

AKUSTISCHE ANALYSE
STIMULATIONSINDUZIERTER DYSARTHRIE BEI
PATIENTEN MIT ESSENTIELLEM TREMOR
UND TIEFER HIRNSTIMULATION



Inaugural Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Philosophischen
Fakultät der Universität zu Köln

im Fach Phonetik

vorgelegt von

Johannes Sebastian Becker M.A.

Geboren am 10.03.1978

in Mönchengladbach

Köln

im Oktober 2017

Erstgutachterin: PD Dr. Doris Mücke
Zweitgutachter: PD Dr. med. Michael T. Barbe
Drittgutachterin: Prof. Dr. Martine Grice

Die vorliegende Arbeit wurde von der Philosophischen Fakultät
als Dissertation angenommen.

Für Sabine und Fabian

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den nachstehenden Personen meinen besonderen Dank entgegen bringen, ohne die die Fertigstellung dieser Dissertation niemals zustande gekommen wäre:

Mein besonderer Dank geht an meine Betreuerin Frau PD Dr. Doris Mücke, die sich während der Planung und Fertigstellung dieser Dissertation immer Zeit für mich genommen hat, und die mir durchgehend mit Inspiration, Motivation und guten Ratschlägen zur Seite stand.

Ebenfalls ein außerordentlicher Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. med. Michael T. Barbe, nicht nur für seine Beratung und Inspiration während dieser Arbeit, sondern auch für die umfangreiche Betreuung und Unterstützung meiner Forschungsprojekte in seiner Arbeitsgruppe *Bewegungsstörungen und Tiefe Hirnstimulation*. Ich danke ihm ganz besonders dafür, dass er mir vor allem in der finalen Phase dieser Arbeit den nötigen zeitlichen Freiraum gewährt hat.

Ich danke des Weiteren meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. Martine Grice, die mich während der Fertigstellung meiner Dissertation jederzeit unterstützt hat, und die mir mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ein großer Dank gilt ebenfalls Herrn Till A. Dembek für das Korrekturlesen der Arbeit sowie das Erstellen der Abbildungen zur Elektrodenlage und zur neuroanatomischen Darstellung der Hirnstrukturen.

Bedanken möchte ich mich außerdem ganz herzlich bei Frau Julia Steffen und Herrn Jan Niklas Petry-Schmelzer für die geduldige, akkurate und hilfreiche Durchsicht und Revision dieser Arbeit.

Des Weiteren danke ich Frau Jacqueline Schilbach für ihre Unterstützung bei der Vorbereitung und Durchführung des Rating-Experimentes.

Ferner danke ich Frau Stefanie Hamacher für ihre umfassende Beratung und Unterstützung bei Fragen zur statistischen Analyse.

Ich danke Frau Prof. Dr. Anja Lowit vielmals für die genauso hilf- wie lehrreiche Diskussion zum Thema Dysarthrie und deren Analyse.

Ein herzlicher Dank geht an die Patienten, Kontrollprobanden und Teilnehmer des Rating-Experimentes, die Fragebögen, Videos, Sprachaufnahmen und Bewertungen mit großer Geduld über sich haben ergehen lassen, und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zu guter Letzt danke ich ganz besonders meiner Familie, die mich während der gesamten Zeit von ganzem Herzen unterstützt hat. Ich danke Euch für Euer Verständnis und den zeitlichen Freiraum, den Ihr mir gewährt habt, und der für die Fertigstellung dieser Arbeit notwendig war.

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 EINLEITUNG	1
2 THEORETISCHER HINTERGRUND	4
2.1 Der Essentielle Tremor	4
2.1.1 Epidemiologie	4
2.1.2 Klinische Merkmale	4
2.1.3 Pathogenese	7
2.1.4 Medikamentöse Therapie.....	9
2.2 Die Tiefe Hirnstimulation.....	9
2.2.1 Implantation	10
2.2.2 Stimulationsparameter und -modi	14
2.2.3 Allgemeiner Wirkmechanismus der THS.....	15
2.2.4 Klinische Wirkung der THS	16
2.2.5 Der VIM als traditioneller THS-Zielpunkt bei ET	16
2.2.6 Die PSA als alternativer THS-Zielpunkt bei ET	17
2.2.7 Nebenwirkungen der THS	18
2.3 Dysarthrie	20
2.3.1 Ätiologie der Dysarthrie.....	22
2.3.2 Formen der Dysarthrie	22
2.3.3 Phonetisch-akustische Analyse von Dysarthrie	28
2.3.3.1 Analyse des respiratorischen und laryngealen Systems	30
2.3.3.2 Analyse des artikulatorischen Systems	31
2.4 Dysarthrie bei ET und THS.....	38
2.4.1 Prävalenz stimulationsinduzierter Dysarthrie bei ET	38
2.4.2 Akustische Studien zu stimulationsinduzierter Dysarthrie bei ET	40
2.4.3 Dysarthrie bei ET-Patienten ohne THS	48

