

**UNIWERSYTET MEDYCZNY
im. K. MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU**

***Katedra i Klinika Foniatrii i Audiologii
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu***

ROZPRAWA DOKTORSKA

**OCENA GŁOSU U PACJENTÓW
LECZONYCH PRZY POMOCY AEROZOLOTERAPII
W CHOROBYCH UKŁADU ODDECHOWEGO**

Promotor: dr hab. n. med. Bożena Wiskirska-Woźnica

Autor: lek. med. Aleksandra Grudzień - Ziarno

Poznań 2013

**Serdecznie dziękuję Pani dr hab. n. med. Bożenie Wiskirskiej -
Woźnica za opiekę i wszelką pomoc okazaną podczas pisania tej pracy.**

**Dziękuję również wszystkim badanym biorącym udział
w badaniach – przede wszystkim za cierpliwość, wyrozumiałość oraz
życzliwość.**

Spis treści

	Strona
I Wstęp	1
1.1 Wprowadzenie	1
1.2 Struktura fałdu głosowego	3
1.3 Pojęcie dysfonii i jej rodzaje	10
1.4 Możliwości diagnostyczne oceny zaburzeń głosu	14
1.5 Choroby układu oddechowego wymagające stosowania leków wziewnych	19
1.6 Charakterystyka leków aerozolowych	24
II Cel i założenia pracy	31
III Materiał badawczy i metodyka badania	32
IV Wyniki badań	36
4.1 Ocena parametrów określających zaburzenia głosu u chorych stosujących leki wziewne wraz z kliniczną charakterystyką grupy	36
4.2 Ocena głosu chorych w zależności od rodzaju stosowanych leków wziewnych w badanych grupach	39
4.2.1 Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS	39
4.2.2 Badanie aerodynamiczne	42
4.2.3 Ocena średniego położenia i zakresu głosu	44
4.2.4 Badanie stroboskopowe	46
4.2.5 Wyniki analizy akustycznej tonu krtaniowego	49
4.2.6 Wskaźnik niepełnosprawności głosowej – VHI	51
4.3 Analiza całej badanej grupy chorych, stosujących terapię wziewną niesterydową i sterydowo-niesterydową w porównaniu z grupą kontrolną	53
4.3.1 Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS	53
4.3.2 Badanie aerodynamiczne	59
4.3.3 Ocena średniego położenia i zakresu głosu	67
4.3.4 Badanie stroboskopowe – ocena ogólna całej grupy	70
4.3.5 Wyniki analizy akustycznej tonu krtaniowego	72
4.3.6 Wskaźnik niepełnosprawności głosowej – VHI	75

V Dyskusja	78
VI Wnioski	91
VII Streszczenie	92
VIII Summary	94
IX Bibliografia	96
X Spis rycin i tabel	103

I. Wstęp

1.1 Wprowadzenie

Głos stanowi indywidualny atrybut każdego człowieka. Indywidualizowane cechy głosu ludzkiego pozwalają zidentyfikować danego człowieka, podobnie jak jego wygląd zewnętrzny lub cechy jego charakteru. Na przestrzeni dziejów zmieniał się sposób jego postrzegania, wykorzystywania i określania. Barwa głosu, w mowie jak i w śpiewie, decydowała o jego specyfice. W średniowiecznej Europie sposób oceniania głosu ludzkiego związany był z dziejami muzyki wielogłosowej (polifonicznej). Od momentu jej powstania, w IX wieku, głos wiązano z jego znaczeniem funkcjonalnym i pojmowano go jako tzw. „głos sytuacyjny”, realizujący określoną linię melodyczną.

Znacząca zmiana w postrzeganiu głosu przypadła na przełom XVI i XVII wieku. Wiązała się ona z kształtowaniem i utrwalaniem się w muzyce nowego poczucia harmonicznego opartego na fundamencie basowym oraz z odrodzeniem idei starożytnego dramatu greckiego.

Śpiew solowy ukazywał w nowych gatunkach swe niezyskiwane dotąd możliwości, tworząc przesłanki do traktowania go jako autonomicznego zjawiska dźwiękowego. Głos ludzki uniezależnił się od dotychczasowych formalno - konstrukcyjnych ograniczeń i zyskał własną tożsamość opartą na jego cechach fizjologiczno - dźwiękowych.

Określenie <głos> rozumiano coraz częściej jako <rejestr głosu>.

Tak zorientowana terminologia pojawiła się już około XVI stulecia, jej utrwalenie następuje na przestrzeni wieku XVII. W tym okresie kształtują się obowiązujące do czasów współczesnych podstawowe określenia i rodzaje głosów: sopran, alt (kontralt), tenor i bas.

W pierwszej połowie XVII wieku systematyka głosów została uszczegółowiona. Jej głównym kryterium był tzw. ambitus, czyli zakres głosu. Giovanni Battista Doni włoski teoretyk muzyki wyróżnił już w 1640 roku następujące rodzaje głosów, przypisując im zarazem fizjologicznie

wyznaczone ambitusy: Acutissimo (f^1-c^3), Sopracuto (d^1-g^2), Soprano ordynario ($h-e^2$), Mezzo soprano ($g-c^2$), Contralto ($e-a^1$), Tenor ordynario ($c-f^1$), Baritono ($A-d^1$), Basso ordynario ($F-h$), Basso profondo ($C-g$). W praktyce wokalne utrzymywały się określenia gatunkowe poszczególnych głosów, jednakże ich stosowanie i sposób definiowania uległy zmianom w związku z doskonaleniem technik śpiewu. Zmiany te dotyczyły w szczególności ambitusu poszczególnych głosów, który stał się od połowy XVIII wieku podstawowym wyznacznikiem niemal wszystkich definicji i charakterystyk głosów. Również dziś doświadczony pedagog śpiewu jedynie za pomocą słuchu może zakwalifikować głos do danej kategorii.

Istnieje jeszcze metoda anatomiczna, bardziej obiektywna, wynikająca z badania laryngoskopowego. Polega ona na ocenie długości i szerokości fałdów głosowych. Zasada, że im dłuższe źródło dźwięku, tym niższy dźwięk znajduje tu zastosowanie. Głosy nieszkolone obejmują zwykle ambitus około półtorej oktawy. W procesie kształcenia skala głosu śpiewaczego znacznie się powiększa i wynosi do trzech oktaw. Dla śpiewaków niezwykle ważne jest określenie rodzaju jego głosu. Podstawowym wyróżnikiem jest: skala i barwa głosu [5, 63]. Prawidłowe posługiwanie się głosem czyli opanowanie technik emisji głosu jest ważne nie tylko dla osób zawodowo posługujących się głosem, jak śpiewacy, pedagodzy czy aktorzy. Na początku XX wieku odsetek zawodów wymagających sprawnej wymiany informacji wynosił około 10%, a sprawności manualnej 90%. Pod koniec ubiegłego wieku stosunek ten odwrócił się. Obecnie w prawie 90% zawodów wymaga się umiejętnej wymiany informacji, której przekaźnikiem jest głos i mowa artykułowana. Dlatego w roku 2000 do głównych zadań w działalności Międzynarodowej Federacji Towarzystw Otolaryngologicznych wprowadzono problematykę zaburzeń procesu komunikatywnego, w tym również głosu [53].

W procesie komunikacji międzyludzkiej muszą współpracować ze sobą przede wszystkim: słuch, głos i mowa. Dzięki integracji czynności ośrodkowego układu nerwowego istnieje zależność między słyszeniem, tworzeniem głosu i mowy, a mówieniem [39, 43, 59]. Pierwotnym źródłem informacji (sygnału mowy) jest myśl powstająca w ośrodkowym układzie nerwowym. Ten zaś steruje źródłem wtórnym, tj. ruchem przepływającego powietrza z płuc poprzez krtani i kanał głosowy do ust, a te emitują

na zewnątrz informację odbieraną przez receptory narządu słuchu (nierzadko i wzroku), która w ośrodkowym układzie nerwowym odbiorcy stanowi wiadomość i powoduje reakcję na nią w różnych formach (odpowiedzi).

Wytwarzanie prawidłowego głosu związane jest ze ścisłym współdziałaniem sprawnie funkcjonujących: podgłośniowego zbiornika powietrza oddechowego (rezerwuar powietrzny), mechanizmu drgającego powodującego rytmiczne otwieranie i zamykanie się głośni oraz przestrzeni rezonacyjnych klatki piersiowej, gardła, jamy ustnej i jamy nosowej (nasady).

Płozyny przepływ powietrza (z dużym ciśnieniem podgłośniowym) oraz bardzo złożone działanie mięśni krtaniowych powodują rytmiczne drgania fałdów głosowych. Częstotliwość tych drgań zależy od masy, długości i napięcia fałdów głosowych.

U mężczyzn długość fałdów głosowych wynosi 15 - 22 mm, u kobiet 8 - 12 mm, dlatego głos kobiety jest fizjologicznie o oktawę wyższy niż męski.

Napięcie fałdów głosowych może być zmieniane w pewnych granicach co powoduje zmianę częstotliwości drgań powietrza, a zatem zmianę wysokości tonu podstawowego F_0 (krtaniowego) śpiewu i mowy dźwięcznej.

Zatem głos ludzki to dźwięk o dowolnym brzmieniu, wyemitowany w formie fali akustycznej (np. krzyk, kaszel, dźwięki artykułowane lub nieartykułowane) [35, 61].

1.2 Struktura fałdu głosowego

Pomiędzy jamą pośrednią krtani, a jej częścią dolną, czyli okolicą podgłośniową, leży głośnia, utworzona przez dwa fałdy głosowe oraz powierzchnie przyśrodkowe chrząstek nalewkowatych, które ograniczają szparę głośni.

Głośnia jest generatorem tonu podstawowego, zwanego tonem krtaniowym. W obrębie głośni dochodzi bowiem do transformacji energii wyrażonej wektorem ciśnienia podgłośniowego w energię akustyczną. Dzieje się tak dzięki precyzyjnym ruchom rozwierania i zwierania się krawędzi fałdów głosowych w położeniu fonacyjnym pod wpływem ciśnienia podgłośniowego.

Pod względem czynnościowym wyróżnić można w głośni:

- część fonacyjną, odpowiadającą głośni przedniej, czyli między błoniastej.
- część oddechową, czyli głośnię tylną, pomiędzy powierzchniami przyśrodkowymi chrząstek nalewkowatych.

Fałdy głosowe rozpięte są w płaszczyźnie strzałkowej pomiędzy spoidłem przednim na powierzchni wewnętrznej kąta chrząstki tarczowatej, a wyrostkami głosowymi chrząstek nalewkowatych.

Wyraźne uformowanie zawiązka krtani obserwuje się już w 6 tygodniu życia zarodkowego (tj. w stadium 17). W końcu tego okresu tj. około 8 tygodnia występują zawiązki większości mięśni wewnętrznych z właściwym unerwieniem według wzorca dorosłego.

W pierwszym trymestrze życia płodowego formują się zawiązki więzadła głosowego i więzadła kieszonki.

Do 4 roku życia więzadło głosowe jest cienkie nie kontaktuje się z mięśniem głosowym. Struktura warstwowa fałdu głosowego rozwija się pomiędzy 6, a 12 rokiem życia.

Pod koniec okresu dojrzewania jest w pełni wykształcona.

Badania Hirano (1991) wykazały, że fałd głosowy ma budowę warstwową. Jest on wielowarstwową strukturą wibracyjną, określaną jako cover-body complex [5, 44, 46, 48 51].

Można w nim wyróżnić trzy zasadnicze części:

- powłokę: nabłonek z warstwą powierzchniową blaszki właściwej błony śluzowej. Nabłonek tworzy cienką torebkę utrzymującą w całości składowe fałdu głosowego, natomiast warstwa powierzchniowa jest masą żelową zawierającą w macierzy bezpostaciowe elementy białkowe z nielicznymi włóknami elastycznymi (które można porównać do pasków gumowych) i kolagenowymi o średnicy od 0,5 do 0,7 mikrometra.
- część przejściowa: warstwa pośrednia i głęboka blaszki właściwej błony śluzowej – czyli więzadło głosowe. Warstwa pośrednia zbudowana jest z włókien elastycznych o średnicy od 0,5 do 1,5 mikrometra i pojedynczych włókien kolagenowych. W warstwie głębokiej dochodzi do zwiększenia gęstości włókien kolagenowych w kierunku mięśnia głosowego.

- trzon: czyli mięsień głosowy, który kurczy się podobnie jak pasmo sztywnej gumy.

W tym zespole strukturalnym fałdu głosowego wektor sztywności stopniowo narasta od bardzo podatnej na odkształcanie powłoki do dość sztywnej masy mięśnia głosowego. Fałd głosowy pokryty jest typowym nabłonkiem oddechowym z komórkami kielichowatymi (pole górne i dolne w stosunku do części wibrującej) oraz nabłonkiem nierogowaciejącym wielowarstwowym płaskim na wibrujących krawędziach fałdów głosowych. Nabłonek cylindryczny stanowi wąską strefę przejściową pomiędzy nimi. Warstwa powierzchniowa blaszki właściwej jest najgrubsza w części środkowej, a najcieńsza przy przednim i tylnym końcu fałdu głosowego. Odwrotnie zachowuje się grubość warstwy pośredniej, zaś warstwa głęboka jest najgrubsza przy przyczepie fałdu do wyrostka głosowego.

Struktura warstwowa nie jest jednolita wzdłuż całej długości fałdu. W pobliżu przedniego i tylnego jego końca zgrubienia warstwy pośredniej wytwarzają owalne masy, tzw. plamki żółte. Plamka żółta przednia zbudowana jest z sieci włókien elastycznych i fibroblastów. Ku przodowi od niej znajduje się spoidło przednie, zbudowane głównie z włókien kolagenowych. Plamka żółta tylna łączy się z wyrostkiem głosowym za pomocą niewielkiej strefy przejściowej zawierającej chondrocyty, fibroblasty, komórki uważane za formy pośrednie pomiędzy poprzednimi. Tak zawieszony pomiędzy chrząstką tarczową, a nalewkową fałd głosowy charakteryzuje się odpowiednim rozkładem elastyczności. Jest ona największa w jego części środkowej, na obu końcach stopniowo zwiększa się sztywność tkankowa, aż do silnego przytwierdzenia do obu chrząstek. Według Hirano takie zakończenia fałdu głosowego chronią go tak jak „poduszki” przed możliwością mechanicznych uszkodzeń spowodowanych wibracjami fałdu głosowego. Trzon fałdu głosowego stanowi mięsień głosowy. Należy on do mięśni zwierających szparę głośni i napinających fałd głosowy. Rohen przeprowadził stereomikroskopową analizę grubych skrawków i stworzył koncepcję struktury warkoczowej układu mięśnia głosowego. Warkoczopodobne przeplatanie się włókien mięśniowych obserwowano w 1/3 tylnej, przy czym część pęczków przyczepiała się w pobliżu wyrostka głosowego, a pozostałe w pobliżu wyrostka mięśniowego. Opisana przez Rohena struktura mięśnia głosowego jest specyficzna dla

krtni ludzkiej. Zapewnia ona stopniowe narastanie napięcia układu generatora i jego jednorodność jako masy drgającej w tej samej fazie [48].

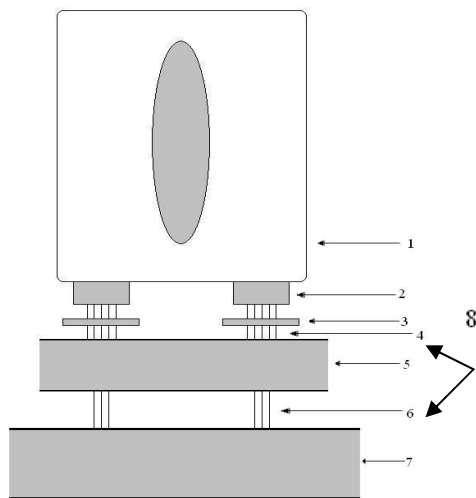
Mięsień głosowy charakteryzuje się uporządkowanym układem miofibrilli i obfitym nagromadzeniem mitochondriów. Podobnie jak mięsień pierścienno-nalewkowy tylny i mięśnie poruszające gałką oczną, posiada on wzmożony metabolizm. U człowieka podobnie jak u ssaków, w mięśniu tarczowo-nalewkowym występują włókna mięśniowe wolno (typ I) i szybko (typ II) kurczące się [9]. U zwierząt z ograniczoną wokalizacją przeważają włókna typu II, bez glikogenezy. Obecność włókien typu I pozwala na kontrolowaną wokalizację.

U noworodków występują tylko włókna mięśniowe typu II, u osób dorosłych odsetek włókien typu I, przede wszystkim w mięśniu głosowym, wzrasta do około 50%. Potwierdza to teorię, że przedłużona i dokładnie kontrolowana wokalizacja zależy od budowy mięśnia głosowego. Obniżenie odsetka włókien typu II powoduje, że gwałtowne zamknięcie głośni staje się niedostateczne (Kersing, 2004; Kersing i Jennekens) [1, 44, 48].

Badania ultrastrukturalne oraz metody histochemiczne wykazały, że komórki nabłonkowe fałdu głosowego mają kilkurzędowe bruzdy (microridges) cytoplazmatyczne, o szerokości 0,6 i wysokości 1,5 mikrometra. Bruzdy te układają się równolegle do krawędzi fałdu głosowego, albo półkolistie rozszerzają się poprzecznie do osi długiej. Mają one za zadanie rozprowadzanie i zatrzymywanie na powierzchni fałdu śluzu [44, 48].

Niezwykle precyzyjne połączenie nabłonka fałdu głosowego z warstwą powierzchniową blaszki właściwej błony śluzowej nazywane jest strefą błony podstawnej - BMZ (Basement Membrane Zone); (Gray, 1989 r.).

Schemat budowy strefy błony podstawnej (wg. propozycji A. Obrębowskiego)



- 1- Komórka nabłonkowa fałdu głosowego
- 2- Płytki wiążące
- 3- Płytki podstawne
- 4- Włókna zakotwiczone
- 5- Blaszkę zagęszczoną
- 6- Pole podstawne
- 7- Warstwa powierzchniowa blaszki właściwej błony śluzowej
- 8- Blaszkę jasną

W błonie komórkowej podstawy komórki nabłonkowej występują proteinowe zagęszczenia, zwane płytkami wiążącymi. Równoległe do podstawy komórki nabłonkowej uformowana jest blaszka zagęszczona, a w przestrzeni pomiędzy nimi, zwanej blaszką jasną leżą tzw. podstawne płytki. Przestrzeń pomiędzy blaszką zagęszczoną, a warstwą powierzchniową blaszki właściwej błony śluzowej to pole podstawne. Włókna kolagenowe zakotwiczone, wiążące komórki nabłonkowe z blaszką właściwą, odchodzą od płytek wiążących i przebiegają przez poszczególne warstwy strefy błony podstawnej. Taki sposób powiązania nabłonka z blaszką właściwą błony śluzowej charakteryzuje się dużą elastycznością.

Odpowiednie nawilgocenie błony śluzowej fałdów głosowych zapewniają gruczoły surowicze i mieszane, rozłożone w trzech skupiskach. Na nagłośni rozłożone są tzw. gruczoły górne, w fałdzie kieszonki gruczoły środkowe, zaś w okolicy międzynalewkowej gruczoły tylne (Bak-Pedersen i Nielsen, 1986r.). Wydzielinę śluzową wydzielają także gruczoły tchawicze i oskrzelowe, jak też skupiska komórek gruczołowych w kieszonce krtaniowej. Około 100 ml na dobę śluzu z dolnych dróg oddechowych przenoszonych jest mechanizmem rzęskowym do krtani i rozprowadzanych na powierzchni fałdów głosowych [48]. Zaburzenie tego mechanizmu w chorobach płuc i oskrzeli, zdaniem

Nakagawy i Fukudy, tłumaczy u tych chorych częste chrypki, uwarunkowane dysfunkcją transportu rzęskowego, jak i zmianą właściwości fizykochemicznych śluzu w drzewie oskrzelowym. Lepkość śluzu, pokrywającego fałdy głosowe, wpływa na ruchy fonacyjne fałdów głosowych. Lepkość ta zależy od stopnia nawodnienia organizmu, charakteru glikoprotein, przepuszczalności błon komórkowych dla białek, jak również pobieranych leków (Fukuda, 1988r.). Wraz z wiekiem zmniejsza się ilość gruczołów wydzielających śluz, zwiększa się też lepkość produkowanego śluzu. Właściwości fizykochemiczne śluzu, pokrywającego fałdy głosowe, zmieniają się nawet pod wpływem stresu lub reakcji bólowych (poprzez układ autonomiczny). Wszystkie te czynniki mają znaczący wpływ na amplitudę drgań fonacyjnych, na przesunięcie brzeżne oraz na fazę zamknięcia głośni, a przez to na jakość głosu. Wysuszone błony śluzowe warunkuje wzrost ciśnienia podgłośniowego, niezbędnego do wzniesienia tonu podstawowego o około 25% (Fukuda, 1988 r.). Zaburzenia drgań fałdów głosowych w czasie fonacji obserwowano również po inhalacji ciepłego powietrza (Hemmler i wsp.), ono również powodowało zaburzenia lepkości śluzu [13, 58]. W fałdzie głosowym występują receptory androgenowe i estrogenowe, przy czym ekspresja ich jest wyraźniejsza u mężczyzn, niż u kobiet (Newman i wsp., 2000r.). Jednak gęstość wszystkich receptorów obniża się z wiekiem. Na obecność receptorów hormonów tarczycy TR - alfa i TR - beta, w tkance łącznej włóknistej blaszki właściwej błony śluzowej zwrócili uwagę Altman i wsp. w 2003r. Badania te sugerują potencjalną rolę hormonów tarczycy w rozwoju krtani i ich wpływ na rozwój tego narządu. Właściwości biochemiczne blaszki właściwej błony śluzowej fałdu głosowego determinują: włókna elastyczne, kolagenowe, fibroblasty, makrofagi, ale przede wszystkim bogato białkowa substancja, tzw. macierz pozakomórkowa [49, 64].

Białka macierzy

Białka włókniste:

- Elastyna
- Kolagen

Białka śródmiąższowe:

- Proteoglikany
- Glikoproteiny

Elastyna występuje w blaszce właściwej fałdu głosowego w trzech postaciach: oxytalanu, elauniny oraz dojrzałych, w pełni ukształtowanych

włókien elastycznych. Rola białek włóknistych polega na zapewnieniu podpory macierzy strukturalnej, kształtu i zdolności przeciwstawiania się napięciom. Białka śródmiaższowe wpływają na zawartość płynów w macierzy na ich lepkość, na grubość wszystkich warstw blaszki właściwej błony śluzowej. To proteoglikany regulują aktywność biologiczną innych białek macierzy. Dzielimy je na: wielcząsteczkowe (aggrecan, versican, kwas hialuronowy) oraz małącząsteczkowe (decorina, fibromodulina, biglican) [49]. Polisacharydem występującym w macierzy wszystkich warstw blaszki właściwej błony śluzowej jest kwas hialuronowy. Wytwarzają go fibroblasty i makrofagi, przy udziale syntazy hialuronowej. Znaczenie kwasu hialuronowego dla czynności fonacyjnej fałdu głosowego wiąże się z absorpcją i regulacją cząsteczek wody, dzięki tworzeniu w macierzy wysoko spolaryzowanych łańcuchów (Obrębowski i wsp., 2006 r). Wpływa to na lepkość tkankową i elastyczność fałdu głosowego. Rozmieszczenie kwasu hialuronowego wykazuje pewne odmienności, u mężczyzn jest ono równomierne, zaś u kobiet stężenie jego w warstwie powierzchniowej jest mniejsze niż w warstwie głębokiej. Przypuszcza się, że może to warunkować większą podatność kobiecego fałdu głosowego na urazy wibracyjne, gorsze gojenie i zmniejszoną zdolność regeneracyjną. Glikoproteiny np. fibronektyna mają znaczącą rolę w procesach naprawczych i regeneracyjnych. Odgrywają rolę w podatności i ruchomości fali śluzówkowej w trakcie fonacji. Procesy gojenia przebiegające z bliznowaceniem fałdu głosowego zmieniają relację pomiędzy powłoką, a trzonem. Zmieniające się właściwości biofizyczne prowadzą do wzrostu sztywności, a następnie do redukcji fali śluzówkowej. Wzrost sztywności i lepkości tkankowej uwarunkowany jest zmianą powiązań pomiędzy proteinami śródmiaższowymi, a włóknistymi. W warstwie podśluzówkowej fałdu głosowego znajdują się liczne zakończenia receptoryczne. Reagują na bodźce dotykowe, wibracyjne i ciśnieniowe. Gęstość tych receptorów jest największa na dolnej powierzchni fałdów i stopniowo zmniejsza się w kierunku tchawicy. Receptory reagujące na ciśnienie powietrza są odmianą mechanoreceptorów, pobudzanych odkształceniem błony śluzowej. Już w 1965 r. Kirchner i Wyke znajdowali w torebkach stawów pierścienno - nalewkowego i pierścienno - tarczowego

liczne otorebkowane receptory, przypominające strukturę ciałek Paciniego. Występują one w skupiskach, po 2 lub 3 i zaopatrywane są przez średnich rozmiarów włókna mielinowe. Przypuszcza się, że są one mechanoreceptorami szybkiego reagowania na zmiany napięcia w torebkach stawowych.

Do mechanoreceptorów trudno adaptujących się należą pojedyncze ciała receptoryczne Ruffiniego, znajdują się one w warstwie zewnętrznej torebki stawu pierścienno - nalewkowego. Receptory miotatyczne występują w największej ilości w tylnym odcinku mięśnia głosowego, przy przejściu włókien mięśniowych w ścięgno przyczepiające się do wyrostka głosowego. Wrzeciona mięśniowe zidentyfikowano także w części przyśrodkowej mięśnia głosowego, jak również w niektórych mięśniach wewnętrznych krtani. Największa koncentracja wrzecion mięśniowych występuje w mięśniu pierścienno - nalewkowym tylnym. Wrzeciona te są szczególnie wrażliwe na rozciąganie i zmiany ciśnienia. Lokalizacja proprioceptorów w mięśniu głosowym wpływa na monitorowanie stopnia napięcia fałdu głosowego. Spiralne zakończenia nerwowe o długości 100 - 200 mikrometrów opisał Rudolph w 1961 r. Zlokalizował je na brzegu przyśrodkowym mięśnia głosowego oraz więzadła głosowego. Pobudzone są one w czasie napinania fałdu głosowego, ale także w czasie skurczu antagonisty mięśnia głosowego tj. mięśnia pierścienno - nalewkowego tylnego. Inne miejsca, w których można zlokalizować różnego typu receptory to powierzchnie chrząstek nalewkowatych, wyrostek głosowy i mięśniowy. Wszystkie opisane receptory dostarczają informacji o stopniu napięcia mięśni wewnętrznych krtani [44, 48].

1.3 Pojęcie dysfonii i jej rodzaje

Głos eufoniczny (eufonia), czyli prawidłowy, fizjologiczny, w ocenie percepcyjnej jest czysty, dźwięczny, tworzony bez napięć w układzie mięśniowym, z miękkim nastawieniem głosowym oraz z prawidłowym rezonansem. Jest odpowiedni do płci, wieku oraz sytuacji mówiącego. Zmiany natężenia i wysokości następują płynnie. Odwrotnością głosu eufonicznego jest głos dysfoniczny (dysfonia). Nazwa zaburzenia składa się z rdzenia –

fonia (grec. phone „dźwięk, głos”); to czynność tworzenia głosu. Przedrostek „dys” - wskazuje na fakt zniekształcenia danej czynności czyli głosu. Charakteryzuje ją: nieprawidłowość narządu głosu, chrypka, subiektywne, niekorzystne odczucia ze strony gardła i szyi. Głos dysfoniczny powstaje wówczas, gdy zaburzeniu ulegnie jakikolwiek element układu fonacyjnego [9, 22, 59]. Nieprawidłowy może być sposób oddychania, koordynacja fonacyjno – oddechowa, czas fonacji, uczynnianie rezonatorów, natężenie i wysokość głosu, zakres i średnie położenie głosu, jego barwa i dźwięczność. Zmienia się siła artykulacji głosek dźwięcznych, ich barwa, iloczasy, akcenty i melodia mowy [37]. Dla prawidłowego rozpoznawania i leczenia zaburzeń tworzenia głosu konieczna jest współpraca interdyscyplinarna takich dziedzin nauki jak: foniatria, laryngologia, audiologia, neurologia oraz psychologia i logopedia [45].

