



Effekte der Tiefenhirnstimulation bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-
Syndrom auf Symptome der Stimme und des Sprechens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Graduiertenschule für die Geisteswissenschaften /
Graduate School of the Humanities (GSH)
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Vorgelegt von Angela de Sunda
aus Würzburg

Eingereicht:

(Datum der Einreichung zur Begutachtung, Eingangsstempel der Geschäftsstelle)

Gutachter/-innen / Mitglieder des Promotionskomitees:

Vorsitz des Promotionsprüfungsverfahrens:

Frau Professor Dr. Maria Eisenmann

Julius-Maximilians-Universität Würzburg / Philosophische Fakultät

Gutachter und Erstbetreuer im Promotionskomitee:

Herr Professor Dr. Detlef Hansen

Julius-Maximilians-Universität Würzburg / Fakultät für Humanwissenschaften

Gutachter und Betreuer im Promotionskomitee:

Herr CA Professor Dr. Jens Volkmann

Julius-Maximilians-Universität Würzburg / Medizinische Fakultät

Zweitbetreuer im Promotionskomitee:

Herr Professor Dr. Lynn Huestegge

Julius-Maximilians-Universität Würzburg / Fakultät für Humanwissenschaften

Inhaltsverzeichnis

I	Abbildungsverzeichnis	5
II	Tabellenverzeichnis	7
III	Abkürzungsverzeichnis	8
IV	Einleitung	12
1	Das Idiopathische Parkinsonsyndrom	15
1.1	Eine Begriffsbestimmung	15
1.2	Mögliche Einordnungen und Klassifikationen	16
1.3	Kardinalsymptome des IPS	17
1.3.1	Akinese	18
1.3.2	Tremor	18
1.3.3	Rigor	19
1.3.4	Posturale Instabilität	19
1.3.5	Nicht-motorische Symptome	20
1.4	Krankheitsverlauf und Verlaufsformen des IPS	20
1.4.1	Akinetisch-rigider Typ	21
1.4.2	Äquivalenz-Typ	22
1.4.3	Tremor-dominanz-Typ	22
1.5	Epidemiologische Situation	24
1.6	Pathogenese	25
1.6.1	Neurophysiologie und -anatomie der Basalganglien	25
1.6.2	Anatomische Lage der Basalganglien	26
1.6.3	Modell zu den kortiko-subkortikal-transstriatale Funktionschleifen	28
1.6.4	Biochemische Erklärungsversuche	31
1.6.5	Histochemische Befunde	32
1.7	Mögliche Ätiologien und Risikofaktoren	33
1.8	Therapiemöglichkeiten	34
2	Symptome der Stimme und des Sprechens bei IPS	36
2.1	Eine Begriffsbestimmung	37
2.2	Funktionelle Neuroanatomie des Sprechens	40
2.3	Rigid-hypokinetische Symptome bei IPS im Krankheitsverlauf	42
2.3.1	Funktionskreis Phonation der segmentalen Ebene	44
2.3.2	Funktionskreis Respiration der segmentalen Ebene	46

2.3.3	Funktionskreis Artikulation der segmentalen Ebene mit velopharyngealen wie linguo- und labiomandibulären Anteilen	46
2.3.4	Funktionskreis Prosodie der suprasegmentale Ebene	47
2.4	Modell zur funktionellen Neuroanatomie und Pathogenese der Sprechmotorik	48
2.4.1	Limbisches Vokalisationssystem	50
2.4.2	Willkürliches neokortikales Vokalisationssystem	51
2.4.3	Dorsaler Strom (links)	53
3	Tiefe Hirnstimulation bei IPS	54
3.1	Indikation	56
3.2	Zielgebiete	57
3.3	Elektrophysiologie	58
3.4	Operatives Vorgehen	58
3.5	Postoperative Anpassungsphase oder auch postoperatives Management	59
4	Aktueller Forschungsstand zur STN-DBS bei IPS	60
4.1	Allgemeine Auswirkungen	60
4.2	Sprech- und stimmrelevante Auswirkungen	62
4.3	Dysarthrietypen bei STN-DBS bei IPS nach Tsuboi et al. (2015, 2017)	64
4.3.1	Skala „Grade of dysphonia, Roughness, Breathiness, Asthenia and Strain“(GRBAS)	67
4.3.2	„Assessment of Motor Speech for Dysarthria“(AMSD)	69
4.4	Clusterbildung Dysarthrietypen nach Tsuboi et al. (2015, 2017)	71
5	Zielsetzung und Fragestellungen	73
6	Retrospektive Studie zu stimmlichen und sprachlichen Effekten nach STN-DBS bei IPS	75
6.1	Methodik	75
6.1.1	Stichprobe	76
6.1.2	Erhebungsinstrumente	79
6.1.3	Bewertung und Verblindung	79
6.2	Ergebnisse	80
6.2.1	Ergebnisse zur GRBAS	80
6.2.2	Ergebnisse zur AMSD	83
7	Diskussion der Ergebnisse	87
7.1	Interpretation der Inter-Rater-Reliabilität der GRBAS	87
7.2	Interpretation der Effektstärken der GRBAS sowie Hypothesenprüfung	88
7.3	Interpretation der Inter-Rater-Reliabilität der AMDS	89
7.4	Interpretation der Effektstärken des AMDS sowie Hypothesenprüfung	89

7.5	Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich Clusterung nach Tsuboi et al. (2015, 2017)	90
7.6	Diskussion der retrospektiven Teilstudie	99
8	Prospektiven Studie zu stimmlichen und sprecherischen Effekten nach DBS bei IPS	101
8.1	Zielsetzung und Fragestellung	101
8.2	Studiendesign	102
8.3	Versuchspersonen	102
8.4	Erhebungsinstrumente	104
8.5	Bewertung und Verblindung	104
8.6	Bildgebung und weiterführende Clusteranalyse	105
8.6.1	Evaluation der Einzeltherapien	106
8.6.2	Dysarthrie in Verbindung mit der Konnektivität des Zielortes	107
8.6.3	Bezug der Netzwerkknoten des Sprechens und der Stimme mit der Stimulationsseite	108
8.7	Ergebnisse	108
8.8	Hypothesenprüfung	110
8.9	Auswertung der sprachtherapeutischen Ratings	111
8.10	Strukturelle Konnektivität	112
8.11	Diskussion	114
8.11.1	Klinische Befunde	114
8.11.2	Bildgebende Befunde	116
8.11.3	Logopädische Intervention	121
8.11.4	Reproduzierbarkeit der Ergebnisse	122
8.11.5	Umsetzung im klinischen Alltag	124
8.11.6	Weitere Limitationen	126
9	Schluss	127
V	Literaturverzeichnis	131
VI	Anhang	149

I **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Erscheinungsbild des IPS (Berlit, 2014, p 261).....	21
Abbildung 2: Klinische Symptome und chronologischer Verlauf von IPS (Kalia & Lang, 2015, p 898)	23
Abbildung 3: Lage der Basalganglien und des Corpus amygdaloideum in der Großhirnrinde (Trepel, 2015, p 205) (1) Nucleus caudatus (2) Caput (3) Cauda nuclei caudati (4) Putamen (5) Pallidum (6) Corpus amygdaloideum	26
Abbildung 4: Schematische Darstellung wichtiger Verbindungen der Basalganglien und beteiligter Transmitter (Pape et al., 2018, p 851).....	27
Abbildung 5: Verbindungen der Basalganglien mit physiologischer Bedeutung (Pape et al., 2018, p 852 Teil a)	28
Abbildung 6: Funktionsspezifische, parallele schleifenförmige Verbindungen vom Cortex über Basalganglien und Thalamus zurück zum Cortex sowie Rückkopplungssysteme (Pape et al., 2018, p 854)	31
Abbildung 7: Verbindungen der Basalganglien mit pathophysiologischer Bedeutung bei IPS Pape et al. (2018, p 852 Teil b).....	32
Abbildung 8: Organisation der Sprechmotorik (Ziegler & Vogel, 2010, p 25).....	50
Abbildung 9: DBS Elektrode führt zu einer Depolarisation von Axonen (Aum & Tierney, 2018, p 168)	55
Abbildung 10: Graphische Darstellung der Effekte der STN-DBS auf einzelne Symptome des IPS in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer (x-Achse) und des Stimulationsarrests (y-Achse) (Voges & Timmermann, 2017, p 46)	59
Abbildung 11: Studiendesign der retrospektiven Studie	76
Abbildung 12: GRBAS-Auswertung der Mittelwerte je Parameter mit Standardabweichung ...	82
Abbildung 13: Ergebnisse der GRBAS je Patient mit Standardabweichung.....	83
Abbildung 14: Mittelwerte der AMSD je Parameter.....	86
Abbildung 15: Mittelwerte der AMSD je Patient	87
Abbildung 16: Clusterzuordnung der Probanden bei Prätestung	91
Abbildung 17: Clusterzuordnung der Probanden bei Posttestung	91
Abbildung 18: Clusterbildung bei Proband 1 im Prä- und Post-Test.....	92
Abbildung 19: Clusterbildung bei Proband 2 im Prä- und Post-Test.....	93
Abbildung 20: Clusterbildung bei Proband 3 im Prä- und Post-Test.....	94
Abbildung 21: Clusterbildung bei Proband 4 im Prä- und Post-Test.....	94
Abbildung 22: Clusterbildung bei Proband 5 im Prä- und Post-Test.....	95
Abbildung 23: Clusterbildung bei Proband 6 im Prä- und Post-Test.....	96
Abbildung 24: Clusterbildung bei Proband 7 im Prä- und Post-Test.....	96
Abbildung 25: Clusterbildung bei Proband 8 im Prä- und Post-Test.....	97
Abbildung 26: Clusterbildung bei Proband 9 im Prä- und Post-Test.....	98
Abbildung 27: Studienüberblick; R: Rauheit, B: Atmungsaktivität, A: Asthenie, S: Dehnung, DM: dynamische Modulation, ML: Monotonie, LV: geringe Lautstärke, SR: Klang wiederholt, IC: unpräzise Konsonanten, HN: Hypernasalität, SROs: kurze Sprechschübe	109
Abbildung 28: Überblick der Clusterzuweisungen mit Mediandaten zwischen Prä- und Posttest; Abkürzungen: (StimOff/StimOn), R: Rauheit, B: Atmungsaktivität, A: Asthenie, S: Dehnung, DM: dynamische Modulation, ML: Monotonie, LV: geringe Lautstärke, SR: Klang wiederholt, IC: unpräzise Konsonanten, HN: Hypernasalität, SROs: kurze Sprechschübe	111

Abbildung 29: Konnektivitätskarten ($p < 0.05$ Karten) für jede Gruppe; rot markiert = Bereiche mit erhöhter Konnektivität	113
Abbildung 30: Überblick über die ROI.....	113
Abbildung 31: Integration der Ergebnisse in die Organisation der Sprechmotorik (Ziegler & Vogel, 2010, p 25)	119

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Parkinson-Syndrome lt. DGN (2016a) und Berlit (2014)	16
Tabelle 2: Grobe Stufeneinteilung der Lewy-Körperchen nach Braak et al. (2006).....	33
Tabelle 3: Risikofaktoren für eine IPS Erkrankung in Anlehnung an Kalia & Lang (2015).....	34
Tabelle 4: Übersicht möglicher rigid-hypokinetischer Dysarthrie-Merkmale bei IPS (Darley et al., 1969, 1975; Skodda, 2015) mit Zuordnung zu Funktionskreisen	43
Tabelle 5: Cluster Einteilung nach STN-DBS bei IPS-Erkrankten in Anlehnung an Tsuboi et al. (2015)	65
Tabelle 6: Parameter der GRBAS (Hirano, 1981)	68
Tabelle 7: Die Parameter des AMSD (blau markiert gekürzte Version nach Tsuboi et al., 2015)70	
Tabelle 8: Kennzeichen und Icons der verschiedenen Cluster nach (Tsuboi et al., 2015, 2017) 71	
Tabelle 9: Relevante klinische Daten der Versuchspersonen im Überblick.....	78
Tabelle 10: Sprachtherapeutisch relevante Assessments und deren spezielle diagnostische/ differentialdiagnostische Funktion	79
Tabelle 11: Cohen's κ der GRBAS	80
Tabelle 12: GRBAS Prä- und Post-Ergebnisse Mittelwerte und Standardabweichungen	81
Tabelle 13: Cohen's κ der AMSD	84
Tabelle 14: AMDS Prä- und Post-Ergebnisse Mittelwerte und Standardabweichungen, wobei relevante Subtests nach Tsuboi et al. (2015, 2017) blau markiert	84
Tabelle 15: Übersicht relevanter statistischer Werte der AMSD, wobei relevante Subtests nach Tsuboi et al. (2015, 2017) blau markiert.....	85

III Abkürzungsverzeichnis

AAL3	automatisierten anatomischen Markierungsatlas
AIDS-Enzephalopathie	Akquiriertes-Immun-Defizienz-Syndrom-Enzephalopathie
AMSD	Assessment of Motor Speech for Dysarthria
ASHA	American Speech and Language Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ca.	circa
CBD	kortikobasale bzw. kortikobulbäre Degeneration
CER	Kleinhirn lat. Cerebellum
COMT-Inhibitoren	Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren
CT	Computertomographie
DBS	Deep Brain Stimulation
DBS-STN	Deep brain stimulation of subthalamic nucleus
DGN	Deutschen Gesellschaft für Neurologie
DLK	Demenz vom Lewy-Körper-Typ
dt.	deutsch
E	Ausdehnung
ebd.	eben diese
EDS	excessive daytime sleepiness
ELS-Protokoll	Protokoll der Europäischen Laryngologischen Gesellschaft
engl.	englisch
EPMS	Extrapyramidalmotorischen Systems
fMRT	funtionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
GABA	γ -Aminobuttersäure
GBD	Global Burden of Disease
GCA	Gyrus cingula anterior (anteriorer zingulärer Kortex)
GPI	Globus pallidus internus
GRBAS	Grade of dysphonia, Roughness, Breathiness, Asthenia and Strain
GTS	Gyrus temporalis superior
H	Höhe
H ⁰	Nullhypothese
H ¹	Alternativhypothese
Hz	Herz

IFC	inferior-frontalen Kortex
IFGoperc	unterer frontaler Gyrus operkulärer Teil
IFGtriang	inferior frontale Gyrus dreieckiger Teil
Insa	anteriore Insula
IPC	inferior-parietaler Kortex
IPS	Idiopathische Parkinsonsyndrom
lat.	lateinisch
L-Dopa	Levodopa
LSVT	Lee Silverman Voice Treatment
lt.	laut
m.	Muskel lat. musculus
M1	primär motorischen Areal
MAO-B	Monoaminoxidase B
MATLAB-Skript	Matrix-Laboratory Skript
MCI	mild cognitive impairment
Med-Off	Keine bestehende Medikation
Med-On	bestehende Medikation
MFG	mittlerer frontaler Gyrus
mm	Millimeter
MMSE	Minimental State Examination
MNI-Raum	Montreal Neurological Institute Raum
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MSA	Multisystematrophie
MSA-C	Multisystematrophie zerebellärer Typ
MSA-P	Multisystematrophie Parkinson-Typ
MSD	Motor Speech Disorders
N.	Nerv lat. nervus
Ncl.	Nucleus
NMDA-Antagonisten	N-Methyl-D-Antagonisten
OP	Operation
OR	Odds-Ratio
PAG	periaquaeductales Grau (zentrales Höhlengrau)

PANDA	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PARK 1-16	Parkinson-Genom 1-16
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire
PoCG	gyrus postcentralis
PPN	Pedunculopontiner Nucleus
PreCG	präzentraler Gyrus
PSP	progressive supranukleäre Blickparese
PUT	linsenförmige Kern/ Putamen
Q	Quantil
RCT	randomisierte kontrollierte Studien
RDB	rapid eye movement sleep behavior disorder
ROI-Analyse	Region of Interest-Analyse
ROIs	Regions of Interest
s.	siehe
S1	primär sensorischen Cortexareal
S1, S2, S3	Stufenklassifikation (von Leitlinien)
SAE	subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SMA	supplementär motorisches Areal
SMG	Gyrus supramarginalis
SNc	Pars compacta der Substantia nigra
sog.	sogenannt/e/r/s
SPM 12	Statistic Parametric Mapping 12
STG	Gyrus temporalis superior
Stim-Off	ausgeschaltete Stimulation
Stim-On	eingeschaltete Stimulation
STN	Nucleus subthalamicus
Substanz P	Neurotransmitter (Familie der Peptide)
TFCE	schwellerwertfreien Clustererweiterung (threshold-free cluster enhancement)
TFCE	threshold-free cluster enhancement
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
V	Volt
VHI	Voice Handicap Index

VIM	Nucleus ventralis intermedius des Thalamus
VTA	Volume-of-Tissue-activated
ZNS	zentrales Nervensystem

IV Einleitung

Sprech- und Stimmstörungen sind häufige Symptome der Parkinson-Krankheit, wobei bis zu 89% der Patienten im Verlauf der Krankheit unter einer Dysarthrie leiden (Hartelius & Svensson, 1994; Logemann et al., 1978). Die Tiefenhirnstimulation (engl. „Deep Brain Stimulation“ oder kurz „DBS“) des Nucleus subthalamicus (STN) ist eine etablierte, hochwirksame Behandlung für die motorischen Symptome des Idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) (Allert et al., 2004; DGN, 2016a). Selbst nach 30 Jahren Erfahrung sind die Auswirkungen von STN-DBS auf das Sprechen und die Stimme nicht gut verstanden (Pinto, 2015; Simonyan & Fuertinger, 2015).

Während STN-DBS einen positiven Effekt auf einige Teilfunktionsbereiche der Dysarthrie (Gentil et al., 2000, 2003; Klostermann et al., 2008; Pinto et al., 2003) zu haben scheint, berichten die meisten Studien entweder über keine Verbesserung oder eine Verschlechterung der Sprech- und Stimmfunktionen nach Implantation der DBS-Elektroden (Krack et al., 2003; Rousseaux et al., 2004a; Simonyan & Fuertinger, 2015; Tripoliti et al., 2011; Tsuboi et al., 2015; Wang et al., 2003; Wertheimer et al., 2014). Klinische Erfahrungswerte sowie Fallberichte und Studien lassen vermuten, dass diese sprachtherapeutisch relevanten Nebenwirkungen im Wesentlichen unabhängig von der therapeutischen Wirksamkeit der STN-DBS sind und daher als unerwünschte, aber nicht therapieimmanente Interferenzfaktoren anzusehen sind (Bouthour et al., 2018), die es genauer zu betrachten gilt, da die Lebensqualität von IPS-Erkrankten als stark einschränkend wahrgenommen wird (Hariz et al., 2010).

Die physiologische motorische Sprech- und Stimmfunktionen sind an das Zusammenspiel einer ganzen Reihe komplexer Systeme gekoppelt, einschließlich labialer, laryngealer, velopharyngealer, nasaler, glottaler und respiratorischer Strukturen in perfekter Übereinstimmung mit dem Luftstrom und der Muskelimplementierung, dem ein Modell der neurophysiologischen Sprechproduktion zu Grunde liegt. Dieses wird durch Studien zu pathophysiologischen Prozessen und Netzwerken beispielsweise bei IPS Betroffenen weiterentwickelt bzw. modifiziert (Baumann et al., 2018; Pinto, 2015; Ziegler & Vogel, 2010).

Die Erkrankung IPS selbst, aber auch die STN-DBS und dopaminergen Medikamente interagieren mit Teilen der sprechmotorischen und stimmlichen Strukturen. Dementsprechend gilt die differenzierte Prüfung und Bewertung als schwierig (Aldridge et al., 2016). In einigen Fällen kann eine Sprechverschlechterung während der Nachsorge nach einer DBS-Implantation zusätzlich zu einer durch Stimulation induzierten Dysarthrie lediglich ein Fortschreiten der Grunderkrankung

darstellen oder auch durch eine Verringerung der dopaminergen Medikamente nach erfolgreicher DBS-Therapie ausgelöst werden.

Der Oberbegriff Dysarthrie bei IPS umfasst eine ganze Reihe verschiedener Artikulations- und Phonationsstörungen. Es wurden wiederholt Versuche unternommen, diese Störungen durch eine genauere Analyse der entsprechenden Phänomenologie zu kategorisieren (Ackermann, 2008; Sidtis & Sidtis, 2017; Tripoliti et al., 2011). Eine aufwendige und methodisch fundierte Klassifizierung wurde von Tsuboi und Kollegen vorgenommen, die im Zusammenhang mit STN-DBS fünf Cluster von Sprech- und Stimmstörungen identifizierten (Tanaka et al., 2020; Tsuboi et al., 2015, 2017). Dazu zählten die Phänotypen „spastische Dysarthrie“, „Stottern“, „rigid-hyokinetischer Typ“, „behauchte Stimme“ und „gepresste Stimme“.

Erste Hinweise lassen darauf schließen, dass die Nebenwirkungen von STN-DBS auf die Stimulation spezifischer Gehirnkreise zurückzuführen sein könnte (Fox et al., 2014; Mure et al., 2011). Aufgrund der bisweilen stark differierenden Phänomenologie der unter Stimulation auftretenden Sprech- und Stimmstörungen wird angenommen, dass unterschiedliche neuronale Netzwerke gestört sind (Tsuboi et al., 2017). Aufgrund neuartiger konnektombasierter Untersuchungen ist es möglich, die Gehirnaktivität von IPS Betroffenen zu untersuchen, ohne dass individuelle Konnektivitätsdaten erforderlich sind. Diese normativen Konnektoren des menschlichen Gehirns werden auf der Grundlage von tausend hochauflösenden MRT-Scans gesunder Personen erfasst und normalisiert (Yeo et al., 2011) und stellen eine bedeutsame Ressource für die klinische DBS-Forschung dar, da sie mit den entsprechenden DBS-Datensätzen auf viele verschiedene Situationen angewendet werden können (Al-Fatly et al., 2019; Baldermann et al., 2019; Horn et al., 2017) und Grundlage für Ableitungen möglicher Netzwerkaktivitäten darstellen.

In dieser Arbeit wird eine retrospektive Studie mit STN-DBS stimulierten IPS Erkrankten vorgestellt, die sprachtherapeutisch relevante Sprech- und Stimmstörungen unter zwei Bedingungen bewertet (ein- und ausgeschaltete Stimulation) sowie eine prospektive Studie mit den beiden gleichen Bedingungen. Beide Studien haben das Ziel einer Replizierbarkeit der Ergebnisse von Tsuboi et al. (2015, 2017). Die zweite prospektive Studie bezieht außerdem konnektombasierte Daten ein.

Das erste Kapitel beschäftigt sich mit der Grunderkrankung des IPS sowie dessen Krankheitsverlauf und Pathogese. Sprachtherapeutisch relevante Symptome des Sprechens und der Stimme finden im zweiten Kapitel Erwähnung und werden anhand eines Modells der

funktionellen Neuroanatomie und Pathogenese der Sprechmotorik eingeordnet. Die Tiefenhirnstimulation bei IPS bildet den Themenbereich des dritten Kapitels; der aktuelle Forschungsstand der STN-DBS bei IPS wird im vierten Kapitel beleuchtet. In Kapitel fünf werden Zielsetzung und Fragestellungen dargestellt. Das sechste Kapitel beschäftigt sich eingehend mit der retrospektiven Studie zu stimmlichen und sprecherischen Effekten nach STN-DBS bei IPS. Anschließend wird die Studie in Kapitel sieben diskutiert. Ferner wird in Kapitel acht die prospektive Studie zu stimmlichen und sprecherischen Effekten nach STN-DBS bei IPS erklärt und in Kapitel neun diskutiert. In Kapitel zehn erfolgt der Schluss mit einem kurzen Ausblick auf weitere mögliche Fragestellungen.

Die Ergebnisse beider Studien lassen quantitativ keine Signifikanzen hinsichtlich der o.g. dysarthrischen Phänotypen zu, quantitativ lassen sich jedoch deutliche Tendenzen ähnlich der Ausgangsstudie erkennen. Zudem wurden das Cluster „Stottern“ in der retrospektiven Studie als weiteres möglicherweise STN-DBS immanentes Cluster identifiziert. In der prospektiven Studie wurde ein Cluster hinzugefügt, da in den Beurteilungen zusätzlich die Symptomatik „hasty speech“ oder auch „hastiges Sprechen“ beobachtet wurde.

Gender-Hinweis

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich, sofern nicht anders kenntlich gemacht, auf alle Geschlechter.

1 Das Idiopathische Parkinsonsyndrom

Im folgenden Kapitel werden das idiopathische Parkinson-Syndrom definiert, das klinische Bild von Erkrankten beschrieben sowie deren Krankheitsverlauf aufgezeigt. Außerdem werden die Grundzüge der Pathophysiologie und Pathologie des IPS dargelegt und im Anschluss kurz die aktuellen therapeutischen Interventionen dargestellt.

1.1 Eine Begriffsbestimmung

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN, 2016a) veröffentlicht auf höchster methodischer evidenz- und konsensbasierter Stufenklassifikation S3 lt. Regelwerk der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (Nothacker et al., 2020) Empfehlungen an Ärzte wie Therapeuten. Sie unterscheidet zwischen dem Parkinson-Syndrom als syndromatischem Hypernym und den unterschiedlichen Ätiologien wie idiopathischer und nicht-idiopathischer. Durch das Bestehen einer Akinese (Bewegungslosigkeit) sowie eines weiteren auftretenden Kardinalsymptoms wie Rigor (konstant erhöhter Muskeltonus), Ruhetremor (leichtes Zittern von Extremitäten), posturale Instabilität (Haltungsinstabilität) in unterschiedlicher Ausprägung wird das Parkinson-Syndrom definiert. Neurogenerativität sowie Progredienz der Erkrankung bilden einen weiteren Konsens (ebd.). Die drei ersten der o.g. Kardinalsymptome erwähnte bereits der englische Landarzt John Parkinson 1817, nach dem die Erkrankung später benannt wurde, in seinen Berichten ausführlich (Goetz, 2011).

Berlit (2014) geht davon aus, dass ca. 75 % aller Parkinson-Erkrankungen eine idiopathische Ätiologie aufweisen, daher wurde der Begriff IPS mehrheitlich geprägt. Aus seiner Sicht sind weitere unterstützende Kriterien für ein IPS der einseitige Beginn mit persistierenden Asymmetrien im Krankheitsverlauf sowie das positive Ansprechen auf das Medikament Levodopa (L-Dopa) (Berlit, 2014).

Als „früh beginnende“ Parkinson-Erkrankungen werden die Erkrankungen genannt, die vor dem 40. Lebensjahr auftreten; als „juvenile“, die vor dem 21. Lebensjahr beginnen (DGN, 2016a).

1.2 Mögliche Einordnungen und Klassifikationen

Generell können Parkinson-Syndrome aufgrund ihrer Ätiologie in vier Gruppen aufgeteilt werden. Innerhalb des IPS werden ein akinetisch-rigider Typ, ein tremordominanter und ein Äquivalenztyp unterschieden. Sehr selten tritt der Subtyp des monosymptomatischen Ruhetremors auf (Berlit, 2014). Eine Einordnung findet sich in Tabelle 1 dazu. Da in dieser Arbeit der Fokus auf Personen liegt, die an IPS erkrankt sind, werden die einzelnen Subtypen des IPS in Kapitel 1.4. mit ihren Krankheitsverläufen und Verlaufsformen sowie ihren prognostischen Einschätzungen weiter ausgeführt.

	Parkinson-Syndrome	Subtypen
1	IPS	<ul style="list-style-type: none"> - akinetisch-rigider Typ - Äquivalenz-Typ - Tremor-dominanz-Typ - monosymptomatischer Ruhetremor (seltene Variante)
2	Hereditäre Formen des Parkinson-Syndroms	<ul style="list-style-type: none"> - Monogenetische Formen z.B. PARK 1-16 - Unterscheidung in autosomal-dominante und autosomal-rezessive Formen
3	Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (atypische Parkinson Syndrome)	<ul style="list-style-type: none"> - Multisystematrophie (MSA): - Parkinson-Typ (MSA-P) oder zerebellärer Typ (MSA-C) - Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLK) - progressive supranukleäre Blickparese (PSP) - kortikobasale/ kortikobulbäre Degeneration (CBD)
4	Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome	<ul style="list-style-type: none"> - medikamenten-induziert (klassische Neuroleptika wie Antiemetika und Reserpin; Lithium, Kalziumantagonisten wie Cinnarizin und Flunarizin; Valproinsäure) - tumorbedingt (v.a. frontal) - posttraumatisch (z.B. bei Boxern) - toxininduziert (z.B. durch Kohlenmonoxid, Mangan, Meperidin Rauschmittel) - entzündlich (AIDS-Enzephalopathie oder seltene Enzephalitiden) - metabolisch (z.B. Morbus Wilson, Hypoparathyreoidismus)

Tabelle 1: Parkinson-Syndrome lt. DGN (2016a) und Berlit (2014)

Als genetische Form werden die monogenetischen Formen unterschieden. Unter die dritte Eingruppierung der atypischen Parkinson-Syndrome im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen fallen sämtliche MSA sowie die DLK, die PSB und die CBD. Symptomatische oder auch sekundäre Parkinson-Syndrome bilden die medikamentös induzierten, tumorbedingten, posttraumatischen, toxininduzierten, entzündlichen und metabolischen Subtypen.

Berlit (2014) sieht wie in Tabelle 1 beschrieben als weiteren Punkt die Differentialdiagnosen oder auch Pseudo-Parkinsonsyndrome. Dies sind u.a. die SAE als vaskuläres Parkinson-Syndrom, der Hydrozephalus communicans (sog. kommunizierender bzw. Normaldruckhydrozephalus), der essenzielle Tremor und die Depression. Bei jüngeren Patienten mit extrapyramidaler Bewegungsstörung muss differentialdiagnostisch stets ein Morbus Wilson („autosomal-rezessiv erbliche Erkrankung mit Kupferüberladung durch verminderte biliäre Kupferausscheidung mit Zellschädigung der Leber und des ZNS“ (Pschyrembel, 2002) ausgeschlossen werden.

Zudem kann nach pathologischen Kriterien anhand von Synukleinopathien (Punkt 1 und Teile von Punkt 3 in Tabelle 1, genauer MSA, DLK) und Tauopathien (Teile von Punkt 3 in Tabelle 1, genauer PSP, CBD) klassifiziert werden.

1.3 Kardinalsymptome des IPS

Die Leitsymptome von Basalganglienerkrankungen weisen sog. motorische Plussymptome und/oder Minussymptome auf. Plussymptome bezeichnen Symptome, die durch eine motorische Enthemmung oder auch Förderung von Bewegungen in den Basalganglien auftreten können. Als Plussymptom gelten zwei der vier Kardinalsymptome, zum einen der Rigor (konstant erhöhter Muskeltonus) und zum anderen der Tremor. Die beiden weiteren Symptomkomplexe Akinese und posturale Instabilität werden den Minussymptomen zugeordnet. Hier findet eine Hemmung (Inhibition) oder Nicht-Förderung von Bewegungen statt. Alle Symptome können isoliert oder in beliebiger Kombination bei IPS auftreten (Berlit, 2014; Heinzel et al., 2018; Hick, 2017; Michael-Titus et al., 2018). In Kapitel 1.6 werden die physiologischen und später pathologischen Mechanismen dieser zugrundeliegenden Förderung bzw. Hemmung von Bewegungen durch die Basalganglien genauer beleuchtet. An dieser Stelle sollten jedoch die vier motorischen Kardinalsymptome kurz vorgestellt werden, um einen Symptomüberblick des IPS zu erhalten und um stimmliche wie sprecherische Symptome im Komplex der Parkinson-Symptome lokalisieren zu können.

1.3.1 Akinese

Als zentrales Kardinalsymptom des IPS besteht die Akinese und beschreibt die Verlangsamung der Bewegungsgeschwindigkeit. Sie ist definiert durch die Beschränkung und Verzögerung bei der Initiierung von Willkürbewegungen und eine Verlangsamung paralleler motorischer Tätigkeiten oder der Durchführung rascher sequentieller Bewegungen, die typischerweise im Verlauf an Amplitude verlieren (Dekrement) (DGN, 2016a).

Als häufige Synonyme gelten auch die Begriffe Bradykinese (= gestörte Bewegungsinitiation und Bewegungsblockade) oder Hypokinese (= verminderte Bewegungsamplitude und verminderte Spontanbewegungen).

Das Gangbild wirkt kleinschrittiger und mit erhöhter Wendeschrittzahl. Die „Start Hesitation“ also das Zögern zu Beginn einer Bewegung kann das Losgehen eines Erkrankten erschweren. Das Sprechen wirkt monoton und die Stimme hypophon und dysprosodisch, das Gesicht hypomim (sog. „Maskengesicht“) mit reduziertem Blinzeln. Die Betroffenen schlucken seltener, wobei es durch die niedrigere Schluckfrequenz zum vermehrten Speicheln (sog. „Sialorrhö“) kommt, was bei ca. 70% der Erkrankten Dermatitis und Aspiration zur Folge hat. Beim Schreiben kommt es zu einer Mikrographie und die Feinmotorik der Hände ist reduziert. Genauso fehlen bei IPS Erkrankten physiologische Mitbewegungen (z.B. das Mitschwingen der Arme beim Gehen). Auch sind verschiedene einfache oder komplexe Alltagsaufgaben wie Waschen, Ankleiden oder Schreiben betroffen. Durch das motorische Erstarren können Patienten in einen äußerlich verwahrlosten Zustand geraten (Berlit, 2014; DGN, 2016a; Hick, 2017; Michael-Titus et al., 2018).

1.3.2 Tremor

Das Leitsymptom ist als Ruhetremor der äußeren Extremitäten, besonders der distalen Extremitätsgelenke, fast immer vorhanden, wobei der Tremor bi- oder unilateral auftreten kann. Die rhythmischen Oszillationen haben eine typische Frequenz von 3-8 Hz (Berlit, 2014; Schindelmeiser, 2020), wobei es zu synchronen oder auch alternierenden Kontraktionen antagonistischer Muskeln kommen kann. Der Tremor kann an einer Extremität beginnen und sich im weiteren Verlauf der Erkrankung ausbreiten. Der sog. „Pillendrehtremor“ von Daumen und weiteren Fingern (Supinator und Pronator), die sich zusammenrollen, ist typisch. Allen Ruhetremorausprägungen ist gemein, dass sie bei willkürlichen Bewegungen und während des Schlafens verschwinden und sich bei Angst und Sorgen des Erkrankten verstärken. Durch geistige Beschäftigung oder Emotionen ist die Aktivierbarkeit des Tremors möglich. Zu berücksichtigen

ist hierbei, dass allein die Amplitude aktivierbar ist, nicht jedoch die Frequenz. Üblicherweise betrifft er die Hände, kann sich jedoch auch an den unteren Extremitäten, am Unterkiefer oder den Lippen manifestieren. In den Spätstadien von IPS kann sich der Tremor auf 6-8 Hz steigern (Berlit, 2014; DGN, 2016a; Hacke, 2016; Hick, 2017; Michael-Titus et al., 2018).

Neben dem Ruhetremor können ein Haltetremor (mittlere Frequenz von 5–7 Hz), der oft gemeinsam mit einem Ruhetremor bestehen kann, und der Aktionstremor (8–12 Hz) auftreten. Die unterschiedlichen Tremorformen können verschieden auf eine Behandlung ansprechen. Da es sich um einen Agonisten-Antagonisten-Tremor handelt, verbessert er sich unter dopaminergischer Behandlung bzw. unter DBS (Berlit, 2014; Hacke, 2016; Hick, 2017; Michael-Titus et al., 2018).

1.3.3 Rigor

Mit Rigor wird ein wächserner, gleichbleibender, erhöhter Muskeltonus (muskuläre Hypertonie) in den Flexoren und Extensoren beschrieben sowie ein Widerstand der Muskulatur bei passiven Bewegungen der Extremitäten. Die Sensitivität der Muskeln gegenüber einer Dehnung ist hier gestört kombiniert mit der Unfähigkeit, eine komplette Relaxation des Muskels zu erreichen. Antagonisten und Agonisten sind in derselben Weise betroffen. Die Tonuserhöhung tritt während des gesamten Bewegungsumfanges auf und ist unabhängig von der Geschwindigkeit der Gelenkbewegungen. Er zeigt sich in einer Verstärkung der tonischen Komponente der Muskeldehnungsreflexe. Tritt ein Rigor in Kombination mit einem Tremor auf, dann kann es zum typischen ruckartigen Nachgeben des Widerstandes nach einer bestimmten passiven Bewegungsstrecke kommen, dem sog. „Zahnradphänomen“. Durch einen Rumpfrigor ist die Körperhaltung eines IPS Erkrankten oft in einer leicht vornübergebeugten Haltung fixiert. Häufig beginnt der Rigor in proximalen Muskelgruppen und kündigt sich dort durch ziehende Schmerzen an, die oft fehlgedeutet werden (Berlit, 2014; DGN, 2016a; Hacke, 2016; Hick, 2017; Michael-Titus et al., 2018).

1.3.4 Posturale Instabilität

Die gestörten Stellreflexe (gleichgewichtserhaltende Reflexe) bei IPS zeigen sich mit Startschwierigkeiten und Bewegungsblockaden wie das Stehenbleiben vor plötzlichen Hindernissen (sog. „Freezing“). Es besteht eine generelle Unsicherheit beim Stehen und Gehen,

die sich durch Ante-, Retro- und Lateropulsionstendenzen mit Fallneigung manifestieren. Beispielsweise geht ein IPS Erkrankter einige Schritte bei einer roten Ampel weiter, da er trotz Gefahr im Verzug die Auslenkung der Bewegung nicht spontan durch Gegeninnervation ausgleichen kann. Ursache dafür ist die gestörte Verarbeitung der Stellreflexe, die physiologisch chronologisch ablaufen, um eine Aufrichtung in eine physiologische Körperposition aus allen Lagen zu ermöglichen. Zuerst bringt der Labyrinth-Stellreflex den Kopf in Normalstellung, danach schließt der Hals-Stellreflex zur Normalstellung des Rumpfes an. Durch die fehlende Anpassung des Muskeltonus und die Aktivierung entsprechender Muskeln zum Einnehmen der Grundhaltung kommt es bei IPS Erkrankten zum Gefühl des Fallens, was sich im späteren Verlauf der Erkrankung vermehrt einstellt. Außerdem ist generell die Reaktionszeit auf Außenreize deutlich verlängert, was sich in Bewegungsverzögerungen äußert (Berlit, 2014; DGN, 2016a; Hacke, 2016; Hick, 2017; Michael-Titus et al., 2018).

1.3.5 Nicht-motorische Symptome

Als fakultativen autonomen Begleitsymptome oder auch nicht-motorische Symptome werden je nach IPS Subtyp unterschiedlich angegeben und spielen zusätzlich zur Bewegungsstörung eine einschränkende Rolle (Berlit, 2014). Sensorische Symptome wie Dysästhesien, Schmerzen, Hyposmie und vegetative Störungen von Blutdruck und/oder Temperaturregulation sowie psychische (wie Depression) und des Weiteren kognitive Symptome (frontale Störungen, in fortgeschrittenen Stadien Demenz) treten in verschiedenen Stadien der Erkrankung auf (Berlit, 2014; DGN, 2016a; Hacke, 2016; Hick, 2017; Michael-Titus et al., 2018).

1.4 Krankheitsverlauf und Verlaufsformen des IPS

Eine präzisere Einteilung und Differenzierung dazu wird in diesem Unterkapitel vorgenommen. So können Krankheitsverläufe und der damit einhergehende Leidensdruck der Betroffenen nachvollzogen werden und Therapiemöglichkeiten verständlicher werden. Entsprechend der Ausprägungen der motorischen Symptome können die bereits in Kapitel 1.2. genannten Subtypen des IPS weiter differenziert werden (Berlit, 2014; DGN, 2016a; Hacke, 2016). Betreffend klinischer Symptome kann IPS wiederum unterschiedliche Krankheitsverläufe annehmen, was sich durch das Hervorheben eines Symptomes charakterisiert und eine Prognose des weiteren Krankheitsverlaufs ermöglicht (Diener et al., 2012).

1.4.1 Akinetisch-rigider Typ

Die vornübergebeugte Haltung mit angewinkelten Armen, gebeugten Knien und reduziertem Mitschwingen der Arme beim Gehen sowie einer ausgeprägten Schrittverkürzung im Gangbild (s. dazu Abb. 1) machen die typischen Merkmale aus. Die Stellreflexe sind beeinträchtigt, d.h. durch Pro- und Retropulsionstendenzen erhöht sich die Gefahr von Stürzen (posturale Instabilität) und bei physischen Barrieren wie z.B. Treppen tritt das sog. „Freezing“ auf. Bei Angst des Betroffenen tritt genau umgekehrt die paradoxe Hyperkinese mit vorübergehender guter Beweglichkeit auf. Neben Schwankungen der Beweglichkeit im Tagesverlauf kommt es zu einer Hypomimie (sog. „Maskengesicht“), vermehrte Seborrhoe (gesteigerte Talgproduktion; Pschyrembel, 2002), gesteigerte Schweißproduktion, Störungen der Stimme und des Sprechens sowie Repetitionen sind typische Symptome. Die akinetisch-rigide Form hat insgesamt eine eher ungünstige Langzeitprognose und eine rasche Progredienz (Berlit, 2014; DGN, 2016a; Hacke, 2016).

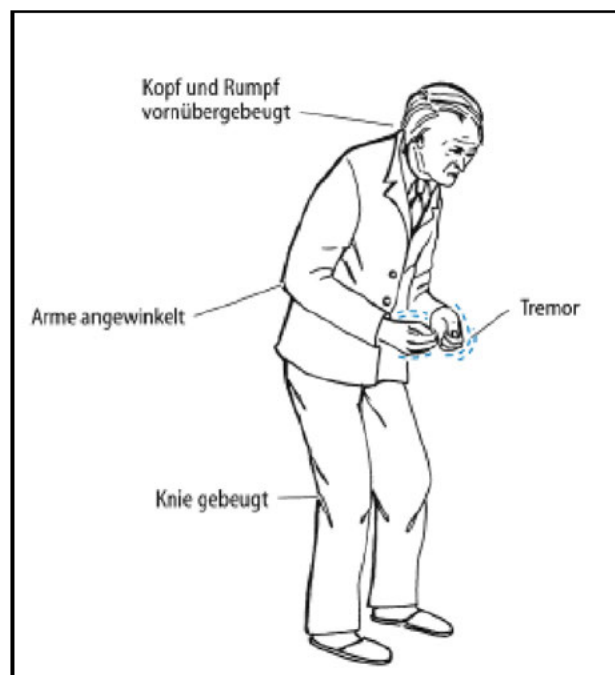


Abbildung 1: Erscheinungsbild des IPS (Berlit, 2014, p 261)

1.4.2 Äquivalenz-Typ

Bei diesem Subtyp sind die drei Kardinalsymptome Tremor, Rigor und Akinese in etwa gleich stark ausgeprägt. Zu den vorwiegend vegetativen Begleitsymptomen zählen hier neben der Seborrhoe die erektile Dysfunktion (60 %), Blasenentleerungsstörungen (40 %), gastrointestinale Probleme (Hypersalivation, Dysphagie, Obstipation: 50 %), orthostatische Dysregulationen (20 %) und Atemstörungen (wie z.B. nächtlicher Stridor, Schlaf-Apnoe-Syndrom) (Berlit, 2014).

1.4.3 Tremor-dominanz-Typ

Der Ruhetremor steht hier ganz im Vordergrund. Es handelt sich um den typischen Agonisten-Antagonisten-Tremor der Hände mit Zunahme, der bei Erregung oder Ablenkung und Abnahme bei intendierten Bewegungen zunimmt oder im Schlaf abnimmt. Bei dieser Form ist der Beginn einseitig; die Langzeitprognose ist günstig. Diese Untergruppe zeigt die langsamste Krankheitsprogression, aber auch ein relativ schlechtes Ansprechen auf dopaminerge Therapie (Berlit, 2014; DGN, 2016a; Hacke, 2016). Zusätzlich zu den o.g. Typen existiert eine seltene Variante des monosymptomatischen Ruhetremors. Des Weiteren können Übergänge zwischen beispielsweise dem Tremor-dominanten Typ und dem Äquivalenz-Typ nicht ausgeschlossen werden (Berlit, 2014; DGN, 2016a; Hacke, 2016).

Das Störungsbild der Dysarthrien und Dysarthrophonien bei IPS, das in o.g. Subtypen erwähnt wird, wird im folgenden zweiten Kapitel vertieft behandelt, um darauf aufbauend die Ziele und Umsetzung der Studien vorliegender Arbeit erläutern zu können.

Bereits Jahre und sogar Jahrzehnte vor dem Auftreten der ersten motorischen Symptome, die eine Diagnose Parkinson zulassen würden, bemerken viele Erkrankte nicht-motorische Symptome als erste Zeichen eines progredienten neurodegenerativen Prozesses. Diese Phase wird prä-motorische oder auch prodromale Phase (sog. „Vorläuferphase“) genannt (siehe dazu Abb. 2), da noch keine Bewegungsstörungen diagnostiziert werden können (Kalia & Lang, 2015).

Da die meisten dieser Symptome unspezifisch sind und auch eine erste Verlangsamung der Feinmotorik oder leichte Muskelsteifigkeit nicht gleich der Parkinson-Erkrankung zugeordnet werden können, dauert es häufig mehrere Jahre (ca. 1–3 Jahre) nach Auftreten erster

motorischer Auffälligkeiten bis die Diagnose gestellt wird (sog. „Frühstadium“) (Berlit, 2014; Hacke, 2016; Kalia & Lang, 2015; Michael-Titus et al., 2018).

Insbesondere die Hyposmie (Riechstörungen), REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (sog. rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD), Depressionen, kognitive Einschränkungen (sog. mild cognitive impairment, MCI), autonome Störung (neurogene Blasenentleerungsstörung), Schmerzen, Müdigkeit (sog. excessive daytime sleepiness, EDS), vermehrtes Schwitzen und Obstipation werden häufig in frühen Stadium der Erkrankung von Betroffenen berichtet. Bei ca. zwei Drittel aller im weiteren Verlauf diagnostizierter IPS Erkrankten traten in dieser Phase Konstipationen und depressive Verstimmungen auf (Berlit, 2014; Hacke, 2016; Kalia & Lang, 2015; Michael-Titus et al., 2018).

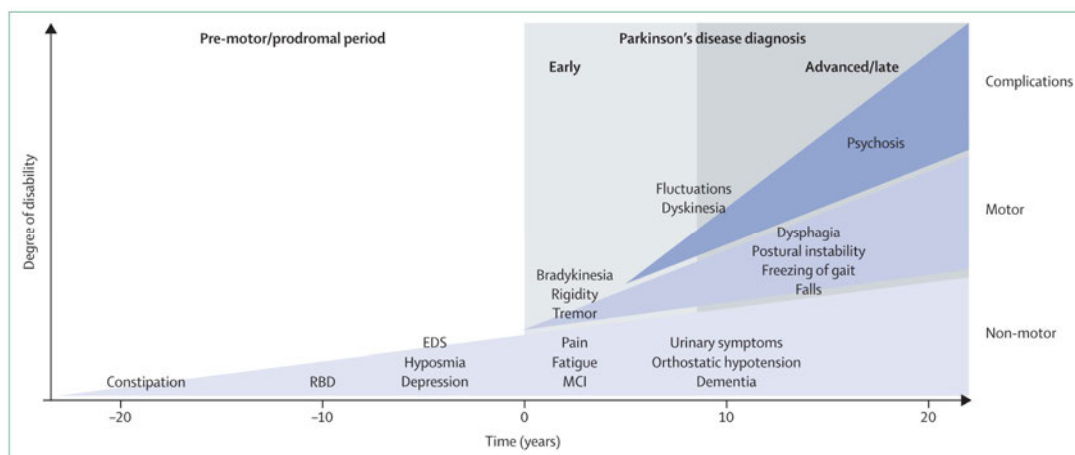


Abbildung 2: Klinische Symptome und chronologischer Verlauf von IPS (Kalia & Lang, 2015, p 898)

Bei guter medikamentöser Einstellung und Medikamentenverträglichkeit können viele Patienten die ersten Krankheitsjahre nach Diagnosestellung mit geringen Einschränkungen bewältigen (sog. „Honeymoon-Phase“) (Berlit, 2014; DGN, 2016a; Kalia & Lang, 2015).

Nach langjährigem Verlauf können jedoch Fluktuationen der Medikamentenwirkungen und die mit zunehmend hohen Medikamentendosen assoziierten Nebenwirkungen die Alltagsaktivitäten und dadurch die Lebensqualität stark einschränken (sog. „Spätstadium“). Nach ungefähr 17 Jahren manifestieren sich bei ca. 80 % aller IPS Erkrankten „Freezing“ beim Gehen sowie Stürze. Annähernd 50% aller IPS Erkrankten haben zu diesem Zeitpunkt dysphagische Schwierigkeiten (u.a. Würgen, verlangsamtes Schlucken). Nicht-motorische Symptome wie autonome Störungen und Konstipation, posturale Hypotensionen und Demenz

sind oft stark ausgeprägt. 83 % aller IPS-Erkrankten weisen nach einer 20-jährigen Erkrankungsdauer eine Demenz auf (Hacke, 2016; Kalia & Lang, 2015).

Insgesamt verläuft die Erkrankung sehr unterschiedlich. Neben den zu beeinflussenden Faktoren wie medikamentöse Einstellung und körperliche und geistige Aktivität spielen u. a. auch Alter, Begleiterkrankungen sowie genetische Faktoren eine weitere wichtige Rolle. Nach aktuellen Berechnungen erreichen IPS Erkrankte unter angemessener Therapie eine annähernd gleiche Lebenserwartung wie Normalpersonen. Die Krankheitsentwicklung bis zur Pflegebedürftigkeit liegt durchschnittlich bei 20 Jahren. Weit kürzere Überlebenszeiten haben die atypischen Parkinson-Syndrome. Der Tod tritt meist durch eine Pneumonie infolge von Aspiration bei Dysphagie oder Bettlägerigkeit ein (Hacke, 2016).

1.5 Epidemiologische Situation

In Deutschland leben etwa 400.000 Parkinson-Erkrankte (Gustavsson et al., 2011; Heinzel et al., 2018) in Europa ca. 1.250.000 Betroffene (Gustavsson et al., 2011), wobei in westlichen Populationen Männer häufiger als Frauen betroffen sind (Faktor $\sim 1,46$) (DGN, 2016a). Das Risiko einer Parkinson-Erkrankung liegt für Männer bei 2,0% und für Frauen bei 1,3% (DGN, 2016a). Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist mit einer Prävalenz von 108 bis 257 auf 100.000 Einwohner in Deutschland eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Durch die Veränderung der Altersverteilung in den industrialisierten Ländern wird es nach Schätzungen bis zum Jahr 2030 zu einer Verdopplung der Erkrankungen weltweit kommen (Dorsey et al., 2007; Heinzel et al., 2018). Bei über 65-Jährigen liegt die Prävalenz bei 1.800 auf 100.000 Einwohner. Als Initialsymptom findet sich in 70 % aller Fälle ein Tremor (Berlit, 2014).

Die Daten im „Global Burden of Disease“ (GBD) (Gustavsson et al., 2011) machen deutlich, dass sich die Zahl der Patienten weltweit von 2,5 Millionen im Jahr 1990 auf 6,1 Millionen im Jahr 2016 erhöht hat. Hauptursache ist lt. Autoren die zunehmende Alterung also die gestiegene Lebenserwartung der Bevölkerung sowie die besseren Behandlungsmöglichkeiten. Zudem hat sich Erkrankungshäufigkeit in diesem Zeitraum innerhalb einzelner Altersgruppen um ca. 20 % gesteigert. Die Krankheit forderte zuletzt weltweit 200.000 Todesfälle pro Jahr, davon allein 7.000 in Deutschland. Das Parkinson-Syndrom ist die zweithäufigste neurodegenerative progrediente Erkrankung und betrifft 1% aller Menschen über dem 65. Lebensjahr (Kalia & Lang, 2015; Schindelmeiser, 2020).

1.6 Pathogenese

IPS wird aufgrund der erwähnten Kardinalsymptome einer Degenerationserkrankung des Extrapryamidalmotorischen Systems (EPMS) zugeordnet (Schindelmeiser, 2020), die sensomotorischer Natur sind. IPS zählt somit neurologisch gesehen zu den Bewegungsstörungen oder auch sensomotorischen Störungen und damit einhergehend verändern bzw. verschlechtern sich konstant die Spontanität von Bewegungen und für Bewegungsabläufe sowie die Verwendung von Bewegungsautomatismen. Für die Bewegung und Körperhaltung sind im EPMS neben weiteren anatomisch-physiologischen Komponenten wie dem Kleinhirn (Cerebellum) und den Kerngebieten des Rautenhirns (Formatio reticularis) die Kerngebiete des Mittelhirns (Nucleus ruber und Substantia nigra), der Thalamus und die Basalganglien (Berlit, 2014; Schindelmeiser, 2020) zuständig. Diese steuern

„die Umsetzung der Bewegungsplanung in Bewegungsprogramme, die Ausarbeitung zeitlich-räumlicher Impulsmuster und die Festlegung der Bewegungsparameter (Kraft, Richtung, Geschwindigkeit und Amplitude)“ (Berlit, 2014, p 256).

Die o.g. weiterführenden anatomischen Komponenten des EPMS werden an dieser Stelle größtenteils übergangen, um vertiefend die Strukturen und Funktionen der Basalganglien im menschlichen Körper darzustellen.

1.6.1 Neurophysiologie und -anatomie der Basalganglien

Wichtig bzw. „bewegungsrelevant“ hingegen fallen die Erläuterungen aus über die Verarbeitung von sensomotorische Informationen, auch Projektionen genannt, die die Großhirnrinde (Cortex) über aufsteigende (afferente) Nervenbahnen über den Thalamus von Basalganglien, Kleinhirn, Rückenmark und Hirnstamm erreichen und dort weiterverarbeitet werden. Im prämotorischen Cortex als bewegungsprojizierenden Teil des Cortex entsteht durch verschiedene Rückkopplungsschleifen u.a. zu den Basalganglien die Umsetzung eines Plans in ein motorisches Programm, das in Form von Kommandos auf absteigenden (efferenten) Bahnen an Hirnstamm und Rückenmark zur Bewegungsausführung zur Skelettmotorik weitergeleitet wird.

1.6.2 Anatomische Lage der Basalganglien

Die Basalganglien befinden sich im Marklager des Cortex und bestehen im physiologischen oder auch funktionellen Sinn aus folgenden Strukturen (Citow et al., 2001; Hick, 2017; Huggenberger et al., 2019; Pape et al., 2018; Poeck & Hacke, 2006; Trepel, 2015):

- dem Striatum (dieses beinhaltet den Ncl. caudatus, Ncl. accumbens und das Putamen),
- dem Globus pallidus (Pallidum),
- der Substantia nigra (Pars compacta, Pars reticulata),
- dem Ncl. subthalamicus

Anatomisch gesehen zählen die letzten beiden Strukturen nicht zu den Basalganglien, sondern zum Mittelhirn (Mesencephalon), bilden jedoch eine Einheit der zentralen Regulation der Motorik (Hick, 2017; Huggenberger et al., 2019).