2.4.4 Zusammenfassung der Studienlage	50
3 FRAGESTELLUNG UND ZIELE	52
4 METHODEN	54
4.1 Probanden	54
4.1.1 Patienten.....	54
4.1.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	55
4.1.2 Kontrollprobanden.....	56
4.2 Studienablauf.....	57
4.2.1 Implantation	57
4.2.2 Konditionen	57
4.2.2.1 Randomisierung innerhalb der Crossover-Phase.....	57
4.2.2.2 Stimulationsparameter	58
4.2.2.3 Verblindung	59
4.3 Klinische Daten.....	59
4.3.1 Stimulationsamplitude	59
4.3.2 Tremor-Rating-Skala.....	59
4.3.3 Visuelle Analogskala.....	61
4.4 Akustische Daten.....	61
4.4.1 Akustische Aufnahmen	61
4.4.2 Sprachmaterial.....	62
4.4.2.1 Orale Diadochokinese	62
4.4.2.2 Gehaltene Vokale.....	62
4.4.2.3 Gelesener Text.....	63
4.4.3 Annotation und Labelling.....	63
4.4.3.1 Labelling der oralen Diadochokinese	63
4.4.3.1.1 Plosiv-Vokal-Sequenzen.....	63
4.4.3.1.2 Nasal-Vokal-Sequenzen.....	68
4.4.3.2 Labelling der gehaltenen Vokale	70
4.4.4 Gemessene Parameter.....	72
4.4.4.1 Parameter der oralen Diadochokinese	72
4.4.4.1.1 Plosiv-Vokal-Sequenzen.....	72

4.4.4.1.2 Nasal-Vokal-Sequenzen.....	76
4.4.4.2 Gehaltene Vokale.....	78
4.5 Rating-Experiment.....	80
4.6 Statistik	81
5 ERGEBNISSE	84
5.1 Klinische Daten.....	84
5.1.1 Elektrodenlage	84
5.1.2 Stimulationsamplitude	86
5.1.3 Tremor-Rating-Skala.....	86
5.1.4 Visuelle Analogskala.....	88
5.2 Akustische Daten.....	91
5.2.1 Orale Diadochokinese.....	91
5.2.1.1 Plosiv-Vokal-Sequenzen	91
5.2.1.2 Nasal-Vokal-Sequenzen.....	106
5.2.2 Gehaltene Vokale	109
5.3 Rating-Experiment.....	116
6 ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION.....	119
6.1 Gesunde Kontrollprobanden vs. ET-Patienten	120
6.2 ET-Patienten prä- vs. postoperativ	124
6.3 VIM- vs. PSA-THS.....	129
6.4 Methodologische Aspekte.....	132
7 FAZIT UND AUSBLICK.....	134
Literaturverzeichnis	138
APPENDIX	151
A. Gelesener Text (Nordwind und Sonne).....	151
B. Adjustierte Mittelwerte des linearen Modells.....	152
C. Patientenzahlen im Studienverlauf.....	158

Abbildungsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abbildung 1: Übersicht über die verschiedenen Tremorformen	6
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Netzwerks für Tremor und willkürliche Bewegungen	8
Abbildung 3: Schematische Darstellung des stereotaktischen Rahmens.	12
Abbildung 4: Hauptkomponenten des THS-Systems	13
Abbildung 5: Schematische Darstellung einer THS-Elektrode	14
Abbildung 6: Neuroanatomische Darstellung des VIM sowie der PSA	18
Abbildung 7: Schematische Darstellung oraler und glottaler Gesten bei oraler Diadochokinese	36
Abbildung 8: Simulation des aktivierten Hirngewebes	43
Abbildung 9: Studiendesign und Evaluationszeitpunkte.....	58
Abbildung 10: Beispiel einer visuellen Analogskala zur Bewertung der Sprache	61
Abbildung 11: Oszillogramm und Spektrogramm von 10 Silbenwiederholungen /kakaka/	64
Abbildung 12: Labelling-Schema für einen prototypischen Silbenzyklus /ka/.....	65
Abbildung 13: Labelling-Schema für einen Silbenzyklus /ka/ mit Friktion und teilweiser Stimmhaftigkeit während der konsonantischen Konstriktion.	66
Abbildung 14: Labelling-Schema für einen Silbenzyklus /ka/ mit Friktion und durchgehender Stimmhaftigkeit während der konsonantischen Konstriktion	67
Abbildung 15: Labelling-Schema für einen Silbenzyklus /ka/ mit Teilfriktion und durchgehender Stimmhaftigkeit während der konsonantischen Konstriktion	68
Abbildung 16: Oszillogramm, Spektrogramm, Formanten und Labels von 30 Silben einer /mamimu/-Sequenz	69
Abbildung 17: Labelling-Schema einer /mamimu/-Sequenz	70
Abbildung 18: Labelling-Schema eines gehaltenen Vokals /a/	71
Abbildung 19: Labelling-Schema einer /kakaka/-Sequenz zum Extrahieren der Intensity Ratio	75