Zaburzenia głosu możemy podzielić na:

- dysfonie organiczne, związane bezpośrednio ze zmianami organicznymi narządu głosu,
- dysfonie czynnościowe, gdzie pierwotną przyczyną są zaburzenia czynności bez uchwytnych zmian organicznych,

W pracy chciałabym wymienić tylko niektóre przyczyny organicznych zaburzeń głosu, te które spotyka się w codziennej pracy foniatri.

Zmiany organiczne krtani mogą powstać na skutek nabytych lub wrodzonych nieprawidłowości w obrębie głośni. Zaburzenia głosu wynikają przede wszystkim ze zmiany masy i sprężystości fałdu głosowego. Przykładem tego mogą być ostre zapalenia krtani. Mogą one podobnie jak przewlekła dysfonia czynnościowa hyperfunkcjonalna prowadzić do tzw. wtórnych zmian organicznych, jak: wybroczyny, polipy czy też guzki fałdów głosowych. W przypadku przewlekłego działania czynników szkodliwych na krtani, takich jak: nadużywanie palenia tytoniu, alergię, czynniki fizyczne i chemiczne środowiska zawarte we wdychanym powietrzu na fałdach głosowych może rozwinąć się obrzęk Reinckego i wtórna degeneracja polipowata fałdu głosowego. Inną zmianą organiczną są guzki głosowe, które występują obustronnie u dorosłych i dzieci. Mają one początkowo charakter obrzęków z tendencją do cofania się tzw. guzki miękkie lub guzki twarde, gdy dochodzi w ich obrębie do przemiany włóknistej. Wtórna zmianą organiczną są również

ziarniniaki krtani, będące następstwem refluksu bądź przedłużonej intubacji, a czasem przewlekłej hyperfunkcji fonacyjnej. Inne przyczyny dysfonii organicznych to urazy, które mogą wystąpić w wyniku wypadku komunikacyjnego. Urazy mogą spowodować wylewy do tkanek miękkich krtani, przerwanie ich ciągłości, zwichnięcie chrząstek krtani, uszkodzenie mięśni i nerwów krtaniowych (Niedzielska). Przyczyną jatrogennych urazów krtani mogą być procedury medyczne, jak np. intubacja, gastroscopia, zabiegi kardiochirurgiczne. Zabiegi operacyjne w obrębie gruczołu tarczycy, nowotwory przełyku, oskrzela mogą być przyczyną jednostronnych porażień nerwu krtaniowego dolnego. Pojawienie się niedowładu fałdów głosowych i następnej dysfonii w przebiegu chorób nowotworowych świadczy zwykle o zaawansowanym stadium choroby. Dysfonie dysplastyczne charakteryzują się odchyleniami w zakresie obu stronnej symetrii, położenia względem siebie elementów aparatu głosowego [45]. Należą do nich: rowek głośni (jedno lub obu stronny), asymetrie wewnątrzkrtańowe pod postacią skrzyżowania chrząstek nalewkowatych, różnice w szerokości i długości fałdów głosowych, niedorozwój jednego z mięśni tarczowo - nalewkowych, niesymetrycznie wykształcona nagłośnia oraz zmiany przerostowe fałdów kieszonek krtaniowych. Asymetrie wewnątrzkrtańowe pociągają za sobą zwiększenie dopływu krwi do błony śluzowej krtani, co powoduje nadmierne jej przekrwienie. Dochodzi do długotrwałej, zmniejszonej jej wydolności fonacyjnej.

Z kolei czynnościowe zaburzenia głosu występują u 4 - 6% dorosłych (Heidelbach, 1986 r.; Berger 1989 r.) i stanowią 10% wszystkich zaburzeń głosu (Pruszevicz, 1992 r.). U ich podstaw leżą czynniki morfologiczno-czynnościowe i nerwowo - psychiczne, które prowadzą do zakłócenia regulacji napięcia mięśniowego w obrębie całego aparatu głosowego (Niedzielska). Perello (1962 r.) wyróżnia dwie grupy czynnościowych zaburzeń głosu:

- Phonoponosis; w następstwie nieprawidłowego tworzenia głosu,
- Phononeurosis; uwarunkowane zaburzeniami psychicznymi.

W zależności od stopnia napięcia mięśniowego w narządzie głosu, wyróżnia się: dysfonię hyperfunkcjonalną i hypofunkcjonalną oraz postać dysfunkcjonalną.

W dysfoniach hyperfunkcjonalnych chrypka nasila się wraz ze wzrostem

natężenia głosu, odwrotnie jest w dysfoniach hypofunkcjonalnych. Dysfonia hyperfunkcjonalna jest najczęściej spotykana, wynika z tworzenia głosu o dużym natężeniu, często niezależnie od tła akustycznego, ze znacznym napięciem mięśniowym. Czynnikiem sprzyjającymi są zapalenia dróg oddechowych, ale również zawodowe obciążenia głosu. Tego typu zaburzeniom głosu mogą towarzyszyć parestezje w obrębie gardła i krtani. Głos tworzony jest z twardym nastawieniem, występuje duże napięcie mięśniówki szyi, pociąganie krtani i kości gnykowej ku górze. Obraz krtani w trakcie fonacji zwykle przedstawia pochyloną nagłośnię ku tyłowi, fałdy kieszonki przemieszczone dośrodkowo, zaś fałdy głosowe silnie napierają na siebie, często występuje ich brzeżne zaczerwienie. Z czasem wytwarza się niedomykalność fonacyjna głośni [44, 71]. Dysfonia hypofunkcjonalna spotykana jest rzadziej, głos jest ochrypły, słaby ma nastawienie chuchające. Występuje duża męczliwość głosu. Mięśnie mogą sprawiać wrażenie osłabionych, zaś fałdy głosowe są blade, wiotkie, nie dochodzi do pełnego zwarcia fonacyjnego na całej długości głośni. Postać dysfunkcjonalna (phonasthenia) związana jest z brakiem koordynacji pomiędzy oddychaniem, fonacją i artykulacją. Zaburzenia czynnościowe głosu mogą doprowadzić do skrajnych postaci zaburzeń głosu, jakim jest np. głos przedśionkowy. Jest to głos o nieprzyjemnym brzmieniu, niski, matowy, ochrypły [71].

Psychogenne zaburzenia głosu należą do phononeuroz, a powodują je zmiany w sferze psychosomatycznej lub psychosocjalnej. Głos jest ochrypły, tworzony w sposób party. Często pojawia się szept. Krańcową postacią dysfonii psychogennej jest afonia psychogenna. Zaburzenie polega na nagłym wystąpieniu bezgłosu. Przy próbie fonacji dochodzi do sfinkterowatego obkurczenia wnętrza krtani. Pojawia się niewydolność głośni w części międzyczerwonej. Zaburzenie to pojawia się najczęściej u kobiet, często w wieku 17 lat (ok. 25%) oraz w wieku 45 - 55 lat [44, 71].

Dysfonia spastyczna lub kurczowa to zaburzenie głosu o nie do końca poznanej etiologii. Dużą rolę przypisuje się czynnikom psychicznym i neurologicznym. Nazwę „dysfonia kurczowa” wprowadził Aronson w 1985 r. Bywa określana również jako „jąkanie krtaniowe”. Wendler i Seidner (2005 r.) uważają, że schorzenie to ma podłoże organiczne w ruchowym układzie pozapiramidowym [44]. Występuje w postaci addukcyjnej i abdukcyjnej.

1.4 Możliwości diagnostyczne oceny zaburzeń głosu

Wgląd w obręb głośni w trakcie oddychania i fonacji nastroczał badaczom od wieków duży problem. Pierwsze próby obserwacji podjął w 1743 r. Levret, ginekolog, który za pomocą światła słonecznego odbitego od wypolerowanej płytki oglądał gardło dolne i nagłośnię. Jednak dopiero wprowadzenie lusterek krtaniowych w 1857 r. umożliwiło wykonanie tzw. laryngoskopii pośredniej (Manuel Garcia). Lusterka te były płaskie, o średnicy 15 - 25 mm, ustawione do rękojeści pod kątem 120 stopni. Upowszechnienie tego badania zawdzięczamy lekarzom wiedeńskim - Ludwikowi Türckowi i Janowi Nepomucenowi Czermakowi. Jan Nepomucyn Czermak, fizjolog, był w latach 60 XIX wieku profesorem na Uniwersytecie Jagiellońskim i jako pierwszy wziernikował krtani, korzystając ze sztucznego oświetlenia. Nazwany jest „ojcem laryngoskopii”; dzięki jego aktywności lusterkowe badanie rozpowszechniło się i umożliwiło wykonywanie zabiegów endoskopowych. Uwidocznienie fonacyjnych zjawisk ruchowych w fałdach głosowych stało się możliwe dopiero po zastosowaniu strumienia światła przerywanego lub pulsacyjnego; pozwoliło to na wykorzystanie efektu wynikającego z prawa Talbota. Mówi ono o tzw. przetrwałym widzeniu, uwarunkowanym utrzymaniem się obrazu na siatkówce przez 0,2 sekundy. Jeżeli na siatkówkę padają obrazy o interwałach krótszych niż 0,2 sekundy, to zlewają się one dając wrażenie ruchu pozornego [53]. Percepcja tych wrażeń możliwa jest dzięki fenomenowi „zgodności” w ośrodkowym układzie nerwowym. Jeżeli następujące po sobie obrazy różnią się nieznacznie, to układ wzrokowy odbiera wrażenie ciągłego, pozornego ruchu. W latach 40-tych XIX wieku, Plateau w Belgii i Stampfer w Wiedniu i Faraday w Anglii niezależnie od siebie wykorzystali światło pulsujące do obserwacji przedmiotów drgających. Stampfer nazwał swój przyrząd „stroboskopem” i tak nazywa się każdy aparat wytwarzający pulsujące światło do obserwacji ruchu [18, 47]. Wiek XX to wiek dynamicznie rozwijających się nowych technik diagnostycznych, które mają zastosowanie w badaniu narządu głosu.

Jak w każdym badaniu lekarskim, tak i w przypadku oceny czynności fonacyjnej krtani, rola prawidłowo przeprowadzonego wywiadu lekarskiego nie może być pominięta. Bardzo szczegółowe wywiady powinno przeprowadzać

się u chorych pracujących w tzw. zawodach głosowych (nauczyciele, speakerzy, prawnicy, śpiewacy), często przy pomocy bogato rozbudowanych ankiet [43]. Ocenę struktur anatomicznych krtani przeprowadza się, przy pomocy rutynowego badania laryngologicznego - laryngoskopii pośredniej, lupowej lub fiberoskopii. Podstawowe badanie foniatryczne powinno obejmować obok oceny nieinstrumentalnej stroboskopię fałdów głosowych. Badania stroboskopowe pozwalają ocenić amplitudę drgań fałdów głosowych, przesunięcie brzeżne, czyli fałę śluzówkową, zamknięcie głośni w czasie fonacji oraz czasową i przestrzenną symetrię drgań obu fałdów głosowych [51, 52, 46]. W 1988 roku Hirano poprzez skomputeryzowany system zapisu udoskonalił wideolaryngostroboskopię, umożliwiając przez to analizę pojedynczego cyklu wibracyjnego. Niemożność zarejestrowania drgań aperiodycznych w badaniu wideostroboskopowym spowodowała poszukiwania nowych metod diagnostycznych. Videokymografia jest stosowaną metodą szybkiego obrazowania wraz z metodą szybkiego filmu (HSDI-High Speed Digital Imaging). Metody te pozwalają na ilościową ocenę asymetrii i periodyczności drgań, zamknięcia głośni i jej powierzchnię [7, 24]. Cyfrowy kymogram daje obraz funkcjonalny, szybki do interpretacji. Ocenia zachowanie się jednego konkretnego punktu położonego na fałdzie głosowym.

W metodzie szybkiego filmu cyfrowego obrazy krtani rejestrowane są za pomocą konwencjonalnego, sztywnego endoskopu, z prędkością 2-8 tys. na sekundę. Czas nagrywania to 2-3 sekundy. Jest ono stosowane w badaniach naukowych nad fizjologicznymi mechanizmami drgań fałdów głosowych. Może być również wykorzystywane do oceny obszaru głośni, amplitudy drgań pojedynczego fałdu głosowego u chorych z jednostronnym porażeniem fałdu głosowego, zwłaszcza w kwalifikacji do zabiegu [24].

Glottografia jako metoda nieinwazyjna jest przydatna do uzupełnienia wyników badań stroboskopowych. Aparat składa się z generatora prądów częstotliwości 200 kHz i przyrządu rejestrującego zmiany oporu w następstwie ruchu fałdów głosowych w polu tych prądów. Glottogram wykazuje nie tylko ruchy fałdu głosowego, ale również zmiany w przekroju poprzecznym całej krtani [5, 51]. Ocenia całą masę drgających fałdów głosowych. Wadą jego jest brak możliwości wykazywania różnic w drganiach lewego i prawego fałdu

głosowego. Wśród metod nieinstrumentalnych jest ocena percepcyjna badania narządu głosu. Na uwagę zasługuje najczęściej stosowana i najprostsza metoda subiektywna, tzw. skala GRBAS. Skala GRBAS wg. Hirano (1981 r.) to najważniejsze cechy głosu, oceniane odsłuchowo:

G (Grade) – stopień chrypki

R (Roughness) – szorstkość głosu, która wynika z nieregularności drgań fałdów głosowych

B (Breathness) – charakter chuchający głosu, będący wynikiem wydobywania się powietrza przez niezamkniętą głośnię podczas fonacji

A (Asthenicity) – głos hypofunkcyjny

S (Strain) – hyperfunkcyjność głosu

Skala ta ma 4 stopnie nasilenia zaburzeń [7, 41, 44, 59, 61]:

0 – głos prawidłowy

1 – stopień lekki

2 – stopień mierny

3 – stopień nasilonych zmian

Do metod elektroakustycznych, obiektywnych dostarczających dużo informacji o czynności głosowej należą:

- Analiza widmowa (sonografia, analiza długoterminowa LTAS - Long Term Analysis Spectrum; krótkoterminowa FFT - Fast Fourier Transformation)
- Analiza okresowości
- Analiza formantowa
- Analiza tonu podstawowego

Technika obrazowania akustycznego (jako dokumentacja zapisu głosu) przebiegów sygnału głosowego w analizie akustycznej oparta jest na rejestracji zmian amplitudy w jednostce czasu trwania mowy ludzkiej; bądź funkcji częstotliwości, a także na rejestracji trójwymiarowej (spektrograficznej) [41, 61].

MDVP - Multi Dimensional Voice Program i CSL - Computerized Speech Laboratory to specjalne programy komputerowe umożliwiające wieloparametrową ocenę całego kanału głosowego. Nagrań głosu do tych badań dokonuje się poprzez mikrofon lub laryngofon, posługując się specjalnymi testami fonetycznymi lub samogłoskowymi wypowiedzianymi

w izolacji. Przy pomocy tej techniki można analizować 33 parametry głosu. Parametry te często dla uproszczenia grupuje się w zespoły:

- parametry oceniające względną zmianę częstotliwości: jitter (Jitt, RAP, PPQ, sPPQ, vF_0),
- parametry oceniające względną zmianę amplitudy: shimmer (Shimm, APQ, sAPQ, vAm),
- parametry uwzględniające pomiar hałasu (NHR, VTI, SPI),
- parametry pomiarów drżenia głosu/modulacji (FTRI, ATRI)
- parametry oceny przerw fonacji (DVB),
- parametry uwzględniające pomiar komponent subharmonicznych (DSH)
- pomiar nieregularności fonacji (DUV) [35, 41, 44, 53, 59, 61].

Wydolność narządu głosowego, zwłaszcza nadużywanego zawodowo, można ocenić badając natężenie głosu oraz zdolność jego zwiększania przy pomocy miernika poziomu dźwięku. Konieczne jest również wyznaczenie zakresu głosu mówionego i częstotliwości podstawowej głosu F_0 . Wyznaczenie pola głosowego, które jest graficznym przedstawieniem zależności poszczególnych tonów z zakresu częstotliwości głosu od natężenia, umożliwia rejestrację procesów leczenia i rehabilitacji.

Testy aerodynamiczne oceniają aerodynamiczne aspekty czynności krtani. Najprostszy test to ocena czasu fonacji (tzw. maksymalnego czasu fonacji), który polega na fonowaniu samogłoski np. „a” podczas jednego pełnego wydechu.

U ludzi ze sprawnym narządem głosu wynosi on około 20 - 25 sekund, zaś u śpiewaków może wzrastać do 40 - 60 sekund. Pojemność fonacyjna (PV), czyli ilość powietrza wydychanego podczas maksymalnego czasu fonacji, czy też ocena średniego przepływu powietrza w czasie fonacji, lub wyznaczenie wskaźnika szybkości głosowej i wydolności głosowej pozwalają ocenić skuteczność krtani w generowaniu tonu podstawowego. Współczynnik fonacji (Phonation Quotient - PQ, Hirano i współpracownicy) wyraża się stosunkiem pojemności życiowej płuc (VC) do maksymalnego czasu fonacji (MPT). Wynosi on mężczyźni 145, a u kobiet 135 cm^3/s [7].

Wśród testów charakteryzujących wydolność układu oddechowego wymienia się: ocenę toru oddechowego, badanie spirometryczne, badanie gazometryczne krwi oraz pneumotachografię.

Do badań uzupełniających diagnostykę zaburzeń głosu zalicza się metody radiologiczne. Jedną z nich jest klasyczna tomografia fonacyjna krtani w rzucie przednio - tylnym. W tomogramach krtani ocenia się obrysy jam powietrznych (głębokość, symetrię kieszonek krtaniowych, zachyłków gruszkowatych); kształt, powierzchnię i zwarcie fałdów głosowych, przedsionkowych; wysklepienie okolicy podgłośniowej i uwapnienie chrząstek krtaniowych. Dodatkowych informacji diagnostycznych dostarczają również: laryngotomografia komputerowa, laryngotomografia rezonansu magnetycznego, czy też ultrasonografia (model B). Wprowadzenie badania elektromiograficznego (EMG) ma istotne znaczenie w ocenie stanu czynnościowego nerwu krtaniowego górnego i dolnego oraz mięśni krtaniowych właściwych i zewnętrznych oraz oddechowych. Pozwala to prognozować przebieg schorzenia nerwów lub mięśni krtaniowych, określić miejsce uszkodzenia nerwów krtaniowych. Najczęściej ocenia się mięsień głosowy, pierścienno - tarczowy, pierścienno - nalewkowy tylny, pierścienno - nalewkowy boczny i międzynałkowy. Ma to istotne znaczenie w ustaleniu wskazań do operacji fonochirurgicznych.

Obok wymienionych powyżej zestawów badań do kompleksowej oceny czynności narządu głosu zaczyna się przywiązywać wagę do wartości diagnostycznej metody samooceny głosu dokonanej przez pacjenta. Najpowszechniej stosowanym narzędziem subiektywnej oceny głosu jest kwestionariusz określający wskaźnik niepełnosprawności głosowej VHI (Voice Handicap Index). Kwestionariusz składa się z 30 pytań; pytania dotyczą sfery funkcjonalnej, emocjonalnej i fizycznej problemów związanych z głosem. Całkowity wynik VHI określa stopień zaburzeń głosu [54].

1.5 Choroby układu oddechowego wymagające stosowania leków wziewnych

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP ang. chronic obstructive pulmonary disease - COPD) została określona przez American Thoracic Society (ATS) oraz European Respiratory Society (ERS) jako stan chorobowy, który charakteryzuje się trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez dolne drogi oddechowe. Schorzenie zwykle postępuje i wiąże się z nasiloną przewlekłą odpowiedzią zapalną w oskrzelach i płucach na szkodliwe cząstki lub gazy. Do ogólnej ciężkości choroby u poszczególnych pacjentów przyczyniają się zaostrzenia i choroby współistniejące. Zajmuje 4 miejsce wśród przyczyn skrócenia życia w pełnym zdrowiu na całym świecie. Z inicjatywy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) utworzono Światową Inicjatywę Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD). Swoje cele GOLD przedstawia w raportach, które są co roku aktualizowane. Dotyczą one definicji, strategii rozpoznawania, leczenia i prewencji POChP. W najnowszej wersji raportu z 2011 roku umieszczono zalecenia dotyczące szczególnie nowego podejścia do oceny ciężkości i wyboru leczenia POChP.

Częstość występowania POChP na świecie, według badań przeprowadzonych przez Global Burden of Disease Study w 1990 roku, oszacowano na 9,34/1000 mężczyzn i 7,33/1000 kobiet. W latach 1979 - 1991 zanotowano znamieny wzrost zachorowań na POChP oraz znamieny wzrost zgonów (33%) z powodu tej jednostki chorobowej. Badania te zostały przeprowadzone w krajach, gdzie palenie papierosów jest nadal rozpowszechnione. Ocenia się, że ok. 1 miliard ludzi na świecie jest narażonych na szkodliwość nikotynizmu. Czynniki ryzyka tej choroby to: dym tytoniowy, narażenie zawodowe na zanieczyszczenia organiczne lub nieorganiczne pyły oraz związki chemiczne i opary w miejscu pracy, zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego, uwarunkowania genetyczne - wrodzony niedobór alfa₁ antytrypsyny [66]. Przewlekły proces zapalny toczący się w drogach oddechowych u chorych na POChP jest wzmożoną fizjologiczną odpowiedzią zapalną dróg oddechowych na długotrwałe działanie czynników drażniących, np. dymu tytoniowego. Mechanizmy tego

nasilenia odpowiedzi nie są dobrze poznane, mogą też być uwarunkowane genetycznie. U niektórych chorych POCHP rozwija się bez związku z paleniem tytoniu. Stres oksydacyjny, nadmiar proteinaz nasilają reakcję zapalną w płucach. Zapalenie w płucach utrzymuje się po zaprzestaniu palenia. Mogą w nim odgrywać rolę autoantygeny, drobnoustroje utrzymujące się w płucach. Uważa się, że wzrost markerów stresu oksydacyjnego (nadtlenku wodoru, 8-izoprostanu) w kondensacie powietrza wydychanego, plwocinie i krążeniu systemowym nasila odpowiedź zapalną. Zaostrzenia choroby zwiększają stres oksydacyjny. Substancje utleniające powstają w wyniku działania dymu tytoniowego i innych cząstek dostających się do płuc z wdychanym powietrzem oraz są uwalniane z pobudzonych komórek zapalnych, np. makrofagów, neutrofilii. Istnieją dowody, że u chorych na POCHP w płucach rozwija się nierównowaga pomiędzy proteinazami (rozkładają składowe tkanki łącznej mięszu płucnego, np. elastynę) i antyproteinazami, które przed tym chronią. Komórki zapalne zwłaszcza limfocyty Th₁ CD₈₊ (cytotoksyczne), neutrofile, makrofagi uwalniają mediatory stanu zapalnego i wchodzi w interakcję z komórkami tworzącymi drogi oddechowe, mięsz płuc i naczynia płucne [16]. Mediatorzy stanu zapalnego powodują napływ komórek zapalnych z układu krążenia (czynniki chemotaktyczne), nasilają reakcję zapalną (cytokiny prozapalne) i indukują zmiany morfologiczne (czynniki wzrostu). Procesy te toczą się w oskrzelach o średnicy mniejszej niż 2 mm, prowadząc do cykli uszkodzeń i naprawy ich ścian. Wynikiem procesu naprawczego jest przebudowa ściany ze zwiększeniem ilości kolagenu i powstaniem tkanki bliznowatej. Trwałe zwężenie dolnych dróg oddechowych spowodowane jest hipertrofią i hiperplazją okrężnych mięśni gładkich oraz włóknieniem okołoskrzelowym. Dochodzi również do przerostu gruczołów wydzielających śluz.

Badania czynnościowe pozwalają obiektywnie ocenić funkcję układu oddechowego. Najprostszym badaniem jest badanie spirometryczne. Jest ono najbardziej powtarzalne i obiektywne do potwierdzenia zaburzeń wentylacji typu obturacyjnego. Wartość diagnostyczną posiadają FVC - natężona pojemność życiowa - jest to pomiar maksymalnej objętości powietrza wydychanego z płuc po wykonaniu maksymalnego wdechu oraz FEV₁ - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa - jest to objętość

powietrza wydmuchana w pierwszej sekundzie natężonego wydechu. Mierzy się je po inhalacji leku, rozszerzającego oskrzela. Nasilenie obturacji oskrzeli ocenia się na podstawie wielkości FEV₁ – wyrażonej jako odsetek wartości należnej. Najczęściej zalecane wartości należne zostały opublikowane przez ERS w 1993 roku. Oznaczenie tej wartości jest jednym z kluczowych elementów oceniających stopień zaawansowania POChP. Kryterium diagnostycznym dla obturacji jest również obniżenie wskaźnika FEV₁/FVC poniżej dolnej granicy normy (Falaschetti i wsp.) [8, 16, 25].

Poniżej przedstawiono klasyfikację ciężkości ograniczenia przepływu powietrza w drogach oddechowych (obturacji) w POChP według GOLD 2011 [16 - Tabela 2].

Kategoria	Opis	FEV ₁ ^a
GOLD 1	obturbacja mała	≥80%
GOLD 2	obturbacja umiarkowana	≥50% i <80%
GOLD 3	obturbacja ciężka	≥30% i <50%
GOLD 4	obturbacja bardzo ciężka	<30%
^a po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela, odsetek wartości należnej		

Wziewne leki rozszerzające oskrzela odgrywają główną rolę w leczeniu objawowym POChP. Stosuje się je albo w razie potrzeby, w celu opanowania utrzymujących się lub nasilających objawów; albo regularnie w celu zapobiegania objawom lub ich łagodzeniu.

Astma oskrzelowa jest najczęstszą chorobą przewlekłą populacji do 40-go roku życia. Według danych WHO 30 milionów osób na świecie choruje obecnie na astmę. Zwykle rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie i trwa przez całe życie. Leczona, zazwyczaj przebiega łagodnie; nie leczona lub niewłaściwie leczona może być zagrożeniem dla życia. W 1993 r. pod auspicjami NHLBI (National Heart Lung and Blood Institute) i WHO utworzono Światową Inicjatywę Zwalczenia Astmy (Global Initiative for Asthma) - GINA. Celem jej jest upowszechnienie wiedzy o tej jednostce chorobowej, jak również dążenie do poprawy opieki medycznej wśród chorych,

a także zwiększenie dostępności do nowych bardziej efektywnych rodzajów terapii [31].