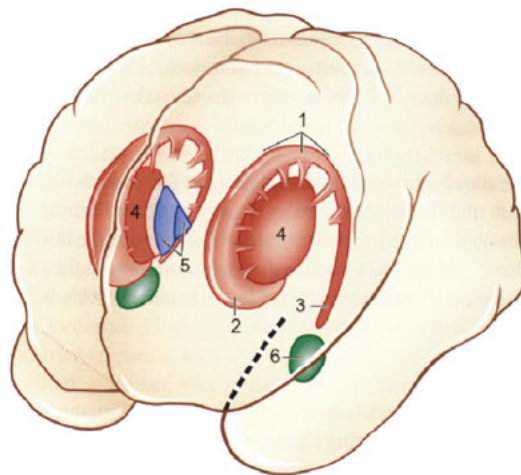


Abbildung 3: Lage der Basalganglien und des Corpus amygdaloideum in der Großhirnrinde (Trepel, 2015, p 205)
(1) Nucleus caudatus (2) Caput (3) Cauda nuclei caudati (4) Putamen (5) Pallidum (6) Corpus amygdaloideum

Die tief im Cortex liegende markante anatomische Struktur des Striatums ist in Abbildung 3 mit dem rot eingefärbten Nucleus caudatus (1), Caput (2) und der Verlängerung Cauda nuclei caudati (3) sowie dem Putamen (4) abgebildet. Zudem findet sich unter (5) das violett markierte Pallidum mit medialem und lateralem Segment. Die grüne Struktur des Corpus amygdaloideum (6) gehört funktional und anatomisch nicht mehr zu den Basalganglien (Trepel, 2015).

Lateral des Thalamus liegt das Striatum (siehe dazu Abb. 4). Es stellt die Eingangspforte der Basalganglien dar und erhält durch erregende Glutamat-Transmitter Informationen v.a. allem

von der gegenüberliegenden (ipsilateralen) Hirnhälfte (Trepel, 2015) aus dem Assoziationscortex wie aus den motosensorischen Rinderfeldern (grün eingefärbt in Abbildung 4). Weiteren synaptischen Zustrom erhält das Striatum vom intralaminären Thalamus sowie heterogene (erregende und hemmende) Impulse aus der Substantia nigra pars compacta, an denen der Transmitter Dopamin (blau eingefärbt in Abbildung 4) freigesetzt wird (Pape et al., 2018).

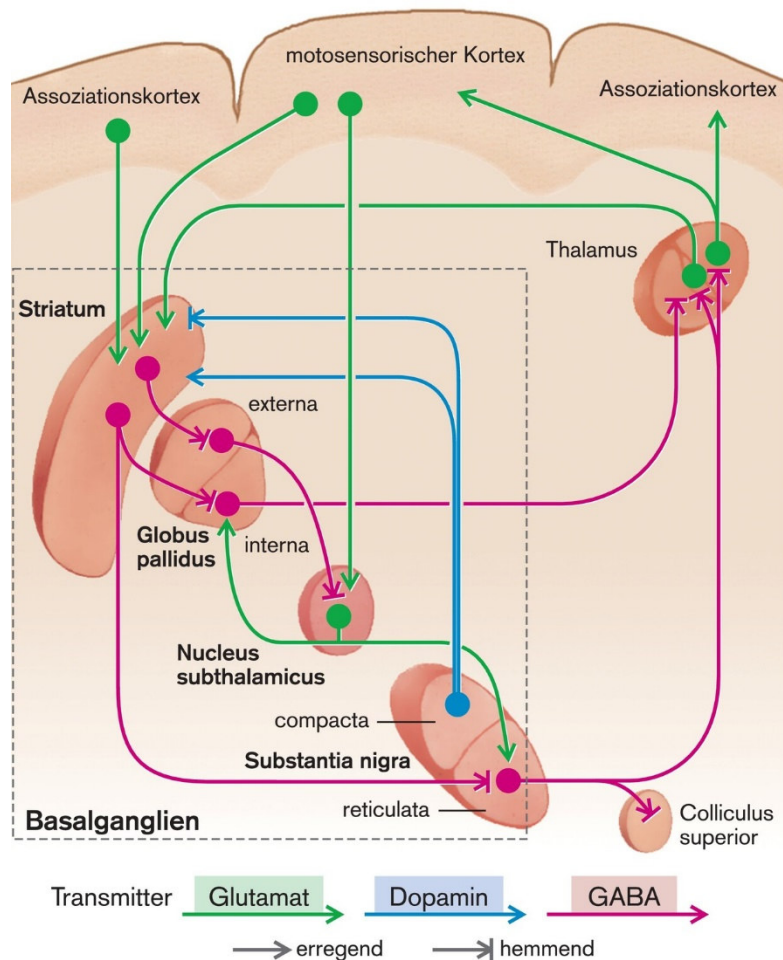


Abbildung 4: Schematische Darstellung wichtiger Verbindungen der Basalganglien und beteiligter Transmitter (Pape et al., 2018, p 851)

Ausgangsstationen der Basalganglien wie in Abbildung 4 abgebildet sind einerseits der Globus pallidus pars interna und die Substantia nigra pars reticulata. Diese projizieren mit dem Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (GABA = rot eingefärbt in Abbildung 4) hemmend v.a. in den motorischen Thalamus (ventrolateral, ventroanterior und centromedian). Dort erfolgt eine erregende (glutamaterge) Projektion auf corticale Assoziationsareale wie motosensorische Areale. In der Gesamtschau spricht man hier von einer komplexen Rückkopplungsschleife, die ausgehend vom Cortex zu den Basalganglien zieht, weiter zum Thalamus und zurück zum Cortex,

Der sog. „direkte Weg“ verläuft vom Striatum zum Globus pallidus pars interna sowie zur Substantia nigra pars reticulata und erreicht danach jeweils mit hemmenden Projektionen (GABAerg) das Kerngebiet des motorischen Thalamus. Kotransmitter bzw. Peptide wie die Substanz P und Dynorphin kommen hier vor. Durch den direkten Weg sind also zwei hemmende Neuronengruppen nacheinander geschaltet. Dadurch bewirkt die Aktivität des Striatums eine Hemmung des inhibitorischen Einflusses der Substantia nigra auf den motorischen Thalamus. Aus diesem Grund hat diese Dishibition einen erregbarkeits- und somit motorikfördernden Effekt auf den motorischen Thalamus. Der direkte Weg der Basalganglien projiziert also eine Erregung auf Thalamus- und Cortex-Ebene und fördert folglich Bewegung und im Speziellen ihre Initiierung (Albin et al., 1989; Alexander et al., 1986; Pape et al., 2018; Wichmann & DeLong, 1996).

Ein zweiter sog. „indirekte Weg“ führt parallel über den Globus pallidus pars externus und den Nucleus subthalamikus. Auch hier sind zwei sukzessiv-hemmende Neurone für eine erregbarkeitssteigernde- und dadurch motoriksteigernde Dishibition verantwortlich und zwar die Neurone des Ncl. subthalamikus. Sie aktivieren die GABAergen Neurone des Pallidum pars internus und der Substantia nigra pars reticulata mit dem Kotransmitter Enkephalin Neurone gemeinsam. Durch diesen indirekten neuronalen Verlauf können Thalamus und Cortex inhibiert und eine Bewegung gehemmt werden (Albin et al., 1989; Alexander et al., 1986; Pape et al., 2018; Parent & Cicchetti, 1998; Wichmann & DeLong, 1996).

Erst durch das Zusammenspiel dieser beiden Wege wie zwei Zügel können die Basalganglien die Erregbarkeit des Ausgangs und damit die Steuerung von thalamo-kortikaler Neurone übernehmen.

Als zusätzlichen „internen Weg“ (s. Abb. 5) wird in der neurophysiologischen Literatur zudem die GABAerge Verschaltung vom Striatum in die Substantia nigra pars compacta beschrieben sowie einer hemmenden dopaminergen Rückprojektion in das Striatum (Pape et al., 2018).

Die Pars Compacta der Substantia nigra enthält Neurone, die Dopamin produzieren und die Aktivität der striatalen Neurone modulieren, die an beiden Signalwegen partizipieren. Dopamin kann einerseits die Aktivität der Neurone des direkten Weges im Striatum fazitätieren durch sog. Dopamin-D₁-Rezeptoren intrazelluläre Botenstoffe erhöhen und dadurch erregend wirken gemeinsam mit Kotransmitter wie Substanz P und Dynorphin. Es kann durch Dopamin-D₂-

Rezeptoren jedoch auch bewegungshemmend im indirekten Weg exprimieren. Hier besteht der Kotransmitter aus Enkephalin (Michael-Titus et al., 2018; Pape et al., 2018).

Die Basalganglien agieren somit als Schnittstelle zwischen Intention und Ausführung von Bewegungen. Erst durch ihr Kommando werden Bewegungen initiiert und durchgeführt (Michael-Titus et al., 2018; Pape et al., 2018). Dieses grundlegende Verständnis der Basalganglien lässt Rückschlüsse auf die Pathophysiologie und im Speziellen die sprachlichen pathologischen Prozesse zu.

Funktionell gliedern sich die kortiko-thalamo-kortikalen Funktionsschleifen in vier Rückkopplungsschleifen auf, die Informationen parallel und speziell verarbeiten (s. Abb. 6, Teile a-d). Die spezialisierten Neurone in den beteiligten Zonen sind anatomisch voneinander zu trennen (Alexander et al., 1986; Pape et al., 2018):

- a. Die skelettmotorische Schleife hat ihren Beginn im primär motorischen Areal (M1) bzw. dem primär sensorischen Cortexareal (S1), zieht über das Putamen zu den Ausgangsstationen der Basalganglien und zurück zum supplementärmotorischen Areal (SMA) über den Thalamus. Innerhalb der einzelnen Stationen sind die Neurone somatotop organisiert, d.h. die einzelnen Körperteile werden an ausgewählten Stellen von M1 und S1 projiziert (sog. „motorischen und sensorischer Homunculus“).
- b. Die okulomotorische Schleife verläuft vom präfrontalen Cortex und frontalen Augenfeld zum Caudatum zur Substantia nigra pars reticulata zurück über den Thalamus zu den frontalen und präfrontalen Augenfeldern.
- c. Als präfrontale oder auch kognitive Schleife wird die dritte Verschaltung angegeben: vom präfrontaler Assoziationskortex zieht sie zum Caudatum, Pallidum pars interna sowie der Substantia nigra pars reticulata über den Thalamus hin zum dorsolateralen präfrontalen Cortex sowie zum lateralen orbitofrontalen Cortex.
- d. Die vierte sog. limbische Schleife hat ihren Anfang im zingulären Cortex und Hippocampus, verläuft über den Ncl. accumbens des Striatums weiter zum ventralen Pallidum zum Thalamus und endet im Gyrus cingularis anterior sowie dem medialen orbitofrontalen Cortex.

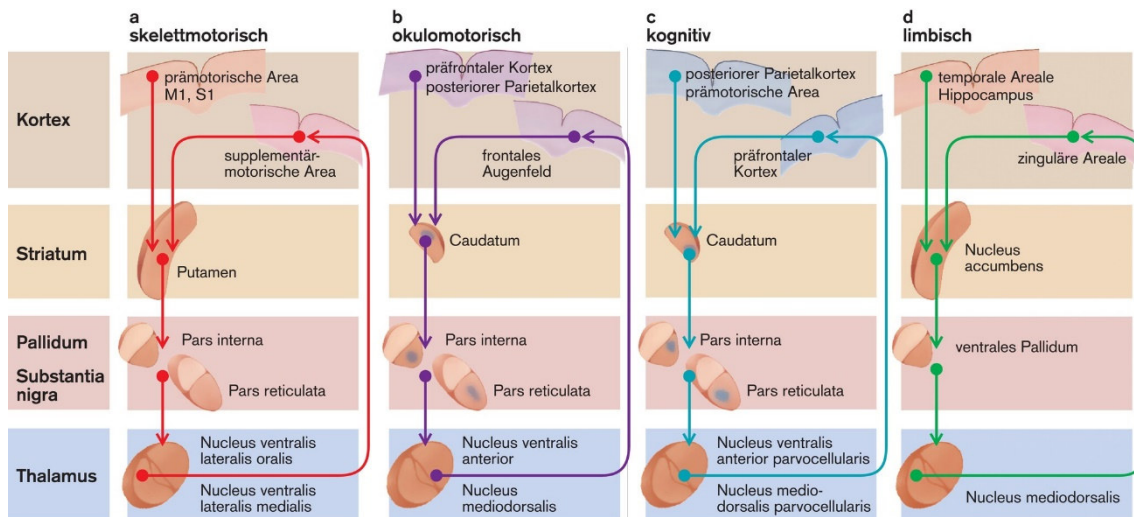


Abbildung 6: Funktionsspezifische, parallele schleifenförmige Verbindungen vom Cortex über Basalganglien und Thalamus zurück zum Cortex sowie Rückkopplungssysteme (Pape et al., 2018, p 854)

Funktionell kann das Putamen somit mehr der Skelettmotorik zugeordnet werden und der Ncl. caudatus mehr der Regulation kognitiver und okulomotorischer Funktionen.

Um die krankheitsbedingten Pathomechanismen der Basalganglien, im Speziellen die des Sprechens und der Stimmfunktion, genauer zu verstehen sind an dieser Stelle biochemische und histochemische Grundlagen von Bedeutung. Erst durch das Entstehen eines Ungleichgewichtes auf dieser Ebene können stimmliche und sprecherische Symptome in Kapitel 2 gezielter erläutert und eingeordnet werden. Sie bilden gleichzeitig die Basis für eine Clusterung von stimmlichen und sprecherischen Symptomen bei IPS, die in den nachfolgenden Studien Verwendung finden.

1.6.4 Biochemische Erklärungsversuche

Wie in Kapitel 1.6.3. beschrieben besteht intern eine ausgeprägte rückläufige dopaminerge Bahn zwischen Substantia nigra und dem Striatum. Diese Bahnen sind hauptsächlich bei IPS betroffen (in Abbildung 7 Teil b als blau gestrichelte Linien erkennbar). Der Dopaminausfall führt hier zur Enthemmung des indirekten Weges und disfazilitiert (also fördert nicht) den direkten Weg. Dadurch funktioniert die kontrollierende Wirkung der Basalganglien nicht mehr im vollen Ausmaß. Das Ergebnis ist eine verstärkte Hemmung thalamo-kortikaler intralaminärer Neurone und auf diese Weise entsteht eine reduzierte Ausführung von Bewegungen, welche – wie oben beschrieben - Symptome der hypokinetischen Störung darstellen (Michael-Titus et al., 2018; Pape et al., 2018).

Stufe 1	Peripheres Nervensystem, Olfaktorisches System, Medulla
Stufe 2	Pons, graue Substanz des Rückenmarks
Stufe 3	Pons, Mittelhirn (SNc), basales Vorderhirn, Limbisches System
Stufe 4	Limbisches System, Thalamus, temporaler Cortex
Stufe 5+6	Multiple kortikale Regionen

Tabelle 2: Grobe Stufeneinteilung der Lewy-Körperchen nach Braak et al. (2006)

Die Grenzen dieses Modells zu den kortiko-subkortikal-transstriatalen Funktionschleifen werden bei Auftreten von Behandlungsmöglichkeiten sowie bei fortgeschrittener Erkrankung deutlich (Berlit, 2014; Michael-Titus et al., 2018). Auch lassen sich eine Reihe von Studienergebnissen nicht mit diesem Modell in Einklang bringen: Beispielsweise erscheint es paradox, dass eine Läsion des motorischen Thalamus bei Patienten und im IPS-Tiermodell eine Verbesserung der motorischeren Funktionen ermöglicht (Marsden & Obeso J.A., 1994), eine Läsion oder Stimulation des Globus pallidus pars interna in Menschen und Tier sowohl hypokinetische als auch hyperkinetische Störungen reduziert und in Tiermodellen IPS-Betroffene erhöhte und reduzierte Feuerraten innerhalb identischer Nuclei gefunden wurden (Nelson & Kreitzer, 2014).

1.7 Mögliche Ätiologien und Risikofaktoren

Die Ursachen für IPS sind weiterhin ungeklärt, jedoch können erste Zusammenhänge von Risikofaktoren dargestellt werden (s. Tab. 3). Vermutet wird ein multifaktorielles Geschehen aus genetischen und umweltbedingten Faktoren (Kalia & Lang, 2015). Kalia & Lang (2015) fassten in ihrer Meta-Analyse die diversen Risikofaktoren zusammen, die sich vermutlich gegenseitig bedingen, wobei generell das Alter den höchsten Risikofaktor darstellt (bereits in den epidemiologischen Daten dargestellt). Sie gliedern die weiteren Faktoren in „Risikofaktoren aus der Umwelt“ und in „genetische Risikofaktoren“ auf und unterteilen diese jeweils in „verstärkendes Risiko“ und „senkendes Risiko“, da Studien neben verstärkenden Wirkungen ferner abschwächende Faktoren einer Erkrankung an IPS entdeckten. Die o.g. beiden Risikofaktoren interagieren lt. Autoren.

Umwelt-Risikofaktoren		Genom-Risikofaktoren	
verstärkend	verringierend	verstärkend	verringierend
Pestizide	Nikotinkonsum	GBA (stark erhöhtes Risiko)	SNCA
Leben auf dem Land	Koffeinkonsum	INPP5F	MAPT
Frühere Kopfverletzung	Alkoholkonsum	STK39	TMEM175-GAK-DGKQ
Einnahme von Beta-Blockern	Einnahme von Calcium Blockern	LRRK2	HLA-DQB1
Landwirtschaftliches Arbeiten	Schmerzmittelkonsum	SIPA1L2	MCCC1
Trinken von Quellwasser		BST1	ACMSD-TMEM163

Tabelle 3: Risikofaktoren für eine IPS Erkrankung in Anlehnung an Kalia & Lang (2015)

Inzwischen werden neurodegenerative Erkrankungen nach der Fehlfaltung und Aggregation (Verklumpung) eines bestimmten Proteins bzw. ihres Genoms (Tab 3 Genom-Risikofaktoren) kategorisiert. Einige Studien zeigen einen kausalen Zusammenhang zwischen abnormer Umformung von Proteinen bzw. Genommutation und ihrer Pathogenese (Dobson, 2004). Bei IPS liegt eine Modifikation eines Proteins vor, des sog. α -Synuklein. Dieses kann in seiner falsch gefalteten Variation nicht mehr abgebaut werden und kumuliert zu Lewy-Körperchen, welche sich dann in unterschiedlichen Strukturen des Gehirns ablagern. Meist entstehen durch die Veränderung toxische Proteine, die wiederum neurodegenerative Erkrankungen auslösen können. Warum es zu dieser Fehlfaltung kommt, ist bis heute noch nicht ausreichend geklärt (Dobson, 2004; Kalia & Lang, 2015; Lyubchenko et al., 2010).

1.8 Therapiemöglichkeiten

Neuroprotektive Therapien werden grundsätzlich von symptomatischen Therapien unterschieden (Nebel & Deuschl, 2017). Bei einer neuroprotektiven Behandlung wird das Fortschreiten einer Erkrankung verhindert, was bei IPS jedoch nicht möglich ist, da die genauen Ursachen für die neurodegenerativen Prozesse weiter unklar bleiben (s. Kapitel 1.7.). Dementsprechend wird eine symptomatische Behandlung gewählt, um die Beschwerden der Patienten zu reduzieren und die Lebensqualität zu steigern (Kalia & Lang, 2015). Die aktuellen Leitlinien weisen auf eine rechtzeitige, altersgerechte und effiziente Therapie bei IPS hin. Folgende Therapieziele können je nach Alter, Erkrankungsdauer und sozialem Kontext im Vordergrund stehen (DGN, 2016a):

- Therapie von motorischen und/oder autonomen Störungen
- Verhaltens- und psychologische Symptome der Erkrankung
- Erhaltung der Selbstständigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens
- Verhinderung/Verminderung von Pflegebedürftigkeit
- Erhaltung der Selbstständigkeit in Familie und Gesellschaft (soziale Kompetenz)
- Erhaltung der Berufsfähigkeit
- Erhalt/Steigerung der Lebensqualität
- Vermeidung von sekundären orthopädischen und internistischen Begleiterkrankungen
- Verhinderung/Behandlung von motorischen nicht motorischen Komplikationen
- Vermeidung von dopaminergen Nebenwirkungen

Zur Therapie des IPS können diverse Medikamente eingesetzt werden. Ihre Anwendung wird in sog. Dosierungsrichtlinien differenziert nach Substanz, Medikamentenbeginn, wöchentliche Steigerung, Erhaltungsdosis und der Tagesgesamtdosis (Oetel & Bartsch, 2012). Eine detaillierte Auflistung würde an dieser Stelle zu weit führen, jedoch die Medikamentennamen sollen Erwähnung finden, da sie je individueller Symptomausprägung in Kombination mit der Tiefenhirnstimulation (Deep Brain Stimulation, DBS) verabreicht werden (Berlit, 2014; DGN, 2016a; Oetel & Bartsch, 2012):

- Levodopa (sog. L-Dopa) in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer,
- Dopaminagonisten,
- Monoaminoxidase B (MAO-B) Hemmer wie Selegilin oder Rasagilin,
- Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren (COMT-Inhibitoren) wie Entacapon und Tolcapon,
- N-Methyl-D-Antagonisten (NMDA-Antagonisten) wie Amantadin und Budipin,
- Anticholinergika

Beispielsweise wird L-Dopa als eine Art Vorstufe von Dopamin zu diesem Transmitter im Gehirn umgewandelt und setzt an den sog. Endästen (Terminalen) der Nervenzellen am Striatum an (Dellas, 2018). Da der progrediente Verlauf der Erkrankung zum Verlust der Dopaminrezeptoren führt, sind weniger Speichermöglichkeiten vorhanden und folglich entsteht eine abnehmende Wirkung von L-Dopa (Nebel & Deuschl, 2017). Demzufolge führt schließlich auch der

Dopaminersatz langfristig zu motorischen Komplikationen, die durch medikamentöse On- und Off-Phasen geprägt sind (Diener et al., 2012; Kalia & Lang, 2015; Nebel & Deuschl, 2017). Aus diesem Grund verändern die Wirkungsschwankung der Medikamente auf die Beweglichkeit der Betroffenen negativ. Zudem können sich Dyskinesien intensivieren, die ebenfalls als sehr unangenehm von Erkrankten wahrgenommen werden (Diener et al., 2012; Kalia & Lang, 2015; Nebel & Deuschl, 2017).

Neben der oralen Medikamentengabe werden in den letzten Jahren transdermale Medikationen (z.B. von Apomorphin) verwendet, die mittels einer kleinen tragbaren Pumpe am Gürtel während des gesamten wachen Tages (ca. 12-18 Stunden) kontinuierlich Dosen in das Unterhautfettgewebe von Bauch oder Oberschenkel abgeben (DGN, 2016a).

Sind alle Versuche einer Anpassung der oralen bzw. transdermalen Medikation refraktär, da verschiedene Dosisreduktionen zu intolerablen oder im schlechtesten Fall ungünstigen Off-Phasen und Steigerungen zu störenden Überbewegungen oder Dyskinesien beim Patienten führen, kommen invasive Methoden wie die tiefe Hirnstimulation in Betracht. Allen invasiven Behandlungsweisen ist gemeinsam, dass damit im Idealfall die individuell beste On-Phase ohne Dyskinesien erzielt werden kann, daher muss ein eindeutiges L-Dopa-Ansprechen gegeben sein (DGN, 2016a).

2 Symptome der Stimme und des Sprechens bei IPS

Neben der bereits erwähnten Dysphagie im Spätstadium der Erkrankung spielt die Dysarthrie sprachtherapeutisch die wichtigste pathologische Rolle, da sie in allen IPS Stadien auftreten kann (Berlit, 2014; DGN, 2016a; Diener et al., 2012; Hacke, 2016; Kalia & Lang, 2015; Krauss & Volkmann, 2004; Michael-Titus et al., 2018; Nebel & Deuschl, 2017; Oetel & Bartsch, 2012; Poock & Hacke, 2006; Rocca, 2018; Schindelmeiser, 2020; Skodda, 2015; Ziegler & Vogel, 2010).

In diesem Kapitel wird das sprachtherapeutische Störungsbild der rigid-hypokinetischen Dysarthrie näher beleuchtet. Von weiteren Dysarthrieformen wird abgesehen, da sie bei IPS Erkrankten in aller Regel nicht auftreten.

2.1 Eine Begriffsbestimmung

Die Sprachproduktion ist eine einzigartige, komplexe, dynamische motorische Aktivität, mit der wir unsere Gedanken und Emotionen ausdrücken und mit unserer Umwelt interagieren können (Duffy, 2013). Die daran beteiligten Prozesse können zusammenfassend eingeteilt werden in erstens kognitiv-linguistische Prozesse. Hierzu zählen u.a. die semantische und syntaktische Planung, also die Auswahl inhaltlich und grammatikalisch geeigneter Worte; zweitens in Planung, Programmierung und Kontrolle der Sprechmotorik. Dies beinhaltet u.a. das Abrufen und die Ablaufplanung von „Programmen“ bzw. „Befehlen“, um die Aktivität der Sprechmuskulatur so zu kontrollieren, dass phonetische Segmente bzw. Silben in der für die gewünschte Aussage benötigten zeitlichen Abfolge und Intensität produziert werden können; und drittens die Ausführung der geplanten Bewegungen durch Innervation der Sprechmuskulatur (Ackermann & Ziegler, 2010; Duffy, 2013; Levelt, 1999). Die Motorik des Sprechens ist ein hochautomatisierter Vorgang (Ziegler & Vogel, 2010), an dem über einhundert Muskeln beteiligt sind (Kent, 2004). Das komplexe Zusammenspiel dieser Muskeln muss durch neuronale Kontrollmechanismen mit einer sehr hohen räumlichen und zeitlichen Präzision gesteuert werden und wird als isolierter Prozess Sprechproduktion bezeichnet (Ackermann, Hage & Ziegler, 2014; Ackermann & Ziegler, 2010). Als Grundlage der Sprechproduktion gelten Schallereignisse lautsprachlicher Äußerungen, die aus einem präzise abgestimmten Zusammenspiel von Atmung (Respiration), Stimmgebung (Phonation) und Lautbildung (Artikulation) hervorgehen und in sog. Funktionskreisen (also Zuordnungen von Muskelgruppen) systematisiert wurden (Darley et al., 1975; Duffy, 2019).

Der respiratorische Funktionskreis bildet die Muskelgruppen der Atmung ab, ein weiterer sog. laryngealer Funktionskreis fasst die Muskulatur des Kehlkopfes und somit die Phonation zusammen. Als dritter Funktionskreis wird der velopharyngeale bezeichnet, dieser umfasst strukturell Velum (Gaumensegel) und Uvula (Zäpfchen). Gemeinsam mit dem vierten linguo- und labiomandibulären Funktionskreis, der vorwiegend Lippen, Zunge, Kiefer- und periorale Muskulatur bündelt, bilden die beiden Funktionskreise die Artikulation menschlicher Laute (Ziegler & Vogel, 2010).

Lt. Jürgens (2002) besteht der respiratorische Funktionskreis aus der abdominalen Atmungsmuskulatur mit dem M. transversus abdominis, M. obliquus abdominis und M. rectus abdominis. Diese dient vorwiegend der Ausatmung und der Stabilisierung des Abdomens bei Einatmung. Des Weiteren ist das Diaphragma hauptverantwortlich für die Einatmung und thorakal spielen die Mm. intercostales interni und externi sowie Mm. intercartilaginei und Mm.

thoracis transversi eine wichtige Rolle zur Stabilisierung des Thorax gegenüber abdominaler Aktivität (Hixon et al., 2020).

Laryngeal unterscheiden sich die intrinsische Kehlkopfmuskulatur von der extrinsischen. Der intrinsischen werden der M. thyroarytaenideus, M. interarytaenoideus, M. cricotaenoideus lateralis und der M. cricoteanoideus posterior zugeordnet und bis auf den letzten Muskel die Stimmlippenadduktion gewährleisten. Letzterer ist für die Stimmlippenabduktion notwendig. Außerdem wird die Dehnung und Spannung der Stimmlippen durch den M. cricothyroideus feinjustiert. Der extrinsischen Kehlkopfmuskulatur wird die Stabilisierung des Schildknorpels sowie die Kehlkopfabsenkung und –anhebung beigegeben und umfasst den M. thyrohyoideus, M. sternothyroideus und den M. sternohyoideus (Simonyan et al., 2007).

Den artikulatorischen Funktionskreis machen velopharyngeale Muskeln wie der M. levator palatini für die Anhebung des Gaumensegels, der M. tensor palatini sowie der M. uvulae für seine Versteifung, der M. palatopharyngeus für die Verengung des Pharynx und der M. palatoglossus für die Absenkung des Gaumensegels aus (Jürgens, 2002). Zur linguo- und labiomandibulären Muskelgruppe gehören die Kiefermuskeln zur Kieferabsenkung und –anhebung. Die Absenkung wird von M. digastricus, M. mylohyoideus, M. pterigoideus lateralis und M. geniohyoideus ausgeführt. Die Anhebung erfolgt vorwiegend durch den M. pterigoideus medius. Ferner wird die Zunge mit ihren intrinsischen Muskeln M. longitudinalis superior und inferior, M. transversus und M. verticalis zu diesen Muskelgruppen gezählt, die die Anhebung und Absenkung der Zungenspitze und der Zungenränder durchführen oder auch die Verkürzung der Abflachung der Vorderzunge. Auch wird die Protrusion und Retraktion des Zungenkörpers durch die extrinsische Zungenmuskulatur mit dem M. genioglossus, M. hyoglossus, M. styloglossus, M. palatoglossus und dem M. palatoglossus veranlasst (Jürgens, 2002). Überdies kommt die den Mund umgebende (periorale) Muskelgruppe zum Tragen, da sie Lippenrundung und -protrusion mit dem M. orbicularis oris, M. levator anguli oris und dem M. mentalis ausführt; die Lippenspreizung mit dem M. zygomaticus, M. buccinator und M. depressor anguli oris umsetzt und mit den beiden Muskeln M. levator labii superior und M. depressor labii inferior die Mundöffnung anpasst.

Alle vier o.g. Funktionskreise interagieren miteinander und tragen gemeinsam zur Verständlichkeit einer Person sowie ihrer ausgeprägten Natürlichkeit der Stimmführung bei.

Eine Beeinträchtigung der Sprechmotorik in Folge von bspw. Erkrankungen des Zentralen Nervensystems (ZNS) wird als Dysarthrie oder Dysarthrophonie bezeichnet. Meist kommen die

entsprechenden Funktionsstörungen in allen drei genannten Komponenten des Sprechens vor, d.h. neben der segmentalen Ebene wie der Bildung von Sprachlauten (Konsonanten, Vokale) ist häufig auch die suprasegmentale Ebene wie die Sprachmelodie und der -rhythmus (Prosodie) betroffen. Dagegen können zentralnervöse Erkrankungen auch nur die Stimmgebung betreffen (neurogene Dysphonien), z.B. die spasmodische Dysphonie oder der essenzielle Stimmtremor (DGN, 2016a).

Dysarthrophonien oder Dysarthrien stellen die häufigsten neurologischen Kommunikationsstörungen dar (Darley et al., 1975; Duffy, 2019; Murdoch, 2013; Ziegler & Vogel, 2010). Sie manifestieren sich gewöhnlich im Erwachsenenalter und gehen vielfach einher mit deutlichen Einschränkungen in der Verständlichkeit sprachlicher Äußerungen. Die Prävalenzschätzungen von Ziegler & Vogel (2010) belegen diese Aussagen: die Prävalenz bei 100.000 Personen liegt bei degenerativen Basalganglienerkrankungen und im Speziellen bei Parkinson-Syndromen bei 110-200. Die Auftretensrate dysarthrischer Symptome liegen zwischen 60% und 90%. Geht man von weiter steigenden Prävalenzzahlen aus (siehe dazu Kapitel 1.5.) betrifft dies die Dysarthrie in gleichem Maße.

Die Prävalenz im Verlauf einer IPS Erkrankung eine Dysarthrie zu entwickeln liegt bei 80-90% (DGN, 2016a), d.h. so gut wie alle IPS Betroffene werden während ihrer Erkrankung sprachtherapeutische Intervention im Hinblick auf eine Störung des Sprechens und der Stimme benötigen. Diese Sprech-, Redefluss- und Stimmstörungen können die Kommunikation und die Lebensqualität der Betroffenen massiv einschränken (Nebel & Deuschl, 2017; Rentsch, 2006; Skodda, 2015). Dysarthriker gelten daher als in ihrer kommunikativen Teilhabe eingeschränkt, wodurch die Aktivität sowie Partizipation von IPS Erkrankten lt. Internationaler Klassifikation der Funktion, Schädigungen und Gesundheit (International Classification of Functioning, Disability and Health, kurz ICF (Deutsches Institut für Medizinische Information und Dokumentation [DIMDI], 2005) herabgesetzt wird und es zu sozialer Isolation kommen kann (Miller et al., 2006; Rentsch, 2006; Ziegler & Vogel, 2010).

Duffy (2019) fasst die Dysarthrie im englischsprachigen Raum als Motor Speech Disorders (MSD) zusammen und definiert diese als Sprechstörungen, welche durch neurologische Beeinträchtigungen entstehen und die Planung, Programmierung und Ausführung von Sprechbewegungen beeinflussen. MSD inkludieren somit sprechapraktische und dysarthrische Symptome bzw. Störungsbilder, welche zu Beginn einer Diagnose und Behandlung immer voneinander abgegrenzt werden sollten (Duffy, 2019). Er bezeichnet die Dysarthrie als „a

collective name for a group of neurologic speech disorders that reflect abnormalities in the strength, speed, range, steadiness, tone, or accuracy of movements required for the breathing, phonatory, resonatory, articulatory, or prosodic aspects of speech production” (Duffy, 2019, p 5). Die Dysarthrie bezeichnet er ebenso wie Ziegler und Vogel (2010) als eine neurogene und erworbene Sprechstörung, welche eine Bewegungsstörung darstellt.

Exkludiert von MSD oder auch neurogene Sprechstörungen werden Sprechstörungen infolge von Verletzungen der Bewegungsorgane, z.B. der Lippen, der Zunge, des Gaumens, des Kiefers etc. (Ziegler & Vogel, 2010). Daraus folgt, dass bei einer Dysarthrie in der Regel sowohl die Respiration, Artikulation und Phonation sowie suprasegmentale Fähigkeiten, wie z.B. prosodische Fähigkeiten durch Funktionsdefizite der Atem- und Kehlkopfmuskulatur als auch der suprasegmentalen Muskulatur beeinträchtigt sind, wobei die Funktionskreise in unterschiedlichem Ausmaß gestört sein können (Duffy, 2019; Skodda, 2015; Ziegler & Vogel, 2010).

Neben Auffälligkeiten in den respiratorischen, phonatorischen, artikulatorischen oder prosodischen Aspekten der Sprachproduktion (Duffy, 2019; Nebel & Deuschl, 2017), die samt Funktionskreisen (Ziegler & Vogel, 2010) später im Text Erwähnung finden, treten häufig auch Störungen nichtsprachlicher Bewegungsfunktionen des Vokaltraktes auf, z.B. Störungen des Lachens, Weinens, Kauens und Schluckens (Ziegler & Vogel, 2010). Nicht nur sprachliche, sondern auch nichtsprachliche Störungen beeinträchtigen die Verständlichkeit und Sprechnaturalität eines Betroffenen erheblich (Nebel & Deuschl, 2017; Ziegler & Vogel, 2010).

Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist die Dysarthrie von der Sprechapraxie, welche genauso den neurologisch bedingten Sprechstörungen zugeordnet wird. Im Gegensatz zur Dysarthrie, bei welcher die motorischen Prozesse der Bewegungsausführung gestört sind, liegt bei einer Sprechapraxie eine Störung sprechmotorischer Planungs- und Programmierungsprozesse zugrunde (Duffy, 2019; Ziegler & Vogel, 2010).

2.2 Funktionelle Neuroanatomie des Sprechens

Bereits im 19. Jahrhundert wurde davon ausgegangen, dass für das Sprechen relevante Areale des Großhirns über Assoziationsfasern miteinander verknüpft sind und Information innerhalb der Kortexregionen austauschen (Wernicke, 1874). Auf kortikaler Ebene sind zu diesem Zweck zwei Faserbündel weißer Substanz von Bedeutung, welche als sogenannte „Ströme“ bezeichnet

werden (Friederici, 2011) und sprachrelevante Regionen von frontalem und temporalem Kortex miteinander verbinden (Friederici, 2015; Friederici & Gierhan, 2013):

- 1.) der ventrale Strom ist größtenteils bilateral organisiert und u.a. für das Sprachverstehen wichtig.
- 2.) davon unterschieden wird der stark links-dominant ausgebildete dorsale Strom, welcher für den Spracherwerb und die normale Sprachproduktion relevant ist (Hickok & Poeppel, 2004). Der dorsale Strom integriert motorische und auditive Informationen und ist vermutlich die neuronale Grundlage von auditiven und somatosensorischen Feedbackprozessen (Ackermann & Ziegler, 2010; Ziegler & Vogel, 2010).

Sowohl der ventrale als auch der dorsale Strom lassen sich weiter in verschiedene Faserbündel unterteilen (Friederici, 2015; Friederici & Gierhan, 2013).

Die am Sprechen beteiligten kortikalen Areale stehen außerdem über kortikosubkortikale motorische Schaltkreise mit den Basalganglien und dem Kleinhirn in Verbindung (Ackermann & Ziegler, 2010). Das Kleinhirn ist sowohl an der Planung als auch an der Ausführung von Sprechbewegungen beteiligt. Unter anderem scheint es der Ablaufsteuerung einzelner Silben zu dienen, sodass dem Sprecher schnelle, flüssige und rhythmisch organisierte Äußerungen gelingen können (Ackermann, 2008). Die Basalganglien tragen zum motorischem Lernen und zur Initiierung und Feinabstimmung von gelernten sequenziellen Bewegungen bei (Ziegler & Vogel, 2010). Ackermann et al. (2014) gehen davon aus, dass die Basalganglien zum einen eine zentrale Rolle im progressiven Aufbau von „motorischen Programmen“ für Silben und Worte einnehmen, welche in peri-/subsylvischen Arealen des linken Frontallappens gespeichert werden. Zum anderen sollen die Basalganglien durch Verbindung zum limbischen System eine Beeinflussung des sprechmotorischen Systems durch Motivation, Emotion und Affekt vermitteln (ebd.).

Kortikobulbäre und Kortikospinale Bahnen verbinden den Kortex mit dem Hirnstamm bzw. mit dem Rückenmark und zeigen eine fächerartige Anordnung ihrer Fasern, welche als „corona radiata“ bezeichnet wird. Auf Höhe der Basalganglien und des Thalamus laufen diese Fasern zur sogenannten Capsula interna zusammen. Diese enthält auf sehr engem Raum alle afferenten und efferenten Fasern, die zu und vom Kortex weg verlaufen (Duffy, 2019). Auf Ebene des Hirnstamms stehen über die *Formatio reticularis* motorische und sensorische Hirnnervenkerne und Vorderhornzellen des Rückenmarks miteinander in Verbindung. Die *Formatio reticularis* trägt so vermutlich zum schnellen Abgleich sensorischer und motorischer Informationen und zur Koordination der am Sprechen beteiligten Ausführungsorgane bei (Ziegler & Vogel, 2010). Im

Hirnstamm bzw. im Rückenmark erfolgt die Umschaltung von dem aus dem motorischen Kortex entspringenden ersten Motoneuron auf das zweite Motoneuron (Bähr & Frotscher, 2014). Dieses zweite Motoneuron, welches auch als motorische Endstrecke bezeichnet werden kann, verläuft schließlich als Teil eines Hirnnerves oder spinalen Nerven zur Sprechmuskulatur (Ackermann & Ziegler, 2010; Duffy, 2019; Ziegler & Vogel, 2010). An der Innervation der am Sprechen beteiligten Muskulatur sind hauptsächlich die Hirnnerven V (N. trigeminus), VII (N. facialis), IX (N. glossopharyngeus), X (N. vagus), XI (N. accessorius) und XII (N. hypoglossus) beteiligt (Michael-Titus et al., 2018; Poeck & Hacke, 2006; Ziegler & Vogel, 2010).

2.3 Rigid-hypokinetische Symptome bei IPS im Krankheitsverlauf

Wie bereits in Kapitel 2.1. erwähnt, entwickelt sich im Verlauf eines idiopathischen Parkinson-Syndroms mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Dysarthrie. Die Sprechstörung kann hierbei das erste Symptom bei IPS sein, das bereits während der prodromalen Phase oder im Frühstadium der Erkrankung auftritt (Duffy, 2019; Sapir, 2014). Es ist anzunehmen, dass die motorischen IPS Symptome Akinese, Rigidität, Tremor sowie posturale Instabilität sich nicht nur auf die körperlich motorischen Bewegungsausführungen auswirken, sondern auch auf die sprechmotorischen Fähigkeiten von Betroffenen. Nach den Erkenntnissen von Darley, Aronson und Brown (1969, 1975) kann die Dysarthrie des IPS zunächst der hypokinetischen Dysarthrie zugeordnet werden. Da beim IPS meist ein Rigor zu verzeichnen ist und sich dieser beim Sprechen akustisch nicht von der Hypokinese abgrenzen lässt, spricht man von einer rigid-hypokinetischen Dysarthrie im Rahmen eines IPS (Nebel & Deuschl, 2017; Ziegler & Vogel, 2010).

Erstmals beschrieben Darley et al. (Darley et al., 1969, 1975) die typischen Sprechauffälligkeiten des IPS. Dieser „Typus“ wurde mithilfe von Korrelationsanalysen eines charakteristischen Clusters an Merkmalen herausgearbeitet, welches ab diesem Zeitpunkt als „hypokinetische Dysarthrie“ bezeichnet wurde (Darley et al., 1975). Demnach ist die rigid-hypokinetische Dysarthrie durch eine herabgesetzte Sprechlautstärke, eine monotone Sprechweise, eine herabgesetzte Akzentuierung sowie eine unpräzise Artikulation von Konsonanten charakterisiert. Stimmlich überwiegen eine raue und behauchte Stimmqualität sowie eine tiefe mittlere Stimmlage. Weiterhin kann der Redefluss durch unangemessene Sprechpausen oder durch sogenannte „Sprechschübe“ (engl. „Short Rushes of Speech“), also einem wechselnden Sprechtempo, beeinträchtigt sein.

Die charakteristischen Merkmale dieser dysarthrischen Störung sind Tabelle 4 zu entnehmen, wobei die unterschiedlichen Funktionskreise zur besseren Lesbarkeit jeweils farblich markiert wurden.

Merkmalsbezeichnung auf Englisch	Merkmalsbezeichnung auf Deutsch	Funktionskreis
monopitch	Verringerte Tonhöhenvariabilität	Phonatorisch/ prosodisch
monoloudness	Verringerte mittlere Lautstärke und Lautstärkevariation	Phonatorisch/ respiratorisch/ prosodisch
imprecise consonants	unpräzise Konsonantenbildung	Artikulatorisch
variable rate	wechselndes Sprechtempo	Artikulatorisch/ prosodisch
short rushes of speech	Kurze sprachliche Beschleunigungen	Artikulatorisch/ prosodisch
inappropriate silence	inadäquate Sprechpausen	Prosodisch
reduced stress	nivellierte Betonung	prosodisch
Repetitive phonomenons/ Palilalia	Wort- und/ oder Silben- Wiederholungen/ Palilalie	Prosodisch
harsh voice quality	raue Stimmqualität	Phonatorisch
breathy voice (continuous)	(kontinuierlich) behauchte, schwach wirkende Stimmqualität	Phonatorisch
low pitch	tiefe Stimmlage	Phonatorisch
tremor of m. vocalis	Stimmtremor	Phonatorisch

Tabelle 4: Übersicht möglicher rigid-hypokinetischer Dysarthrie-Merkmale bei IPS (Darley et al., 1969, 1975; Skodda, 2015) mit Zuordnung zu Funktionskreisen

Stimmlich überwiegen eine raue Stimmqualität, eine tiefe mittlere Sprech-Stimmlage und als Redeflussymptom spielt das wechselnde Sprechtempo eine wesentliche Rolle.

Es wird ersichtlich, dass sich die rigid-hypokinetische Dysarthrie sowohl auf der respiratorischen, phonatorischen, prosodischen und artikulatorischen Ebene des Sprechens äußert, wobei vorrangig die Stimmgebung, die Artikulation, die Prosodie und der Redefluss betroffen sind (Duffy, 2019; Skodda, 2015; Ziegler & Vogel, 2010). Die Auffälligkeiten können in unterschiedlichem Ausmaß auftreten und sind bei jedem Betroffenen individuell. Bei allen Betroffenen ist jedoch eine Progressionstendenz der Auffälligkeiten und Beeinträchtigungen

während des Krankheitsverlaufs zu beobachten (Nebel & Deuschl, 2017; Skodda, 2015). Da in allen sog. „Funktionskreisen“ des Sprechens und der Stimme Beeinträchtigungen auftreten können, werden diese im Folgenden näher beleuchtet. Es ist zu beachten, dass die Funktionskreise in engem Kontakt zueinanderstehen und sich wechselseitig beeinflussen können.

2.3.1 Funktionskreis Phonation der segmentalen Ebene

Veränderungen der Stimmqualität werden in der Literatur als eines der ersten und prominentesten Anzeichen einer rigid-hypokinetischen Dysarthrie und IPS-Erkrankung genannt (in Tabelle 4 grün markiert). Insbesondere Heiserkeit, Rauigkeit, Behauchtheit und eine reduzierte Sprechlautstärke sind dabei auffällig (Darley et al., 1969, 1975; Duffy, 2019; Logemann et al., 1978; Skodda, 2015). Logemann et al. dokumentierten schon 1978 in ihrer Studie mit 200 Parkinson-Patienten bei 89% der Probanden hörbare Auffälligkeiten in der Stimmgebung. Diese äußerten sich in Form von Heiserkeit, Rauheit, Stimmzittern und Atemnot. 45% der Patienten litten unter artikulatorischen Beeinträchtigungen. Auffällig ist, dass alle Probanden mit artikulatorischen Problemen auch phonatorische Probleme zeigten, wohingegen immerhin 45% der Patienten an einer rein laryngealen Dysfunktion litten, ohne begleitende artikulatorische Beeinträchtigungen. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass rigid-hypokinetische Dysarthrien bei IPS auf laryngealer Ebene beginnen und sich im Verlauf auf den weiteren oralen Bereich des Ansatzrohres ausbreiten sowie die Störungen der Phonation im Krankheitsverlauf zunehmen (Ho et al., 1999; Sapir, 2014; Skodda, 2015).

Daneben lassen sich geschlechterspezifische Unterschiede beobachten: während die Stimmen männlicher Parkinson-Patienten eher rau und behaucht klingen, wirkte die Stimme weiblicher Patienten vor allem gepresst und knarrend (Hetrick et al., 1996). Die stimmlichen Auffälligkeiten können durch Störungen in Bewegungsabläufen der Stimmlippen bedingt sein, welche aus einer Abfolge aus Adduktion und Abduktion bestehen (Ziegler & Vogel, 2010). So kann beispielsweise eine verlangsamte Adduktionsbewegung der Stimmlippen zu einer geräuschhaften Bildung von Vokalen führen. Da die Artikulation aus einem raschen Wechsel der Produktion stimmhafter und stimmloser Segmente besteht, können auch artikulatorische Leistungen von diesem Defizit beeinflusst werden (Ziegler & Vogel, 2010). Die Artikulation wird zudem durch eine Schwächung der Sprechmuskulatur beeinträchtigt, die mit der allgemein vorliegenden hypokinetischen Störung bei IPS in Verbindung gebracht wird (Goberman & Coelho, 2002). Murdoch (1998) beschreibt eine Reduzierung akustischer Kontraste, welche zum Eindruck einer unpräzisen

Artikulation führt. Die unpräzise Artikulation wirkt sich vor allem auf die Produktion von Konsonanten aus (Darley et al., 1969; Logemann & Fisher, 1981; Murdoch, 1998). Jäckel et al. (2014) berichtet in diesem Zusammenhang von einem verringerten Energieanteil bei der Lautproduktion sowie eine Zunahme stimmhafter Anteile. Besonders betroffen ist zudem die Lautgruppe der Plosive, welche eine Qualität von Frikativen annehmen (Logemann & Fisher, 1981; Weismer, 1984).

Bei Untersuchungen auf laryngealer Ebene zeigte sich in vielen Fällen eine Hyperadduktion der Stimmlippen sowie eine Wölbung im mittleren Glottisabschnitt, wodurch es zu einem unvollständigen Glottisschluss kommt. Zurückzuführen ist diese Auffälligkeit auf eine Rigidität der Stimmlippen oder auf eine reduzierte Aktivierung der laryngealen Muskeln (Duffy, 2019; Eibl, 2019; Ziegler & Vogel, 2010).

Die daraus resultierenden auditiven Merkmale im Bereich der Stimmgebung lassen sich etwa wie folgt beschreiben: Der unvollständige Glottisschluss hat eine behauchte Phonation zur Folge und gelegentlich ist die Sprechstimmlage erhöht (Ziegler & Vogel, 2010). Die laryngealen Störungen können zu einer reduzierten Lautstärke, sowie zu einer beeinträchtigten Kontrolle des Tonumfangs bzw. der Tonhöhe führen, was sich wiederum in einer monotonen Sprechweise äußert. Die reduzierte Sprechlautstärke ist ein charakteristisches Merkmal bei IPS (Duffy, 2019; Nebel & Deuschl, 2017; Sapir, 2014; Skodda, 2015).

Besonders auffällig ist hierbei die Abnahme der Lautstärke im Verlauf einer Äußerung zum Ende eines Satzes hin. Es kann zu Stimmschwund, Stimmabbrüchen und Entstimmung von Konsonanten kommen. Des Weiteren ist die Modulation der Lautstärke bzw. die situative Anpassung eingeschränkt (Darley et al., 1975; Duffy, 2019; Ho et al., 1999; Nebel & Deuschl, 2017). Es kann zu Schwierigkeiten beim Stimmeinsatz kommen, die Tonhaldedauer ist meist reduziert und die Tragfähigkeit der Stimme ist eingeschränkt (Countryman et al., 1994; Fox et al., 2002; Robertson & Thomson, 1984). Die Dysphonie ist neben der reduzierten Lautstärke eines der charakteristischen Kennzeichen einer rigid-hypokinetischen Dysarthrie und kann das gesamte Störungsbild dominieren (Duffy, 2019). Aus diesem Grund wird in der Literatur für die Dysarthrie gerade bei IPS auch synonym der Fachterminus „Dysarthrophonie“. Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit sowie der Komplexität des Störungsbildes geschuldet wird in dieser Arbeit nur der Begriff Dysarthrie verwendet.

2.3.2 Funktionskreis Respiration der segmentalen Ebene

Bei einem IPS können die respiratorischen Funktionen beeinträchtigt sein (in Tabelle 4 weiß gehalten) und werden auch „Dysarthropneumonia“ genannt (Giel, 2009). Auch hier wird aus Gründen der leichteren Lesbarkeit sowie der Komplexität des Störungsbildes geschuldet im weiteren Verlauf nur der Begriff Dysarthrie verwendet. Diese respiratorischen Beeinträchtigungen sind meist auf einen Rigor und/oder eine Akinese der Atmungsmuskulatur zurückzuführen (Berardelli et al., 2001; Duffy, 2019; Ramig et al., 1995; Ziegler & Vogel, 2010). Die thorakalen Bewegungen sind aufgrund des Rigors eingeschränkt, wodurch es zu Kurzatmigkeit und zu einer fast doppelt so hohen Atemfrequenz kommen kann. Im schlimmsten Fall kann die Einschränkung bis hin zu einer Dyspnoe (Atemnot) führen.

Die bei IPS auftretende Rigidität wirkt sich auf respiratorische Prozesse, welche der Luftstromdosierung und der Anpassung von Druckverhältnissen beim Sprechen dienen, aus (Tykalova et al., 2017). Demnach sind eine flache Atmung und eine verkürzte Sprechatmung auffällig. Die respiratorischen Funktionsstörungen wie bspw. ein zu niedriger respiratorischer Druck nehmen Einfluss auf die Phonation, Artikulation und Prosodie, wobei IPS Erkrankte infolgedessen häufig nicht in der Lage sind, Phrasen von adäquater Länge und Lautstärke zu produzieren (Countryman et al., 1994; Darley et al., 1969, 1975; Duffy, 2019; Nebel & Deuschl, 2017; Ramig et al., 1995; Sapir, 2014; Skodda, 2015; Ziegler & Vogel, 2010).

2.3.3 Funktionskreis Artikulation der segmentalen Ebene mit velopharyngealen wie linguo- und labiomandibulären Anteilen

Ein weiteres charakteristisches Merkmal der rigid-hypokinetischen Dysarthrie ist die reduzierte Artikulationsschärfe und dem zur Folge ist die Mehrheit der IPS Erkrankten schlecht verständlich (Nebel & Deuschl, 2017; Ziegler & Vogel, 2010). IPS Betroffenen gelingt es in der Regel alle Laute korrekt zu produzieren, wobei die Genauigkeit, Geschwindigkeit und das Bewegungsausmaß (Amplitude) der artikulatorischen Bewegungen beeinträchtigt sind (in Tabelle 4 blau markiert). Es können Störungen der Bewegungsinitiierung, Verlangsamungen und ein reduzierter Umfang der mundmotorischen Bewegungen vorliegen (Robertson & Thomson, 1984; Ziegler & Vogel, 2010). Die artikulatorische Prägnanz verliert sich häufig innerhalb einer Unterhaltung oder bei längeren Wörtern und Phrasen (Robertson & Thomson, 1984). Bei vielen IPS Erkrankten ist die Kieferöffnung reduziert, wodurch die Bewegungen der Zunge und Lippen herabgesetzt werden und die orale Resonanz beeinträchtigt ist. Folglich spricht man von einem „geschlossenen

Artikulieren“ (Duffy, 2019). Bei schweren Störungen sind nahezu keine sichtbaren Bewegungen zu sehen, wodurch die Artikulationsschärfe deutlich herabgesetzt wird. Besonders auffällig ist die unpräzise Konsonantenbildung (Darley et al., 1969, 1975; Duffy, 2019; Ziegler & Vogel, 2010). In Folge einer velopharyngealen Akinesie kann es auch zu einer schweren Hypernasalität kommen (Ziegler & Vogel, 2010).

