongens voor de typische mannenstem. Dat testosteron voor een ingrijpende verandering van de stem zorgt, wist men reeds in de 15<sup>e</sup> eeuw. Voor de Kerk primeerde toen de stem op de vruchtbaarheid van de man. De castratie van jon-

gens voor het behouden van de vrouwelijke stem, moest dan ook gebeuren voor het begin van de puberteit.

Voor vrouwen breekt vanaf de puberteit een reproductieve periode<sup>1</sup> aan die zal duren tot de leeftijd van ongeveer 51 jaar. De hormonale cycli die maandelijks leiden tot de menstruatie zorgen voor een variërende hormonenbalans in het vrouwelijk lichaam. Volgens onderzoekers als Abitbol et al. (1999) en Chernobelsky (1998, 2002) leidt de hormoonspiegel net voor de menstruatie (laag oestrogeen- en progesterongehalte) bij sommige vrouwen tot een premenstrueel stemsyndroom. Dit houdt in dat er gedurende de premenstruele fase mucosale oedeemvorming (Abitbol et al., 1999; Frable, 1961), kleine hemorragieën (Abitbol et al., 1999; Brodnitz, 1971) en droogte (Abitbol et al., 1999) kan optreden t.h.v. de stemplooiën en dat er klachten van heesheid (Abitbol et al. 1999; Frable, 1961), onvaste en verlaagde toonhoogte (Abitbol et al., 1999; Brodnitz, 1971; Frable 1961), en verlies van de hoge tonen (Abitbol et al., 1999; Brodnitz, 1971) kunnen zijn.

Ook tijdens de zwangerschap kunnen stemveranderingen en of stemproblemen optreden. Dit fenomeen wordt laryngopathia gravidarum genoemd. Doordat de placenta ook als een producent van hormonen (progesteron en oestrogenen) fungeert, kunnen tijdens de laatste vijf maanden van de zwangerschap stemveranderingen optreden (Abitbol et al., 2006). Volgens Abitbol et al. (2006) zijn deze stemveranderingen vergelijkbaar met het premenstrueel stemsyndroom.

Rond de leeftijd van 51 jaar maakt de menopauze dan een einde aan de reproductieve fase. Tijdens deze periode verandert de hormoonspiegel van een vrouw grondig. Het oestrogeen- en progesterongehalte in het lichaam van een vrouw daalt tot een minimum en de verhouding met androgenen wijzigt gevoelig in het voordeel van deze laatste. Het optreden van stemveranderingen en of stemproblemen gerelateerd aan de menopauze lijkt dus niet geheel onlogisch. Dit artikel geeft een overzicht van de literatuur die momenteel beschikbaar is over de invloed van de geslachtshormonen en de menopauze op de stem.

### **Aanwezigheid van hormoonreceptoren in de larynx**

Aangezien de hormonale veranderingen tijdens de menopauze mogelijk een invloed uitoefenen op de stem wordt logischerwijs ook gezocht naar de aanwezigheid van hormoonreceptoren in de larynx.

In 1986 toonden Holt et al. met autoradiografische technieken reeds de aanwezigheid aan van oestrogeenreceptoren in de larynx van bavianen. Alle weefsels van mesenchymale oorsprong (lamina propria, spieren,...), het laryngaal kraakbeen en perichondrium vertoonden oestrogeenreceptor-activiteit. In het oppervlakkig epitheel

---

<sup>1</sup> Reproductieve periode: De tijdsperiode waarin de vrouw vruchtbaar is.

van de larynx kon men geen oestrogeenreceptoren lokaliseren. In 2003 kon Wu et al. met hun onderzoek bij *xenopus laevis* (klawwkikkers) eveneens de aanwezigheid van oestrogeenreceptoren aantonen in de laryngale spieren.

Maar ook in de menselijke larynx werd naar de aanwezigheid van hormonale receptoren gezocht. Ferguson et al. (1987) onderzochten 12 monsters van normaal laryngaal weefsel a.d.h.v. specifieke antilichamen op de aanwezigheid van oestrogeen- en progesteronreceptoren. Zij konden zowel oestrogeen- als progesteronreceptoren lokaliseren in de vocale spieren. Evenals Holt et al. (1986) konden zij dergelijke receptoren niet aantonen in het epitheel van het laryngaal weefsel. Onderzoek van Marsigliante et al. (1996) op 118 laryngale carcinomen toonde zowel in het carcinoom zelf als in het gezonde laryngale weefsel de aanwezigheid van oestrogeenreceptoren aan.

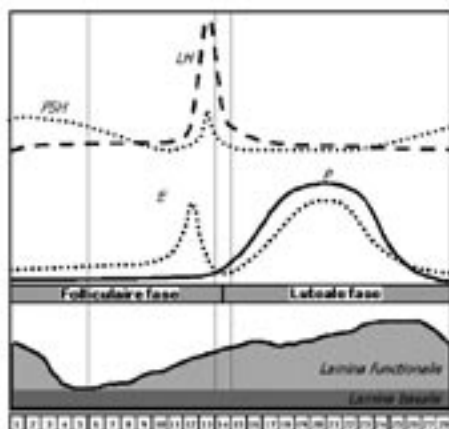
Immunohistochemisch onderzoek van Newman et al. (2000) bij 26 mannelijke en 16 vrouwelijke larynxdonoren toonde de aanwezigheid van receptoren voor androgenen, oestrogenen en progesteron. Androgeenreceptoren bleken bij alle mannen en bij 78,6% van de vrouwen aanwezig te zijn in het glandulaire epitheel van de larynx. Oestrogeenreceptoren waren te vinden in het epitheliale cytoplasma en vooral bij oudere proefpersonen. Het aantal proefpersonen was echter te beperkt om hierover geldende uitspraken te kunnen doen. In de glandulaire nuclei waren er afhankelijk van het geslacht en de leeftijd receptoren voor progesteron aanwezig. Bij significant meer mannen en jonge mensen werden dergelijke receptoren aangetoond. Newman et al. (2000) wezen er wel op dat de locatie waar de hormoonreceptoren werden aangetroffen mogelijks niet betrouwbaar is gezien er werd gewerkt met larynxdonoren. Verder waren het aantal donoren vrij klein en was er geen informatie beschikbaar over de voorgeschiedenis van de personen wiens larynx onderzocht werd. Toch stellen de onderzoekers dat er hormoonreceptoren aanwezig zijn in de epitheliale cellen, de glandulaire cellen en de fibroblasten in de larynx.

