

3 EINLEITUNG

3.1 MORBUS PARKINSON

3.1.1 EPIDEMIOLOGIE UND GENETIK

M. Parkinson ist eine neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems mit progressivem, irreversiblen Verlauf²⁷. Die Erkrankung kommt weltweit vor und gilt als zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach dem M. Alzheimer²⁸. Der Erkrankungsbeginn liegt durchschnittlich zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr²⁹. Die Inzidenz wird für Europa mit ca. 16–19 pro 100,000 pro Jahr angegeben³⁰ und nimmt mit steigendem Alter zu. Die Prävalenz liegt bei über 65jährigen Menschen bei ca. 1,8%²⁹.

In ca. 95 % der Fälle tritt M. Parkinson sporadisch auf³¹. Allgemein wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen mit einer polygenetischen Disposition und geringeren umweltbedingten Einflussfaktoren³². Die wesentlich seltenere familiäre Variante, für die einige Mutationen der Genloci PARK1-11 beschrieben wurden, zeigt meist einen früher einsetzenden³³ und früher mit medikamentös induzierten Nebenwirkungen einhergehenden Verlauf³⁴.

3.1.2 KLINIK

Die Erstbeschreibung einiger typischer Symptome erfolgte 1817 durch James Parkinson³⁵. Als motorische Kardinalsymptome gelten Rigor, Ruhetremor, Hypokinese, eine Störung der Stellreflexe und ein asymmetrischer Beginn. Die einzelnen Symptome sind inter-individuell unterschiedlich stark ausgeprägt. Definitionsgemäß kommt es nach Gabe von L-Dopa zu einer Verbesserung dieser Symptome. Dementsprechend wird die Diagnose des M. Parkinson vorwiegend klinisch gestellt¹.

Als zusätzliche motorische Symptomen, die bisweilen als Teilstörungen der Hypokinese oder Stellreflexstörungen aufgefasst werden, können vor allem Festination (die Bewegung wird durch Vorbeugen des Rumpfes begonnen, der Patient versucht dabei, mit akzelerierenden kurzen Schritten den Körperschwerpunkt ‚einzuholen‘), Mikrographie, Freezing (plötzliche Erstarrung der Bewegung), Dysarthrie und teilweise fokal-dystone Symptome wie z.B. Blepherospasmus auftreten¹

EINLEITUNG

Als nicht-motorische Symptome können sich insbesondere Depressionen (ca. 40% der Patienten) und Demenz (ca. 25-50% der Fälle) entwickeln. Seltener werden autonome Dysfunktionen beobachtet, darunter Hyperhidrose, Seborrhoe, Hypotonie und orthostatische Dysregulation^{1,3}.

Differentialdiagnostisch können einem Parkinsonismus, der sich variabel aus den o. g. Symptomen zusammensetzt, andere Erkrankungen des zentralen Nervensystems zugrunde liegen (z.B. Multisystem Atrophy (MSA), supranukleäre Blickparese (PSP), Demenz mit Lewy-Körperchen, kortikobasale Degeneration). Ein ‚sekundärer‘ Parkinsonismus kann metabolischer, toxischer sowie vaskulärer Genese sein oder infolge eines Normaldruckhydrozephalus bei Störungen der Liquorzirkulation entstehen³⁶.

Die klinische Evaluation von Patienten mit M. Parkinson erfolgt standardmäßig durch die Beurteilungsskala ‚Unified Parkinson’s Disease Rating Scale‘ (UPDRS)³⁷, auf der kognitive und motorische Funktionen, Aktivitäten des täglichen Lebens und typische Therapiekomplicationen bewertet werden²² (s. 4.3).

3.1.3 PATHOPHYSIOLOGIE

Ursächlich für die Entwicklung eines M. Parkinson sind spezifische neurodegenerative Prozesse. Vermehrter Zelluntergang betrifft vor allem das dopaminerge System, insbesondere in der Pars compacta der Substantia nigra (SNc). Der fortschreitende Prozess führt zu Veränderungen der Funktion und Signalverarbeitung innerhalb der ‚kortiko-basalen Regelkreise‘ des motorischen Systems (s. 3.1.3.2) mit der Konsequenz der dargestellten Bewegungsstörungen².

3.1.3.1 Ursachen der Neurodegeneration

Der Pathomechanismus für den Zelluntergang ist bislang noch nicht geklärt^{2, 38}. Es wird jedoch von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen mit einer vorwiegend polygenetischen Prädisposition³². Daneben werden einige umweltbedingte Faktoren (z.B. Pestizide, Herbizide, Neurotoxine) aber auch protektive Faktoren diskutiert³⁷

Als pathologisches Korrelat konnten auf zellulärer Ebene intraneuronale Einschlusskörperchen, genannt Lewy-Körperchen³⁹, identifiziert werden, deren Hauptkomponente Fibrillen des aggregierten Proteins Alpha-Synuclein darstellen^{38, 40}. Alpha-Synuclein kommt ubiquitär in

EINLEITUNG

gesunden Nervenzellen in ungefalteter Form vor³⁸. Bei Patienten mit M. Parkinson kommt es aufgrund noch ungeklärter Pathomechanismen zur Aggregation und Fibrillenbildung des Proteins und zum Zelltod^{38, 40, 41}. Hierbei wird von einer besonderen Vulnerabilität des dopaminergen Systems ausgegangen⁴¹. Jedoch können auch andere Neurotransmittersysteme, z.B. das (nor-)adrenerge und acetylcholinerge, von der Neurodegeneration betroffen sein³⁷.