Darüber hinaus ist häufig auch die Sprechgeschwindigkeit erhöht (Duffy, 2019), wobei sich in der Literatur diesbezüglich keine einheitlichen Ergebnisse finden lassen. Die Akinese führt grundsätzlich zu einer Bewegungsverlangsamung. Es kann jedoch aufgrund von kleinen und unvollständigen Artikulationsbewegungen zu einer Erhöhung des Sprechtempos kommen (Ziegler & Vogel, 2010). Dies äußert sich durch eine stark in der Verständlichkeit eingeschränkte und überhastete Sprechweise. Bei schweren Störungen können die Silbengrenzen fast nicht mehr erkannt werden (Ziegler & Vogel, 2010).

2.3.4 Funktionskreis Prosodie der suprasegmentale Ebene

Bereits Darley et al. (1969, 1975) zählten Auffälligkeiten in der Prosodie (engl. „prosodic insufficiency“), welche Sprechrhythmus und –melodie umfasst, zu den charakteristischen Veränderungen im Rahmen einer IPS-Erkrankung (in Tabelle 4 gelb markiert). Dabei ist eine monotone Sprechweise, aufgrund einer geringen Variabilität der Tonhöhe und Lautstärke, sowie eine fehlende Akzentuierung zu erkennen. Zusätzlich ist der Redefluss durch einige Auffälligkeiten gestört. So kann eine Störung der Initiierung artikulatorischer Bewegungsabläufe als Folge der Akinese vorliegen. Neben der verzögerten oder verminderten Sprachproduktion kann es bei einer Untergruppe von IPS-Erkrankten auch zu stotterähnlichen Unflüssigkeiten oder zu iterativen Phänomenen kommen, welche am ehesten sprechmotorische Defizite widerspiegeln (Duffy, 2019; Ziegler & Vogel, 2010). Diese sind durch die Wiederholung einzelner Silben, Wörter oder ganzer Phrasen gekennzeichnet und stehen oft in Verbindung mit einer erhöhten Sprechgeschwindigkeit, reduzierten Lautstärke und Artikulationsschärfe. Dies wird in der Literatur als „Palilalie“ bezeichnet, wobei dieses Auftreten im Rahmen eines IPS als umstritten diskutiert wurde (Ackermann & Ziegler, 1989; Darley et al., 1975), mittlerweile jedoch als weiteres Symptom bei IPS gilt (Nebel & Deuschl, 2017; Skodda, 2015; Tanaka et al., 2020; Tsuboi et al., 2015; Ziegler & Vogel, 2010).

Die verringerte Modulation des Tonhöhenverlaufs stellt hierbei das am besten belegte Merkmal dar. Veränderungen in der Grundfrequenz wurden von verschiedenen Autoren untersucht,

wobei eine Verringerung der Variabilität der Grundfrequenz, also eine eingeschränkte Modulation beim Sprechen, beschrieben wird (Bandini et al., 2015; Cheang & Pell, 2007; Penner, 2001; Rusz et al., 2013; Skodda et al., 2011). Es besteht die Annahme, dass den verminderten Fähigkeiten zur Variation relevanter prosodischer Parameter eine beeinträchtigte motorische Kontrolle des Ansatzrohres zugrunde liegt (Duffy, 2019). So ist es IPS Erkrankten aufgrund einer rigiden Kehlkopfmuskulatur nicht möglich, die für prosodisches Sprechen erforderlichen raschen Intonationsbewegungen auszuführen (ebd.). Bang et al. (2013) ermittelten bei IPS Erkrankten mit rigid-hypokinetischer Dysarthrie erhöhte Messwerte bei Parametern für pathologische Veränderungen von Stimmen, wie den Pertubationsparametern „Jitter“ und „Shimmer“ und die „Harmonics-to-Noise Ratio“. Zudem beschreiben sie einen reduzierten Vokalraum (engl. „Vowel Space Area“), welcher sich durch eine übermäßige Zentralisierung ungerundeter Vokale (/a/, /u/, /i/) manifestiert (Bang et al., 2013).

Zusammenfassend wurde bei IPS Erkrankten festgestellt, dass die Lautstärke reduziert ist (Fox & Ramig, 1997) sowie eine gestörte bzw. unpräzise Vokalartikulationen sowie eine Dysphonie vorherrscht (Sapir et al., 2010), welche sich im Verlauf der Erkrankung stark auf die Verständlichkeit und somit auf die Kommunikationsfähigkeit auswirken kann (Miller et al., 2006).

Von Diagnostik und Therapie der Dysarthrie bei Morbus Parkinson wird an dieser Stelle abgesehen, da sich diese Arbeit speziell auf die Bewertung von Symptomen der Dysarthrie sowie einer Cluster-Einordnung bezieht. Es ist klinisch jedoch anzumerken, dass sich die rigid-hypokinetische Dysarthrie bei IPS im Rahmen einer formalen Diagnostik je nach Krankheitsstadium eher milde zeigt, während sich die Symptomatik innerhalb eines freien Gesprächs oder unter erhöhten kognitiven Anforderungen erheblich verstärkt (Ziegler & Vogel, 2010).

2.4 Modell zur funktionellen Neuroanatomie und Pathogenese der Sprechmotorik

Das Thema dieser Arbeit handelt von Sprech- und Stimmstörungen als Nebenwirkung von DBS bei Dysarthrie im Speziellen bei IPS Erkrankten. Bevor weiter auf die DBS (Kapitel 3.) eingegangen wird, erfolgt zunächst eine kurze Einführung zur funktionellen Neuroanatomie und Pathogenese des Sprechens.

Beim Sprechen wird ein komplexes Netzwerk aktiviert, welches eine Vielzahl an Hirnregionen und dazwischenliegende Verbindungsfasern umfasst (Simonyan & Fuertinger, 2015). Primär motorische Rindenfelder finden sich im Gyrus praecentralis des Frontallappens und leiten motorische Impulse über die Pyramidenbahn in die Peripherie (Bähr & Frotscher, 2014). Sowohl somatosensible als auch motorische Rindenfelder sind somatotopisch gegliedert, d.h. jedes kortikale Areal bildet einen bestimmten Anteil des Körpers ab. Zunge, Mund und Hände nehmen besonders große kortikale Areale ein (Penfield & Boldrey, 1937), was u.a. darauf zurückzuführen sein dürfte, dass in diesen Körperregionen die Feinmotorik von großer Bedeutung ist (Pompino-Marschall, 2009). Assoziationsareale dienen der Verarbeitung und Interpretation der über die primären Rindenfelder wahrgenommenen Reize bzw. der Planung und Programmierung von Bewegungen (Ackermann & Ziegler, 2010; Bähr & Frotscher, 2014). Diese sind bilateral verteilt, zeigen jedoch in der Regel eine Dominanz der linken Hemisphäre (Kent, 2004; Simonyan & Fuertinger, 2015). Zur Vereinfachung wird im Folgenden angenommen, dass sich die sprachdominante Hemisphäre links befindet.

Startmechanismen der Sprachproduktion scheinen vor allem vom linken Supplementär Motorischen Areal (SMA) abhängig zu sein (Ackermann & Ziegler, 2010). Das SMA ist Teil des prämotorischen Kortex und liegt rostro-medial des primärmotorischen Kortex. In dieser Region werden Willkürbewegungen initiiert und geplant (Pape et al., 2018). Sowohl für die linguistische als auch für die motorische Planung sind vor allem linksseitige perisylvische Kortexareale von Bedeutung (Ackermann & Ziegler, 2010; Duffy, 2019). Für die Planung und Programmierung von Sprechbewegungen sind hier hauptsächlich der linke inferiore Gyrus frontalis (sog. „Broca-Areal“) und die ipsilaterale Insula anzugeben (Ackermann & Ziegler, 2010; Bähr & Frotscher, 2014; Ziegler & Vogel, 2010). Die motorische Planung und Programmierung des Sprechvorgangs ist eng an sensorische Feedbackmechanismen gekoppelt, sodass das Sprechen als sensomotorischer Prozess angesehen werden kann (Duffy, 2019). In diesem Zusammenhang scheint die sog. Wernicke-Region, ein sensorisches Sprachgebiet im superioren Anteil des kortikalen Temporallappens, eine wichtige Rolle zu spielen (Bähr & Frotscher, 2014; Friederici, 2015).

Die vorab erwähnten motorischen Hirnnervenkerne und die Kerne der Vorderhornzellen des Rückenmarks erhalten Bewegungsinformationen aus unterschiedlichen motorischen Feldern der Hirnrinde und über unterschiedliche kortikonukleäre (also von der Rinde zu den motorischen Kernen ziehende) Bahnen. Sprechstörungen, die aufgrund von Störungen oberhalb der Hirnnervenkerne auch supranukleär bezeichnet werden, können nach Auffassung von Ziegler &

Vogel (2010) in drei Funktionssysteme unterschieden werden: limbisches Vokalisationssystem, willkürliches Vokalisationssystem und dorsaler Strom (siehe dazu Abb. 8). Eine Erläuterung der Abbildung wird in den nächsten Unterkapiteln vorgenommen.

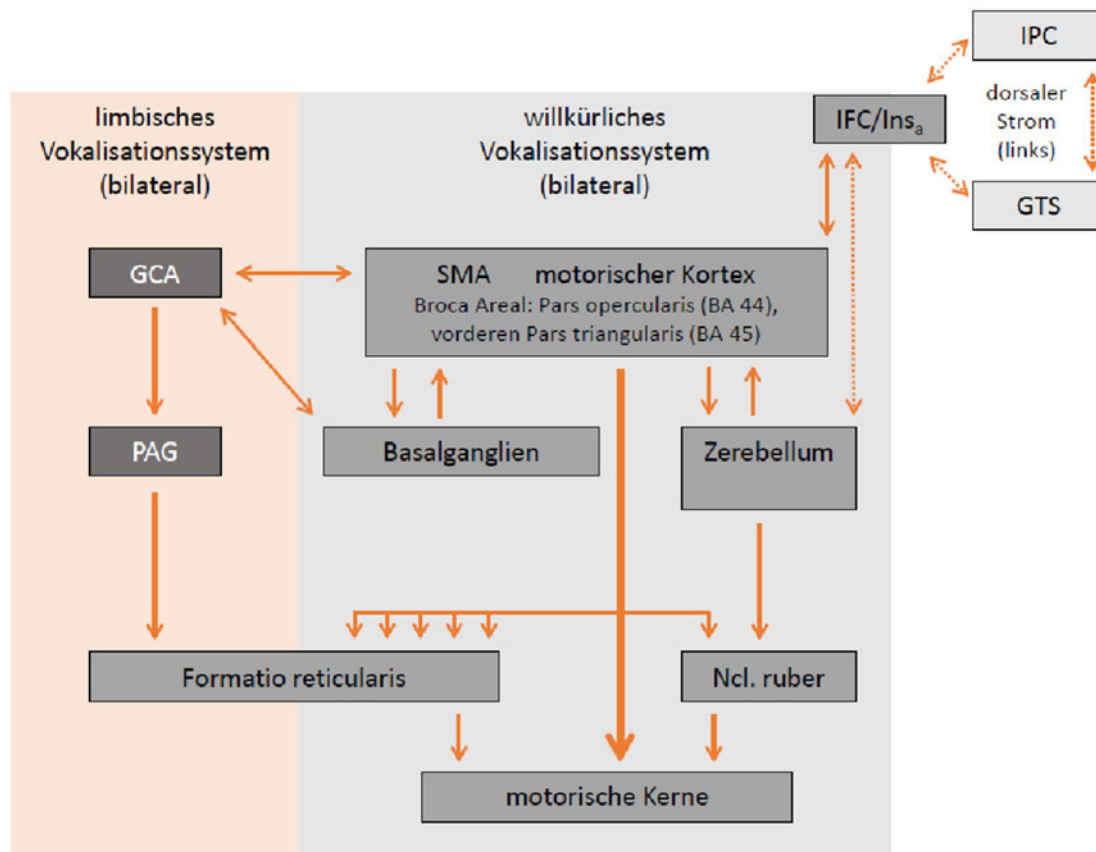


Abbildung 8: Organisation der Sprechmotorik (Ziegler & Vogel, 2010, p 25)

2.4.1 Limbisches Vokalisationssystem

Das limbische Vokalisationssystem wird mit affektiven und intrinsischen Lautäußerungen in Zusammenhang gebracht (in Abb. 8 links orange schattiert). Das bilateral angeordnete evolutionär ältere Vokalisationssystem verantwortet intrinsische Vokalisationen und emotionale Ausdrucksbewegungen (Jürgens, 2002), projiziert vom vorderen zingulären Kortex (Gyrus cingula anterior, kurz GCA) im Frontalhirn über das zentrale Höhlengrau (periaquaeductales Grau, kurz PAG) im Mittelhirn und der Formatio reticularis auf die motorischen Hirnnervenkerne, die Bewegungen im Artikulations- und Atmungstrakt auslösen.

Das limbische Vokalisationssystem ist bereits unmittelbar nach der Geburt funktionsbereit und vermittelt die intrinsischen Lautäußerungen von Neugeborenen (Ziegler & Vogel, 2010). Beim erwachsenen Menschen ist dieses System zuständig für Fähigkeit der emotionalen Ausdrucksmotorik, wie z. B. Lachen, Weinen, Stöhnen, Schluchzen oder Lächeln (Jürgens, 2002; Ziegler & Vogel, 2010). Letztere gehen von einer geringen Plastizität dieses Systems aus, d. h. es kann durch motorisches Lernen vermutlich nicht verändert werden. Die Basalganglien finden in diesem System in einem Punkt Erwähnung, denn sobald „die emotionale Befindlichkeit oder das Erregungsniveau eines Sprechers Einfluss auf den Sprechvorgang, was sich dann in der Stimmqualität, der emotionalen Färbung der Prosodie oder im Redefluss zeigt“ (Ziegler & Vogel, 2010, p 26) werden diese gemeinsam mit dem SMA aktiviert.

2.4.2 Willkürliches neokortikales Vokalisationssystem

Dieses neokortikale System, das evolutionär jünger vermutet wird (Jürgens, 2002; Ziegler & Vogel, 2010), bildet das Netzwerk der willkürmotorischen Kontrolle der Vokaltraktmuskulatur. Es steuert die Willkürbewegungen der Sprechmuskulatur (in Abb. 8 rechts grau schattiert) und entspringt im SMA. Dieses System ist beim Imitieren von Mundbewegungen aktiv, beim Grimassenschneiden, beim Singen oder beim Summen eines Tones, beim Luftanhalten, bei Vokalhalte- oder Silbenwiederholungsaufgaben und auch beim Sprechen (Ackermann & Ziegler, 2010; Ziegler & Vogel, 2010).

Es enthält den motorischen Kortex und die SMA, die direkten kortikobulbären Projektionen, sowie eine zerebelläre und eine Basalganglienschleife. Bei der Sprachproduktion erhält dieses System Input aus linkshemisphärischen motorischen Planungszentren, dem hinteren Anteil des inferior-frontalen Kortex (IFC) bzw. der anterioren Insula (Ins_a), dem sog. dorsalen Stom, der unter Punkt 3 näher beschrieben wird.

Kernstück des sprechmotorischen Systems sind die Repräsentationsareale der Sprechorgane im lateralen präzentralen Kortex (primärmotorischer Kortex, Brodmann-Area 4) und die Projektionen dieser Regionen auf die motorischen Kerne im Hirnstamm und Rückenmark. Die Repräsentationsareale der Atmungsmuskulatur befinden sich in der dorsolateralen Präzentralregion, nahe der Mantelkante. Die motorischen Areale der Präzentralregion sind nicht der primäre Ausgangspunkt sprechmotorischer Aktivität. Sie erhalten vielmehr Input aus verschiedenen anderen Kortexarealen, nämlich motorische Planungsinformationen aus

lateralen prämotorischen Feldern (Greenlee et al., 2004), im Falle der Sprechmotorik vermutlich aus der Broca-Region oder der anterioren Inselrinde (s. Abb. 8), Information zur Vorbereitung und Initiierung von Sprechbewegungen aus der SMA, einem Rindenfeld auf der Medialseite des Frontallappens und somatosensorische also propriozeptive Afferenzen aus parietalen Rindenarealen (Jürgens, 2002; Simonyan & Jürgens, 2003).

Von den Zellen der motorischen Rinde ziehen absteigende Fasern zu den motorischen Hirnnervenkernen im Hirnstamm (kortikobulbär) und den Vorderhornzellen des Rückenmarks (kortikospinal). Da diese Fasern auf Höhe der Pyramide im Hirnstamm mehrheitlich auf die jeweils gegenüberliegende Körperseite ziehen, nennt man sie auch Pyramidenbahnfasern. Ferner scheint es direkte motorkortikale Verbindungen zum Ncl. ambiguus, dem für die Kehlkopfmuskulatur zuständigen Hirnnervenkern, nur beim Menschen zu geben (Jürgens, 2002; Simonyan & Jürgens, 2003), wobei die Funktion noch nicht näher erforscht wurde.

Neben den beschriebenen direkten Projektionen gibt es ferner parallele Fasern, die in der *Formatio reticularis* enden oder über Interneuronen umgeschaltet werden und ebenfalls zu den motorischen Kerngebieten des Hirnstamms führen. Außerdem zweigen von diesem absteigenden Faserbündel kollaterale Projektionen zu den Basalganglien, zum Nucleus ruber des Mittelhirns, zu Brückenkernen, zum Thalamus oder zur unteren Olive ab (Jürgens, 2002).

Die kortikalen Fasern, die über Interneuronen zu den motorischen Kernen gelangen, bezeichnet man auch als indirekte efferente (absteigende) Bahn oder als parapiramidale Fasern, da sie parallel zu den Fasern der Pyramidenbahn verlaufen.

Die indirekten und die direkten Projektionen werden gemeinsam als erstes motorisches Neuron bezeichnet. Diese kortikobulbären Projektionen (direkte und indirekte Anteile) ziehen zunächst als Teil der *Corona radiata* zum hinteren Schenkel der inneren Kapsel, nach Durchquerung der inneren Kapsel dann zum *Pedunculus cerebri* (Hirnschenkel) und weiter zu den in der Brücke gelegenen motorischen Trigeminuskernen und den in der *Medulla oblongata* gelegenen motorischen Kerngebieten des Nucl. facialis, Nucl. ambiguus und Nucl. hypoglossus. Dabei kreuzen die Fasern mehrheitlich auf die kontralaterale Seite, ein Teil der Fasern zieht jedoch zu den ipsilateralen Hirnnervenkernen. Das sprechmotorische System ist somit also im Wesentlichen bilateral organisiert. Das heißt, dass die Muskulatur der linken Zungenhälfte Bewegungsinformation primär aus dem motorischen Kortex der rechten Hemisphäre

(kontralateral) erhält, aber gleichzeitig zu einem erheblichen Anteil auch Input aus dem linken Motorkortex. Die Fazialiskerne werden in diesem Zusammenhang häufig als Ausnahme genannt, mit dem Hinweis, sie würden für die Muskulatur der unteren Gesichtshälfte - ähnlich den Gliedmaßen - fast ausschließlich Input aus den kontralateralen Motorkortizes und kaum über ungekreuzte Fasern erhalten. Dennoch ist offensichtlich auch die periorale Muskulatur bei den meisten Menschen bilateral innerviert (Yildiz & Selvin, 2005), allerdings scheinen die ungekreuzten Fasern der Fazialis-Innervation eine geringere Relevanz als die der anderen kortikonukleären Projektionen zu haben (Liscic et al., 1998).

Das bilaterale Organisationsprinzip der Sprechmuskulatur hat eine erhebliche klinische Bedeutung, da es die rasche Erholung der Sprechmotorik nach einseitigen Läsionen des motorischen Gesichtskortex oder der kortikobulbären Fasern erklärt (Muellbacher et al., 1999). Dies konnte durch funktionelle Kernspinstudien (Wildgruber et al., 1996), durch transkranielle Magnetstimulation (Epstein et al., 1999) oder mittels Magnetenzephalografie (Salmelin, 2007) nachgewiesen werden. Für Dysarthrien bei IPS stehen bis dato keine Informationen bereit, inwieweit die bilateral organisierte Vokaltraktmuskulatur die Progredienz der Erkrankung entschärft.

Im Unterschied zum limbischen scheint das willkürmotorische System eine hohe Plastizität aufzuweisen, ist also durch motorische Lernvorgänge veränderbar (Ziegler & Vogel, 2010). Deshalb scheint es möglich, dass sich das Netzwerk während des Spracherwerbs weiter ausdifferenziert und sich möglicherweise ein für das Sprechen spezialisiertes motorisches System entwickelt (Ziegler & Vogel, 2010). Genau dieses motorische System ist für die nachfolgenden Studien wesentlich und wird genauer beleuchtet, um dysarthrische Stimm- und Sprechstörungen einzuordnen und möglicherweise Ableitungen für die logopädische Intervention zu schaffen.

2.4.3 Dorsaler Strom (links)

Das willkürliche Vokalisationssystem braucht für die Ausführung von Sprechbewegungen Bewegungspläne aus „höheren“ motorischen Zentren (motorische Assoziationskortex). Für die Planung oder Programmierung von Sprechbewegungen werden vor allem Areale der linken Hemisphäre als zuständig erachtet und zwar vor allem im hinteren Anteil des inferior-frontalen Kortex (IFC, Broca-Areal) und/oder der vordere Anteil der linken Insula (Ins_a). Das sind die Areale,

die mit dem Syndrom der Sprechapraxie in Verbindung gebracht werden (Nebel & Deuschl, 2017; Staiger & Aichert, 2010).

Wichtig für das Verständnis ist hingegen, dass die für die sprechmotorische Planung zuständigen Areale in der sprachdominanten Hemisphäre beheimatet sind. Die linkshemisphärischen motorischen Planungsareale des Sprechens sind Teil eines „dorsalen Stroms“, in dem die motorische Information mit auditiver Information aus der oberen Temporalwindung integriert wird. Dabei spielen auch Strukturen des inferioren Parietallappens (IPC) eine Rolle, die einerseits mit der Verarbeitung somatosensorischer Information aus dem Vokaltrakt in Verbindung gebracht werden, andererseits auch als Repräsentationsareal für „abstrakte“ sprechmotorische und phonologische Prozesse gelten (Hickok, 2009; Hickok & Poeppel, 2004). Für die rigid-hypokinetische Dysarthrie bei IPS hat das System keine weitere Bedeutung.

3 Tiefe Hirnstimulation bei IPS

Bei der DBS handelt es sich um ein invasives Verfahren zur kontinuierlichen Neuromodulation, dessen klinische Wirksamkeit zur symptomatischen Verbesserung diverser Bewegungsstörungen u.a. bei IPS als bewiesen gilt (Allert et al., 2004; Pinto et al., 2003; Volkmann, 2004) und daher in die Leitlinien zur DGN (DGN, 2016a) Einzug gehalten hat. Ursprünglich wurde die Stimulation und Läsion tiefer Hirnstrukturen bei psychiatrischen Erkrankungen eingesetzt (Spiegel et al., 1947) wie Depression (Schlöpfer, 2014), Demenz (Gratwicke et al., 2013), Kopfschmerzen (Leone, 2006), Tourette-Syndrom (Dehning et al., 2014), etc., danach fand sie bei Epilepsien (Valentin et al., 2013) sowie bei Schmerzsyndromen (Hariz et al., 2010) Anwendung und erst später bei Bewegungsstörungen wie IPS (Hariz et al., 2010). Heute kommt die DBS bei Erkrankten mit Tremor zum Einsatz u.a. in den neuroanatomischen Strukturen des Nucl. ventralis intermedius im Thalamus (Vim), im Nucleus subthalamicus (STN) und in der kaudalen Zona incerta (cZi) (Blomstedt et al., 2011; Bötzel & Tronnier, 2012). Typische Zielregionen sind bei IPS der STN und der Globus pallidus internus (GPI) (Brandt et al., 2012).

Die heute angewandte Form der DBS hat im Vergleich zu stereotaktischen Läsionen den Vorteil, dass sie eine reversible und anpassbare Methode darstellt (Reich et al., 2013). Prinzipiell hat die DBS die Behandlung vieler neurologischer Erkrankungen revolutioniert und könnte zukünftig für Neurologen und Psychiater so selbstverständlich zum Behandlungsspektrum gehören wie der

Herzschrittmacher für Kardiologen (Schläpfer et al., 2014). Abhängig von der zu behandelnden Erkrankung erfolgt eine uni- oder bilaterale Stimulation verschiedener Regionen der Basalganglien oder des Thalamus (Hariz et al., 2013).

Das operative Verfahren beruht darauf, dass durch eine neurochirurgische Technik hochpräzise Elektroden in exakt definierte Zielpunkte auf subkortikaler Ebene eingebracht werden, die dann mit individuell applizierten elektrischen Impulsen konstant eine Modulation des umliegenden neuroanatomischen Gewebes bewirken (Krauss & Volkmann, 2004; Parpaley & Skodda, 2017; Voges & Timmermann, 2017). Eine kurze Betrachtung dieser Technik und ihrer Wirkungsweise bzw. therapeutischen Intervention am IPS Erkrankten erfolgt in diesem Kapitel.

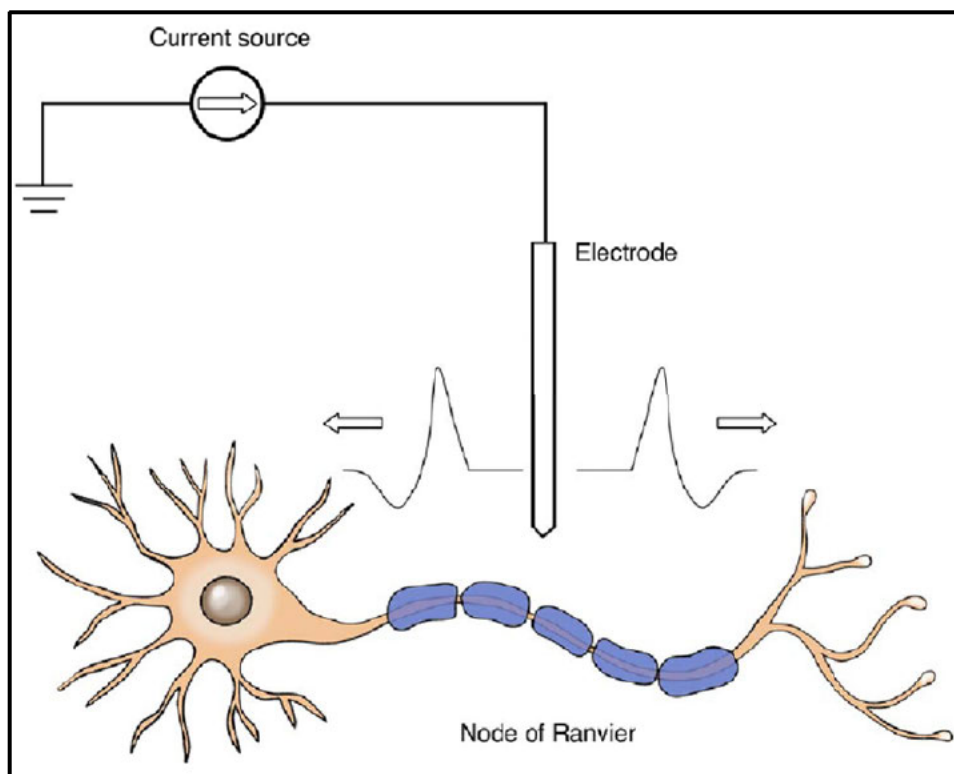


Abbildung 9: DBS Elektrode führt zu einer Depolarisation von Axonen (Aum & Tierney, 2018, p 168)

Die Elektrode der DBS führt zu einer Depolarisation von Axonen (Aum & Tierney, 2018). Stromgesteuerte DBS-Elektroden leiten Energie an depolarisierte Axone ab. Elektrophysiologische Aufzeichnungen der neuronalen Aktivität als Reaktion auf hochfrequente Stimulation haben eine bevorzugte Aktivierung von Axonen gegenüber neuronalen Zellkörpern

gezeigt (Aum & Tierney, 2018; Krauss & Volkmann, 2004; Ranck, 1975). Dieser Effekt kann darauf zurückzuführen sein, dass eine Elektrode mit größerer Wahrscheinlichkeit mit Axonen in Kontakt tritt, oder alternativ auf Unterschiede in den biophysikalischen Eigenschaften von Axonen und Somata. Die Depolarisation kann orthodrom also in physiologische Verlaufsrichtung des Axons oder antidromisch also gegen die Verlaufsrichtung eines Axons induziert werden wie in Abb. 9 dargestellt, was die Aktivierung eines Neurons vereinfacht.

Die Arbeit beschäftigt sich im weiteren Verlauf allein mit der DBS bei STN (also STN-DBS), da diese Methode signifikante Verbesserung der motorischen Symptome wie der Lebensqualität bei IPS Erkrankten zeigten (DGN, 2016a, 2016b; Schuepbach et al., 2013). STN-DBS hat außerdem eine hohe klinische Relevanz erreicht, da bei Stimulation des STN nur ein geringes Maß an Stimulationsenergie benötigt wird und die Gabe an Dopaminagonisten reduziert werden kann (Nebel & Deuschl, 2017; Parpaley & Skodda, 2017). Die o.g. motorischen Symptome des IPS verschwinden nachweislich unter konstanter Stimulation beinahe vollständig, während gleichzeitig die Beweglichkeit des Erkrankten zunimmt (DGN, 2016a; Nebel & Deuschl, 2017; Parpaley & Skodda, 2017).

3.1 Indikation

Die Voraussetzungen für eine Indikation der DBS-STN ist gegeben, wenn die Diagnose eines IPS als gesichert gilt, die Krankheitsdauer mindestens 5 Jahre beträgt, die Zielsymptome (außer Tremor) auf L-Dopa ansprechen, das Lebensalter unter 70 Jahren (relativ) liegt und die Fähigkeit zur intraoperation und längerfristigen Kooperation besteht (DGN, 2016a; Parpaley & Skodda, 2017; Voges & Timmermann, 2017). Eine Indikation besteht bei motorischen Wirkfluktuationen, therapierefraktärem (also nicht auf Therapie ansprechenden) Tremor und Nebenwirkungen wie Halluzinationen oder Störungen der Impulskontrolle unter dopaminerger Medikation (relativ). Kontraindiziert bei DBS-STN sind das Vorliegen einer Demenz, allgemeine chirurgische Kontraindikationen, psychiatrische Komobiditäten oder auch die unrealistische Erwartungshaltung an die DBS-STN (relativ) (DGN, 2016a; Parpaley & Skodda, 2017; Voges & Timmermann, 2017).

Mit STN-DBS nicht bzw. weniger effektiv therapierbar sind sog. axiale Symptome, die entlang der Körpermitte (lat. axis) auftreten. Zu diesen zählen beispielsweise Störungen des Gangs und Stands und der posturalen Kontrolle durch Störung der Haltungs- oder Stellreflexe (Fasano et al., 2012), jedoch auch Veränderungen des Schluckens und des Sprechens (Moustapha et al.,

2012). Während isolierte Bewegungskomponenten des Sprechens, beispielsweise im Bereich der Lippen und des Kehlkopfes Verbesserungen zeigen, wirkt sich die STN-DBS negativ auf die Verständlichkeit IPS Erkrankter aus (Pinto et al., 2004). Verschlechterungen des Sprechens sowie der Verständlichkeit können den motorischen Verbesserung sogar entgegenstehen (Skodda, 2012).

3.2 Zielgebiete

Durch die Übertragung der bildbasierten Information in ein definiertes Koordinatensystem, können die als Zielregion oder Zielpunkt definierten Strukturen mit chirurgischen Instrumenten punktgenau mit bereits am Schädel fixiertem Stereotaxierahmen des IPS Betroffenen erreicht werden (Abosch et al., 2013). Dabei werden verschiedene Koordinatensysteme Atlas-bezogen, Computertomographie (CT)- oder/ und Magnetresonanztomographie (MRT)-basiert bzw. das Raumkoordinatensystem eines stereotaktischen Zielgerätes präoperativ miteinander fusioniert und individualisiert (Krauss & Volkmann, 2004; Parpaley & Skodda, 2017; Voges & Timmermann, 2017).

Die Zielpunktbestimmung des STN erfolgt heute standardisiert auf direktem Wege über die Koordinaten der MRT-Aufnahmen und nicht mehr indirekt, da eine Atlas-bezogene Bestimmung aufgrund der Größe, Form und exakter Lage des STN zwischen IPS Erkrankten stark variiert (Brandt et al., 2012; Parpaley & Skodda, 2017).

Der STN ist wegen seiner bikonvexen Form, seiner geringen Größe und der schrägen räumlichen Orientierung sowie der Nähe zur Substantia nigra dreidimensional schwer darstellbar. Aufgrund höherer Feldstärken und neuen Impulssequenzen der Bildqualität können MRT-Scanner mittlerweile standardmäßig eine direkte MR-basierte Planung durchführen (Fasano & Lozano, 2015). Die Daten können insgesamt eine höhere Präzision für die operativ relevante z-Koordinate erreichen (Parpaley & Skodda, 2017).

Die direkte Zielpunktdefinition erfolgt auf der axialen bzw. transversalen Schichtung mit dem größten Durchmesser des Nucleus ruber, der auch die z-Koordinate des individuellen Koordinatensystems darstellt. Der STN ist üblicherweise als hypointense also dunkel eingefärbte linsenförmige Struktur im MRT sichtbar. Dort werden die dorsolateralen Anteile, entsprechend etwa der Vorderkante des Nucleus ruber (y-Koordinate), und die Mitte des sichtbaren STN (x-Koordinate) erschlossen (Parpaley & Skodda, 2017; Voges & Timmermann, 2017).

3.3 Elektrophysiologie

Die DBS besteht aus:

- 1) einem Impulsgeber mit Batterie,
- 2) Verbindungskabel und Stimulationselektroden und
- 3) einem Handprogrammiergerät

Impulsgeber und integrierte Batterie werden über die Kabel mit den Elektroden verbunden und subkutan (meist unterhalb des Schlüsselbeins) implantiert. Die intrakraniell gelegenen Elektroden tragen am unteren Ende vier zylindrische Polkontakte aus Platin-Iridium-Legierung und sind etwa 1,5 mm dick und weisen entweder einen 1,5 oder 0,5 mm Abstand zwischen den Kontakten auf (Parpaley & Skodda, 2017; Petrossians et al., 2016; Voges & Timmermann, 2017). Die Einstellung der Stimulationsparameter lässt sich über ein Handprogrammiergerät modulieren. Üblicherweise wird mit einer Spannung von 1-4 Volt (V) und kurzen Rechteckimpulsen von 60-200 Millisekunden (μ s) bei einer Frequenz von etwa 130 Herz (Hz) stimuliert (Brandt et al., 2012). Andere Elektrodendesigns, wie achtpolige Elektroden mit oder ohne segmentierten Polen (sog. direktionale Elektroden), sind inzwischen ebenfalls für den routinemäßigen Einsatz zugelassen (Fasano & Lozano, 2015).

3.4 Operatives Vorgehen

Die Implantation der Elektroden kann in Vollnarkose oder Lokalanästhesie durchgeführt werden. Außerdem lässt sich der Effekt der Stimulation auf dystone Symptome intraoperativ schlecht testen, da dieser meist erst verzögert eintritt (Brandt et al., 2012). Bei IPS Erkrankten kann die Mithilfe des wachen Patienten während der Operation zur optimalen Platzierung der Elektrode beitragen, da bereits bei intraoperativer Stimulation eine Verminderung von Tremor, Rigidität und Bradykinese zu erwarten ist (Machado et al., 2006). Zur intraoperativen Überprüfung der Elektrodenplatzierung können u.a. Mikroelektrodenableitungen oder Impedanzmessungen eingesetzt werden (Foltynie et al., 2011). Die erste definitive Platzierung wird durch Probestimulationen über eine Makroelektrode oder eine definitive Testelektrode mit ersten auftretenden Wirkungen z.B. Symptome wie Tremor, Akinese und Rigor reduzieren sich. Außerdem werden Nebenwirkungsprofile ermittelt, hierzu zählen z.B. Symptome wie Augenmotilitätsstörungen, Kribbelparästhesien, ein stärkere Ausprägung der Dysarthrie oder weitere Symptome wie Dystonie und Spastik kommen hinzu (Parpaley & Skodda, 2017).

Postoperativ wird die korrekte Lage der Elektroden durch o.g. Bildgebungen verifiziert. Eine MRT des Kopfes kann trotz implantierter Stimulatoren mit sehr niedrigem Risiko durchgeführt werden, wenn bestimmte Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden (Zrinzo et al., 2011).

3.5 Postoperative Anpassungsphase oder auch postoperatives Management

In der Folgezeit nach der Operation wird individuell die Stimulationseinstellung mit dem besten Wirkungs-Nebenwirkungsprofil ermittelt. Dabei können Spannung, Frequenz und Impulsdauer variiert sowie verschiedene Elektrodenkontakte in mono- oder bipolarer Stimulation getestet werden (Bötzel et al., 2014).

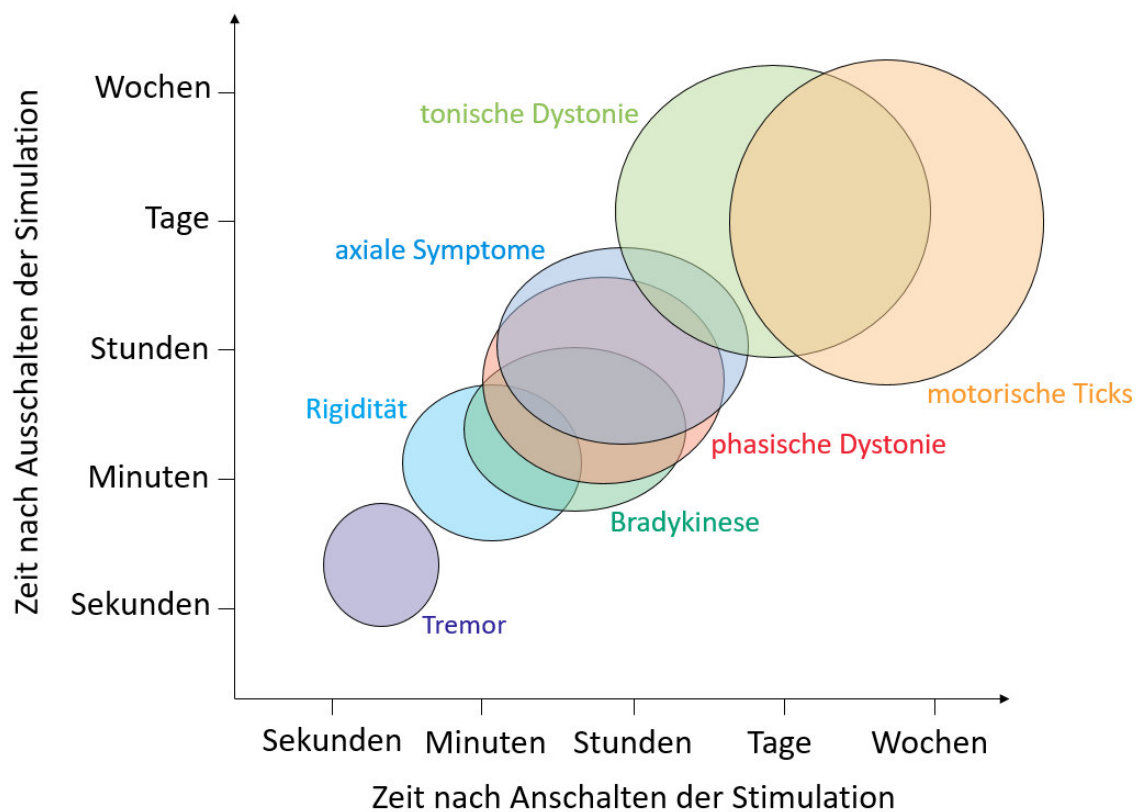


Abbildung 10: Graphische Darstellung der Effekte der STN-DBS auf einzelne Symptome des IPS in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer (x-Achse) und des Stimulationsarrests (y-Achse) (Voges & Timmermann, 2017, p 46)

Den DBS-induzierten postoperativen Effekten bei IPS Erkrankten wird grundsätzlich eine chronologische Dynamik der Symptome wie in Abb. 10 dargestellt zugeschrieben (Benabid et al., 1994; Voges & Timmermann, 2017). Klinisch spricht z.B. das Symptom des Tremors sofort an (Coenen et al., 2015). Als Mechanismus werden u.a. die lokale GABA-Freisetzung, die

frequenzabhängige Modulation der neuronalen Übertragungen, aber auch die Depolarisationsblockade von Natrium und Kalium sowie axonale und somatische Entkopplungen von Neuronen diskutiert (Voges & Timmermann, 2017). Minuten bis Tage dauert die Abnahme von Rigidität und Akinese sowie generell von Schmerzen bei STN-DBS, wobei hier neben somatischer Hyperpolarisation und Adenosinfreisetzung scheinbar v.a. eine Unterdrückung pathologischer Oszillationen sowie Langzeitpotenzierungen eine Rolle spielen (Voges & Timmermann, 2017). Im etwa gleichen Zeitfenster werden die Abnahme axialer Symptome (s. Kapitel 3.1.) sowie phasische Dystonien beobachtet. Nach Wochen und teilweise auch Monaten können tonische Dystonien und motorische Ticks verschwinden und sich allgemein eine Stimmungsaufhellung bzw. –stabilisierung einstellen (Coenen et al., 2015; Voges & Timmermann, 2017).

Diese o.g. symptomatischen Verbesserungen unter STN-DBS können anhand der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III), welche lt. DNG (2016a) zur Diagnostik der Motorik bei Erkrankten mit IPS zum Einsatz kommt, nachgewiesen werden. Auch im Hinblick auf die posturale Stabilität und nicht-motorische Funktionen wie Kognition, Affektkontrolle und Schlaf können Erkrankte von der DBS profitieren (ebd.). Signifikante Verbesserungen von Werten der UPDRS-III im Hinblick auf die Beweglichkeit sowie eine Reduktion motorischer Fluktuationen und Dyskinesien konnten in Langzeitstudien belegt werden (Aviles-Olmos et al., 2014; Krack et al., 2003).

4 Aktueller Forschungsstand zur STN-DBS bei IPS

In diesem Kapitel werden nach den allgemeinen Auswirkungen der STN-DBS auf IPS die sprech- und stimmrelevanten Effekte im Speziellen dargestellt. Außerdem bildet die Einteilung der Dysarthrietypen nach Tsuboi et al. (2015, 2017) ein Unterkapitel, um eine systematische Einschätzung der Dysarthrie bei IPS mit STN-DBS vorzunehmen und zu vergleichen.

4.1 Allgemeine Auswirkungen

Inzwischen ist die DBS als reversibles Verfahren der kontinuierlichen Neuromodulation unter anderem eine Behandlungsmethode für fortgeschrittene Stadien von IPS und revolutionierte damit die funktionelle neurochirurgische Therapie von Bewegungsstörungen (DGN, 2016a;

Diener et al., 2012; Kalia & Lang, 2015). Sie verbessert 50-70% der Off-Symptome, also der Symptome, die entstehen, wenn keine Medikation angesetzt ist. Des Weiteren kann die Medikationsdosis um ca. 40 % reduziert und Wirkfluktuationen gemindert werden (Coenen et al., 2015; Diener et al., 2012). Außerdem scheint die DBS ebenso in früheren Krankheitsstadien mit erst beginnender Fluktuation eine Alternative darzustellen. Studien belegen, dass die DBS auch zu diesen Zeitpunkten als bessere Option gegenüber der medikamentösen Behandlung wirkt (DGN, 2016a; Schuepbach et al., 2013).

1994 wurde erstmalig die erfolgreiche Behandlung der IPS-Symptome Rigor und Akinese sowie eine Reduktion von Dyskinesien mittels DBS im STN beschrieben (Benabid et al., 1994). Seither hat sie sich zur Methode der Wahl bei der Behandlung des IPS im Spätstadium entwickelt. Die Leitlinien der DGN (2016a) empfehlen die DBS speziell für IPS Erkrankte mit Wirkfluktuationen. Überdies wird inzwischen ein frühzeitiger Beginn der Therapie empfohlen (Nebel & Deuschl, 2017).

Bis zum aktuellen Zeitpunkt werden vier verschiedene Zielpunkte im Gehirn zur Behandlung des IPS mittels tiefer Hirnstimulation empfohlen. Es handelt sich um den Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (VIM), den Nucleus subthalamicus (STN), den Globus pallidus internus (GPI) und den Pedunculopontinen Kern (PPN) (DGN, 2016a; Kalia & Lang, 2015; Krauss & Volkmann, 2004; Nebel & Deuschl, 2017; Parpaley & Skodda, 2017). Während VIM und PPN jeweils sehr umschriebene Symptome, etwa den Tremor und die Gangstörung, adressieren, überlappen die Indikationsgebiete der STN- und Pallidum-Stimulation. Die beiden letzteren Verfahren dienen in erster Linie der Linderung von motorischen Komplikationen der L-Dopa-Therapie (DGN, 2016a; Parpaley & Skodda, 2017).

Ein weiterer signifikanter Effekt nach DBS stellt sich nach Angaben der DGN (2016a) in der Lebensqualität der operierten IPS Betroffenen ein, wobei der validierte Parkinson's Disease Questionnaire (kurz PDQ-39) (Hagell & Nygren, 2007; Jenkinson et al., 1997; Peto et al., 2001) positive Ergebnisse im Vergleich zu nicht operierten Kontrollpatienten aufwies. Darüber hinaus zeigen Langzeitstudien, aktuell jedoch noch unkontrolliert, dass die positiven Effekte der DBS im weiteren Krankheitsverlauf von über 5-10 Jahren bestehen bleiben (DGN, 2016a).

Die genauen Wirkmechanismen der DBS auf neuronaler zellulärer Ebene sind bislang noch nicht gänzlich geklärt (Parpaley & Skodda, 2017). Bei hochfrequenter Stimulation wird der Effekt einer Läsion der Zielgebiete imitiert (Volkmann, 2004). Von einigen Autoren wird vermutet, dass durch hochfrequente Reizung mittels der Elektroden eine Hemmung des STN bewirkt wird (Deuschl &

Krack, 2020). Dem gegenüber stehen jedoch Forschungsergebnisse, welche einen anregenden Effekt der DBS auf Neuronen dokumentieren (Aum & Tierney, 2018). Eine Ausbreitung der Stimulationsenergie auf umliegende Gebiete, wie den zerebellothalamischen Trakt, wird ebenfalls beschrieben (Molnar et al., 2004). Es ist möglicherweise davon auszugehen, dass abhängig von den verabreichten Stromimpulsen sowohl hemmende als auch aktivierende Effekte durch die DBS erzeugt werden können (Parpaley & Skodda, 2017).

4.2 Sprech- und stimmrelevante Auswirkungen

Abweichungen in Bezug auf das Sprechen äußern sich zumeist in einer Verschlechterung der Sprechleistungen bzw. einer Zunahme der Dysarthrie und damit einhergehend einer Reduktion der Verständlichkeit von IPS Betroffenen (Pinto et al., 2004; Tripoliti et al., 2011) und werden von den operierten Betroffenen in der Kommunikation als belastend und störend empfunden (ebd.).

Weitere Studienergebnisse zeigen unmittelbar nach Stimulationsbeginn mitunter auch Verbesserungen des Sprechens (Nebel & Deuschl, 2017; Pinto et al., 2004). Zudem zeigen isolierte Bewegungskomponenten des Sprechens, beispielsweise im Bereich der Lippen und des Kehlkopfes, Verbesserungen (Pinto et al., 2004). Durch die Reduktion von Tremor und Rigor kann eine normalisierte Feinabstimmung der phonatorischen und artikulatorischen Muskulatur sowie eine verlängerte Tonhaltdauer möglich werden. Zudem konnten eine signifikant erhöhte Zungenkraft, geschmeidige isolierte Lippen und Zungenbewegungen sowie ein normales Sprechtempo nachgewiesen werden (Nebel & Deuschl, 2017).

In Bezug auf stimmliche und artikulatorische Leistungen werden hingegen häufig Verschlechterungen in Studien nachgewiesen (Skodda, 2012). So nahmen verblindete Sprachtherapeuten in einer Studie von Klostermann et al. (2008) stimmliche Veränderungen mit einer Erhöhung der Anspannung auf glottaler Ebene nach Stimulationbeginn durch DBS wahr. Negative Einflüsse auf die Verständlichkeit der IPS Erkrankten werden etwa von Pinto et al. (2004) beschrieben. Je nach Studie fallen die Effekte der DBS auf die Stimme und das Sprechen variabel aus (Skodda, 2012).

Tripoliti et al. (2008) untersuchten den Einfluss der Elektrodenlokalisierung und der Voltstärke bei der STN-DBS. Hinsichtlich der Verständlichkeit des Sprechens fanden sie heraus, dass höhere Voltstärken im Vergleich zur Stimulation mit niedrigeren Voltstärkezahlen die Verständlichkeit

der IPS Erkrankten signifikant verschlechterten. Stärker betroffene Patienten wiesen zudem häufig eine Elektrodenplatzierung medial oder anteromedial des STN auf, während weniger Betroffene eher posterior des STN implantiert wurden. Bei der Erhöhung der Voltstärke wurde eine Ausbreitung der Stimulation auf den Fasciculus cerebellothalamicus identifiziert und von den Autoren/-innen als mögliche Ursache für stimulationsinduzierte Dysarthrien postuliert (Tripoliti et al., 2011).

Obwohl die DBS in den meisten Fällen einen sehr großen positiven Effekt auf die motorischen Symptome hat sowie auf Teilbereiche der Dysarthrie bei IPS-Erkrankten (vgl. Gentil et al. 2000, 2003; Klostermann et al., 2008; Pinto et al., 2003) werden mehrheitlich in Studien keine Verbesserungen oder sogar negative Zusammenhänge bezüglich der Stimm- und Sprechleistung nach Implantation der DBS-Elektroden beschrieben (Krack et al., 2003; Rousseaux et al., 2004a; Tripoliti, Strong et al., 2011; Wang et al., 2003; Wertheimer et al., 2014). Diese betreffen im Speziellen die STN-DBS. Viele klinische Erfahrungswerte sowie Fallberichte und Studien weisen darauf hin, dass diese Nebenwirkungen generell unabhängig von einer therapeutischen Wirksamkeit sind und daher eher als unerwünschte, aber nicht therapieimmanente Interferenzfaktoren anzusehen sind (Bouthour et al., 2018). Durch die Verschlechterung des Sprechens und der daraus resultierende Verlust der Lebensqualität können für den IPS Erkrankten eine stark entmutigende Wirkung für die Ausschöpfung des vollen Potenzials von STN-DBS für IPS Erkrankte darstellen (Hariz et al., 2010).

Kleiner-Fisman et al. (2006) finden in einer Meta-Analyse heraus, dass bei 9,3 % der IPS-Erkrankten mit DBS eine stimulationsbezogene Dysarthrie angenommen wird. Tripoliti et al. (2011) erbrachten den Nachweis, dass die allgemeine Verständlichkeit bei IPS Erkrankten mit STN-DBS verglichen mit Erkrankten, die mit reiner Medikation behandelt wurden, auch ein Jahr nach Implantation stärker beeinträchtigt waren. D'Alatri et al. (2008) wiesen nach, dass sich die Lautstärke wie der stimmliche Tremor (sog. „Stimmzittern“) verbesserten und die allgemeine Verständlichkeit blieb entgegen bisher vorgestellter Ergebnisse gleich. Eine andere Studie von Klostermann et al. (2008) erforschte ferner, dass sich die Sprechleistung bei eingeschalteter STN-DBS (Stim-On) verschlechterten im Gegensatz zu einer ausgeschalteten Stimulation (Stim-Off) bei IPS Erkrankten. Trotz objektiver Messverfahren, die eine Verbesserung in den gemessenen Bereichen postulierten, schätzten sich die Erkrankten wie die verblindeten Sprachtherapeuten, die auch eine Einschätzung vornahmen, schlechter ein. Die Autoren leiteten die Annahme ab, dass sich die objektivierbaren Parameter verbesserten, jedoch von suprasegmentalen

Einflussgrößen wie Prosodie überlagert werden. Das subjektive Hörempfinden scheint sich nach einer STN-DBS zu verschlechtern (Klostermann et al., 2008).

Oben angegebene Studienergebnisse haben gemein, dass eine STN-DBS die unterschiedlichen Sprech- und Stimmstörungen von IPS-Erkrankten herbeiführen oder bereits existierende Symptome verschlechtern kann.

Bislang sind die konkreten Mechanismen, welche zu einer Verstärkung der Dysarthrie unter der STN-DBS führen, nicht hinlänglich verstanden. Angenommen werden eine Kombination aus präexistierender, hypokinetischer Dysarthrie und DBS-induzierten Effekten. Es liegen Daten vor, welche eine stärkere Einschränkung der Sprechfunktionen bei Stimulation des STN, im Vergleich zur Stimulation des GPI, beschreiben. Diese Zusammenhänge bedürfen jedoch weiterer Analyse (Skodda, 2012).

4.3 Dysarthrietypen bei STN-DBS bei IPS nach Tsuboi et al. (2015, 2017)

Eine detaillierte Übersicht der Stimm- und Sprechsymptomatik erfolgt und die japanische Forschungsgruppe um Tsuboi et al. (2015). Sie untersuchten in einer Querschnittstudie 109 IPS Betroffene, von denen 76 mit bilateraler STN-DBS versorgt waren und 33 eine medikamentöse Therapie erhielten. Ihre Untersuchungen zeigten signifikant schlechtere Ergebnisse hinsichtlich stimmlicher und sprecherischer Leistungen bei STN-DBS im Vergleich zur rein medikamentös behandelten Gruppe. Sie konstatierten anhand von Faktoren- und Clusteranalysen fünf verschiedene Varianten der Dysarthrie bei IPS Erkrankten, die mit STN-DBS versorgt wurden. Diese werden in Tabelle 5 überblicksartig dargestellt und im folgenden weiter ausgeführt. Die Clusterbildung nahmen Tsuboi und Kollegen anhand zweier Bewertungsskalen vor, die einerseits internationalen Standards der „American Speech and Language Association“ (ASHA) genügten (American Speech and Language Association [ASHA], 2004) sowie eine Binnendifferenzierung des neurologisch-logopädischen Störungsbildes (DGN, 2016a) vornahmen.