Schneider et al. (2006) bekritiseerden dit onderzoek. Volgens hen kunnen hormoonreceptoren enkel teruggevonden worden in de nucleus van cellen. De resultaten van Newman et al. (2000) moeten volgens hen als vals positief worden beschouwd. In het onderzoek van Schneider et al. (2006) werd eveneens een immunohistochemisch onderzoek uitgevoerd op de donorlarynx van 15 overleden personen, 6 vrouwen en 9 mannen (binnen de 48 uur). Bij bipten van de larynx werd hetzelfde onderzoek uitgevoerd. Bij beide konden echter geen receptoren voor geslachtshormonen worden aangetoond. Doch algemeen wordt aangenomen dat hormoonwisselingen een invloed uitoefenen op de stem. Een mogelijke verklaring hiervoor komt van Higgins & Saxman (1989). Volgens hun hypothese brengen hormoonfluctuaties variaties in de neurotransmitters tewege wat zowel motorische als sensorische gevolgen heeft.

Verder onderzoek over het al dan niet aanwezig zijn van geslachtshormoonreceptoren in de larynx is noodzakelijk.

## De hormonenbalans in de reproductieve periode

In de reproductieve fase worden variërende hoeveelheden oestrogenen en progesteron gesecreteerd in het bloed. De hypothalamus reguleert de secretie van deze hormonen door het vrijgeven van LH (luteïniserend hormoon) en FSH (follikel stimulerend hormoon). In de menstruele cyclus onderscheiden we vier fasen: de folliculaire fase, de ovulatie, de luteale fase en de menstruatie. De fluctuaties van de FSH-, LH-, oestrogeen- en progesteronconcentraties gedurende de menstruele cyclus worden uiteengezet in figuur 1. In de folliculaire fase, de fase waarin het follikel rijpt, verhoogt o.i.v. FSH de productie van oestrogenen tot dag 13 van de menstruele cyclus. Op dag 14 bereikt LH een piek wat leidt tot de ovulatie. Tijdens de luteale fase ontstaat er een proliferatie van het endometrium (baarmoederslijmvlies) en zorgt het corpus luteum (gele lichaam) voor de productie van oestrogenen en progesteron. Indien er geen bevruchting plaatsvindt, vermindert de oestrogeen- en progesteronproductie en wordt het endometrium afgestoten.



**Figuur 1.** Concentraties van FSH, LH, oestrogeen (E) en progesteron (P) tijdens de menstruele cyclus

## De hormonenbalans in de perimenopauze en de menopauze

De menopauze treedt bij vrouwen op tussen de leeftijd van 45 en 56 jaar met een gemiddelde leeftijd van 51 (Abernithy et al., 2002; Bromberger et al., 1997) en kan gepaard gaan met klachten van slapeloosheid, osteoporosis, cardiovasculaire ziekten, opvliegers<sup>2</sup> enz. Er treedt een permanente onderbreking op van de menstruatie dat veroorzaakt wordt door het verlies van de activiteit van de follikels in de ovaria. De

<sup>2</sup> Plotseling gevoel van warmte door bloedaandrang naar het gezicht

perimenopauze is de periode rond de menopauze en gaat gepaard met de endocrinologische, biologische en klinische kenmerken van de naderende menopauze. De postmenopauze is de tijdsperiode volgend op de laatste menstruele bloeding.

In de perimenopauze worden de natuurlijke cycli onregelmatiger en ovulaties komen niet meer in elke cyclus voor. De oestrogeenconcentraties dalen en door het negatieve feedbacksysteem verhoogt de productie van FSH om de eierstokken alsnog te stimuleren. Wanneer de oestrogeenconcentraties te laag zijn voor de proliferatie van het endometrium stoppen de bloedingen en treedt de menopauze op. De oestrogeen- en progesteronconcentraties zijn sterk gereduceerd waardoor de invloed van androgenen in het vrouwelijke lichaam relatief veel groter wordt. Om de mogelijke stemveranderingen die optreden tijdens de menopauze te begrijpen, is een grondige kennis nodig van de impact van de verschillende geslachtshormonen op de larynx. In wat volgt worden de drie belangrijkste groepen van geslachtshormonen besproken.

Oestrogenen worden primair geproduceerd door rijpende follikels en het corpus luteum. Daarnaast vindt de productie van oestrogenen ook plaats op cerebraal niveau, ter hoogte van de hypothalamus, de amygdala en de hippocampus (Filicori et al. 1984; Naftolin et al. 1975). Als laatste gebeurt de synthese van oestrogenen ook in vette cellen (Inkster & Brodie 1991). Deze vorm van oestrogeensynthese is vooral belangrijk in de postmenopauze. De concentratie van oestrogenen in de menopauze varieert individueel zeer sterk, en is afhankelijk van de BMI van de vrouw. Oestrogenen hebben een hypertroof en proliferatief effect op de mucosa. Ze reduceren de afschilfering van de bovenste lagen van de lamina propria van de stemplooien en veroorzaken differentiatie en rijping van de vette weefsels. Oestrogenen verhogen de secreties van de glandulaire cellen in de larynx die zich bevinden boven en onder de stemplooien maar hebben geen effect op gestreepte spieren. Ze verhogen de capillaire permeabiliteit en zorgen voor een daling van het cholesterolgehalte waardoor het risico op atheroma en cardiovasculaire aandoeningen daalt (Abitbol et al., 1999, 2006).