Als Ursachen des Zelluntergangs und der Ausbildung von Lewy-Körperchen wurden (i) oxidativer Stress, (ii) vermehrte glutamaterge Exzitotoxizität, (iii) inflammatorische Prozesse und (iv) mitochondriale Dysfunktionen hypothetisiert, ohne dass einer der o. g. Faktoren hinreichend erklärend wäre⁴².

Klinisch manifestiert sich der M. Parkinson erst bei einer Degeneration von ca. 50 - 80% der dopaminergen Zellen in der SNc⁴⁰.

3.1.3.2 Schädigung auf der Ebene der Basalganglien

Als Ursache für die motorischen Störungen bei Patienten mit M. Parkinson wird modellhaft von einer verminderten Aktivierung des Motorkortex durch den Thalamus aufgrund Dopaminmangels innerhalb eines Teils der Basalganglien, des Striatums, ausgegangen^{3, 7, 43}.

Als Basalganglien werden umschriebene subkortikale Kerngebiete bezeichnet, die die Verarbeitung und Koordination kortikaler Entwürfe über so genannte ‚kortiko-basale Regelkreise‘ ermöglichen^{44, 45}. Sie umfassen das Putamen und den Nucleus Caudatus (NC), die als Corpus Striatum zusammengefasst werden, den Globus pallidus pars externus (GPe) und internus (GPi), die Substantia nigra pars reticularis (SNr) und compacta (SNc) sowie den Nucleus subthalamicus (STN). Entlang der Kerngebiete und ihrer Verbindungen zum Thalamus und Kortex wird von parallel zu einander wirkenden Regelkreisen ausgegangen, durch die motorische, kognitive, assoziative und limbische Funktionen verarbeitet werden^{45, 46}.

Für die motorische Funktion werden dem Modell zufolge Bewegungsentwürfe aus dem prämotorischen, supplementär-motorischen und somatosensorischen Kortex in den Basalganglien koordiniert und in funktionell angepasster Form zum primär-motorischen Kortex projiziert⁴⁶.

Um miteinander konkurrierende Bewegungsentwürfe sinnvoll zu selektieren und koordinieren, sind sowohl bahnende als auch unterdrückende Verarbeitungsschritte notwendig. Ihre Realisierung ist prinzipiell vorstellbar als eine Leistung zweier synergistisch wirkender

EINLEITUNG

Transmissionswege: des so genannten ‚direkten Pfades‘, der Motorik bahnt und des ‚indirekten Pfades‘, der Bewegungsentwürfe unterdrückt⁴³.

Wie in Abbildung 3.1-1a dargestellt, gelangen kortikale Afferenzen vorerst zu dem auch als ‚Eingangsebene‘ der Basalganglien bezeichneten Striatum. Über den direkten Pfad (linke Bildhälfte) wird die Ausgangsebene der Basalganglien (GPi und SNr) inhibiert, über den ‚indirekten Pfad‘ (rechte Bildhälfte) aktiviert.

Da die Ausgangsebene selbst inhibitorisch auf Thalamus und Kortex wirkt, führt deren Hemmung (direkter Pfad) zu einer Bahnung kortikaler Entwürfe, deren Aktivierung (indirekter Pfad) zu einer Unterdrückung.