Astma jest przewlekłą, zapalną chorobą dolnych dróg oddechowych. Według uaktualnienia konsensusu GINA z 2011 roku jest to przewlekła choroba zapalna dróg oddechowych, w której uczestniczy wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych. Przewlekłe zapalenie jest przyczyną nadreaktywności oskrzeli prowadzącej do epizodów świszczącego oddechu, duszności i kaszlu, szczególnie w nocy i nad ranem [12, 70]. Jej opisy kliniczne pojawiły się już w starożytności - Hipokrates w III wieku p.n.e. Pod koniec XIX wieku Sir William Osler rozpoznał zapalne tło astmy, zaś znaczenie odwracalnego skurczu oskrzeli w jej patogenezie to odkrycie ostatnich lat. Odkrycia te pozwoliły skuteczniej prowadzić kontrolę objawów astmy, a także zapobiegać chorobie. Astma występuje we wszystkich krajach świata, jakkolwiek częściej w krajach rozwiniętych. Obecnie uważa się, że czynniki genetyczne usposabiają do rozwoju choroby, a czynniki środowiskowe, takie jak infekcje wirusowe, zanieczyszczenia przemysłowe, duże stężenie alergenów w otoczeniu mogą ją wywołać. W rozwijającym się przewlekłym procesie zapalnym dróg oddechowych znaczącą rolę odgrywają takie komórki jak: granulocyty kwasochłonne (eozynofile), limfocyty T (Th₂), granulocyty obojętnochłonne (neutrofile), komórki nabłonka oddechowego, mastocyty [4]. W drogach oddechowych w wyniku uszkodzeń dochodzi do złuszczenia nabłonka dróg oddechowych, co prowadzi do obrzęku i utraty substancji chemicznych chroniących drogi oskrzelowe. Ułatwia to wystąpienie nadreaktywności oskrzeli, gdyż bodźce drażniące mają łatwy dostęp do zakończeń nerwów czuciowych. Kolejny etap choroby to odkładanie się pod błoną podstawną kolagenu typu III i IV oraz fibronektyny. Taka przebudowa dróg oddechowych może wywołać utrwalenie obturacji w układzie oddechowym. Naciekanie oskrzeli przez komórki zapalne (np. komórki tuczne, eozynofilowe, pobudzone limfocyty T, neutrofile) produkujące cytokiny (szczególnie limfocyty i makrofagi) wydaje się zwiększać napływ komórek zapalnych do dróg oddechowych. Cytokiny pobudzają zapalnie komórki, powodując uwalnianie z nich mediatorów. Mechanizmy neurogenne mogą zwiększać odpowiedź zapalną. Uważa się, że kontrola neurogenna jest w astmie oskrzelowej zaburzona. Autonomiczny układ

nerwowy zarządza takimi funkcjami oskrzeli jak: napięcie, wydzielanie śluzu, przepływ krwi, przepuszczalność naczyń mikrokrążenia, pobudzenie komórek zapalnych. Jednakże zaburzenie funkcji układu autonomicznego jest wtórne w stosunku do zainicjowanego procesu zapalnego lub skutków leczenia. Mediatory zapalne wpływają na uwalnianie neuroprzekaźników z nerwów obwodowych w drogach oddechowych, stymulują receptory podrażnieniowe i zakończenia włókien C, powodując odruchowy skurcz oskrzeli [25, 50]. Drugą cechą astmy oskrzelowej jest zaburzenie przepływu. Wśród przyczyn wymienia się: ostry skurcz oskrzeli, obrzęk ściany oskrzeli, naciek zapalny z udziałem komórek, włóknienie ścian dróg oddechowych, przerost mięśni gładkich, zatykanie oskrzeli gęstym śluzem. U większości chorych na astmę zwężenie dróg oddechowych jest odwracalne. Jednakże u niektórych pacjentów (z astmą o długim i ciężkim przebiegu) pomimo prawidłowego leczenia przeciwzapalnego, z użyciem dużych dawek sterydów możliwe jest tylko częściowe odwrócenie zaistniałego procesu. Uważa się, że przynajmniej częściowo odpowiedzialne jest za to zjawisko tzw. remodelingu, czyli przebudowy ściany oskrzeli [23, 25, 50].

Cztery testy czynności płuc są pomocne w rozpoznaniu astmy oskrzelowej oraz w monitorowaniu jej klinicznego przebiegu:

- pełne badanie spirometryczne,
- wskaźnik szczytowego przepływu powietrza wydechowego (peak expiratory flow rate - PEFr),
- ocena gazometryczna krwi tętniczej,
- testy prowokacji oskrzeli.

Zmniejszenie FEV_1 poniżej 80% wartości należnej lub wskaźnika FEV_1/FVC poniżej 70% wartości należnej świadczy, że astma jest niekontrolowana [70]. Odwracalna obturacja przepływu powietrza to cecha charakterystyczna astmy, może być wykazana za pomocą badania spirometrycznego [50]. Kontrola przebiegu leczenia astmy oskrzelowej powinna obejmować monitorowanie wskaźników obiektywnych za pomocą badań spirometrycznych, pomiary w warunkach domowych PEF, stosowanie leków wziewnych rozkurczających oskrzela i przeciwzapalnych w zależności od potrzeb oraz unikanie alergenów wziewnych. Uważa się, że znacznego postępu w leczeniu astmy należy oczekiwać w związku z rozwojem badań farmakogenetycznych

(ustalenie w jakim stopniu różnice występujące u chorych w odpowiedzi na leki są uwarunkowane genetycznie) [25, 50, 55].

1.6 Charakterystyka leków aerozolowych

Aerozol jest układem dyspersyjnym, składającym się z ciągłej fazy gazowej (powietrze) i rozproszonej fazy stałej (dymy) lub ciekłej mgły. Morfologia aerozolu może być różna; cząstki mogą mieć różny kształt, rozmiar, stężenie. W odniesieniu do aerozoli medycznych cząsteczki najczęściej przyjmują kształt kulisty. Cząsteczki te mają zwartą budowę, ich rozmiar waha się od nanometrów do wielkości 100 mikrometrów. Wśród czynników mających istotny wpływ na depozycję cząstek w drogach oddechowych jest bezwładność cząstek oraz ich dyfuzja. Dla cząstek o dużych średnicach i masach przemieszczanie w wyniku grawitacji i bezwładności będzie znaczące (dla cząstek o średnicy 1 - 2 mikrometry). Natomiast efekt dyfuzyjny będzie silny przede wszystkim dla małych cząstek (o średnicy poniżej 1 mikrometra). Na depozycję mają wpływ nie tylko wyżej wymienione efekty, ale również częstość oddychania, objętość przepływowa, temperatura panująca w drogach oddechowych, wilgotność oraz wielkość i właściwości fizykochemiczne cząstek. Górne drogi oddechowe mają pełnić funkcję filtra usuwając z aerozolu cząstki o odpowiednio dużych średnicach, uniemożliwiając ich dotarcie do dolnych dróg oddechowych. Nos eliminuje cząstki o średnicy powyżej 10 mikrometrów. W krtani, na skutek efektu bezwładnościowego, eliminowane są również największe i najcięższe cząstki. Cząstki o rozmiarach od 10^{-2} mikrometra do 1 mikrometra charakteryzują się małą depozycją w nosogardle, a zatem łatwo przechodzą do dolnych dróg oddechowych.

Rozwój terapii inhalacyjnej nastąpił w 1956 r., kiedy to wprowadzono inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (pMDI - pressurized metered dose inhaler). Kolejnym przełomem było skonstruowanie w 1976 r. pierwszego pMDI - aktywowanego wdech (pMDI - BA - breath actuated pressurized metered dose inhaler) oraz po około 20 latach pMDI koordynowanego wdech (pMDI- BC - breath coordinated pressurized metered dose inhaler).

Inhalatory typu pMDI są nadal najczęściej stosowanymi urządzeniami do podawania leków drogą wziewną w terapii chorób układu oddechowego [12, 14].

Można podzielić je na kilka grup, w zależności od:

- sposobu aktywacji inhalatora i techniki inhalacji (np. Easy Breath^R, Autohaler^R). Mogą one być stosowane bez komory inhalacyjnej, lub w połączeniu z nią.
- prędkości wychodzącego aerozolu (pMDI klasyczne, pMDI - BC o dużej prędkości oraz inhalatory o małej prędkości skonstruowane, aby zmniejszyć efekt „zimnego freonu”, zwiększyć depozycję płucną, a zmniejszyć gardłową np. Spacehaler^R .
- rodzaju nośnika (pMDI i pMDI- BA z nośnikiem CFC {freonowym} oraz z nośnikiem bezfreonowym - hydrofluoroalkanowym - HFA)

Innym sposobem prowadzenia terapii inhalacyjnej jest stosowanie inhalatorów suchego proszku (DPI - dry powder inhaler) [6, 20, 67].

Nebulizacja to kolejna z metod inhalacyjnych, nie wymaga ona koordynacji manewrów oddechowych, ani czynnej fazy wdechowej. Pozwala ona na wytwarzanie aerozolu z roztworu substancji leczniczej [12, 14, 19].

Nowoczesne, efektywne leczenie chorób układu oddechowego wymaga podawania leku w inhalatorze lub nebulizatorze. Najczęściej stosowane są leki przeciwzapalne z grupy glikokortykosteroidów (GKS), leki rozszerzające oskrzela z grupy beta₂ - mimetyków, oraz cholinolityki. Glikokortykosteroidy (GKS) są w organizmie głównymi regulatorami procesów zapalnych i immunologicznych. Regulacja ta odbywa się na kilku poziomach i obejmuje różnego rodzaju komórki. Dzięki swoim właściwościom lipofilnym na drodze biernej dyfuzji przechodzą do cytoplazmy komórek, gdzie łączą się z właściwymi sobie receptorami [12, 50]. Połączenie GKS i receptora zwane jest dimerem, który ma zdolność przechodzenia do jądra komórkowego w przeciwieństwie do monomerów pozostających w cytoplazmie. Kompleksy, które przeszły do jądra powodują aktywację transkrypcji genów tzw. transaktywację. Dzięki niej możliwa jest regulacja ekspresji odpowiednich białek np. zwiększenie syntezy białek hamujących proces zapalny (aneksyna 1, IL - 10). GKS mogą także hamować transkrypcję genu, proces ten nazywa się transrepresją. Kompleksy GKS - receptor oddziałują także na

chromatynę, powodują hamowanie acetylacji białek histonowych, fosforylację polimerazy II RNA, co powoduje hamowanie transkrypcji genów zapalenia [12]. Obecnie na świecie dostępnych jest siedem wziewnych glikokortykosteroidów. W Polsce używa się czterech:

- Dwupropionianu beklometazonu (DPB)
- Budezonidu (BUD)
- Propionianu flutikazonu (PF)
- Cyklezonidu (CIC)

Podawanie drogą wziewną GKS ma zapewnić dotarcie leku do oskrzeli i oskrzelików. Jednak tylko 8 - 60% preparatu leczniczego, w zależności od urządzenia podajnego, dociera do płuc [12]. Około 35 - 90% jest zdeponowana w jamie ustnej i gardle, następnie zostaje połknięta, zaś około 1 - 10% może ulec usunięciu na zewnątrz razem z wydychanym powietrzem. Depozycja płucna GKS zależy od rodzaju leku, jego właściwości fizycznych, zastosowanego systemu inhalacyjnego oraz pacjenta. Najniższą depozycję płucną posiadają wGKS inhalowane z klasycznych freonowych systemów inhalacyjnych. Wynosi ona około 10 - 15% (pMDI - CFC). Systemy pMDI - HFA osiągają depozycję płucną rzędu 45 - 55%, zaś systemy inhalacyjne DPI około 10 - 35%. O skuteczności terapii inhalacyjnej decyduje także odsetek cząstek o średnicy aerodynamicznej ≤ 5 mikrometrów. Odsetek tych cząstek rośnie wraz ze wzrostem wielkości przepływu wdechowego [12, 21].

Beta₂-mimetyki podawane drogą wziewną powodują silny efekt bronchodylatacyjny w chorobach dolnych dróg oddechowych. Leki te, to biologiczni agoniści receptorów beta₂-adrenergicznych w układzie oddechowym. Receptory te należą do receptorów sprzężonych z białkiem G. Jest to łańcuch polipeptydowy, zawierający 413 aminokwasów, siedmiokrotnie przechodzący przez błonę komórkową, tworząc po trzy pętle po każdej stronie. Koniec karboksylowy polipeptydu - C jest zanurzony we wnętrzu komórki, zaś koniec N jest po zewnętrznej stronie komórki. Najważniejsza część receptora dla przyłączania ligandów i zmiany jego konfiguracji znajduje się w obrębie błony komórkowej - jest to część hydrofobowa. Przyłączenie agonisty do beta₂-receptora powoduje aktywację podjednostki α_s białka Gs. To z kolei aktywuje cyklazę adenylową i doprowadza do wzrostu stężenia cAMP. Cykliczny AMP aktywuje białkową kinazę A, która doprowadza

do fosforylacji białek komórki istotnych dla specyficznej odpowiedzi komórki. W komórkach mięśni gładkich oskrzeli białkowa kinaza A powoduje hydrolizę i zahamowanie kinazy lekkich łańcuchów miozynowych, hamuje hydrolizę fosfoinozytolu, wzmacnia wymianę Ca^{2+}/Na^{+} doprowadzając do obniżenia wewnątrzkomórkowego wapnia. Powoduje to rozkurcz komórek mięśni gładkich drzewa oskrzelowego. Rozmieszczenie receptorów β_2 zwiększa się ku obwodowi dolnych dróg oddechowych. Podczas stosowania β_2 -mimetyków może dochodzić do zjawiska desensytyzacji, które jest ochronne dla komórki mięśniowej; chroni ją przed nadmierną aktywacją. Jest to zmniejszona odpowiedź komórki na stałą lub powtarzającą się ekspozycję receptora na jego agonistę. Klinicznie jest to zjawisko niekorzystne. Krótkotrwała desensytyzacja β_2 - receptora to tachyfilaksja (obniżenie wrażliwości receptora), prowadzi do braku reakcji komórki mięśniowej na ponowne podanie β_2 -mimetyku, jest ona krótkotrwała i ustępuje po usunięciu agonisty ze środowiska komórki. Długotrwała desensytyzacja określana jest jako stan tolerancji, wynika ze zmniejszenia liczby β_2 - receptorów, ich degradacji w obrębie komórki (obniżenie ekspresji genu dla receptora β_2). Powrót odpowiedzi komórki na β_2 - agonistę może nastąpić tylko w wyniku syntezy nowych β_2 - receptorów. Znaczącą rolę w resyntezie β_2 - receptorów i ich rozmieszczeniu na błonie komórkowej odgrywają kortykosteroidy [12, 38]. Rozwinięcie tolerancji na leki z grupy β_2 - mimetyków powoduje całkowitą nieskuteczność tych leków w stanie spastycznym oskrzeli i może być przyczyną wzrostu śmiertelności w grupie leczonych osób. Szczególnie dotyczy to β_2 -mimetyków krótkodziałających (czas działania 3 - 4 godziny). Preparaty długo działające - LABA (czas działania 12 godzin) posiadają długi łańcuch lipofilny. Część centralna cząsteczki łączy się z centrum aktywnym receptora, a długi łańcuch lipofilny zakotwicza się ponadto w błonie komórkowej (w tzw. „exo site”). Dzięki takiej budowie cząsteczka leku długo pozostaje związana z receptorem, wpływając na poprawę efektu terapeutycznego tej grupy leków [38]. Leki pobudzające receptory β_2 - adrenergiczne mają działanie wielokierunkowe. Oprócz rozkurczu mięśni gładkich zwiększają one sekrecję śluzu, poprawiają klirens śluzowo - rzęskowy, pobudzają wydzielanie surfaktantu, zmniejszają przepuszczalność śródbłona naczyń, ograniczając

napływ komórek zapalnych. Beta₂-mimetyki hamują uwalnianie mediatorów z komórek tucznych, eozynofików, makrofagów, limfocytów T i neutrofilów [38]. W leczeniu chorób zapalnych dolnych dróg oddechowych najlepsze efekty terapeutyczne daje polipragmazja, szczególnie jeśli dotyczy łączenia długodziałających beta₂-mimetyków (LABA) z wziewnymi glikokortykosteroidami (wGKS) [30, 66].

Leki antycholinergiczne znane były już w starożytnym Egipcie, Grecji oraz Indiach. Naturalne alkaloidy o działaniu antycholinergicznym pochodziły z liści *Datura stramonium*. W postaci inhalacji stosowane były w leczeniu astmy oskrzelowej. Układ przywspółczulny (cholinergiczny) kontroluje drogi oddechowe. Unerwienie przywspółczulne pochodzi z nerwu X (zawiera włókna aferentne i eferentne). Włókna eferentne mają swój początek w jądrach nerwu błędnego w pniu mózgu. Biegają w nerwie X, następnie wzdłuż oskrzeli, wnikając do ich struktur. Włókna przedzwojowe kończą się w zwojach przywspółczulnych. Impulsy w samych zwojach przenoszone są za pomocą synaps z włóknami pozazwojowymi, które dochodzą do struktur ścian dróg oddechowych (mięśnie gładkie, gruczoły śluzowe, urzęsione komórki nabłonka, naczynia oskrzelowe i płucne). Mediatorem w synapsach jest acetylocholina. Po jej wyzwoleniu dochodzi do skurczu mięśni gładkich, zwiększenia wydzielania przez gruczoły śluzowe, zahamowanie czynności komórek urzęsionych. Jednak głównym zadaniem układu przywspółczulnego w drogach oddechowych jest utrzymanie jego tonusu. Leki antycholinergiczne działają na drogi oddechowe przez receptory muskarynowe M₁, M₂, M₃. Pobudzenie receptorów M₁ i M₃ powoduje skurcz mięśni gładkich, wzmacnia wydzielanie śluzu. Pobudzenie receptorów M₂ hamuje działanie współczulne - jego działanie jest odwrotne w stosunku do receptorów M₁ i M₃. Receptory: M₁ zlokalizowane są w zwojach przywspółczulnych, M₂ w zakończeniach włókien pozazwojowych, M₃ we wszystkich narządach efektorowych. Leki o działaniu antycholinergicznym nie blokują selektywnie poszczególnych receptorów. Naturalnym alkaloidem obecnym w liściach z rodziny *Datura* jest atropina, posiada ona znaczne działanie antycholinergiczne. Związki syntetycznie wytwarzane na bazie substancji naturalnych posiadają znacznie mniej działań ubocznych (bromek ipratropium i bromek oksitropium), ale podlegają znacznie trudniejszej absorpcji z błon śluzowych.

Leki antycholinergiczne posiadają duże znaczenie w wywoływaniu efektu bronchodylatacyjnego w stanach skurczowych oskrzeli; po zadziałaniu alergenów, wysiłku fizycznego, zimna, u chorych z nietolerancją na beta₂ - agonistów, w skurczach oskrzeli wywołanych czynnikami psychogennymi, u dzieci i osób starszych [36]. Oprócz efektu bronchodylatacyjnego powodują również zmniejszenie wydzielania śluzu w drzewie oskrzelowym, zagęszczają wydzielinę śluzową, zmniejszają ruch rzęsek. Są dobrze tolerowane przez chorych. Wszystkie wyżej wymienione grupy preparatów wziewnych, w szczególności zaś wziewne glikokortykosteroidy (o dużych właściwościach antymitotycznych) nie usuwają całkowicie remodelingu, rozwijającego się w drzewie oskrzelowym w wyniku chorób dolnych dróg oddechowych, co prowadzi do zwężenia światła oskrzeli. Leki te zapobiegają rozwojowi zmian strukturalnych, ale nie powodują odwrócenia zmian już istniejących [29].

Badania dystrybucji leków wziewnych prowadzone przy pomocy radioaktywnych izotopów wykazały, że znaczna część leków osadza się w obrębie górnych dróg oddechowych. Depozycja leków zależy od wielkości cząstek, sposobu ich podawania (nebulizacja, inhalatory z dozownikiem) oraz techniki aplikacji w wykonaniu samych chorych) [13].

Stosowanie wziewnych GKS nie jest pozbawione efektów ubocznych wynikających z terapii. Działania niepożądane mogą mieć charakter miejscowy i systemowy. Objawy miejscowe wynikają z depozycji leku w obrębie górnych dróg oddechowych (gardło, krtań), co jednocześnie jest zjawiskiem niepożądanym i trudnym do uniknięcia. Stanowią je: efekt podrażnienia (i związane z nim infekcje dróg oddechowych), kaszel, chrypka, oraz rozwój zakażenia *Candida albicans*, które jednak ma charakter kolonizacji bez następstw ogólnoustrojowych (20% zgłaszanych objawów) [3, 5, 11, 14, 19, 20, 21, 33, 56, 67]. Reakcje miejscowe mogą być spowodowane nie tylko przez koncentrację leku w obrębie górnych dróg oddechowych, ale też przez sam nośnik (np. laktoza). Wydaje się, że największym problemem, który zgłaszają pacjenci stosujący wGKS jest chrypka. W tym przypadku uważa się, że chrypka rozwija się w innym mechanizmie, niż drażnienie; jest ona wynikiem miopatii mięśni krtani. W większym stopniu dotyczy ona mięśnia pierścienno - tarczowego niż

tarczowo - nalewkowego, w którym to dochodzi do selektywnej atrofii włókien mięśniowych, typu IIB, co potwierdzają badania eksperymentalne (EMG, biopsja tych mięśni) [1, 34]. Wśród stosowanych wziewnych glikokortykosteroidów, cyklezonid (CIC) ma najmniejsze ryzyko wystąpienia miejscowych objawów ubocznych [33]. Wszystkie aktualnie dostępne wziewne GKS osiągają krążenie układowe i mogą wywoływać objawy uboczne systemowe. Przy długotrwałym stosowaniu oddziałują na czynność osi podwzgórze - przysadka mózgowa - nadnercza (PPN) [11]. Wraz z poprawą depozycji w drogach oddechowych zwiększa się ilość leku wchłanianego bezpośrednio do krążenia systemowego. Najczęściej ocenie poddaje się oś PPN, proces wzrastania (u dzieci), stan układu kostnego (osteoporoza), stan skóry, narząd wzroku (zaćma) [20].

Stosowanie leków wziewnych z grupy β_2 – mimetyków oraz leków antycholinergicznym również powoduje pojawienie się działań niepożądanych. Chorzy zgłaszają odczuwanie nadmiernej suchości w jamie ustnej, która występuje u około 15% stosujących je pacjentów [13, 36]. Odczucie „metalicznego” smaku w jamie ustnej zgłasza ok. 30% pacjentów. Również tu chrypka jest stałym objawem zgłaszanym przez stosujących leki wziewne z obu wymienionych grup. Porównywanie wyników badań jest obarczone pewnym stopniem trudności ze względu na zróżnicowanie grup chorych objętych badaniami, różną liczebność, różny wiek, stopień ciężkości choroby, podawanie leków wziewnych z różnych grup terapeutycznych w zróżnicowanych dawkach przez różnie długi okres leczenia, przy użyciu różnorodnych systemów inhalacyjnych [6, 12, 56, 67]. Zawsze jednak musimy pamiętać o zasadzie intensyfikacji (step up) i redukcji (step down) leczenia w zależności od stanu klinicznego pacjenta [33].

II. Cel i założenia pracy

Stosowanie długotrwałej aerozoloterapii w chorobach układu oddechowego jest bezwzględną koniecznością, jednocześnie należy mieć świadomość, że może nieść ze sobą dotkliwe skutki chorobowe w obrębie gardła i krtani, co już wcześniej zostało udowodnione.

Celem pracy było określenie obecności zaburzeń w czynności fonacyjnej krtani u osób leczonych długotrwałe preparatami wziewnymi. Kolejnym celem pracy była również próba znalezienia różnicy w zaburzonej czynności fonacyjnej osób stosujących leki wyłącznie niesterydowe i osób stosujących wziewne leki niesterydowe i sterydowe, w tych samych (podobnych foniatrycznie) schorzeniach.

Założenie pracy to wykonanie optymalnej oceny sprawności głosu w określonych warunkach terapeutycznych.

III. Materiał badawczy i metodyka badania

Materiał badań obejmował 70 osób, z czego 50 to chorzy z chorobami dolnych dróg oddechowych, a 20 to grupa kontrolna. Grupę badaną 50 osób stanowiły osoby w wieku od 18 do 83 lat (średnia wieku 56,3 r.), z tego 20 osób to losowo wybrani chorzy spośród leczonych w Katedrze i Klinice Ftyzjopulmonologii UM w Poznaniu. Pozostałe 30 osób to również losowo wybrani chorzy spośród leczonych w Oddziale Pulmonologii Szpitala Miejskiego w Chrzanowie oraz w Katedrze i Klinice Otolaryngologii CM UJ w Krakowie. Badania przeprowadzono w latach 2006 - 2010. Wśród 50 osób znalazło się 18 mężczyzn i 32 kobiety, w tym 30 osób leczonych było z powodu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, 17 osób z powodu astmy oskrzelowej, 3 osoby z powodu innych chorób płuc (sarkoidozy, eozynofilowego zapalenia błony śluzowej dróg oddechowych, a jeden chory pozostawał w trakcie badań diagnostycznych z powodu trudności w ustaleniu jednoznacznego rozpoznania). Wszyscy badani leczeni byli lekami wziewnymi. Czasokres leczenia zawierał się w przedziale od 1 roku do 10 lat, średnio 5 lat, mediana 3 lata. Aeroszoterapia obejmowała preparaty z grupy: wziewnych leków niesterydowych (leki antycholinergiczne, beta₂-mimetyki) oraz sterydów wziewnych.

Pacjentów stosujących leki wziewne (50 chorych) podzielono na grupy, biorąc pod uwagę rodzaj stosowanych preparatów wziewnych:

- I grupa – to pacjenci stosujący leki z grupy leków antycholinergicznych oraz β₂ – mimetyków (14 osób, czego 7 kobiet i 7 mężczyzn),
- II grupa – to pacjenci stosujący leki z grupy leków antycholinergicznych, β₂ – mimetyków oraz glikokortykosteroidów wziewnych (36 osób, z czego 25 to kobiety, a 11 to mężczyźni),

Metodyka badań obejmowała:

1. Badanie laryngologiczne z dokładną oceną fałdów głosowych oraz błony śluzowej przy pomocy laryngoskopii pośredniej:

2. Ocenę subiektywną głosu w skali GRBAS (skala Japońskiego Towarzystwa Logopedów i Foniatorów).
3. Badanie spirometryczne z oceną pojemności życiowej VC .
4. Badanie aerodynamiczne z oceną maksymalnego czasu fonacji MPT oraz z wyznaczeniem współczynnika fonacji PQ.
5. Badanie wideolaryngostroboskopowe (za pomocą wideostroboskopu lupowego firmy Atmos, ze sztywną optyką i kamerą typu CCD) z oceną drgań fałdów głosowych, amplitudy, przesunięcia brzeżnego i stopnia zamknięcia głośni. Określono również średnie położenie głosu i jego zakres.
6. Analizę akustyczną głosu przy pomocy analizatora KAY Elemetrics i komputera IBM PC. Analizę wieloparametrową tonu krtaniowego techniką MDVP (Multi Dimensional Voice Program) wykonano po nagraniu głosu na dwukanałowy magnetofon w trakcie czytania przygotowanego tekstu oraz samogłoski „a” wypowiedzianej w izolacji i z przedłużoną fonacją jednocześnie przez laryngofon i mikrofon. Laryngofon umieszczono na szyi pacjenta, mikrofon zaś około 10 cm od ust osoby badanej [44, 60, 61].

Wybrano do oceny akustycznej głosu następujące parametry:

- Jitter procentowy (Jitt % - Jitter Percent); ocenia względną zmianę częstotliwości podstawowej z okresu na okres w analizowanej próbce głosu.
- Wskaźnik zmiany F_0 (Fundamental Frequency Variation - $vF_0\%$); jest to względne odchylenie standardowe częstotliwości podstawowej
- Modulacja amplitudy w procentach (Shimmer Percent - Shim%); określa w procentach względną zmianę amplitudy sygnału z okresu na okres w obrębie analizowanej próbki głosu.
- Stosunek szumu do sygnału (Noise - to Harmonic Ratio – NHR - bezwymiarowy).

Stosowany materiał lingwistyczny został opracowany przez pracowników Zakładu Fonetyki Akustycznej i PPT w Poznaniu [44, 60, 61, 62, 68].

7. Samoocenę stopnia niepełnosprawności głosowej za pomocą skali Jacobsona VHI (Voice Handicap Index) - przystosowanej do warunków polskich jako Skala Niepełnosprawności Głosu (ankiety).

Grupę kontrolną stanowiło 20 osób. Były to osoby zdrowe, z okresowymi, zaburzeniami głosu, które nigdy nie stosowały wziewnej aerozoloterapii. Wszystkie badania zostały przeprowadzone przez tą samą osobę, a na prowadzenie powyższych badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy AM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Analiza statystyczna

Wyniki badań dla parametrów ilościowych (np. czas fonacji) przedstawiono za pomocą parametrów rozkładu:

średnia – średnia arytmetyczna

odch. std. – odchylenie standardowe

min – wartość najmniejsza

Me – mediana czyli wartość środkowa

max – wartość największa

oraz dla zmiennych rangowych (np. wyniki w skali GRBAS) i opisowych (np. stosowanie leków) w formie licznosci i częstości występowania.

W trakcie obliczeń statystycznych stosowano następujące testy:

- Test t - Studenta dla prób niezależnych dla porównania parametrów ilościowych w badanych grupach. Stosowano również test t-Studenta dla małych prób niezależnych.
- Test niezależności χ^2 dla porównania badanych grup w zakresie zmiennych opisowych i rangowych. W szczególnych przypadkach (zbyt mała wartość oczekiwana) stosowano test χ^2 z poprawką Yatesa.

Wpływ wieku na wybrane parametry ilościowe analizowano za pomocą współczynnika korelacji liniowej r-Pearsona. Uzyskane w trakcie analizy wyniki przedstawiono w formie tabel oraz wykresów .

Za statystycznie znamienne przyjęto wyniki testów dla których poziom istotności był mniejszy lub równy 0,05 ($p \leq 0,05$). Brak istotności statystyczne oznaczano skrótem NS (nieistotne statystycznie).