Progesteron is het vrouwelijk geslachtshormoon dat geproduceerd wordt door het corpus luteum in de luteale fase van de menstruatiecycclus. Daarnaast wordt progesteron ook geproduceerd door de bijnierschors. Progesteron heeft enkel effect bij voorafgaande inwerking van oestrogenen. Men spreekt daarom van interafhankelijkheid. In tegenstelling tot oestrogenen heeft het een antiproliferatief effect op de mucosa en verhoogt het de afschilfering van de lamina propria. Progesteron zorgt tevens voor dehydratatie van de mucosa door een vermindering van de secreties van het klierepitheel. Wat het effect op de spieren inhoudt, is nog niet geheel duidelijk. Dit hormoon vermindert de capillaire permeabiliteit en zorgt voor weefselcongestie (Abitbol et al., 1999, 2006).

Androgenen worden bij vrouwen hoofdzakelijk gesecreteerd door de bijnierschors en daarnaast ook door de ovaria. Ze verhogen het vrouwelijk libido maar bij hoge concentraties resulteren ze in een irreversibele vermannelijking. Androgenen veroorzaken mucosale atrofie, verminderde kliersecreties en een verlies van hydratatie van de mucosa. Deze droogheid kan leiden tot een snellere stemvermoeidheid en tot dysfonie. In de skeletale spieren is er atrofie van de spiercellen en een vermindering van de omringende vette cellen (Abitbol et al., 1999, 2006).

Gezien de concentraties van oestrogenen en progesteron vanaf de menopauze tot een minimum gereduceerd worden, verhoogt de impact van androgenen op de stem.

### **Invloed van de menopauze op de larynx**

Welke invloed hebben de hormonale veranderingen tijdens de menopauze nu op de larynx en de verschillende stemparameters. Tabel 1 geeft een overzicht van de onderzoeken die reeds gebeurd zijn naar de invloed van de menopauze (en hormonale substitutie) op de stem.

Een aantal onderzoekers zochten naar de specifieke morfologische veranderingen in de larynx die veroorzaakt worden door een gewijzigde hormonenbalans tijdens de menopauze. Abitbol et al. (1999) deden uitgebreid onderzoek bij 100 menopauzale vrouwen waarvan het progesterongehalte nul en het oestrogeendeficit reeds begonnen was. Zij verkregen geen hormonale behandeling en de menstruaties waren volledig gestopt. De wijze van rekrutering, de leeftijd van de vrouwen en het aantal jaren dat zij zich reeds in de menopauze bevonden, werden echter niet vermeld en een controlegroep was niet aanwezig. Het onderzoeksprotocol bevatte een videolaryngostroboscopie, een elektrolaryngogram<sup>3</sup> en een uitstrijkje van de stemplooien, waar echter geen verdere specificaties bij vermeld werden. Bij 17% van deze vrouwen werd een dysfonie als gevolg van de menopauze vastgesteld. Bij hen werden organische veranderingen als unilaterale (n=8) en bilaterale (n=9) mucosale atrofie, verlies van de mucosale glans, microvaricosis, asymmetrische vibratiepatronen, onregelmatige mucosale waves met gereduceerde amplitude en verminderde beweeglijkheid van de arytenoïden vastgesteld. Het elektrolaryngogram was bij deze menopauzale vrouwen zwakker en onregelmatiger dan bij jongere vrouwen wat wijst op een verminderde weerstand van de stemplooien. Significantieniveau's ontbreken hier echter. Ook gegevens over de voorgeschiedenis van eventuele stemproblemen werden niet vermeld in het artikel. Vergelijkend onderzoek van de uitstrijkjes van de cervix en de stemplooien toonde gelijkaardige cytologische bevindingen. Beiden toonden mucosale subatrofie met basofielen en een significante reductie van het aantal glandulaire cellen. Abitbol et al. (1999) schreven de veranderingen t.h.v. de larynx in het algemeen toe aan de impact van androgenen m.a.w. aan de gewijzigde verhouding oestrogenen-progesteron/testosteron.

Caruso et al. (2000) deed eveneens een vergelijkend onderzoek van de uitstrijkjes van de vagina en de stemplooien bij 67 postmenopauzale vrouwen en kwam tot de bevinding dat het epitheel van de vagina en van de larynx exact dezelfde cytologische aspecten vertonen.

---

<sup>3</sup> Een elektrolaryngogram wordt afgenomen met een elektrolaryngograaf of een glottograaf (EGG). Het meet de weerstand van de vibrerende randen (vocale mucosa) in de larynx gedurende de fonatie. Zijn regelmatige sinusoidale curve reflecteert de amplitude en de regelmatigheid van de stemplooitrilling.

Tabel 1. Overzicht van de literatuur over de invloed van de menopauze (en HRT) op de stem