Cluster	Name (englisch/deutsch)	Häufigkeit	Eigenschaften
1	relatively good speech and voice function type or later on hypokinetic dysarthria type/ Hypokinetische Dysarthrie Typ	25 %	Patienten zeigen bessere Stimm- und Sprechleistung als andere Cluster
2	stuttering type/ Stotter Typ	24 %	Patienten zeigen vermehrt Stottern
3	breathy voice type/ Gepresste Stimme Typ	16 %	Sehr behauchte und heisere Stimme
4	strained voice type/ Behauchte Stimme Typ	18 %	Gepresster Stimmklang, Stimmgebung mit viel Anstrengung verbunden
5	spastic dysarthria type/ Spastische Dysarthrie Typ	17 %	Patienten zeigen höchste Werte bei den Items „Hypernasalität“ und „unpräzise Konsonanten“

Tabelle 5: Cluster Einteilung nach STN-DBS bei IPS-Erkrankten in Anlehnung an Tsuboi et al. (2015)

Unter Cluster 1 sind alle IPS-Erkrankte subsummiert, die insgesamt relativ gute und damit bessere Stimm- und Sprechleistungen als andere Clustertypen zeigen. Diese Probanden sind sprecherisch und stimmlich geringfügig bis komplett unauffällig. In der Stim-Off-Phase neigten die Probanden dazu, sich zu verbessern. Cluster 1 wurde in einer späteren Studie (Tsuboi et al., 2017) durch das Cluster „hypokinetic dysarthria type/ hypokinetische Dysarthrie“ ersetzt und beschreibt jene Form von Dysarthrie, welche typischerweise bei Betroffenen mit IPS auftritt. Folgerichtig können die Ergebnisse des Clusters 1 in etwa mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe verglichen werden, die aus IPS-Betroffenen mit Medikation (sog. „Med-On“) bestanden (n=33). Eine Ausnahme stellte das Item „Stimmtremor“ dar, das in Cluster 1 signifikant bessere Ergebnisse zeigte (Tsuboi et al., 2015).

Cluster 2 erfasst alle IPS-Patienten, bei denen ein Stottern assoziiert wurde und bei denen hohe Werte beim Bewertungssitem „Lautwiederholungen“ verzeichnet werden konnten, die sich in einer Stim-Off-Phase signifikant reduzierten. Die STN-DBS kann aus Sicht der Autoren das Stottern beeinflussen, da das Stottern mit Dysfunktionen im motorischen Netzwerk von Basalganglien und thalamo-kortikalen Bahnen in Verbindung gebracht wird (Alm, 2004; Benke et al., 2000; DGN, 2016a; Thiriez et al., 2013; Tsuboi et al., 2015). Die Elektrodenpositionen der STN-DBS bei Cluster 2 wurden vorwiegend im mittleren Teil des STN positioniert.

IPS-Betroffene mit behauchter und heiserer Stimmfunktion werden in Cluster 3 eingestuft und „behauchte-Stimme-Typ“ genannt. Diese Probanden zeigen die schwersten Ausprägungen einer Dysphonie, Behauchtheit, Kraftlosigkeit (Asthenie), reduzierter Lautstärke und laryngealer Dysfunktionen. Letztere wurden als unvollständiger Glottisschluss bereits in früheren Studien bei 60-67% IPS-Erkrankter festgestellt (Midi et al., 2008; Smith et al., 1995). Dadurch sei die

Behauchtheit und Kraftlosigkeit der Stimme erklärbar, da zu hohe Luftanteile zu schnell die Glottis passieren. Ursache könnten hier die gestörte Kontrolle der laryngealen Muskulatur sein und/ oder auch weitere Einflüsse der Alterungsprozesse sein, die eine Presbyphonie (sog. „Alterstimme“) hervorrufen (Hirano, 1981). In einer Stimm-Off-Phase neigten die Probanden zu einer Verbesserung in manchen Bereichen, jedoch nicht signifikant. Scheinbar haben IPS-Erkrankte aufgrund ihrer Erkrankung und/ oder aufgrund des Alters diese Einschränkungen. Eine STN-DBS kann lt. Annahme der Autoren möglicherweise diesen Cluster-Typ verschlechtern (Tsuboi et al., 2015).

Tsuboi et al. (2015) stellen die Stimmqualität der Probanden in Cluster 4 als gepresst und sehr angestrengt dar. Ferner haben IPS-Erkrankte kurze Tonhaldauern, sprechen vermehrt in kleinen Phrasen und mit unkontrollierter Lautstärke. 50% aller Probanden dieses Clusters verbesserten sich signifikant in der Phase ohne Stimulation (Stimm-Off-Phase). Eine gepresste Stimmqualität war nicht bei medikamentös behandelten IPS-Erkrankten, sondern eher bei laryngealer hypertoner Muskelaktivität bekannt (Boone et al., 2019). Hier scheint die STN-DBS des kortiko-bulbären und kortiko-spinalen Trakts zu einer tonischen Muskelkontraktion zu führen, die eine Dystonie des Gesichts und der Extremitäten hervorrufen und dadurch Aussprachestörungen wie Stimmstörungen provoziert. Möglicherweise machen irritierte Neurone des kortikobulbären Traktes bei einer Stimulation im Bereich des STN (Stimm-On-Phase) eine unnormale tonische laryngeale Muskulatur aus, die eine gepresste Stimme bewirken können.

Die Merkmale des letzten Clusters 5 fassen die Merkmale einer spastischen Dysarthrie zusammen, die gewöhnlich nicht mit IPS assoziiert wird. Das Cluster wurde „spastischer-Dysarthrie-Typ“ genannt, weil IPS-Erkrankte hypernasal und mit reduzierter Artikulationsschärfe (v.a. von Konsonanten) sprechen. Über 50% der IPS-Erkrankten dieses Clusters zeigten signifikante Verbesserungen in einer Stim-Off-Phase, daher gehen die Autoren davon aus, dass hier die STN-DBS eine Wirkung auf die kortiko-bulbären Faserverbindungen hat. Die spastische Dysarthrie wird mit bilateral verlaufenden höheren motorischen Neuronen im kortikobulbären Trakt in Verbindung gebracht (Tsuboi et al., 2015), die bei Schädigung Artikulations- und Stimmstörungen verursachen (Klostermann et al., 2008; Narayana et al., 2009; Pinto et al., 2005).

Aufgrund dieser Erkenntnisse resümieren die Autoren der Studien (Tsuboi et al., 2015, 2017), dass der „Stotter-Typ“ sowie der „behauchte-Stimme-Typ“ durch das IPS selbst entstehen, können allerdings bei einigen IPS-Erkrankten durch STN-DBS in ihrer Symptomatik beeinflusst

und verschlechtert werden. Wohingegen die Entstehung des „gepresste-Stimme-Typ“ (Cluster 4) und „spastische-Dysarthrie-Typ“ (Cluster 5) nach STN-DBS in starkem Zusammenhang mit den Effekten der Stimulation gesehen werden (Tanaka et al., 2020; Tsuboi et al., 2015, 2017).

Abschließend kann festgehalten werden, dass die Autoren mit diesen Klassifikationssystemen zu einer möglichst gezielten, einheitlichen und individuellen Diagnostik von Störungen des Sprechens und der Stimme beitragen möchten. Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)-III Skala (Fahn et al., 1987), die bisher zur Einschätzung der sprecherischen IPS-Symptomen herangezogen wurde und als Standard in der Diagnostik gilt (DGN, 2016a), weist jedoch nur eine perzeptive 5-Punkte Skala bezüglich des Sprechens auf. Außerdem wurde eine zu geringe Trennschärfe und Interrater-Reliabilität festgestellt (Rousseaux et al., 2004b) und sie besitzt eine zu geringe Sensitivität, um dysarthrische Symptome differenziert nachzuweisen (Nebel & Deuschl, 2017), weshalb anhand der Clusterbildung nach Tsuboi et al. (2015, 2017) ein differenzierteres Bild der Symptomatik entstehen könnte. Außerdem können bei gleicher Skalenverwendung die Ergebnisse der Studien prinzipiell leichter verglichen werden, um Rückschlüsse auf mögliche Einflüsse der DBS auf die Dysarthrie zu ziehen.

Im Bereich der Stimmstörungen hat sich die Nutzung der GRBAS-Skala nach Hirano (Hirano, 1981), sowie deren modifizierte und in deutschsprachigen Raum verbreitete Kurzversion RBH (Wendler et al., 1986) etabliert. Die GRBAS-Skala sowie die AMSD-Skala (Darley et al., 1969) wurden von Tsuboi und Kollegen (Tanaka et al., 2020; Tsuboi et al., 2015, 2017) für die Clusterbildung verwendet. Im Folgenden werden die Skalen kurz vorgestellt.

4.3.1 Skala „Grade of dysphonia, Roughness, Breathiness, Asthenia and Strain“(GRBAS)

Tsuboi et al. (2015) verwendeten für die Clusterbildung die Skala „Grade of dysphonia, Roughness, Breathiness, Asthenia and Strain“ (GRBAS) von Hirano (1981), um Anhaltspunkte für mögliche stimmliche Eigenschaften erhalten zu können. Des Weiteren wurde das „Assessment of Motor Speech for Dysarthia“ (AMSD) nach Darley et al. (1969) durchgeführt, das mögliche artikulatorische Störungen näher beleuchten sollte.

Die GRBAS-Skala wurde im Jahr 1981 von der Japanischen Gesellschaft für Logopädie und Phoniatrie unter Fehderführung des Phoniaters Herrn Prof. Hirano entwickelt. Hirano versuchte anhand eines untersucherunabhängigen, subjektiv zu bewertenden, kurzen, übersichtlichen

Skalenwerts menschliche Stimmqualität vergleichbar zu machen bzw. zu beurteilen und etablierte die GRBAS weit über Japans Grenzen hinaus. Sie stellt die Heiserkeit als wichtigstes auditives Merkmal einer Stimmstörung in den Vordergrund, wobei zusätzliche Teilkomponenten der Stimmqualität beschrieben bzw. bewertet werden sollen (Schneider-Stickler & Bigenzahn, 2013).

Eine Übersicht der auditiv-perzeptuellen Stimmklangbeurteilung durch die GRBAS (Hirano, 1981) ist in Tab. 6 aufgelistet.

Abkürzung	englische Bezeichnung	deutsche Bezeichnung	Bemerkung
G	grade	Gesamtgrad	Gesamteindruck der Stimmstörung bzw. Heiserkeit
R	roughness	Rauigkeit	Störung des Stimmklanges durch den Eindruck irregulärer Schwingungsanteile, tieffrequente Geräuschanteile oder Vocal-Fry
B	breathiness	Behauchtheit	Störung des Stimmklanges durch hörbare turbulente Luftströmungsanteile (inkompetenter SLSchluss)
A	Asthenic	Schwachheit	schwache Stimme, ähnlich einer Hypofunktion
S	Strain	Gepresstheit/ Anstrengung	auditiver Eindruck eines übermäßigen Spannungs- und Anstrengungsgrades

Tabelle 6: Parameter der GRBAS (Hirano, 1981)

Insgesamt besteht die Skala aus fünf Parametern. „G“ steht dabei für den Gesamteindruck der Stimmstörung bzw. der Heiserkeit, „R“ für eine „Störung des Stimmklanges durch den Eindruck irregulärer Schwingungsanteile, tieffrequenter Geräuschanteile oder Vocal-Fry, „B“ für eine „Störung des Stimmklanges durch hörbare turbulente Luftströmungsanteile“ (Hirano, 1981; Schneider-Stickler & Bigenzahn, 2013), welche meist durch einen inkompetenten Stimmlippenschluss verursacht wird. Weiterhin ist eine Asthenie, also „A“, als schwache Stimme ähnlich einer Hypofunktion der Stimmlippen wahrnehmbar. Die Gepresstheit „S“ in der Stimme lässt sich mit einem auditiven Eindruck eines übermäßigen Spannungs- und Anstrengungsgrades beschreiben (Hirano, 1981; Schneider-Stickler & Bigenzahn, 2013).

Alle fünf Parameter werden einzeln mit einer vierstufigen Skala bewertet (Hirano, 1981), wobei „0 = normal oder nicht vorhanden“ markiert, „1 = geringgradig vorhanden“, „2 = mittelgradig vorhanden“ und „3 = hochgradig vorhanden“ steht. Das Leitsymptom einer Stimmstörung ist die Heiserkeit, „die sämtliche akustisch wahrnehmbare Abweichungen vom normalen Stimmklang

zusammenfasst“ (Schneider-Stickler & Bigenzahn, 2013). Der Gesamtgrad steht somit für die Heiserkeit als umfassendes Merkmal und muss mindestens so hoch angegeben werden wie der größte Wert eines Unterpunktes (ebd.). Die Skala bedarf einer sicheren Einschätzung des oder der Bewertenden, da es sonst zu fehlerhaften Ergebnissen kommt (Bergauer, 2004; Bergauer & Janknecht, 2018). Unter anderem zeigten erfahrene Sprachtherapeuten höhere Übereinstimmungswerte als unerfahrene Laien (Bodt et al., 1997).

Obwohl die GRBAS-Skala auf subjektive Einschätzung beruht, gilt sie als exzellentes perceptuelles Bewertungsinstrument (Yamaguchi et al., 2003a). In ihrer Studie haben die Wissenschaftler die Bewertung von amerikanischen und japanischen Sprachtherapeuten/-innen verglichen. Das Ergebnis zeigt, dass es keinen signifikanten Unterschied in den Bereichen Gesamtgrad (G), Rauigkeit (R) und Behauchtheit (B) gibt. In den Parametern Gepresstheit (S) und Asthenie (A) unterscheiden sich die beiden Gruppen jedoch signifikant. Trotz der verschiedenen Bewertungen der Gepresstheit und Asthenie haben die beiden Gruppen eine hohe Korrelation, was die Forscher schlussfolgern ließ, dass die Skala ein gutes Mess- und Bewertungsinstrument darstellt.

Die GRBAS-Skala kommt in Studien zur Untersuchung von Stimmqualitätsveränderungen nach Stimmtherapien oder phonochirurgischen Maßnahmen zum Einsatz (Lim et al., 2016; Sellars et al., 2009). Sie ist als subjektive Methode im Protokoll der Europäischen Laryngologischen Gesellschaft (kurz ELS-Protokoll) zur Diagnostik von Stimmstörungen als Standard verankert (Dejonckere et al., 1996). Dies stellt gleichzeitig auch die Begründung für die Verwendung der stimmlichen Einschätzung dar, wobei die Vergleichbarkeit eine wesentliche Rolle spielt.

4.3.2 „Assessment of Motor Speech for Dysarthria“ (AMSD)

Das AMSD wurde ursprünglich von Darley et al. (1969) entwickelt und bestand aus 38 stimmlichen und sprachlichen Items, um eine subjektive phänomenologische Untersuchung von geschulten Ratern bei Dysarthrien vorzunehmen. Tsuboi und Kollegen (2015) kürzten diese Skala auf 15 Kennzeichen, um sprecherische Merkmale perceptuell zu bewerten. Eine genauere Begründung gaben die Autoren nicht an, schätzungsweise spielten klinische Effizienz und Erfahrungswerte eine Rolle.

Zu den 15 Kennzeichen der AMSD gehören die Items Verständlichkeit und Natürlichkeit, mit der eine Person spricht. Durch sie werden die Bereiche Artikulation, Phonation und Respiration

direkt und indirekt abgeprüft und ihnen kommt in der Überprüfung eine besondere Rolle zu. Ihre Bewertung unterscheidet sich von den übrigen 13 Items. Das Item „Verständlichkeit“ kann in fünf Stufen bewertet werden, die von „1 = recht verständlich“, „2 = im Großen und Ganzen verständlich, aber mit einiger Schwierigkeit“, „3 = verständlich, wenn der Kontext bekannt ist“, „4 = nur kleiner Teil verständlich“, „5 = überhaupt nicht verständlich“ skaliert sind. Für das Item „Natürlichkeit“ lauten die Abstufungen „1 = normal“, „2 = gering“, „3 = gemäßigt“, „4 = schwer“, „5 = sehr schwer“. Bei den 13 weiteren Items handelt es sich um Subtests, diese werden genau wie die GRBAS anhand einer vierstufigen Skala bewertet („nicht“, „geringgradig“, „mittelgradig“ oder „hochgradig“). Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Untertests in Tabelle 7 kurz zusammengefasst, übersetzt und beschrieben.

Sub-test	engl. Bezeichnung	dt. Bezeichnung	Beschreibung
	Intelligibility	Verständlichkeit (allg.)	Präzision und Deutlichkeit der Aussprache
	naturalness	Natürlichkeit (allg.)	Spontanität und Authentizität der Aussprache
1	imprecise consonants	unpräzise Konsonanten	Unpräzise Konsonanten, wenig Artikulationsschärfe, Übergang eines Konsonanten zum nächsten ist unsauber
2	monoloudness	fehlende Dynamikmodulation	fehlende Variabilität in Lautheit
3	monopitch	monotone Sprechweise	fehlende Veränderung der Tonhöhe, monotone Sprechweise
4	low volume	geringe Lautstärke	Stimme ist abnormal leise
5	short rushes of speech	Unregelmäßige Sprechgeschwindigkeit	Kurze Phasen schneller Sprechgeschwindigkeit werden von abrupten Pausen unterbrochen
6	voice tremor	Stimmlicher Tremor	Zittern in der Stimme
7	sound repeated	Lautwiederholungen	Lautwiederholungen
8	hypernasality	Hypernasalität	zu viel Nasalität in der Stimme
9	abnormal rate	Abnormale Geschwindigkeit	Sprechgeschwindigkeit zu schnell oder zu langsam
10	variable rate	wechselnde Geschwindigkeit	Sprechgeschwindigkeit wechselt von langsam zu schnell
11	excess loudness variation	Übermaß an Lautstärke Variation	Stimme zeigt plötzliche, nicht gewollte, und unkontrollierte Wechsel in der Lautstärke, zu laut oder zu leise werdend
12	abnormal pitch level	abweichende Tonhöhe	Stimmlage nicht adäquat (zu hoch/zu tief)
13	variable pitch	wechselhafte Tonhöhe	Tonhöhe der Stimme wechselt irregulär in höhere oder tiefere Lagen

Tabelle 7: Die Parameter des AMSD (blau markiert gekürzte Version nach Tsuboi et al., 2015)

Bei der Einteilung in die Cluster im Rahmen ihrer Studien zu STN-DBS-induzierten Dysarthrien (Tsuboi et al., 2015, 2017) wurden letztendlich sechs Parameter als relevant bezeichnet. Zur

Bewertung der einzelnen Parameter wurden auch hier Punkte im Rahmen einer vierstufigen Skala (null bis drei Punkte) vergeben. In Tabelle 7 wurden die sechs der 15 Subtest blau markiert. Zusammenfassend bildet die Langfassung wie die gekürzte Form der AMSD eine Einschätzungsskala, die in der logopädischen Diagnostik selten Verwendung findet (Duffy, 2019). Dies liegt möglicherweise an der geringen Studienlage und sprachtherapeutischen Ableitbarkeit von Therapiezielen (Grohnfeldt, 2009). Im medizinisch-klinischen Setting einer IPS-Gesamtdiagnostik scheint aus Effizienzgründen die verkürzte Skala sinnvoll. Eine Einschätzung wird durch die folgenden Studien vorgenommen.

4.4 Clusterbildung Dysarthrietypen nach Tsuboi et al. (2015, 2017)

Weiterhin konstatieren (Tsuboi et al., 2015) laut ihrer Clusteranalysen eine Clusterbildung anhand der beiden Skalen. Für ein clusterzuweisendes Merkmal nahmen die Autoren eine Score von ≥ 1 an, der als signifikant angesehen und der Proband dem Cluster zugeordnet wird. Es ist also möglich, dass eine Person in mehrere oder in keines der Cluster fällt. Das kann einerseits passieren, wenn die Person keine Auffälligkeiten äußert oder Merkmale aufweist, diese jedoch nicht gewisse Kategorien erfüllen.






Deutsche Bezeichnung	Englische Bezeichnung	Kennzeichen (Nummer des Parameters)	Skala	Icon
Hypokinetischer Dysarthrie Typ	hypokinetic dysarthria type	Fehlende Dynamikmodulation (2) Monotone Sprechweise (3) Geringe Lautstärke (4)	AMSD AMSD AMSD	
Stotter Typ	stuttering type	Lautwiederholung (7)	AMSD	
Behauchte Stimme Typ	breathy voice type	Behauchtheit (B)	GRBAS	
Gepresste Stimme Typ	strained voice type	Gepressheit (S)	GRBAS	
Spastische Dysarthrie Typ	Spastic dysarthria type	Unpräzise Konsonanten (1) Hypernasalität (8)	AMSD AMSD	

Tabelle 8: Kennzeichen und Icons der verschiedenen Cluster nach (Tsuboi et al., 2015, 2017)

In Tabelle 8 sind die clusterzuweisenden Parameter mit den jeweiligen Kennzeichen und Icons im Überblick dargestellt. Ein grauer Punkt steht für den „hypokinetischen Dysarthrie“ Phänotyp,

der über die Subtests 2,3 und 4 des AMSD beurteilt wird. Eine grün markierte Pyramide steht für den Phänotyp „Stottern“ und wird über den Subtest 7 des AMSD geprüft. Als spiegelverkehrte gelbe Pyramide wird der „behauchte Stimme“ Phänotyp über den Subtest (B) der GRBAS begutachtet. Ein blaues Viereck stellt den „gepressten Stimme“ Phänotyp dar, der auch durch die GRBAS, jedoch den Subtest (S) beurteilt wird. Der „spastische Dysarthrie“ Phänotyp wird über die Subtests 1 und 8 des AMSD bewertet.

Die Merkmale der beiden Cluster gepresste Stimme und spastische Dysarthrie treten nicht typischerweise bei IPS Erkrankten auf (Darley et al., 1969). Gepresstheit (G) der GRBAS-Skala und Unpräzise Konsonanten sowie Hypernasalität der AMSD-Skala und könnten durch die STN-DBS hervorgerufen werden (Tanaka et al., 2020; Tripoliti et al., 2011; Tsuboi et al., 2015, 2017). Nach Beendigung der Stimulation mittels STN-DBS kam es in der Studie von Tsuboi et al. (2015) zu statistisch signifikanten Veränderungen in mehreren Variablen. Innerhalb des Clusters gepresste Stimme zeigten 50% der Probanden signifikante Verbesserungen im Merkmal „Gepresstheit“ nach Beendigung der Stimulation und eine Tendenz zur Verbesserung konnte bei den restlichen Studienteilnehmern beobachtet werden (Tsuboi et al., 2015). Im Cluster spastische Dysarthrie zeigten 50% der IPS Betroffenen signifikante Verbesserungen nach Beendigung der Stimulation beim Symptom „unpräzise Konsonanten“. Auch das Merkmal der „Behauchtheit“ verbesserte sich, jedoch nicht signifikant, innerhalb des Clusters behauchte Stimme. Zudem traten im Cluster Stottern statistisch signifikant weniger Lautwiederholungen auf.

In einer Follow-Up Studie (Tsuboi et al., 2017), welche 32 der Probanden aus der ursprünglichen Kohorte ein Jahr später erneut untersuchten, zeigten ausschließlich IPS Erkrankte aus der STN-DBS-Gruppe die Dysarthrie-Typen gepresste Stimme (28%) und spastische Dysarthrie (44%). Bei diesen Probanden verbesserte sich die Symptomatik nach Beendigung der Stimulation signifikant (Tsuboi et al., 2017).

Tsuboi et al. (2017) stellen aufgrund dieser Ergebnisse die Hypothese auf, dass ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der beiden Phänotypen „gepresste Stimme“ und „spastische Dysarthrie“ und der Stimulation mittels STN-DBS bestehen könnte, während die Cluster Stottern und behauchte Stimme als primär auf ein IPS zurück zu führende Symptome betrachtet werden. In einer Studie, die nach weiteren zwei Jahren durchgeführt wurde (2-Jahres Follow-Up) wurden die Ergebnisse erneut untermauert (Tanaka et al., 2020). Unterschieden wurde hierbei zwischen einer Gruppe, in welcher die IPS-Symptomatik insgesamt stabil blieb und einer Gruppe, in der sich die Symptome verschlechterten. In der letztgenannten Gruppe kam es bei Beendigung der Stimulation zu deutlichen Verbesserungen hinsichtlich der

Verständlichkeit und Natürlichkeit des Sprechens, welche auditiv-perzeptiv beurteilt wurden. Im Rahmen des AMSD traten bei den Parametern „unpräzise Konsonanten“, „gepresste Stimme“ und „übermäßige Lautstärkevariation“ in beiden Gruppen signifikante Verbesserungen auf (Tanaka et al., 2020).

Die in diesem Kapitel dargestellten Studienhintergründen wie Skalen, Cluster und Icons und ihre jeweiligen Parameter finden in den vorgestellten retro- und prospektiven Studien in Kapitel 5 und 6 Verwendung.

5 Zielsetzung und Fragestellungen

Nachdem bis dato noch keine weiteren Daten und Studien zu den eben beschriebenen Zusammenhängen zwischen Stimme und Sprechen und der STN-DBS existieren, soll der Versuch einer Replizierbarkeit der dargestellten Ergebnisse erfolgen. Die klinische Relevanz dieser Annahmen bzgl. medizinisch-logopädischer Interventionen scheint hochrelevant zu sein, um Hypothesen aufstellen, die zum Ziel haben, die propagierte Clusterung von Tsuboi et al. (2015) in einem klinisch relevanten Setting zu reproduzieren und möglicherweise Ableitungen hinsichtlich einer klinischer Anwendung sowie Grundlagenwissen aufgrund pathophysiologischer Zusammenhänge zu generieren.

Relevanz zeigt sich aus medizinischer Sicht ebenso in der Frage, ob der behandelnde Neurologe zukünftig anhand der logopädisch-sprachtherapeutischen auditiv-perzeptiven Beurteilung und der anschließenden Cluster-Bildung nach STN-DBS weiß, ob eine STN-DBS-bezogene Dysarthrie vorliegt und wie diese sprachlichen Nebenwirkungen möglicherweise mit einer veränderten Programmierung des Implantats bzw. der Elektroden zu beheben wäre. Hier würde die logopädische Beurteilung einen wichtigen Beitrag zur Nachsorge von STN-DBS leisten können, um IPS Erkrankten STN-DBS-induzierte Aussprachstörungen und Stimmstörungen zu ersparen, die einerseits sozial isolierend wirken (Keilmann & Rosanowski, 2021) und andererseits die Lebensqualität einschränken (Chu & Tan, 2019; Mahler et al., 2015). Der empirische Teil der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich demnach mit der Analyse dieser Zusammenhänge.

Zusammenfassend gilt es zum jetzigen Zeitpunkt,

- a) die Ergebnisse von Tanaka et al. (2020) sowie Tsuboi et al. (2015, 2017) zu replizieren und zu überprüfen, ob die Annahmen der Autoren reproduzierbar sind.
- b) die medizinisch-logopädische Beurteilung effektiv zu gestalten, um Clusterbildungen so schnell wie möglich nach STN-DBS vornehmen zu können und die Re-Programmierung der Elektroden im postoperativen Setting ärztlicherseits ausführen zu können.
- c) das pathophysiologische Grundlagenwissen über sprecherische und stimmliche Leistungen bei IPS Erkrankung einzuordnen und ggf. zu erweitern.

Vom aktuellen Forschungsstand ausgehend wird die STN-DBS im Zusammenhang mit der Verschlechterung von Stimm- und Sprechleistungen unter STN-DBS gesehen.

Die erste Alternativhypothese H_{1A} lautet infolgedessen:

H_1 : Die STN-DBS hat einen Einfluss auf das gesteigerte Auftreten der Cluster 4 „gepresste-Stimme-Typ“ und Cluster 5 „spastische-Dysarthrie-Typ“.

Es besteht die Annahme, dass die Cluster 4 und 5 in einem Zusammenhang mit der STN-DBS stehen und als DBS-induziert gelten, wenn die Cluster 4 und 5 häufiger bei der Post-Testung auftreten. Lässt sich kein Unterschied zwischen der Prä- (folglich Stim On) und Post- (folglich Stim Off) Testung hinsichtlich des Clusteraufkommens 4 und 5 feststellen, gilt die Nullhypothese H_0 .

H_0 : Die STN-DBS hat keinen Einfluss auf das gesteigerte Auftreten der Cluster 4 „gepresste-Stimme-Typ“ und Cluster 5 „spastische-Dysarthrie-Typ“.

Diese Hypothesen können einen Beitrag zur Klärung des Teilabschnitts 6 leisten, der eine retrospektiven Studienaufbau beinhaltet. Eine Verifikation dieses Teilabschnitts beeinflusst den weiteren Teilabschnitt 7 positiv, der sich mit einem prospektiven Studiendesign beschäftigt. Eine Überprüfung des pathophysiologischen Grundlagenwissens (siehe Zusammenfassung Teil c) erfolgt aufgrund der technischen Voraussetzungen in Teilabschnitt 7.

Abgeleitet von o.g. Hypothesen kann eine Empfehlung zur Effektivität der aktuellen medizinisch-logopädischen Diagnostik der neurologischen Klinik erfolgen, die zukünftig eine Clusterung einschließen könnte oder nicht.

6 Retrospektive Studie zu stimmlichen und sprachlichen Effekten nach STN-DBS bei IPS

Im folgenden Kapitel wird die Untersuchung der retrospektiven Studie vorgestellt, die mögliche Effekte auf stimmliche wie sprachliche Effekte nach STN-DBS bei IPS darstellt.

6.1 Methodik

In der neurologischen Klinik und Poliklinik der Universitätsklinik Würzburg wird seit vielen Jahren die Versorgung IPS Betroffener mit DBS gewährleistet, die die Vorsorge, Operation wie Nachsorge beinhalten, und seit 2015 diagnostisches Datenmaterial zu IPS Erkrankten mit STN-DBS systematisch dokumentiert und ausgewertet, um bspw. die Elektrodenpositionierung zu optimieren oder Begleitsymptome zu minimieren. Jedoch wurde dieses Material nicht unter dem logopädischen-diagnostischen Aspekt der Clusterannahme ausgewertet, sondern bisher für andere Forschungszwecke verwendet.

In einer retrospektiven Studie werden nun die Stimm- und Sprechleistungen von 9 IPS-Erkrankten, die an der Universitätsklinik durch sog. „Parkinson-Komplex-Behandlungen“ versorgt wurden (im Frühstadium medikamentös, im Spätstadium mit STN-DBS) anhand von prä- und postoperativen Videoaufnahmen retrospektiv bewertet, wobei präoperativ eine Medikation bestand (oder auch StimOff, MedOn genannt) und postoperativ die STN-DBS aktiviert war (also StimOn, MedOff).

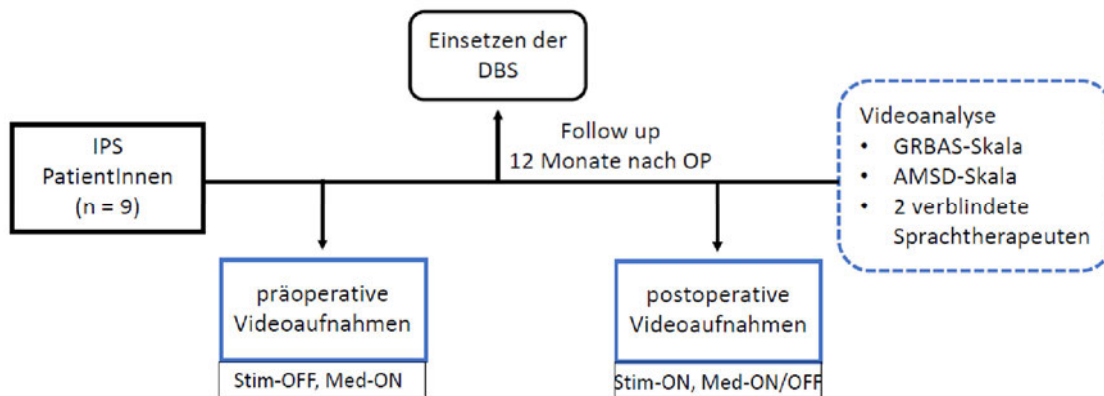


Abbildung 11: Studiendesign der retrospektiven Studie

Das für die retrospektive Studie konzipierte Studiendesign ist in Abbildung 11 schematisch dargestellt. Die erste Videoaufnahme zeigt IPS erkrankte Personen präoperativ mit medikamentöser Einstellung (StimOff, MedOn) und eine weitere Aufnahme 12 Monate postoperativ nach Implantation einer STN-DBS (StimOn, MedOn/ MedOff). Beide Aufnahmen kamen im Zuge der routinemäßigen neurologischen Aufnahme- bzw. Entlassungsuntersuchung zustande. Die Untersuchungen fanden in der Neurologie des Universitätsklinikums Würzburg statt und wurden durch ein positives Ethikvotum (Antragsnummer 2020051501) der Ethik-Kommission der Universität Würzburg genehmigt. Eine Aufklärung über das Ziel und Zweck der Untersuchung, den Ablauf und zeitlichen Aufwand, mögliche Risiken sowie den Umgang mit den gewonnenen Daten erfolgte mündlich und die Patienten stimmten der Verwendung von Video- und Fotoaufnahmen schriftlich zu.

Der implantierbare Pulsgenerator des DBS-Systems wurde auf korrekte Funktion bei allen Probanden vorab untersucht und chronische Stimulationsparameter dokumentiert. Individuelle Daten der Patienten sind im Anhang 3 zu finden.

6.1.1 Stichprobe

Die Probanden wurden während der Behandlung in der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universitätsklinik Würzburg mit folgenden Einschlusskriterien rekrutiert:

- 1) Die Diagnose IPS muss anhand der Unified Parkinson's Disease Rating Scale [UPDRS] (Fahn et al., 1987; Poeck & Hacke, 2006) vorhanden sein, wobei v.a. eine mittelgradige Ausprägung in den Subtests III (Motorische Untersuchung) und IV (Komplikationen der Behandlung) vorhanden sein sollte.

- 2) Die Folgeuntersuchung (sog. Follow-up) sollte 12 Monate nach der Operation der STN-DBS stattfinden.
- 3) Bilaterale Elektroden wurden operiert, wobei der Zielpunkt STN-DBS vorliegt.
- 4) Keine weiteren neurologischen Erkrankungen vorhanden.
- 5) Keine schwerwiegenden kognitiven oder psychiatrischen Störungen vorhanden.

Die UPDRS dient im klinischen Setting als leitlinienkonforme Bewertungsskala für Symptome des IPS (DGN, 2016a). Sprachliche wie stimmliche Defizite werden durch die o.g. Subtests undifferenziert eingestuft.

Voges & Timmermann (2017) empfehlen für Folgeuntersuchungen postoperativ nach STN-DBS 12 Monate, um Heilungsprozesse des invasiven Verfahrens abzuschließen sowie Programmanpassungen im postoperativen Management vornehmen zu können.

Um die Studien von Tsuboi et al. (2015, 2017) vergleichen zu können, werden Probanden mit bilateral operierte Elektroden im STN verglichen, da einseitig operierte Probanden andere Symptome aufwiesen (Tripoliti et al., 2011; Udupa et al., 2015) und der Zielpunkt STN dient der Therapie motorischer Komplikationen durch L-Dopa (DGN, 2016a; Parpaley & Skodda, 2017).

Um keine Verzerrungen von stimmlichen oder sprecherischen Symptomen zu erhalten, müssen Komorbiditäten ausgeschlossen werden (Ackermann et al., 1989, Fasano et al., 2015).

Alle Versuchspersonen wiesen nach klinischer Diagnose ein IPS auf, das operativ mit einer STN-DBS behandelt wurde. Der Frauenanteil lag bei 44,5 %, der Männeranteil bei 55,5 %. Das Durchschnittsalter lag bei 62,3 Lebensjahren zum Zeitpunkt der OP. Die Erkrankungsdauer, also der Zeitpunkt zwischen der Erstdiagnose und dem OP-Zeitpunkt, lag im Schnitt bei 10,4 Jahren; der Zeitraum zwischen ersten Symptomen und OP-Termin bei 12,1 Jahren. Die durchschnittliche Spannweite der Erkrankungsdauer des IPS lag bei 9 Jahren, wobei die minimale Spannweite 6 Jahre und die maximale Spannweite 15 Jahre betrug. Die Operationen wurde zwischen Januar 2016 und März 2018 in der neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt. Tabelle 9 gibt einen kurzen Überblick über die wichtigsten klinischen Daten der Probanden:

	Mittelwerte zu Versuchspersonen (n= 9)
Alter (Jahre)	62,3 ± 6,17
Geschlecht	4 Frauen; 5 Männer
Erkrankungsdauer bis OP (Jahre)	10,4 ± 3,42
Erstmanifestation bis OP (Jahre)	12,1 ± 3,07
Spannweite Erkrankungsdauer (Jahre)	9
Min _{Spannweite} ; Max _{Spannweite} (Jahre)	6; 15

Tabelle 9: Relevante klinische Daten der Versuchspersonen im Überblick

Neben weiteren klinisch-neurologischen Testungen wurden Werte von differentialdiagnostischen Assessments zum IPS erhoben, um eine Einschätzung des Schweregrades zu erhalten (siehe Punkt 1 der Einschlusskriterien) oder um weitere Diagnosen bzw. Komorbiditäten auszuschließen (siehe Punkt 4 der Einschlusskriterien). Weitere Daten erschienen aufgrund der klinischen Beurteilung und zur differentialdiagnostischen Analyse hinsichtlich Kognition, Depression, Demenz sowie weiteren nicht-motorischen Symptomen (siehe Punkt 3 und 4 der Einschlusskriterien) aufgrund o.g. weiterer auftretender Symptome bei IPS (siehe Kapitel 3.6.) notwendig. Außerdem konnte durch die Aufnahme- bzw. Entlassungsuntersuchung eine Einschätzung der Verbesserungen bzw. Verschlechterungen vor Ort in der Klinik erfolgen, die 12 Monate später beim Folgetermin wiederholt wurde. Die Rohdatentabelle mit weiteren klinischen Details je Patient findet sich im Anhang 1 zur detaillierten Übersicht. Als kurzen Überblick sind die Assessments mit Funktion und Mittelwerten in Tabelle 10 abgebildet:

Assessment	Funktion	Mittelwert
Hoehn & Yahr Skala bei Aufnahme (Hoehn & Yahr, 1967)	Stadieneinteilung von IPS	2,8
Hoehn & Yahr Skala bei Entlassung (Hoehn & Yahr, 1967)	s.o.	2,5
UPDRS-III bei Aufnahme (Fahn et al., 1987; Poeck & Hacke, 2006)	International Einheitliche Bewertungsskala für IPS	19,1
UPDRS IV bei Aufnahme	s.o.	6,3
UPDRS-III (im medik. OFF)	s.o.	36,0
UPDRS-III (nach 150/200mg Madopar LT im ON)	s.o.	24,0
UPDRS-III (nach 250mg Madopar LT im ON)	s.o.	9,9
UPDRS-III bei Entlassung (stim ON, med ON)	s.o.	21,0
UPDRS-IV	s.o.	7,0

Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) (Kalbe et al., 2008,)	Differentialdiagnostischer Demenztest für IPS	27,0
PANDA Kognition	s.o.	63,3
PANDA Stimmung	s.o.	32,0
Non-motor-symptome Scale (NMSS) (Chaudhuri et al., 2007)	nicht-motorische Bewertungsskala für IPS	26,3
PDQ-39 (Jenkinson et al., 1997)	Bewertungsskala für IPS (Patientensicht)	26,4
MoCA (Nasreddine et al., 2005)	Differentialdiagnostischer Test für milde Kognitionsstörungen	3,3
Hamilton-Depression-Scale (HAMD) (Hamilton, 1960)	Differentialdiagnostischer Depressionstest für IPS	6,8

Tabelle 10: Sprachtherapeutisch relevante Assessments und deren spezielle diagnostische/ differentialdiagnostische Funktion

6.1.2 Erhebungsinstrumente

Hinzu kamen neben o.g. Diagnostik der Einschlusskriterien die Testung des Sprechens und der Stimme anhand eines kurzen Gedichts von Wilhelm Busch „Sie war ein Blümlein“ (Busch, 1874), das der Proband vorlas, sowie spontansprachliche Episoden, die zwischen den einzelnen o.g. Testungen generiert wurden anhand den beiden Skalen GRBAS und AMSD. Schon Darley et al. (1969) postulierten die Kombination von Spontansprache und lautem Lesen als Bewertungsgrundlage einer dysarthrischen Störung. Um eine Vergleichbarkeit der Studien von Tusboi et al. (2015, 2017) zu erzeugen, wurden die Skalen GRBAS und AMDS angewandt. Auch routinemäßig werden diese klinisch-neurologischen Tests vor STN-DBS und ein Jahr nach OP videobasiert begleitet. Die Aufnahmen wurden mit einer Panasonic Kamera HC-V777 (Osaka, Japan) aufgenommen. Die durchschnittliche Laufzeit der logopädisch relevanten Teilabschnitte der Videoaufnahmen betrug 2 Minuten und 24 Sekunden.

Der implantierbare Pulsgenerator des DBS-Systems wurde auf korrekte Funktion untersucht und chronische Stimulationsparameter dokumentiert. Die individuellen STN-DBS Einstellungen der Probanden werden im Anhang 2 ausführlich dargestellt.

6.1.3 Bewertung und Verblindung

Die Bewertungen erfolgten durch zwei akademische Sprachtherapeuten mit mehrjähriger Berufserfahrung, die unabhängig voneinander die Aufnahmen anhand der beschriebenen Instrumente analysierten. Zudem waren von jeder Versuchsperson zwei Videos vorhanden, die

keine Informationen und damit Rückschlüsse auf den Aufnahmezeitpunkt enthielten. Die beiden sprachtherapeutischen Rater waren nicht an der Verblindung beteiligt, so dass sie keine Erwartungen bezüglich eines bestimmten Ergebnisses in die Bewertung einfließen lassen konnten wie bspw. der Proband spricht mit STN-DBS bestimmte Konsonanten deutlicher als ohne. Die Verblindung wurde erst nach Bewertungsende aufgehoben.

6.2 Ergebnisse

Die Auswertungen und Ergebnisse der retrospektiven Studien zu stimmlichen und sprachlichen Effekten bei eingeschalteter (StimOn) bzw. ausgeschalteter (StimOff) STN-DBS bei IPS Erkrankten werden in diesem Kapitel zusammengefasst und dargestellt. Als Analyseprogramm diente SPSS 6 (International Business Machines [IBM], Armonk, USA) sowie Excel 2016 (Microsoft, Redmond, USA). Die Diskussion der aufgeführten Daten erfolgt in Kapitel 8.

6.2.1 Ergebnisse zur GRBAS

Die Interrater-Reliabilität oder auch Beurteilerübereinstimmung wurde anhand von Cohen's κ (ungewichtet) bestimmt. Diese misst die Zuverlässigkeit bzw. Genauigkeit der erhobenen Daten bei zwei Ratern und stellt ein Gütekriterium bzw. Qualitätsmerkmal von Studien dar (Altmann, 1991, 1996; Bortz, 2005).

	G	R	B	A	S	Gesamt
Cohen's κ	0.804	0.819	0.473	0.264	0.691	0.61

Tabelle 11: Cohen's κ der GRBAS

Die statistischen Analysen wurden anhand des nicht-parametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtests durchgeführt und die Effektstärke weiterhin mit Pearson's Korrelationskoeffizienten r berechnet (Fritz et al., 2012), wobei z die Abkürzung für den Zentrierungswert bedeutet und N die Gesamtzahl. Als signifikant werden p -Werte $< 0,05$ (einseitig gerichtet) angesehen.

$$r = \frac{z}{\sqrt{N}}$$

Zum Zeitpunkt der Prä-Testung weichen die Mittelwerte (vgl. dazu Tabelle 14) des Gesamtgrads (G), der Schwachheit (A) sowie der Parameter der Gepresstheit (S) im Vergleich zur Normalität ab ($\bar{x} G = 1,00$, $\bar{x} R = 0,7$; $\bar{x} A = 0,7$; $\bar{x} S = 0,5$). Der Wert der Rauigkeit (R) und der Behauchtheit (B) bleiben im Vergleich zur Post-Testung gleich ($\bar{x} R = 0,7$; $\bar{x} B = 0,7$). Die Rohdatentabelle zur GRBAS als Berechnungsgrundlage befindet sich im Anhang 2.

GRBAS-Skala	StimOn-Mittelwert \bar{x}	StimOn/Prä-Standard-abweichung SD	StimOff-Mittelwert \bar{x}	StimOff/ Post-Standard-abweichung SD
Gesamtgrad (G)	1,0	0,71	1,3	0,50
Rauhigkeit (R)	0,7	0,77	0,7	0,67
Behauchtheit (B)	0,7	0,64	0,7	0,71
Schwachheit (A)	0,7	0,59	0,9	0,52
Gepresstheit (S)	0,5	0,89	0,8	0,63

Tabelle 12: GRBAS Prä- und Post-Ergebnisse Mittelwerte und Standardabweichungen

Im Folgenden werden die Berechnungen einzeln nach Items der GRBAS vorgestellt, wobei zu Beginn die Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtests für verbundene Stichproben stehen sowie Median und Mittelwerte, danach folgt die Effektstärke mit Pearson's Korrelationskoeffizienten r .

Gesamtgrad (G)

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde berechnet, um die Auswirkungen von STN-DBS auf das Sprechen und die Stimme, gemessen mit der GRBAS, zu überprüfen. Es zeigte sich statistisch eine signifikante Verringerung der G-Item-Werte ($Mdn = .00$) vor STN-DBS StimOn ($Mdn = 1.0$), im Vergleich zu nach STN-DBS StimOff ($Mdn = 1.0$), $z = 1.73$, $p < .41$, $r = .71$.

Rauhigkeit (R)

Es zeigte sich statistisch keine signifikante Verringerung der R-Item-Werte ($Mdn = .00$) vor STN-DBS StimOn ($Mdn = 0.0$), im Vergleich zu nach STN-DBS StimOff ($Mdn = 0.0$), $z = -.707$, $p < .24$, $r = .71$.

Behauchtheit (B):

Statistisch zeigt sich keine signifikante Verringerung der B-Item-Werte ($Mdn = 1.00$) vor STN-DBS StimOn ($Mdn = 1.00$), im Vergleich zu nach STN-DBS StimOff ($Mdn = 1.00$), $z = 0.000$, $p < .50$, $r = .59$.

Schwachheit (A):

Es ist statistisch keine signifikante Verringerung der A-Item-Werte ($Mdn = 1.00$) vor STN-DBS StimOn ($Mdn = 1.00$) festzustellen, im Vergleich zu nach STN-DBS StimOff ($Mdn = 1.00$), $z = 1.633$, $p < .51$, $r = .59$.

Gepressheit (S):

Statistisch konnten keine signifikante Verringerung der S-Item-Werte ($Mdn = .00$) vor STN-DBS StimOn ($Mdn = .00$) errechnet werden, im Vergleich zu nach STN-DBS StimOff ($Mdn = 1.00$), $z = 1.342$, $p < .09$, $r = .76$.

Zusammenfassung:

In der Post-Testung haben sich drei der fünf Parameter im Vergleich zur Prä-Testung verschlechtert. Die Veränderung aller Parameter zusammen ist nicht signifikant ($p_{\text{gesamt}} = 0.35$). Die einzelnen Werte verschlechtern sich in der Post-Testung leicht, aber nicht signifikant ($p_G = 0.41$; $p_R = 0.24$; $p_B = 0.50$; $p_A = 0.51$; $p_S = 0.09$).

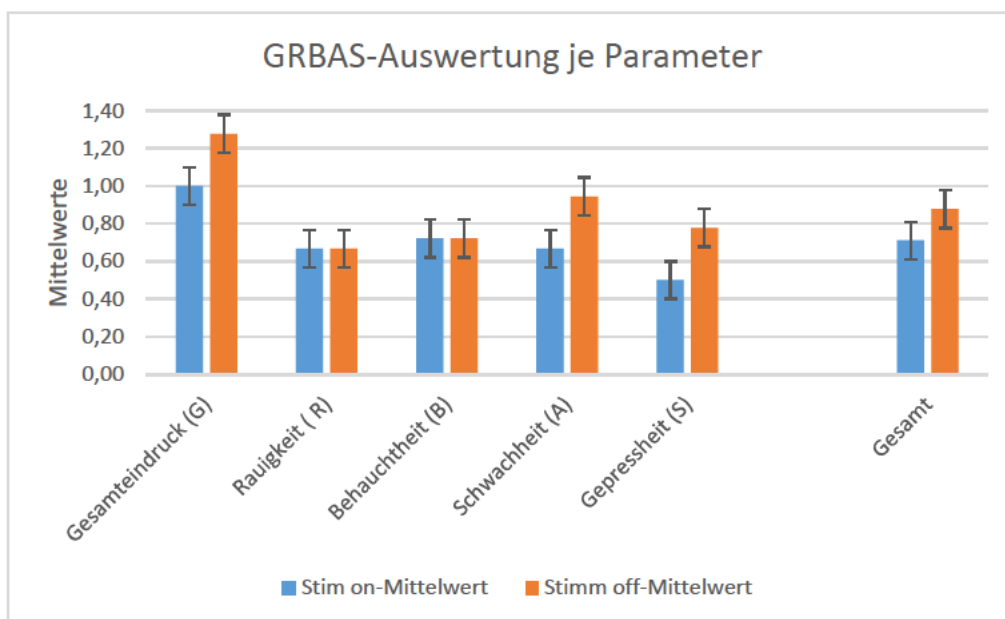


Abbildung 12: GRBAS-Auswertung der Mittelwerte je Parameter mit Standardabweichung

Das Balkendiagramm zeigt die Mittelwerte der verschiedenen Parameter der GRBAS-Skala. Die blauen Balken repräsentieren die Prä-Testung mit STN-DBS im StimOn Modus, die roten Balken die Post-Testung mit STN-DBS im StimOff Modus. In Abbildung 12 werden zuerst die jeweiligen Parameter der GRBAS abgebildet und ganz rechts als Gesamtschau die Ergebnisse der gesamten Testung dargestellt.

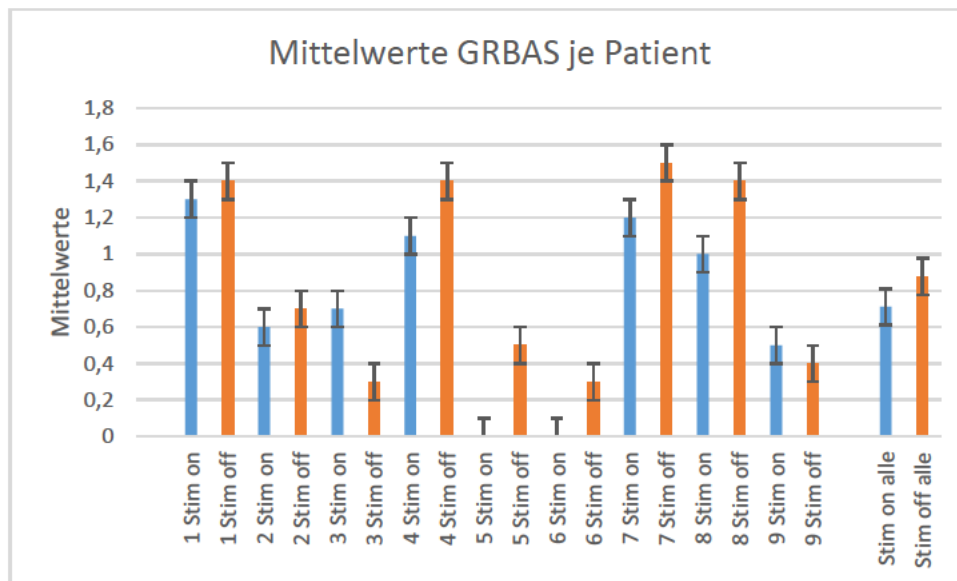


Abbildung 13: Ergebnisse der GRBAS je Patient mit Standardabweichung

In Abbildung 13 sind die Gesamtwerte der GRBAS der neun Probanden, wobei diese in der Tabelle mit den Zahlenwerten eins bis neun ausgewiesen wurden, zu erkennen. Die Mittelwerte aller Parameter befinden sich auf der Skala unter dem Wert „geringgradig vorhanden“. Im Durchschnitt zeigen IPS Erkrankte eher geringe Ausprägungen von Sprech- und Stimmstörungen, die sich verschlechtern, jedoch in nicht signifikanter Form.

6.2.2 Ergebnisse zur AMSD

Die Interrater-Reliabilität oder auch Beurteilerübereinstimmung der AMSD wurde anhand von Cohen's κ (ungewichtet) bestimmt (vgl. dazu Tabelle 15). Diese misst die Zuverlässigkeit bzw. Genauigkeit der erhobenen Daten bei zwei Ratern (Altmann, 1991, 1996; Bortz, 2005).

Subtests	V	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Gesamt
Cohen's κ	0,571	0,449	0,771	0,762	0,617	0,835	0,400	0,484	0,870	0,645	0,174	0,474	0,562	0,881	0,598	0,678

Tabelle 13: Cohen's κ der AMSD

Die statistischen Analysen wurden wie bei der ersten Skala anhand des nicht-parametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtests durchgeführt und die Effektstärke weiterhin mit Pearson's Korrelationskoeffizienten r berechnet (Fritz et al., 2012). Als Analyse- und Graphikprogramm diente auch hier SPSS 6 (International Business Machines (IBM), Armonk) sowie Excel 2016 (Microsoft, Redmond). Als signifikant werden p -Werte $< 0,05$ (einseitig gerichtet) angesehen. Zum Zeitpunkt der Prä-Testung weichen die Mittelwerte aller Rating-Parameter im Vergleich zur Normalität ab, wobei sie durchweg ansteigen (vgl. dazu Tabelle 14). Ein einziger Mittelwert bleibt im Vergleich zur Post-Testung gleich (\bar{x} unpräzise Konsonanten = 0,78). Die Rohdatentabelle zur AMDS als Berechnungsgrundlage befindet sich im Anhang 4.

Subtest	AMSD-Skala	Stim on-Mittelwert \bar{x}	Stim on-Standardabweichung SD	Stim off-Mittelwert \bar{x}	Stim off-Standardabweichung SD
	Verständlichkeit	1,28	0,34	1,44	0,37
	Natürlichkeit	1,39	0,39	1,67	0,47
1	unpräzise Konsonanten	0,78	0,53	0,78	0,67
2	fehlende Dynamikmodulation	0,56	0,50	0,83	0,53
3	monotone Sprechweise	0,56	0,50	0,67	0,53
4	geringe Lautstärke	0,78	0,75	0,89	0,61
5	unregelmäßige Sprechgeschwindigkeit	0,06	0,16	0,22	0,34
6	stimmlicher Tremor	0,22	0,34	0,11	0,31
7	Lautwiederholungen	0,33	0,53	0,22	0,48
8	Hypernasalität	0,50	0,53	0,89	0,84
9	abnormale Geschwindigkeit	0,28	0,48	0,33	0,47
10	wechselnde Geschwindigkeit	0,06	0,16	0,28	0,48
11	Übermaß an Lautstärkevariation	0,00	0,00	0,11	0,21
12	abweichende Tonhöhe	0,22	0,34	0,28	0,34
13	wechselhafte Tonhöhe	0,06	0,16	0,17	0,47

Tabelle 14: AMDS Prä- und Post-Ergebnisse Mittelwerte und Standardabweichungen, wobei relevante Subtests nach Tsuboi et al. (2015, 2017) blau markiert

Im Folgenden werden die Berechnungen nach Subtests des AMSD vorgestellt, wobei zu Beginn die Werte zum Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest für verbundene Stichproben stehen sowie Mediane, danach folgt die Effektstärke mit Pearson's Korrelationskoeffizienten r . Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde berechnet, um die Auswirkungen von STN-DBS auf das Sprechen und die Stimme, gemessen mit der AMDS, zu überprüfen. Die als relevant eingeführten Subtests nach Tsuboi et al. (2015, 2017) wurden nachfolgend blau markiert. Auf eine ausführliche Darstellung wurde verzichtet und die relevanten Werte im Überblick in Tabelle 15 tabellarisch dargestellt.