Obliczenia przeprowadzono pakietem statystycznym STATISTICA 9 PL.

IV. Wyniki badań

4.1 Ocena parametrów określających zaburzenia głosu u chorych stosujących leki wziewne wraz z kliniczną charakterystyką grupy

W każdej z grup, badanej i kontrolnej, analizowano następujące parametry:

- Subiektywną ocenę głosu w skali GRBAS
- Badanie spirometryczne
- Badanie aerodynamiczne
 - o Maksymalny czas fonacji MPT (sek.)
 - o Współczynnik fonacji PQ (ml/sek.)
- Badanie stroboskopowe (30 osób)
 - o Średnie położenie głosu
 - o Zakres głosu
 - o Symetryczność, regularność drgań fałdów głosowych
 - o Amplitudę drgań
 - o Przesunięcie brzeżne
 - o Zwarcie fonacyjne
- Analizę akustyczną tonu krtaniowego MDVP (w wybranej grupie 20 osób)
 - o vFo (%) dla górnej granicy normy 1,57 /%/
 - o NHR dla górnej granicy normy 0,15
 - o Jitt (%) dla górnej granicy normy 1,44 /%/
 - o Shim (%) dla górnej granicy normy 4,15 /%/
- Kwestionariusze VHI (punktacje 1, 2 i 3 części badania oraz sumę punktów)

W grupie badanej (50 osób) było 18 mężczyzn i 32 kobiety, a w grupie kontrolnej było 4 mężczyzn i 16 kobiet. Analizowane grupy nie różnią się statystycznie znamienne pod względem płci (Tab. I).

Średni wiek w grupie badanej wynosił 56,3 lat i był znamienne ($p < 0,001$) większy niż w grupie kontrolnej, w której średni wiek wynosił 37,9 lat (Tab. I).

Tab. I Wiek i płeć pacjentów w badanych grupach.

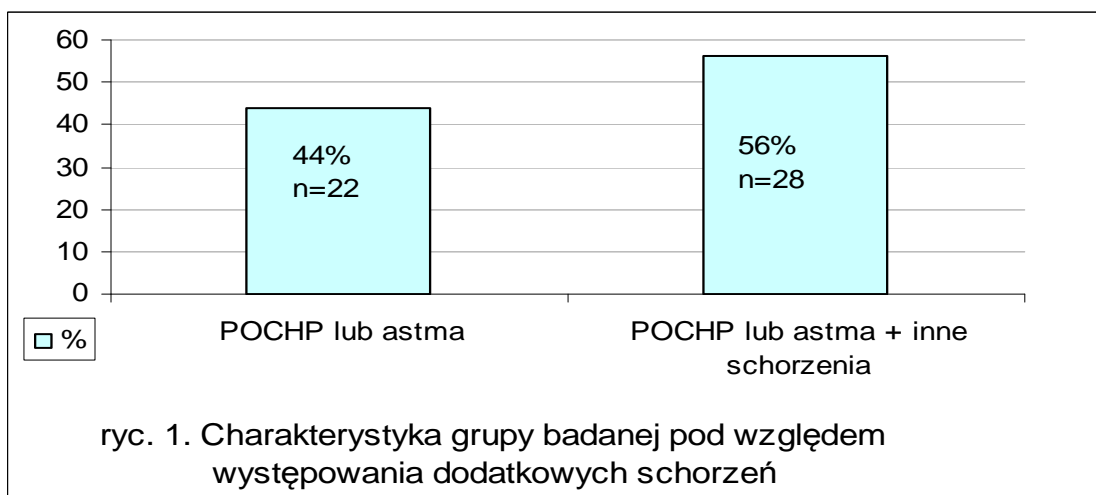
grupa	liczba pacjentów n	mężczyźni		kobiety		wiek (lata)			
		n	%	n	%	średn.	odch. std.	min	max
badana	50	18	36,0	32	64,0	56,3	14,8	18	83
kontrolna	20	4	20,0	16	80,0	37,9	15,3	17	66

W grupie badanej było statystycznie znamienne ($p=0,043$) więcej palących niż w grupie kontrolnej (Tab. II).

Tab. II Palenie tytoniu w badanych grupach.

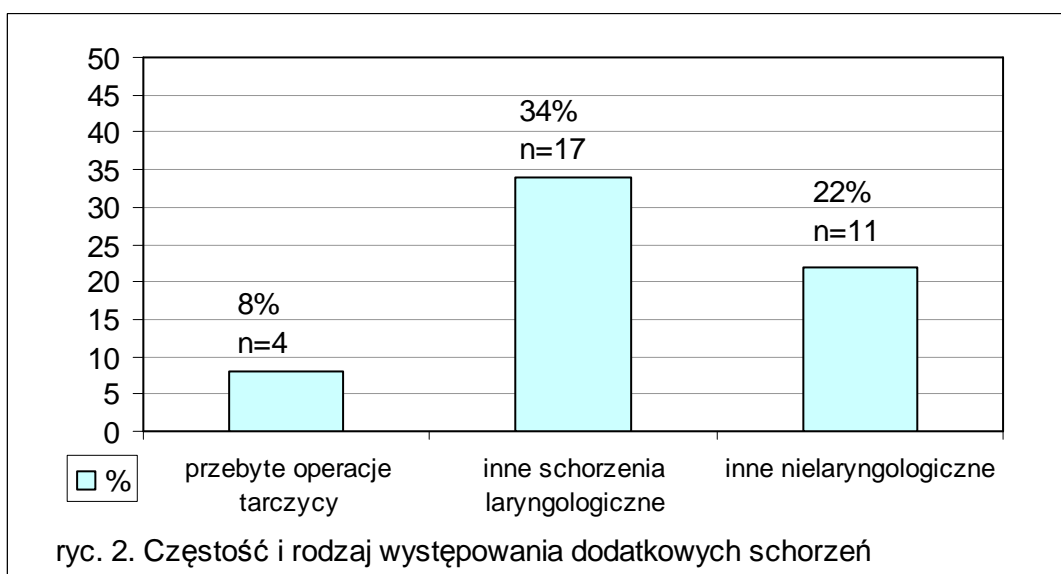
grupa	liczba pacjentów n	palenie tytoniu			
		niepalący		palący	
		n	%	n	%
badana	50	27	54,0	23	46,0
kontrolna	20	16	80,0	4	20,0

W grupie badanej pojedyncze schorzenie POChP lub astmę miało 22 (44%) pacjentów, dodatkowe schorzenia występowały u 28 (56%) pacjentów (ryc. 1).



Rycina nr 2 przedstawia rodzaj i częstość występowania schorzeń mogących mieć istotny wpływ na czynność fonacyjną w grupie badanej. Wynika z niej, że 8% badanych pacjentów (4) przebyło operacje tarczycy, inne schorzenia laryngologiczne występowały u (34%) badanych pacjentów (17), np.: przewlekłe zapalenia zatok przynosowych, polipy nosowe,

przewlekłe zapalenie krtani, a nielaryngologiczne u 22% badanych (11), np.: wady serca, ziarnica złośliwa, toczeń rumieniowaty, alergie.



Zastosowane leki wziewne

Tab. III Stosowanie leków wziewnych w grupie badanej.

Leki	NIE		TAK	
	n	%	n	%
antycholinergiczne	19	38,0	31	62,0
β_2 - mimetyki	5	10,0	45	90,0
sterydowe	14	28,0	36	72,0

W grupie badanej stosowano leki antycholinergiczne – u 31 (62%) badanych, β_2 – mimetyki – u 45 (90%) badanych, a leki sterydowe u 36 (72%) badanych. U wszystkich badanych pacjentów stosujących aeroszoloterapię wziewną po przeprowadzeniu badania laryngologicznego stwierdzono zmiany troficzne błony śluzowej w obrębie krtani i gardła. Była ona zcieńczała, zaczerwieniona, pokryta podsychającą wydzieliną śluzową.

4.2 Ocena głosu chorych w zależności od rodzaju stosowanych leków wziewnych w badanych grupach.

Grupa I (14 osób) – pacjenci stosujący leki niesterydowe

(antycholinergiczne i/lub β_2 - mimetyki)

Grupa II (36 osób) – pacjenci stosujący leki niesterydowe i leki sterydowe.

4.2.1 Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS

Tab. IV Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS w badanych grupach (I, II) w zależności od stosowanych leków.

Cecha	Stopień	leki				p
		niesterydowe		niesterydowe i sterydowe		
		n = 14	%	n = 36	%	
G - chrypka	G3	1	7,1	2	5,6	p=0,636
	G2	6	42,9	14	38,9	
	G1	7	50,0	16	44,4	
	G0	0	0,0	4	11,1	
R - głos szorstki	R3	1	7,1	2	5,6	p=0,993
	R2	5	35,7	13	36,1	
	R1	5	35,7	14	38,9	
	R0	3	21,5	7	19,4	
B - głos chuchający	B3	0	0,0	0	0,0	p=0,205
	B2	0	0,0	2	5,6	
	B1	0	0,0	5	13,9	
	B0	14	100,0	29	80,5	
A – głos asteniczny, słaby, hypofunkcjonalny	A3	0	0,0	0	0,0	p=0,760
	A2	2	14,3	4	11,1	
	A1	2	14,3	3	8,3	
	A0	10	71,4	29	80,6	
S – głos napięty, hyperfunkcjonalny	S3	0	0,0	0	0,0	p=0,749
	S2	2	14,2	8	22,2	
	S1	6	42,9	12	33,3	
	S0	6	42,9	16	44,5	

Żaden z parametrów skali GRBAS nie zależy znamienne od stosowanego leczenia wg analizy testem niezależności χ^2 przeprowadzonej w całej grupie badanej.

Tab. V Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS u kobiet w badanych grupach (I, II) w zależności od stosowanych leków.

Cecha	Stopień	leki				p
		niesterydowe		niesterydowe i sterydowe		
		n = 7	%	n = 25	%	
G - chrypka	G3	1	14,3	1	4,0	p=0,549 NS
	G2	4	57,1	9	36,0	
	G1	2	28,6	11	44,0	
	G0	0	0,0	4	16,0	
R - głos szorstki	R3	1	14,3	2	8,0	p=0,687 NS
	R2	3	42,8	6	24,0	
	R1	2	28,6	11	44,0	
	R0	1	14,3	6	24,0	
B - głos chuchający	B3	0	0,0	0	0,0	p=0,356 NS
	B2	0	0,0	1	4,0	
	B1	0	0,0	5	20,0	
	B0	7	100,0	19	76,0	
A – głos asteniczny, słaby, hypofunkcyjny	A3	0	0,0	0	0,0	p=0,753 NS
	A2	1	14,3	2	8,0	
	A1	1	14,3	2	8,0	
	A0	5	71,4	21	84,0	
S – głos napięty, hyperfunkcyjny	S3	0	0,0	0	0,0	p=0,989 NS
	S2	1	14,4	4	16,0	
	S1	3	42,9	10	40,0	
	S0	3	42,7	11	44,0	

Również wnioskowanie statystyczne testem z wykorzystaniem testu niezależności χ^2 przeprowadzone w grupie kobiet stosujących leki

niesterydowe jak i leki niesterydowe i sterydowe nie wykazało statystycznej zależności pomiędzy parametrami skali GRBAS, a stosowanym leczeniem.

Tab. VI Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS u mężczyzn w badanych grupach (I, II) w zależności od stosowanych leków.

Cecha	Stopień	leki				p
		niesterydowe		niesterydowe i sterydowe		
		n = 7	%	n = 11	%	
G - chrypka	G3	0	0,0	1	9,0	p=0,684 NS
	G2	3	42,9	5	45,5	
	G1	4	57,1	5	45,5	
	G0	0	0,0	0	0,0	
R - głos szorstki	R3	0	0,0	0	0,0	p=0,311 NS
	R2	2	28,6	7	63,6	
	R1	3	42,8	3	27,3	
	R0	2	28,6	1	9,1	
B - głos chuchający	B3	0	0,0	0	0,0	p=0,412 NS
	B2	0	0,0	1	9,1	
	B1	0	0,0	0	0,0	
	B0	7	100,0	10	90,9	
A – głos asteniczny, słaby, hypofunkcjonalny	A3	0	0,0	0	0,0	p=0,931 NS
	A2	1	14,3	2	18,2	
	A1	1	14,3	1	9,1	
	A0	5	71,4	8	72,7	
S – głos napięty, hyperfunkcjonalny	S3	0	0,0	0	0,0	p=0,429 NS
	S2	1	14,2	5	45,5	
	S1	3	42,9	2	18,2	
	S0	3	42,9	4	36,3	

Również w grupie mężczyzn, nie stwierdzono zależności pomiędzy stosowanym leczeniem, a poszczególnymi parametrami skali GRBAS.

4.2.2 Badanie aerodynamiczne

Oceniono pojemność życiową płuc, maksymalny czas fonacji i współczynnik fonacji.

Pojemność życiowa płuc – VC

Pojemność życiowa płuc wynosiła w grupie I od 1520 do 3960 ml, średnio 2278,6. W grupie II zawierała się w przedziale od 640 do 4660 ml, średnio 2570,6.

Tab. VII Wyniki badania spirometrycznego w zakresie VC w zależności od stosowanych leków w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci.

grupa	płeć	liczba pacjentów n	VC (ml)					istotność różnic
			średnia	odch. std.	min	Me	max	
I	M+K	14	2278,6	710,7	1520	2020	3960	p=0,347 NS
II		36	2570,6	1000,2	640	2600	4660	
I	K	7	2117,1	529,2	1640	1960	3000	p=0,927 NS
II		25	2315,6	1042,4	640	2150	4660	
I	M	7	2440,0	868,0	1520	2280	3960	p=0,475 NS
II		11	3150,0	601,8	2100	3030	4140	

Nie stwierdzono statystycznych różnic pomiędzy pojemnością życiową płuc (VC) w grupach chorych leczonych lekami niesterydowymi (grupa I) i lekami niesterydowymi i sterydowymi (grupa II) w całej grupie badanej, jak i w grupie kobiet i w grupie mężczyzn.

Maksymalny czas fonacji – MPT

Czas fonacji w grupie I badanych wynosił od 5 do 25 sekund, średnio 11,6s. natomiast w grupie II od 6 do 20 s., średnio 12,4s.

Tab. VIII Wyniki badania aerodynamicznego głosu w zakresie MPT w zależności od stosowanych leków w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci.

grupa	płeć	liczba pacjentów n	Czas fonacji MPT (sek.)					istotność różnic
			średnia	odch. std.	min	Me	max	
I	M+K	14	11,6	5,0	5	11	25	p=0,405 NS
II		36	12,4	4,0	6	12	20	
I	K	7	10,7	2,1	8	10	14	p=0,523 NS
II		25	12,0	4,0	6	12	20	
I	M	7	12,6	6,9	5	12	25	p=0,618 NS
II		11	13,3	3,8	7	14	20	

Nie stwierdzono statystycznych różnic pomiędzy czasem fonacji (MPT) w grupach chorych leczonych lekami niesterydowymi (grupa I) oraz lekami niesterydowymi i sterydowymi (grupa II) w całej grupie badanej, jak i w grupie kobiet i w grupie mężczyzn.

Współczynnik fonacji - PQ

Współczynnik fonacji PQ grupie I badanych zawierał się w przedziale od 137,5 do 342,2 ml/sek., średnio 213,3. W grupie II odpowiednio wynosił od 86,7 do 466,0 ml/sek., średnio 215,0.

Tab. IX Wyniki badania aerodynamicznego głosu w zakresie PQ w zależności od stosowanych leków w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci.

grupa	płeć	liczba pacjentów n	Współczynnik fonacji PQ (ml/sek.)					istotność różnic
			średn.	odch. std.	min	Me	max	
I	M+K	14	213,3	72,6	137,5	186,1	342,2	p=0,957 NS
II		36	215,0	85,7	86,7	192,3	466,0	
I	K	7	202,5	61,7	137,5	192,1	333,3	p=0,649 NS
II		25	196,6	80,6	86,7	180,6	466,0	
I	M	7	224,2	85,7	148,3	167,5	342,2	p=0,469 NS
II		11	256,7	85,7	150,0	268,0	371,4	

Nie stwierdzono statystycznych różnic pomiędzy współczynnikiem fonacji PQ w grupach chorych leczonych lekami niesterydowymi (grupa I) oraz lekami

niesterydowymi i sterydowymi (grupa II) w całej grupie badanej, jak i w grupie kobiet i w grupie mężczyzn.

4.2.3 Ocena średniego położenia i zakresu głosu

Badanie to podobnie jak badanie stroboskopowe wykonano w mniejszych grupach, a mianowicie:

Grupa I – stosujący leki niesterydowe (8 osób: 4 – kobiety, 4 - mężczyzn),

Grupa II – stosujący leki niesterydowe i sterydowe

(22 osoby: 18 – kobiet, 4 - mężczyzn)

Średnie położenie i zakres głosu

Tab. X Średnie położenie i zakres głosu w grupach badanych (I, II) w zależności od stosowanych leków.

								/Hz/
badanie	grupa	n	średn.	odch. std.	min	Me	max	istotność różnic
średnie położenie głosu	I	8	178,9	39,3	121	174,5	236	p=0,214 NS
	II	22	204,6	47,1	121	211	312	
najniższa częstotl.	I	8	151,1	42,0	90	144	210	p=0,398 NS
	II	22	167,1	37,9	99	175	222	
najwyższa częstotl.	I	8	291,5	66,4	208	274,5	400	p=0,622 NS
	II	22	297,0	66,5	184	290	447	
zakres	I	8	140,4	41,9	78	146,5	200	p=0,336 NS
	II	22	129,9	74,2	30	115,5	317	

Średnie położenie i zakres głosu nie różnicują statystycznie znamienne grup pacjentów leczonych wyłącznie lekami niesterydowymi (grupa I) oraz lekami niesterydowymi i sterydowymi (grupa II) w całej grupie badanej.

Tab. XI Średnie położenie i zakres głosu w grupach badanych (I, II) u kobiet w zależności od stosowanych leków.

								/Hz/
badanie	grupa	n	średnia	odch. std.	min	Me	max	istotność różnic
średnie położenie głosu	I	4	211,8	20,2	191	210	236	p=0,798 NS
	II	18	216,4	41,7	143	215	312	
najniższa częstotl.	I	4	176,8	39,8	121	188	210	p=0,932 NS
	II	18	177,6	32,5	117	182	222	
najwyższa częstotl.	I	4	343,3	49,9	279	347	400	p=0,160 NS
	II	18	288,3	64,7	184	280	447	
zakres	I	4	166,5	29,8	130	168	200	p=0,041
	II	18	110,7	61,0	30	103,5	253	

W grupie kobiet nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic w zakresie średniego położenia oraz najniższej i najwyższej częstotliwości pomiędzy pacjentkami leczonymi wyłącznie lekami niesterydowymi (grupa I) oraz lekami niesterydowymi i sterydowymi (grupa II). Natomiast stwierdzono występowanie statystycznie znamiennej różnicy (p=0,041) w ocenie zakresu głosu w grupie kobiet w zależności od stosowanego leczenia. Zakres głosu kobiet leczonych wyłącznie lekami niesterydowymi wynosił średnio 166,5 podczas, gdy w grupie kobiet leczonych lekami niesterydowymi i sterydowymi był węższy i wynosił średnio 110,7 Hz.

Tab. XII Średnie położenie i zakres głosu w grupach badanych (I, II) u mężczyzn w zależności od stosowanych leków.

								/Hz/
badanie	grupa	n	średnia	odch. std.	min	Me	max	istotność różnic
średnie położenie głosu	I	4	146,0	17,5	121	152,5	158	p=0,770 NS
	II	4	151,3	32,8	121	150,5	183	
najniższa częstotl.	I	4	125,5	27,9	90	127	158	p=0,865 NS
	II	4	120,0	21,2	99	118	146	
najwyższa częstotl.	I	4	239,8	25,5	208	240,5	270	p=0,061 NS
	II	4	336,0	69,0	261	333,5	416	
zakres	I	4	114,3	37,4	78	116	147	p=0,030
	II	4	216,0	73,0	154	197	317	

W grupie mężczyzn nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy w zakresie średniego położenia głosu oraz najniższej i najwyższej częstotliwości pomiędzy pacjentami leczonymi wyłącznie lekami niesterydowymi (grupa I) oraz lekami niesterydowymi i sterydowymi (grupa II). Natomiast stwierdzono występowanie statystycznie znamiennej różnicy ($p=0,030$) w ocenie zakresu głosu w grupie mężczyzn w zależności od stosowanego leczenia. Zakres głosu u mężczyzn leczonych wyłącznie lekami niesterydowymi wynosił średnio 114,3 podczas, gdy w grupie mężczyzn leczonych lekami niesterydowymi i sterydowymi był szerszy i wynosił średnio 216,0 Hz.

4.2.4 Badanie stroboskopowe

Symetryczność i regularność drgań fałdów głosowych

Tab. XIII Wyniki badania stroboskopowego w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci w zakresie symetryczności, regularności drgań fałdów głosowych w zależności od stosowanych leków.

grupa	płeć	liczba pacjentów n	SYMETRYCZNOŚĆ REGULARNOŚĆ DRGAŃ FAŁDÓW GŁOSOWYCH				p
			NIE		TAK		
			n	%	n	%	
I	K+M	8	1	12,5	7	87,5	p=0,398 NS
II		22	6	27,3	16	72,7	
I	K	4	1	25,0	3	75,0	p=0,746 NS
II		18	6	33,3	12	66,7	
I	M	4	0	100,0	4	100,0	NS
II		4	0	100,0	4	100,0	

Symetryczność, regularność drgań fałdów głosowych nie zależy statystycznie znamienne od rodzaju stosowanego leczenia w całej grupie badanej, jak i w wydzielonych grupach ze względu na płeć.

Amplituda drgań

Tab. XIV Wyniki badania stroboskopowego w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci w zakresie amplitudy drgań w zależności od stosowanych leków.

grupa	płeć	liczba pacjentów n	AMPLITUDA DRGAŃ				p
			nieprawidłowa /skrótowa/		prawidłowa		
			n	%	n	%	
I	K+M	8	4	50,0	4	50,0	p=0,243 NS
II		22	16	72,7	6	27,3	
I	K	4	3	75,0	1	25,0	p=0,905 NS
II		18	14	77,8	4	22,2	
I	M	4	1	25,0	3	75,0	p=0,549 NS
II		4	2	50,0	2	50,0	

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej zależności amplitudy drgań od rodzaju stosowanego leczenia w całej grupie badanej, jak i w wydzielonych grupach ze względu na płeć.

Przesunięcie brzeżne

Tab. XV Wyniki badania stroboskopowego w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci w zakresie przesunięcia brzeżnego w zależności od stosowanych leków.

grupa	płeć	liczba pacjentów n	PRZESUNIĘCIE BRZEŻNE				p
			nieprawidłowe /ograniczone/		prawidłowe		
			n	%	n	%	
I	K+M	8	0	0,0	8	100,0	0=0,046
II		22	8	36,4	14	63,6	
I	K	4	0	0,0	4	100,0	p=0,131 NS
II		18	7	38,9	11	61,1	
I	M	4	0	0,0	4	100,0	p=0,285 NS
II		4	1	25,0	3	75,0	

W badanej grupie chorych stwierdzono statystycznie znamiennej zależność ($p=0,046$) przesunięcia brzeżnego od stosowanego leczenia. Wszyscy pacjenci leczeni wyłącznie lekami niesterydowymi (grupa I) mieli prawidłowe przesunięcie brzeżne, a u 36,4% pacjentów leczonych lekami niesterydowymi i sterydowymi (grupa II) przesunięcie brzeżne było nieprawidłowe. Natomiast nie stwierdzono takiej zależności pomiędzy badanymi parametrami w grupach z podziałem na płeć.

Zwarcie fonacyjne

Tab. XVI Wyniki badania stroboskopowego w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci w zakresie zwarcia fonacyjnego w zależności od stosowanych leków.

grupa	płeć	liczba pacjentów n	ZWARCIE FONACYJNE						p
			niedomykalność		pełne zwarcie		zwarcie pełne sfinkterowane		
			n	%	n	%	n	%	
I	K+M	8	0	0,0	6	75,0	2	25,0	p=0,039
II		22	11	50,0	9	40,9	2	9,1	
I	K	4	0	0,0	2	50,0	2	50,0	p=0,003
II		18	11	61,1	7	38,9	0	0,0	
I	M	4	0	0,0	4	100,0	0	0,0	NS
II		4	0	0,0	4	100,0	0	0,0	

W badanej grupie chorych stwierdzono zależność statystycznie znamiennej ($p=0,039$) zwarcia fonacyjnego od stosowanego leczenia. 75% pacjentów leczonych wyłącznie lekami niesterydowymi (grupa I) miało pełne zwarcie fonacyjne, podczas gdy pełne zwarcie fonacyjne występowało jedynie u 40,9% pacjentów leczonych lekami niesterydowymi i sterydowymi (grupa II).

Również w grupie chorych kobiet stwierdzono zależność statystycznie znamiennej ($p=0,003$) zwarcia fonacyjnego od stosowanego leczenia. Tak jak

w całej grupie badanej odsetek pacjentek z pełnym zwarciem fonacyjnym był niższy w grupie pacjentek leczonych lekami niesterydowymi i sterydowymi (grupa II), niż w grupie leczonych wyłącznie lekami niesterydowymi (grupa I). W grupie leczonych mężczyzn nie stwierdzono występowania zależności zwarcia fonacyjnego od stosowanego leczenia.

4.2.5 Wyniki analizy akustycznej tonu krtaniowego

Analizę akustyczną wykonano w grupach:

Grupa I – stosujący leki niesterydowe (7 osób: 3 – kobiety, 4 - mężczyźni),

Grupa II – stosujący leki niesterydowe i sterydowe
(13 osób: 9 – kobiet, 4 - mężczyźni)

Analizowano parametry vFo, NHR, Jitt i Shim.

vFo

Tab. XVII Wyniki analizy akustycznej tonu krtaniowego – MDVP w zakresie vFo w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci w zależności od stosowanych leków.

grupa	płeć	liczba pacjentów n	vFo				p
			<1,57%		>1,57%		
			n	%	n	%	
I	K+M	7	0	0,0	7	100,0	p=0,274 NS
II		13	2	15,4	11	84,6	
I	K	3	0	0,0	3	100,0	p=0,546 NS
II		9	1	11,1	8	88,9	
I	M	4	0	0,0	4	100,0	p=0,285 NS
II		4	1	25,0	3	75,0	

NHR

Tab. XVIII Wyniki analizy akustycznej tonu krtaniowego – MDVP w zakresie NHR w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci w zależności od stosowanych leków.

grupa	płeć	liczba pacjentów n	NHR				p
			<0,15		>0,15		
			n	%	n	%	
I	K+M	7	4	57,1	3	42,9	p=0,639 NS
II		13	6	46,2	7	53,8	
I	K	3	0	0,0	3	100,0	p=0,248 NS
II		9	3	33,3	6	66,7	
I	M	4	4	100,0	0	0,0	p=0,285 NS
II		4	3	75,0	1	25,0	

Jitt

Tab. XIX Wyniki analizy akustycznej tonu krtaniowego – MDVP w zakresie Jitt w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci w zależności od stosowanych leków.

grupa	płeć	liczba pacjentów n	Jitt /%/				p
			<1,44		>1,44		
			n	%	n	%	
I	K+M	7	0	0,0	7	100,0	p=0,168 NS
II		13	3	23,1	10	76,9	
I	K	3	0	0,0	3	100,0	p=0,371 NS
II		9	2	22,2	7	77,8	
I	M	4	0	0,0	4	100,0	p=0,285 NS
II		4	1	25,0	3	75,0	

Shim

Tab. XX Wyniki analizy akustycznej tonu krtaniowego – MDVP w zakresie Shim w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci w zależności od stosowanych leków.

grupa	płeć	liczba pacjentów n	Shim /%/				p
			<4,15		>4,15		
			n	%	n	%	
I	K+M	7	2	28,6	5	71,4	p=0,482 NS
II		13	2	15,4	11	84,6	
I	K	3	0	0,0	3	100,0	p=0,371 NS
II		9	2	22,2	7	77,8	
I	M	4	2	50,0	2	50,0	p=0,102 NS
II		4	0	0,0	4	100,0	

Analiza akustyczna we wszystkich czterech parametrach (vFo, NHR, Jitt, Shim) nie wykazała występowania statystycznie znamiennych zależności od stosowanego leczenia.