Auteurs	Aantal pp	Onderzoekspopulatie	Onderzoeksprotocol	Resultaten
Boulet, Oddens (1995)	48	Elite vocal performers (zangeressen) tussen 40-74 jaar	Enquête	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 77% ondervindt stemveranderingen rond de leeftijd van 50 jaar.</li> <li>- Vermelde symptomen: heesheid (25%), verlies hoge tonen (69%), verandering stemtimbre (44%), verminderde flexibiliteit (72%), verminderde stabiliteit (36%)</li> </ul>
Lindholm (1997)	13 15 14	Vrouwen in de menopauze met algemene klachten Vrouwen in de menopauze met HRT (oestrogenen + progesteron) Vrouwen in de menopauze met ERT (enkel oestrogenen) (nonvocal professionals)	Startmeting + follow up na 1 jaar  - Fundamentele frequentie en intensiteit (SPL) (Bij lezen, spontane spraak, /a:/)  - vragenlijst	Vrouwen zonder HRT - Significante daling F0 en intensiteit (spontane taal, lezen) - 23% stemproblemen (self-report) Vrouwen met HRT: - significante daling F0 (spontane spraak); significante daling intensiteit (spontane spraak, lezen) - 40% stemproblemen (self-report) Vrouwen met ERT - Significante daling F0 (spontane spraak); significante daling intensiteit (spontane spraak) - 21% stemproblemen (self-report)
Abitbol et al. (1999)	100	Vrouwen in de menopauze, (progesterongehalte nul, oestrogeendeficiet)	- Videolaryngoscopie  - Elektrolaryngogram  - Spectro-akoestische analyse  - Uitsrijkje larynx en cervix	Organische veranderingen (17%) unilaterale atrofie, bilaterale atrofie, verlies mucosale glans, microvaricosis, asymmetrische vibratiepatronen, onregelmatige golfbewegingen met gereduceerde amplitude, verminderde beweeglijkheid van de arytenoïden  Zwakker dan bij jonge vrouwen (geen cijfermatere-aal) → verminderde weerstand  17% dysfonie verminderd stembereik met 30%, veranderd timbre, verlies van enkele harmonischen  Gelijke cytologische bevindingen mucosale subatrofie, basofielen, reductie van de glandulaire cellen

Auteurs	Aantal pp	Onderzoekspopulatie	Onderzoeksprotocol	Resultaten
Caruso et al. (2000)	38	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vrouwen in de menopauze met ERT (hysterectomie en ovariectomie, tussen 46 en 60 jaar; normale BMI (23,6±1,2 kg/m<sup>2</sup>), niet-rokers, geen hormonale ziekten, geen drugs of alcohol)</li> <li>- Vrouwen in de menopauze zonder ERT (hysterectomie en ovariectomie, tussen 46 en 60 jaar, normale BMI (23,6±1,2 kg/m<sup>2</sup>), niet-rokers, geen hormonale ziekten, geen drugs of alcohol)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- uitstrijkje larynx en cervix</li> <li>- vragenlijst (self-report)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vrouwen met ERT: gelijkaardige cytologische bevindingen in de larynx en de cervix</li> <li>- Vrouwen zonder ERT: gelijkaardige cytologische bevindingen in de larynx en de cervix, 90% dystrofie van de laryngale cellen</li> <li>Vrouwen zonder ERT significant meer stemklachten, instabiliteit, verlagning van de toonhoogte, verandering van het stemtimbre, stemvermoedheid en heesheid dan bij vrouwen met ERT</li> </ul>
Schneider et al. (2004)	107	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vrouwen in de menopauze</li> <li>- vrouwen met klachten (n=49)</li> <li>- vrouwen zonder klachten (n=58)</li> <li>- vrouwen met klachten (n=16)</li> <li>- vrouwen zonder klachten (n=8)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vragenlijst</li> <li>- videolaryngoscopie</li> <li>- Voice range profile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 46% stemveranderingen a.g.v. de menopauze</li> <li>- 33% stemproblemen a.g.v. menopauze</li> <li>- Bij vrouwen zonder stemklachten: Geen anatomische of fysiologische abnormaliteiten.</li> <li>- Bij vrouwen met stemklachten: zwelling van de stemplooiën (50%), verhoogde visceuze mucosa, oedeem (12,5%)</li> </ul>
Meurer et al. (2004a)	45	<ul style="list-style-type: none"> <li>(Geen verschillen tussen beide groep in leeftijd, BMI, rook- en alcoholconsumptie, stemtraining, chronische ziekten, E2, FSH concentraties)</li> <li>Vrouwen in de postmenopauze, (3 jaar na de menopauze, geen HRT, niet-rokers, geen stemtraining)</li> <li>Vrouwen in de reproductieve fase (30-40 jaar, regelmatige cycli, geen hormonale medicatie of contraceptiva, niet-rokers, geen stemtraining.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Voice range profile en akoestische analyse</li> <li>- Analyse van de formanten</li> <li>- Diadochokinese</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bij vrouwen zonder stemklachten: lage spreektoonhoogte (175Hz)</li> <li>Bij vrouwen met stemklachten: Lage spreektoonhoogte (175Hz), Beperkte stemomvang</li> <li>- Fundamental frequency variation (vF0) ligt bij de postmenopauzale groep significant hoger</li> <li>- Second formant variation is significant hoger in de postmenopauzale groep</li> <li>- DDK pattern (ms) is significant groter bij de postmenopauzale groep en de DDK speed (/s) ligt significant hoger bij de premenopauzale groep</li> </ul>



Auteurs	Aantal pp	Onderzoekspopulatie	Onderzoeksprotocol	Resultaten
Meurer et al. (2004b)	45	Vrouwen in de postmenopauze, (3 jaar na de menopauze, geen HRT, niet-rokers, geen stemtraining)	- Speech fundamental frequency (SFF) bij 6 verschillende intonaties	- SFF bij de vragende, uitroepende en blijde intonatie was significant lager in de postmenopauzale groep, bij een neutrale intonatie was er geen verschil.
	45	Vrouwen in de reproductieve fase (30-40 jaar, regelmatige cycli, geen hormonale medicatie of contraceptiva, niet-rokers, geen stemtraining. )	- Akoestische analyse van de spraakpatronen	De spreeksnelheid en het pauze patroon verschilde significant tussen beide groepen.
Mendes-Lau-reano et al. (2006)	15	Vrouwen tussen 20-40jaar (regelmatige menstruatie, geen hormonale contraceptiva) Vrouwen in de menopauze (min. 2jaar) met HRT tussen 45 en 60jaar Vrouwen in de menopauze (min. 2jaar) zonder HRT	Fundamentele frequentie F0 bij /e/ en /i/	Mean F0 voor /e/: 216Hz Mean F0 voor /a/: 206Hz Geen significante verschillen tussen de groepen