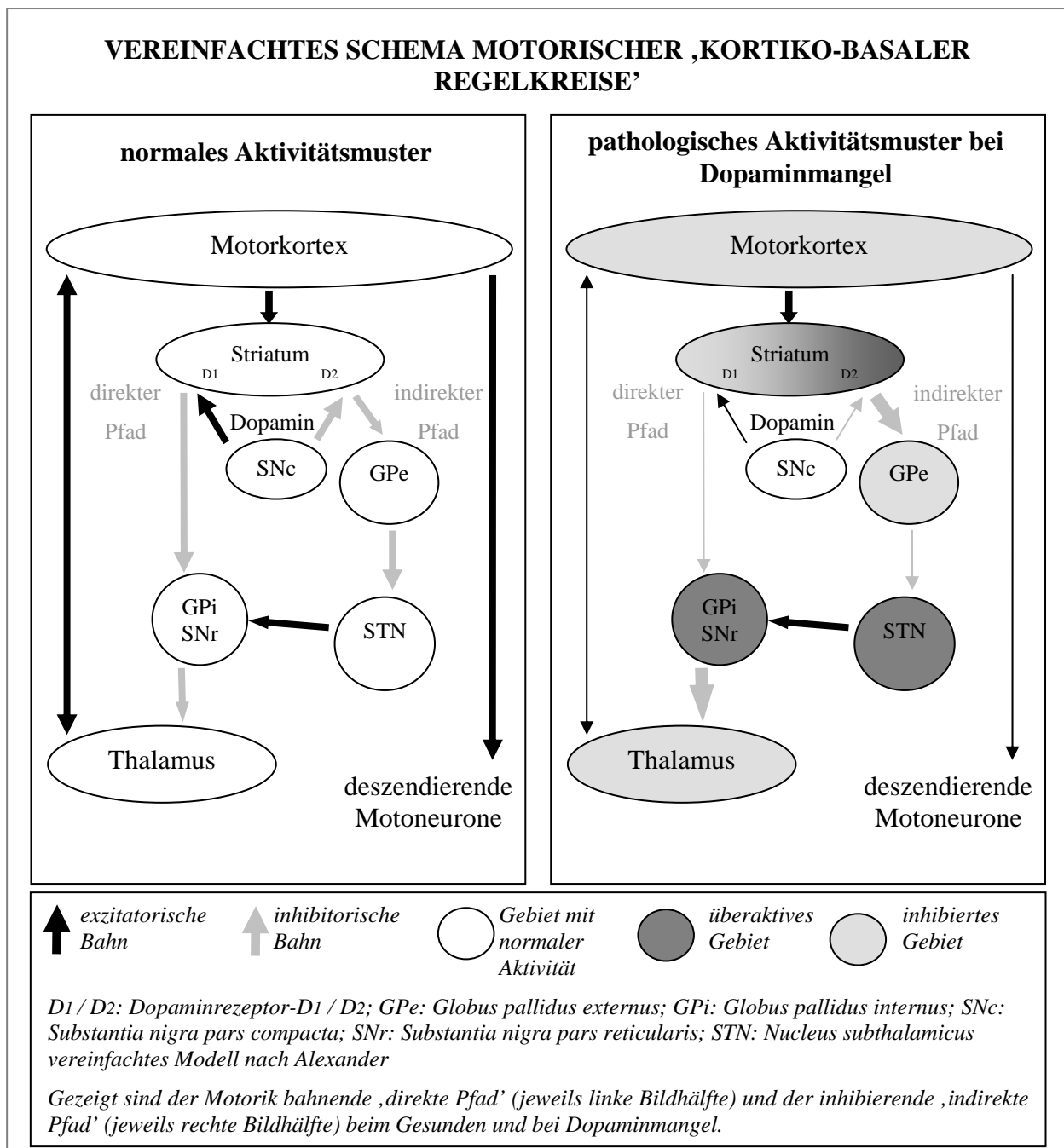


Abbildung 3.1-1 a,b

EINLEITUNG

Es wird davon ausgegangen, dass nigrales Dopamin im Gesunden einen regulierenden und (im Netto) Motorik fördernden Effekt ausübt⁴⁴, indem es über spezifische Rezeptoren (D1) die Wirkung des direkten Pfades verstärkt und über andere (D2) die Wirkung des indirekten Pfades hemmt⁴⁷.

Ein Dopaminmangel bewirkt bei Patienten mit M. Parkinson demnach eine Entgleisung der dargestellten Regelkreise (s. Abbildung 3.1-1b): Durch verminderte Aktivität des direkten und vermehrte Aktivität des indirekten Pfades, kommt es zur überschießenden Aktivität des STN, GPi und der SNr und damit zur vermehrten Hemmung des Thalamus und Motorkortex mit der Konsequenz der typischen motorischen Symptomatik^{3, 7, 48}.

3.1.4 THERAPIEPRINZIPIEN

3.1.4.1 Medikamentöse Therapie

Die Therapie erfolgt für Patienten mit M. Parkinson grundsätzlich durch die pharmakologische Substitution des fehlenden Neurotransmitters Dopamin³. Standardzubereitungen sind Pharmaka, die aus zwei Komponenten, dem Blut-Hirnschranken gängigen L-Dopa und einem peripher wirksamen Dopa-Decarboxylasehemmer, bestehen. Für die pharmakologische Therapie werden außerdem Dopaminagonisten, Substanzen, die den Abbau von Dopamin verzögern und wenige nicht-dopaminerge Arzneimittel eingesetzt.

Im Krankheitsverlauf nimmt der Substitutionsbedarf bei sinkendem Ansprechen und verkürzter Wirkdauer dopaminerger Medikamente jedoch überproportional zu³. Gleichzeitig treten vermehrt unerwünschte Nebenwirkungen auf⁴⁹.

Zu den akuten zentralnervösen Nebenwirkungen zählen Verwirrtheit, Schlaflosigkeit, Alpträume, Müdigkeit, (vorwiegend optische) Halluzinationen und Psychosen, die mit steigender Dosis und fortschreitender Erkrankung vermehrt beobachtet werden. Als akute periphere Nebenwirkungen gelten Übelkeit, Appetitverlust, Obstipation, und Hypotonie⁴⁹.

Ein besonders schwerwiegendes Problem in der Langzeittherapie mit L-Dopa und anderen dopaminergen Therapien, stellen die unter dem Begriff des ‚L-Dopa-Spät syndroms‘ subsummierten Nebenwirkungen dar, die fünf Jahre nach Therapiebeginn bei bis zu 50% der Behandelten auftreten und nach zehn Jahren bei bis zu 90%⁴⁹.

EINLEITUNG

Das L-Dopa-Spätsyndrom zeichnet sich aus durch (i) Wirkungsfluktuationen und ungewollte Bewegungen in Form von (ii) Dyskinesien mit choreatiformer Überbeweglichkeit und (iii) dyston anmutender Unterbeweglichkeit^{49, 50}.

Unter Wirkungsfluktuationen werden Phasen unphysiologischer Beweglichkeit im Wechsel mit guter Beweglichkeit verstanden. Zugrunde liegt hierbei wahrscheinlich eine verminderte Fähigkeit, zugeführtes L-Dopa neuronal zu speichern und / oder freizusetzen, sodass eine pulsatile Stimulation postsynaptischer Rezeptoren resultiert. Solche Wirkungsfluktuationen treten zunehmend ausgeprägter und schließlich dosisunabhängig auf („On-Off-Phänomene“)⁴⁹.

Das L-Dopa-Spätsyndrom^{4, 7, 22, 23, 51, 52} ist neben ausgeprägtem Tremor^{4, 53} die Hauptindikation für den neurochirurgischen Eingriff zur DBS des STN⁴.