4.2.6 Wskaźnik niepełnosprawności głosowej – VHI

Oceny dokonano u wszystkich badanych chorych:

Grupa I (14 osób) – pacjenci stosujący leki niesterydowe

(antycholinergiczne i/lub β_2 - mimetyki)

Grupa II (36 osób) – pacjenci stosujący leki niesterydowe i leki sterydowe.

Kwestionariusz dotyczył wszystkich skal samooceny niesprawności głosu w zakresie stanu: 1 – funkcjonalnego, 2 – emocjonalnego, 3 – fizycznego.

Tab. XXI Wyniki badania VHI w grupach badanych w zależności od stosowanych leków.

VHI	leki	n	średnia	odch. std.	min	Me	max	istotność różnic
1	niesterydowe	14	8,6	6,6	0	9	25	p=0,243 NS
	sterydowe i niesterydowe	36	6,5	5,6	0	6	25	
2	niesterydowe	14	10,2	7,8	1	7	23	p=0,424 NS
	sterydowe i niesterydowe	36	8,4	6,7	0	7	21	
3	niesterydowe	14	16,3	8,7	3	14,5	34	p=0,713 NS
	sterydowe i niesterydowe	36	14,9	9,3	1	15,5	35	
suma	niesterydowe	14	35,1	20,9	11	29,5	74	p=0,476 NS
	sterydowe i niesterydowe	36	29,8	18,8	1	29,5	65	

Tab. XXII Wyniki badania VHI w grupach badanych u kobiet w zależności od stosowanych leków.

VHI	leki	n	średnia	odch. std.	min	Me	max	istotność różnic
1	niesterydowe	7	8,4	8,6	0	8	25	p=0,538 NS
	sterydowe i niesterydowe	25	5,6	4,8	0	4	17	
2	niesterydowe	7	12,9	9,0	4	8	23	p=0,218 NS
	sterydowe i niesterydowe	25	7,8	6,2	0	7	21	
3	niesterydowe	7	19,9	8,3	13	15	34	p=0,327 NS
	sterydowe i niesterydowe	25	15,0	10,6	1	16	35	
suma	niesterydowe	7	41,1	23,6	20	29	74	p=0,264 NS
	sterydowe i niesterydowe	25	28,4	19,4	1	30	63	

Tab. XXIII Wyniki badania VHI w grupach badanych u mężczyzn w zależności od stosowanych leków.

VHI	leki	n	średnia	odch. std.	min	Me	max	Istotność różnic
1	niesterydowe	7	8,9	4,5	3	10	16	p=0,684 NS
	sterydowe i/lub niesterydowe	11	8,5	7,0	0	8	25	
2	niesterydowe	7	7,6	6,1	1	5	19	p=0,892 NS
	sterydowe i/lub niesterydowe	11	9,7	7,7	2	7	20	
3	niesterydowe	7	12,7	8,1	3	14	25	p=0,497 NS
	sterydowe i/lub niesterydowe	11	14,8	5,6	7	15	23	
suma	niesterydowe	7	29,1	17,4	11	30	60	p=0,526 NS
	sterydowe i/lub niesterydowe	11	33,1	18,0	12	23	65	

Nie stwierdzono występowania statystycznie znamiennej zależności pomiędzy badaniem poszczególnych skal samooceny głosu VHI, a stosowanym leczeniem w całej grupie badanej, jak i w grupach ze względu na płeć.

4.3 Analiza całej badanej grupy chorych, stosujących terapię wziewną niesterydową i sterydowo - niesterydową w porównaniu z grupą kontrolną

Grupa badana – 50 chorych

Grupa kontrolna - 20 chorych

4.3.1 Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS

Tab. XXIV Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS w grupie badanej i kontrolnej.

Cecha	Stopień	grupa				p
		badana		kontrolna		
		n = 50	%	n = 20	%	
G - chrypka	G3	3	6	0	0	p<0,001
	G2	20	40	0	0	
	G1	23	46	6	30	
	G0	4	8	14	70	
R - głos szorstki	R3	3	6	0	0	p<0,001
	R2	18	36	0	0	
	R1	19	38	4	20	
	R0	10	20	16	80	
B - głos chuchający	B3	0	0	0	0	p=0,211 NS
	B2	2	4	0	0	
	B1	5	10	0	0	
	B0	43	86	20	100	
A – głos asteniczny, słaby, hypofunkcjonalny	A3	0	0	0	0	p=0,074 NS
	A2	6	12	0	0	
	A1	5	10	0	0	
	A0	39	78	20	100	
S – głos napięty, hyperfunkcjonalny	S3	0	0	0	0	p=0,049
	S2	10	20	0	0	
	S1	18	36	6	30	
	S0	22	44	14	70	

0 – głos prawidłowy
1 – stopień lekki zaburzeń głosu
2 – stopień mierny
3 – stopień ciężki

Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS wskazuje na występowanie statystycznie znamienych różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną w zakresie cech G ($p < 0,001$), R ($p < 0,001$) i S ($p = 0,049$). Nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic w zakresie cechy A i B.

W grupie kontrolnej w ogóle nie występowały dla cechy G oceny 2 i 3 w skali GRBAS, a w grupie badanej takie oceny występowały u 23 (46%) pacjentów.

W grupie kontrolnej w ogóle nie występowały dla cechy R oceny 2 i 3 w skali GRBAS, a w grupie badanej takie oceny występowały u 21 (42%) pacjentów.

Pomimo, że w grupie kontrolnej dla cechy B nie występowały oceny 1 i 2, a w grupie badanej takie oceny występowały u 7 pacjentów, obserwowane różnice pomiędzy grupami nie są statystycznie znamienne.

Pomimo, że w grupie kontrolnej dla cechy A nie występowały oceny 1 i 2, a w grupie badanej takie oceny występowały u 11 pacjentów, obserwowane różnice pomiędzy grupami nie są statystycznie znamienne.

Zerowa ocena cechy S w grupie badanej występowała u 22 (44%) pacjentów, a w grupie kontrolnej u 14 (70%) badanych. W grupie badanej ocenę 2 dla cechy S uzyskało 10 (20%) pacjentów, a w grupie kontrolnej żaden z badanych. Różnice statystycznie znamienne pomiędzy badanymi grupami występowały na poziomie $p = 0,049$.

Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS – kobiety

Tab. XXV Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS u kobiet w grupie badanej i kontrolnej.

Cecha	Stopień	grupa				p
		badana		kontrolna		
		n = 32	%	n = 16	%	
G - chrypka	G3	2	6,2	0	0,0	p<0,001
	G2	12	37,5	0	0,0	
	G1	14	43,8	5	31,2	
	G0	4	12,5	11	68,8	
R - głos szorstki	R3	3	9,4	0	0,00	p=0,002
	R2	9	28,1	0	0,0	
	R1	13	40,6	4	25,0	
	R0	7	21,9	12	75,0	
B - głos chuchający	B3	0	0,0	0	0,0	p=0,180 NS
	B2	1	3,1	0	0,0	
	B1	5	15,6	0	0,0	
	B0	26	81,3	16	100,0	
A – głos asteniczny, słaby, hypofunkcjonalny	A3	0	0,0	0	0,0	p=0,180 NS
	A2	3	9,4	0	0,0	
	A1	3	9,4	0	0,0	
	A0	26	81,2	16	100,0	
S – głos napięty, hyperfunkcjonalny	S3	0	0,0	0	0,0	p=0,133 NS
	S2	5	15,6	0	0,0	
	S1	13	40,6	5	31,2	
	S0	14	43,8	11	68,8	

Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS wskazuje na występowanie statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy kobietami z grupy badanej i kontrolnej w zakresie cech G ($p<0,001$), R ($p=0,002$). Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy w zakresie cechy A, B i S.

U kobiet w grupie kontrolnej w ogóle nie występowały dla cechy G oceny 2 i 3 w skali GRBAS, a w grupie badanej takie oceny występowały u 14 (43,7%) pacjentek.

U kobiet w grupie kontrolnej w ogóle nie występowały dla cechy R oceny 2 i 3 w skali GRBAS, a w grupie badanej takie oceny występowały u 12 (37,5%) pacjentek.

Pomimo, że u kobiet w grupie kontrolnej dla cechy B nie występowały oceny 1 i 2, a u kobiet w grupie badanej takie oceny występowały u 6 pacjentek, to obserwowane różnice pomiędzy grupami nie są statystycznie znamienne.

Również u kobiet w grupie kontrolnej dla cechy A nie występowały oceny 1 i 2, a u kobiet w grupie badanej takie oceny występowały u 6 pacjentek, obserwowane różnice pomiędzy grupami nie są statystycznie znamienne.

Zerowa ocena cechy S u kobiet w grupie badanej występowała u 14 (43,8%) pacjentów, a w grupie kontrolnej u 11 (68,8%) badanych. U kobiet w grupie badanej ocenę 2 dla cechy S uzyskało 5 (15,6%) pacjentek, a w grupie kontrolnej żadna z badanych kobiet. Obserwowane różnice pomiędzy grupami nie są statystycznie znamienne.

Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS - mężczyźni

Tab. XXVI Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS u mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej.

Cecha	Stopień	grupa				p
		badana		kontrolna		
		n = 18	%	n = 4	%	
G - chrypka	G3	1	5,6	0	0,0	p=0,001
	G2	8	44,4	0	0,0	
	G1	9	50,0	1	25,0	
	G0	0	0,0	3	75,0	
R - głos szorstki	R3	0	0,0	0	0,0	p=0,005
	R2	9	50,0	0	0,0	
	R1	6	33,3	0	0,0	
	R0	3	16,7	4	100,0	
B - głos chuchający	B3	0	0,0	0	0,0	p=0,629 NS
	B2	1	5,6	0	0,0	
	B1	0	0,0	0	0,0	
	B0	17	94,4	4	100,0	
A – głos asteniczny, słaby, hypofunkcjonalny	A3	0	0,0	0	0,0	p=0,487 NS
	A2	3	16,7	0	0,0	
	A1	2	11,1	0	0,0	
	A0	13	72,2	4	100,0	
S – głos napięty, hyperfunkcjonalny	S3	0	0,0	0	0,0	p=0,421 NS
	S2	5	27,8	0	0,0	
	S1	5	27,8	1	25,0	
	S0	8	44,4	3	75,0	

Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS wskazuje na występowanie statystycznie znamiennych różnic pomiędzy mężczyznami z grupy badanej i kontrolnej w zakresie cechy G ($p < 0,001$), R ($p = 0,005$). Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic w zakresie cechy A, B i S. U mężczyzn w grupie kontrolnej w ogóle nie występowały dla cechy G oceny 2 i 3 w skali GRBAS, a w grupie badanej takie oceny występowały u 9 (50%) pacjentów.

U mężczyzn w grupie kontrolnej w ogóle nie występowały dla cechy R oceny 1 i 2 w skali GRBAS, a w grupie badanej takie oceny występowały u 15 (83,3%) pacjentów.

Pomimo, że u mężczyzn w grupie kontrolnej dla cechy B nie występowały oceny 1 i 2, a u mężczyzn w grupie badanej ocena 1 nie występowała, zaś ocena 2 dotyczyła 1 badanego mężczyzny, to brak jest statystycznie znamiennych różnic pomiędzy badanymi grupami.

U mężczyzn w grupie kontrolnej dla cechy A nie występowały oceny 1 i 2, a u mężczyzn w grupie badanej ocena 1 występowała u 2 pacjentów, a ocena 2 występowała u 3 badanych mężczyzn. Brak statystycznie znamiennych różnic pomiędzy badanymi grupami.

Zerowa ocena cechy S u mężczyzn w grupie badanej występowała u 8 (44,4%) pacjentów a w grupie kontrolnej u 3 (75%) badanych. Obserwowane różnice pomiędzy grupami nie są statystycznie znamienne.

4.3.2 Badania aerodynamiczne

Grupa badana - 50 chorych

Grupa kontrolna - 20 chorych

Pojemność życiowa płuc – VC

Tab. XXVII Wyniki badania spirometrycznego w grupie badanej i kontrolnej w zakresie VC z uwzględnieniem płci

grupa	płeć	liczba pacjentów n	VC (ml)					istotność różnic
			średnia	odch std.	min	Me	max	
badana	K+M	50	2488,8	930,7	640	2490	4660	p<0,001
kontrolna		20	3478,0	644,3	2320	3500	4800	
badana	K	32	2272,2	949,9	640	2040	4660	p<0,001
kontrolna		16	3425,0	582,5	2320	3460	4500	
badana	M	18	2873,9	778,3	1520	2895	4140	p=0,081 (NS)
kontrolna		4	3690,0	926,3	2560	3700	4800	

Pojemność życiowa płuc VC różnicowała statystycznie znamienne ($p<0,001$) całą grupę badaną (K+M) oraz grupę kobiet. W całej grupie badanej pojemność życiowa płuc zawierała się w przedziale od 640 do 4660 ml., natomiast w grupie kontrolnej wynosiła od 2320 do 4800 ml. Średnia pojemność życiowa w grupie badanej wynosiła 2488,8 i była znamienne mniejsza niż w grupie kontrolnej, która wynosiła 3478 ml.

Kobiety z badanych grup różniły się statystycznie znamienne ($p<0,001$) pojemnością życiową. W grupie badanej kobiet pojemność życiowa VC zawierała się w przedziale od 640 do 4660 ml., natomiast w grupie kontrolnej wynosiła od 2320 do 4500 ml. U kobiet z grupy badanej średnia wartość VC wynosiła 2272,2 ml. i była znamienne mniejsza niż średnia pojemność życiowa u kobiet z grupy kontrolnej, która wynosiła 3425 ml.

W grupie badanej mężczyzn pojemność życiowa VC zawierała się w przedziale od 1520 do 4140 ml., natomiast w grupie kontrolnej wynosiła od 2560 do 4800 ml. U mężczyzn z grupy badanej średnia wartość VC

wynosiła 2873,9 ml, a w grupie kontrolnej wynosiła 3690 ml. Obserwowane różnice występują na poziomie $p=0,081$ zbliżonym do przyjętego dla statystycznej znamienności ($p\leq 0,05$)

Czas fonacji - MPT

Tab. XXVIII Wyniki badania aerodynamicznego głosu w grupie badanej i kontrolnej z uwzględnieniem płci w zakresie MPT.

grupa	płeć	liczba pacjentów n	Czas fonacji MPT (sek.)					istotność różnic
			średnia	odch. std.	min	Me	max	
badana	K+M	50	12,2	4,2	5	12	25	$p<0,001$
kontrolna		20	16,8	3,1	9	18	20	
badana	K	32	11,7	3,7	6	12	20	$p<0,001$
kontrolna		16	16,5	3,4	9	17,5	20	
badana	M	18	13,0	5,1	5	13,5	25	$p=0,069$ (NS)
kontrolna		4	18,0	1,6	16	18	20	

Badane grupy różniły się statystycznie znamienne ($p<0,001$) czasem fonacji MPT. W całej grupie badanej czas fonacji zawierał się w przedziale od 5 do 25 sek., natomiast w grupie kontrolnej wynosił od 9 do 20 sek. Średni czas fonacji w grupie badanej wynosił 12,2 sek. i był znamienne krótszy niż średni czas fonacji w grupie kontrolnej, w której wynosił 16,8 sek.

Kobiety z badanych grup różniły się statystycznie znamienne ($p<0,001$) czasem fonacji MPT. W grupie badanej kobiet czas fonacji zawierał się w przedziale od 6 do 20 sek., natomiast w grupie kontrolnej wynosił od 9 do 20 sek. U kobiet z grupy badanej średni czas fonacji wynosił 11,7 sek. i był znamienne krótszy niż średni czas fonacji u kobiet z grupy kontrolnej, w której wynosił 16,5 sek.

W grupie badanej mężczyzn czas fonacji zawierał się w przedziale od 5 do 25 sek., natomiast w grupie kontrolnej wynosił od 16 do 20 sek. U mężczyzn z grupy badanej średni czas fonacji wynosił 13 sek., a u mężczyzn z grupy kontrolnej wynosił 18 sek. Obserwowane różnice występują na poziomie $p=0,069$ zbliżonym do przyjętego dla statystycznej znamienności ($p\leq 0,05$)

Współczynnik fonacji PQ

Tab. XXIX Wyniki badania aerodynamicznego głosu w grupie badanej i kontrolnej z uwzględnieniem płci w zakresie współczynnika fonacji PQ.

grupa	płeć	liczba pacjentów n	Współczynnik fonacji PQ (ml/sek)					istotność różnic
			średnia	odch std.	min	Me	max	
badana	K+M	50	214,5	81,5	86,7	191,8	466	p=0,992 (NS)
kontrolna		20	214,3	58,1	136	199,6	350	
badana	K	32	197,9	76,0	86,7	186,0	446	p=0,386 (NS)
kontrolna		16	217,2	63,2	136	199,6	350	
badana	M	18	244,1	84,7	148,3	254	371,4	p=0,357 (NS)
kontrolna		4	202,8	33,8	160	205,6	240	

Współczynnik fonacji PQ nie różnicował badanych grup ogółem.

Nie stwierdzono również statystycznie znamienych różnic pomiędzy współczynnikiem fonacji PQ, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn z grupy badanej i kontrolnej.

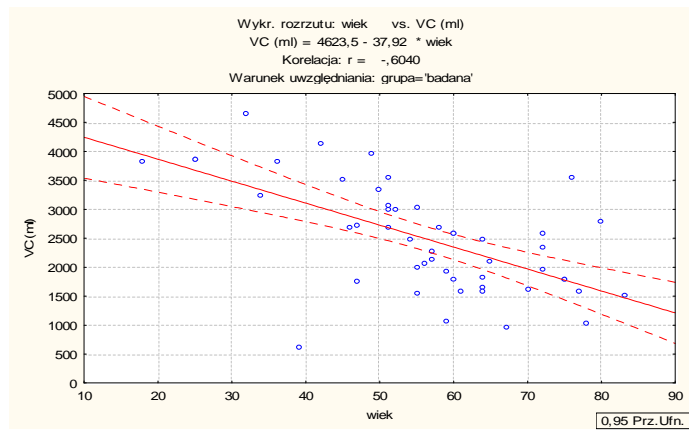
Badanie korelacji w zakresie parametrów aerodynamicznych

Ze względu na charakter schorzenia podstawowego (POChP, astma oskrzelowa) badanej grupy chorych wykonano dodatkową analizę parametrów aerodynamicznych w porównaniu do grupy kontrolnej.

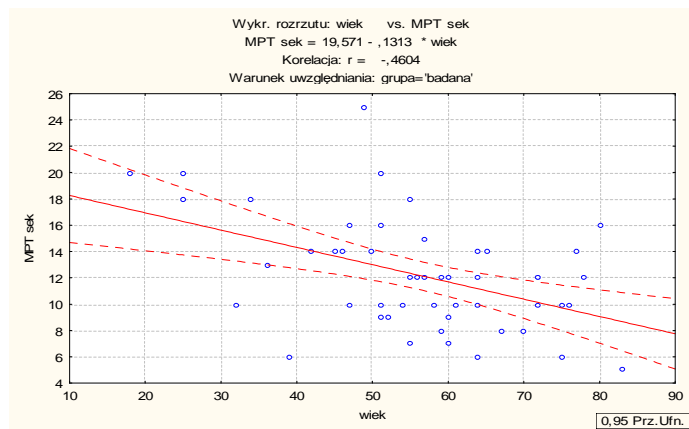
Tab. XXX Współzależność wybranych parametrów spirometrii i badania aerodynamicznego głosu z wiekiem w grupie badanej i kontrolnej.

Parametry spirometryczne i aerodynamiczne	grupa					
	badana			kontrolna		
VC (ml)	N=50	r= -0,604	p<0,000	N=20	r= -0,618	p=0,004
MPT (sek.)	N=50	r= -0,460	p=0,001	N=20	r= -0,150	p=0,528
PQ	N=50	r= -0,137	p=0,342	N=20	r= -0,337	p=0,146

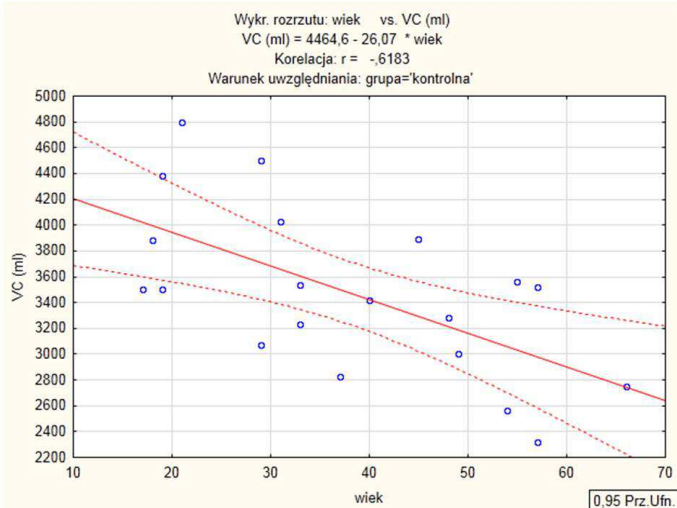
W grupie badanej występowała istotna odwrotnie proporcjonalna współzależność pomiędzy wiekiem, a pojemnością życiową płuc VC ($r=-0,604$). Podobna zależność występowała w grupie kontrolnej ($r=-0,618$). Im starszy pacjent, zarówno w grupie badanej jak i grupie kontrolnej, tym mniejsza pojemność życiowa płuc. Ponadto w grupie badanej obserwowano istotną odwrotnie proporcjonalną współzależność ($r=-0,460$) pomiędzy wiekiem, a czasem fonacji MPT. Współzależności tej nie obserwowano w grupie kontrolnej. Wiek nie miał wpływu na współczynnik fonacji PQ, zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej.



ryc. 3. Korelacja wieku i VC w grupie badanej.



ryc. 4 Korelacja wieku i MPT w grupie badanej



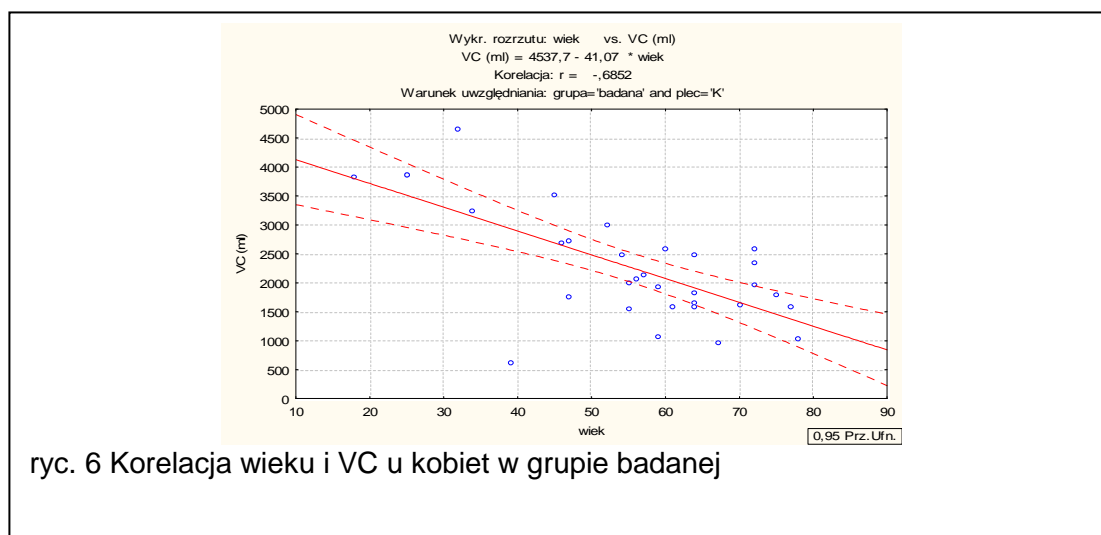
ryc. 5 Korelacja wieku i VC w grupie kontrolnej

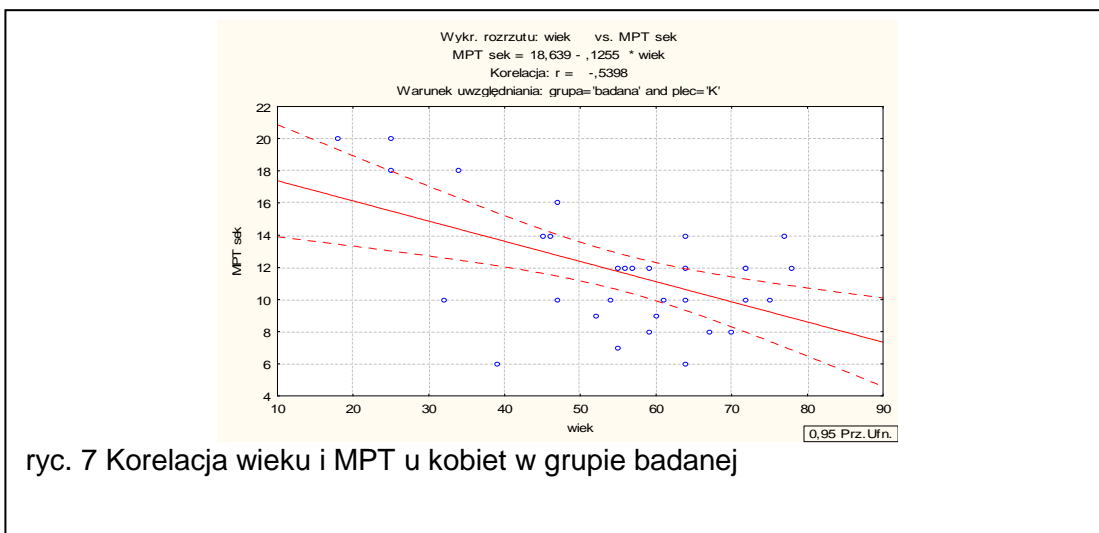
Tab. XXXI Współzależność wybranych parametrów spirometrii i badania aerodynamicznego z wiekiem u kobiet.

Parametry spirometryczne i aerodynamiczne	grupa					
	badana			kontrolna		
VC (ml)	N=32	r= -0,685	p<0,000	N=16	r= -0,565	p=0,023
MPT (sek.)	N=32	r= -0,540	p=0,001	N=16	r= -0,093	p=0,731
PQ	N=32	r= -0,295	p=0,101	N=16	r= -0,293	p=0,274

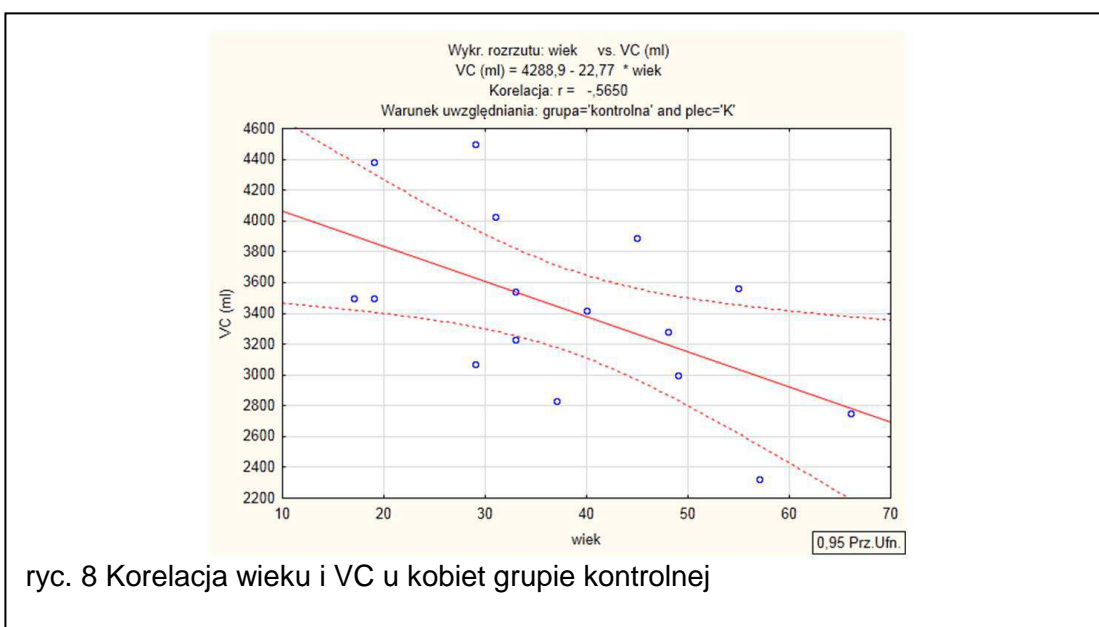
U kobiet z grupy badanej występowała istotna odwrotnie proporcjonalna współzależność pomiędzy wiekiem, a pojemnością życiową płuc VC ($r=-0,685$). Podobna zależność występowała w grupie kontrolnej ($r=-0,565$). Im starszy pacjent, zarówno w grupie badanej jak i grupie kontrolnej, tym mniejsza pojemność życiowa płuc. Ponadto w grupie badanej obserwowano istotną odwrotnie proporcjonalną współzależność ($r=-0,540$) pomiędzy wiekiem, czasem fonacji MPT. Współzależności tej nie obserwowano w grupie kontrolnej.