Laryngoscopisch onderzoek van Schneider et al. (2004) bij 24 menopauzale vrouwen toonde bij de groep vrouwen met klachten (n=16) een verhoogde visceuze mucosa en bij sommigen een lichte zwelling van de stemplooiën (50%) en oedeem van de bovenste (12,5%) en/of onderste lagen (12,5%) van de lamina propria van de stemplooiën. Bij vrouwen zonder stemklachten werden geen anatomische en/of fysiologische abnormaliteiten vastgesteld. De verklaring voor de oedeemvorming t.h.v. de stemplooiën tijdens de menopauze moet volgens Schneider et al. (2004) gezocht worden in de hormonale veranderingen die tijdens deze periode optreden. Een precieze pathogenese voor het oedeem werd echter niet gegeven.

### **Invloed van de menopauze op de stem**

Uit een enquête van Boulet en Oddens (1995) bij 48 elite vocal performers (zangeressen) blijkt dat 77% van deze vrouwen stemveranderingen ondervindt rond de leeftijd van 50 jaar. Vermelde symptomen waren heesheid (25%), verlies van de hoge tonen (69%), verandering van het timbre van de stem (44%), verminderde flexibiliteit (72%) en stabiliteit (36%) van de stem. De responsrate van dit onderzoek was echter laag (48 vrouwen en 24 mannen op 384 uitgedeelde enquêtes) en mogelijks zijn deze cijfers een overschatting van het aantal stemproblemen tijdens de menopauze.

Abitbol et al. (1999) (cfr. supra) deden naast een laryngoscopie en een elektrolaryngogram ook een spectro-akoestische analyse van de stem. Deze analyse toonde bij de menopauzale vrouwen met een dysfonie (17%) een verminderd stembereik met 30% en een veranderd timbre met het verlies van enkele harmonischen. Een verklaring voor deze observaties gaven zij niet.

Onderzoek van Schneider et al. (2004) bij 107 vrouwen toonde aan dat 46% van hen stemveranderingen ondervond a.g.v. de menopauze waarvan 33% echt stemproblemen hadden. De meest voorkomende klachten waren droogheid in de keel, keelschrapen, lagere toonhoogte, heesheid en instabiliteit van de stem. Het onderzoek bestond enerzijds uit een vragenlijst en anderzijds uit een diepgaand foniatrisch-logopedisch onderzoek waarbij het aantal subjecten echter beperkt was (n=24). De proefgroep werd in twee groepen gedeeld, vrouwen met stemklachten (n=16) en vrouwen zonder stemklachten (n=8). Het Voice Range Profile (met software Phonomat (Homoth, Hamburg)) toonde bij vrouwen met klachten een meer beperkte stemomvang dan bij vrouwen zonder klachten. Bij beide groepen werd een lagere spreektoonhoogte (vrouwen met klachten: 175Hz; vrouwen zonder klachten: 187Hz) vastgesteld in vergelijking met jongere vrouwen (217Hz). De daling in spreektoonhoogte werd toegeschreven aan de verhoogde oedeemvorming en dus de verhoogde massa van de stemplooiën (Schneider et al., 2002; Biever, Bless 1989; Kahane, 1987). Een onderzoek bij een grotere populatie van vrouwen in de menopauze is aangewezen. Ook een vergelijking van vrouwen in de menopauze met vrouwen in premenopauze zou relevanter zijn.

Meurer et al. (2004a) vergeleek 45 vrouwen (30-40 jaar) in de reproductieve fase met 45 vrouwen in de postmenopauze. Het onderzoek bestond uit het afnemen van een

vragenlijst en het afnemen van een stemonderzoek met het Computerized Speech Lab van Kay Elemetrics. Het Voice Range Profile, de fundamental frequency (Fo), Lowest fundamental frequency (Flo), highest fundamental frequency (Fhi), fundamental frequency variation (vFo), werden bepaald bij beide groepen. Uit statistische analyse bleek dat de fundamental frequency variation (vFo) significant verschilde en in de postmenopauzale groep hoger (3,56%) lag dan in de reproductieve groep (2,73%). De formanten bij de klank /iu/ en de diadochokinese (DDK) bij /pa ta ka/ werden in beide groepen geanalyseerd met het Motor Speech Profile program van Kay Elemetrics. Zowel de second formant variation als de diadochokinese (DDK pattern (ms), DDK speed (s)) verschilden significant in beide groepen. Als mogelijke verklaringen haalden zij Abitbol et al. (1999) aan die de relatie leggen tussen de harmonischen van het stemgeluid en de trofische condities van de mucosa van de stemplooien. Gezien het grote leeftijdsverschil tussen de proefgroep (gem.leeftijd: 62 jaar) en de controlegroep (gem. leeftijd: 35,6 jaar) kunnen ook leeftijdsgerelateerde veranderingen zoals calcificatie van de cartilages en atrofie van de intrinsieke en extrinsieke spieren (Linville & Rens, 2001) een mogelijke oorzaak vormen voor de gemeten waarden. Als laatste mogelijke oorzaken haalden Meurer et al. (2004a) ook tandproblemen (aanwezig bij 73% van de subjecten) en faciale veranderingen (functioneel of veranderingen in het faciale bot of faciale spieren) aan. Meurer et al. (2004b) onderzochten ook de suprasegmentele kenmerken van de spraak bij deze proefgroepen. Hij vond in tegenstelling tot andere onderzoekers (Schneider et al., 2003; Lindholm et al., 1997) geen verlaagde fundamentele frequentie bij een normale intonatie voor vrouwen in de menopauze.