3.1.4.2 funktionelle Therapien

So genannten ‚ablative‘ und ‚neuromodulatorische‘ Verfahren stellen funktionelle, stereotaktische Therapieverfahren dar. Hierbei wird davon ausgegangen, durch eine Zerstörung bzw. Suppression einzelner zerebraler Kerngebiete, die Balance innerhalb der kortiko-basalen Regelkreise annähernd wieder herzustellen³.

Ablative Verfahren wurden erstmals in den 1940er Jahren als Pallidotomien⁵⁴ und seit den 60er Jahren als Thalamotomien des Nucleus ventralis intermedius (VIM)¹⁵ durchgeführt. Seit der Einführung der L-Dopa-Therapie wurde die Indikation für diese Eingriffe drastisch reduziert. In den 90er Jahren wurde das Prinzip erneut aufgegriffen und weiterentwickelt^{55, 56}. Das daraus hervorgegangene neuromodulatorische Verfahren der Deep Brain Stimulation (DBS)^{5, 6, 43, 57, 58} hat ablative Verfahren heutzutage weitestgehend abgelöst^{6, 59}.

3.1.4.3 das Therapieprinzip der Deep Brain Stimulation (DBS)

Die DBS stellt ein zur medikamentösen Therapie additives Verfahren für Patienten mit extrapyramidalen Bewegungsstörungen dar⁶. Seit seiner Entwicklung findet die DBS zunehmend Anwendung in der Therapie von Patienten mit M. Parkinson, die unter stärkstem Tremor oder einem durch das L-Dopa-Spätsyndrom komplizierten Krankheitsverlauf leiden^{4, 5, 22, 52, 57, 60}.

Das therapeutische Prinzip der DBS besteht wahrscheinlich in der funktionellen Ausschaltung basalganglionärer Kerngebiete durch Elektrostimulation. Sie erfolgt durch bilateral in das

EINLEITUNG

Zielgebiet implantierte Stimulationselektroden, die mit einem abdominal oder subclaviculär in das subkutane Fettgewebe implantierten Impulsgenerator verbunden sind und kontinuierlich mit einer Frequenz von ca.130Hz angesteuert werden^{4,5}.

Hierdurch soll bei Patienten mit M. Parkinson der durch Dopaminmangel hervorgerufenen Überaktivität einzelner Kerngebiete gezielt entgegengewirkt, und eine physiologische Basalganglienfunktion weitgehend wieder hergestellt werden^{4, 5, 61, 62}. Entsprechend ist der therapeutische Effekt der DBS vergleichbar mit der Wirkung von L-Dopa^{63, 64}.

Vorteile der DBS gegenüber ablativen Verfahren bestehen insbesondere darin, dass

1. durch den prinzipiell geringeren Gewebeschaden und die Möglichkeit, die Stimulationsparameter individuell einzustellen, ein günstigeres Verhältnis von erwünschten Wirkungen zu unerwünschten Nebenwirkungen besteht,
2. das Verfahren als ‚reversibel‘ gilt, da der Effekt der DBS durch Ausschalten des Gerätes unterbrochen werden kann,
3. die DBS daher im Vergleich zu ablativen Verfahren mit geringeren Problemen bilateral angewandt werden^{4, 18, 65} kann.

Die Implantation erfolgt als stereotaktischer Eingriff meist am wachen Patienten unter Analgosedierung. Zur prä- und intraoperativen Zielpunkt-Ermittlung der Stimulationselektroden werden in der Regel ventrikulographische Daten, die kranielle Computertomographie (CCT) und Magnetresonanztomographie (MRT) des Patienten mit den Standarddaten des stereotaktischen Hirn-Atlas' nach Schaltenbrand und Wahren⁶⁶ abgeglichen^{5, 7, 13, 15, 18, 19, 25, 57, 67-70}.

Als Zielgebiete der DBS werden der Nucleus Subthalamicus (STN) bei Patienten mit M. Parkinson, der Nucleus ventralis intermedius (VIM) in der Regel bei Patienten mit essentiellen Tremor^{6, 71} und der Globus pallidus internus (GPi) bei Patienten mit Erkrankungen aus dem Formenkreis der Dystonien⁷² genutzt. Bei Patienten mit M. Parkinson wird der STN als bestes Zielgebiet der DBS angesehen^{4, 6, 20, 22, 48, 51, 73-75}.

3.1.4.4 DBS des Nucleus Subthalamicus (STN)

Der zwischen Mesencephalon und Diencephalon lokalisierte STN bildet eine Relaisstation des indirekten Transmissionsweges der Basalganglien (s. 3.1.3.2). Er erhält die meisten Afferenzen aus dem Globus pallidus internus (GPe) aber auch aus motorischen, limbischen und assoziativen Kortex-Arealen sowie wenige Afferenzen aus Thalamus und Hirnstamm. Seine Efferenzen gelangen hauptsächlich zum GP⁷⁶. Der STN liegt in unmittelbarer Nachbarschaft der Capsula Interna, des Fasciculus lenticularis und der Zona Incerta. Das ca. 240 mm³ große⁷⁶ Kerngebiet ist unterteilt in 5 funktionell getrennte Bereiche für die Verarbeitung vorwiegend motorischer, wahrscheinlich aber auch nicht-motorischer, insbesondere limbischer Funktionen⁴⁶.