Sub-test	AMSD-Skala	Mediane (Mdn) (StimOn/ StimOff)	Zentrierungswert (z)	Pearson Produkt-Moment-Korrelation (r)	Interpretation der Effektstärke nach Cohen (2009)	Wahrscheinlichkeit (p)
	Verständlichkeit	1.00, 2.00	-1,414	0.634	groß	0.09
	Natürlichkeit	1.50, 2.00	1,604	0.219	klein	0.054
1	unpräzise Konsonanten	1.00, 1.00	0,577	0.678	groß	.028*
2	fehlende Dynamikmodulation	1.00, 1.00	1,000	0.375	mittel	0.015*
3	monotone Sprechweise	1.00, 1.00	0,447	0.718	groß	0.033*
4	geringe Lautstärke	1.00, 1.00	1,342	0.533	groß	0.09
5	unregelmäßige Sprechgeschwindigkeit	0.00, 0.00	1,414	0.500	groß	0.074
6	stimmlicher Tremor	0.00, 0.00	-1,414	0.500	groß	0.074
7	Lautwiederholungen	0.00, 0.00	0,000	0.405	mittel	0.074
8	Hypernasalität	1.00, 1.00	1,890	0.567	groß	0.029*
9	abnormale Geschwindigkeit	0.00, 0.00	0,000	-0.421	mittel	0.50
10	wechselnde Geschwindigkeit	0.00, 0.00	1,342	-0.421	mittel	0.50
11	Übermaß an Lautstärkevariation	0.00, 0.00	1,414	0.00	kein	kein Wert
12	abweichende Tonhöhe	0.00, 0.00	1,342	0.791	groß	0.09
13	wechselhafte Tonhöhe	0.00, 0.00	0,447	-0.125	klein	0.33

Tabelle 15: Übersicht relevanter statistischer Werte der AMSD, wobei relevante Subtests nach Tsuboi et al. (2015, 2017) blau markiert

Zusammenfassung:

Im Mittel werden die Parameter der AMSD nach der STN-DBS schlechter bewertet (\bar{x} StimOn = 0,47; \bar{x} StimOff = 0,59, $\Delta = 0,12$), wobei sich die Mittelwerte von 12 Subtests verschlechtert haben. In Prozentzahlen beschrieben findet bei 80 % der Probanden eine qualitative Veränderung der sprecherischen und stimmlichen Ausdrucksfähigkeit statt. Allein die Parameter „Stimmlicher Tremor“ und „Lautwiederholungen“ verbessern sich in der Stim-off-Phase und der Parameter „unpräzise Konsonanten“ bleibt unverändert.

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergibt insgesamt keine signifikanten Ergebnisse beim Vergleich der StimOn- und StimOff-Testung der STN-DBS, jedoch werden für einzelne Subtests Signifikanzen ermittelt. Diese werden in Tabelle 15 mit einem * gekennzeichnet. Es handelt sich um die Subtests (1) unpräzise Konsonanten, (2) fehlende Dynamikmodulation, (3) monotone Sprechweise und (8) Hypernasalität.

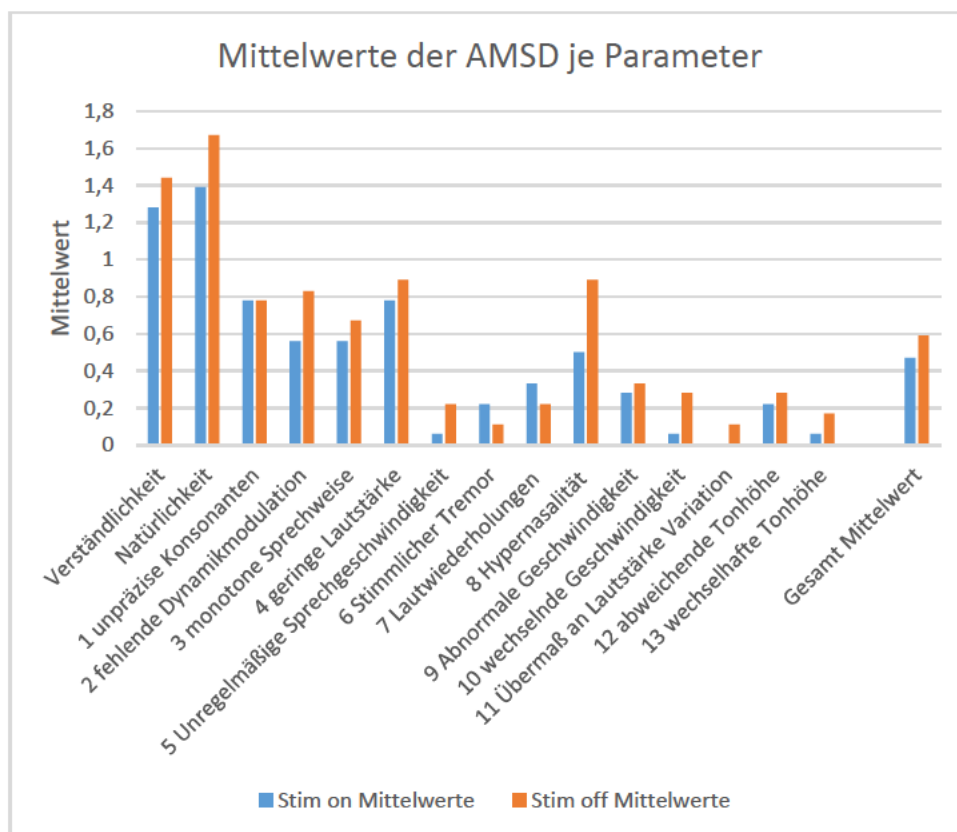


Abbildung 14: Mittelwerte der AMSD je Parameter

Im Mittel hat die Gruppe der getesteten Probanden eher eine geringgradige bis leichte Ausprägung der Mittelwerte. Diese kann in Abbildung 14 und Abbildung 15 entnommen werden.

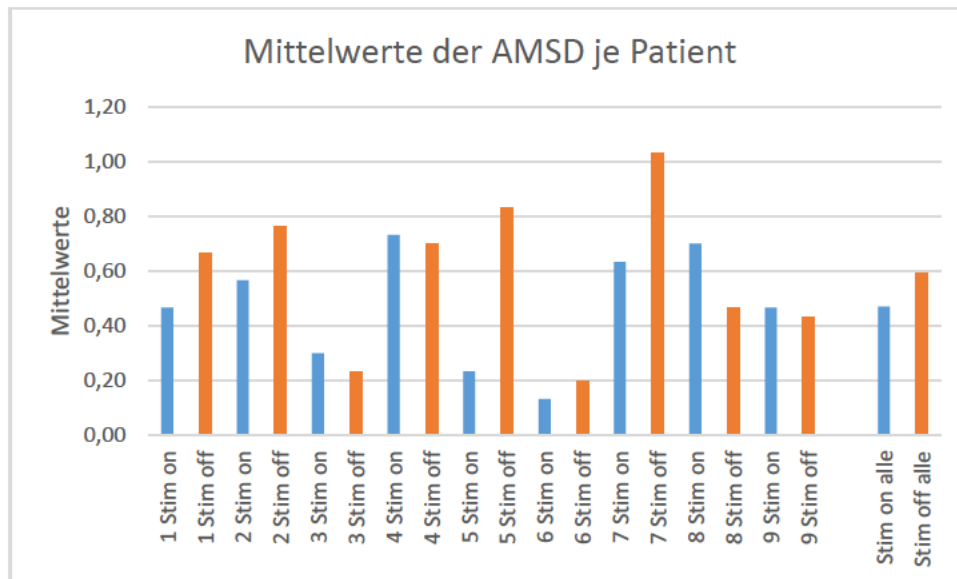


Abbildung 15: Mittelwerte der AMSD je Patient

Aus der Grafik lassen sich interindividuelle Unterschiede ablesen. Die meisten Probanden verschlechtern sich in der Post-Testung unter dem Einfluss der STN-DBS. Die Probanden 1,2, 5 und 7 scheinen hingegen von der STN-DBS zu profitieren, denn sie verbessern ihre Scores am meisten, wenn auch nicht signifikant. Weitere Probanden, wie bspw. Person 4, 6 und 9 zeigten in beiden Testungen eine recht konstante Stimm- und Sprechleistung.

7 Diskussion der Ergebnisse

Die Diskussion der Ergebnisse widmet sich einerseits der Ergebnisse um die beiden Skalen-Werte aus dem letzten Kapitel und kommt später auf die Cluster-Bildung nach Tsuboi (Tsuboi et al. 2015, 2017) zu sprechen, das bereits in Kapitel 4 vorgestellt wurde, und schlussendlich wird die Hypothesenüberprüfung durchgeführt.

7.1 Interpretation der Inter-Rater-Reliabilität der GRBAS

Cohen's κ ergab einen Anteil von $\kappa = 0,61$ als Anteil der Übereinstimmung, die über den Zufall hinausgeht und die Ergebnisse als substantiell (Landis & Koch, 1977) bzw. gut (Altman, 1996) interpretiert. Werden die κ -Werte einzeln errechnet, kann eine sehr gute Übereinstimmung (Altman, 1996) bei den Parametern „Gesamtheit (G)“, „Rauigkeit (R)“ und „Gepresstheit (S)“

erfasst werden, also der Mehrheit der Parameter. Die weiteren Parameter „Behauchtheit (B)“ und „Schwachheit (A)“ können nach Landis & Koch (Landis & Koch, 1977) jedoch nur als moderat bzw. mäßig bewertet werden. Mit dem Gesamtwert von 0,61 für Cohen's κ besteht eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse beider Rater (Wirtz & Caspar, 2002). Nach Landis & Koch (1977) besteht ein substantieller Zusammenhang und somit sind die vorgestellten Ergebnisse als interpretierbar und aussagekräftig anzusehen.

7.2 Interpretation der Effektstärken der GRBAS sowie Hypothesenprüfung

Die Pearson Produkt-Moment-Korrelation bei Subtest G liegt bei (r) 0.71 und ergibt somit einen großen Effekt (Cohen, 2009) und die Ergebnisse sind somit interpretierbar. Der Parameter G (Gesamtheit) der Skala GRBAS wird durch das Ausschalten der STN-DBS (Stim off) des IPS-Erkrankten als nicht signifikant berechnet ($p < 0.41$) anhand der Median-BDI-Werte.

Mit einem Wert von (r) 0.71 liegt die Pearson Produkt-Moment-Korrelation im Subtest R bei einer großen Effektstärke (Cohen, 2009) und die Ergebnisse sind auch interpretierbar. Der Parameter R (Rauigkeit) der Skala GRBAS wird durch das Ausschalten der STN-DBS (Stim off) des IPS-Erkrankten als nicht signifikant berechnet ($p < 0.24$) anhand der Median-BDI-Werte.

Auch die Ergebnisse des Subtest B anhand der Pearson Produkt-Moment-Korrelation sind mit einem Wert von (r) 0.59 mit einem großen Effekt (Cohen, 2009) verbunden und die Ergebnisse sind demzufolge interpretierbar. Der Parameter B (Behauchtheit) der Skala GRBAS wird durch das Ausschalten der STN-DBS (Stim off) des IPS-Erkrankten als nicht signifikant berechnet ($p < 0.50$) anhand der Median-BDI-Werte.

Die Pearson Produkt-Moment-Korrelation bei Subtest A weist mit (r) 0.13 einen kleinen Effekt (Cohen, 2009) auf, wobei das Ergebnis als solches durch die geringe Effektstärke keine Möglichkeiten der Interpretation der Daten zulässt. Der Parameter A (Schwachheit) der Skala GRBAS wird durch das Ausschalten der STN-DBS (Stim off) des IPS-Erkrankten als nicht signifikant berechnet ($p < 0.51$) anhand der Median-BDI-Werte.

Zuletzt kann die Pearson Produkt-Moment-Korrelation mit (r) 0.76 eine große Effektstärke beim Subtest S zugesprochen werden (Cohen, 2009) und die Ergebnisse sind in Folge dessen interpretierbar. Der Parameter S (Gepresstheit) der Skala GRBAS wird durch das Ausschalten der

STN-DBS (Stim off) des IPS-Erkrankten als nicht signifikant berechnet ($p < 0.09$) anhand der Median-BDI-Werte.

Da die Daten trotz hoher Effektstärke, außer des Parameters A, keine Signifikanzen bei einem Signifikanzniveau von .05 bei einseitiger, gerichteter Testung je Parameter aufweisen, werden bei empirisch-quantitativer Sichtweise die Nullhypothese H_0 bei der GRBAS-Skala beibehalten und die Alternativhypothesen H_1 verworfen. Laut GRBAS-Skala, also der Skalenbewertung von stimmlichen Leistungen hat die STN-DBS keinen signifikanten Einfluss auf das gesteigerte Auftreten auf alle Cluster, daher auch nicht auf Cluster 4 „gepresste Stimme“ und 5 „spastische Stimme“.

7.3 Interpretation der Inter-Rater-Reliabilität der AMDS

Cohen's κ ergab einen Gesamtanteil von $\kappa = 0,678$ als Anteil der Übereinstimmung, die über den Zufall hinausgeht. Nach Landis & Koch (1977) besteht ein substantieller bzw. guter Zusammenhang (Altmann, 1996) und somit sind die vorgestellten Ergebnisse als mäßig interpretierbar und moderat aussagekräftig anzusehen. Mit dem Gesamtwert von 0,678 für Cohen's κ besteht eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse beider Rater (Wirtz & Caspar, 2002) und somit sind die vorgestellten Ergebnisse als interpretierbar und aussagekräftig anzusehen.

Werden die κ -Werte für die nach Tsuboi et al. (2015, 2017) relevanten Subtest gemeinsam errechnet, ergibt sich ein höherer κ -Wert von 0,75 und eine gute Überstimmung (Landis & Koch, 1977) bei den Parametern 1, 2, 3, 4, 7 und 8 kann angenommen werden.

7.4 Interpretation der Effektstärken des AMDS sowie Hypothesenprüfung

Auch für die Interpretation der Effektstärken werden die Werte mit blauer Markierung, die die eingeführten Subtests von Tsuboi et al. (2015, 2017) abheben, erhalten (siehe Tabelle 15).

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergibt insgesamt keine signifikanten Ergebnisse beim Vergleich der StimOn- und StimOff-Testung der STN-DBS, jedoch werden für Subtests des AMDS Signifikanzen ermittelt. Diese werden in Abbildung 15 mit einem * gekennzeichnet. Es handelt sich um die Subtests (1) unpräzise Konsonanten, (2) fehlende Dynamikmodulation, (3)

monotone Sprechweise und (8) Hypernasalität. Diese Ergebnisse können aufgrund der o.g. Signifikanzen vier der insgesamt sechs Parameter, die Tsuboi et al. (2015, 2017) für dysarthrische Phänotypen bei STN-DBS relevant einstufen, bestätigen. Dies entspricht zwei Drittel der Signifikanzen nach Tsuboi et al. (2015, 2017) und lässt aufgrund dieser Ergebnisse nur eine Tendenz erkennen.

Da für die Daten bei guter Effektstärke, außer den vier Parametern (2) „Natürlichkeit“, (10) „wechselnde Geschwindigkeit“, (11) „Übermaß an Lautstärkevariation“ und (13) „wechselhafte Tonhöhe“ insgesamt vier Signifikanzen (bei einem Signifikanzniveau von .05 bei einseitiger, gerichteter Testung) errechnet wurden, werden bei empirisch-quantitativer Sichtweise die Nullhypothesen auch für die AMSD-Skala bzw. die stimmlichen Funktionen H_0 für die GRBAS-Skala beibehalten und die Alternativhypothesen H_1 verworfen.

7.5 Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich Clusterung nach Tsuboi et al. (2015, 2017)

Ein Ziel dieser Arbeit ist die Reproduktion der Cluster von Tsuboi et al. (2015, 2017) in einem klinischen Setting. Die Zugehörigkeit einer Person zu einem Cluster hängt zum einen vom Vorhandensein diverser Parameter und zum anderen von der Höhe der Scores dieser Parameter ab. Hat das clusterzuweisende Kennzeichen einen Score von größer oder gleich eins (≥ 1), wird das Kennzeichen als signifikant angesehen und die Person dem Cluster zugewiesen. Die Hauptmerkmale der Cluster sind in Tabelle 16 sowie 17 zusammengefasst. Eine Person kann mehreren Clustern gleichzeitig zugewiesen werden.

Ein hypothetisches Beispiel soll das Vorgehen der Clusterbildung verdeutlichen: Eine weibliche Probandin hat in der Prä-Testung der AMSD-Skala unauffällige Werte bei unpräzisen Konsonanten und Hypernasalität (jeweils Score = 0). Beide Items sind Kennzeichen für das Cluster „spastische Dysarthrie“ und mit einem Score < 1 nicht signifikant. Demnach wird die Probandin dem Cluster „spastische Dysarthrie“ nicht zugewiesen. In der Post-Testung sind beide Scores dieser Items ≥ 1 (unpräzise Konsonanten = 2, Hypernasalität = 1). Mit STN-DBS wird diese Patientin somit dem Phänotyp „spastische Dysarthrie“ zugewiesen. Analog zu diesem Beispiel werden alle Scores der Probanden überprüft und die Cluster gebildet.

Im Folgenden werden die Ergebnisse in einer Clusterübersicht (Tab. 16 und 17), wobei wie in Kapitel 4 bereits beschrieben ein grauer Kreis das Cluster „hypokinetische Dysarthrie“ darstellt,

ein grünes Dreieck „Stottern“, ein gelbes Dreieck „behauchte Stimme“, ein blaues Viereck „gepresste Stimme“ und ein roter Stern „spastische Dysarthrie“. Die einzelnen Cluster oder auch Typen genannt, ergeben sich aus den bereits in Kapitel 4 erwähnten Parametern, die Tsuboi und Kollegen (Tsuboi et al. 2015, 2017) bereits Clustern zugeordnet hatten. Der Cluster „hypokinetische Dysarthrie“ kann über die Parameter „Fehlende Dynamikmodulation“ (2), „monotone Sprechweise“ (3) und „geringe Lautstärke“ (4) zugeordnet werden. Das Stotter-Cluster wird über den Parameter (7) „Lautwiederholungen“ des AMDS analysiert. Der Parameter „Behauchtheit“ (B) der GRBAS wird nach Tsuboi (Tsuboi et al., 2017) dem Cluster „behauchte Stimme“ zugeordnet sowie „Gepresstheit“ (S) der GRBAS dem Cluster „gepresste Stimme“. Der Cluster „spastische Dysarthrie“ ergibt sich laut der Autoren aus den Parametern „unpräzise Konsonanten“ (1) und „Hypernasalität“ (8) des AMSD.

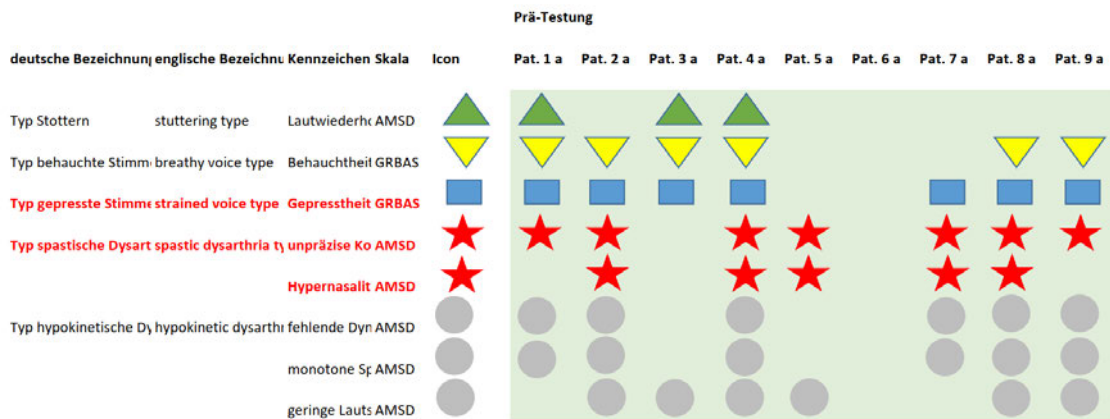


Abbildung 16: Clusterzuordnung der Probanden bei Prätestung

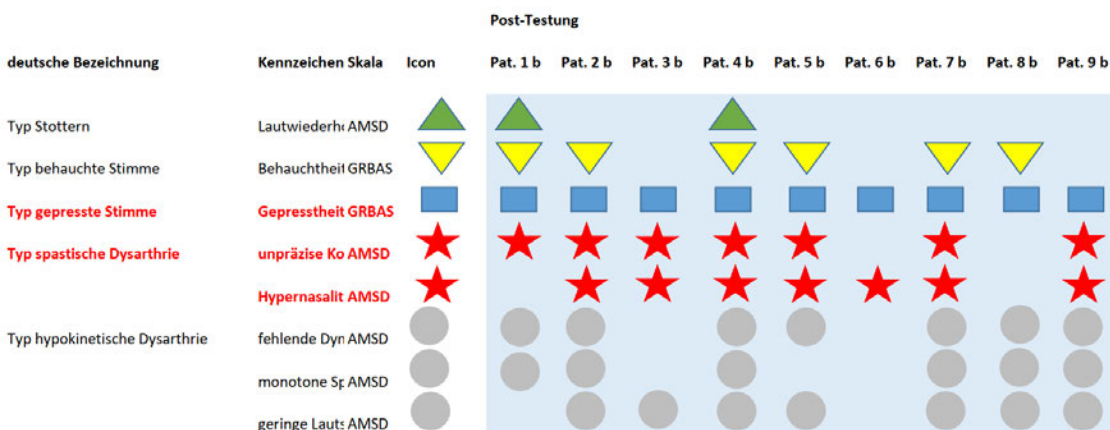


Abbildung 17: Clusterzuordnung der Probanden bei Posttestung

Im Vergleich von Prä- zu Posttestung hinsichtlich des Stottertyps reduziert sich dieses bei einer Person. Beim Typ „behauchte Stimme“ bleibt die Häufigkeit des Austretens gleich (6 Personen), jedoch verändert sich teilweise der Personenkreis. Ein „gepresste Stimme“ Typ wird bei allen 9 Probanden in der Posttestung geratet, während bei der Prätestung 7 Personen mit diesem Cluster beobachtet wurden. Weiter wurde beim „spastischen Dysarthriety“ zur Prätestung 7 und zur Posttestung 9 Personen beobachtet. Schließlich wurde der „hypokinetische Dysarthrie“ Typ mit den gleichen 8 Personen zur Prä- wie Posttestung geratet, wobei die Symptome innerhalb des Cluster bei 2 Personen zunahmen.

Neben der Clusterzuordnung wird die individuelle Veränderung zwischen Prä- und Posttest pro Proband analysiert. Hier werden die Mediane je Proband zwischen Prä- und Posttestung dargestellt, wobei „DBS ↑“ einen verbessernden Effekt darstellt, „DBS=“ keinen Effekt und „DBS ↓“ einen verschlechternden Effekt.

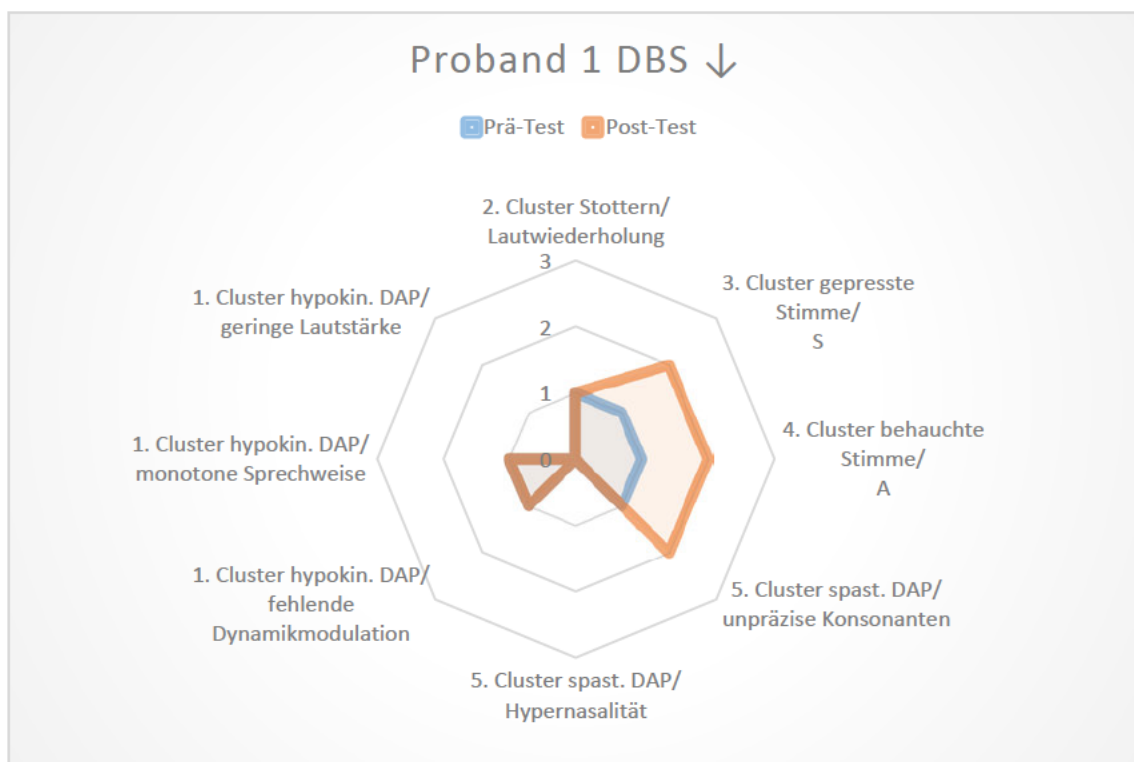


Abbildung 18: Clusterbildung bei Proband 1 im Prä- und Post-Test

Bei Proband 1 ist in Abbildung 18 sehr gut erkennbar, wie sich die Clustertypen „gepresste Stimme“, „behauchte Stimme“ und „spastische Dysarthrie“ in der Posttestung ausprägen. Außerdem bleibt das Cluster „hypokinetische Dysarthrie“ erhalten. Hier fand eine

Verschlechterung der Symptome statt und daher wurde die DBS mit einem Pfeil nach unten (↓) markiert.

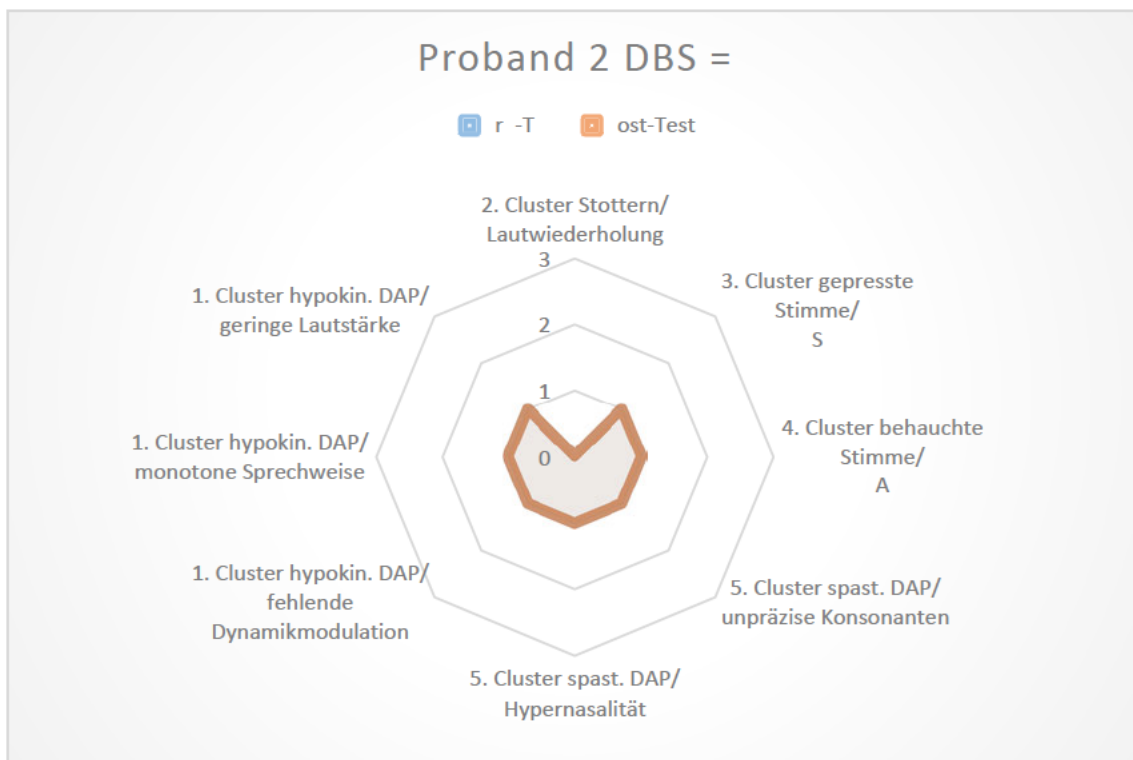


Abbildung 19: Clusterbildung bei Proband 2 im Prä- und Post-Test

Bei Proband 2 in Abbildung 19 bestehen vorhandene Clustertypen („Hypokinetische Dysarthrie“, „gepresste Stimme“, „behauchte Stimme“, „spastische Dysarthrie“) über beide Messzeitpunkte hinweg gleich ausgeprägt. Da alle ausgewählten Symptome über den kompletten Zeitraum konstant blieben, erfolgte in der Überschrift der Abbildung bei DBS ein Gleichheitszeichen (=).

Diese Homogenität der Symptome ist bei Proband 3 in Abbildung 20 nicht zu beobachten. Zwar verändert sich nicht die Menge der Symptome, jedoch variiert sie teilweise von den Clustern „Hypokinetische Dysarthrie-geringe Lautstärke“, „Stottern“, „gepresste Stimme“, „behauchte Stimme“ zu den Symptomen „spastische Dysarthrie - unpräzise Konsonanten“ und „spastische Dysarthrie – Hypernasalität“. Das Cluster „Hypokinetische Dysarthrie-geringe Lautstärke“ und „gepresste Stimme“ bleiben mit gleichem Ausprägungsgrad erhalten.

In Abbildung 21 sind die Symptome des Probanden wie in Abbildung 19 mit einem Gleichheitszeichen versehen, da die Ausprägung während beiden Testzeitpunkten bei allen dargestellten Symptomen gleich verläuft.

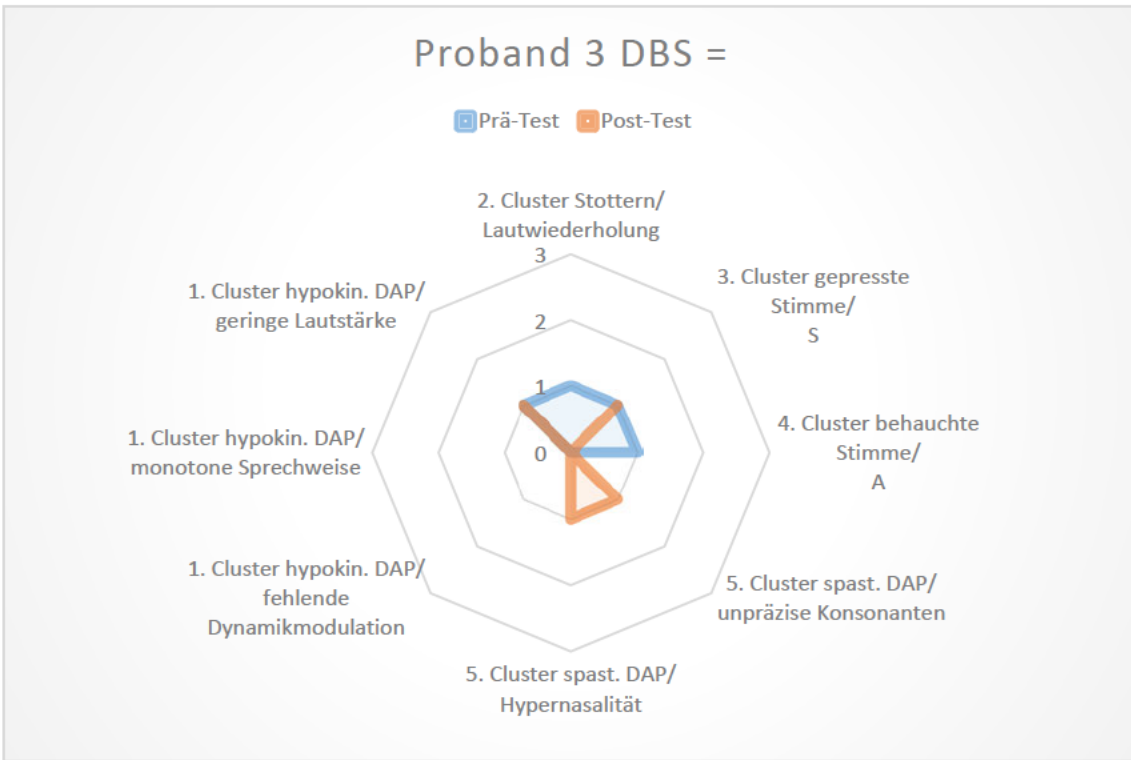


Abbildung 20: Clusterbildung bei Proband 3 im Prä- und Post-Test

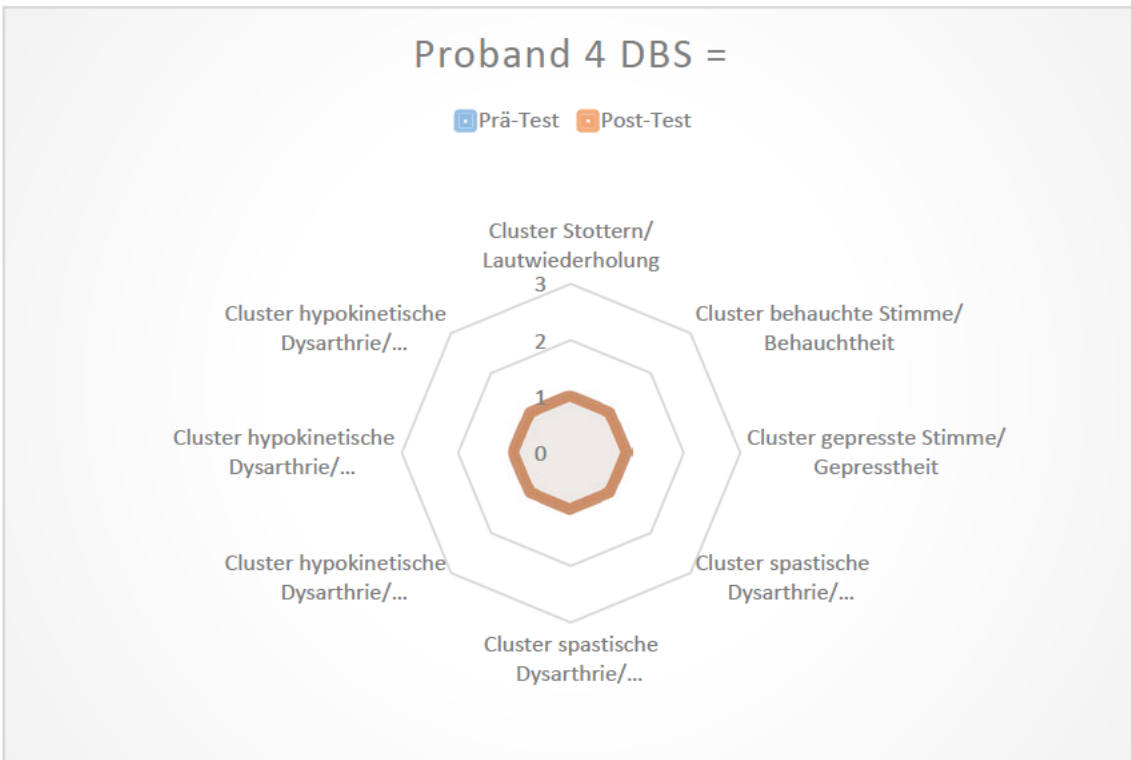


Abbildung 21: Clusterbildung bei Proband 4 im Prä- und Post-Test

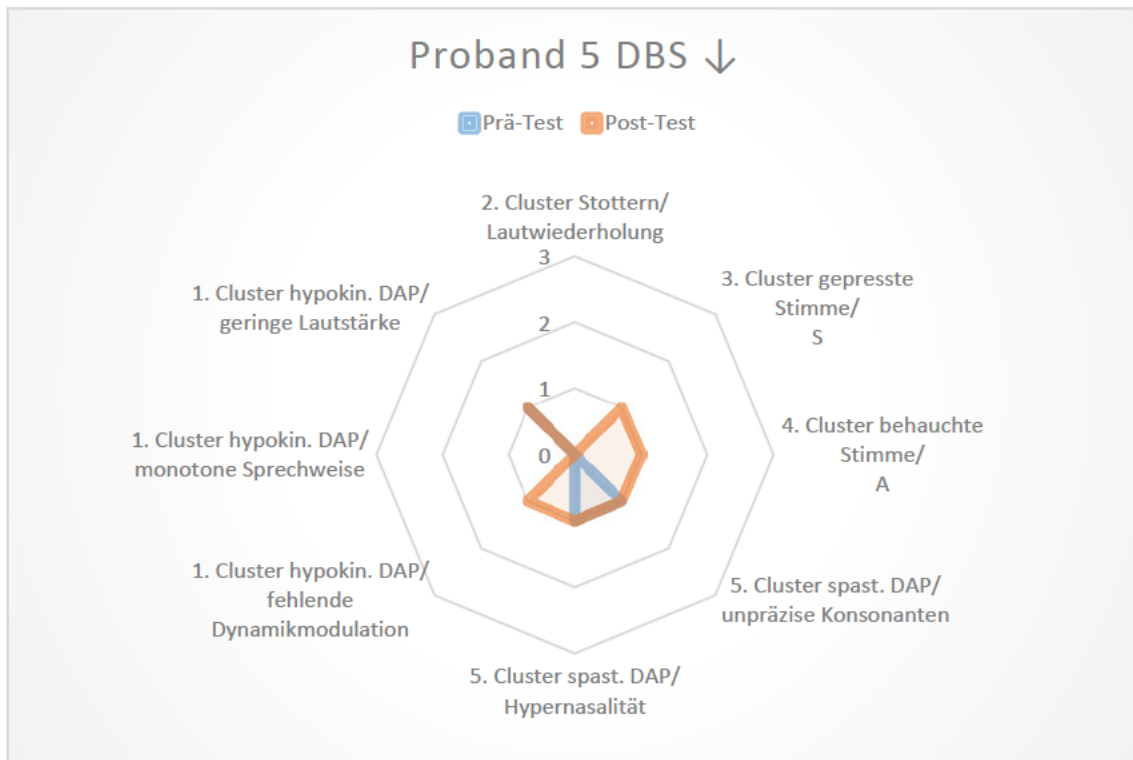


Abbildung 22: Clusterbildung bei Proband 5 im Prä- und Post-Test

Bei Proband 5 in Abbildung 22 ist eine Verschlechterung ersichtlich, da verglichen zum Prätest („hypokinetische Dysarthrie – geringe Lautstärke“, „spastische Dysarthrie – unpräzise Konsonanten“, „spastische Dysarthrie – Hypernasalität“) im Posttest doppelt so viele Symptome (ebendiese sowie „gepresste Stimme“, „behauchte Stimme“, „hypokinetische Dysarthrie – fehlende Dynamikmodulation“) berücksichtigt werden.

Proband 6 hatte während der Vortestung keine spezifisch dysarthrischen Symptome wie in Abbildung 23 dargestellt. Erst zur Posttestung entwickelte er eine „gepresste Stimme“ und eine „spastische Dysarthrie – Hypernasalität“. Aus diesem Grund wurde bei ihm eine Verschlechterung der DBS eingestuft.

Auch bei Proband 7 in Abbildung 24 bildete sich eine Verschlechterung der DBS ab, wobei hier neben den Symptomen „gepresste Stimme“, „spastische Dysarthrie – unpräzise Konsonanten“, „spastische Dysarthrie – Hypernasalität“, „hypokinetische Dysarthrie – fehlende Dynamikmodulation“, „hypokinetische Dysarthrie – monotone Sprechweise“ die Symptome „behauchte Stimme“ und „hypokinetische Dysarthrie - geringe Lautstärke“ beim Posttest hinzukamen.

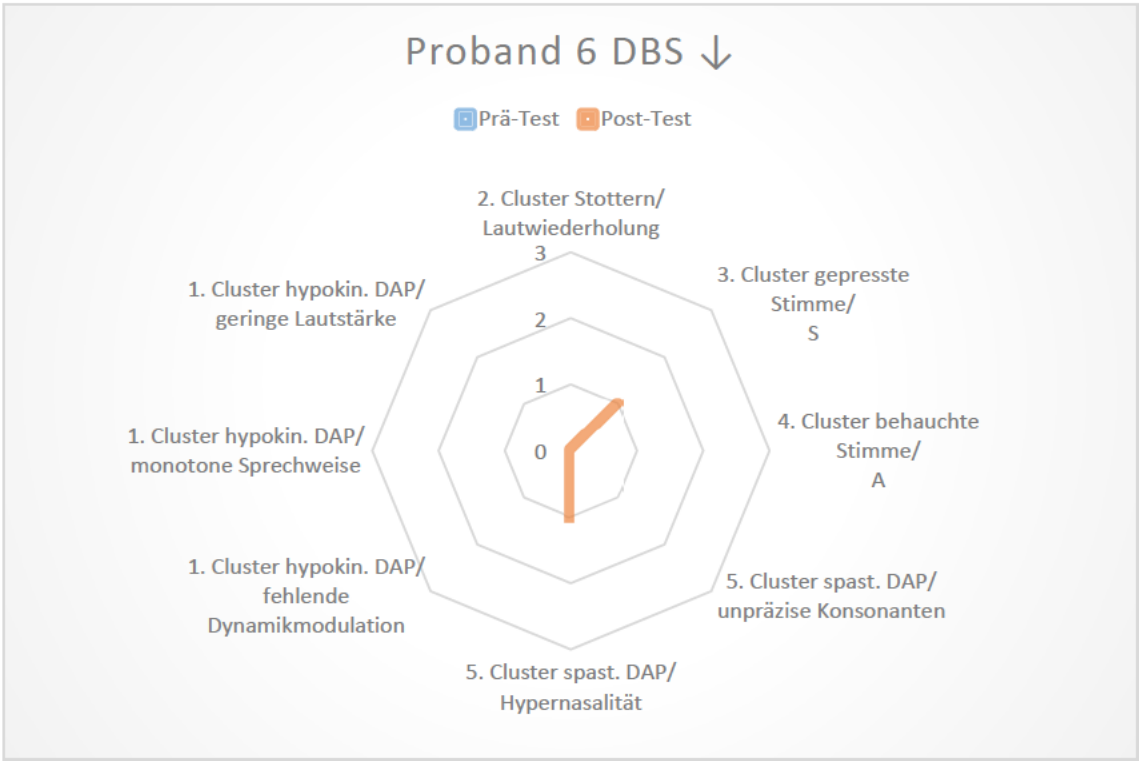


Abbildung 23: Clusterbildung bei Proband 6 im Prä- und Post-Test

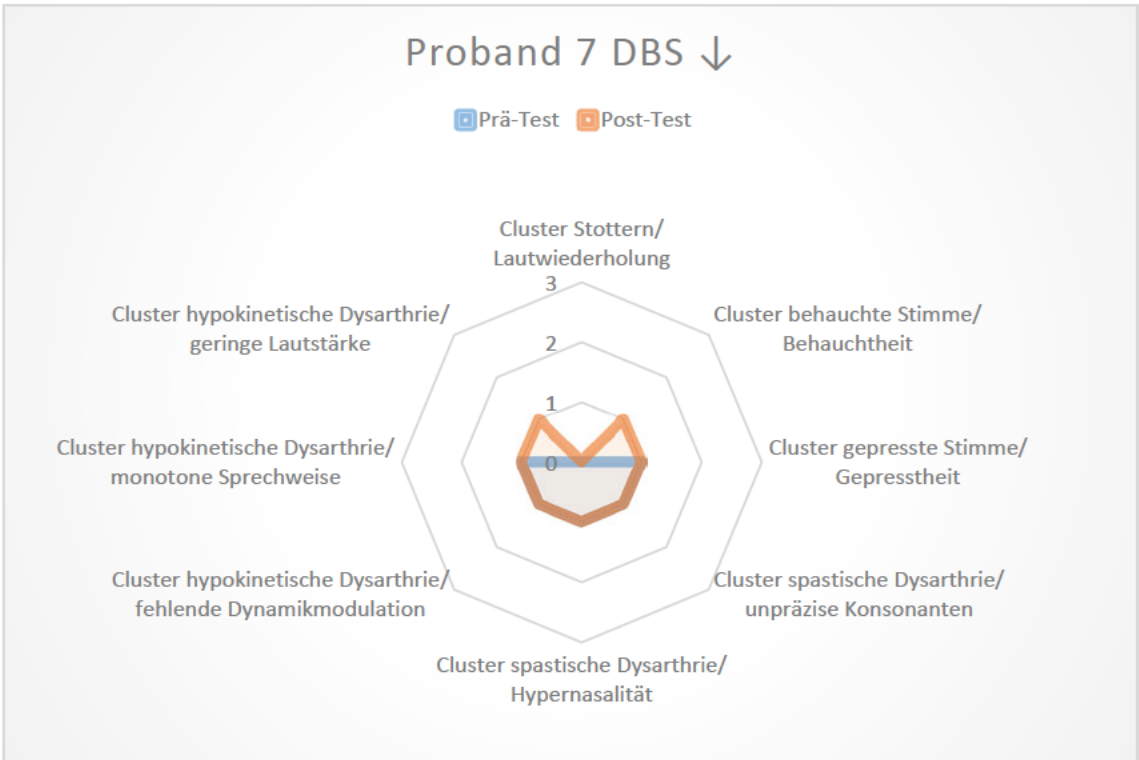


Abbildung 24: Clusterbildung bei Proband 7 im Prä- und Post-Test

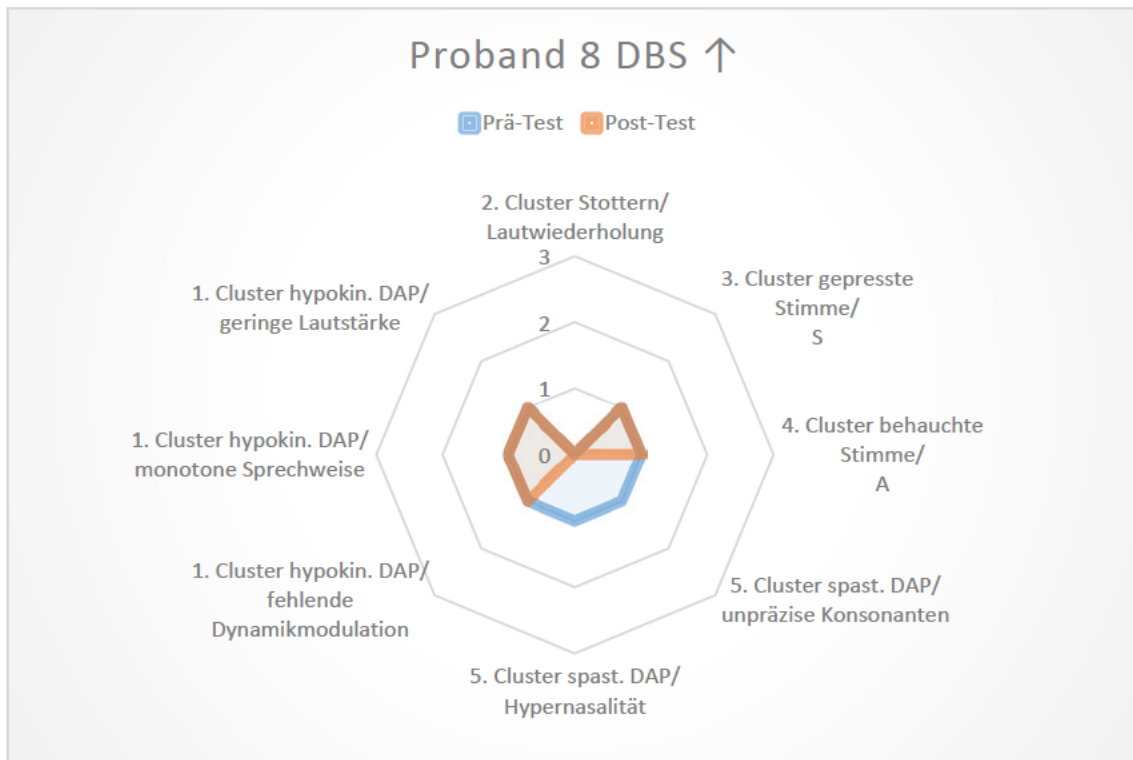


Abbildung 25: Clusterbildung bei Proband 8 im Prä- und Post-Test

Proband 8 in Abbildung 25 ist die einzige Person, die eine Verbesserung (↑) unter STN-DBS erreichte. Diese ist bereits allein an der Reduktion von dysarthrischen Symptomen von sieben auf fünf erkennbar. Explizit handelt es sich bei der Prätastung um die Symptome „gepresste Stimme“, „behauchte Stimme“, „spastische Dysarthrie- unpräzise Konsonanten“, „spastische Dysarthrie – Hypernasalität“, „hypokinetische Dysarthrie – fehlende Dynamikmodulation“, „hypokinetische Dysarthrie – monotone Sprechweise“ und „hypokinetische Dysarthrie – geringe Lautstärke“. Die beiden Symptome „spastische Dysarthrie- unpräzise Konsonanten“ und „spastische Dysarthrie – Hypernasalität“ waren bei der Posttestung nicht mehr ausgeprägt.

Proband 9 in Abbildung 26 wechselte nur bei einem Symptom zwischen den beiden Messzeitpunkten, Ausprägung und Menge blieben ansonsten gleich und wurden daher auch als solche bewertet. „Gepresste Stimme“, „spastische Dysarthrie – unpräzise Konsonanten“, „hypokinetische Dysarthrie – fehlende Dynamikmodulation“, „hypokinetische Dysarthrie – monotone Sprechweise“ und „hypokinetische Dysarthrie – geringe Lautstärke“ blieben bei

beiden Testzeitpunkten gleich. Der „behauchte Stimme“ Cluster wechselte zu „spastische Dysarthrie – Hypernasalität“.

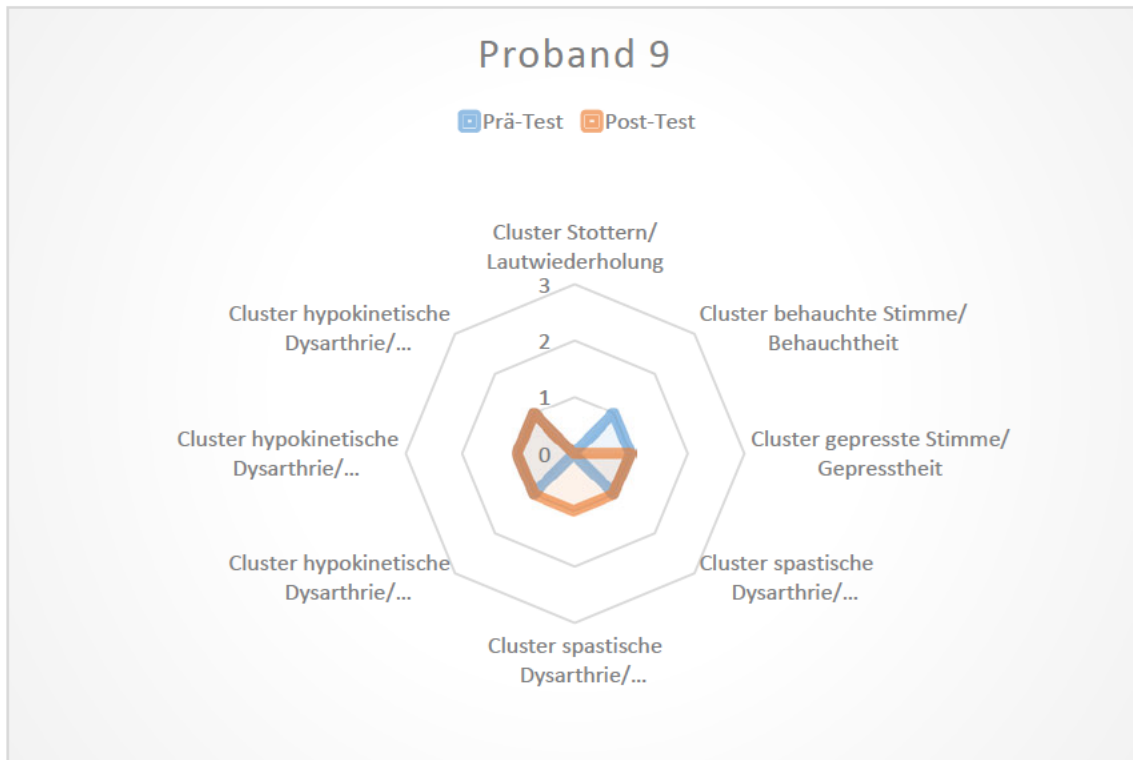


Abbildung 26: Clusterbildung bei Proband 9 im Prä- und Post-Test

Bis auf eine Person haben zum Zeitpunkt der Prä-Testung alle Probanden eine Stimm- oder Sprechstörung, wobei alle Phänotypen auftreten („gepresste Stimme“, „behauchte Stimme“, „Stottern“, „hypokinetische“ und „spastische Dysarthrie“).

Nach der OP können alle Probanden einer Stimm- oder Sprechstörung zugeordnet werden. Der Phänotyp „Stottern“ kommt bei der Prä-Testung bei 33,3 % vor, bei Post-Testung 22,2 %. Die Symptomatik reduziert sich bei einer Person. Sechs Probanden (66,7 %) entwickelten vor wie nach STN-DBS eine „behauchte Stimme“. Anzumerken ist hier jedoch, dass diese Symptomatik bei drei der sechs Probanden zwischen den beiden Messzeitpunkten wechselt, so dass das Endergebnis zwar exakt gleich ist, jedoch zur Hälfte andere Probanden betrifft. Hier fand eine Verschiebung der Symptome zwischen den beiden Messzeitpunkten statt.