Mendes-Laureano et al. (2006) vergeleken de fundamentele frequentie van vrouwen in de menopauze met (n=15) en zonder (n=15) hormonale behandeling met vrouwen in de reproductieve fase (n=15) en vonden eveneens geen verschil tussen de drie groepen.

Lindholm et al. (1997) (cfr. infra) vonden bij postmenopauzale vrouwen, zonder gebruik van een hormonale behandeling (HRT<sup>4</sup>) een significante daling van de toonhoogte en intensiteit en schreven dit toe aan een verandering in de hormonenbalans. Lindholm et al. (1997) sloten in hun verklaring aan bij Schneider et al. (2004) die de oedeemvorming (en dus verhoging van de massa van de stemplooien) als oorzaak zien van de veranderde vibratiekarakteristieken. Ook hier werd geen verklaring gegeven voor de pathogenese van oedeem.

### **Invloed van HRT op de stem**

Voor sommige vrouwen kan een hormonenbehandeling een oplossing betekenen voor de klachten die gepaard gaan met de menopauze. HRT bestaat gewoonlijk uit de substitutie van twee hormonen, oestrogenen en progesteron. Het zijn vooral oestrogenen die zorgen voor een vermindering van de menopauzale symptomen. Vrouwen met een

---

<sup>4</sup> HRT: hormone replacement therapy

hysterectomie<sup>5</sup> kunnen gerust enkel oestrogenen nemen. Bij vrouwen met een intacte uterus worden in het algemeen beide hormonen voorgeschreven. Oestrogenen alleen kunnen namelijk hypertrofie van het baarmoederslijmvlies veroorzaken. Het toevoegen van progesteron (cyclisch of continu) geeft een bescherming tegen hyperplasie. De gebruikte oestrogenen zijn meestal natuurlijk. Vaak gebruikte oestrogenen zijn 17b-Estradiol, estrone en estriol. De oestrogeenconcentratie stijgt dan tot het niveau premenopauzaal. HRT voorkomt ook de fluctuatie van oestrogenen tijdens de menopauze. Synthetische oestrogenen (zoals gebruikt in contraceptieve middelen) worden meestal niet gebruikt omdat zij een verhoogd risico op trombose en hypertensie met zich meebrengen. De oestrogeentoediening kan zowel continu als cyclisch gebeuren. Meestal worden oestrogenen continu gegeven om de bloedwaarden te behouden en om het terugkomen van symptomen te vermijden. Progesteron kan zowel continu, cyclisch, of tricyclisch gegeven worden (Abernithy, 2002).

In onderstaande onderzoeken wordt nagegaan of hormonale substitutie tijdens de menopauze ook een effect kan hebben op de stemkarakteristieken.

Abitbol et al. (1999) gaven in een studie bij 42 menopauzale vrouwen aan dat 73% van hen na behandeling met hormonen een verbetering vertoonden in de stemkwaliteit. Zij gaven echter geen verdere specificaties over het onderzoeksopzet.

Caruso et al. (2000) vergeleken de cytologie van de vagina met deze van de larynx (epitheel) bij 38 vrouwen die behandeld werden met oestrogenen (ERT<sup>6</sup>) en 29 vrouwen die nog geen hormonale behandeling ondergingen. Om de invloed van androgenen uit te sluiten werden enkel vrouwen met een hysterectomie en ovariectomie geïnccludeerd. De body mass index (BMI) van elke vrouw lag binnen de normale waarden ( $23,6 \pm 1,2 \text{ kg/m}^2$ ) zodat de oestrogeenproductie in de vette cellen beperkt werd. Uit de resultaten van het onderzoek bleek dat de groep die behandeld werd met oestrogenen subjectief (self-report) een betere stemkwaliteit had dan de controlegroep. Bij de groep die niet behandeld werd, waren ook significant meer stemklachten, instabiliteit, verlaging van de toonhoogte van de stem, verandering van het stemtimbre, stemvermoeidheid en heesheid aanwezig. Uit cytologisch onderzoek van uitstrijkjes van de vagina en de larynx bleek dat bij 90% van de niet met hormonen behandelde vrouwen dystrofie van de laryngale mucosa aanwezig was. Bij de groep van vrouwen die behandeld werd met oestrogenen vond men nergens atrofie of dystrofie van de laryngale cellen. Caruso et al. (2000) besloten hieruit dat oestrogenen een belangrijke rol spelen in de mucosa van de larynx en dat ERT als preventie en behandeling kan gebruikt worden bij dystrofie van de stemplooiën tijdens de menopauze.

Lindholm et al. (1997) deden onderzoek naar het effect van een hormonale behandeling (HRT) op de stemkarakteristieken bij postmenopauzale vrouwen. De proefgroep bestond uit 13 vrouwen zonder HRT, 14 vrouwen die behandeld werden met oestrogenen en 15 vrouwen die behandelend werden met oestrogenen gecombineerd met progesteron. Het onderzoek (gynaecologisch onderzoek, videolaryngoscopie,

<sup>5</sup> Hysterectomie: verwijdering van de baarmoeder

<sup>6</sup> ERT: estrogen replacement therapy

intensiteits- en frequentiemetingen, vragenlijst) werd uitgevoerd voor en één jaar na de behandeling. In de groep van postmenopauzale vrouwen zonder HRT daalde de fundamentele frequentie en de intensiteit (SPL) significant tijdens de spontane spraak en het lezen. In de beide groepen met HRT werd enkel tijdens de spontane spraak een significante daling van F0 vastgesteld. De intensiteit daalde voor de oestrogenengroep significant tijdens de spontane spraak en bij de oestrogenen-progesteron groep tijdens de spontane spraak en het lezen. De daling van F0 was algemeen het kleinst in de groep van vrouwen die behandeld werden met oestrogenen. Van de postmenopauzale vrouwen zonder HRT ervaaarde 23% negatieve stemveranderingen (self-report). Het aantal postmenopauzale vrouwen met negatieve stemveranderingen was het grootst in de groep die behandeld werd met oestrogenen en progesteron (40%) en het kleinst in de groep die enkel met oestrogenen behandeld werd (21%). Ook het aantal symptomen dat gerapporteerd werd, was het grootst in de oestrogenen-progesteron groep en het kleinst in de oestrogenengroep. Lindholm et al. (1997) besloten hieruit dat postmenopauzale veroudering in het algemeen samengaat met stemveranderingen en dat HRT dit fenomeen tegengaat. Wat betreft het type van hormonale behandeling blijkt een oestrogenenbehandeling effectiever te zijn dan een combinatie van oestrogenen en progesteron.