Derzeit werden vorwiegend folgenden Wirkmechanismen für die DBS des STN diskutiert⁴:

1. ein Depolarisationsblock des STN durch die Inaktivierung spannungsabhängiger Ionen-Kanäle⁷⁷⁻⁷⁹,
2. eine Hemmung des Stimulationsgebietes durch eine präferenzielle und lokale Ausschüttung des inhibitorischen Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA)⁸⁰
3. die Überschreibung („Jamming“) pathologischer Entladungsmuster des STN durch extern generierte Ladungsmuster⁷⁷.

3.1.4.5 klinische Wirkung und Nebenwirkung der DBS des STN

Klinisch kommt es unter der DBS des STN zu einer Verbesserung der Kardinalsymptome des M. Parkinson. Die Gesamtsymptomatik, reflektiert durch die klinische Beurteilungsskala UPDRS, verbessert sich durchschnittlich um über 50% (bei Testungen ohne zusätzliche Medikamenteneinnahme⁴). Am stärksten profitieren die Symptome Tremor (ca. 80%^{20, 60}), Hypokinese (ca. 60%^{20, 60}) und Rigor (ca. 55%^{20, 60}). Hierbei ist ein gut erhaltenes Ansprechen auf die dopaminerge Medikation eine Voraussetzung für den Therapieerfolg^{6, 51, 53, 70}.

Zwar gilt, dass die DBS des STN keine weitere klinische Verbesserung über den besten Zustand unter L-Dopa-Therapie hinaus ermöglicht^{4, 81}, aber die präoperative L-Dopa-Dosis kann durchschnittlich um ca. 50% reduziert werden^{4, 5, 13, 20, 51, 60, 70, 75, 82, 83}. In der Konsequenz kommt es zum Rückgang von Symptomen des L-Dopa-Spät syndroms⁵² (Reduktion von Dyskinesien um ca. 75%⁴, verkürzte Dauer von Off-Phasen und deren Reduktion um ca. 60%^{22, 23, 25, 60, 70, 75, 82, 84}).

EINLEITUNG

Bei den Therapie-Nebenwirkungen wird zwischen operations-, geräte-, und stimulationsbedingten Risiken unterschieden^{4, 85}. Das operationsbedingte Risiko zerebraler Blutungen liegt für bilaterale Eingriffe bei 2-3%⁴. Gerätebedingte Risiken wie Kabeldislokation oder -bruch, Dysfunktion des Pulsgenerators und Hauterosionen werden unterschiedlich hoch mit Werten zwischen 10-50% angegeben⁴.

Stimulationsbedingte Nebenwirkungen sind mitunter durch eine unzureichend genaue Elektrodenlokalisation verursacht, welche in der Behandlung zu außergewöhnlich hohen Stimulationswerten zwingt. Diese kann jedoch eine unbeabsichtigte Mitstimulation zerebraler Strukturen, die dem Zielort benachbart sind, bewirken^{4, 65}. Derartige Nebenwirkungen sind prinzipiell durch Ausschalten des Stimulators reversibel^{4, 13, 61}.

Zu den häufigsten Stimulationsbedingten Nebenwirkungen zählen Parästhesien (in ca. 30% der Fälle²³)²⁰, Augenlid-Apraxien (in ca. 20% der Fälle⁵), Dyskinesien (in ca. 10 % der Fälle²³)^{5, 65, 75} und tetanische Symptome²⁰. Außerdem wurden kognitive und vereinzelt affektive Störungen beobachtet^{5, 20, 22, 23, 57, 64, 67, 74, 85-88}.

Trotz allgemeiner motorischer Verbesserung, wurde bei durchschnittlich 20% der Patienten mit M. Parkinson unter DBS des STN eine Zunahme an Störungen der Sprechmotorik in Form von Dysarthrie beschrieben^{5, 20-25, 89}.

3.2 DYSARTHRIE

Als Dysarthrien werden neurogene Störungen der Sprechmotorik bezeichnet, die Folge von Läsionen oder Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems sind^{9, 90}. Sie stellen die häufigste Ursache neurogener Kommunikationsstörungen dar⁹⁰. Die Auswirkungen von Dysarthrie können zu erheblichen psychischen und sozialen Beeinträchtigungen führen^{9, 11, 26, 91}.

Häufige Ursachen von Dysarthrien sind in absteigender Reihenfolge 1. zerebrovaskuläre Erkrankungen, 2. degenerative Erkrankungen der Basalganglien, 3. Schädel-Hirn-Traumata, 4. entzündliche Erkrankungen des Nervensystems, 5. Erkrankungen der Motoneurone, 6. degenerative Kleinhirnerkrankungen und 7. Erkrankungen der peripheren Nerven und des neuromuskulären Übergangs⁹.

Die Relation zwischen der Grunderkrankung und ihren Folgen kann anhand des ICIDH-Stufenmodells (International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps⁹²) der Weltgesundheitsorganisation, WHO, dargestellt werden (s. Abbildung 3.2-1)^{9, 93}. Hiernach kommt es durch die zugrunde liegende neurologische Erkrankung unter anderem zur Schädigung der Sprechorgane, woraus verminderte Verständlichkeit und prosodische Störungen resultieren