Wiek nie miał wpływu na współczynnik fonacji PQ, zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej.





ryc. 7 Korelacja wieku i MPT u kobiet w grupie badanej



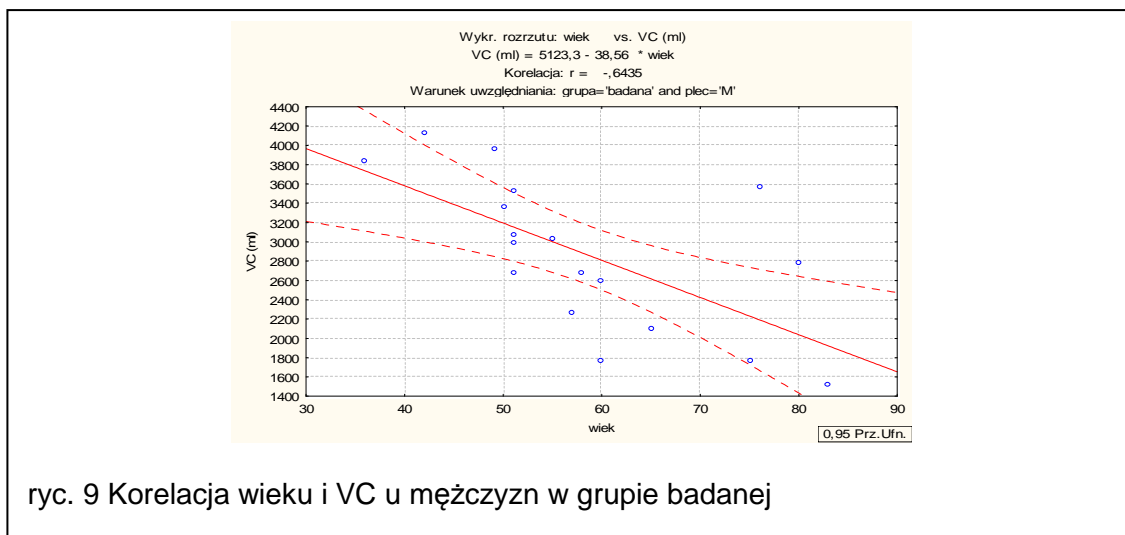
ryc. 8 Korelacja wieku i VC u kobiet grupie kontrolnej

Tab. XXXII Współzależność wybranych parametrów spirometrii i badania aerodynamicznego z wiekiem u mężczyzn.

Parametry spirometryczne i aerodynamiczne	grupa badana		
	VC (ml)	N=18	r= -0,644
MPT (sek.)	N=18	r= -0,433	p=0,073
PQ	N=18	r= 0,064	p=0,800

U mężczyzn w grupie badanej występowała odwrotnie proporcjonalna współzależność pomiędzy wiekiem, a pojemnością życiową płuc VC ($r=-0,644$).

Im starszy pacjent z grupy badanej tym mniejsza pojemność życiowa płuc.



ryc. 9 Korelacja wieku i VC u mężczyzn w grupie badanej

4.3.3 Ocena średniego położenia i zakresu głosu

Grupa badana – 30 chorych (22 kobiety, 8 mężczyzn)

Grupa kontrolna – 20 chorych (16 kobiet, 4 mężczyzn)

Tab. XXXIII Średnie położenie i zakres głosu w grupie badanej i kontrolnej.

badanie	grupa	n	średnia	odch std.	min	Me	max	/Hz/
								istotność różnic
średnie położenie głosu	badana	30	197,7	46,0	121	203,5	312	p=0,176 (NS)
	kontrolna	20	215,8	44,7	113	235	260	
najniższa częstotl.	badana	30	162,9	38,9	90	169,5	222	p=0,939 (NS)
	kontrolna	20	162,0	44,1	80	180	210	
najwyższa częstotl.	badana	30	295,5	65,3	184	280	447	p=0,720 (NS)
	kontrolna	20	287,4	95,8	124	302,5	542	
zakres	badana	30	132,7	66,6	30	127,5	317	p=0,722 (NS)
	kontrolna	20	125,4	75,8	40	120	388	

Zarówno średnie położenie głosu, jak i najniższa i najwyższa częstotliwość tj. jego zakres, rozumiany jako różnica między najwyższą i najniższą częstotliwością nie wykazują statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy badanymi grupami.

Tab. XXXIV Średnie położenie i zakres głosu u kobiet w grupie badanej i kontrolnej.

								/Hz/
badanie	grupa	n	średnia	odch. std.	min	Me	max	istotność różnic
średnie położenie głosu	badana	22	215,6	38,3	143	215	312	p=0,056 (NS)
	kontrolna	16	235,9	17,2	200	236	260	
najniższa częstotl.	badana	22	177,5	32,9	117	182	222	p=0,637 (NS)
	kontrolna	16	181,8	18,8	130	181	210	
najwyższa częstotl.	badana	22	298,3	64,9	184	290	447	p=0,321 (NS)
	kontrolna	16	321,1	73,9	220	320	542	
zakres	badana	22	120,9	60,2	30	115,5	253	p=0,419 (NS)
	kontrolna	16	139,3	78,5	40	132	388	

Nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic dla średniego położenia głosu, jak i najniższej i najwyższej częstotliwości oraz zakresu głosu u kobiet w badanych grupach.

Tab. XXXV Średnie położenie i zakres głosu u mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej.

								/Hz/
badanie	grupa	n	średnia	odch. std.	min	Me	max	istotność różnic
średnie położenie głosu	badana	8	148,6	24,5	121	152,5	183	p=0,367 (NS)
	kontrolna	4	135,3	19,5	113	134	160	
najniższa częstotl.	badana	8	122,8	23,1	90	126	158	p=0,007
	kontrolna	4	82,5	2,6	80	82	86	
najwyższa częstotl.	badana	8	287,9	70,5	208	265,5	416	p=0,004
	kontrolna	4	152,5	21,6	124	155,5	175	
zakres	badana	8	165,1	76,4	78	150,5	317	p=0,038
	kontrolna	4	70,0	21,9	41	72,5	94	

Średnie położenie głosu u mężczyzn nie wykazywało statystycznie znamienych różnic pomiędzy badanymi grupami.

Najniższa średnia częstotliwość głosu u mężczyzn z grupy badanej wynosiła 122,8 i była znamienne (p=0,007) większa niż w grupie kontrolnej, w której najniższa średnia częstotliwość głosu wynosiła średnio 82,5 Hz.

Najwyższa średnia częstotliwość głosu u mężczyzn z grupy badanej wynosiła 287,9 i była znamienne (p=0,004) większa niż w grupie kontrolnej, w której najwyższa średnia częstotliwość głosu wynosiła średnio 152,5 Hz.

Zakres głosu u mężczyzn z grupy badanej wynosił średnio 165,1 i był znamienne (p=0,038) większy niż w grupie kontrolnej, w której wynosił średnio 70,0 Hz.

Tab. XXXVI Współzależność wybranych parametrów z wiekiem w grupie badanej i kontrolnej.

Parametr	grupa					
	badana			kontrolna		
Średnie położenie głosu	n=30	r= -0,226	p=0,231	n=20	r= 0,080	p=0,739
Najniższa częstotl.	n=30	r= -0,164	p=0,387	n=20	r= -0,087	p=0,715
Najwyższa częstotl.	n=30	r= 0,235	p=0,211	n=20	r= -0,218	p=0,356
Zakres	n=30	r= 0,326	p=0,078	n=20	r= -0,225	p=0,340

Tab. XXXVII Współzależność wybranych parametrów z wiekiem u kobiet w grupie badanej i kontrolnej.

Parametr	grupa					
	badana			kontrolna		
Średnie położenie głosu	n=22	r= -0,193	p=0,390	n=16	r= -0,024	p=0,929
Najniższa częstotl.	n=22	r= -0,216	p=0,335	n=16	r= -0,326	p=0,218
Najwyższa częstotl.	n=22	r= 0,172	p=0,443	n=16	r= -0,464	p=0,070
Zakres	n=22	r= 0,303	p=0,170	n=16	r= -0,359	p=0,172

Tab. XXXVIII Współzależność wybranych parametrów z wiekiem u mężczyzn w grupie badanej.

Parametr	grupa badana		
	Średnie położenie głosu	n=8	r= -0,098
Najniższa częstotl.	n=8	r= 0,392	p=0,337
Najwyższa częstotl.	n=8	r= 0,445	p=0,270
Zakres	n=8	r= 0,291	p=0,484

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wiekiem, a parametrami średniego położenia głosu, zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej. Wniosek ten dotyczy całego materiału, zarówno kobiet jak i mężczyzn.

4.3.4 Badanie stroboskopowe – ocena ogólna badanej grupy

Grupa badana – 30 chorych (22 kobiety, 8 mężczyzn)

Tab. XXXIX Wyniki badania stroboskopowego w grupie badanej z uwzględnieniem płci w zakresie symetryczności drgań fałdów głosowych.

grupa	liczba pacjentów n	SYMETRYCZNOŚĆ DRGAŃ FAŁDÓW GŁOSOWYCH			
		NIE		TAK	
		n	%	n	%
badana	30	7	23,3	23	76,7
kobiety	22	7	31,8	15	68,2
mężczyźni	8	0	0,0	8	100,0

W grupie badanej drgania niesymetryczne i nieregularne występowały u 7 (23,3%) pacjentów, natomiast u pozostałych 23 osób drgania te były symetryczne.

Niesymetryczność drgań fałdów głosowych występowała u 7 (31,82%) kobiet z grupy badanej, a u 15 (68,2%) drgania fałdów głosowych były symetryczne.

U mężczyzn zarówno z grupy badanej jak i kontrolnej drgania fonacyjne były symetryczne.

Amplituda drgań

Tab. XL Wyniki badania stroboskopowego w grupie badanej z uwzględnieniem płci w zakresie amplitudy drgań.

grupa	liczba pacjentów n	AMPLITUDA DRGAŃ			
		nieprawidłowa /skrócona/		prawidłowa	
		n	%	n	%
badana	30	20	66,7	10	33,3
kobiety	22	17	77,3	5	22,7
mężczyźni	8	3	37,5	5	62,5

Amplituda drgań w grupie badanej była nieprawidłowa, tj. skrócona u 20 (66,7%) pacjentów.

W grupie badanej u 17 (77,3%) kobiet zaobserwowano nieprawidłową amplitudę drgań, a u mężczyzn stwierdzono 3 przypadki (37,5%).

Przesunięcie brzeżne

Tab. XLI Wyniki badania stroboskopowego w grupie badanej z uwzględnieniem płci w zakresie przesunięcia brzeżnego.

grupa	liczba pacjentów n	PRZESUNIĘCIE BRZEŻNE			
		nieprawidłowe /ograniczone/		prawidłowe	
		n	%	n	%
badana	30	8	26,7	22	73,3
kobiety	22	7	31,8	15	68,2
mężczyźni	8	1	12,5	7	87,5

W grupie badanej nieprawidłowe przesunięcie brzeżne występowało u 8 (26,7%) pacjentów, głównie u kobiet w liczbie 7 (31,8%), zaś u mężczyzn wystąpiło w 1 przypadku, co stanowi 12,5%.

Zwarcie fonacyjne

Tab. XLII Wyniki badania stroboskopowego w grupie badanej z uwzględnieniem płci w zakresie oceny zwarcia fonacyjnego.

grupa	płeć	liczba pacjentów n	ZWARCIE FONACYJNE					
			niedomykalność głośni		pełne zwarcie		zwarcie pełne sfinkterowate	
			n	%	n	%	n	%
badana	K+M	30	11	36,7	15	50,0	4	13,3
	K	22	11	50,0	9	40,9	2	9,1
	M	8	0	0,0	6	75,0	2	25,0

W połowie badanych przypadków stwierdzono nieprawidłowe zwarcie fonacyjne, chociaż tylko w 36,7% (11 osób) była to niedomykalność głośni.

4.3.5 Wyniki analizy akustycznej tonu krtaniowego

Grupa badana – 20 chorych (12 kobiet, 8 mężczyzn)

Grupa kontrolna – 20 chorych (16 kobiet, 4 mężczyzn)

Analizowano podobnie parametry: vFo, NHR, Jitt i Shim.

vFo

Tab. XLVIII Wyniki analizy akustycznej tonu krtaniowego – MDVP w grupie badanej i kontrolnej z uwzględnieniem płci w zakresie vFo.

grupa	płeć	liczba pacjentów n	vFo /%l				p
			<1,57		>1,57		
			n	%	n	%	
badana	K+M	20	2	10,0	18	90,0	p<0,001
kontrolna		20	20	100,0	0	0,0	
badana	K	12	11	91,7	1	8,3	p<0,001
kontrolna		16	16	100,0	0	0,0	
badana	M	8	1	12,5	7	87,5	p=0,003
kontrolna		4	4	100,0	0	0,0	

Analiza akustyczna tonu krtaniowego wskazuje na występowanie statystycznie znamiennej różnicy vFo powyżej lub poniżej normy pomiędzy grupą badaną i kontrolną w całym materiale badawczym, w grupie kobiet i w grupie mężczyzn.

NHR

Tab. XLIV Wyniki analizy akustycznej tonu krtaniowego – MDVP w grupie badanej i kontrolnej z uwzględnieniem płci w zakresie NHR.

grupa	płeć	liczba pacjentów n	NHR				p
			<0,15		>0,15		
			n	%	n	%	
badana	K+M	20	10	50,0	10	50,0	p=0,752 (NS)
kontrolna		20	10	50,0	10	50,0	
badana	K	12	3	25,0	9	75,0	p=0,098 (NS)
kontrolna		16	9	56,2	7	43,8	
badana	M	8	7	87,5	1	12,5	p=0,030
kontrolna		4	1	25,0	3	75,0	

Nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną w zakresie NHR większego lub mniejszego od normy w całym materiale badawczym i w grupie kobiet.

U mężczyzn, grupa badana i kontrolna różnią się statystycznie znamiennej (p=0,030) w zakresie NHR większego lub mniejszego od normy. W grupie badanej częściej (87,5%) niż w grupie kontrolnej (25%) występowało NHR<0,15.

Jitt

Tab. XLV Wyniki analizy akustycznej tonu krtaniowego – MDVP w grupie badanej i kontrolnej z uwzględnieniem płci w zakresie Jitt.

grupa	płeć	liczba pacjentów n	Jitt /% <i>d</i>				p
			<1,44		>1,44		
			n	%	n	%	
badana	K+M	20	3	15,0	17	85,0	p<0,001
kontrolna		20	19	95,0	1	5,0	
badana	K	12	2	16,7	10	83,3	p<0,001
kontrolna		16	16	100,0	0	0,0	
badana	M	8	1	12,5	7	87,5	p=0,030
kontrolna		4	3	75,0	1	25,0	

Analiza akustyczna tonu krtaniowego w zakresie Jitt wskazuje na występowanie statystycznie znamiennej różnicy dla Jitt powyżej lub poniżej normy pomiędzy grupą badaną i kontrolną w całym materiale, w grupie kobiet i w grupie mężczyzn.

Shim

Tab. XLVI Wyniki analizy akustycznej tonu krtaniowego – MDVP w grupie badanej i kontrolnej z uwzględnieniem płci w zakresie Shim

grupa	płeć	liczba pacjentów n	Shim /% <i>d</i>				p
			<4,15		>4,15		
			n	%	n	%	
badana	K+M	20	4	20,0	16	80,0	p<0,001
kontrolna		20	20	100,0	0	0,0	
badana	K	12	2	16,7	10	83,3	p<0,001
kontrolna		16	16	100,0	0	0,0	
badana	M	8	2	25,0	6	75,0	p=0,014
kontrolna		4	4	100,0	0	0,0	

Analiza akustyczna tonu krtaniowego w zakresie Shim wskazuje na występowanie statystycznie znamiennej różnicy dla Shim powyżej lub

poniżej normy pomiędzy grupą badaną i kontrolną w całym materiale badawczym, w grupie kobiet i w grupie mężczyzn.

4.3.6 Wskaźnik niepełnosprawności głosowej – VHI

Kwestionariusz dotyczył wszystkich skal samooceny niesprawności głosu w zakresie stanu: 1 – funkcjonalnego, 2 – emocjonalnego, 3 – fizycznego.

Grupa badana – 50 chorych (32 kobiety, 18 mężczyzn)

Grupa kontrolna – 20 chorych (16 kobiet, 4 mężczyzn)

Tab. XLVII Wyniki badania VHI w grupie badanej i kontrolnej.

VHI	grupa	n	średnia	odch. std.	min	Me	max	Istotność różnic
1	badana	50	7,1	5,9	0	7	25	p=0,207 (NS)
	kontrolna	20	5,2	4,9	0	3,5	16	
2	badana	50	8,9	7,0	0	7	23	p=0,631 (NS)
	kontrolna	20	8,0	6,6	0	7	20	
3	badana	50	15,3	9,0	1	15	35	p=0,092 (NS)
	kontrolna	20	11,4	7,6	1	11	23	
suma	badana	50	31,3	19,4	1	29,5	74	p=0,182 (NS)
	kontrolna	20	24,6	17,1	5	17	56	

Tab. XLVIII Wyniki badania VHI u kobiet w grupie badanej i kontrolnej.

VHI	grupa	n	średnia	odch. std.	min	Me	max	Istotność różnic
1	badana	32	7,1	5,9	0	7	25	p=0,956 (NS)
	kontrolna	16	5,2	4,9	0	3,5	16	
2	badana	32	8,9	7,0	0	7	23	p=0,746 (NS)
	kontrolna	16	8,0	6,6	0	7	20	
3	badana	32	15,3	9,0	1	15	35	p=0,240 (NS)
	kontrolna	16	11,4	7,6	1	11	23	
suma	badana	32	31,3	19,4	1	29,5	74	p=0,637 (NS)
	kontrolna	16	24,6	17,1	5	17	56	

Tab. XLIX Wyniki badania VHI u mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej.

VHI	grupa	n	średnia	odch. std.	min	Me	max	Istotność różnic
1	badana	18	8,7	6,0	0	8,0	25	p=0,031
	kontrolna	4	1,5	1,3	0	1,5	3	
2	badana	18	8,9	7,0	1	6,0	20	p=0,061 (NS)
	kontrolna	4	1,8	2,1	0	1,5	4	
3	badana	18	14,0	6,5	3	14,5	25	p=0,050
	kontrolna	4	6,5	6,6	1	4,5	16	
suma	badana	18	31,6	17,4	11	26,5	65	p=0,024 (NS)
	kontrolna	4	9,8	6,2	5	8,0	18	

Badanie VHI nie różnicowało grupy badanej i kontrolnej w całym materiale badawczym, w grupie kobiet i w grupie mężczyzn.

Tab. L Współzależność pomiędzy VHI i wiekiem w grupie badanej i kontrolnej.

Parametr	grupa					
	badana			kontrolna		
VHI1	n=50	r= 0,171	p=0,236	n=20	r= -0,105	p=0,659
VHI2	n=50	r= 0,190	p=0,186	n=20	r= -0,285	p=0,224
VHI3	n=50	r= 0,070	p=0,630	n=20	r= -0,081	p=0,735
VHI suma	n=50	r= 0,154	p=0,287	n=20	r= -0,176	p=0,457

Tab. LI Współzależność pomiędzy VHI i wiekiem u kobiet w grupie badanej i kontrolnej.

Parametr	grupa					
	badana			kontrolna		
VHI1	n=32	r= 0,202	p=0,267	n=16	r= -0,149	p=0,583
VHI2	n=32	r= 0,280	p=0,120	n=16	r= -0,308	p=0,246
VHI3	n=32	r= 0,092	p=0,615	n=16	r= -0,283	p=0,288
VHI suma	n=32	r= 0,198	p=0,276	n=16	r= -0,286	p=0,282

Tab. LII Współzależność pomiędzy VHI i wiekiem u mężczyzn w grupie badanej.

Parametr	grupa badana		
VHI1	n=18	r= 0,053	p=0,833
VHI2	n=18	r= -0,007	p=0,979
VHI3	n=18	r= 0,049	p=0,846
VHI suma	n=18	r= 0,034	p=0,893

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wiekiem, a VHI zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej. Wniosek ten dotyczy całego materiału badawczego, zarówno kobiet, jak i mężczyzn.

V. Dyskusja

Wśród naukowców panuje obecnie pogląd, że w schorzeniach dolnych dróg oddechowych również leczenie lekami wziewnymi może prowadzić do dysfonii. Od wielu lat prowadzi się badania mające na celu wyjaśnienie co leży u podstaw obserwowanych zaburzeń głosu. Zidentyfikowanie deficytów funkcjonowania narządu głosu pozwoli na dostosowanie różnego rodzaju form terapii i rehabilitacji, tak aby jednocześnie zachować prawidłowość leczenia schorzenia zasadniczego i jednocześnie wpłynąć na poprawę emitowanego głosu. Trudność w rozwiązaniu tego problemu polega na tym, że chorobom dolnych dróg oddechowych towarzyszą często inne schorzenia wielonarządowe, czas trwania choroby przed rozpoczęciem terapii inhalacyjnej często jest wydłużony, nie bez znaczenia jest też wiek pacjentów, stosowane używki, czy też przebyte leczenie operacyjne w obrębie głowy i szyi. Osiągnięcie efektu terapeutycznego przy pomocy aerozoloterapii wziewnej wymaga często używania leków z różnych grup terapeutycznych, przez długi czas (lata) w zwiększających się okresowo dawkach.

W pracy podjęto próbę wyodrębnienia najbardziej istotnych parametrów oceny jakości głosu i przy ich pomocy dokonano próby oceny funkcji fonacyjnej krtani w trakcie stosowania aerozoloterapii wziewnej - w grupie chorych stosujących wyłącznie wziewne leki niesterydowe oraz w grupie stosującej leki z grupy niesterydowej oraz sterydowej łącznie. Dokonano również porównania wybranych parametrów głosu całej grupy badanej do grupy kontrolnej, której parametry głosu przyjęto za normę.

W pierwszym etapie analizowano parametry określone jako akustyczne. Jako pierwszej użyto metody odsłuchowej percepcji głosu tzw. skali GRBAS. Jednak żaden z parametrów w skali GRBAS nie zależał statystycznie znamienne od rodzaju stosowanych preparatów wziewnych, tj. leków niesterydowych czy leków niesterydowych i sterydowych. Stwierdzenie to odnosiło się zarówno do grupy kobiet, jak i mężczyzn.

Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS wskazuje jednak na występowanie statystycznie znamienych różnic pomiędzy całą grupą badaną i kontrolną w zakresie cechy G ($p < 0,001$), R ($p < 0,001$),

S ($p= 0,049$). Natężenie ekspresji oceny 2-3 w skali GRBAS wynosiło 46% (23 pacjentów) dla cechy G, 42% (21 pacjentów) dla cechy R w grupie badanej. W grupie kontrolnej brak oceny 2-3 w skali GRBAS. Cecha S w grupie badanej uzyskała ocenę 2 w 20% (10 pacjentów). W grupie kontrolnej takiej oceny nie uzyskał żaden z badanych.

Także w grupie kobiet stosujących preparaty wziewne różnice statystycznie znamienne dotyczyły cechy G i R w stosunku do grupy kontrolnej. Oceny 2 i 3 w tej skali w grupie badanej występowały u 43,7% pacjentów (14 osób) dla cechy G, zaś 37,5% dla cechy R (12 osób).

Statystycznie znamienne różnice występowały również dla cechy G i R wśród badanych mężczyzn. Oceny 2-3 w skali GRBAS dla cechy G występowały u 50% pacjentów (9 osób), zaś u mężczyzn w grupie kontrolnej nie występowały w ogóle. Cecha R z oceną 1-2 w grupie badanej występowała u 83,3% pacjentów (15 osób). W grupie kontrolnej takie oceny cechy R nie występowały w ogóle. Tak więc, w trakcie prowadzonej aerzoloterapii wziewnej stopień chrypki (G) i szorstkość głosu (R) były cechami zwracającymi uwagę w ocenie odsłuchowej głosu.

Kim Su Han i wsp. [26] podjęli próbę oceny głosu metodą odsłuchową u 29 pacjentów leczonych przy pomocy sterydoterapii wziewnej. Odnotowali zmiany w zakresie skali GRBAS u 4 pacjentów (13,7%). Cecha G wzrosła u 1 pacjenta (3,4%) w trakcie trwania sterydoterapii wziewnej z oceny 1 do oceny 2 w czwartym tygodniu leczenia.

W następnym etapie analizy parametrów głosu dokonano oceny maksymalnego czasu fonacji MPT (s) i wyznaczono współczynnik fonacji PQ (ml/s). Do wyznaczenia współczynnika fonacji posłużono się stosunkiem matematycznym $PQ= VC / MPT$; gdzie VC oznacza pojemność życiową płuc podaną w mililitrach, zaś MPT to maksymalny czas fonacji podany w sekundach.

Pojemność życiowa płuc VC nie różnicowała badanych grup, tj. grupy I - stosującej leki niesterydowe i grupy II - stosującej leki niesterydowe i sterydowe, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Natomiast stwierdzono statystycznie znamienne różnice w zakresie pojemności życiowej płuc, niezależnie od stosowanej terapii, pomiędzy całą grupą badaną, a grupą kontrolną (K+M). Podobną zależność zaobserwowano u kobiet. U mężczyzn

obserwowane różnice występują na poziomie $p=0,081$ zbliżonym do przyjętego dla statystycznej znamienności ($p\leq 0,05$). W całej grupie badanej, grupie kobiet oraz grupie mężczyzn stwierdzono zmniejszenie średniej pojemności życiowej płuc w stosunku do grupy kontrolnej. Występuje również zależność pomiędzy wiekiem i pojemnością życiową płuc, tzn. im starszy pacjent, tym mniejsza pojemność życiowa płuc. Pojemność życiowa płuc VC w grupie badanej była mniejsza, średnio o 30%, niż w grupie kontrolnej, niezależnie od płci.

Maksymalny czas fonacji MPT nie wykazywał statystycznie znamiennych różnic w grupach stosujących leki niesterydowe oraz leki niesterydowe i sterydowe, także z uwzględnieniem płci. Natomiast przy porównaniu całej grupy badanej stosującej aerozoloterapię z grupą kontrolną w zakresie maksymalnego czasu fonacji pojawiły się różnice istotne statystycznie. Czas fonacji MPT różnicował znamienne badane grupy. Średni czas fonacji w grupie badanej wynosił 12,2s; był znacznie krótszy niż w grupie kontrolnej, w której wynosił 16,8s. Podobna zależność wystąpiła, zarówno w grupie kobiet, jak i w grupie mężczyzn. Potwierdzono zależność pomiędzy wiekiem, a maksymalnym czasem fonacji MPT u chorych, tj. im starszy pacjent, tym krótszy czas fonacji. Średni maksymalny czas fonacji w grupie badanej był krótszy o 28% niż w grupie kontrolnej, niezależnie od płci.

Nie stwierdzono statystycznych różnic pomiędzy współczynnikiem fonacji PQ w grupach chorych leczonych lekami niesterydowymi (grupa I) oraz lekami niesterydowymi i sterydowymi (grupa II) w całej grupie badanej, jak i w grupie kobiet i w grupie mężczyzn. Również wyznaczony współczynnik fonacji PQ był na tym samym poziomie, zarówno w grupie badanej i w grupie kontrolnej, odpowiednio wynosił 214,5 i 214,3 ml/s.