Alle Probanden prägten einen „gepresste Stimme“ Phänotyp nach STN-DBS aus im Gegensatz zur Vortestung. Hier wird ein Prozentwert von 77,8 % gemessen. Eine Steigerung ist hier deutlich erkennbar. Die Hauptmerkmale des Phänotyps spastische Dysarthrie („unpräzise Konsonanten“,

„Hypernasalität“) prägen 77,8 % aller Probanden im Prä-Test aus. Im Post-Test steigert sich diese Zahl auf 88,9 %. Der Phänotyp der „hypokinetischen Dysarthrie“ blieb während den beiden Messzeitpunkten konstant ausgeprägt bei 88,9 %.

Zusammengefasst ist die Tendenz zur Verschlechterung nach STN-DBS deskriptiv erkennbar. Auch können die beiden Phänotypen „gepresste Stimme“ und „spastische Dysarthrie“ höhere Prozentwerte im Post- als im Prätest aufweisen. Diese Tendenzen stimmen mit Tsubois Aussagen (2015, 2017) überein bzw. bestätigen diese. Zusätzlich kommt der Phänotyp „Stottern“ deskriptiv verstärkt vor. Diese Werte bestätigen nicht die Aussage der Forschungsgruppe um Tsuboi.

An dieser Stelle kann nun die Fragestellung zum Einfluss der STN-DBS auf das gesteigerte Auftreten der Cluster 4 „gepresste Stimme Phänotyp“ und Cluster 5 „spastische Dysarthrie Phänotyp“ deskriptiv und empirisch vollständig überprüft werden. Empirisch muss weiterhin die Nullhypothese (H_0) angenommen werden, denn die STN-DBS hat empirisch gesehen keinen Einfluss auf das gesteigerte Auftreten der Cluster 4 „gepresste-Stimme-Typ“ und Cluster 5 „spastische-Dysarthrie-Typ“.

Deskriptiv kann die Annahme, dass die Cluster 4 und 5 DBS-induziert sind, wenn sie bei der Post-Testung auftreten, bestätigt werden, also die Alternativhypothese H_1 angenommen werden. Hier ist jedoch wichtig zu erwähnen, dass diese Daten allein eine Tendenz anzeigen können. Eine Veränderung der medizinisch-logopädischen Diagnostik kann anhand dieser Ergebnisse nicht empfohlen werden.

7.6 Diskussion der retrospektiven Teilstudie

Erstens ist die Stichprobengröße sehr klein und lässt kaum Aussagen in Bezug auf die Population zu. Da die Stichprobe nicht randomisiert wurde ist eine Stichprobenverzerrung nicht auszuschließen (Rost & Thonhauser, 2013).

Zweitens fehlt der Studie ein postoperativer Stim-On und Stim-Off Vergleich. Es ist schwer nachzuvollziehen, ob eine Veränderung in der Post-Testung aufgrund der STN-DBS oder dem Prozess des neurodegenerativen IPS auftritt. Natürlich bestärken andere Studienergebnisse bereits den Zusammenhang (Tripoliti et al., 2011; Pinto et al., 2004), allerdings können hier lediglich entkräftete Aussagen diesbezüglich getroffen werden. Aufgrund der Durchführung der

Studie in einem klinisch relevanten Setting ist die Vergleichbarkeit mit der Arbeit von Tsuboi et al. (2015, 2017) nur eingeschränkt möglich.

Erwähnenswert ist, dass in einigen Videoaufnahmen die Länge des Vorlesens von Untersuchung zu Untersuchung variiert. Empfehlenswert wäre hier, wenn alle Probanden den ganzen Text vorlesen. Anstelle eines Gedichtes wäre aus genannten Gründen die Verwendung einer Prosa angebracht. Weit verbreitet ist der phonetisch ausbalancierte Text „Nordwind und Sonne“ von Aesop und bietet daher eine gute Vergleichbarkeit (Nawka et al., 2003; Ptok et al., 2006). Zusätzlich könnte eine eigene Einschätzung der Betroffenen selbst bezüglich ihrer Stimm- und Sprechleistung weitere Erkenntnisse in der DBS-Forschung bringen. Der Voice Handicap Index (VHI) (Jacobson et al., 1997) ist eine Selbstevaluation der eigenen Stimme, welche in der Phoniatrie vielseitig eingesetzt wird (Nawka et al., 2003). Die Probanden füllen den VHI bei der Prä- und Post-Testung aus, woraus man den Entschluss ziehen kann, wie die Betroffenen selbst ihre Stimme nach STN-DBS einschätzen.

Nicht auszuschließen sind weitere Störvariablen wie eine logopädische Intervention zwischen Vor- und Nachtestung, da kein Fokus auf die Therapie zwischen den beiden Messzeitpunkten erfolgte. Da lt. Parkinson-Leitlinie (DGN, 2016a) die logopädische Therapie explizit empfohlen wird, könnte über einen Zeitraum von 12 Monaten eine logopädische Intervention stattgefunden haben, die nicht kontrolliert wurde.

In der Forschungsmethodik hat sich hinsichtlich der vielen Studiendesigns eine klare Hierarchie von Evidenzen entwickelt, die die Qualität einer Studie einschätzen soll (Benesch & Steiner, 2018; Bortz, 2005). Mit ihrem retrospektiven Studiendesign ist diese Studie eher im unteren Bereich dieser Hierarchie zu anzusiedeln. Kohortenstudien, randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und Metanalysen sowie systematische Reviews haben, wenn ordentlich durchgeführt, mehr Aussagekraft als retrospektive Studien (Benesch & Steiner, 2018). Bei retrospektiven Studien besteht die Gefahr Kausalitäten festzumachen, die in Wirklichkeit nicht existieren (ebd.). Aus diesem Grund ist es anzuraten, weitere Studien zu diesem Thema mit verändertem Studiendesign, bspw. prospektive Kohortenstudien oder RCTs, mit größerer Stichprobe durchzuführen, um eine höhere Evidenz zu erzielen. Dieses Argument war der Anlass, die retrospektive Komponente der Arbeit um eine prospektive in Kapitel 6 zu ergänzen, die zudem weitere neuronale Aktivierungen konnektombasiert unter Stimulation und ohne Stimulation bei DBS erforscht, um die neuroanatomische Zielregion weiter zu präzisieren und gleichzeitig

Informationen für sprachwissenschaftliche relevante Netzwerke in Modellannahmen zu erhalten.

8 Prospektiven Studie zu stimmlichen und sprecherischen Effekten nach DBS bei IPS

Dieses Kapitel skizziert das methodische Vorgehen in der prospektiven Studie. Beleuchtet wird die Forschungsfrage mit dem Forschungsziel und den abgeleiteten Hypothesen, die sich an den Studienergebnissen der retrospektiven Studie anschließen bzw. darauf aufbauen. Ferner wird die genaue Durchführung der Studie unter Berücksichtigung der Erhebungsinstrumente erläutert. Das Kapitel wird mit der Vorgehensweise bei der Auswertung und der Clusterbildung sowie der Einordnung bildgebender Informationen abgeschlossen.

8.1 Zielsetzung und Fragestellung

Die Hypothesen stützen sich auf die von Tsuboi et al. (2015, 2017) eingeführte Theorie, dass die Entstehung der Cluster spastische Dysarthrie und gepresste Stimme im starken Zusammenhang mit der Stimulation des Hirnschrittmachers stehen. Demnach werden folgende Hypothese aufgestellt:

H₁: Die bilaterale Tiefenhirnstimulation führt zum vermehrten Auftreten der Cluster „spastische Dysarthrie“ und „gepresste Stimme“.

Es besteht die Annahme, dass die Cluster 4 und 5 in einem Zusammenhang mit der STN-DBS stehen und als DBS-induziert gelten, wenn die Cluster 4 und 5 häufiger bei der Post-Testung auftreten. Lässt sich kein Unterschied zwischen der Prä(StimOn)- und Post(StimOff)-Testung hinsichtlich des Clusteraufkommens 4 und 5 feststellen, gilt die Nullhypothese H₀.

H₀: Die bilaterale Tiefenhirnstimulation führt nicht zum vermehrten Auftreten der Cluster „spastische Dysarthrie“ und „gepresste Stimme“.

Außerdem stellt sich die Frage ...

- a) die Ergebnisse von (Tanaka et al., 2020; Tsuboi et al., 2015; Tsuboi et al., 2017) zu replizieren und zu überprüfen, ob die Annahmen der Autoren reproduzierbar sind.
- b) die medizinisch-logopädische Beurteilung so effektiv wie möglich zu gestalten, um Clusterbildungen so schnell wie möglich nach STN-DBS vornehmen zu können und die Re-Programmierung der Elektroden im postoperativen Setting ärztlicherseits ausführen zu können.
- c) das pathophysiologische Grundlagenwissen über sprecherische und stimmliche Leistungen bei IPS Erkrankung einzuordnen und ggf. zu erweitern.

8.2 Studiendesign

Es wurde eine sog. cross-over Doppelblindstudie konzipiert. Für diese Studie wurde ein quasiexperimentelles Forschungsdesign mit einer Messwiederholung gewählt, das neben der quantitativen Auswertung ebenso Elemente enthielt, die deskriptiv beschrieben wurden.

Nach der Untersuchung von IPS Erkrankten in StimOn und StimOff, fand die Clusterung der IPS Betroffenen statt. Im nächsten Schritt wurden die präoperativen MRTs mit den postoperativen CTs des STN der Probanden für die weiteren bildgebenden Analysen fusioniert und die Berechnung des individuellen Volume-of-tissue-activated (VTA) sowie die Normalisierung der Daten vorgenommen. Als vierter Schritt konnte eine Erstellung von Konnektivitätskarten des Cortex mittels permutationsbasierter, voxelweise gepaarter t-Tests erfolgen, um neuronale Aktivierungen sichtbar werden zu lassen. Im letzten Schritt erfolgte die Analyse der unterschiedlichen subkortikalen und kortikalen Regions of Interest (ROIs), um dem hypothesengeleiteten Ansatz der Studie Rechnung zu tragen.

8.3 Versuchspersonen

Die Untersuchungen fanden genauso in der Neurologie des Universitätsklinikums Würzburg statt und wurden durch ein positives Ethikvotum (Antragsnummer 2020051501) der Ethik-Kommission der Universität Würzburg genehmigt. Eine Aufklärung über Ziel und Zweck der Untersuchung, den Ablauf und zeitlichen Aufwand, mögliche Risiken sowie den Umgang mit den gewonnenen Daten erfolgte mündlich und die Patienten stimmten der Verwendung von Video-

und Fotoaufnahmen schriftlich zu. Die Versuchspersonen der ersten, retrospektiven Studie wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Einschlusskriterien waren wie in der retrospektiven Studie folgende:

- 1) Die Diagnose IPS muss anhand der UPDRS (Fahn et al., 1987; Nebel & Deuschl, 2017; Poeck & Hacke, 2006) vorhanden sein, wobei v.a. eine mittelgradige Ausprägung in den Subtests III (Motorische Untersuchung) und IV (Komplikationen der Behandlung) vorhanden sein sollte.
- 2) Die Folgeuntersuchung (sog. Follow-up) sollte 12 Monate nach der Operation der STN-DBS stattfinden.
- 3) Bilaterale Elektroden operiert, wobei Zielpunkt STN-DBS vorliegt
- 4) Keine weiteren neurologischen Erkrankungen
- 5) Keine schwerwiegenden kognitiven oder psychiatrischen Störungen

Die Begründung der Einschlusskriterien erfolgte analog zur retrospektiven Studie. Die gesamte Studie konnte insgesamt mit zwanzig Probanden vollständig durchgeführt werden. Alle Patienten wurden bilateral implantiert, die auf die STN abzielten, mit einer mittleren Zeit Operationszeit von 4.19 ± 1.01 Jahren seit der Implantation.

Für diese Studie wurden Patienten mit IPS Erkrankung ausgewählt, die mit einer STN-DBS versorgt waren und sich nach Aufklärung über die Untersuchung für eine freiwillige Teilnahme aussprachen. Zu Beginn nahmen 20 Patienten teil, darunter 7 Frauen und 13 Männer im durchschnittlichen Alter von 64.3 Jahre ($SD=8.2$). Die Teilnehmer lebten bereits zwischen 7 und 22 Jahren ($M=14.3$; $SD=5$) mit der Erstdiagnose Parkinson und sind durchschnittlich 11 Jahre ($SD=5.2$) nach Diagnosestellung implantiert worden. Das Einsetzen des Stimulators fand innerhalb der Jahre 2009 bis 2020 statt und wurde größtenteils durch die Neurochirurgische Klinik des Universitätsklinikums Würzburg vorgenommen. Im Mittel lag die Zeit seit Implantation bei 3,3 Jahren ($SD=3.1$).

Für die Bewertung der Stimm- und Sprechleistungen wurde das Einbeziehen zweier Patienten diskutiert, da sie bei der Untersuchung aufgrund der aktuellen Hygienemaßnahmen einen Mundschutz trugen. Um eine interne hohe Validität zu sichern, sollte die Beurteilungsgrundlage einheitlich gehalten werden (Bortz, 2005). Jedoch einigten sich die Rater, dass diese Probanden trotz Mundbedeckung gleichermaßen bewertet werden konnten und folglich wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen. Ein Patient musste aufgrund unzureichender

präoperativer Bildgebungsqualität von der bildgebenden Analyse ausgeschlossen werden, was zu insgesamt 19 konnektombasierten Untersuchungen führte.

8.4 Erhebungsinstrumente

Zur Analyse der Daten wurden Videoaufnahmen mit einer Canon EOS 60D und der Canon EF-S Zoomobjektiv 18-135mm (Canon, Ōta, Japan) auf einem Cullmann Mod gemacht (2541 Stativ von Cullmann, Langenzenn, Deutschland). Für eine gute Klangaufnahme wurde das VideoMicro Rode Mikrofon (Rode, Sydney, Australien) verwendet. Die Sprechlautstärke der IPS Probanden wurde mit der App Decibel X v8.2.4 (SkyPaw, Hanoi, Vietnam) auf einem iPad Pro 10,5 Zoll (Apple, Cupertino, USA) gemessen.

Der implantierbare Pulsgenerator des DBS-Systems wurde auf korrekte Funktion untersucht und chronische Stimulationsparameter dokumentiert. Weitere Details finden sich dazu in Anhang 5. Die Erhebungsinstrumente der bildgebenden werden in Kapitel 8.6 näher erläutert.

8.5 Bewertung und Verblindung

Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 durch Losziehen zugewiesen, um ihr DBS-System auszuschalten (StimOff) oder auf aktuellen Stimulationsparametern (StimOn) zu belassen. Es folgte eine detaillierte Sprech- und Stimmauswertung. Die Stimulation wurde dann in den jeweils anderen Modus (StimOn/StimOff) geschaltet, gefolgt von einer weiteren sprecherischen und stimmlichen Auswertung wie in der retrospektiven Studie. StimOff erforderte eine 30-minütige Auswaschphase. Patienten und behandelnde Ärzte sowie bewertende Therapeuten wussten nichts von der Gruppenzuordnung. Nach einer Vorstellung erfolgte die Umstellung der STN-DBS, die entweder beidseits ausgeschaltet (StimOff) oder beidseits eingeschaltet (StimOn) wurde. Die Durchführung der Stimulationsumstellung wurde den Probanden angekündigt. Nach Abschluss aller Patientenuntersuchungen erfolgte die Bewertung anhand der Patientenvideos durch zwei verblindete Sprachtherapeuten mithilfe der GRBAS- und der AMSD-Skala. Die Verblindung über die jeweiligen Stimulationseinstellungen wurde schließlich nach vollständiger Beurteilung aufgehoben, wodurch die Daten ausgewertet werden konnten.

Der für die Aktivierung des Programms verantwortliche Forscher war ferner nicht an der Patientenversorgung oder klinischen Beurteilung beteiligt. Dies hatte den Hintergrund eine

sogenannte Verblindung beider Personen zu ermöglichen, wodurch der Einfluss von Erwartungen oder Verhaltensweisen eliminiert werden sollte (Schulz & Grimes, 2007).

Bei der Untersuchung wurde eine spontane Sprechprobe sowie eine Lesesequenz der IPS Erkrankten durch eine Videoaufzeichnung sichergestellt. Die Probanden erhielten die deutsche Version des phonetisch ausgewogenen Standardtextes "Der Nordwind und die Sonne" (Bergauer & Janknecht, 2018; Schneider-Stickler & Bigenzahn, 2013) modifiziert von Aesop, die in einem selbstgewählten Tempo vorgelesen wurde.

Als Grundlage für die Klassifizierung der Sprechleistungen diente wiederum die Clusterung nach Tsuboi (Tsuboi et al., 2015, 2017), die durch die Bewertung der GRBAS- und AMSD-Skalen vorgenommen wurde. Eine Übersicht der fünf Phänotypen wurden bereits in Kapitel 4 und 5 näher erwähnt. Darüber hinaus wurden die Probanden auf der Grundlage früherer Berichte (Skodda et al., 2014; Wertheimer et al., 2014) auch auf das Auftreten von sog. „speech hastening“ (AMSD-Subtest: „short rushes of speech“) untersucht, die häufig im Zusammenhang mit STN-DBS auftraten, jedoch bei Tsubois Clusterung bislang keine Erwähnung fand.

Voxel-artige Analysen wurden mit intern geschriebenen Matlab-Skripten (wie oben beschrieben) durchgeführt. Alle anderen statistischen Analysen wurden mit GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, 2020) durchgeführt. Der Shapiro-Wilk-Test wurde für die Normalitätsprüfung der Datensätze verwendet. Die Tsuboi-Cluster und einzelne Variablen wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verglichen. Die Korrelationsanalysen zur Beurteilung der Logopäden wurden mit Spearmans Korrelation berechnet. Die Inter-Rater-Zuverlässigkeit der logopädischen Bewertungen wurde mit Cohen's Kappa getestet. Ansonsten werden die Ergebnisse als Mittelwerte sowie ihrer Standardfehler (SEM) dargestellt. Als signifikant wird ein α -Level von < 0.05 gewählt.

8.6 Bildgebung und weiterführende Clusteranalyse

Im Anschluss an die Clusteranalyse nach Tsuboi (2015, 2017) wurden die Bewertung der On- und Off-Stimulation für die bildgebenden Analysen verwendet. Für diese Analysen wurden nur die Cluster berücksichtigt, in denen Probanden Sprech- und Stimmveränderungen zwischen StimOn und StimOff zeigten, wobei Veränderungen der Mediane ≥ 1 in den Variablen als signifikant angesehen wurden.

8.6.1 Evaluation der Einzeltherapien

Die korrekte Elektroden-Positionierung wurde mit dem Modell GuideXT™ (Boston Scientific, 2020) mit den Arbeitsabläufen der „Brainlab Elements Software“ (Brainlab AG, 2020) durch Verschmelzung der präoperativen stereotaktischen MRT-Dokumentation mit einer postoperativen CT-Dokumentation verifiziert. Auf Basis der jeweiligen STN-DBS-Einstellungen wurden fachspezifische sog. „volumes of tissue activated“ (VTAs) simuliert (Astrom et al., 2015), die eine computergestützte Modellierung des Volumens des aktivierten Gewebes (VTA) bei STN-DBS zur Visualisierung der betroffenen oder aktivierten Gewebereiche rund um die DBS-Elektrode erleichtert (Yorkston, 1996; Zhang et al., 2020). Die VTAs wurden im nächsten Schritt extrahiert und mit einem hauseigenen Matrix-Laborytory-Script (MATLAB-Skript) (The MathWorks, Version R2021, 2020), das einen modifizierten Gewebesegmentierungsalgorithmus (Ashburner & Friston, 2000; Yorkston, 1996) in Statistical Parametric Mapping (SPM12) (Institute of Neurology, 2014) verwendet, um eine räumliche Normalisierung im Montreal Neurological Institute Raum (MNI-Raum) durch den Gehirnatlas mit der Bezeichnung „ICBM 2009b/ NLIN asymmetrisch“ (Fonov, 2009) zu erzielen. Die Zusammenführung der VTAs in den gemeinsamen MNI-Raum ermöglicht erstens eine Standard-MRT-Vorlage für Gehirnvolumina einer durchschnittlichen Bevölkerung, zweitens kann durch die Methode mit nichtlinearen Durchschnittswerten ein Vergleich zwischen den Patienten erfolgen und drittens wird durch eine präzise Visualisierung durch die hohe räumliche Auflösung in Kombination mit einer geringen „Signal-to-noise“-Bildverzerrung die Aktivität im Gehirn hochauflösend angezeigt. Ein nichtlinearer Gehirnatlas kann also durch diese Vorgehensweise geschaffen werden ohne einzelne Gehirninformationen auszuwerten (Fonov et al., 2011). Die patientenspezifischen VTAs wurden dann als Zielregionen im Lead-Mapper-Submodul der zuvor von Horn (Horn et al., 2019) beschriebenen Lead-DBS-Toolbox verwendet.

Ein öffentlich zugängliches normatives strukturelles menschliches Konnektom, das auf 32 Probanden des Human Connectome Project am Massachusetts General Hospital basiert, um die individuelle strukturelle Konnektivität des gesamten Gehirns abzuschätzen, wurde in dieser Studie eingesetzt (Horn et al., 2017; Setsompop et al., 2013). Dieses bezieht sich auf eine Karte der strukturellen Verbindungen des Gehirns, die als Verbindungsmatrix oder auch Netzwerk dargestellt wird (Sporns, 2013). Zudem wurde eine Traktographie in einer Auflösung von 1 mm durchgeführt. Dies ist eine medizinische Bildgebungstechnik, um die von MRTs abgeleiteten verschiedene Nervenfaserbündel in der weißen Substanz des Gehirns zu untersuchen. Die

gesamte Gehirnraktographie jedes Patienten wurde durch die Kombination von Traktographieergebnissen aus beiden Elektroden bzw. VTAs erreicht (ebd.).

8.6.2 Dysarthrie in Verbindung mit der Konnektivität des Zielortes

Für jedes Cluster wurde ein voxelweiser Zwei-Stichproben-t-Test zwischen den einzelnen Konnektivitätskarten von Probanden mit spezifischen Änderungen in diesem Sprech- bzw. Stimmcluster und den Steuerelementen durchgeführt. Hier wurden voxelweise p-Werte berechnet und für mehrere Vergleiche mittels Permutationstest (10.000 Permutationen) der maximalen schwellenwertfreien Clustererweiterung „threshold-free cluster enhancement“ (TFCE) transformierten Werte korrigiert. Bei den erzeugten p-Karten wurden der Schwellenwert auf $\alpha < 0.05$ gesetzt. Diese o.g. Verfahren wurden mit intern geschriebenen Matlab-Skripten durchgeführt.

Für die Umwandlung parametrischer Karten in TFCE-transformierte Karten wurde eine intern modifizierte Version der öffentlich zugänglichen matlab-Toolbox (Thornton, 2016) verwendet. Im Gegensatz zum clusterbasierten Schwellenwert erfordert TFCE keinen Schwellenwert für die t-Map, um Cluster zu identifizieren, sondern weist jedem Voxel basierend auf dem Cluster einen neuen Wert zu, z. B. lokale räumliche Unterstützung.

Diese lokale räumliche Unterstützung wird in Form von Höhe (H) (Clusterintensität) und Ausdehnung (E) (Clustergröße) definiert. Die Standardwerte $H = 2$ und $E = 0,5$ für TFCE haben sich empirisch und theoretisch als optimal für fMRT-Daten (Smith & Nichols, 2009) erwiesen. Für die fMRT-Bildgebung ist dies angemessen, da es darum geht, aus einem räumlich ausdehnenden Hintergrundsignal ein interessantes Signal (Aktivierung/t-Statistik) zu identifizieren, im Gegensatz zu Traktografiedaten, bei denen das Signal (Bildintensität) in der Regel räumlich begrenzt ist, wie es durch Traktbahnen vorgegeben wird. Daher wäre ein sinnvoller Ansatz für Traktographiedaten $H = 0,5$ und $E = 2,0$, d.h. die Wirkung der Clusterausdehnung auf die TFCE-Transformation zu verstärken, welche die Erkennung kleinerer Cluster mit geringerem Effekt der Clusterintensität (Clusterintensität/ Anzahl der Stromlinien) ermöglichen sollte. Basierend auf dem oben Erwähnten und angesichts des Fehlens empirischer Daten über die optimalen TFCE-Parameter für Traktographiedaten wurde eine neutrale Haltung eingenommen, d. h. $H = 1$ und $E = 1,0$ wurden gleich gewichtet. So ist es möglich, dass jede mögliche Verzerrung entfernt werden kann, die durch die Manipulation dieser Parameter eingeführt wird, auch wenn es möglicherweise nicht die optimale Wahl für die Analyse struktureller Konnektivitätsdaten ist.

8.6.3 Bezug der Netzwerkknoten des Sprechens und der Stimme mit der Stimulationsseite

Um zu testen, ob es bestimmte Netzwerkknoten gibt, die für die Sprache wichtig und mit der Stimulationsseite verbunden sind, wurde für alle Sprech- und Stimmcluster eine hypothesengeleitete „Region of Interest“-Analyse (ROI-Analyse) durchgeführt. Diese ROI wurden auf der Grundlage aktueller Modelle der motorischen Sprechsteuerung (Friederici, 2011; Guenther & Hickok, 2016) und einer umfassenden Überprüfung von 100 fMRT-Studien von Price (2010) ausgewählt. Dazu gehörten der präzentrale Gyrus (PreCG), der untere frontale Gyrus pars opercularis (IFGoperc), der inferior frontale Gyrus pars triangularis (IFGtriang), der linsenförmige Kern (Putamen; PUT), der gyrus frontalis medius (MFG), der gyrus postcentralis (PoCG), der supplementäre motorische Bereich (SMA), der Gyrus temporalis superior (STG), der Gyrus supramarginalis (SMG) und das Kleinhirn (Cerebellum; CER). Die entsprechenden ROIs wurden im MNI-Raum in 1mm Auflösung (Rolls et al., 2015, 2020; Tzourio-Mazoyer et al., 2002) isoliert.

Die individuelle strukturelle Konnektivität zu diesen spezifischen Hirnregionen wurde durch die Gesamtzahl der überlappenden Voxel der gesamten Hirntraktographien eines Probanden mit der entsprechenden Region geschätzt. Die Gruppen-Konnektivität wurde mit dem Mann-Whitney U-Test zwischen Probanden innerhalb von Änderungen in einem Sprech- bzw. Stimmcluster und Steuerelementen verglichen. Die strukturelle Konnektivität der ganzen Kohorte wurde mit zwei Methoden getestet: zwei Stichproben-T-Tests, permutationsbasierte schwellenwertfreie Clustererweiterung über den datengeleiteten Ansatz und über die Region-of-Interest (ROI)-Analysen basierend auf der geschätzten Anzahl überlappender Voxel der Gesamthirntraktogramme eines Patienten mit vordefinierten ROIs bei hypothesengeleitetem Ansatz.

8.7 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Verfahren zur Auswertung der Daten sowie deren Ergebnisse zusammenfassend präsentiert. In Abbildung 27 findet sich ein Studienüberblick mit dem Bereich A, der die Stimulation (StimOn/ StimOff) anzeigt, dem Bereich B, der die sprachtherapeutischen Clusterausprägungen darstellt, und einer Darstellung C mit den fusionierten MRT- und CT-Daten im STN sowie die VTAs erkennbar werden, darunter erfolgte die Berechnung der Konnektivitätskarten und als letztes die Analyse der subkortikalen und kortikalen ROIs bei

„hastigem Sprechen“ (linke Spalte), der Kontrollgruppe (mittlere Spalte) sowie der „spastischen Dysarthrie“ (linke Spalte).

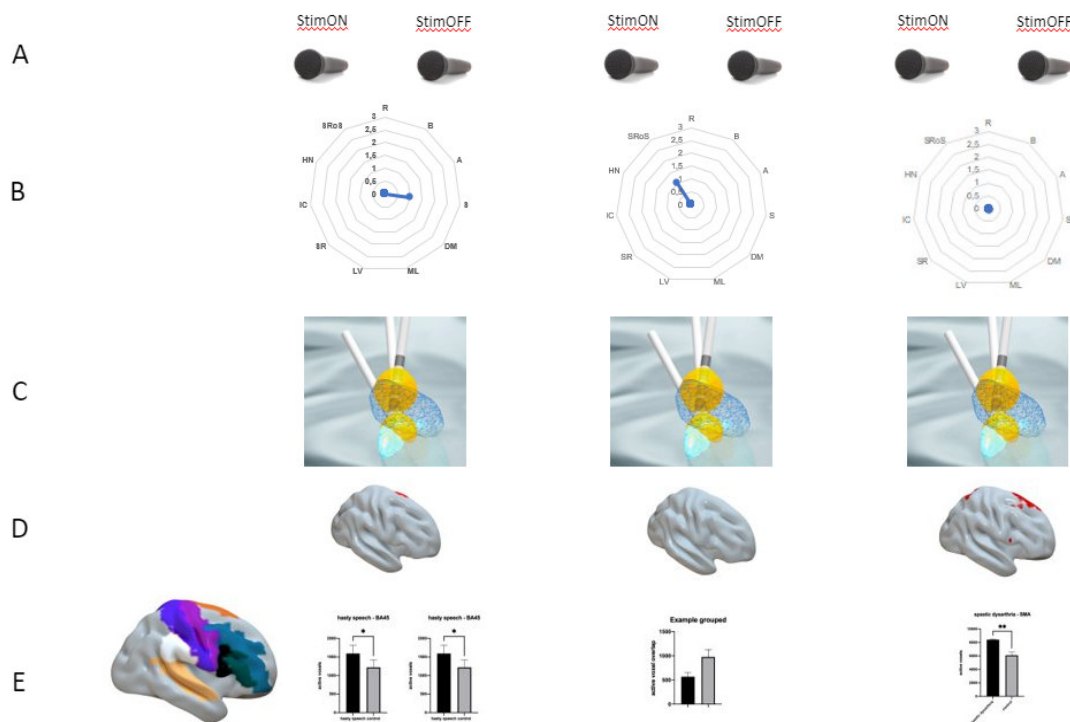


Abbildung 27: Studienüberblick; R: Rauheit, B: Atmungsaktivität, A: Asthenie, S: Dehnung, DM: dynamische Modulation, ML: Monotonie, LV: geringe Lautstärke, SR: Klang wiederholt, IC: unpräzise Konsonanten, HN: Hypernasalität, SRoS: kurze Sprechschübe

Die Interrater-Reliabilität wurde mithilfe des Cohens Kappa κ bestimmt. Ein Wert von 78,14% konnte ermittelt werden, der nach Altmann (1996) für eine sehr gute Urteilsübereinstimmung steht. Landis und Koch (1977) gehen bei Ergebnissen zwischen 61%-80% zudem von einem beachtlichen Zusammenhang aus und demnach können die Ergebnisse als aussagekräftig und interpretierbar angesehen werden.

Die Hypothesen wurden mithilfe des McNemar-Tests und dem Cochran Q-Test überprüft. Der McNemar-Test findet Verwendung, um dieselbe Stichprobe auf ein alternatives Merkmal hin zu testen (Bortz, 2005). Untersucht wird, ob ein signifikanter Wechsel vorliegt. Darunter ist zu verstehen, ob ein Merkmal erst ohne Stimulation nicht vorhanden ist und dann bei Stimulation vorliegt. Dieser Vergleich wurde separat für die Cluster spastische Dysarthrie und gepresste Stimme durchgeführt. Als erster Messpunkt wurde nicht stimuliert gesetzt und als zweiter beidseits stimuliert. Der Cochran Q-Test stellt eine Erweiterung des McNemar- Verfahrens dar, indem der Test das Auftreten eines Merkmals zu mehreren Messzeitpunkten prüft (ebd.). Dieser

Test wurde ebenfalls separat für die beiden Cluster durchgeführt. Im Vorhinein wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Hinsichtlich der Ergebnisse in den Clustern wurde sich gegen eine einfaktorische Varianzanalyse entschieden, da eine deskriptive Beschreibung einen spezifischeren Einblick gewährt (Bortz, 2005).

8.8 Hypothesenprüfung

Bei dem Verfahren des McNemar-Tests wurde mit der exakten Binominalverteilung gerechnet, da $b+c < 20$ ist. Für die Alternativhypothese würde eine hohe Zahl an Wechsler sprechen, die während ausgeschalteter Elektroden keine Auffälligkeiten äußern und unter Stimulation die Merkmale der Cluster aufweisen. Im Gegenzug würde für die H_0 sprechen, dass genauso viele Probanden Auswertung und Ergebnisse von vorher vorhanden zu nachher nicht vorhanden (b) wie von „vorher nicht vorhanden“ zu „nachher vorhanden“ wechseln (c).

Zehn Teilnehmer wurden in keiner der zu vergleichenden Stimulationseinstellung in das Cluster „gepresste Stimme“ eingeordnet. Ein Proband zeigte die Auffälligkeit zu beiden Testzeitpunkten, während ein weiterer Proband diesem Cluster nur unstimuliert zugeteilt wurde. Bei dem Cluster „spastische Dysarthrie“ wiesen ebenfalls zehn Untersuchte zu keinem Testzeitpunkt die clusterzuweisenden Merkmale auf. Ein Proband zeigte die Auffälligkeiten in beiden Einstellungen. Im Gegensatz zum Cluster „gepresste Stimme“, fiel hier ein Proband erst während Stimulation in die spastische Dysarthrie. In den jeweiligen Kategorien errechnet sich ein p-Wert von 0.5, weshalb die Alternativhypothese verworfen und die Nullhypothese weiterhin angenommen werden muss.

Für den Cochran Q-Test wurde jeweils die Auftretenshäufigkeit der „spastischen Dysarthrie“ und „gepressten Stimme“ zu den vier Untersuchungszeitpunkten bestimmt. Für jedes Cluster berechnet sich $Q = 3$ und ein kritisches Quantil von 7,81. Somit ergibt sich $Q < X^2_{krit}$ und $p = 0.39$. Die empirische Prüfgröße ist demnach kleiner als das kritische Quantil und es liegt keine signifikante Änderung vor (Bortz, 2005). Folglich muss auch nach dieser Testung die Alternativhypothese verworfen und die Nullhypothese angenommen werden.

8.9 Auswertung der sprachtherapeutischen Ratings

Die Interraterzuverlässigkeit der Sprech- bzw- Stimmbewertungen zeigte eine gute Vergleichbarkeit für beide Bewerter mit Cohens Kappa (κ) > 0.78 in der Gesamtheit beider Skalen (AMSD und GRBAS) (Altmann, 1996).

Die Probanden wurden den verschiedenen Clustern nach Tsuboi et al. (2015, 2017) zugeordnet, abhängig von den verschiedenen Sprech- und Stimmphänotypen. Die Übersicht der Zuordnungen finden sich in Abbildung 28, wobei wie in Kapitel 5 die Mediane der einzelnen Variablen zwischen Prä- und Posttestung (also in der StimOn und in der StimOff Bedingung) dargestellt werden hinsichtlich „DBS ↑“ bei einem verbessernden Effekt, „DBS=“ bei einem Effekt und „DBS↓“ einem verschlechternden Effekt.

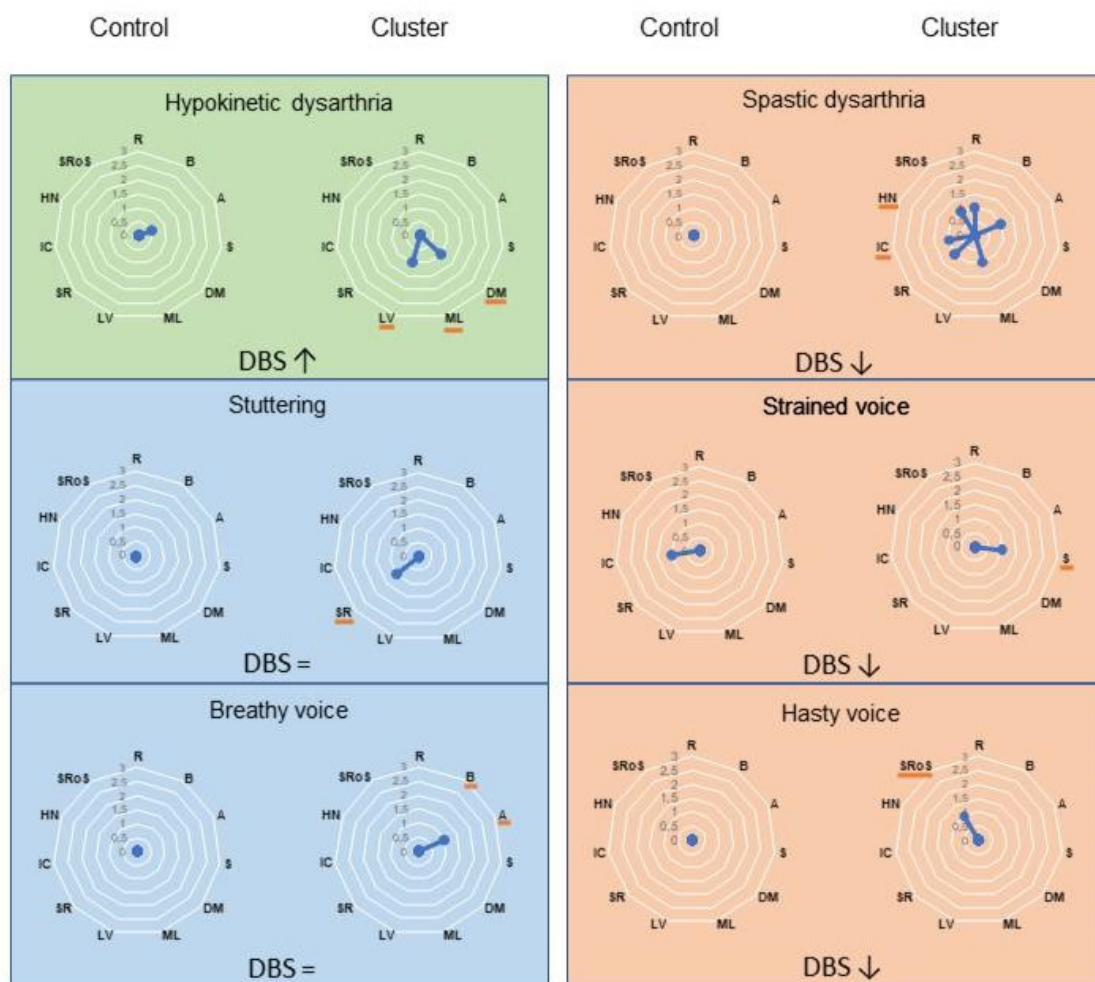


Abbildung 28: Überblick der Clusterzuweisungen mit Mediandaten zwischen Prä- und Posttest; Abkürzungen: (StimOff/StimOn), R: Rauheit, B: Atmungsaktivität, A: Asthenie, S: Dehnung, DM: dynamische Modulation, ML: Monotonie, LV: geringe Lautstärke, SR: Klang wiederholt, IC: unpräzise Konsonanten, HN: Hypernasalität, SRoS: kurze Sprechschübe

Der Cluster „hypokinetische Dysarthrie“ zeigte auf Gruppenebene eine starke, aber nicht signifikante Verbesserungstendenz (6 von 20 Probanden verbesserten sich) und eine signifikante Wertminderung hinsichtlich des Clusters variablen dynamischen Modulation, die einer klinischen Verbesserung ($p = 0.03$) entspricht. Eine sich verschlechternde Tendenz wurde in den Clustern „spastische Dysarthrie“ (3 von 20 Probanden verschlechterten sich), „gepresste Stimme“ (5 von 20 Probanden verschlechterten sich) und „hastiges Sprechen“ (5 von 20 Probanden verschlechterten sich) gefunden.

Beachtenswert ist darüber hinaus das Auftreten der Cluster „behauchte Stimme“ und „spastische Dysarthrie“ in der StimOff-Phase (4 und 1 Patienten). Die beiden Cluster „behauchte Stimme“ und „Stottern“ wurden von der STN-DBS nicht beeinflusst, da keine Unterschiede in StimOff und StimOn). Die einzelnen Variablen, die die Cluster bilden, sind im Anhang 6 (Rohdaten (Mediane) der GRBAS und AMDS der prospektiven Studie) dokumentiert.

Die Selbsteinschätzung der Patienten über ihre eigenen Sprech- bzw- Stimmleistung war oft individuell falsch, und ein Vergleich der Selbsteinschätzung mit der Beurteilung des Logopäden ergab keine signifikanten Ähnlichkeiten.

8.10 Strukturelle Konnektivität

Neben den Ergebnissen der sprachtherapeutischen Auswertung werden hier die Konnektivitätsdaten dargestellt. In Abbildung 29 wird der Überblick über die Konnektivitätskarten der untersuchten Cluster abgebildet: „spastische Dysarthrie“, „gepresste Stimme“, „hastiges Sprechen“ und „hypokinetische Dysarthrie“. Rot hervorgehoben sind Bereiche mit erhöhter Konnektivität im Cluster.

Für den „spastischen Dysarthrie“ Phänotyp (Abb. 29 A) ist dies ein Bereich im dorsalen oberen Frontallappen ($p < 0.05$). Für den gepresste Stimme Cluster (Abb. 29 B) zeigen die Karten eine erhöhte Konnektivität zu mehr ventralen Abschnitten des Gyrus frontalis, Teilen des oberen Parietallappens und insbesondere eine erhöhte Konnektivität zum operkulären Teil des Gyrus frontalis inferior ($p < 0.05$). Weder der „hastiges Sprechen“ Cluster noch der Cluster „hypokinetische Dysarthrie“ zeigen Bereiche mit erhöhter Konnektivität (Abb. 27 C und D).

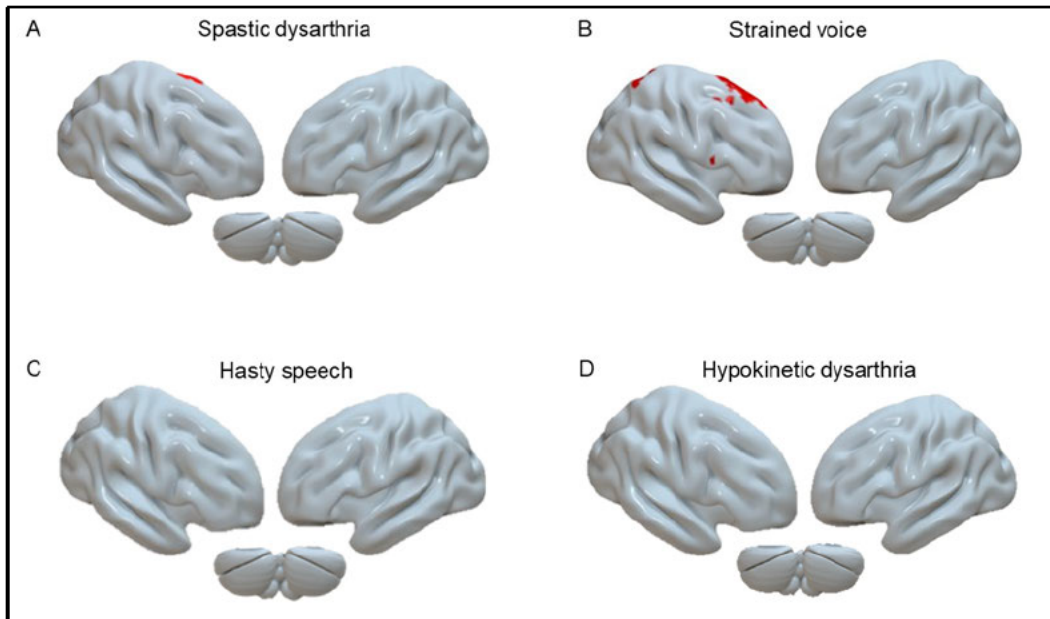


Abbildung 29: Konnektivitätskarten ($p < 0.05$ Karten) für jede Gruppe; rot markiert = Bereiche mit erhöhter Konnektivität

In Abbildung 30 A wird eine Übersicht über die vordefinierten ROIs, die im hypothesengeleiteten Ansatz verwendet werden, dargestellt. Die Abschnitte 30 B und C zeigen ROIs mit deutlich erhöhter Konnektivität, sortiert nach Clustern.

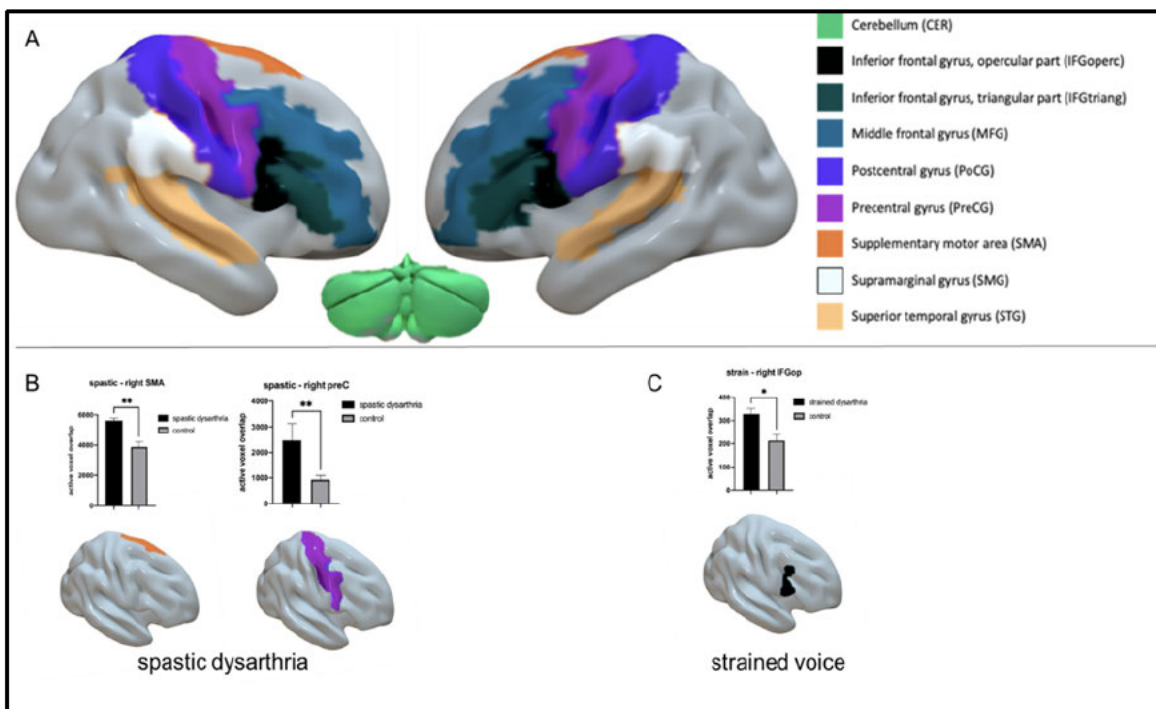


Abbildung 30: Überblick über die ROI

Für den „spastischen Dysarthrie“ Phänotyp (30 B) sind dies die rechte SMA ($p < 0.01$) und der präzentrale Gyrus ($p < 0.01$) von hoher Bedeutung. Für den „gepresste Stimme“ Cluster (30 C) zeigte nur das rechte IFGoperc eine signifikante Konnektivität zur Stimulationsstelle ($S < 0,05$), nicht aber das SMA (das aufgrund des datenbasierten Ansatzes vermutet werden konnte).

In Übereinstimmung mit dem datengeleiteten Ansatz wurden keine Unterschiede in der strukturellen Konnektivität für das „hastige Sprechen“ oder „hypokinetische Dysarthrie“ Cluster mit dieser Methode gefunden.

8.11 Diskussion

In diesem Kapitel werden neben den klinischen Befunden die bildgebenden diskutiert sowie die sprachtherapeutische Intervention unter STN-DBS näher beleuchtet. Außerdem wird die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, die Umsetzung im klinischen Alltag und weitere Limitationen erörtert.

8.11.1 Klinische Befunde

Das zahlreiche Auftreten von Dysarthrie in Zusammenhang mit IPS sowie Sprech- wie Stimmverschlechterung, kann eindeutig als häufige Nebenwirkung von STN-DBS (Tripoliti et al., 2011) anerkannt werden. Es bleibt in der klinischen Praxis häufig nicht zu unterscheiden und erfordert durch Umprogrammierungsversuche viele Ressourcen, in der Hoffnung, dem Patienten eine Verbesserung der Sprech- und Stimmfunktionen zu ermöglichen, die für die Verständlichkeit und damit für den Alltag des IPS Erkrankten relevant ist. Aufgrund der Komplexität der Strukturen, die an der Sprech- und Stimmproduktion beteiligt sind, und des weiterhin komplexen differentiellen Einflusses von Grunderkrankungen, Nebenwirkungen und dopaminergen Medikamenteneinflüssen bietet der Clustering-Ansatz von Tsuboi einen interessanten Ansatz, um diese Einflüsse zu auflösen.

In einer umfangreichen Studie konnten Tsuboi und Kollegen fünf verschiedene Cluster von Dysarthrie nach einer STN-DBS identifizieren. Die am häufigsten auftretende Dysarthrie beschreibt die typischen IPS-Dysarthrie Merkmale mit einer Monotonie von Tonhöhe und Lautstärke, reduzierter Variabilität, ungenauen Konsonanten und einer behauchten, rauhen Stimme (Pinto et al., 2004). Dies scheint auf die Starrheit des Sprechapparates sowie auf komplexe Störungen in der Funktionsweise der Vorplanung und Initiierung von Bewegungen,

internen Cueing, sensorischen und zeitlichen Verarbeitung und anderen sprachlichen und stimmlichen Prozessen zurückzuführen zu sein (Sapir, 2014). Größere negative Einflüsse von STN-DBS auf diesen Sprechtyp wurden bisher nicht berichtet, auch bei diesem Cluster-Ansatz wird es eher als Teil der Grunderkrankung, denn als Stimulationsnebeneffekt interpretiert (Sapir, 2014; Tsuboi et al., 2017).

In voller Übereinstimmung mit diesen Berichten zeigte die Kohorte dieser Studien auch einen allgemeinen Verbesserungstrend unter Stimulation in den entscheidenden Variablen (Hypotonie, Monotonie, dynamische Modulation), der mit einer Verringerung der Rigidität des Sprechapparates durch Stimulation übereinstimmte (statistisch signifikant für die dynamische Modulation: $p = 0.03$).

Das Auftreten der Cluster „gepresste Stimme“ und „spastische Dysarthrie“ hingegen wurde als höchstwahrscheinlich stimulationsinduziert beschrieben, aufgrund einer starken Verschlechterung der jeweiligen Sprech- und Stimmvariablen unter Stimulation und einer Verbesserung nach Unterbrechung der Stimulation (Sapir, 2014; Tsuboi et al., 2017). Zusätzlich gelten diese Sprech- und Stimmstörungen als atypisch für Nicht-STN-DBS IPS Erkrankte (Tommasi et al., 2008; Tripoliti et al., 2011). In dieser Kohorte zeigten 8 von 20 Patienten einen sich verschlechternden Trend bei StimOn (wenn auch nicht signifikant) der entsprechenden Einzelmerkmale „Hypernasalität“, „gepresste Stimme“ und „unpräzise Konsonanten“ im Vergleich zur StimOff-Erkrankung, was die Kategorisierung als stimulationsinduzierte Phänotypen unterstützt.

Diese Cluster traten jedoch auch bei 5 von 20 Patienten im StimOff-Modus auf. Dass in StimOff-Untersuchungen ein angenommenes stimulationsinduziertes Cluster auftritt, ist insofern problematisch, als diese Sprech- bzw. Stimmstörungen nach einer Auswaschung von 30 Minuten nicht ohne weiteres als Stimulationsnebenwirkung akzeptiert werden können. Dies steht auch im Einklang mit der Beschreibung der Kohorte von Tsuboi et al. (2015, 2017), da eine Minderheit vom Typ „gepresste Stimme“ und Typ „spastischer Dysarthrie“ unter stabilen oder sogar verminderten Parametern existiert und anderen Berichten, die eine stimulationsentwöhnungsresistente Sprech- und Stimmverschlechterung nach DBS-Operation dokumentieren (Tripoliti et al., 2011).

Angenommen, diese Art von Sprech- und Stimmstörung wäre atypisch für IPS Probanden und im StimOff-Modus nachweisbar, könnte es einen allgemeinen stimulationsunabhängigen Ursprung dieser störenden Sprech- und Stimmstörung geben. Eine mögliche Erklärung könnte

eine dauerhafte Schädigung der oberen Motoneuronen in entsprechenden Netzwerke im STN durch die Elektrodenimplantation per se sein.

Eine andere Erklärung könnte sein, dass die Stimulation durch verlängerte neuroplastische Effekte eine Störung der entsprechenden Netzwerke im STN verursacht und daher bei einer 30-minütigen Auswaschphase möglicherweise nicht nachweisbar ist. Ähnliche Langzeiteffekte werden beispielsweise im Wirkmechanismus von DBS auf motorische Symptome der Dystonie angenommen (Alhourani et al., 2015).

Der Vergleich der Selbsteinschätzung der Sprech- und Stimmleistung von IPS Erkrankten mit der Sprech- und Stimmbewertung durch ausgebildete Logopäden war auf individueller Basis oft divergiert und auf Gruppenebene nicht signifikant vergleichbar. Dies steht im Einklang mit verschiedenen Erzählungen von Patienten mit unterschiedlicher Wahrnehmung der Sprachverständlichkeit (Miller et al., 2006; Wertheimer et al., 2014) und sollte bei der Interpretation der Krankengeschichte von IPS Betroffenen zur Vorsicht mahnen.

8.11.2 Bildgebende Befunde

Die unerwünschte bzw. unkontrollierbare Impulsausbreitung auf benachbarte neuronale Strukturen wurde als mögliche Ursache für stimulationsinduzierte Sprech- und Stimmprobleme bei STN-DBS (Klostermann et al., 2008; Krack et al., 2003; Tripoliti et al., 2011) vorgeschlagen. Insbesondere kortikalbulbäre Fasern und cerebello-thalamische Fasern wurden als die wahrscheinlichsten Auslöser diskutiert (Tripoliti et al., 2011).

Das Problem bei bisherigen Analysen stimulationsinduzierter Sprech- und Stimmstörungen ist jedoch die teilweise stark divergierende Methodik sowohl der Sprech- bzw. Stimm- als auch der bildgebenden Auswertungen. Für die Bewertung des Sprechens und der Stimme nach STN-DBS wird von Klinikern oftmals Punkt 18 der UPDRS III als Progressionsparameter für die Aussprache (Ja et al., 2001; Piboolnurak et al., 2007; Thobois et al., 2002; Volkmann et al., 2001) verwendet, obwohl seine Sensitivität eher als gering einzustufen ist, um Sprech- oder auch Stimmstörungen zuverlässig zu erkennen (Richards et al., 1994).