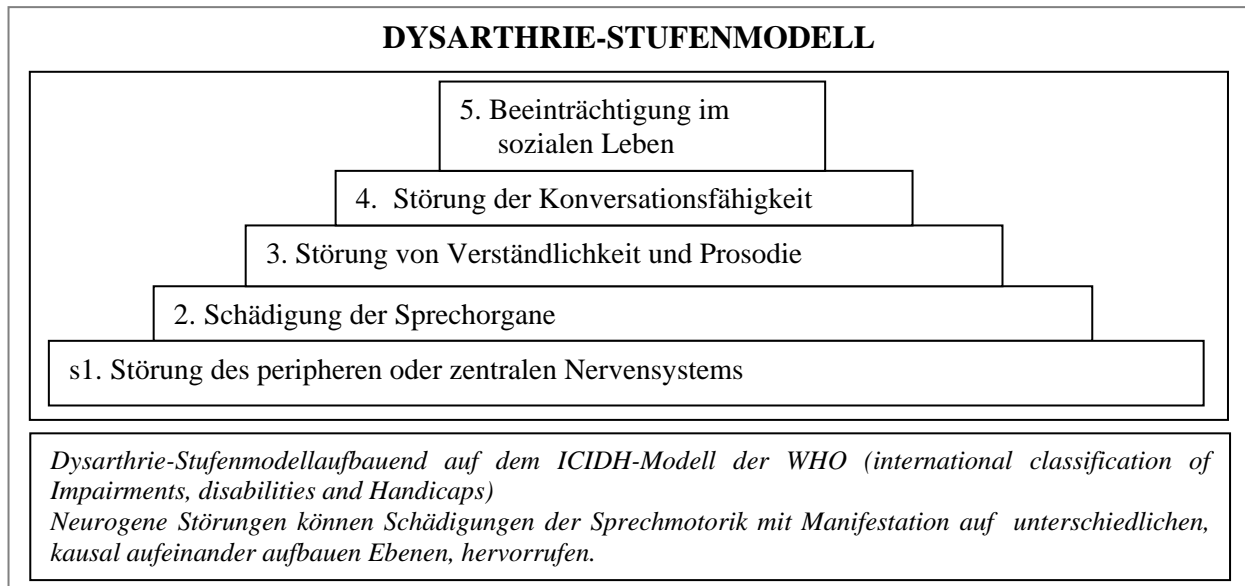


Abbildung 3.2-1

können. Die dadurch gestörte Konversationsfähigkeit kann zu Beeinträchtigungen im Alltag und im sozialen Leben führen^{9,93}.

Die Organe, die das Sprechen ermöglichen und an denen sich Fehlfunktionen in Form von Dysarthrie manifestieren, sind Kehlkopf-, Mund-, Zungen- und Atemmuskulatur.

Die Gesamtfunktion ‚Sprechen‘ kann nach phoniatisch-logopädischen Gesichtspunkten in die Unterfunktionen Stimmgebung (Phonation), Lautbildung (Artikulation) und Atmung (Respiration) unterteilt werden. Durch die Koordination dieser Anteile entsteht die ‚Sprachmelodie‘ (Prosodie), die definiert wird als Gesamtheit sprachlicher Eigenschaften wie Akzent, Intonation, Quantität, Sprechgeschwindigkeit, Rhythmus und Sprechpausen⁹.

Nach Darley et al.⁸ werden fünf Formen von Dysarthrien unterschieden, die mit den folgenden neurologisch-motorischen Syndromen analogisiert werden können: (i) schlaff (bei peripherer oder Bulbär-Parese), (ii) spastisch (bei Pseudobulbär-Parese), (iii) ataktisch (bei zerebellärer Schädigung), (iv) hypokinetisch / rigid-hypokinetisch⁹ (bei M. Parkinson) und (v) hyperkinetisch (bei choreatiformen Störungen und Dystonien). Die jeweiligen dysarthrischen Symptome gelten als relativ störungsspezifisch. Jedoch kommen auch Überschneidungen zwischen den einzelnen Formen sowie individuell unterschiedliche Symptomdominanz vor^{8,9}.

Stark ausgeprägte Dysarthrien können sich eher unspezifisch als generalisierte Form der Sprechstörung mit Artikulationsunschärfe, verringerter Lautstärke und prosodischen Veränderungen äußern⁹.

EINLEITUNG

Aus dem Stufenmodell für die Manifestation von Dysarthrie leiten sich besondere Anforderungen an die Diagnostik ab. Prinzipiell sollen die Folgen der Grunderkrankung als neurogene Störungen der Sprechorgane sowie deren Auswirkung auf die Konversation erfasst werden. Demzufolge werden auditiv-perzeptive und technische Untersuchungsverfahren komplementär angewandt^{9,90}.

Technische Verfahren dienen insbesondere der objektiven und quantitativen Beurteilung einzelner Teilleistungen des Sprechens auf der Organebene^{9, 26}. Da die Möglichkeit, von Teilleistungen auf die Gesamtfunktion zu schließen, jedoch begrenzt ist⁹⁴, haben auditiv-perzeptive Verfahren, durch welche u. a. Konsequenzen für die Kommunikation ermittelt werden sollen, einen großen diagnostischen Stellenwert^{9,90,94}.

3.2.1 PATHOPHYSIOLOGIE DER DYSARTHRIE

Sprechen stellt einen hochkomplexen motorischen Ablauf dar^{10, 26, 94-96} und die pathophysiologischen Grundlagen von Sprechstörungen sind noch nicht vollständig verstanden⁹⁶. Kortikale, basalganglionäre und zerebelläre Strukturen sowie die vom sensomotorischen Kortex absteigenden kortiko-nukleären Bahnen, die Formatio reticularis und die in die auditive Rückkopplung involvierten Areale des auditiven Kortex sind für die Entstehung der Sprechmotorik von wesentlicher Bedeutung^{94,96,97}.