Badania von Ledena, Yanagihara, Isshiki wykazały, że powstanie głosu polega na wzajemnym oddziaływaniu dwóch sił fizycznych i ich równowadze. Jedną stanowi podgłośniowe ciśnienie powietrza, drugą zaś opór głośni. Na podstawie badań kompleksowych autorzy ci wykazali, że fonacja jest zjawiskiem aerodynamicznym. Maksymalny czas fonacji zalicza się do istotnych parametrów aerodynamicznych [5]. W badanej grupie pacjentów stosujących aerozoloterapię wziewną zaobserwowano skrócenie czasu fonacji zarówno w grupie kobiet, jak i w grupie mężczyzn. Średni czas fonacji

w grupie badanej wynosił 12,5 s. Podobne wyniki uzyskały, Anna Sinkiewicz i wsp. [57] oraz Bożena Koszyła - Hojna [27]. W swoich pracach zaobserwowały skrócenie średniego czasu fonacji do 13 s. u pacjentów poddanych sterydoterapii wziewnej. Ocenę maksymalnego czasu fonacji prowadzono również wstępnie przed wprowadzeniem preparatu wziewnego (sterydu), po 30 minutach od aplikacji oraz po 6 miesiącach stosowania sterydu wziewnego. Średnia wartość maksymalnego czasu fonacji wynosiła 13,1s. [27, 57].

W drugim etapie wykonano badanie wideostroboskopowe z oceną zakresu głosu i średniego położenia głosu w grupie stanowiącej 30 losowo wybranych osób. Średnie położenie głosu i zakres głosu nie wykazywały statycznie znamienych różnic. W grupie pacjentów stosujących wziewne leki niesterydowe średnie położenie głosu kształtowało się na poziomie 178,9 Hz, zaś w grupie stosującej wziewne leki z grupy leków niesterydowych i sterydowych kształtowało się na poziomie 204,6 Hz. W grupie kobiet średnie położenie głosu osiągnęło odpowiednio wartości 211,8 i 216,4 Hz, zaś w grupie mężczyzn 146,0 i 151,3 Hz.

Średni zakres głosu dla grupy przyjmującej leki niesterydowe wynosi 140,4 Hz, zaś dla grupy przyjmującej leki niesterydowe i sterydowe 129,9 Hz. Analizując średni zakres głosu w grupie kobiet zauważono wpływ stosowanego leczenia na zakres głosu. Kobiety leczone wyłącznie lekami niesterydowymi posiadały szerszy zakres głosu (średnio 166,5 Hz), podczas gdy kobiety stosujące leki z obu grup posiadały zakres głosu węższy (średnio 110,7 Hz).

Zakres głosu mężczyzn leczonych wyłącznie lekami niesterydowymi był węższy, średnio 114,3 Hz, podczas gdy w grupie leczonej lekami niesterydowymi i sterydowymi uległ poszerzeniu (średnio 216,0 Hz). Średnie położenie i zakres głosu nie różnicują statystycznie znamienne pacjentów leczonych wyłącznie lekami niesterydowymi oraz lekami niesterydowymi i sterydowymi w całej badanej grupie.

Średnie położenie głosu dla całej grupy badanej, niezależnie od stosowanej terapii wynosiło 197,7 Hz, zaś w grupie kontrolnej, liczącej 20 osób wynosiło 215,8 Hz. Zakres głosu wynosił średnio 132,7 Hz w grupie badanej, zaś w grupie kontrolnej 125,4 Hz. Dając tym samym brak statystycznie

znamiennych różnic dla średniego położenia głosu i zakresu głosu. Podobne zjawisko występowało również wśród kobiet w obu badanych grupach. Średnie położenie głosu dla kobiet w badanej grupie wynosiło 215,6 Hz, w grupie kontrolnej 235,9 Hz. Natomiast w grupie mężczyzn zaobserwowano istotne statystycznie różnice w podwyższeniu średniej najniższej częstotliwości głosu do 122,8 Hz ($p=0,007$) w stosunku do grupy kontrolnej, gdzie średnia najniższa częstotliwość głosu wynosiła 82,5 Hz. Również średnia najwyższa częstotliwość głosu u mężczyzn w badanej grupie była większa niż w grupie kontrolnej, odpowiednio wynosiła 287,9 Hz ($p=0,004$), 152,5 Hz. W ocenie zakresu głosu zaistniały również statystycznie istotne zmiany w całej grupie badanych mężczyzn. Uległ on poszerzeniu (165,1 Hz) w stosunku do grupy kontrolnej (70,0 Hz, $p = 0,038$). Średnie położenie głosu u mężczyzn wynosiło 148,6 Hz w grupie badanej, w grupie kontrolnej 135,3 Hz, nie wykazywało statystycznie znamienych różnic. Pod wpływem stosowanej aerozoloterapii wziewnej, w tym glikokortykosteroidów wziewnych, średnie położenie głosu u kobiet nie uległo statystycznie istotnym zmianom, co jest zgodne z badaniami prezentowanymi w literaturze [27]. Zakres głosu w grupie badanych mężczyzn uległ statystycznie istotnemu poszerzeniu, natomiast u kobiet uległ istotnemu zawężeniu.

W badaniu wideolaryngostroboskopowym oceniono symetryczność drgań fałdów głosowych, amplitudę drgań i falę śluzówkową, czyli przesunięcie brzeżne oraz zwarcie fonacyjne fałdów głosowych.

W badanej grupie 30 pacjentów przyjmujących preparaty wziewne zaobserwowano symetryczność drgań fałdów głosowych. U 23 pacjentów tj. 76,7%, w tym 7 pacjentów przyjmowało wziewne leki niesterydowe, zaś 16 pacjentów leki niesterydowe i sterydowe. Niesymetryczność drgań zaobserwowano u 7 pacjentów (23,3%), w tym jedna osoba przyjmowała leki niesterydowe, zaś 6 osób leki z obu grup terapeutycznych. U kobiet, jak również u mężczyzn obserwowano drgania jednakowe i jednoczesowe. W grupie kontrolnej obserwowano u wszystkich drgania symetryczne. Niesymetryczność drgań wśród kobiet w grupie badanej występowała w 7 przypadkach (31,8%). Drgania symetryczne zaobserwowano u 15 osób tj. 68,2% (3 przyjmowały leki niesterydowe, 12 z obu grup). W grupie kontrolnej nie stwierdzono asymetrii drgań fałdów głosowych. U mężczyzn

w badanej grupie, niezależnie od stosowanej terapii, jak i w grupie kontrolnej, również nie stwierdzono asymetrii drgań fałdów głosowych. Amplituda drgań w grupie badanych osób była skrócona (nieprawidłowa) u 20 pacjentów tj. 66,7%, (w tym 4 pacjentów przyjmowało leki niesterydowe, a 16 leki niesterydowe i sterydowe), zaś u 10 pacjentów (33,3%) była prawidłowa. Nieprawidłową amplitudę drgań fałdów głosowych częściej obserwowano w grupie kobiet (14 pacjentek) przyjmujących leki wziewne niesterydowe i sterydowe (77,8%).

W grupie kontrolnej była ona prawidłowa u wszystkich badanych osób. U mężczyzn brak statystycznie znamiennej różnicy w badanych grupach w zależności od stosowanej terapii.

W badanych grupach chorych stwierdzono zależność statystycznie znamiennej ($p = 0,046$) zachowania się przesunięcia brzeżnego w zależności od stosowanego leczenia. Pacjenci leczeni wyłącznie lekami niesterydowymi mieli prawidłowe przesunięcie brzeżne, zaś u 36,4% (8) leczonych lekami niesterydowymi i sterydowymi wystąpiło nieprawidłowe przesunięcie brzeżne ($p = 0,046$).

Również w całej badanej grupie przesunięcie brzeżne zaobserwowano jako nieprawidłowe, tj. ograniczone u 8 pacjentów (26,7%), zaś u 22 badanych (73,3%) jako prawidłowe. W grupie kontrolnej przesunięcie brzeżne było prawidłowe w całej badanej grupie. Oceniono również zwarcie fonacyjne w grupie badanej i grupie kontrolnej u mężczyzn i u kobiet; nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy tymi grupami. W grupie leczonej przy pomocy terapii inhalacyjnej pełne zwarcie fonacyjne występowało u 15 pacjentów (50,0%), zaś u 4 pacjentów (13,3%) występował sfinkterowaty mechanizm zwarcia fonacyjnego. Niedomykalność fonacyjna głośni występowała tylko u 11 badanych pacjentów (36,7%). W badanej grupie chorych stwierdzono zależność statystycznie znamiennej ($p = 0,039$) zwarcia fonacyjnego od stosowanego leczenia; 75% pacjentów leczonych wyłącznie lekami wziewnymi niesterydowymi miało pełne zwarcie fonacyjne, podczas gdy taki stan występował u 40,9% pacjentów leczonych lekami z obu grup terapeutycznych. Odsetek kobiet, u których występowało pełne zwarcie fonacyjne był niższy w grupie leczonej wyłącznie lekami niesterydowymi i sterydowymi niż w grupie leczonej wyłącznie lekami niesterydowymi.

U mężczyzn brak zależności pomiędzy zwarciem fonacyjnym, a stosowanym leczeniem. W dostępnej literaturze, oceniającej za pomocą badania wideolaryngostroboskopowego czynność fonacyjną krtani u pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy wziewne, stwierdzono zwiększenie amplitudy drgań oraz brak zwarcia fonacyjnego, szczególnie w części środkowej fałdów głosowych oraz ograniczenie fali śluzówkowej [1, 6, 27, 28, 56, 57]. Jednocześnie pojawiają się doniesienia o zwiększeniu zawartości gęstego śluzu na fałdach głosowych w trakcie trwania terapii glikokortykosteroidowej [5, 13, 26, 34]. W moich badaniach u wszystkich chorych, bez względu na rodzaj stosowanych leków wziewnych, największe zmiany zaobserwowano w zakresie amplitudy drgań fałdów głosowych, która była dość znacznie skrócona. Natomiast w zakresie symetrii drgań fałdów głosowych, przesunięcia brzeżnego i zwarcia fonacyjnego, zmiany były mniejsze. Jednakże należy zwrócić uwagę na fakt, iż skrócenie amplitudy drgań najczęściej obserwowano u pacjentów stosujących leki wziewne z grupy leków niesterydowych i sterydowych. Również zastosowanie leków sterydowych może wpłynąć na nieprawidłowości w zachowaniu się fali śluzówkowej oraz na fakt pojawienia się niepełnego zwarcia fonacyjnego. W pracy Gallivana i wsp. [17] odnotowano pojawienie się zaburzeń w zakresie symetrii i periodyczności drgań fałdów głosowych; jak również skrócenie amplitudy drgań fałdów głosowych, ograniczenie fali śluzówkowej oraz niekompletne zamknięcie głośni w trakcie trwania terapii wziewnej.

W trzecim etapie dokonano obiektywnej analizy akustycznej tonu krtaniowego MDVP u 20 losowo wybranych pacjentów (8 mężczyzn i 12 kobiet). Wybrano parametry dobrze identyfikujące głos, takie jak:

- vFo (wskaźnik zmiany częstotliwości podstawowej w %),
- NHR (Noise to Harmonic Ratio - stosunek szumu do sygnału), zawartość hałasu (szumu) w analizowanym sygnale,
- Jitter (względna zmiana częstotliwości z okresu na okres w %),
- Shimmer (względna zmiana amplitudy sygnału z okresu na okres w %).

W grupie pacjentów leczonych lekami niesterydowymi i lekami z obu grup terapeutycznych vFo% był podwyższony, zarówno w grupie kobiet, jak i mężczyzn. Podwyższenie jego wartości częściej pojawiało się w grupie stosującej łącznie leki niesterydowe i sterydowe w terapii, zarówno w całej

grupie badanej, jak i w grupie kobiet. W grupie mężczyzn obserwowano podwyższenie vFo% w grupie przyjmującej wyłącznie leki niesterydowe.

Wskaźnik zmiany częstotliwości podstawowej vFo% w całej grupie badanej był wyraźnie podwyższony u 18 pacjentów (90,0%), zaś u 2 pacjentów (10,0%) był obniżony. Dało to statystycznie znamienne różnice w vFo pomiędzy grupą badaną, a kontrolną w całym badanym materiale ($p < 0,001$), zarówno w grupie kobiet i grupie mężczyzn.

Stosunek szumu do sygnału, czyli wskaźnik NHR uległ podwyższeniu w stosunku do normy u pacjentów przyjmujących leki niesterydowe i sterydowe, w grupie badanej i w grupie kobiet. W grupie mężczyzn częściej występował NHR mniejszy od normy.

W zakresie parametru NHR nie wykazano statystycznie znamienych różnic pomiędzy całą grupą badaną, a grupą kontrolną oraz w grupie kobiet. W grupie mężczyzn grupa badana i grupa kontrolna różniła się statystycznie znamienne ($p=0,030$). W grupie badanej, częściej (87,5%) niż w grupie kontrolnej (25,0%), występował $NHR < 0,15$.

Względna zmiana częstotliwości z okresu na okres Jitt% była podwyższona zarówno w grupie leczonej przy pomocy leków niesterydowych oraz niesterydowych i sterydowych, zarówno w grupie kobiet jak i mężczyzn. Zmiany podwyższenia Jitt% pojawiały częściej w przypadku leczenia lekami z obu grup terapeutycznych. U mężczyzn w przypadku stosowania leków niesterydowych.

Parametr Jitt% był podwyższony u 17 pacjentów (85,0%), zaś obniżony w 3 przypadkach, tj. 15,0% w całej badanej grupie. Powoduje to występowanie statystycznie znamienych różnic dla Jitt% pomiędzy grupą badaną i kontrolną w całym materiale ($p < 0,001$), także w grupie kobiet i mężczyzn.

Względna zmiana amplitudy sygnału z okresu na okres parametr Shim% była podwyższona w całym materiale badanym, tj. w grupie stosującej leki niesterydowe i leki z obu grup terapeutycznych, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Przy czym wyraźny wzrost wartości Shim% pojawił się u pacjentów leczonych lekami niesterydowymi i sterydowymi.

Analiza akustyczna tonu krtaniowego oceniająca parametr Shimmer wykazała statystycznie znamienne różnice dla Shimmer powyżej lub poniżej

normy pomiędzy grupą badaną, a kontrolną ($p < 0,001$) w całym materiale, zarówno w grupie kobiet, jak i mężczyzn. Parametr Shimmer był podwyższony w 16 przypadkach (80,0%), zaś uległ obniżeniu w 4 przypadkach (20,0%).

Analiza statystyczna parametrów akustycznych w MDVP wykazała istotną korelację tylko 3 z 4 badanych parametrów, określających zmiany częstotliwości sygnału, a mianowicie vF_0 i Jitter, oraz parametru określającego zmianę amplitudy sygnału Shimmer. Do podobnych wyników doszli autorzy pracy oceniającej jakość głosu u chorych ze świeżo rozpoznaną astmą oskrzelową i stosujących sterydoterapię wziewną (grupa ta liczyła 15 pacjentów). Ocenę akustyczną głosu prowadzili przed rozpoczęciem leczenia, trzydzieści minut po aplikacji leku oraz po 6 miesiącach leczenia. Zaobserwowali oni, że w miarę wydłużania się czasu leczenia, pojawiały się istotne statystycznie różnice w parametrach Jitter, Shimmer [27]. Podobnie Bhalla i wsp. po przeprowadzeniu badań na 46 wolontariuszach stosujących leki wziewne zaobserwowali pogorszenie się parametrów akustycznych tonu krtaniowego wraz ze wzrostem regularności i częstotliwości, stosowanej terapii inhalacyjnej [3].

W przypadkach schorzeń organicznych krtani również obserwowano podwyższone wartości parametrów oceniających względną zmianę częstotliwości (Jitter, vF_0), oraz parametru oceniającego względną zmianę amplitudy analizowanej próbki głosu (Shimmer) [68, 69]. Świdziński uważa, że różnicowanie głosów patologicznych od głosów z prawidłową emisją w programie MDVP jest w 98 przypadkach statystycznie istotne tylko dla parametrów określających częstotliwości [61].

Samoocena zaburzeń głosu za pomocą Wskaźnika Niepełnosprawności Głosowej (Voice Handicap Index - VHI) to ostatni, czwarty etap badań.

Wszyscy pacjenci z grupy badanej w liczbie 50 (32 - kobiety, 18 - mężczyzn) oraz grupy kontrolnej w liczbie 20 (16 - kobiet, 4 - mężczyzn) wypełnili kwestionariusze samooceny głosu; jego stanu funkcjonalnego, emocjonalnego i fizycznego. Łącznie udzielili odpowiedzi na 30 pytań. Uzyskane wartości w granicy od 0 do 30 punktów określa się niewielką niepełnosprawnością głosową, wystąpiły one u 27 badanych osób (w tym 8 z nich przyjmowało tylko preparaty niesterydowe, zaś 19 - preparaty sterydowe i niesterydowe). Wyniki w zakresie 31 - 60 punktów to tzw. średnie niepełnosprawności głosu,

które wystąpiły u 19 badanych osób (4 - przyjmowały tylko preparaty niesterydowe, 15 - stosowało zarówno preparaty sterydowe jak i niesterydowe). Zaś wynik 61 - 120 punktów oznaczający poważną niepełnosprawność głosową pojawił się u 4 badanych osób (2 przyjmowały preparaty wziewne z grupy niesterydowej, kolejne 2 przyjmowały leki z obu grup). Średnia wartość punktowa wynosiła 31,3. W grupie kontrolnej uzyskano średnią wartość punktową na poziomie 24,6. Istotność statystyczna wynosiła $p=0,182$ (NS - nieistotne statystycznie). Nie stwierdzono statystycznie znamiennych zależności pomiędzy wynikami badań VHI, a stosowanym leczeniem, z uwzględnieniem płci. Badanie VHI przeprowadzone u kobiet w badanej grupie i grupie kontrolnej wykazało istotność statystyczną na poziomie $p=0,637$, u mężczyzn $p=0,024$. Wobec powyższego badanie VHI nie różnicowało grupy badanej i grupy kontrolnej w całym materiale. Wniosek ten dotyczy zarówno kobiet, jak i mężczyzn. Również nie stwierdzono korelacji pomiędzy wiekiem badanych pacjentów, a VHI, zarówno w grupie badanej $p=0,287$, jak i w grupie kontrolnej $p=0,457$ w całym materiale badawczym. Wniosek ten również dotyczy kobiet i mężczyzn objętych badaniem.

Na świecie VHI jest szeroko stosowaną metodą oceniającą zaburzenia głosu. Pruszewicz i współpracownicy [54] dokonali adaptacji skali dla celów polskich. Jednakże obecnie nie jest ona szeroko stosowana w diagnostyce foniatrycznej w Polsce. Test samooceny głosu najczęściej ma zastosowanie w takich grupach zawodowych jak: nauczyciele, śpiewacy, duchowni. Wydaje się niezmiernie ważnym fakt uwzględnienia odczuć pacjenta dotyczących emitowanego przez siebie głosu, zarówno w trakcie trwania zaburzeń, jak i po stosowanym leczeniu [35, 40, 42]. Obecnie uważa się, że zaburzenia głosu wyrażone za pomocą wskaźnika niepełnosprawności głosowej powinny być wzbogacone o badania osobowości człowieka w relacji do problemów z głosem. Często czynniki psycho - emocjonalne są kojarzone z problemami głosowymi. De Jong opisał psychologiczny model dla utrzymujących się problemów głosowych (kaskadowy). Pomocniczą okazała się tu skala typu DS-16, która umożliwia określenie typu osobowości. Typ D – posiadający zaburzenia emocjonalne i typ non D – nie posiadający ich. Stopień neurotyzmu można również wyznaczyć za pomocą kwestionariusza osobowości Eysencka – EPQ - RSS (Neuroticism Scale of the Eysenck

Personalisty Questionnaire Revised Short Scale). Uważa się, że wyższy wynik neurotyzmu może upoważniać do przewidywania gorszego radzenia sobie ze stresem jakim niewątpliwie jest choroba, wyższej oceny złego stanu zdrowia, odnotowania nasilenia skutków ubocznych stosowanych terapii inhalacyjnych, co wydaje się mieć duże znaczenie dla przyszłych badań [2, 6, 19, 40, 51].

Jednak wszystkie badania osobowości pacjenta i jej powiązania z zaburzeniami głosu są nową dziedziną nauki wymagającą prowadzenia dalszych badań [15, 65]. Uważa się, że palenie tytoniu jest przyczynkiem do rozwoju chorób cywilizacyjnych, jakimi są choroby dolnych dróg oddechowych, takie jak: astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc. W grupie 50 chorych objętych badaniami, palący stanowili 46,0% (23 osoby). Związki chemiczne zawarte w dymie tytoniowym powodują zmiany w obrębie błony śluzowej gardła, krtani – dając podstawę do rozwoju dysfonii [58]. Na czynność fonacyjną krtani, a zatem na powstanie i rozwój dysfonii mają również wpływ schorzenia dodatkowe, które współistnieją często z chorobami dolnych dróg oddechowych. Należą do nich schorzenia laryngologiczne, które w całym materiale badawczym stanowiły 37% (zmiany alergiczne w obrębie błon śluzowych nosa, polipy nosowe, zapalenia zatok), schorzenia nielaryngologiczne stanowiące 22% oraz przebyte operacje tarczycy 8%.

Toogood i współpracownicy w swoich badaniach wykazali, że preparaty wziewne, a w szczególności wziewne glikokortykosteroidy, mogą być przyczyną dysfonii po pewnym czasie od ich zastosowania. Z chwilą pojawienia się problemów z głosem, około 12 – 28% pacjentów nawet zaprzestało korzystania z zalecanej wziewnej terapii sterydowej. W przypadku chorób dolnych dróg oddechowych taka decyzja samych chorych może prowadzić do zaostrzeń objawów choroby podstawowej [2, 6, 10].

Podsumowanie

1. Aerozoloterapia w chorobach dolnych dróg oddechowych, takich jak: astma, POChP pozostaje nadal metodą z wyboru podawania leków. Monoterapia zostaje często zastąpiona połączeniem przedstawicieli leków z różnych grup, np. preparatów niesterydowych z preparatami sterydowymi. Powoduje to poprawę jakości życia chorych (redukuje częstość zaostrzeń, zmniejsza nasilenie objawów, zmniejsza śmiertelność), ale nie jest wolna od działań niepożądanych w postaci zaburzeń czynności fonacyjnej krtani.
2. Kompleksowa ocena czynności fonacyjnej krtani zawierająca: subiektywną ocenę głosu w skali GRBAS, badanie aerodynamiczne (z wyznaczeniem MPT, PQ), badanie stroboskopowe, analizę akustyczną tonu krtaniowego MDVP oraz badanie ankietowe z wyznaczeniem wskaźnika niepełnosprawności głosowej VHI umożliwia zobrazowanie zaburzeń fonacji, również wskazując na niepożądane działania leków wziewnych na głos.
3. W trakcie prowadzonej aerozoloterapii wziewnej w głosie badanych osób, to stopień chrypki (G) i szorstkość głosu (R) są najbardziej podatnymi na zmianę barwy głosu.
4. W badaniach aerodynamicznych zaobserwowano zmniejszenie pojemności życiowej płuc VC oraz skrócenie maksymalnego czasu fonacji w całej grupie badanej (chorych) w stosunku do grupy kontrolnej (średnio o ok. 30%), natomiast współczynnik fonacji PQ był jednakowy w całej grupie badanej i grupie kontrolnej, niezależnie od płci.
5. Stosowanie aerozoloterapii wziewnej, szczególnie leków niesterydowych i sterydowych u kobiet spowodowało zawężenie zakresu głosu. W grupie mężczyzn leczonych lekami z obu grup zakres głosu uległ poszerzeniu.
6. Badania wideolaryngostroboskopowe wykazały największe zmiany w zakresie amplitudy drgań fałdów głosowych - skrócenie amplitudy. W znacznie mniejszym stopniu zmiany dotyczyły symetryczności i regularności drgań fałdów głosowych, fali śluzówkowej i zwarcia fonacyjnego.

7. W obiektywnej analizie akustycznej tonu krtaniowego MDVP wśród parametrów dobrze identyfikujących głos parametry określające zmiany częstotliwości (vFo , jitter) oraz zmiany amplitudy sygnału (shimmer) uległy zróżnicowaniu w stosunku do normy. Według Świdzińskiego, jeżeli więcej niż 3 parametry w analizie akustycznej różnią się od normy, to głos badany można zakwalifikować jako nieprawidłowy.
8. Ocena zaburzeń głosu za pomocą wskaźnika niepełnosprawności głosowej VHI nie wykazała w samoocenie głosu znaczącej niepełnosprawności głosowej.
9. W trakcie prowadzenia długofalowej terapii wziewnej funkcja fonacyjna krtani ulega zaburzeniu.
10. Wprowadzenie kompleksowych metod oceny czynności fonacyjnej krtani w trakcie prowadzonej aerozoloterapii w chorobach dolnych dróg oddechowych wydaje się być postępowaniem słusznym w ocenie jakości głosu.

VI. Wnioski

1. Stosowanie leków wziewnych z grupy leków niesterydowych i sterydowych, obok wpływu na zmianę właściwości błony śluzowej gardła i krtani, może być przyczyną zaburzeń czynności fonacyjnej fałdów głosowych.
2. Nieprawidłowe wyniki w zakresie parametru badania stroboskopowego stwierdzono w przypadku amplitudy drgań (amplituda skrócona) u 66,6 % badanych, natomiast zaburzenia w zakresie zwarcia fonacyjnego wykazano u połowy badanych pacjentów.
3. Podawanie dodatkowo leków z grupy sterydów wziewnych zwiększa grupę chorych z nieprawidłowymi wynikami badania stroboskopowego, ale statystycznie istotnie tylko w zakresie przesunięcia brzeżnego i zwarcia fonacyjnego.
4. Najbardziej czułym parametrem akustycznym w ocenie funkcji fonacyjnej chorych stosujących leki wziewne, wydaje się być zmienność częstotliwości podstawowej vF_0 , tj. zdolności utrzymywania częstotliwości podstawowej na tej samej wysokości.
5. W obrazie laryngologicznym u wszystkich badanych stwierdzono zmienioną błonę śluzową gardła i krtani, była ona zaczerwieniona, ścieńczała, pokryta gęstą podsuchającą wydzieliną śluzową.
6. Podobnie w badanej grupie chorych potwierdzono spodziewane istotnie gorsze wyniki parametrów aerodynamicznych głosu VC i MPT, zwłaszcza u kobiet.
7. Założeniem pracy było opracowanie optymalnej metodyki dla oceny sprawności głosu w określonych warunkach terapeutycznych. Badania: laryngologiczne, foniatryczne, aerodynamiczne, wideostroboskopowe oraz obiektywna analiza akustyczna tonu krtaniowego pozwalają na określenie tego typu zaburzenia głosu.
8. Zaburzenia głosu u chorych leczonych z powodu schorzeń dolnych dróg oddechowych lekami wziewnymi są wypadkową schorzenia podstawowego, jak i stosowania tych leków.

VII. Streszczenie

W diagnostyce zaburzeń głosu stosuje się kompleksową ocenę czynności fonacyjnej krtani. Obejmuje ona: metody percepcyjne, np. skala GRBAS, badania aerodynamiczne, takie jak: określenie maksymalnego czasu fonacji (MPT), wyznaczenie współczynnika fonacji (PQ), badanie stroboskopowe, analizę akustyczną tonu krtaniowego oraz określenie wskaźnika niepełnosprawności głosowej za pomocą kwestionariusza VHI. Badanie spirometryczne, a w szczególności pojemność życiowa płuc (VC) jest parametrem istotnym w prowadzonej diagnostyce zaburzeń głosu. Problem dysfonii pojawia się również u pacjentów stosujących aerozoloterapię wziewną z powodu przewlekłych schorzeń zapalnych dolnych dróg oddechowych, takich jak: astma, POChP. Strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji tych schorzeń obejmuje ocenę i monitorowanie choroby, ograniczenie czynników ryzyka, leczenie.