Deze onderzoeksresultaten suggereren dat hormonale therapie naast klachten van slapeloosheid, osteoporosis, opvliegers en cardiovasculaire problematiek ook de stemklachten kan verminderen. Het zouden hierbij vooral de oestrogenen zijn die een positief conserverend effect op de larynx hebben. Meer onderzoek is nodig om hierover meer duidelijkheid te brengen.

### **Therapeutische consequenties**

Over de behandeling van stemproblemen als gevolg van de hormonale veranderingen tijdens de menopauze is weinig bekend in de literatuur.

Of hormonale substitutie een oplossing kan bieden voor de klachten van de menopauze wordt individueel bepaald door een gynaecoloog in samenspraak met de patiënt. Bij professionele menopauzale zangers met stemproblemen worden soms hormonen voorgeschreven (Abitbol et al., 1999) met het oog op het verbeteren van de stemkwaliteit en het reduceren van eventuele andere klachten. Meer onderzoek naar het effect van hormonale therapie op de stem is noodzakelijk om hierover duidelijkheid te brengen.

Op basis van klinische ervaring menen Abitbol et al. (1999) dat een vitaminenkuur zoals magnesium, minerale zouten, troxerutine en vitamine B5, B6 en E de stemkwaliteit en de hydratatie van de stemplooiën kan verbeteren. Er zijn echter geen wetenschappelijke onderzoeken die dit kunnen bevestigen of ontkrachten.

Ook klassieke logopedische therapie kan een oplossing bieden bij stemklachten a.g.v. de menopauze. Hierover zijn echter weinig gegevens bekend in de literatuur.

Abitbol et al. (1999) raden stemtherapie aan bij patiënten met persisterende stemvermoeidheid na 3 maanden behandeling met hormonen of vitamines. Volgens hen biedt een combinatie van hormonale substitutie en logopedische therapie de grootste kans op succes. Over logopedische therapie bij presbyfonie, de ouder wordende stem in het algemeen is wel wat in de literatuur terug te vinden (De Bodt, 2006). Hoewel presbyfonie verschilt van stemproblemen a.g.v. de menopauze is de differentiaaldiagnose moeilijk te stellen. Vaak lopen de klachten samen en indien dit voor de patiënt problematisch wordt, kan er wel degelijk functionele logopedische therapie gegeven worden. Hierbij zullen vooral oefeningen gegeven worden voor het verbeteren van de stemsluiting en het maximaliseren van de draagkracht van de stem.

## Conclusie

De menopauze betekent voor vele vrouwen een ingrijpende verandering en kan samengaan met vasomotorische symptomen, urogenitale klachten, slapeloosheid, opvliegers, sociaal-emotionele problemen enz. De hormonale veranderingen namelijk de daling van de oestrogeen- en progesteronconcentratie hebben ook hun impact op de larynx. De prevalentie van stemproblemen als gevolg van de menopauze varieert tussen 17% (Abitbol et al., 1999) en 77% (Boulet et al., 1995). Een accurate schatting van de prevalentie is echter nog niet gebeurd. Organisch ziet men ter hoogte van de larynx tijdens de postmenopauze veranderingen als dystrofie en atrofie (Abitbol et al., 1999; Caruso et al., 2000) wat verklaard kan worden door het wegvallen van de invloed van oestrogenen op de stemplooien. Verder werd ook oedeem vastgesteld (Schneider et al., 2002) maar een pathogenese voor deze mucosale verandering wordt niet gegeven. Abitbol et al. (1999) en Caruso et al. (2000) stelden vast dat tijdens de menopauze dezelfde cytologische veranderingen plaatsvinden in de mucosa van de cervix en de larynx. Wat betreft het stemprofiel van postmenopauzale vrouwen ziet men algemeen een beperktere stemomvang met als meest opvallend kenmerk een daling van de spreektoonhoogte (Abitbol et al., 1999; Lindholm et al., 1997; Schneider et al., 2004; Meurer et al., 2004). Toch zijn er ook onderzoeken die deze bevindingen tegenspreken (Mendes-Laureano et al., 2006). Verder onderzoek is nodig om hierover meer duidelijkheid te brengen.

Of hormonale therapieën de stemveranderingen tijdens de menopauze kunnen tegenwerken of omkeren en of zij een preventieve rol kunnen spelen is nog niet helemaal duidelijk. Eerste onderzoeksresultaten wijzen alleszins wel op een positief en conserverend effect van oestrogenen op de larynx. Verder onderzoek zal moeten uitmaken wat de precieze impact is van hormonale substitutie op de stem.

## Summary

### *The Menopausal Voice and the Impact of Hormone Replacement Therapy*

Since the population is growing older the interest in the quality of life increases. Therefore many women want to keep the quality of their voice. In menopausal woman the aging voice is not only a result of age-related laryngeal changes but also of hormonal influences. This article is a review of the literature about the menopausal and postmenopausal voice. As a result of hormonal alteration, morphological changes can be found in the laryngeal mucosa. The question rises if vocal problems caused by hormonal changes in the menopause can be treated with hormone replacement therapy (HRT). Research about the influence of HRT on the voice suggests that HRT can have an organ-conserving effect in the larynx. Further research is necessary to confirm this statement.