Nach Riecker et al.⁹⁶ können die o. g. ZNS-Strukturen grob in zwei funktionell differenzierbare Netzwerke unterteilt werden: (i) eine ‚Motorik initiiierende / präparierende Schleife‘, (medialer und dorsolateraler prämotorischer Kortex, anteriore Anteile der Insula der dominanten Hemisphäre und superiore Anteile des Zerebellums), deren Funktion in der Planung und in dem Entwurf sprechmotorischer Abläufe besteht und (ii) eine ‚exekutive Schleife‘ (sensomotorischer Kortex, Nucleus Caudatus, Putamen, Globus pallidus, Thalamus und inferiore Anteile des Zerebellums), deren Funktion insbesondere in der Ausführung motorischer Funktionen besteht.

Dem Modell zufolge verursachen Schädigungen innerhalb der initiiierenden / präparierenden Schleife eher Störungen der motorischen Planung bis hin zu Sprechapraxien⁹⁶, während Störungen der exekutiven Schleife die motorische Ausführung durch die Sprechmuskeln stören und so zu relativ spezifischen Dysarthriemustern führen können⁹⁶.

Es bestehen Hinweise darauf, dass eine Lateralisierung zumindest auf der Ebene der Sprechplanung besteht⁹⁶.

3.2.2 DYSARTHRIE BEI PATIENTEN MIT M. PARKINSON

Dysarthrie ist ein häufiges Symptom bei Patienten mit M. Parkinson, das im Krankheitsverlauf bei ca. 70% der Patienten auftritt^{11, 27}. Für die Patienten ist Dysarthrie in aller Regel sehr belastend^{11, 12, 27} und wird von bis zu 30% als ihre größte Behinderung angegeben⁹⁸.

Da die Beeinträchtigung der Sprechmotorik Parallelen mit den typischen motorischen Symptomen aufweist, wird die Form der Dysarthrie bei Patienten mit M. Parkinson auch als ‚rigid-hypokinetisch‘ bezeichnet⁹. Jedoch variiert das individuelle Dysarthriemuster in Abhängigkeit vom Krankheitsgrad und der Symptomdominanz (Rigor, Tremor, Akinese)^{26, 99, 100}.

Typischerweise manifestiert sich Dysarthrie bei Patienten mit M. Parkinson als

1. Störung der Phonation im Sinne einer behauchten (Stimmeindruck, der bei Hypoadduktion der Stimmlippen durch entweichende Luft entsteht⁹¹) und rauhen (Stimmeindruck, der bei Irregularität von Amplitude, Frequenz oder Phase aufeinander folgender Stimmlippenschwingungen entsteht¹⁰¹) Stimme. Diese klinischen Befunde können zum Teil in technischen Messungen als vermehrte Geräuschanteile¹⁰² (definiert als nichtgradzahlige Vielfache der Grundfrequenz¹⁰³. 4.5.3.2)) und eine pathologische Zunahme der Grundfrequenzvariabilität (Jitter)²⁶ (s. 4.5.3.2)) bestimmt werden. Die Lautstärke und der Tonhöhenumfang sind meist reduziert und die Stimmlage erhöht⁹.
2. Störung der Artikulation mit verwaschener und undeutlicher Aussprache⁸,
3. Störung der Respiration mit meist verkürzter Expiration und Tonhaldedauer⁹,
4. Veränderungen der Prosodie, die bei ca. 40% der Patienten auftreten¹⁰⁴ und in der Kommunikation als besonders störend empfunden werden^{9, 91}. Die Sprechweise ist typischerweise monoton^{8, 26} und die Geschwindigkeit variabel verändert^{26, 100}. Sie ist, trotz verlangsamter Körpermotorik, häufig beschleunigt^{8, 98, 105, 106}. Jedoch können analog zu Akinese und Freezing auch Verlangsamungen auftreten^{107, 108}. Der Sprachfluss und die Sprechgeschwindigkeit können zusätzlich durch vermehrte und verlängerte Pausen verändert sein¹⁰⁵.
5. eingeschränkte Fähigkeit zur Steuerung des Stimmvolumens, insbesondere leise zu sprechen ohne dabei zu flüstern^{8, 100}. Das eigene, meist verminderte Stimmvolumen wird durch die Patienten häufig zu laut eingeschätzt¹⁰⁹.

3.2.2.1 Ursachen

Dysarthrische Symptome bei Patienten mit M. Parkinson werden weitestgehend als Manifestation der motorischen Kardinalsymptome (Rigor, Tremor, Hypokinese) an der Sprechmotorik interpretiert^{8,9,91,110}.

Bei bis zu 90%¹¹¹ der Patienten mit M. Parkinson, die an Dysarthrie leiden, besteht eine laryngeale Dysfunktion mit inkomplettem oder unregelmäßigem Glottisschluss¹¹², für die insbesondere Rigor^{9,12,113} und Hypokinese⁹⁸ als Faktoren beschrieben wurden.

Rigor

Patienten mit einer Tonuserhöhung in Form von Rigor, der auch laryngeale Muskeln betrifft, können sowohl eine Hypo- als auch Hyperadduktion der Stimmlippen aufweisen. Hypoadduktion führt in der Regel zu einer behauchten, leisen^{9,12,113} oder sogar aphonen Stimme^{9,100,114}. Hyperadduktion kann den Stimmeindruck ‚rau‘ verursachen^{9,100}.

Erhöhter Stimmlippentonus kann außerdem zu einer erhöhten Stimmlage führen⁹.