Aby potwierdzić lub wykluczyć istnienie zmian patologicznych w głosie u osób leczonych długotrwale preparatami wziewnymi zastosowano metodę kompleksowej oceny narządu fonacyjnego w wybranej grupie 50 osób stosujących ww. terapię z powodu schorzeń dolnych dróg oddechowych i zgłaszających przewlekłe utrzymujące się zaburzenia głosu w postaci chrypki. Grupę tę stanowiło 18 mężczyzn i 32 kobiety w wieku od 18 do 83 lat (średnia wieku 56,3). Badania te przeprowadzono w latach 2006-2010. Czasokres leczenia wynosił od 1 roku do 10 lat. Grupę kontrolną stanowiło 20 osób z okresowo odczuwanymi zaburzeniami głosu nigdy nie stosującymi aerozoloterapii wziewnej. Grupa składała się z 16 kobiet i 4 mężczyzn, w wieku od 17 do 67 lat (średnia wieku 37,9). Wszyscy badani mieli wykonane pełne badanie laryngologiczne, foniatryczne oraz badanie spirometryczne z określeniem pojemności życiowej płuc VC. W kompleksowej ocenie narządu fonacyjnego wykorzystano: subiektywną ocenę głosu w skali GRBAS, badanie aerodynamiczne z wyznaczeniem maksymalnego czasu fonacji MPT, współczynnika fonacji PQ, badanie stroboskopowe (oceniające średnie położenie głosu, zakres głosu, symetryczność i regularność drgań fałdów głosowych, amplitudę drgań, przesunięcie brzeżne i zwarcie fonacyjne),

analizę akustyczną tonu krtaniowego MDVP oraz badanie samooceny głosu przy pomocy kwestionariusza VHI. W trakcie obliczeń statystycznych stosowano następujące testy: test t-studenta, test niezależności χ^2 . Wpływ wieku na wybrane parametry ilościowe analizowano za pomocą współczynnika korelacji liniowej r-Pearsona. Uzyskane w trakcie analizy wyniki przedstawiono w formie tabel oraz wykresów. Za statystycznie znamienne przyjęto wyniki testów, dla których poziom istotności był mniejszy lub równy 0,05 ($p \leq 0,05$). Brak istotności statystycznej oznaczono skrótem NS (nieistotne statystycznie). Obliczenia przeprowadzono pakietem statystycznym statistica.pl. Wysznuło wnioski, iż w trakcie prowadzonej aerozoloterapii wziewnej w głosie badanych osób to stopień chrypki G i szorstkość głosu R są cechami zwracającymi uwagę w ocenie odsłuchowej głosu. W badaniach aerodynamicznych zaobserwowano zmniejszenie pojemności życiowej płuc, skrócenie czasu fonacji, w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej. Natomiast współczynnik fonacji, zwany też wskaźnikiem zużycia powietrza, był na tym samym poziomie w obu badanych grupach. Stosowanie aerozoloterapii, w tym wziewnych GKS spowodowało podwyższenie zakresu głosu w grupie mężczyzn, a u kobiet jego zawężenie. Badania wideolaryngostroboskopowe wykazały największe zmiany w zakresie amplitudy drgań fałdów głosowych i zwarcia fonacyjnego. W obiektywnej analizie akustycznej tonu krtaniowego MDVP wśród parametrów dobrze identyfikujących głos, parametry określające zmiany częstotliwości (vFo, jitter) oraz zmiany amplitudy sygnału (shimmer) uległy zróżnicowaniu w stosunku do normy. Natomiast ocena zaburzeń głosu za pomocą wskaźnika niepełnosprawności głosowej VHI nie wykazała w samoocenie głosu znaczącej niepełnosprawności głosowej. Stosowanie leków wziewnych, obok niewątpliwego wpływu na zmianę właściwości błony śluzowej gardła i krtani, powoduje zaburzenia czynności fonacyjnej fałdów głosowych. Wprowadzenie kompleksowych metod oceny fonacyjnej krtani w trakcie prowadzonej aerozoloterapii wziewnej wydaje się być postępowaniem słusznym w ocenie jakości głosu. Włączenie opieki psychologicznej i logopedycznej w trakcie prowadzonej terapii u tych pacjentów mogłoby być pomocnym w zmniejszeniu odczuwania zmian w głosie.

VIII. Summary

In diagnostics of the voice disorders there is a complex evaluation of phonatory function of the larynx. It includes: perceptual studies, the GRBAS scale, aerodynamics studies such as: estimation of the maximum phonation time (MPT) to determine the phonation factor (PQ), videostroboscopy, an acoustic analysis of the laryngeal tone and define of the voice handicap index was performed by VHI questionnaire. The spirometric examination, especially lungs vital capacity (VC) is an important parameter in the voice disorders diagnostics. The dysphonia has been reported in patients who are using aerosol inhaled therapy due to chronic disease of a lower respiratory tract, such as: asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The strategy of diagnosis, treatment and prevention of those conditions includes assessment and monitoring of the disease, restriction of risk factors and treatment.

Therefore, to confirm or exclude occurrence of pathological changes in the voice of patients who are long - term treated by inhaled preparations the complex assessment method of phonation organ has been used in a chosen group of 50 patients, who are using the therapy due to conditions of airways and reporting chronic voice disorder in form of hoarseness. It was the group of 18 male patients and 32 female patients, aged 18 – 83 (average of age 56,3). The research were performed in 2006 - 2010. The period of treatment lasted from 1 to 10 years. The group included 20 persons who temporary had voice disorders and they have never used the aerosol therapy before. The group included 16 female patients and 4 male patients, aged 17 to 67 (average of age 37,9). All patients were given the full laryngological test, the phoniatic examination and the spirometric examination where the vital capacity (VC) was indicated. In the complex assessment of the phonation organ, the following methods were used: subjective voice assessment in the GRBAS scale, the aerodynamic examination where the maximum phonation time MPT was indicated, the phonation coefficient PQ, videostroboscopy (assessing average voice placement, the range of voice, regularity of the vocal folds vibration, the vibration amplitude, the marginal shift of vocal folds,

the short phonatory), an acoustic analysis of laryngeal tone MDVP and voice self-study questionnaire with VHI. In the process of statistical calculation there were taken following tests: the student's test, the Chi² independence test. An effect of age on selected quantitative parameters was analyzed by correlation coefficient (Pearson's r). The results which were obtained during the analysis were presented in form of charts and graphs. The results of the tests were assumed to be statistically significant, where the significance level was less than or equal 0,05 ($p \leq 0,05$). The lack of the statistical significance was marked by an abbreviation NS (not significant). The statistical package statistica.pl was used to make all calculations. Conclusions were drawn that during the inhaled aerosol therapy in the voice of diagnosed patients the G level and R harshness are the characteristics which were taken into consideration in the listening assessment of the voice. In aerodynamic investigations the decrease of vital capacity of lungs, shortening of phonation time were observed in study arm in comparison to control group. Phonation coefficient in turn, also known as air usage index, was on the same level in both investigated groups. Using of aerosol therapy, including ICS, caused the increase of voice range in male group, while in female group its narrowing. Videolaryngoscopic investigations demonstrated the greatest changes in range of amplitude of vocal folds vibrations and glottal stop.

In the objective acoustic analysis of laryngeal tone MDVP among parameters with good-voice identification, parameters identifying shifting of frequency (vFo, Jitter) and changing of the signal amplitude (Shimmer) have been differentiated according to the norm. However, the evaluation of voice disorders by using voice handicap index (VHI) did not indicate significant voice disability in self-esteem test. Taking inhaled medications, apart from unquestionable effect on changing of properties in mucous membrane in pharynx and larynx, causes phonatory dysfunction of the vocal folds.

Introducing the complex phonatory evaluation method of the larynx during the process of inhaled aerosol therapy seems to be a right procedure if it comes to the evaluation of voice quality. Including psychological care and speech-therapy during the treatment of patients could be helpful to reduce sense of changes in the patients' voice.

IX. Bibliografia

1. Acar G.O., Adatepe N.U., Kaytaz A., Edizer D.T., Gemicioglu B., Yagiz C., Dirican A. Evaluation of laryngeal findings in users of inhaled steroids. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267: 917 - 923
2. Balter M.S., Adams S.G., Chapman K.R. Inhaled Beclomethasone Dipropionate Improves Acoustic Measures of Voice in Patients With Asthma. *CHEST* 2001; 120: 1829 -1834
3. Bhalla R.K., Watson G., Taylor W., Jones A.S., Roland N.J. Acoustic Analysis in Asthmatics and the Influence of Inhaled Corticosteroid Therapy. *J Voice*. 2009 Jul; 23(4): 505 - 511
4. Boulay E.M., Boulet P.L. Związek między atopią, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i astmą - rozważania patofizjologiczne. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. Wydanie polskie. 2003; 2(5): 4 - 8
5. Cohn J.R., Spiegel J.R., Sataloff R.T. Vocal disorders and the professional voice user: the allergist's role. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 1995; 74(5): 363 - 73
6. Crompton G.K., Sanderson R., Dewar M.H., Matusiewicz S.P., Ning A.C. W.S., Jamieson A.H., McLean A., Greening A.P. Comparison of Pulmicort[®] pMDI plus Nebuhaler[®] and Pulmicort[®] Turbuhaler[®] in asthmatic patients with dysphonia. *Respiratory Medicine*. 2000; 94: 448 - 453
7. Dejonckere P.H., Bradley P., Clemente P., Cornut G., Crevier-Buchman L., Friedrich G., Van De Heyning P., Remacle M., Woisard V. 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 Phoniatics of the European Laryngological Society (ELS). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001; 258(2): 77 - 82
8. Doboszyńska A. Problemy laryngologiczne w codziennej praktyce. Publikacja medyczna firmy Servier Polska. Wydawnictwo Via Medica. Warszawa. 2004; 1

9. Domeracka - Kołodziej A., Maniecka - Aleksandrowicz B. Morfologiczne podstawy czynności fonacyjnej krtani. *Magazyn Otorynolaryngologiczny*. 2002; 1(4): 98-102
10. Dubus J.C., Marguet C., Deschildre A., Mely L., Le Roux P., Brouard J., Huiart L. Local side - effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age and device. *Allergy*. 2001; 56: 944 - 948
11. Dziedziczko A. Objawy uboczne leczenia astmy kortykosteroidami. *Przegląd Alergologiczny*. 2004; 1: 12- 17
12. Emeryk A., Kurzawa R., Bręborowicz A. *Aerzoloterapia chorób układu oddechowego u dzieci*. Elsevier Urban & Partner. Wrocław 2007
13. Erickson E., Sivasankar M. Evidence for adverse phonatory change following an inhaled combination treatment. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*. 2010; 53: 75 - 83
14. Fal A.M., Kopeć A. Podstawowe cechy aerzoli w terapii chorób obturacyjnych płuc. *Terapia* 2006; 2: 50 - 52
15. Foster J.M., van Sonderen E., Lee A.J., Sanderman R., Dijkstra A., Postma D. S., van der Molen T. A self - rating scale for patient - perceived side effects of inhaled corticosteroids. *Respiratory Research*. 2006; 7: 131
16. Gajewski. P, Niżankowska-Mogilnicka E. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji przewlekłej obturacyjnej choroby płuc - podsumowanie aktualizacji GOLD 2011. *Medycyna Praktyczna* 2012/03
17. Gallivan Gregory J., Gallivan Holly K., Gallivan Helen K. Inhaled Corticosteroids: Hazardous Effects on Voice-An Update. *Journal of Voice* 2007; 21(1): 101 - 111
18. Hirano M., Bless D. *Videostroboscopic examination of the larynx*. Singular Publishing Group Inc. San Diego, California 1993
19. Ihre Eva, Zetterström O., Ihre Elisabeth, Hammarberg B. Voice Problems as Side Effects of Inhaled Corticosteroids in Asthma Patients-a Prevalence Study. *Journal of Voice*. 2004; 18(3): 403 - 414
20. Irwin R.S., Richardson N.D. Side effects with inhaled corticosteroids. The Physician's Perception. *Chest*. Official publication of the American College of Chest Physicians. 2006; 130: 41 – 53

21. Ishizuka T., Hisada T., Aoki H., Yanagitani N., Kaira K., Utsugi M., Shimizu Y., Sunaga N., Dobashi K., Mori M. Gender and age risks for hoarseness and dysphonia with use of a dry powder fluticasone propionate inhaler in asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28(5): 550 - 6
22. Jastrzębowska G. Podstawy logopedii dla studentów logopedii, pedagogiki, psychologii i filologii. Uniwersytet Opolski. Opole 1995
23. Kałuska K., Ziara D. Remodeling dróg oddechowych w astmie oskrzelowej i POChP. Część II. Konsekwencje czynnościowe i wpływ leków na proces remodelingu. *Alergia, Astma, Immunologia. Przegląd kliniczny.* 2005; 10(4): 175 -179
24. Kendall K.A., Browning M.M., Skovlund S.M. Introduction to high - speed imaging of the larynx. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery.* 2005; 13: 135 - 137
25. Khan Gabriel M., Lynch J.P. Choroby płuc. Diagnostyka i terapia. III. Wydanie I polskie. Pod redakcją Wacława Droszcza. Wydawnictwo medyczne Urban & Partner. Wrocław 2000
26. Kim Su Han., Moon Wook Jin, Chung Min Sung, Lee Hyun Ja. A Short - Term Investigation of Dysphonia in Asthmatic Patients Using Inhaled Budesonide. *Journal of Voice.* 2011; 25(1); 88 - 93
27. Koszyła - Hojna B., Rogowski M., Rutkowski R., Pepiński W., Ryćko P. Wpływ glikokortykosteroidów wziewnych na czynność fonacyjną krtani u chorych na astmę. *Pol. Merk. Lek.* 2006; 20 (116): 145 - 150
28. Kręcicki T., Liebhart J. Morawska - Kochman M., Liebhart E., Zatoński M., Zalesska - Kręcicka M. Corticosteroid - induced laryngeal disorders in asthma. © *Med Sci Monit.* 2006; 12(8): CR351 - 354
29. Kulus M., Bartosiewicz W., Chądryńska J., Krauze A. Glikokortykosteroidy wziewne u dzieci - od czego zależy wybór?. *Terapia* 2010; XVIII, 9 z.1 (245): 37- 42
30. Kupryś - Lipińska I., Kuna P. Leczenie astmy glikokortykosteroidami wziewnymi i długo działającymi beta₂-mimetykami z jednego inhalatora. *Terapia* 2009; XVII, 3(222): 48 - 54
31. Kupryś - Lipińska I., Kuna P. Nowości w raporcie GINA 2009. *Terapia* 2010; XVIII, 4 z. 1 (237): 47- 50

32. Kupryś - Lipińska I., Kuna P. Postępy w leczeniu POChP-GOLD 2009. *Terapia* 2010; XVIII, 4 z. 1 (237): 87 - 88
33. Kupryś - Lipińska I., Kuna P. Pozycja terapii Symbicort® Turbuhaler® podtrzymująco i doraźnie w wytycznych GINA i zaleceniach FDA. *Terapia* 2010; XVIII, 4 z. 1 (237): 53 - 58
34. Lavy J. A., Wood G., Rubin J. S., Harries M. Dysphonia Associated With Inhaled Steroids. *Journal of Voice*. 2000; 14(4): 581 - 588
35. Larson C. R., Burnett T. A., Kiran S. Effects of pitch - shift velocity on voice F_0 responses. *J. Acoust. Soc. Am.* 2000; 107 (1): 559 - 564
36. Lubiński W., Płusa T. Tiotropium - nowa jakość w leczeniu chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. *Pol. Merk. Lek.* 2006; 20(115): 5
37. Maniecka - Aleksandrowicz B., Domeracka - Kołodziej A. Dysfonia i chrypka. *Magazyn ORL*. 2004; III, 1 (9): 17 - 25
38. Marczak - Antczak M., Marczak J. Długodziałające beta₂- mimetyki w astmie oskrzelowej - tak czy nie?. *Terapia* 2000; VIII, 4. z. 1 (87): 45 - 48
39. Narkiewicz O., Moryś J. Neuroanatomia czynnościowa i kliniczna. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2003
40. Niebudek - Bogusz E. Dysfonia hyperfunkcjonalna o podłożu zawodowym- rozpoznanie i postępowanie. *OtoRynoLaryngologia*. 2006; suplement 1: 56 - 60
41. Niebudek - Bogusz E., Fiszer M., Kotyło P., Just M., Śliwińska - Kowalska M. Ocena parametrów analizy akustycznej głosu u zdrowych kobiet. *OtoRynoLaryngologia*. 2004; 3(1): 33 - 39
42. Niebudek - Bogusz E., Kuzańska A., Woźnicka E., Śliwińska - Kowalska M. Ocena zaburzeń głosu u nauczycieli za pomocą wskaźnika niepełnosprawności głosowej (Voice Handicap Index - VHI). *Medycyna Pracy*. 2007; 58(5): 393 - 402
43. Obrębowski A. Badanie kliniczne narządu mowy. *OtoRynoLaryngologia*. 2006; 5 (suplement 1): 50 - 55
44. Obrębowski A. Narząd głosu i jego znaczenie w komunikacji społecznej. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Poznań 2008

45. Obrębowski A. Postępowanie lecznicze i rehabilitacyjne w chorobach narządu głosu u nauczycieli. *OtoRynoLaryngologia*. 2003; Suplement 1: 34 - 37
46. Obrębowski A., Pruszewicz A., Wika T. Uwagi foniatryczne do zabiegów mikrochirurgicznych na fałdach głosowych. *Otolaryngologia Polska*. 1999; LIII, 5: 585 - 588
47. Obrębowski A., Świdziński P., Pruszewicz A., Świdziński T. Metody badania czynności fonacyjnej krtani w Klinice Otolaryngologicznej Uniwersytetu Poznańskiego w latach 1922- 1939. *Otolaryngologia Polska*. 2007; LXI, 5: 719- 723
48. Obrębowski A., Wojnowski W. Struktura fałdu głosowego. *Postępy w chirurgii głowy i szyi*. 2002; 2: 27 - 36
49. Obrębowski A., Wojnowski W., Obrębowska - Karsznia Z. Charakterystyka budowy molekularnej fałdu głosowego. *Otolaryngologia Polska*. 2006; LX, 1: 9 - 14
50. Obtulowicz K. *Alergologia praktyczna*. PZWL. Warszawa 2001
51. Pawłowski Z. *Podstawy foniatrii dla osób duchownych, aktorów, nauczycieli i prawników*. Wydawnictwo Salezjańskie. Warszawa 2010
52. Pruszewicz A. *Foniatria kliniczna*. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich. Warszawa 1992
53. Pruszewicz A. Metody badania narządu głosu. *Postępy w chirurgii głowy i szyi*. 2002; 2: 3 - 25
54. Pruszewicz A., Obrębowski A., Wiskirska - Woźnica B., Wojnowski W. Wprowadzenie kompleksowej oceny głosu - własna modyfikacja testu samooceny niesprawności głosu (Voice Handicap Index). *Otolaryngologia Polska*. 2004; LVIII, 3: 547 - 549
55. Rowińska - Zakrzewska E. *Postępy w pneumonologii*. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. *Medycyna praktyczna*. 2003; 1- 2: 123 - 136
56. Selroos O., Backman R., Forsen K.O., Löfroos A.B., Niemistö M., Pietinalho A., Äikäs C., Riska H. Local side - effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids - a comparison between pressurized metered- dose inhalers and Turbuhaler®. *Allergy*. 1994; 49: 888 - 890

57. Sinkiewicz A., Ludwikowska B., Drela M. Ocena funkcji krtani po stosowaniu steroidów wziewnych w terapii astmy oskrzelowej. *Otolaryngologia Polska*. 2000; LIV, 3: 311 - 313
58. Sivasankar M., Erickson E. Short-Duration Accelerated Breathing Challenges Affect Phonation. *The Laryngoscope*. 2009; 119(8): 1658- 1663
59. Szkiełkowska A., Kazanecka E. Emisja Głosu - wskazówki metodyczne. Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu. Uniwersytet Muzyczny Fryderyka Chopina. Warszawa 2011
60. Świdziński P. Obiektywna metoda akustycznego różnicowania zaburzeń głosu. www.czytelniamedyczna.pl/nm_au08.php
61. Świdziński P. Przydatność analizy akustycznej w diagnostyce zaburzeń głosu. Rozprawa habilitacyjna. AM, Poznań 1998
62. Świdziński P. Wieloparametrowa analiza akustyczna głosu - materiały do wykładu. Poznań 2010
63. Tarasiewicz B. Mówię i śpiewam świadomie. Towarzystwo Autorów i Wydawców Prac Naukowych Universitas. Kraków 2006: 69 - 76
64. Thibeault S. L. Advances in our understanding of the Reinke space. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2005; 13: 148 - 151
65. Thomas G., de Jong F.I.C.R.S., Kooijman P.G.C., Cremers C.W.R.J. Utility of the Type D Scale 16 and Voice Handicap Index to Assist Voice Care in Student Teachers and Teachers. *Folia Phoniatri Logop*. 2006; 58: 250 - 263
66. Tworek D., Kuna P. Leczenie kombinowane LABA z wGKS w POChP. *Terapia* 2009; XVII, 3 (222): 126 - 128
67. Williamson I. J., Matusiewicz S. P., Brown P. H., Greening A. P., Crompton G. K. Frequency of voice problems and cough in patients using pressurized aerosol inhaled steroid preparations. *Eur Respir J*. 1995; 8: 590 - 592
68. Wiskirska - Woźnica B. Kompleksowa ocena głosu w schorzeniach organicznych i czynnościowych krtani. Rozprawa habilitacyjna. AM, Poznań 2002

69. Wiskirska - Woźnica B. Kompleksowa ocena głosu w schorzeniach organicznych i czynnościowych krtani. Zaburzenia procesu komunikatywnego. Wydawnictwo Fundacji „Orator”. Lublin 2003: 121 - 141
70. www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2012Feb13. – FitzGerald M. Global strategy for asthma management and prevention.
71. Zalesska- Kręcicka M. Postępowanie w dysfoniach. OtoRynoLaryngologia. 2005; Supplement 1: 52 - 56

X. SPIS RYCIN I TABEL

RYCINY:

- ryc. 1 Charakterystyka grupy badanej pod względem występowania dodatkowych schorzeń
- ryc. 2 Częstość i rodzaj występowania dodatkowych schorzeń
- ryc. 3 Korelacja wieku i VC w grupie badanej
- ryc. 4 Korelacja wieku i MPT w grupie badanej
- ryc. 5 Korelacja wieku i VC w grupie kontrolnej
- ryc. 6 Korelacja wieku i VC u kobiet w grupie badanej
- ryc. 7 Korelacja wieku i MPT u kobiet w grupie badanej
- ryc. 8 Korelacja wieku i VC u kobiet w grupie kontrolnej
- ryc. 9 Korelacja wieku i VC u mężczyzn w grupie badanej

TABELE:

- Tab. I Wiek i płeć pacjentów w badanych grupach
- Tab. II Palenie tytoniu w badanych grupach
- Tab. III Stosowanie leków wziewnych w grupie badanej
- Tab. IV Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS w badanych grupach (I, II) w zależności od stosowanych leków
- Tab. V Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS u kobiet w badanych grupach (I, II) w zależności od stosowanych leków
- Tab. VI Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS u mężczyzn w badanych grupach (I, II) w zależności od stosowanych leków
- Tab. VII Wyniki badania spirometrycznego w zakresie VC w zależności od stosowanych leków w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci.

Tab. VIII	Wyniki badania aerodynamicznego głosu w zakresie MPT w zależności od stosowanych leków w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci
Tab. IX	Wyniki badania aerodynamicznego głosu w zakresie PQ w zależności od stosowanych leków w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci
Tab. X	Średnie położenie i zakres głosu w grupach badanych (I, II) w zależności od stosowanych leków
Tab. XI	Średnie położenie i zakres głosu w grupach badanych (I, II) u kobiet w zależności od stosowanych leków
Tab. XII	Średnie położenie i zakres głosu w grupach badanych (I, II) u mężczyzn w zależności od stosowanych leków
Tab. XIII	Wyniki badania stroboskopowego w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci w zakresie symetryczności, regularności drgań fałdów głosowych w zależności od stosowanych leków
Tab. XIV	Wyniki badania stroboskopowego w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci w zakresie amplitudy drgań w zależności od stosowanych leków
Tab. XV	Wyniki badania stroboskopowego w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci w zakresie przesunięcia brzeżnego w zależności od stosowanych leków.
Tab. XVI	Wyniki badania stroboskopowego w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci w zakresie zwarcia fonacyjnego w zależności od stosowanych leków
Tab. XVII	Wyniki analizy akustycznej tonu krtaniowego – MDVP w zakresie vF_0 w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci w zależności od stosowanych leków
Tab. XVIII	Wyniki analizy akustycznej tonu krtaniowego – MDVP w zakresie NHR w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci w zależności od stosowanych leków

Tab. XIX	Wyniki analizy akustycznej tonu krtaniowego – MDVP w zakresie Jitt w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci w zależności od stosowanych leków
Tab. XX	Wyniki analizy akustycznej tonu krtaniowego – MDVP w zakresie Shim w grupach badanych (I, II) z uwzględnieniem płci w zależności od stosowanych leków
Tab. XXI	Wyniki badania VHI w grupach badanych w zależności od stosowanych leków
Tab. XXII	Wyniki badania VHI w grupach badanych u kobiet w zależności od stosowanych leków
Tab. XXIII	Wyniki badania VHI w grupach badanych u mężczyzn w zależności od stosowanych leków
Tab. XXIV	Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS w grupie badanej i kontrolnej
Tab. XXV	Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS u kobiet w grupie badanej i kontrolnej
Tab. XXVI	Subiektywna, percepcyjna ocena głosu w skali GRBAS u mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej
Tab. XXVII	Wyniki badania spirometrycznego w grupie badanej i kontrolnej w zakresie VC z uwzględnieniem płci
Tab. XXVIII	Wyniki badania aerodynamicznego głosu w grupie badanej i kontrolnej z uwzględnieniem płci w zakresie MPT
Tab. XXIX	Wyniki badania aerodynamicznego głosu w grupie badanej i kontrolnej z uwzględnieniem płci w zakresie współczynnika fonacji PQ
Tab. XXX	Współzależność wybranych parametrów spirometrii i badania aerodynamicznego głosu z wiekiem w grupie badanej i kontrolnej
Tab. XXXI	Współzależność wybranych parametrów spirometrii i badania aerodynamicznego z wiekiem u kobiet
Tab. XXXII	Współzależność wybranych parametrów spirometrii i badania aerodynamicznego z wiekiem u mężczyzn

Tab. XXXIII	Średnie położenie i zakres głosu w grupie badanej i kontrolnej
Tab. XXXIV	Średnie położenie i zakres głosu u kobiet w grupie badanej i kontrolnej
Tab. XXXV	Średnie położenie i zakres głosu u mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej
Tab. XXXVI	Współzależność wybranych parametrów z wiekiem w grupie badanej i kontrolnej
Tab. XXXVII	Współzależność wybranych parametrów z wiekiem u kobiet w grupie badanej i kontrolnej
Tab. XXXVIII	Współzależność wybranych parametrów z wiekiem u mężczyzn w grupie badanej
Tab. XXXIX	Wyniki badania stroboskopowego w grupie badanej z uwzględnieniem płci w zakresie symetryczności drgań fałdów głosowych
Tab. XL	Wyniki badania stroboskopowego w grupie badanej z uwzględnieniem płci w zakresie amplitudy drgań
Tab. XLI	Wyniki badania stroboskopowego w grupie badanej z uwzględnieniem płci w zakresie przesunięcia brzeżnego
Tab. XLII	Wyniki badania stroboskopowego w grupie badanej z uwzględnieniem płci w zakresie oceny zwarcia fonacyjnego
Tab. XLIII	Wyniki analizy akustycznej tonu krtaniowego – MDVP w grupie badanej i kontrolnej z uwzględnieniem płci w zakresie vF_0
Tab. XLIV	Wyniki analizy akustycznej tonu krtaniowego – MDVP w grupie badanej i kontrolnej z uwzględnieniem płci w zakresie NHR
Tab. XLV	Wyniki analizy akustycznej tonu krtaniowego – MDVP w grupie badanej i kontrolnej z uwzględnieniem płci w zakresie Jitt

Tab. XLVI	Wyniki analizy akustycznej tonu krtaniowego – MDVP w grupie badanej i kontrolnej z uwzględnieniem płci w zakresie Shim
Tab. XLVII	Wyniki badania VHI w grupie badanej i kontrolnej
Tab. XLVIII	Wyniki badania VHI u kobiet w grupie badanej i kontrolnej
Tab. XLIX	Wyniki badania VHI u mężczyzn w grupie badanej i kontrolnej
Tab. L	Współzależność pomiędzy VHI i wiekiem w grupie badanej i kontrolnej
Tab. LI	Współzależność pomiędzy VHI i wiekiem u kobiet w grupie badanej i kontrolnej
Tab. LII	Współzależność pomiędzy VHI i wiekiem u mężczyzn w grupie badanej