Die klinische Expertise plus Tsubois (Tsuboi et al. 2015, 2017) methodisch klare Trennung verschiedener Cluster von STN-DBS induzierten Sprech- und Stimmstörungen schlagen unterschiedliche Phänotypen vor, die wiederum auf potenziell spezielle oder spezialisierte cerebrale Netzwerke hinweisen könnten.

Offensichtlich scheitern Ansätze zur korrekten Identifizierung dieser Netzwerke von vornherein, wenn diese Phänotypen, die vermutlich unterschiedliche Netzwerkstörungen darstellen, nicht berücksichtigt werden. Von bildgebender Seite wurden bis dato Schlussfolgerungen gezogen, die hauptsächlich auf Analysen der aktiven DBS-Kontakte (Fenoy & Schiess, 2017; Tripoliti et al., 2014; Tsuboi et al., 2015) basieren, die sowohl die Stromausbreitung als auch die zugrundeliegenden zerebralen Netzwerke ignorieren.

Mit dem Aufkommen der konnektomischen Neuromodulation ist es nun möglich, bestimmte Krankheitssymptome auf verschiedene Gehirnnetzwerke abzubilden (Akram et al., 2017; Horn & Fox, 2020). In dieser Studie wurden mit verschiedenen konnektomischen Neuromodulations-Mapping-Techniken verschiedenen Netzwerken differenzierte Phänotypen einer stimulationsinduzierten Dysarthrie zuordnet.

Patienten, deren Sprechen bzw. Stimme sich bei Cluster-Typ „spastischen Dysarthrie“ verschlechterte, zeigten starke Verbindungen an Stimulationsstellen zum präzentralen Gyrus (PreCG) und zum supplementär motorischen Areal (SMA), während diejenigen, die eine „gepresste Stimme“ hatten, Verbindungen zum operkulären Teil des Gyrus frontalis inferior (IFGoperc) zeigten. Beide Netzwerke konnten sowohl in der datengeleiteten TFCE-Analyse als auch in der hypothesengeleiteten Untersuchung der ROI-Analyse signifikant nachgewiesen werden. Insbesondere bei kortikalbulbären Fasern, die aus dem präzentralen Gyrus stammen, wurde immer wieder vermutet, wesentliche Symptome der stimulationsinduzierten Dysarthrie zu verursachen (Klostermann et al., 2008; Tommasi et al., 2008; Tsuboi et al., 2017). Diese kortiko-bulbären Fasern sind als „letzter“ Weg der motorischen Sprachproduktion vor den eigentlichen exekutiven motorischen Kernen im Hirnstamm zu interpretieren, so dass eine Störung dieser Wege durch STN-DBS pathophysiologisch so verstanden werden kann, dass sie zu einer Übererregung und damit zu einer Überaktivierung der an der Vokalisation beteiligten Muskulatur führt.

Dementsprechend stimmen die Ergebnisse dieser Studie, die Probanden mit „spastischer Dysarthrie“ (und nur diesem Subtyp) mit dem präzentralen Gyrus in Verbindung setzt, vollständig mit jahrzehntelanger klinischer Erfahrung und früheren Annahmen überein (Tripoliti et al., 2011); Pinto et al., 2004). Darüber hinaus bestärken bedeutende Verbindungen zwischen der Stimulationsstelle von IPS Erkrankten mit spastischer Dysarthrie und der SMA dieses Bild (ebd.).

Das SMA wurde als Teil der "Kernprozesse der Sprachproduktion" durch eine große Meta-Analyse von 82 bildgebenden Studien mit Sprachproduktion (Indefrey & Levelt, 2004) identifiziert und spielt eine wichtige Rolle bei der Planung der motorischen Funktion (und damit der Sprechausgabe) (MacNeilage & Davis, 2001), dementsprechend wurde eine Vielzahl von Sprachstörungen in Läsionen des SMA beschrieben - einschließlich spontaner (Pai, 1999; Ziegler, 1997) - nach chirurgischem Eingriff (Krainik et al., 2004; Laplane et al., 1977) sowie Läsionen und intrazerebraler elektrischer Stimulation (Bonini et al., 2014). Von besonderem Interesse sind die Verbindungen der Stimulationsseite und des präfrontalen Gyrus bei Patienten, die während der Stimulation eine deutlich angespannte Stimme haben: Die ROI-Analyse zeigte, dass die genaue Region der Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior war. Diese Region, unter ihrem gängigeren Namen „Broca Areal“, ist seit etwa 150 Jahren mehr als jede andere Region mit unserem Verständnis der Sprachproduktion verbunden.

Brocas Fläche gliedert sich in den hinteren Pars opercularis (Brodmann Areal 44) und den vorderen Pars triangularis (BA 45) auf (Amunts et al., 1999). Der genaue Wirkmechanismus und die funktionelle Aufteilung dieser Teilbereiche ist nicht vollständig verstanden. Es wird angenommen, dass der hintere BA 44 primär mit der Verarbeitung von Syntax assoziiert ist, während das vordere BA 45 auf die Verarbeitung der Semantik auf Satzebene (Friederici, 2011; Goucha & Friederici, 2015; Price, 2010; Vidailhet et al.; Vigneau et al., 2006) spezialisiert ist.

Aktuelle Modelle der Sprachproduktion interpretieren die Rolle von BA 44 unter anderem bei der Generierung motorischer Silbenprogramme (Guenther & Hickok, 2016). Dementsprechend scheint die Störung einer Struktur, die die motorische Sprachproduktion plant, eine plausible Erklärung für die Genese des „hastigen Sprechens“-Typs zu sein. Genauere pathophysiologische Überlegungen bleiben jedoch im Bereich der Spekulation, was insbesondere auf zwei Einschränkungen der verwendeten Methoden zurückzuführen ist.

1. Erstens zeigen die verwendeten Modelle nur eine Verbindung der Stimulationsstelle mit der Zielregion an, können aber nicht zwischen afferenten oder efferenten Fasern unterscheiden.
2. Zweitens sollten aufgrund der bilateralen Stimulation keine Rückschlüsse auf die Lateralität der Effekte gezogen werden, was insbesondere im Hinblick auf die ausgeprägte Lateralisierung des Sprechens besonders wichtig erscheint.

In Abbildung 31 wurden die Interpretationen zu den Phänotypen in das Sprechproduktionsmodell von Ziegler & Vogel (2010) integriert, um Netzwerkebenen und klarere Zuständigkeiten abzubilden.

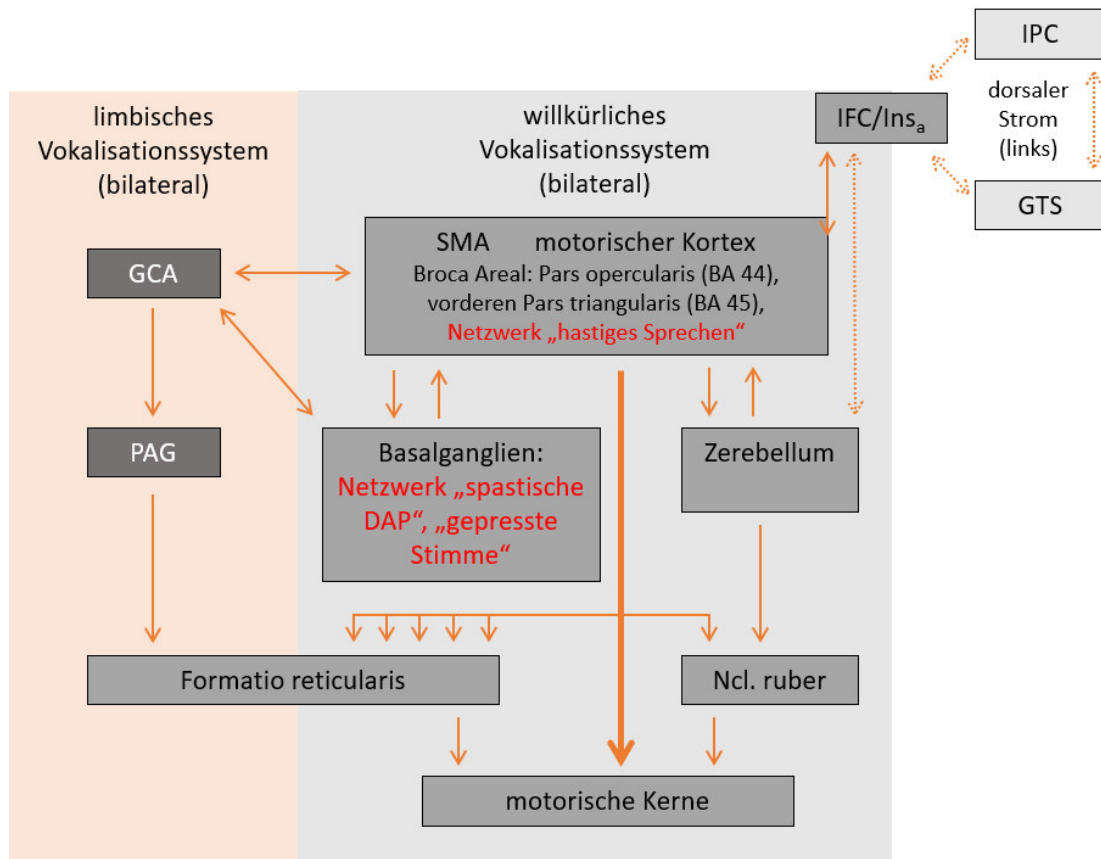


Abbildung 31: Integration der Ergebnisse in die Organisation der Sprechmotorik (Ziegler & Vogel, 2010, p 25)

Für die Cluster „hastiges Sprechen“ und „hypokinetische Dysarthrie“ konnten keine Unterschiede in der strukturellen Konnektivität gefunden werden. Das Symptom des „hastigen Sprechens“ ist bisher wenig verstanden und war nicht Teil der ursprünglichen Tsuboi-Cluster, sondern tritt im Kontext von STN-DBS (Skodda et al., 2014; Wertheimer et al., 2014) auf, so dass die Entscheidung, den entsprechenden AMSD-Punkt in dieser Studie aufzunehmen, nachvollziehbar war.

Bis zu 5 der 20 Probanden in der prospektiven Studie zeigten nach dem Einschalten der Stimulation eine Verschlechterung dieses Elements, so dass der Cluster folglich in die bildgebende Analyse einbezogen wurde, die sich auf stimulationsinduzierte Veränderungen

konzentrierte. Das Nichterscheinen von Unterschieden in der strukturellen Konnektivität zwischen dieser Gruppe und dem Steuerelement kann auf zwei Arten interpretiert werden:

1. Erstens könnte die Interpretation als stimulationsinduziertes Symptom schlichtweg falsch sein und das Auftreten in unserem StimOn-Zustand reiner Zufall. Ein starkes Argument dafür ist, dass das „hastige Sprechen“ in der ursprünglichen Kohorte von Tsuboi, die die anderen stimulationsinduzierten Cluster identifizierte, keine statistisch robusten Effekte zeigte.
2. Eine andere Interpretation könnte sein, dass es Stimulationseffekte gibt, die durch makroskopische traktographische Ansätze nicht erkannt werden, wie sehr lokale Effekte oder Effekte, die durch sehr dünne, nicht myelinisierte Fasern verursacht werden. Da es jedoch bisher keine eindeutigen Beweise gibt, die „hastiges Sprechen“ mit der Stimulation in Verbindung bringen, sollte dies vor weiteren Studien zur Erkennung zugrundeliegender Netzwerkstörungen angesprochen werden.

Wie oben besprochen, tritt die hypokinetische Dysarthrie mit dem für IPS typischerweise reduzierten und monotonen Sprechen sowie einer Dysphonie auf. Effektive STN-DBS kann Aspekte dieser Symptome verbessern, wie die dynamische Modulation oder Lautstärke (Klostermann et al., 2008; Tsuboi et al., 2017). Die wahrscheinlichste Erklärung für diese positiven Effekte ist eine Verringerung der Steifheit und Hypokinese bei der sprech- und stimmfunktionsrelevanter Muskulatur (Tsuboi et al., 2017).

Die genaue Wirkungsweise von DBS bzw. STN-DBS ist nach wie vor nicht gut verstanden. Zusammenfassend scheint sie pathologische Netzwerke der Basalganglien (Udupa & Chen, 2015) zu stören, was zu einer Verbesserung der Symptome wie Rigor, Tremor und Hypokinesie führt. Die Traktographien zeigten keine relevanten Unterschiede in der Konnektivität zwischen den Patienten mit Verbesserung der Variablen dieses Clusters und denen ohne, weder durch einen datengeleiteten Ansatz noch durch hypothesengeleiteten.

Folgende Erklärungen bieten sich an.

1. Erstens könnte es sich um einen sehr lokalisierten Effekt handeln, der keine relevanten Netzwerkverbindungen erfordert.
2. Zweitens könnte es sein, dass die räumliche Auflösung der Methoden nicht gut genug ist, um Submillimeter genau intrabasale ganglionale Verbindungen zu erkennen.
3. Drittens zeigten alle Patienten eine gute motorische Symptomkontrolle (siehe Anhang 5).

Unter der Annahme, dass das Cluster der „hypokinetischen Dysarthrie“ einen Teil der motorischen Symptomkontrolle angemessen widerspiegelt, kann es sein, dass die klinische Diskriminierungskraft der Probanden möglicherweise unzureichend war. Interessanterweise konnte eine erhöhte Konnektivität zum Kleinhirn in keiner Konstellation nachgewiesen werden.

Relevant ist, dass Kleinhirn-Efferente wiederholt für Sprechstörungen im Rahmen von STN-DBS verantwortlich gemacht wurden (Fenoy & Schiess, 2017). Dafür wurden in dieser Studie keine Evidenz gefunden.

8.11.3 Logopädische Intervention

Der experimentelle Aufbau dieser Studie und der von Tsuboi et al. (2015, 2017) unterscheidet sich an der Menge an Untersuchungen. Die Erkenntnisse der Forschergruppe sind im klinischen Alltag von Relevanz, wenn sich die Clusterung im klinischen Alltag umsetzen lässt. Die Frage, ob sich diese theoretischen Überlegungen auch in der Realität am Patienten bewiesen haben, soll hier diskutiert werden.

Logopädische Interventionen, die auf die Cluster-Typen abgestimmt sind, existieren nur in einer ersten Fallstudie der gleichen japanischen Forschergruppe (Suzuki et al., 2013). Eine evidenzbasierte Therapieform steht hier noch aus. Die bei medikamentöser medizinischer Therapie evidenzbasierte logopädische Therapie des Lee-Silverman-Voice-Treatments (LSVT) (Ramig et al., 1995, 2018) ist bei rigid-hypokinetischen Dysarthrien als logopädische Intervention erfolgsversprechend, als flankierende therapeutische Intervention zu DBS und im Speziellen STN-DBS existieren jedoch bisher keine Daten.

Weitere Forschung wäre an diesem Punkt von Nöten, da die logopädische Therapie im klinischen Setting nach Stimulationseffekten stark betroffen ist hinsichtlich Veränderungen der Therapieziele, Schweregrad und Ausprägung des Störungsbildes sowie der individuellen Therapieinhalte.

Eine weitere Störvariable, die in dieser Arbeit vorhanden ist, ist die fehlende Dokumentation der zwischenzeitlich durchgeführten ambulanten logopädischen Therapie der Probanden. Hierzu sind weder Quantität noch Qualität bekannt. Die Frequenz und Dauer der Therapie sind unbekannte Variablen, die in den zwölf Monaten zwischen Prä- und Post-Testung einen Einfluss auf die Ergebnisse und deren Interpretation haben können bzw. nicht auszuschließen sind. Bspw. ist das Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) (Ramig et al., 1995, 2018) ein

sprachtherapeutisches Therapieprogramm, welches speziell für IPS Erkrankte entwickelt wurde. Die Wirksamkeit wurde in randomisierten, kontrollierten Studien bestätigt. Betroffene, die die vermittelten Sprechtechniken im Alltag anwenden, sprechen lauter, mit präziserer Artikulationsschärfe und mit weniger heiser (ebd.). Dies sind Parameter, welche für die Clusterbildung wesentlich sind und, wenn nicht aufgezeichnet, zu verfälschten Ergebnissen führen können.

8.11.4 Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

Das Clustern, nach den von Tsuboi und Kollegen (2015, 2017) vorgestellten Kriterien, kann in der Tat umgesetzt werden. Liegen die Ergebnisse der beiden Skalen (GRBAS & AMSD) vor, geht die Clusterung schnell und einfach im klinischen Setting. Es gibt wenige Hauptmerkmale, die einen gewissen Soll-Wert überschreiten müssen, um Personen in die vorgeschlagenen Cluster einzuteilen. Hier stellt sich allerdings die Frage, wie sinnvoll, aussagekräftig und ausreichend diese Kennzeichen eines Clusters sind. Es konnten nicht durchgängig in der retrospektiven wie prospektiven Studie ähnliche Ergebnisse wie in den Veröffentlichungen von Tsuboi et al. (2015, 2017) erzielt werden.

Neben den vorgestellten ähnlichen Tendenzen liegen jedoch auch Ergebnisse vor, die sich nicht mit den Studien von Tsuboi et al. (2015, 2017) vereinbaren lassen. So liegen in dieser Arbeit andere Auftretenshäufigkeiten und Verteilungen der Cluster vor.

Die Beantwortung der Frage nach der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse um Tsuboi kann nicht eindeutig erfolgen. Zum einen konnten viele Übereinstimmungen mit den Ergebnissen von Tsuboi et al. (2017) festgestellt werden. Gerade die Ergebnisse in Bezug auf die „gepressten Stimme“ sind sehr nah an den Ergebnissen der japanischen Forschungsgruppe. Unstimmigkeiten hinsichtlich der Häufigkeiten der Cluster sind großteils auf eine zu kleine Stichprobengröße zurück zu führen. Diese Argumente sprechen für eine Reproduzierbarkeit. Allerdings ist die Tatsache, dass möglicherweise ein neuer Phänotyp des „hastigen Sprechens“ entdeckt wurde, allein Grund genug, diese Erkenntnisse von Tsuboi et al. (2015, 2017) zu hinterfragen und fordert weitere Studien in diesem Bereich.

Um allerdings genauere Informationen über diese Auswirkung zu erhalten, sollte zukünftig das „Stuttering Severity Instrument“ (SSI) (Riley, 2009) durchgeführt werden. Der Fokus dieser Studie lag auf der Analyse der stimmlichen und sprachlichen Fähigkeiten der Patienten, die den

Clustern spastische Dysarthrie und gepresste Stimme zugeordnet wurden. Werden die Ergebnisse dieser Probanden genauer analysiert, ergeben sich folgende Auffälligkeiten.

Wie ein Proband unstimuliert in die Kategorie der „gepressten Stimme“ fallen kann oder weshalb Patienten Stottersymptome unter Stimulation entwickeln, sind mit den Ergebnissen der japanischen Studie nicht zu vereinbaren und nicht gänzlich interpretierbar.

Anderenfalls ist die Annahme der japanischen Forschungsgruppe schwierig zu halten, denn auch die Beurteilung durch die GRBAS-Skala wird sowohl von der japanischen Gesellschaft für Logopädie und Phoniatrie und im europäischen bzw. deutschen Fachbereich empfohlen (Bergauer & Janknecht, 2018; Jalalinajafabadi et al., 2013; Schneider-Stickler & Bigenzahn, 2013). Somit scheinen sprachlich kulturelle Unterschiede keinen Einfluss auf die Beurteilung zu nehmen. Es wird deutlich, dass weitere Erkenntnisse auf diesem Gebiet notwendig sind, um auch die widersprüchlichen Ergebnisse dieser Studie erklären zu können.

Eine gute Vergleichbarkeit der erhobenen Daten kann nur durch gleiche Voraussetzungen ermöglicht werden, die nicht bei allen Patienten gegeben waren. Die rekrutierten Probanden hielten sich in der Regel für eine stationäre Parkinson-Komplexbehandlung in der Klinik auf. Dadurch hatten die Teilnehmer teilweise zum Zeitpunkt der Untersuchung noch keine Antiparkinsonika verabreicht bekommen. Zwar hat Levodopa nur eine begrenzte Wirkung auf sprecherische und stimmliche Fähigkeiten (Tripoliti et al., 2011), allerdings fühlten sich einige Patienten ohne ihre Medikation sehr unwohl und gaben an, dass ihre Stimme schlechter als üblich klinge.

Weitere Umstände äußerten sich bei zwei Probanden, die nicht mit Deutsch als Muttersprache aufgewachsen sind. Vereinzelt zeigten diese Teilnehmer erhebliche Schwierigkeiten in der spontansprachlichen Äußerungslänge, sodass teilweise Zwei- oder Dreiwortsätze produziert wurden, die einen sprachlichen Gesamteindruck kaum ermöglichten. Auch die Hilfestellung in der Muttersprache zu erzählen, führte eher zur Verwirrung als zu einer Besserung. Folglich äußerten sich diese Schwierigkeiten ebenso beim Vorlesen des standardisierten Textes. Das Differenzieren zwischen Lautwiederholungen oder Selbstkorrektur aufgrund sprachlicher Unsicherheiten erschwerte die einheitliche Bewertung. Zusammenfassend fiel es nicht leicht die Sprechleistung dieser Teilnehmer unter dem Einfluss der Sprachbarriere und akzentbedingten Veränderung zu betrachten.

Bezüglich der stimmlichen Fähigkeiten erforderte die Beurteilung der Gepresstheit besondere Aufmerksamkeit. Zwischen Gepresstheit, Heiserkeit, Rauigkeit, Behauchtheit und Schwäche zu

differenzieren, ist im logopädischen Alltag ungewöhnlich, da normalerweise eine Bewertung anhand der RBH-Skala stattfindet, die rein zwischen Rauigkeit, Behauchtheit und Heiserkeit unterscheidet. Der Umgang mit einer anderen perzeptuell-stimmlichen Bewertung erfordert demnach Übung und Abstimmung mit dem zweiten Rater, da dieses Merkmal unterschiedlich wahrgenommen und verstanden wird.

Zudem stellen sich bezüglich hypernasaler Auffälligkeiten Fragen. Hypernasalität kann in milder Ausprägung ein Zeichen velopharyngealer Akinesie sein und deshalb typischerweise bei Parkinson-Patienten auftreten (Ziegler & Vogel, 2010). Erst bei schwererer Manifestation kann es auf einen Schädigungsmechanismus der DBS hinweisen (ebd.). Fraglich ist somit, ob die Bewertung dieses Items mit 1 bereits eine pathologische Abweichung darstellt.

Zudem wird die Beurteilung durch einen Untersucher vorgenommen, der die stimmlichen und sprecherischen Fähigkeiten des Probanden perzeptuell analysiert. Zwar zeigte sich eine sehr gute Urteilsübereinstimmung in der Interrater-Reliabilität, dennoch würden objektive Messverfahren eine subjektive Verzerrung verhindern. Hier könnten apparative Stimm- bzw. Sprechprogramme Verwendung finden.

Ein weiterer Einflussfaktor, der die Ergebnisse beeinträchtigt haben könnte, ist die Untersuchungslänge. Im Mittel gaben die Probanden auf einer Skala von 0-10 eine 3 (SD=2) als Anstrengungsgrad an, was für eine relativ schwache Beanspruchung steht. Dennoch dauerte die Untersuchung durchschnittlich knapp eine Stunde. 20 Minuten der Untersuchung verstrichen allein durch den Wash-out, allerdings erschöpfte die Diagnostik die Teilnehmer erheblich. Dies kann vor allem die stimmlichen Fähigkeiten beeinflusst haben, wodurch die Ergebnisse möglicherweise verfälscht worden sind. Zudem empfanden die Patienten ein generelles Unwohlsein ohne Stimulation, da sie sich wesentlich schlechter bewegen konnten, was die Anstrengung während der Untersuchung deutlich verstärkte. Die Verkürzung des Wash-outs und der Spontansprachprobe könnte diesen Einflussfaktoren entgegenwirken.

Die Interpretation und die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse sind außerdem durch die kleine Stichprobengröße begrenzt. Eine größere Menge an Auswertung und Ergebnisse würde ein kleineres Konfidenzintervall bewirken, was zu einer höheren Teststärke führen würde (Bortz, 2005). Die statistischen Tests hätten dann genug Stärke, um Auffälligkeiten zu beweisen (ebd.).

8.11.5 Umsetzung im klinischen Alltag

Eine wichtige Ressource im klinischen Alltag ist die Zeit. Nur wenn die Bewertung der Stimme und des Sprechens nicht zu lange dauert und somit der Aufwand-Nutzen-Vergleich positiv ist, kann von klinischer Relevanz die Rede sein. Erfahrene Sprachtherapeuten sind in der Lage die Stimmqualität mit Hilfe der GRBAS-Skala schnell zu bewerten. Im Hinblick auf die Clusterung scheint das AMSD einige Redundanzen zu beinhalten. Das AMSD wird gebraucht, um drei Cluster bilden zu können, wofür nur sechs der insgesamt 15 Items notwendig sind. Ein umfassendes logopädisches Bild machen sich erfahrene Sprachtherapeuten im deutschsprachigen Raum kaum mit Hilfe des AMSD, da dieses Instrument als wenig verbreitet gilt. Deshalb wäre es denkbar in weiteren Studien eine kondensierte Version des AMSD anzuwenden, in der nur die sechs notwendigen Items berücksichtigt werden, um die Clusterung vorzunehmen. Diese Maßnahme würde Zeit bei der Anwendung einsparen.

Die Relevanz der Umsetzung im klinischen Setting hängt von der Korrektheit und Genauigkeit der Cluster ab. Die fehlerlose Clusterung kann nur gelingen, wenn anhand beider Skalen (GRBAS; AMSD) korrekt bewertet wird. Einige Fehlerquellen und Schwierigkeiten sollen nun in den folgenden Abschnitten dargelegt werden.

Bei der Bewertung der Stimm- und Sprechleistung erschwert die Qualität der Videoaufnahme das Prozedere. Bei einer Video- und somit auch Tonaufnahme werden nicht alle Frequenzen der menschlichen Aussprache aufgenommen. Die Person, die bewerten soll, erhält also einen verzerrten Eindruck der Stimme. Zusätzlich ist es nicht restlos nachvollziehbar wie laut bzw. leise eine Person in einem Video spricht, da der Abstand zum Mikrofon variieren kann. Gerade jedoch die Lautstärke mit der eine Person spricht, ist im Rahmen einer IPS ein wichtiger Hinweis auf die Symptomatik einer Dysarthrie. Geringe Lautstärke ist eines der Hauptmerkmale des Clusters Typ „hypokinetische Dysarthrie“. Zusätzlich ist der Bewerter grundlegend von der Art und Weise der Durchführung der Aufnahme abhängig. Beim lauten Lesen verändert ein Mensch seine authentische Art und Weise zu reden, da sich Prosodie und suprasegmentale Elemente verändern (Bergauer & Janknecht, 2018). In den Videoaufnahmen lesen Probanden ein Gedicht vor. Durch die besondere Reim- und Versform des Gedichtes verwenden Probanden eine künstliche bzw. unnatürliche Prosodie, Rhythmik und Betonung. Dies erschwert zusätzlich die Bewertung der Stimm- und Sprechleistung.

Die aufgezählten Schwierigkeiten bei der Bewertung über Videoaufnahmen lassen den Entschluss naheliegen, dass eine Verbesserung der Qualität bei der Anwendung von Rating-Skalen erreicht werden kann, wenn Bewertungen live durchgeführt werden. Demgemäß erhalten Sprachtherapeuten einen unverfälschten Eindruck der Probanden, können gezielt

Spontansprache evozieren und sich die sprachlichen Informationen einholen, die sie benötigen, um eine umfassende Bewertung des Sprechens vorzunehmen. Empfehlenswert wäre allerdings ein Mitschnitt der Diagnostik zu Evaluationszwecken der stimmlichen Veränderungen zu erfassen.

Sollten in konkreten Situationen keine Sprachtherapeuten zur Verfügung stehen, ist es ratsam das technische Equipment zu verbessern. Gerade im Hinblick auf die Tonaufnahme ist dieser Schritt von Nöten, um ein klinisch relevantes Setting bezüglich der Clusterung zu gewährleisten. Nur wenn eine möglichst genaue Bewertung anhand der Skalen (GRBAS; AMSD) gegeben ist, kann eine korrekte Clusterung vorgenommen werden.

Die von Tsuboi et al. (2015) gekürzte Version ist im deutschsprachigen Raum der Sprachtherapie eher unbekannt und nicht sehr verbreitet. Aus diesem Grund müssen Sprachtherapeuten erst in diese Skala eingearbeitet werden. Dies sollte jedoch keine große Herausforderung darstellen sollte. Die GRBAS-Skala wird in Deutschland oftmals durch die einfachere RBH-Skala (raue Anteile, behauchte Anteile, Heiserkeit) ersetzt. Im medizinisch-phoniatrischen Setting findet die GRBAS-Skala weiterhin Gebrauch. Die Einarbeitung beider Skalen (GRBAS; AMSD) stellt keine Schwierigkeiten für die Umsetzung im klinischen Alltag dar. Dennoch soll die Tatsache, dass sich die Bewertung der „Gepresstheit (S)“ durch kulturell unterschiedliche Gruppen signifikant unterscheidet (Yamaguchi et al., 2003) nicht außer Acht gelassen werden. Da die Gepresstheit das Hauptmerkmal des Clusters Typ „gepresste Stimme“ und somit das clusterzuweisende Kennzeichen ist, ist hier besondere Aufmerksamkeit bei der Bewertung geboten.

8.11.6 Weitere Limitationen

Es gibt mehrere wichtige Einschränkungen, die bei der Analyse der konnektomischen Neuromodulation zu berücksichtigen sind (Horn & Fox, 2020). Beispielsweise basiert dMRI auf Wasserdiffusion, die nur annähernd die Konnektivität oder Anatomie der weißen Substanz abbildet. Dementsprechend ist es nicht einwandfrei geeignet, um die Verbindungsstärke zwischen zwei Bereichen zu messen. Die Anzahl der Stromlinien und die durchschnittlichen fraktionierten Anisotropiewerte entlang der Verbindungstrajektorien wurden verwendet, um den Grad der strukturellen Konnektivität abzuschätzen, aber beide Messgrößen können unzuverlässig sein. Folglich kann der Einsatz der Traktografie zur Identifizierung falscher Faserverbindungen führen (Maier-Hein et al., 2017; Petersen et al., 2019). Außerdem führt diese Technik zu einer Überrepräsentation von langen, dick myelinisierten Bahnen, während kurze und

dünne Fasern teilweise nicht rekonstruiert werden können (Horn et al., 2019; Petersen et al., 2019).

Die Verwendung eines normativen Konnektoms ist mit einem zusätzlichen Vorbehalt verbunden: Die individuellen Unterschiede in der Konnektivität des Gehirns werden nicht berücksichtigt. Dieser Nachteil wird unserer Meinung nach jedoch durch eine deutlich überlegene Bildqualität (insbesondere aufgrund des besseren Signal/Rausch-Verhältnisses der hochauflösenden MRT für normative Konnektome) und die starke Vorhersage- und Erklärungskraft der Outcome-Varianz verschiedener Kohorten durch normative Konnektomanalysen in neueren Studien mehr als kompensiert (Horn et al., 2017).

Die in dieser Studie vorgestellten Ergebnisse basieren auf Korrelationen, d.h. es werden Konnektivitätsprofile identifiziert, die mit bestimmten Phänotypen von Dysarthrie korrelieren. Ob ein kausaler Zusammenhang klinischer Endpunkte mit den identifizierten Netzwerken besteht, kann mit diesem Ansatz nicht geklärt werden.

9 Schluss

In Anlehnung an die Erkenntnisse der Forschungsgruppe um Tsuboi, wurde eine kleine retrospektive und eine weitere wenig größere prospektive Studie durchgeführt, die zwei Ziele hatte: zum einen sollte überprüft werden, ob die Ergebnisse der genannten Forschungsgruppe reproduzierbar sind und zum anderen, ob die Clusterung von IPS Erkrankten mit STN-DBS im klinischen Alltag umsetzbar ist. Aufgrund der limitierenden Aussagekraft und der gewonnenen Erkenntnisse der Studie wird die Nullhypothese H_0 beider Studien beibehalten. Nichtsdestotrotz ist bei verworfener Alternativhypothese H_1 eine Tendenz hinsichtlich der Reproduzierbarkeit bei beiden Studien erkennbar.

Die Ergebnisse der japanischen Forschergruppe können zum Teil bestätigt werden, allerdings existieren auch konträre Erkenntnisse, die aufgrund des Studiendesigns nicht gänzlich interpretiert werden können. So ist das Auftreten des „Stotter-Typs“ in der retrospektiven Studie und die „hasty speech“ in der prospektiven Studie bisher nicht beobachtet worden bzw. in Studienergebnisse eingeflossen.

Daneben kann die Arbeit einen wichtigen Beitrag betreffend der klinischen Umsetzung leisten. Diese scheint vielversprechend und ermöglicht eventuell neue Möglichkeiten in der

Nachversorgung von STN-DBS. Probleme, die die der Bewertung der Stimm- und Sprechleistung betreffen, wurden diskutiert und mögliche Lösungsstrategien für diese Schwierigkeiten benannt.

Diese Studie hat Grundlagenforschung in Bezug auf STN-DBS und dysarthrische Sprechstörungen und die zukünftige Nachversorgung von STN-DBS-implantierten Menschen im klinischen Kontext geleistet. In der Clusterung von Sprechstörungen steckt viel Potenzial, welches weiter und intensiver erforscht werden muss. Weitere Studien mit angepasstem Studiendesign, Methodik und Stichprobengröße sind wünschenswert.

Zusammenfassend war eine Trennung verschiedener Phänotypen der Dysarthrie im Kontext von STN-DBS der Schlüssel, um zwei verschiedene Netzwerke mit unterschiedlichen Phänotypen der stimulationsinduzierten Dysarthrie zu verbinden: das Cluster „spastische Dysarthrie“, das mit dem präzentralen Gyrus und des SMA verbunden ist, und die „gepresste Stimme“, die mit dem Gyrus frontalis inferior verbunden ist.

Diese Ergebnisse könnten mögliche Reprogrammierungsversuche der STN-DBS in der Zukunft lenken, da die Phänomenologie der zugrundeliegenden Dysarthrie helfen kann, die präzise Lokalisation der unerwünschten Stromverteilung von DBS-Impulsen zu identifizieren und so den klinischen Programmierern eine zielgenaue Modifikation zu ermöglichen. In zukünftigen Studien könnten funktionelle Bildgebungsmodalitäten wie fMRT oder PET die weitere Erforschung des Ursprungs dieser verschiedenen Entitäten unterstützen.

Ein weiteres Ziel dieser Studien lag auch in der Entwicklung eines klinischen Screenings, das eine DBS-induzierte Dysarthrie identifiziert und gegebenenfalls eine entsprechende Stimulationsanpassung unterstützt. Eine Umsetzung in den klinischen Alltag kann nur dann erfolgen, wenn die Untersuchung in einem zeitlich angemessenen Rahmen stattfindet. Fungiert die Erhebung in erster Linie als Screening, um Patienten zu filtern, die unentdeckt unter der Stimulation stimmliche und sprecherische Auffälligkeiten aufweisen, ist ein erster Vergleichswert zwischen keiner und beidseitiger Stimulation relevant. Als Diagnostik eignet sich die hier verwendete Zusammenstellung aus einer kurzen Spontansprachprobe und dem Vorlesen eines standardisierten Textes, wobei zur Vereinheitlichung der spontansprachlichen Aufgabe das Erstellen eines semistandardisierten Fragenkataloges sinnvoll erscheint. Gegebenenfalls auftretende Auffälligkeiten sollten während der Untersuchung in einer passenden Zusammensetzung aus zu bewertenden Merkmalen festgehalten werden. Einerseits erscheint es angemessen die Items „Gepresstheit“, „unpräzise Konsonanten“ und

„Hypernasalität“ zu überprüfen, wiederum ist das Erscheinungsbild der Dysarthrien so individuell, dass erst eine ganzheitliche Betrachtung einen Mehrwert für Patienten darstellt. Sofern sich in dieser Untersuchung eine Besserung der kommunikativen Fähigkeiten bei ausgeschaltetem Hirnschrittmacher zeigte, sollte konkreter verfahren werden. Dies würde nicht nur den zeitlichen Aufwand kürzer halten, sondern auch den Anstrengungsgrad der Untersuchung mindern. In einem nächsten Schritt könnte dann die verursachende Elektrode identifiziert werden. Hierfür wäre die erneute verblindete Durchführung des Screenings mit jeweils eingeschalteter Elektrode denkbar.

Eine im Bereich des Wohlbefindens höher angesetzte Stimulation kann bei diesem Verfahren helfen, da schließlich ein Großteil der zwei Dysarthrie-Formen nach Erhöhung der Stimulationsparameter auftraten (Tsuboi et al., 2017), was vermutlich durch eine ungewollte Ausbreitung elektrischer Impulse auf umliegende Gehirnstrukturen Auswertung und Ergebnisse verursacht wurde (Plaha et al., 2006; Tripoliti, Zrinzo et al., 2011; Volkmann et al., 2002).

Relevant in diesem Zusammenhang wäre außerdem die Frage nach der Händigkeit, um Anhaltspunkte über die sprachdominante Hemisphäre zu erhalten. Ebenso wäre eine Frage nach der Seitenbetonung der Symptome in diesem Zusammenhang interessant. In einer interdisziplinären Zusammenarbeit könnte mithilfe dieser Untersuchungsergebnisse dann eine optimale Anpassung erfolgen, die das Wohlbefinden der Patienten und deren motorische, stimmliche und sprecherische Fähigkeiten zurück zu einer erhöhten Verständlichkeit und Natürlichkeit bringen würde. Eine spezifischere Analyse bei IPS Erkrankten, die während beidseitiger Stimulation entweder in das Cluster „gepresste Stimme“ oder „spastische Dysarthrie“ gefallen sind, wäre außerdem denkbar und Grundlage für weitere Studien. Somit könnte möglicherweise die Hypothese von Tsuboi (2015, 2017) bestätigt oder andere Merkmale entdeckt und differenzierter analysiert werden. Falls sich spezielle Auffälligkeiten ergeben würden, hätte das einen großen Mehrwert für behandelnde Neurologen. Dadurch könnte bei einer Elektrodenanpassung der Fokus auf gewisse stimmliche und sprachliche Fähigkeiten gelegt werden, um DBS-induzierte Beeinträchtigungen vorzubeugen.

Das Einbeziehen prädikativer Faktoren für ein Screening könnte ebenfalls relevant sein. Tripoliti et al. (2011) skizzierten in ihrer Studie, dass jene Patienten, die mit Medikation in der Voruntersuchung einen auffälligen motorischen Wert der UPDRS-III aufwiesen, sich ein Jahr nach Implantation sprachlich verschlechterten. Die Autoren postulierten, dass der Schweregrad des residualen Parkinsonismus unter Medikation ein prädikativer Faktor für eine

Sprachverschlechterung ist. Dieser Faktor könnte eine mögliche Forschungsfrage zukünftiger Arbeiten sein.

Weiterhin könnte die Dysphagie als sprachtherapeutisch relevantes Symptom des Spätstadiums bei IPS nach circa 10-11 Jahren Erkrankungszeit (Darley et al., 1969; Duffy, 2019; Nebel et al., 2017) mit STN-DBS untersucht werden, um Effekte der Elektroden auf den Schluckakt darzustellen. Die Dysphagie gilt als rein motorisches Symptom des IPS und kann durch die UPDRS-III sowie weiterer klinischer und apparativer Diagnostik wie z.B. die Videoflourooskopie bewertet werden. Erste Studien mit geringen Probandenzahlen (Lengerer et al, 2012; Lezcano et al., 2016) lassen Tendenzen erkennen, die die STN-DBS als Möglichkeit einer zukünftigen Dysphagietherapie nicht ausschließt. Weitere Forschung wäre diesbezüglich sinnvoll.

- Abosch, A., Timmermann, L [Lars], Bartley, S., Rietkerk, H. G., Whiting, D., Connolly, P. J., Lanctin, D. & Hariz, M. I. (2013). An international survey of deep brain stimulation procedural steps. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 91(1), 1–11. <https://doi.org/10.1159/000343207>
- Ackermann, H. (2008). Cerebellar contributions to speech production and speech perception: psycholinguistic and neurobiological perspectives. *Trends in neurosciences*, 31(6), 265–272. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.02.011>
- Ackermann, H., Hage, S. R. & Ziegler, W [Wolfram] (2014). Brain mechanisms of acoustic communication in humans and nonhuman primates: an evolutionary perspective. *The Behavioral and brain sciences*, 37(6), 529–546. <https://doi.org/10.1017/S0140525X13003099>
- Ackermann, H. & Ziegler, W [Wolfram] (1989). Die Dysarthrophonie des Parinson-Syndroms. *Forschung Neurologie Psychiatrie*, 57, 149–160.
- Ackermann, H. & Ziegler, W [Wolfram]. (2010). Brain Mechanisms underlying Speech Motor Control. In W. Harcastle, J. Laver & Gibbon, Fiona The Handbook of Phonetik Sciences (Hrsg.), *The Handbook of Phonetik Sciences*. Blackwell.
- Akram, H., Sotiropoulos, S. N., Jbabdi, S., Georgiev, D., Mahlknecht, P., Hyam, J., Foltynie, T [Thomas], Limousin, P., Vita, E. de, Jahanshahi, M [Marjan], Hariz, M., Ashburner, J [John], Behrens, T. & Zrinzo, L [Ludvic] (2017). Subthalamic deep brain stimulation sweet spots and hyperdirect cortical connectivity in Parkinson's disease. *NeuroImage*, 158, 332–345. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.012>
- Albin, R. L., Young, A. B. & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *TINS*, 12(10).
- Aldridge, D., Theodoros, D., Angwin, A. & Vogel, A. P. (2016). Speech outcomes in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation: A systematic review. *Parkinsonism & related disorders*, 33, 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.09.022>
- Alexander, G. E., DeLong, M. R [M. R.] & Strick, P. L [P. L.] (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual review of neuroscience*, 9, 357–381. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>
- Al-Fatly, B., Ewert, S [Siobhan], Kübler, D., Kroneberg, D., Horn, A [Andreas] & Kühn, A. A [Andrea A.] (2019). Connectivity profile of thalamic deep brain stimulation to effectively treat essential tremor. *Brain: a journal of neurology*, 142(10), 3086–3098. <https://doi.org/10.1093/brain/awz236>
- Alhourani, A., McDowell, M. M., Randazzo, M. J., Wozny, T. A., Kondylis, E. D., Lipski, W. J., Beck, S., Karp, J. F., Ghuman, A. S. & Richardson, R. M. (2015). Network effects of deep brain stimulation. *Journal of neurophysiology*, 114(4), 2105–2117. <https://doi.org/10.1152/jn.00275.2015>
- Allert, N [Niels], Voges, J [Jürgen], Koulousakis, A., Freund, H.-J. & Sturm, V [Volker]. (2004). Morbus Parkinson - Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus. In J. Krauss & J. Volkmann (Hrsg.), *Tiefe Hirnstimulation*. Steinkopff.
- Alm, P. A. (2004). Stuttering and the basal ganglia circuits: a critical review of possible relations. *Journal of communication disorders*, 37(4), 325–369. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2004.03.001>

- Altmann, D. G. (1991). *Practical Statistics for Medical Research (Chapman & Hall / CRC Texts in Statistical Science)*. Taylor & Francis Ltd. Taylor & Francis Ltd.
- Altmann, D. G. (1996). *Practical statistics for medical research*. Chapman & Hall.
- American Speech and Language Association (2004). Preferred Practice Patterns for the Profession of Speech-Language Pathology.
- Amunts, K., Schleicher, A., Brgel, U., Mohlberg, H., Uylings, H. B. & Zilles, K. (1999). Broca's region revisited: Cytoarchitecture and intersubject variability. *The Journal of Comparative Neurology*, 412(2), 319–341. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19990920\)412:2<319::AID-CNE10>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19990920)412:2<319::AID-CNE10>3.0.CO;2-7)
- Ashburner, J [J.] & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage*, 11(6 Pt 1), 805–821. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- Astrom, M., Diczfalusy, E., Martens, H. & Wardell, K. (2015). Relationship between neural activation and electric field distribution during deep brain stimulation. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 62(2), 664–672. <https://doi.org/10.1109/TBME.2014.2363494>
- Aum, D. J. & Tierney, T. S. (2018). Deep brain stimulation: foundations and future trends. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 23, 162–182. <https://doi.org/10.2741/4586>
- Aviles-Olmos, I [Iciar], Kefalopoulou, Z., Tripoliti, E [Elina], Candelario, J., Akram, H., Martinez-Torres, I [Irene], Jahanshahi, M [Marjan], Foltynie, T [Thomas], Hariz, M., Zrinzo, L [Ludvic] & Limousin, P. (2014). Long-term outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease using an MRI-guided and MRI-verified approach. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 85(12), 1419–1425. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306907>
- Bähr, M. & Frotscher, M [M.]. (2014). Neurologisch-topische Diagnostik. In M. Bähr & M. Frotscher (Hrsg.), *Neurologisch-topische Diagnostik*. Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-0034-100679>
- Baldermann, J. C., Melzer, C., Zapf, A., Kohl, S., Timmermann, L [L.], Tittgemeyer, M., Huys, D., Visser-Vandewalle, V., Kühn, A. A [A. A.], Horn, A [A.] & Kuhn, J. (2019). Connectivity Profile Predictive of Effective Deep Brain Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*, 85(9), 735–743.
- Bandini, A., Giovannelli, F., Orlandi, S., Barbagallo, S. D., Cincotta, M., Vanni, P., Chiamonti, R., Borgheresi, A., Zaccara, G. & Manfredi, C. (2015). Automatic identification of dysprosody in idiopathic Parkinson's disease. *Biomedical Signal Processing and Control, Volume 17*, Pages 47-54.
- Bang, Y.-I., Min, K., Sohn, Y. H. & Cho, S.-R. (2013). Acoustic characteristics of vowel sounds in patients with Parkinson disease. *NeuroRehabilitation*, 32(3), 649–654. <https://doi.org/10.3233/NRE-130887>
- Baumann, A., Nebel, A., Granert, O., Giehl, K., Wolff, S., Schmidt, W., Baasch, C., Schmidt, G., Witt, K., Deuschl, G [Günther], Hartwigsen, G., Zeuner, K. E. & van Eimeren, T. (2018). Neural Correlates of Hypokinetic Dysarthria and Mechanisms of Effective Voice Treatment in Parkinson Disease. *Neurorehabilitation and neural repair*, 32(12), 1055–1066. <https://doi.org/10.1177/1545968318812726>
- Benabid, A. L., Pollak, P [P.], Gross, C., Hoffmann, D., Benazzouz, A [A.], Gao, D. M., Laurent, A., Gentil, M [M.] & Perret, J. (1994). Acute and Long-Term Effects of Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease. *Stereotact Funct Neurosurg*, 62(1), 76–84.
- Benesch, M. & Steiner, E. (2018). *Klinische Studien lesen und verstehen* (2. Aufl.). facultas Universitätsverlag.

- Benke, T., Hohenstein, C., Poewe, W. & Butterworth, B. (2000). Repetitive speech phenomena in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 69(3), 319–324. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.3.319>
- Berardelli, A., Rothwell, J. C., Thompson, P. D. & Hallett, M. (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 124(Pt 11), 2131–2146. <https://doi.org/10.1093/brain/124.11.2131>
- Bergauer, U. G. (2004). *Praxis der Stimmtherapie: Logopädische Behandlungsvorschläge und Übungsmaterialien* (2. Aufl.). Springer.
- Bergauer, U. G. & Janknecht, S. (2018). *Praxis der Stimmtherapie*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-57655-7>
- Berlit, P [Peter]. (2014). *Basiswissen Neurologie* (6. Aufl.). *Springer-Lehrbuch*. Springer.
- Bodt, M. S. de, Wuyts, F. L., van de Heyning, P. H. & Croux, C. (1997). Test-retest study of the GRBAS scale: Influence of experience and professional background on perceptual rating of voice quality. *Journal of voice*, 11(1), 74–80. [https://doi.org/10.1016/S0892-1997\(97\)80026-4](https://doi.org/10.1016/S0892-1997(97)80026-4)
- Bonini, F., Burle, B., Liégeois-Chauvel, C., Régis, J., Chauvel, P. & Vidal, F. (2014). Action Monitoring and Medial Frontal Cortex: Leading Role of Supplementary Motor Area. *Science (New York, N.Y.)*, 343(6173), 888–891. <https://doi.org/10.1126/science.1247663>
- Boone, D., McFarlane, S., Berg, S. von & Zraick, R. I. (2019). *The voice and the voice therapy* (10th). Pearson.
- Bortz, J. (2005). *Statistik: für Human- und Sozialwissenschaftler*. Springer.
- Boston Scientific (2020). *Modell GuideXT™*. Marlborough. USA. www.bostonscientific.com/imageready.html (9.9.2020)
- Bötzel, K., Tronnier, V. & Gasser, T. (2014). The differential diagnosis and treatment of tremor. *Deutsches Arzteblatt international*, 111(13), 225-35; quiz 236. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0225>
- Bouthour, W., Wegrzyk, J., Momjian, S., Péron, J., Fleury, V., Tomkova Chaoui, E., Horvath, J., Boëx, C., Lüscher, C., Burkhard, P. R., Krack, P [Paul] & Zacharia, A. (2018). Short pulse width in subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a randomized, double-blind study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 33(1), 169–173. <https://doi.org/10.1002/mds.27265>
- Brainlab AG (2020). *Brainlab Elements Software*. München, Deutschland. www.brainlab.com/de (15.08.2020)
- Brandt, T., Dichgans, J. & Diener, H. (2012). *Therapie und Verlauf Neurologischer Erkrankungen* (6. Aufl.). Kohlhammer.
- Busch, W. (1874). *Kritik des Herzens*. Vollmer.
- Chaudhuri, K. R., Martinez-Martin, P., Brown, R. G., Sethi, K., Stocchi, F., Odin, P., Ondo, W., Abe, K., Macphee, G., Macmahon, D., Barone, P., Rabey, M., Forbes, A., Breen, K., Tluk, S., Naidu, Y., Olanow, W., Williams, A. J., Thomas, S., . . . Schapira, A. H. V. (2007). The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22(13), 1901–1911. <https://doi.org/10.1002/mds.21596>
- Cheang, H. S. & Pell, M. D. (2007). An acoustic investigation of Parkinsonian speech in linguistic and emotional contexts. *Journal of Neurolinguistics*, 20(3), 221–241. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2006.07.001>

- Chu, S. Y. & Tan, C. L. (2019). Perception on the Quality of Life, Communication and Life Satisfaction among Individuals with Parkinson's and Their Caregivers. *Ethiopian journal of health sciences*, 29(5), 551–558. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v29i5.4>
- Citow, J. S., Wollmann, R. L. & Macdonald, R. L. (2001). *Neuropathology and Neuroradiology: A Review*. Thieme.
- Coenen, V. A., Amtage, F [Florian], Volkmann, J [Jens] & Schläpfer, T. E. (2015). Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *Deutsches Arzteblatt international*, 112(31-32), 519–526. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0519>
- Cohen, J. (2009). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2. Aufl.). Taylor & Francis Ltd.
- Countryman, S [Stefanie], Ramig, L. O [Lorraine O.] & Pawlas, A. (1994). Speech and Voice Deficits in Parkinsonian Plus Syndromes: Can They be Treated? *NCVS*, 6, 99–111.
- Darley, F. L., Aronson, A. E. & Brown, J. R. (1969). Differential diagnostic patterns of dysarthria. *Journal of speech and hearing research*, 12(2), 246–269. <https://doi.org/10.1044/jshr.1202.246>
- Darley, F. L., Aronson, A. E. & Brown, J. R. (1975). *Motor speech disorders*. W.B. Sanders and Co.
- Dejonckere, P., Remacle, M. & Fresnel-Elbaz, E. (1996). Differentiated perceptual evaluation of pathological voice quality: reliability and correlations with acoustic measurements. *Revue de Laryngologie - Otologie - Rhinologie.*, 117(3), Artikel PMID: 9102729., 219–224.
- Dellas, C. (2018). *Kurzlehrbuch Pharmakologie*. Urban & Fischer.
- Deuschl, G [Günther] & Krack, P [Paul] (2020). Intrepidly studying deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 19(6), 472–473. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30138-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30138-1)
- Deutsches Institut für Medizinische Information und Dokumentation. (2005). *ICF 2005*.
- DGN. (2016a). S3 Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. <https://doi.org/10.1055/b-0036-132669> www.awmf.org (8.8.2022)
- DGN (2016b). S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. Kurzversion, <https://doi.org/10.1055/b-0036-132669> www.awmf.org (8.8.2022)
- Diener, H., Weimar, C., Berlit, P [P.], Deuschl, G [G.], Elger, C., Gold, R., Hacke, W [W.], Hufschmidt, A., Mattle, H., Meier, U., Oertel, W., Reichmann, H., Schmutzhard, E., Wallesch, C.-W. & Weller, M. (2012). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Thieme.
- Dobson, C. M. (2004). Principles of protein folding, misfolding and aggregation. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 15(1), 3–16. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2003.12.008>
- Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., Marshall, F. J., Ravina, B. M., Schifitto, G., Siderowf, A. & Tanner, C. M. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68(5), 384–386. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>
- Duffy, J [Joseph]. (2019). *Motor Speech Disorders*. Elsevier, Mosby.
- Eibl, K. (2019). *Sprachtherapie in Neurologie, Geriatrie und Akuterehabilitation*. Elsevier.
- Epstein, C. M., Meador, K. J., Loring, D. W., Wright, R. J., Weissman, J. D., Sheppard, S., Lah, J. J., Puhlovich, F., Gaitan, L. & Davey, K. R. (1999). Localization and

- characterization of speech arrest during transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 110(6), 1073–1079. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00047-4](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00047-4)
- Fahn, S., Elton, R. L. & and Members of the UPDRS Developmental Committee. (1987). Unified Parkinson's disease rating scale. In S. Fahn, C. D. Marsden, M. Goldstein & et al. (Hrsg.), *Recent developments in Parkinson's Disease II*. Macmillan.
- Fasano, A., Daniele, A. & Albanese, A. (2012). Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *The Lancet Neurology*, 11(5), 429–442. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70049-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70049-2)
- Fasano, A. & Lozano, A. M [Andres M.] (2015). Deep brain stimulation for movement disorders: 2015 and beyond. *Current opinion in neurology*, 28(4), 423–436. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000226>
- Fenoy, A. J. & Schiess, M. C. (2017). Deep Brain Stimulation of the Dentato-Rubro-Thalamic Tract: Outcomes of Direct Targeting for Tremor. *Neuromodulation: journal of the International Neuromodulation Society*, 20(5), 429–436. <https://doi.org/10.1111/ner.12585>
- Foltynie, T [T.], Zrinzo, L [L.], Martinez-Torres, I [I.], Tripoliti, E [E.], Petersen, E., Holl, E., Aviles-Olmos, I [I.], Jahanshahi, M [M.], Hariz, M. & Limousin, P [P.] (2011). MRI-guided STN DBS in Parkinson's disease without microelectrode recording: efficacy and safety. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 82(4), 358–363. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.205542>
- Fonov, V. (2009). *ICBM 152 N Lin 2009 [Computer software]*. The McConnell Brain Imaging Centre; Montreal Neurological Institute; McGill University. Montreal. <http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesAtlases/ICBM152NLin2009>
- Fonov, V., Evans, A. C., Botteron, K., Almli, C. R., McKinstry, C. & Collins, L. (2011). Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies, 54(1), 313–327.
- Fox, Buckner, R. L., Liu, H., Chakravarty, M. M., Lozano, A. M [Andres M.] & Pascual-Leone, A. (2014). Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(41), E4367-75. <https://doi.org/10.1073/pnas.1405003111>
- Fox, C. M., Morrison, C. E., Ramig, L. O [Lorraine Olson] & Sapir, S. (2002). Current Perspectives on the Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) for Individuals With Idiopathic Parkinson Disease. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 11(2), 111–123. [https://doi.org/10.1044/1058-0360\(2002/012\)](https://doi.org/10.1044/1058-0360(2002/012))
- Fox, C. M. & Ramig, L. O [Lorraine Olson] (1997). Vocal Sound Pressure Level and Self-Perception of Speech and Voice in Men and Women With Idiopathic Parkinson Disease. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 6(2), 85–94. <https://doi.org/10.1044/1058-0360.0602.85>
- Friederici, A. D. (2011). The brain basis of language processing: from structure to function. *Physiological reviews*, 91(4), 1357–1392. <https://doi.org/10.1152/physrev.00006.2011>
- Friederici, A. D. (2015). White-matter pathways for speech and language processing. *Handbook of clinical neurology*, 129, 177–186. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62630-1.00010-X>
- Friederici, A. D. & Gierhan, S. M. E. (2013). The language network. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(2), 250–254. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.10.002>

- Fritz, C. O., Morris, P. E. & Richler, J. J. (2012). Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *Journal of Experimental Psychology: General*, 141(1), 30. <https://doi.org/10.1037/a0026092>
- Gentil, M [Michèle], Garcia-Ruiz, P., Pollak, P [P.] & Benabid, A. L. (2000). Effect of bilateral deep-brain stimulation on oral control of patients with parkinsonism. *European neurology*, 44(3), 147–152. <https://doi.org/10.1159/000008224>
- Gentil, M [Michèle], Pinto, S [Serge], Pollak, P [Pierre] & Benabid, A.-L [Alim-Louis] (2003). Effect of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on parkinsonian dysarthria. *Brain and Language*, 85(2), 190–196. [https://doi.org/10.1016/S0093-934X\(02\)00590-4](https://doi.org/10.1016/S0093-934X(02)00590-4)
- Giel, B. (2009). Dysarthrie/Dysarthrophonie. In M. Grohnfeldt (Hrsg.), *Lehrbuch der Sprachheilpädagogik und Logopädie: Band 2: Erscheinungsformen und Störungsbilder* (S. 247–264). Kohlhammer.
- Goberman, A. M. & Coelho, C. (2002). Acoustic analysis of Parkinsonian speech I: Speech characteristics and L-Dopa therapy. *NeuroRehabilitation*, 17(3), 237–246. <https://doi.org/10.3233/NRE-2002-17310>
- Goetz, C. G. (2011). The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1), a008862. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008862>
- Goucha, T. & Friederici, A. D. (2015). The language skeleton after dissecting meaning: A functional segregation within Broca's Area. *NeuroImage*, 114, 294–302. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.011>
- GraphPad Prism 9 (2020). *GraphPad Software*. San Diego. CA. USA. www.graphpad.com (20.08.2020)
- Greenlee, J. D. W., Oya, H., Kawasaki, H., Volkov, I. O., Kaufman, O. P., Kovach, C., Howard, M. A. & Brugge, J. F. (2004). A functional connection between inferior frontal gyrus and orofacial motor cortex in human. *Journal of neurophysiology*, 92(2), 1153–1164. <https://doi.org/10.1152/jn.00609.2003>
- Grohnfeldt, M. (Hrsg.). (2009). *Lehrbuch der Sprachheilpädagogik und Logopädie: Band 2: Erscheinungsformen und Störungsbilder*. Kohlhammer.
- Guenther, F. H. & Hickok, G. (2016). Neural Models of Motor Speech Control. In *Neurobiology of Language* (S. 725–740). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407794-2.00058-4>
- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., Dodel, R., Ekman, M., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Gannon, B., Jones, D. H., Jennum, P., Jordanova, A., Jönsson, L., Karampampa, K., Knapp, M., Kobelt, G., Kurth, T., . . . Olesen, J. (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 21(10), 718–779. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.008>
- Hacke, W [Werner] (Hrsg.). (2016). *Springer-Lehrbuch. Neurologie* (14. Aufl.). Springer.
- Hagell, P. & Nygren, C. (2007). The 39 item Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39) revisited: implications for evidence based medicine. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78(11), 1191–1198. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.111161>
- Hamilton, M. (1960). A Rating Scale For Depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 23, 56–62.