Rigor der Thoraxmuskulatur verursacht eine Verminderung der Vitalkapazität, des Atemzugvolumens und der Einsekundenkapazität, welche sich als verkürzte Tonhaltedauer bei Patienten mit M. Parkinson äußern kann^{9,98,100}.

Tremor

Bei bis zu 50% der Patienten mit M. Parkinson besteht laryngealer Tremor, der als Stimmtremor wahrnehmbar ist^{12,113}.

Hypo-/Bradykinese

Hypo- und Bradykinese der Gaumensegel-, Kiefer-, Lippen- und Zungenbewegungen führen tendenziell zu verkürzter Bewegungsdauer und herabgesetzten Bewegungsamplituden der Sprechmuskeln^{9,107}. Folge ist eine ungenaue Artikulation^{8,9}, die bei bis zu 45% der Patienten mit M. Parkinson und Dysarthrie vorliegt¹¹¹.

Sprechpausen können aufgrund gestörter Bewegungsinitiation durch Bradykinese verlängert¹⁰⁵ und / oder aufgrund verkürzter Expiration vermehrt^{14,18} sein. Bei ausgeprägter Bradykinese kann durch zusätzlich verlangsamte Artikulation die gesamte Sprechweise verlangsamt sein¹⁰⁸.

Weitere Beeinträchtigungen

Zusätzlich zu den motorischen Kardinalsymptomen verursachen Koordinationsstörungen zwischen Respiration, Phonation und Artikulation komplexe Veränderungen der Prosodie¹¹⁵. Hierunter fällt eine verringerte Fähigkeit zur angemessenen Tonhöhen- und Lautstärkenvariation, die die typische, monotone Sprechweise hervorruft⁹.

Verringertes Vermögen, Bewegungen nach einem endogenen Rhythmus in einer angemessenen Geschwindigkeit durchzuführen, kann bei Patienten mit M. Parkinson zu einer generellen Beschleunigung der Sprechweise bis hin zu Sprech-, ‚Hasting‘ führen^{105, 107}. Als Hasting wird hierbei eine unfreiwillige Beschleunigung des Sprechens mit zeitweise sehr hoher Geschwindigkeit bezeichnet¹⁰⁷.

Bezüglich der Veränderungen der Sprechlautstärke wird vermutet, dass eine beeinträchtigte motorische Kontrolle der Lautstärkenmodulation und / oder eine veränderte Perzeption der eigenen Stimme ursächlich sind¹⁰⁹.

Obwohl das dopaminerge Defizit als eine Ursache für Dysarthrie gilt^{13, 95, 111, 116}, ist die Wirkung von L-Dopa auf dysarthrische Symptome geringer als auf andere körperliche Symptome^{64, 95, 111, 117}. Dieses geringere Ansprechen wurde verschiedentlich als Hinweis auf die Degeneration nicht-dopaminerges Neurotransmittersysteme als weiterer dysarthrogener Faktor diskutiert^{13, 64, 83, 95, 111, 117}.

3.2.3 DYSARTHRIE UNTER DBS DES STN

Die Wirkung der DBS des STN auf Dysarthrie bei Patienten mit M. Parkinson ist nicht eindeutig, da bisherigen Studien teilweise diskrepante Ergebnisse lieferten.

Durch technische Untersuchungen konnten häufig Verbesserungen einzelner Teilaspekte der Phonation^{13, 19}, Artikulation¹⁴⁻¹⁹, Respiration¹⁴ und Prosodie¹⁴ dargestellt werden. Diese Verbesserungen wurden überwiegend auf einen Rückgang der motorischen Kardinalsymptome bei Patienten mit M. Parkinson unter der DBS des STN zurückgeführt^{14-19, 118}. Die heterogenen Befunde auditiver Untersuchungen zum Gesamtsprecheindruck stehen hierzu teilweise im Widerspruch. Zwar ergaben orientierende Untersuchungen teilweise eine Verbesserung des Gesamteindrucks^{15-18, 117}, jedoch wurden auch generelle Verschlechterungen des Sprechens in Form von (nicht näher bezeichneter) Dysarthrie^{5, 20-23, 25, 95} oder verminderte Verständlichkeit^{19, 24, 69} dargestellt.

EINLEITUNG

Unstrittig ist, dass der therapeutische Effekt - insbesondere der Langzeiteffekt^{63, 64, 83, 117, 119} - der DBS des STN auf das Sprechen geringer ist als auf die Körpermotorik^{13, 117}.

Die Ursachen für dieses vergleichsweise geringere Ansprechen bzw. die Induktion dysarthrogener Nebenwirkungen durch die DBS des STN sind derzeit noch nicht bekannt.

Folgende Annahmen wurden jedoch formuliert:

1. Stimulationsinduzierte Störungen benachbarter Strukturen^{13, 17, 19, 95},
2. eine größere Störungsempfindlichkeit der Sprechmotorik als der Körpermotorik auf relativ hohe Stimulationsenergien^{69, 95} oder eine suboptimale Elektrodenlokalisierung^{16, 18, 95},
3. eine Induktion von Sprechdyskinesien^{19, 95},
4. eine Beteiligung unterschiedlicher zerebraler Strukturen und Mechanismen an der Sprechmotorik als an der Körpermotorik^{5, 13, 16, 17, 19, 100, 117, 120}.

Die Frage, ob der therapeutische Nutzen oder unerwünschte Nebenwirkungen in Bezug auf das Sprechen unter der DBS des STN überwiegen, konnte bislang nicht zufrieden stellend beantwortet werden.