## Referenties

- Abernithy, K. (2002). *The menopause and HRT*. (2nd ed.) Baillière Tindall, Edinburgh, London, New York, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: W.B. Saunders Company.
- Abitbol, J., Abitbol, P., & Abitbol B. (1999). Sex Hormones and the Female Voice. *Journal of Voice*, 13, 424-446.
- Abitbol, J., & Abitbol, P. (2006). The larynx: a hormonal target. In *Diagnosis and treatment of voice disorders* (pp. 393-417).
- Biever, D. M., & Bless, D. M. (1989). Vibratory characteristics of the vocal folds in young adult and geriatric woman. *Journal of Voice*, 2, 120-31.
- Boulet, M. J., & Oddens, B. J. (1995). Female voice changes around and after the menopause - an initial investigation. *Maturitas*, 23, 15-21.
- Brodnitz, F. (1971). Hormones and the human voice. *Bull NY Acad. Med*, 47, 183 – 191.
- Bromberger, J. T., Matthews, K. A., Kuller, L. H., Wing, R. R., Meilahn, E.N., & Plantinga, P. (1997). Prospective Study of the Determinants of Age at Menopause. *American Journal of Epidemiology*, 145, 124-133.
- Caruso, S., Roccasalva, L., Sapienza, G., Zapala, M., Nuciforo, G., & Biondi, S. (2000). Laryngeal cytological aspects in women with surgically induced menopause who were treated with transdermal estrogen replacement therapy. *Fertility and Sterility*, 74, 1073-1079.
- Chernobelsky, S. (1998). Effect of the menstrual cycle on laryngeal muscle tension of singers and nonsingers. *Log Phon Vocol*, 23, 128 – 132.
- Chernobelsky, S. (2002). A study of menses-related changes to the larynx in singers with voice abuse. *Folia phoniatica*., 54, 2 – 7.
- De Bodt, M., Vanderwegen, J., & Van Nuffelen, G. (2006). Presbyfonie. *Logopedie*, 19, 27-34.
- Ferguson, B. J., Hudson, W. R., & McCarty, K. S. Jr. (1987). Sex steroid receptor distribution in the human larynx and laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 113, 1311-1315.

- Filicori, M., Butler, J. P., & Crowley, W. F. Jr. (1984). Neuroendocrine Regulation of the corpus Luteum in the Human. *The Journal of clinical investigation*, 73, 1638-1647.
- Frable, M. (1961). Hoarseness, a symptom of premenstrual tension. *Archives of otolaryngology*, 75, 66–68.
- Higgins, M. B., & Saxman, J. H. (1989). Variations in vocal frequency perturbation across the menstrual cycle. *Journal of Voice*, 3, 223-243.
- Holt, G. R., Aufdemorte, T. B., & Sheridan, P. J. (1986). Estrogen receptor in the larynx of the aged baboon (*Papio cenocephalus*). *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 95, 608-617.
- Inkster, S. E., & Brodie, A. M. (1991). Expression of aromatase cytochrome P-450 in premenopausal and postmenopausal human ovaries: an immunocytochemical study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 73, 717-726.
- Kahane, J. C. (1987). Connective tissue changes in the larynx and their effects on voice. *Journal of Voice*, 1, 27-30.
- Lindholm, P., Vilkman, E., Raudaskoski, T., Suvanto-Luukkonen, E., & Kauppila, A. (1997). The effect of postmenopause and postmenopausal HRT on measured voice values and vocal symptoms. *Maturitas*, 28, 47-53.
- Linville, S. E., & Rens, J. (2001). Vocal Tract Resonance Analysis of Aging Voice Using Long-Term Average Spectra. *Journal of Voice*, 15, 323-330.
- Marsigliante, S., Muscella, A., Resta, L., & Storelli, C. (1996). Human larynx expresses isoforms of the oestrogen receptor. *Cancer Letters*, 99, 191-196.
- Mendes-Laureano, J., Ferriani, R. A., Reis, R. M., Aguiar-Ricz, L. N., Valera, F. C. P., Küpper, D. S., & Romao, G. S. (2006). Comparison of fundamental voice frequency between menopausal woman and woman at menacme. *Maturitas*, 55, 195-199.
- Meurer, E. A., Celeste, M., Wender, O., Corleta, H. v. E., & Capp, E. (2004). Phono-articulatory Variations of Woman in Reproductive Age and Postmenopausal. *Journal of Voice*, 18, 369-374.
- Meurer, E. A., Wender, M. C. O., Corleta, H. v. E., & Capp, E. (2004). Female suprasegmental speech parameters in reproductive age and postmenopause. *Maturitas*, 48, 71-77.
- Naftolin, F., Ryan, K. J., Davies, I. J., et al. (1975) The formation of estrogens by central neuroendocrine tissue. *Recent Progress in Hormone Research*. 31, 295-319.
- Newman, S. R., Butler, J., Elizabeth, H. H., & Gray, S. D. (2000). Preliminary Report on Hormone Receptors in the Human Vocal Fold. *Journal of Voice*, 14, 72-81.
- Schneider, B., Cohen, E., Stani, J., Kolbus, A., Rudas, M., Horvat, R., & Van Trotsenburg, M. (2006). Towards the Expression of Sex Hormone Receptors in the Human Vocal Fold. *Journal of Voice*.
- Schneider, B., Van Trotsenburg, M., Hanke, G., Bigenzahn, W., & Huber, J. (2003). Voice impairment and menopause. *Menopause*, 11, 151-158.
- Wu, K. H., Tobias, M. L., & Kelley, D. B. (2003). Estrogen Receptor Expression in Laryngeal Muscle in Relation to Estrogen-Dependent Increases in Synapse Strength. *Neuroendocrinology*, 78, 72-80.