- Hariz, M., Blomstedt, P. & Zrinzo, L [Ludvic] (2010). Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurgical focus*, 29(2), E1.
<https://doi.org/10.3171/2010.4.FOCUS10106>
- Hariz, M., Blomstedt, P. & Zrinzo, L [Ludvic] (2013). Future of brain stimulation: new targets, new indications, new technology. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 28(13), 1784–1792. <https://doi.org/10.1002/mds.25665>
- Hartelius, L. & Svensson, P. (1994). Speech and Swallowing Symptoms Associated with Parkinson's Disease and Multiple Sclerosis: A Survey. *Folia Phoniatr Logop*, 46, 9–17.
 doi: 10.1159/000266286
- Heinzel, S., Berg, D., Binder, S., Ebersbach, G., Hickstein, L., Herbst, H., Lorrain, M., Wellach, I., Maetzler, W., Petersen, G., Schmedt, N., Volkmann, J [Jens], Woitalla, D. & Amelung, V. (2018). Do We Need to Rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson's Disease in Germany? *Frontiers in neurology*, 9, 500.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00500>
- Hetrick, W. P., Sandman, C. A., Bunney, W. E., Jin, Y., Potkin, S. G. & White, M. H. (1996). Gender differences in gating of the auditory evoked potential in normal subjects. *Biological Psychiatry*, 39(1), 51–58. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00067-4](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00067-4)
- Hick, C. e. a. (2017). *Kurzlehrbuch Physiologie*. Elsevier.
- Hickok, G. (2009). The functional neuroanatomy of language. *Physics of life reviews*, 6(3), 121–143. <https://doi.org/10.1016/j.plrev.2009.06.001>
- Hickok, G. & Poeppel, D. (2004). Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*, 92(1-2), 67–99.
<https://doi.org/10.1016/j.cognition.2003.10.011>
- Hirano (Hrsg.). (1981). *GRBAS' scale for evaluating the hoarse voice & frequency range of phonation*. In: *Clinical examination of voice*. Springer.
- Hixon, T. J., Weismer, G [Gary] & Hoit, J. D. (2020). *Preclinical speech science: Anatomy, physiology, acoustics, and perception* (Third edition). Plural Publishing.
- Ho, A. K., Iansek, R., Marigliani, C., Bradshaw, J. L. & Gates, S. (1999). Speech Impairment in a Large Sample of Patients with Parkinson's Disease. *Behavioural Neurology*, 11(3), 131–137. <https://doi.org/10.1155/1999/327643>
- Hoehn, M. & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 17(5), 427–442.
- Horn, A [Andreas], Ewert, S [Siobhán], Alho, E. J. L., Axer, M., Heinsen, H., Fonoff, E. T., Polimeni, J. R. & Herrington, T. M. (2019). Teaching NeuroImages: In vivo visualization of Edinger comb and Wilson pencils. *Neurology*, 92(14), e1663-e1664.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007252>
- Horn, A [Andreas] & Fox, M. D. (2020). Opportunities of connectomic neuromodulation. *NeuroImage*, 221, 117180. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117180>
- Horn, A [Andreas], Kühn, A. A [Andrea A.], Merkl, A., Shih, L., Alterman, R. & Fox, M. (2017). Probabilistic conversion of neurosurgical DBS electrode coordinates into MNI space. *NeuroImage*, 150, 395–404. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.004>
- Horn, A [Andreas], Li, N., Dembek, T. A., Kappel, A., Boulay, C., Ewert, S [Siobhan], Tietze, A., Husch, A., Perera, T., Neumann, W.-J., Reiser, M., Si, H., Oostenveld, R., Rorden, C., Yeh, F.-C., Fang, Q., Herrington, T. M., Vorwerk, J. & Kühn, A. A [Andrea A.] (2019). Lead-DBS v2: Towards a comprehensive pipeline for deep brain stimulation imaging. *NeuroImage*, 184, 293–316. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.068>

- Horn, A [Andreas], Reich, M., Vorwerk, J., Li, N., Wenzel, G., Fang, Q., Schmitz-Hübsch, T., Nickl, R., Kupsch, A [Andreas], Volkmann, J [Jens], Kühn, A. A [Andrea A.] & Fox, M. D. (2017). Connectivity Predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease. *Annals of neurology*, 82(1), 67–78. <https://doi.org/10.1002/ana.24974>
- Huggenberger, S., Moser, N., Schröder, H., Cozzi, B., Granato, A. & Merighi, A. (Hrsg.). (2019). *Neuroanatomie des Menschen. Springer-Lehrbuch*. Springer.
- Indefrey, P. & Levelt, W. J. M. (2004). The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition*, 92(1-2), 101–144. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2002.06.001>
- Institute of Neurology, UCL. (2014). *Statistic Parametric Mapping (SPM12)*, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>, 11.09.2021 (Version 12) [Computer software]. Institute of Neurology, UCL. London, UK. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>
- Ja, C., A, E., C, D., F. R. & S., E., K., K. T. (2001). Deep-Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus or the Pars Interna of the Globus Pallidus in Parkinson's Disease. *N Engl J Med*, 345(13), 956–963.
- Jacobson, B., Johnson, A., Grywalski, C., Silbergleit, A. & Jacobson, G. (1997). The Voice Handicap Index (VHI): Development and Validation. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 6, 66–70.
- Jalalinajafabadi, F., Gadepalli, C., Ascott, F., Homer, J., Lujan, M. & Cheetham, B. Perceptual Evaluation of Voice Quality and Its Correlation with Acoustic Measurement. In *European Modelling Symposium 2013* (S. 283–286). <https://doi.org/10.1109/EMS.2013.49>
- Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Peto, V., Greenhall, R. & Hyman, N. (1997). The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score, 26(1), 353–357.
- Jürgens, U. (2002). Neural pathways underlying vocal control. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(2), 235–258. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(01\)00068-9](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(01)00068-9)
- Kalbe, E., Calabrese, P., Kohn, N. & Hilker, RüdigerOtto, Georg Ebersbach, Josef Kessler (2008,). Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism & Related Disorders*, Volume 14,(Issue 2), Artikel <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.06.008>, Pages 93-101. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802007001034>
- Kalia, L. V. & Lang, A. E [Anthony E.] (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Keilmann, A. & Rosanowski, F. (2021). Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Stimm- und Aussprachstörungen. *Sprache · Stimme · Gehör*, 45, 136–142.
- Kent, R. D [Ray D.] (2004). The uniqueness of speech among motor systems. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 18(6-8), 495–505. <https://doi.org/10.1080/02699200410001703600>
- Klostermann, F., Ehlen, F., Vesper, J., Nubel, K., Gross, M., Marzinzik, F., Curio, G. & Sappok, T. (2008). Effects of subthalamic deep brain stimulation on dysarthrophonia in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79(5), 522–529. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.123323>
- Krack, P [Paul], Batir, A., van Blercom, N., Chabardes, S [Stephan], Fraix, V [Valérie], Ardouin, C., Koudsie, A., Limousin, P. D., Benazzouz, A [Abdelhamid], LeBas, J. F., Benabid, A.-L [Alim-Louis] & Pollak, P [Pierre] (2003). Five-Year Follow-up of Bilateral

- Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *The New England journal of medicine*, 349, 1925-1934.
<https://doi.org/10.22334/jbhost.v6i2.217.s47>
- Krainik, A., Duffau, H., Capelle, L., Cornu, P., Boch, A.-L., Mangin, J.-F., Le Bihan, D., Marsault, C., Chiras, J. & Lehericy, S. (2004). Role of the healthy hemisphere in recovery after resection of the supplementary motor area. *Neurology*, 62(8), 1323–1332. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000120547.83482.b1>
- Krauss, J. & Volkmann, J [Jens] (Hrsg.). (2004). *Tiefe Hirnstimulation*. Steinkopff.
- Landis, R. & Koch, G. (1977). The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*, Vol. 33(No. 1), pp. 159-174.
- Laplane, D., Talairach, J., Meininger, V., Bancaud, J. & Orgogozo, J. M. (1977). Clinical consequences of corticectomies involving the supplementary motor area in man. *Journal of the Neurological Sciences*, 34(3), 301–314. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(77\)90148-4](https://doi.org/10.1016/0022-510X(77)90148-4)
- Lengerer, S.; Kipping, J.; Rommel, N., Weiss, D.; Breit, S.; Gasser, T.; Plewnia, C.; Krüger, R.; Wächter, T. (2012). Deep-brain-stimulation does not impair deglutition in Parkinson's disease, *Parkinsonism & Related Disorders*, 18 (7), 847-853,
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.04.014>
- Lezcano, E., Gómez-Esteban, J.C., Tijero, B. et al. (2016) Long-term impact on quality of life of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 263, 895–905.
<https://doi.org/10.1007/s00415-016-8077-4>
- Li, H. The temporary and accumulated effects of transcranial direct current stimulation for the treatment of advanced Parkinson's disease monkeys.
- Lim, H. J., Choi, S. H., Kim, J. K. & Choi, C.-H. (2016). Effects of Lax Vox voice therapy in a patient with spasmodic dysphonia: A case report. *Journal of the Korean society of speech sciences*, 8(2), 57–63. <https://doi.org/10.13064/KSSS.2016.8.2.057>
- Liscic, R. M., Zidar, J. & Mihelin, M. (1998). Evidence of direct connection of corticobulbar fibers to orofacial muscles in man: Electromyographic study of individual motor unit responses. *Muscle & Nerve*, 21(5), 561–566. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199805\)21:5<561::AID-MUS1>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199805)21:5<561::AID-MUS1>3.0.CO;2-6)
- Logemann, J. A. & Fisher, H. B. (1981). Vocal tract control in Parkinson's disease: phonetic feature analysis of misarticulations. *The Journal of speech and hearing disorders*, 46(4), 348–352. <https://doi.org/10.1044/jshd.4604.348>
- Logemann, J. A., Fisher, H. B., Boshes, B. & Blonsky, E. R. (1978). Frequency and cooccurrence of vocal tract dysfunctions in the speech of a large sample of Parkinson patients. *The Journal of speech and hearing disorders*, 43(1), 47–57.
<https://doi.org/10.1044/jshd.4301.47>
- Lyubchenko, Y. L., Kim, B.-H., Krasnoslobodtsev, A. V. & Yu, J. (2010). Nanoimaging for protein misfolding diseases. *Wiley interdisciplinary reviews. Nanomedicine and nanobiotechnology*, 2(5), 526–543. <https://doi.org/10.1002/wnan.102>
- Machado, A., Rezai, A. R., Kopell, B. H., Gross, R. E., Sharan, A. D. & Benabid, A.-L [Alim-Louis] (2006). Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 21 Suppl 14, S247-58. <https://doi.org/10.1002/mds.20959>
- MacNeilage, P. F. & Davis, B. L. (2001). Motor mechanisms in speech ontogeny: phylogenetic, neurobiological and linguistic implications. *Current Opinion in Neurobiology*, 11, 696–700.

- Mahler, L. A., Ramig, L. O [Lorraine O.] & Fox, C. (2015). Evidence-based treatment of voice and speech disorders in Parkinson disease. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 23(3), 209–215. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000151>
- Maier-Hein, K. H., Neher, P. F., Houde, J.-C., Côté, M.-A., Garyfallidis, E., Zhong, J., Chamberland, M., Yeh, F.-C., Lin, Y.-C., Ji, Q., Reddick, W. E., Glass, J. O., Chen, D. Q., Feng, Y., Gao, C., Wu, Y., Ma, J., He, R., Li, Q., . . . Descoteaux, M. (2017). The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nature communications*, 8(1), 1349. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01285-x>
- Marsden, C. D. & Obeso J.A. (1994). The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease, 117, 877–897.
- The MathWorks (2021). *Matrix-Laborytory-Skript, Version R2021*. University of New Mexico. USA. www.mathworks.com (20.08.2020)
- Michael-Titus, A., Revest, P., Shortland, P. & Tönjes, S. (2018). *Nervensystem – integrative Grundlagen und Fälle*. Urban & Fischer.
- Midi, I., Dogan, M., Koseoglu, M., Can, G., Sehitoglu, M. A. & Gunal, D. I. (2008). Voice abnormalities and their relation with motor dysfunction in Parkinson's disease. *Acta neurologica Scandinavica*, 117(1), 26–34. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00965.x>
- Miller, N., Noble, E., Jones, D. & Burn, D. (2006). Life with communication changes in Parkinson's disease. *Age and ageing*, 35(3), 235–239. <https://doi.org/10.1093/ageing/afj053>
- Molnar, G. F., Sailer, A., Gunraj, C. A., Lang, A. E [A. E.], Lozano, A. M [A. M.] & Chen, R [R.] (2004). Thalamic deep brain stimulation activates the cerebellothalamocortical pathway. *Neurology*, 63(5), 907–909. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000137419.85535.c7>
- Moustapha, S. M., Alain, G., Robert, E., Bernard, T., Mourtalla K. M. & Lamine, G. (2012). Pneumophonic Coordination Impairments in Parkinsonian Dysarthria: Importance of Aerodynamic Parameters Measurements. *West African Journal of Medicine*, 31(2).
- Muellbacher, W., Artner, C. & Mamoli, B. (1999). The role of the intact hemisphere in recovery of midline muscles after recent monohemispheric stroke. *Journal of neurology*, 246(4), 250–256. <https://doi.org/10.1007/s004150050343>
- Murdoch, B. E. (1998). *Dysarthria: A physiological approach to assessment and treatment*. Stanley Thornes.
- Murdoch, B. E. (2013). Acquired dysarthria. In L. Cummings (Hrsg.), *The Cambridge Handbook of Communication Disorders* (S. 185–210). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139108683.014>
- Mure, H., Hirano, S., Tang, C. C., Isaias, I. U., Antonini, A., Ma, Y., Dhawan, V. & Eidelberg, D. (2011). Parkinson's disease tremor-related metabolic network: characterization, progression, and treatment effects. *NeuroImage*, 54(2), 1244–1253. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.028>
- Narayana, S., Jacks, A., Robin, D. A., Poizner, H., Zhang, W., Franklin, C., Liotti, M., Vogel, D. & Fox, P. T. (2009). A Noninvasive Imaging Approach to Understanding Speech Changes Following Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 18(2), 146–161. [https://doi.org/10.1044/1058-0360\(2008/08-0004\)](https://doi.org/10.1044/1058-0360(2008/08-0004))
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L. & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a

- brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Nawka, T., Wiesmann, U. & Gonnermann, U. (2003). Validierung des Voice Handicap Index (VHI) in der deutschen Fassung [Validation of the German version of the Voice Handicap Index]. *HNO*, 51(11), 921–930. <https://doi.org/10.1007/s00106-003-0909-8>
- Nebel, A. & Deuschl, G [Günther]. (2017). *Dysarthrie und Dysphagie bei Morbus Parkinson* (2. Aufl.). *Forum Logopädie*. Thieme Verlag.
- Nelson, A. B. & Kreitzer, A. C. (2014). Reassessing models of basal ganglia function and dysfunction. *Annual review of neuroscience*, 37, 117–135. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-013916>
- Nothacker, M., Blödt, S., Muche-Borowski, C. & Selbmann, H.-K. (2020). *Regelwerk: Inhaltsverzeichnis*.
- Oetel, W. & Bartsch, T. (2012). *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. Thieme.
- Pai, M.-C. (1999). Supplementary motor area aphasia: a case report. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 101(1), 29–32. [https://doi.org/10.1016/S0303-8467\(98\)00068-7](https://doi.org/10.1016/S0303-8467(98)00068-7)
- Pape, H.-C., Kurtz, A. & Silbernagl, S. (2018). *Physiologie*. Thieme.
- Parent, A. & Cicchetti, F. (1998). The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 13(2), 199–202. <https://doi.org/10.1002/mds.870130202>
- Parpaley, Y. & Skodda, S. (2017). Tiefe Hirnstimulation bei Bewegungsstörungen: Evidenz und Therapiestandards [Deep brain stimulation in movement disorders: evidence and therapy standards]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 85(7), 414–431. <https://doi.org/10.1055/s-0043-113136>
- Penfield, W. & Boldrey, E. (1937). *Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation*. American Neurological Association.
- Penner, N. M. I. H. H. (2001). Dysprosody in Parkinson's disease: an investigation of intonation patterns. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 15(7), 551–566. <https://doi.org/10.1080/02699200110078140>
- Petersen, M. V., Mlakar, J., Haber, S. N., Parent, M., Smith, Y., Strick, P. L [Peter L.], Griswold, M. A. & McIntyre, C. C. (2019). Holographic Reconstruction of Axonal Pathways in the Human Brain. *Neuron*, 104(6), 1056-1064.e3. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.09.030>
- Peto, V., Jenkinson, C. & Fitzpatrick, R. (2001). Determining minimally important differences for the PDQ-39 Parkinson's disease questionnaire. *Age and ageing*, 30(4), 299–302. <https://doi.org/10.1093/ageing/30.4.299>
- Petrossians, A., Whalen, J. J. & Weiland, J. D. (2016). Improved electrode material for deep brain stimulation. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2016*, 1798–1801. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2016.7591067>
- Piboolnurak, P., Lang, A. E [Anthony E.], Lozano, A. M [Andres M.], Miyasaki, J. M., Saint-Cyr, J. A., Poon, Y.-Y. W., Hutchison, W. D., Dostrovsky, J. O. & Moro, E. (2007). Levodopa response in long-term bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22(7), 990–997. <https://doi.org/10.1002/mds.21482>

- Pinto, S [Serge]. (2015). Functional Neuroimaging for the Investigation of Motor Speech Disorders. In A. Lowit & R. D. Kent (Hrsg.), *Assessment of Motor Speech Disorders*. Plural Publishing.
- Pinto, S [Serge], Gentil, M [Michèle], Fraix, V [Valérie], Benabid, A.-L [Alim-Louis] & Pollak, P [Pierre] (2003). Bilateral subthalamic stimulation effects on oral force control in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 250(2), 179–187.
<https://doi.org/10.1007/s00415-003-0966-7>
- Pinto, S [Serge], Gentil, M [Michèle], Krack, P [Paul], Sauleau, P., Fraix, V [Valérie], Benabid, A.-L [Alim-Louis] & Pollak, P [Pierre] (2005). Changes induced by levodopa and subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian speech. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 20(11), 1507–1515.
<https://doi.org/10.1002/mds.20601>
- Pinto, S [Serge], Ozsancak, C., Tripoliti, E [Elina], Thobois, S [Stéphane], Limousin-Dowsey, P. & Auzou, P. (2004). Treatments for dysarthria in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 3(9), 547–556. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00854-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00854-3)
- Plaha, P., Ben-Shlomo, Y., Patel, N. K. & Gill, S. S. (2006). Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain: a journal of neurology*, 129(Pt 7), 1732–1747.
<https://doi.org/10.1093/brain/awl127>
- Poeck, K. & Hacke, W [Werner]. (2006). *Neurologie: Mit 85 Tabellen; [neue Approbationsordnung (12. Aufl.)]. Springer-Lehrbuch*. Springer.
- Pompino-Marschall, B. (2009). *Einführung in die Phonetik (3. Aufl.)*. de Gruyter Studienbuch. De Gruyter. <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10498674>
<https://doi.org/10.1515/9783110224818>
- Price, C. J. (2010). The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191, 62–88.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05444.x>
- Pschyrembel. (2002). *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch (259. Aufl.)*. Walter de Gruyter.
- Ptok, M., Schwemmler, C., Iven, C., Jessen, M. & Nawka, T. (2006). Zur auditiven Bewertung der Stimmqualität [On the auditory evaluation of voice quality]. *HNO*, 54(10), 793–802.
<https://doi.org/10.1007/s00106-005-1310-6>
- Ramig, L., Countryman, S [S.], Thompson, L. L. & Horii, Y. (1995). Comparison of two forms of intensive speech treatment for Parkinson disease. *Journal of speech and hearing research*, 38(6), 1232–1251. <https://doi.org/10.1044/jshr.3806.1232>
- Ramig, L., Halpern, A., Spielman, J., Fox, C. & Freeman, K. (2018). Speech treatment in Parkinson's disease: Randomized controlled trial (RCT). *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 33(11), 1777–1791.
<https://doi.org/10.1002/mds.27460>
- Ranck, J. B. (1975). Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system? A Review. *Economica*, 98, 417–440. <https://doi.org/10.1046/j.0013-0427.2003.00027.x>
- Reich, M. M., Kühn, A. A [A. A.] & Volkmann, J [J.] (2013). Tiefe Hirnstimulation. Neue Zielgebiete und neue Indikationen [Deep brain stimulation. New target areas and new indications]. *Der Nervenarzt*, 84(8), 927–936. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3757-0>
- Rentsch, H.-P. (2006). Die Parkinson'sche Erkrankung im Rahmen des ICF-Modells. In J. Tesak (Hrsg.), *ICF in der Rehabilitation*. Schulz-Kirchner-Verlag.

- Richards, M., Marder, K., Cote, L. & Mayeux, R. (1994). Interrater reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 9(1), 89–91. <https://doi.org/10.1002/mds.870090114>
- Riley, G.D. (2009) SSI-4: Stuttering severity instrument – 4th ed. Austin (TX): Pro-Ed.
- Robertson, S. J. & Thomson, F. (1984). Speech therapy in Parkinson's disease: a study of the efficacy and long term effects of intensive treatment. *The British journal of disorders of communication*, 19(3), 213–224. <https://doi.org/10.3109/13682828409029837>
- Rocca, W. A. (2018). The burden of Parkinson's disease – a world perspective – Kommentar. *The Lancet Neurology*, 17, 928.
- Rolls, E. T., Huang, C.-C., Lin, C.-P., Feng, J. & Joliot, M [Marc] (2020). Automated anatomical labelling atlas 3. *NeuroImage*, 206, 116189. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116189>
- Rolls, E. T., Joliot, M [Marc] & Tzourio-Mazoyer, N [Nathalie] (2015). Implementation of a new parcellation of the orbitofrontal cortex in the automated anatomical labeling atlas. *NeuroImage*, 122, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.075>
- Rost, D. H. & Thonhauser, J. (2013). Interpretation und Bewertung pädagogisch-psychologischer Studien. *Zeitschrift für Bildungsforschung*, 3(2), 175–177. <https://doi.org/10.1007/s35834-013-0069-1>
- Rousseaux, M., Krystkowiak, P., Kozłowski, O., Ozsancak, C., Blond, S. & Destée, A. (2004a). Effects of subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian dysarthria and speech intelligibility. *Journal of neurology*, 251(3), 327–334. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0327-1>
- Rusz, J., Cmejla, R., Tykalova, T., Rickova, H., Klempir, J., Majerova, V., Picmausova, J., Roth, J. & Ruzicka, E. (2013). Imprecise vowel articulation as a potential early marker of Parkinson's disease: Effect of speaking task. *J. Acoust. Soc. Am.*, 134(3), 2171–2181.
- Salmelin, R. (2007). Clinical neurophysiology of language: the MEG approach. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(2), 237–254. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.07.316>
- Sapir, S. (2014). Multiple factors are involved in the dysarthria associated with Parkinson's disease: a review with implications for clinical practice and research. *Journal of speech, language, and hearing research: JSLHR*, 57(4), 1330–1343. https://doi.org/10.1044/2014_JSLHR-S-13-0039
- Sapir, S., Ramig, L. O [Lorraine O.], Spielman, J. L. & Fox, C. (2010). Formant Centralization Ratio: A Proposal for a New Acoustic Measure of Dysarthric Speech. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 53(1), 114–125. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2009/08-0184\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2009/08-0184))
- Schindelmeiser, J. (2020). *Neurologie für Sprachtherapeuten* (4. Aufl.). Elsevier.
- Schläpfer, T., Volkmann, J [J.] & Deuschl, G [G.] (2014). Tiefe Hirnstimulation in Neurologie und Psychiatrie [Deep brain stimulation in neurology and psychiatry]. *Der Nervenarzt*, 85(2), 135–136. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3868-7>
- Schneider-Stickler, B. & Bigenzahn, W. (2013). *Stimm diagnostik*. Springer Vienna. <https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1480-3>
- Schuepbach, W. M. M., Rau, J., Knudsen, K., Volkmann, J [J.], Krack, P [P.], Timmermann, L [L.], Hälbig, T. D., Hesekamp, H., Navarro, S. M., Meier, N., Falk, D., Mehdorn, M., Paschen, S., Maarouf, M., Barbe, M. T., Fink, G. R., Kupsch, A [A.], Gruber, D., Schneider, G.-H., . . . Deuschl, G [G.] (2013). Neurostimulation for Parkinson's disease

- with early motor complications. *The New England journal of medicine*, 368(7), 610–622. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205158>
- Schulz, K. F. & Grimes, D. A. (2007). Reihe Epidemiologi 6. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen - German Journal for Quality in Health Care*, 101(6), 419–426. <https://doi.org/10.1016/j.zgesun.2007.05.027>
- Sellars, C., Stanton, A. E., McConnachie, A., Dunnet, C. P., Chapman, L. M., Bucknall, C. E. & MacKenzie, K. (2009). Reliability of perceptions of voice quality: evidence from a problem asthma clinic population. *The Journal of laryngology and otology*, 123(7), 755–763. <https://doi.org/10.1017/S0022215109004605>
- Setsompop, K., Kimmlingen, R., Eberlein, E., Witzel, T., Cohen-Adad, J., McNab, J. A., Keil, B., Tisdall, M. D., Hoecht, P., Dietz, P., Cauley, S. F., Tountcheva, V., Matschl, V., Lenz, V. H., Heberlein, K., Potthast, A., Thein, H., van Horn, J., Toga, A., Wald, L. L. (2013). Pushing the limits of in vivo diffusion MRI for the Human Connectome Project. *NeuroImage*, 80, 220–233. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.078>
- Sidtis, D. & Sidtis, J. J. (2017). Subcortical Effects on Voice and Fluency in Dysarthria: Observations from Subthalamic Nucleus Stimulation. *Journal of Alzheimer's disease & Parkinsonism*, 7(6). <https://doi.org/10.4172/2161-0460.1000392>
- Simonyan, K. & Fuertinger, S. (2015). Speech networks at rest and in action: interactions between functional brain networks controlling speech production. *Journal of neurophysiology*, 113(7), 2967–2978. <https://doi.org/10.1152/jn.00964.2014>
- Simonyan, K. & Jürgens, U. (2003). Efferent subcortical projections of the laryngeal motorcortex in the rhesus monkey. *Brain Research*, 974(1-2), 43–59. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(03\)02548-4](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)02548-4)
- Simonyan, K., Saad, Z., Loucks, T. & Lodlow, C. (2007). Functional neuroanatomy of human voluntary cough and sniff production. *NeuroImage*, 37(2), 401–409.
- Skodda (2015). Die Dysarthrie des Morbus Parkinson: Klinische Präsentation, pathophysiologische und diagnostische Aspekte. *Sprache · Stimme · Gehör*, 39(04), 182–186. <https://doi.org/10.1055/s-0041-102793>
- Skodda, Grönheit, W [W.] & Schlegel, U [U.] (2011). Intonation and Speech Rate in Parkinson's Disease: General and Dynamic Aspects and Responsiveness to Levodopa Admission, *Journal of Voice*. *Journal of voice*, Volume 25(Issue 4), e199-e205.
- Skodda, S. (2012). Effect of deep brain stimulation on speech performance in Parkinson's disease. *Parkinson's disease*, 2012, 850596. <https://doi.org/10.1155/2012/850596>
- Skodda, S., Grönheit, W [Wenke], Schlegel, U [Uwe], Südmeyer, M., Schnitzler, A [Alfons] & Wojtecki, L [Lars] (2014). Effect of subthalamic stimulation on voice and speech in Parkinson's disease: for the better or worse? *Frontiers in neurology*, 4, 218. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00218>
- Smith, Ramig, L. O [Lorraine Olson], Dromey, C., Perez, K. S. & Samandari, R. (1995). Intensive voice treatment in parkinson disease: Laryngostroboscopic findings. *Journal of voice*, 9(4), 453–459. [https://doi.org/10.1016/S0892-1997\(05\)80210-3](https://doi.org/10.1016/S0892-1997(05)80210-3)
- Smith, S. M. & Nichols, T. E. (2009). Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*, 44(1), 83–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.061>
- Spencer, K., Yorkston, K., Beukelman, D., Duffy, J [Josef], Gulper, L. A., Miller, R., Strand, E. & Sullivan, M. Practice Guidelines for Dysarthria: Evidence for Behavioral Management of the Respiratory/ Phonatory System.

- Sporns, O. (2013). The human connectome: origins and challenges. *NeuroImage*, *80*, 53–61. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.023>
- Staiger, A. & Aichert, I. (2010). Einheiten der sprechmotorischen Planung: theoretische Aspekte und Implikationen für die Sprechapraxietherapie. *Sprache · Stimme · Gehör*, *34*(03), 128–132. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1263180>
- Statistical Parametric Mapping (2014). SPM12. Institute of Neurology. UCL. London. UK. www.ucl.ac.uk (25.8.2020)
- Suzuki, J., Tanaka, Y [Y.] & Watanabe, H [H.] (2013). A case of Parkinson's disease treated effectively with a pacing board for repetitive speech phenomena after deep brain stimulation]. *Rinsho Shinkeigaku = Clinical Neurology*, *53*(4), 304–307. DOI: [10.5692/clinicalneuro.53.304](https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.53.304). PMID: 23603546.
- Tanaka, Y [Yasuhiro], Tsuboi, T., Watanabe, H [Hirohisa], Nakatsubo, D., Maesawa, S., Kato, S., Kajita, Y., Sato, M., Oodake, R., Hattori, M., Yamamoto, M., Wakabayashi, T., Katsuno, M. & Sobue, G. (2020). Longitudinal Speech Change After Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease Patients: A 2-Year Prospective Study. *Journal of Parkinson's disease*, *10*(1), 131–140. <https://doi.org/10.3233/JPD-191798>
- Thiriez, C., Roubeau, B., Ouerchefani, N., Gurruchaga, J.-M., Palfi, S. & Fénelon, G. (2013). Improvement in developmental stuttering following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, *19*(3), 383–384. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.07.011>
- Thobois, S [S.], Mertens, P., Guenot, M. & Hermier, M. (2002). Subthalamic Nucleus Stimulation for Parkinson's Disease. *J Neurol*, *249*, 529–534. https://doi.org/10.1007/SpringerReference_143644
- Thornton, M. (2016). *matlab-Toolbox [Computer software]*. Dartmouth College. Hanover, USA. <https://github.com/markallenthornton/MatlabTFCE>
- Tommasi, G., Krack, P [P.], Fraix, V [V.], Le Bas, J.-F., Chabardes, S [S.], Benabid, A.-L [A.-L.] & Pollak, P [P.] (2008). Pyramidal tract side effects induced by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *79*(7), 813–819. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.117507>
- Trepel, M. (2015). *Neuroanatomie – Struktur und Funktion*. Urban & Fischer.
- Tripoliti, E [Elina], Limousin, P., Foltynie, T [Tom], Candelario, J., Aviles-Olmos, I [Iciar], Hariz, M. I. & Zrinzo, L [Ludvic] (2014). Predictive factors of speech intelligibility following subthalamic nucleus stimulation in consecutive patients with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *29*(4), 532–538. <https://doi.org/10.1002/mds.25816>
- Tripoliti, E [Elina], Strong, L., Hickey, F., Foltynie, T [T.] & Zrinzo, L [L.] (2011). Treatment of Dysarthria Following Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *26*(13), 2434–2437. <https://doi.org/10.1002/mds.23851>
- Tripoliti, E [Elina], Zrinzo, L [L.], Martinez-Torres, I [I.], Frost, E., Pinto, S [S.], Foltynie, T [T.], Holl, E., Petersen, E., Roughton, M., Hariz, M. I. & Limousin, P [P.] (2011). Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease. *Neurology*, *76*(1), 80–86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318203e7d0>
- Tsuboi, T., Watanabe, H [Hirohisa], Tanaka, Y [Yasuhiro], Ohdake, R., Hattori, M., Kawabata, K., Hara, K., Ito, M., Fujimoto, Y., Nakatsubo, D., Maesawa, S., Kajita, Y., Katsuno, M. & Sobue, G. (2017). Early detection of speech and voice disorders in Parkinson's disease

- patients treated with subthalamic nucleus deep brain stimulation: a 1-year follow-up study. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 124(12), 1547–1556. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1804-x>
- Tsuboi, T., Watanabe, H [Hirohisa], Tanaka, Y [Yasuhiro], Ohdake, R., Yoneyama, N., Hara, K., Nakamura, R., Watanabe, H [Hazuki], Senda, J., Atsuta, N., Ito, M., Hirayama, M., Yamamoto, M., Fujimoto, Y., Kajita, Y., Wakabayashi, T. & Sobue, G. (2015). Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 86(8), 856–864. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308043>
- Tykalova, T., Rusz, J., Klempir, J., Cmejla, R. & Ruzicka, E. (2017). Distinct patterns of imprecise consonant articulation among Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain and Language*, 165(2), Artikel <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2016.11.005>, 1–9.
- Tzourio-Mazoyer, N [N.], Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B. & Joliot, M [M.] (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15(1), 273–289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- Udupa, K. & Chen, R [Robert] (2015). The mechanisms of action of deep brain stimulation and ideas for the future development. *Progress in neurobiology*, 133, 27–49. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.08.001>
- Vidailhet Marie, Vercueil Laurent, Houeto Jean-Luc, Krystkowiak Pierre, Benabid Alim-Louis, Cornu Philippe, Lagrange Christelle, Tézenas du Montcel Sophie, Dormont Didier, Grand Sylvie, Blond Serge, Detante Olivier, Pillon Bernard, Ardouin Claire, Agid Yves, Destée Alain & Pollak Pierre. *Original Article*. <https://doi.org/10.22334/jbhost.v6i2.217.s47>
- Vigneau, M., Beaucousin, V., Hervé, P. Y., Duffau, H., Crivello, F., Houdé, O., Mazoyer, B. & Tzourio-Mazoyer, N [N.] (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *NeuroImage*, 30(4), 1414–1432. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.002>
- Voges, J [Jürgen] & Timmermann, L [Lars] (Hrsg.). (2017). *Tiefe Hirnstimulation*. De Gruyter. <https://doi.org/10.1515/9783110459715>
- Volkman (2004), Jens. *Deep_Brain_Stimulation_for_the_Treatment_of_Parkinson's_Disease*. *J Clin Neurophysiol*, 21(1).
- Volkman, J., Herzog, J., Kopper, F. & Deuschl, G [Güntner] (2002). Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 17 Suppl 3, S181-7. <https://doi.org/10.1002/mds.10162>
- Volkman, J [Jens], Allert, N [N.], Voges, J [J.], Weiss, P. H., Freund, H. J. & Sturm, V [V.] (2001). Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology*, 56(4), 548–551. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.4.548>
- Wang, E., Verhagen Metman, L., Bakay, R., Arzbaecher, J. & Bernard, B. (2003). The effect of unilateral electrostimulation of the subthalamic nucleus on respiratory/phonatory subsystems of speech production in Parkinson's disease--a preliminary report. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 17(4-5), 283–289. <https://doi.org/10.1080/0269920031000080064>
- Weismer, G [G.] (Hrsg.). (1984). *Articulatory characteristics of Parkinsonian dysarthria: Segmental and phrase-level timing, spirantization, and glottal-supraglottal*

- coordination. *The dysarthrias: Physiology, acoustics, perception, management*, 101-139. College-Hill Press.
- Wendler, J., Rauhut, A. & Krüger, H. (1986). Classification of voice qualities. *Journal of Phonetics*, 14(3-4), 483–488. [https://doi.org/10.1016/S0095-4470\(19\)30694-1](https://doi.org/10.1016/S0095-4470(19)30694-1)
- Wernicke, C. (1874). *Der aphasische Symptomencomplex: eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*. Cohn.
- Wertheimer, J., Gottuso, A. Y., Nuno, M., Walton, C., Duboille, A., Tuchman, M. & Ramig, L. (2014). The impact of STN deep brain stimulation on speech in individuals with Parkinson's disease: the patient's perspective. *Parkinsonism & related disorders*, 20(10), 1065–1070. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.06.010>
- Wichmann, T. & DeLong, M. R. [Mahlon R.] (1996). Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Current Opinion in Neurobiology*, 6(6).
- Wildgruber, D., Ackermann, H., Klose, U., Kardatzki, B. & Grodd, W. (1996). Functional lateralization of speech production at primary motor cortex: a fMRI study. *NeuroReport*, 7, 2791–2795.
- Wirtz, M. & Caspar, F. (2002). *Beurteilerübereinstimmung und Beurteilerreliabilität: Methoden zur Bestimmung und Verbesserung der Zuverlässigkeit von Einschätzungen mittels Kategoriensystemen und Ratingskalen*. Hogrefe.
- Yamaguchi, H., Shrivastav, R., Andrews, M. L. & Niimi, S. (2003a). A comparison of voice quality ratings made by Japanese and American listeners using the GRBAS scale. *Folia phoniatrica et logopaedica: official organ of the International Association of Logopedics and Phoniatics (IALP)*, 55(3), 147–157. <https://doi.org/10.1159/000070726>
- Yamaguchi, H., Shrivastav, R., Andrews, M. L. & Niimi, S. (2003b). A comparison of voice quality ratings made by Japanese and American listeners using the GRBAS scale. *Folia phoniatrica et logopaedica: official organ of the International Association of Logopedics and Phoniatics (IALP)*, 55(3), 147–157. <https://doi.org/10.1159/000070726>
- Yeo, B. T. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H. & Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of neurophysiology*, 106(3), 1125–1165. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>
- Yildiz, A. & Selvin, P. R. (2005). Fluorescence imaging with one nanometer accuracy: application to molecular motors. *Accounts of chemical research*, 38(7), 574–582. <https://doi.org/10.1021/ar040136s>
- Yorkston, K. M. (1996). Treatment efficacy: dysarthria. *Journal of speech and hearing research*, 39(5), S46-57. <https://doi.org/10.1044/jshr.3905.s46>
- Zhang, S., Tagliati, M., Pouratian, N., Cheeran, B., Ross, E. & Pereira, E. (2020). Steering the Volume of Tissue Activated With a Directional Deep Brain Stimulation Lead in the Globus Pallidus Pars Interna: A Modeling Study With Heterogeneous Tissue Properties. *Frontiers in computational neuroscience*, 14, 561180. <https://doi.org/10.3389/fncom.2020.561180>
- Ziegler, W [W.] (1997). The role of the left mesial frontal cortex in fluent speech: Evidence from a case of left supplementary motor area hemorrhage. *Neuropsychologia*, 35(9), 1197–1208. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00040-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00040-7)
- Ziegler, W [W.] & Vogel, M. (2010). *Dysarthrie: verstehen-untersuchen-behandeln*. Thieme.
- Zrinzo, L [Ludvic], Yoshida, F., Hariz, M. I., Thornton, J., Foltynie, T [Thomas], Yousry, T. A. & Limousin, P. (2011). Clinical safety of brain magnetic resonance imaging with

implanted deep brain stimulation hardware: large case series and review of the literature. *World neurosurgery*, 76(1-2), 164-72; discussion 69-73.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.02.029>

VI Anhang

Anhang 1: Rohdaten mit klinischen Details je Patient der retrospektiven Studie (Kapitel 7)

Anhang 2: Rohdatentabelle der GRBAS der retrospektiven Studie (Kapitel 7)

Anhang 3: klinische Daten aller Patienten zu STN-DBS der retrospektiven Studie (Kapitel 7)

Anhang 4: Rohdatentabelle der AMDS der retrospektiven Studie (Kapitel 7)

Anhang 5: klinische Daten der Probanden der prospektiven Studie (Kapitel 8)

Anhang 6: Rohdaten (Mediane) der GRBAS und AMDS der prospektiven Studie (Kapitel 8)

Anhang 1: Rohdaten mit klinischen Details je Patient der retrospektiven Studie (Kapitel 7)

Clinical Background	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Mittelwert
Geschlecht	m	m	w	m	w	w	w	w	m	
Alter zum STN-DBS-OP Termin in Jahren	60,5	68,11	51,7	63,10	71,4	64,7	63	64,10	54,4	62,3
Jahr der Erstdiagnose	2007	-	2010	2010	2002	2004	2003	2007	2008	
Erkrankungsdauer bis OP (ab Erstdiagnose)	9	-	6	6	15	13	14	10	10	10,4
Jahr der Erstmanifestation bis OP	2003	-	-	2009	2002	2004	2001	2007	2007	
Erstmanifestation bis OP in Jahren	13	-	-	7	15	13	16	10	11	12,1
OP-Monat	201601	201603	201603	201605	201709	201710	201711	201711	201803	
H & Y bei Aufnahme	3	3,5	1,5	3	3	3	3	2,5	2,5	2,8
H & Y bei Entlassung	2	3,5	-	3	3	-	-	2	2	2,5
UPDRS-III (bei Aufnahme)	17	-	13	18	18	18	30	10	28	19,1
UPDRS-IV	19	-	3	6	6	3	3	7	0	6,3
UPDRS-III (in medik. OFF)	54	-	-	24	-	-	-	30	30	36,0
UPDRS-III (nach 150/200 mg Madopar im ON)	25	-	18	21	9	36	37	8	5	24,0
UPDRS-III (nach 250mg Madopar LT im ON)	21	26	21	19	18	14	11	4	5	9,9
UPDRS-IV	25	-	8	2	-	18	11	-	-	21,0
PANDA	29	-	29	-	-	-	-	-	-	7,0
non-motor-symptome scale	21	-	21	3	89	230	22	-	15	27,0
PDQ-39	48	-	33	27	3	89	20	28	3	63,3
MoCA	21	-	30	28	24	28	24	30	30	32,0
PANDA (Kognition)	24	-	30	28	27	28	21	30	23	26,3
PANDA (Stimmung)	4	-	9	0	1	8	0	4	0	26,4
Hamilton-Depression-Scale	14	-	4	4	4	19	5	4	0	3,3

Anhang 2: Rohdatentabelle der GRBAS der retrospektiven Studie (Kapitel 7)

Patient	G	R	B	A	S
1a Stim on	1	2	1	0	3
1b Stim off	1	2	1	2	3
2a Stim on	1	0	1	1	0
2b Stim off	1	0	1	2	0
3 a Stim on	1	1	1	1	0
3b Stim off	1	0	0	1	0
4a Stim on	2	0	1	2	0
4b Stim off	2	1	2	1	1
5a Stim on	0	0	0	0	0
5b Stim off	1	0	1	1	1
6a Stim on	0	0	0	0	0
6b Stim off	1	0	0	1	0
7a Stim on	2	2	0	1	1
7b Stim off	2	2	1	2	2
8a Stim on	1	1	2	1	0
8b Stim off	2	1	2	2	1
9a Stim on	1	0	1	1	1
9b Stim off	1	1	0	1	0

Anhang 4: Rohdaten der AMDS der retrospektiven Studie (Kapitel 7)

Subtest		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
AMDS-Skala	Verständlichkeit (allg.)	Natürlichkeit (allg.)	unpräzise Konsonanten	fehlende Dynamikmodulation	monotone Sprechweise	geringe Lautstärke	Unregelmäßige	Stimmlicher Tremor	Lautwiederholungen	Hypernasalität	Abnormale Geschwindigkeit	wechselnde Geschwindigkeit	Übermaß an Lautstärke Variation	abweichende Tonhöhe	wechselhafte Tonhöhe
1 Stim on	1	2	1	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
1 Stim off	2	2	2	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0
2 Stim on	2	2	2	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0
2 Stim off	2	2	2	1	1	2	0	0	0	2	1	0	1	1	0
3 Stim on	1	1	0	0	0	1	0	0	2	0	1	0	0	0	0
3 Stim off	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
4 Stim on	2	2	1	1	1	2	0	0	1	1	0	0	0	1	0
4 Stim off	2	2	1	1	1	2	0	0	2	1	0	0	0	1	0
5 Stim on	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
5 Stim off	2	3	1	1	0	1	1	0	0	2	1	2	1	0	2
6 Stim on	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6 Stim off	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
7 Stim on	2	2	2	1	1	0	0	1	0	2	0	0	0	1	0
7 Stim off	2	2	2	2	2	1	0	1	0	3	2	0	0	1	0
8 Stim on	2	2	1	1	1	1	1	1	0	1	2	1	0	0	1
8 Stim off	2	2	0	1	1	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0
9 Stim on	1	1	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9 Stim off	1	2	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Anhang 5: klinische Daten der Probanden der prospektiven Studie (Kapitel 8)

Patient Age/Sex	Cluster STIM OFF	Cluster STIM ON	Self evaluation of	Frequency	Amplitude	Pulse width	MDS-LED (mg)
70/f	-	-	moderate	130/130	1/2.5	60/60	16 525
57/f	c	c	moderate	179/179	5/4	30/30	12 700
67/m	f	f	none	130/130	2.7/2.7	60/60	33 400
63/m	-	-	none	130/130	4/3	60/60	16 950
58/f	c,d	c,d	moderate	130/130	1.3/2.1	60/60	16 700
52/f	a	a	none	130/130	2/1.7	60/60	7 300
58/m	e	e	moderate	159/159	4.3/5.5	40/30	22 525
74/m	-	-	none	130/130	2.2/2.5	60/60	19 50
74/m	d	-	mild	170/170	3.5/3.5	60/60	17 500
71/m	-	b,e	severe	130/130	4.1/6	60/60	29 1000
55/m	c	c	severe	120/120	2/2	60/60	22 800
50/m	-	f	severe	180/180	3/5.5	30/30	12 325
73/m	a,b,c,fa,b,c,f	a,b,c,f	severe	130/130	3.5/3.4	60/60	43 1168
73/m	a,c,d	c,d	none	104/130	2.7/3	40/60	36 450
81/f	d	d	mild	130/174	4/1.8	60/60	27 650
77/m	b,f	b,f,d	none	180/180	5.6/3.5	60/60	13 210
67/f	-	d	mild	132/132	2.5/2.5	60/60	7 225
52/m	a, f	f	moderate	139/139	4.2/4.5	60/60	17 350
72/m	-	b,d	moderate	130/130	2.1/2.1	60/60	38 300
74/m	b	d	none	170/170	3.8/3.4	60/60	43 510

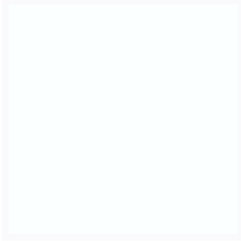
Abkürzungen: a) hypokinetische Dysarthrie, b) stotterender Typ, c) behauchte Stimme, d) gepresste Stimme, e) spastische Dysarthrie, f) geringe bis keine Ausprägung, LED: Levodopa Äquivalentdosis

Anhang 6: Rohdaten (Mediane) der GRBAS und AMDS der prospektiven Studie (Kapitel 8)

Patient Age/Sex	R	B	A	S	D M	M L	LV	SR	IC	H N	S RoS
70/f	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
57/f	1/1	1/2	1/1	0/0	2/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/1
67/m	1/2	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1
63/m	1/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0
58/f	1/1	1/1	0/1	2/1	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
52/f	0/0	0/0	1/0	0/0	1/1	3/3	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0
58/m	1/1	0/0	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	2/2	2/2	0/0
74/m	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
74/m	0/1	0/0	2/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/1
71/m	0/1	0/0	1/2	0/0	1/1	1/2	0/0	0/1	1/3	0/1	0/0
55/m	0/0	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0	2/2	0/0	1/1	0/0	1/0
50/m	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1
73/m	1/1	1/2	1/2	0/0	2/2	2/2	3/3	2/2	1/2	0/0	2/1
73/m	2/0	2/1	3/1	1/1	2/1	2/1	3/0	0/0	3/1	0/0	0/2
81/f	2/1	0/0	0/0	1/2	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
77/m	2/2	0/0	1/2	0/1	1/1	1/1	2/2	0/0	1/1	0/0	1/0
67/f	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/2
52/m	1/1	0/0	0/0	0/1	1/0	1/0	1/0	0/0	0/0	0/0	2/0
72/m	1/0	0/0	1/0	0/1	1/1	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1
74/m	0/1	0/0	1/2	0/0	0/0	0/0	1/0	2/0	2/2	0/0	0/0

Abkürzungen: (StimOff/StimOn), R: Rauheit, B: Atmungsaktivität, A: Asthenie, S: Dehnung, DM: dynamische Modulation, ML: Monotonie, LV: geringe Lautstärke, SR: Klang wiederholt, IC: unpräzise Konsonanten, HN: Hypernasalität, SRoS: kurze Sprechschübe

Angela de Sunda



Eidesstattliche Erklärung

für die Publikation meiner an der
Graduiertenschule für die Geisteswissenschaften
der Universität Würzburg angefertigten Dissertation.

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich meine Dissertation mit dem Titel
„Effekte der Tiefenhirnstimulation auf Symptome der Stimme und des Sprechens bei
Personen mit idiopathischem Parkinson-Syndrom“
eigenständig, d.h. insbesondere selbständig und ohne Hilfe eines kommerziellen
Promotionsberaters angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und
Hilfsmittel benutzt habe.

Die vorgelegte Dissertation wurde bisher bei keinem anderen Prüfungsverfahren in gleicher
oder ähnlicher Form eingereicht; sie ist nicht identisch mit einer von mir verfassten Magister-,
Diplom- oder Zulassungsarbeit.

Die meinem Promotionsverfahren zugrundeliegende Promotionsordnung sowie die
Studienordnung der Graduiertenschule für die Geisteswissenschaften der Universität
Würzburg sind mir bekannt.

Würzburg, den 10/16/24

(Datum und Unterschrift)