Abbildung 20: Beispiel-Screenshot des Ratingexperimentes in PRAAT.....	81
Abbildung 21: Lage der Elektrodenkontakte relativ zur interkommissuralen Linie	84
Abbildung 22: Stimulationsamplituden innerhalb der Crossover-Phase.....	86
Abbildung 23: Tremor-Rating-Skala.....	87
Abbildung 24: VAS-Werte.	89
Abbildung 25: Akustische Parameter der oralen Diadochokinese	94
Abbildung 26: Akustische Parameter der oralen Diadochokinese. Paarweiser Vergleich zwischen Kontrollprobanden und Patienten vor Implantation	96
Abbildung 27: Akustische Parameter der oralen Diadochokinese. Parweiser Vergleich zwischen Patienten vor Implantation des THS-Systems und nach Implantation mit PSA-THS.....	99
Abbildung 28: Akustische Parameter der oralen Diadochokinese. Paarweiser Vergleich zwischen Patienten vor Implantation des THS-Systems und nach Implantation mit VIM-THS.....	102
Abbildung 29: Akustische Parameter der oralen Diadochokinese. Paarweiser Crossover-Vergleich zwischen PSA- und VIM-THS	105
Abbildung 30: Formant Centralization Ratio	107
Abbildung 31: Vokaldreieck	107
Abbildung 32: Akustische Parameter der gehaltenen Vokale	111
Abbildung 33: Balkendiagramme für die Bewertung von Verständlichkeit und Natürlichkeit	117
Abbildung 34: Präoperativ gemessene Silbendauern in Abhängigkeit von Krankheitsdauer und Alter.....	123

Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
Tabelle 1: Dysarthrietypen und ihre Merkmale	23
Tabelle 2: Allgemeine Daten der 13 in die Studie eingeschlossenen Patienten.....	54
Tabelle 3: Allgemeine Daten der 13 in die Studie eingeschlossenen Kontrollprobanden.....	56
Tabelle 4: Stereotaktische Koordinaten aller Elektrodenkontakte in PSA und VIM	85
Tabelle 5: Stimulationsamplituden für die beiden Konditionen innerhalb der Crossover-Phase.	86
Tabelle 6: Summierte Werte der Tremor-Rating-Skala.....	87
Tabelle 7: VAS-Werte für die eigene Bewertung der Sprache der Kontrollprobanden bzw. Patienten sowie die Bewertung der Sprache der Patienten durch den Prüfarzt.....	88
Tabelle 8: Silbendauer, Frication-during-Closure, Voicing-during-Closure, Voicing-to-Syllable Ratio und Intensity Ratio	91
Tabelle 9: Formantwerte und Formant Centralization Ratio.	106
Tabelle 10: Maximum Phonation Time, Standardabweichung der Grundfrequenz, Jitter local, Shimmer local und Harmonics-to-Noise Ratio	109
Tabelle 11: Bewertung der Verständlichkeit und Natürlichkeit.....	116
Tabelle 12: Übersicht über die verschiedenen Teilergebnisse	120

Abkürzungsverzeichnis

AMSD	Assessment of Motor Speech for Dysarthria
AMDNS	Aachener Materialien zur Diagnostik Neurogener Sprechstörungen
COV	Coefficient of Variation
cs-ILS	Current-Shaped Interleaving Stimulation
CT	Computertomographie
cZi	Caudale Zona Incerta
DDK	Orale Diadochokinese
ET	Essentieller Tremor
EV	Evaluation Visit
FCR	Formant Centralization Ratio
FDA	Frenchay Dysarthria Assessment
HNR	Harmonics-to-Noise Ratio
IC	Internal Capsule
ICL	Intercommissural Line
ILS	Interleaving Stimulation
IPG	Implantable Pulse Generator
GPI	Globus Pallidus Internus
MDS	Movement Disorder Society
MCP	Mid-Commissural Point
MPT	Maximum Phonation Time
MRT	Magnetresonanztomographie
POA	Place of Articulation
POS	Place of Stimulation
PSA	Posteriores Subthalamisches Areal
PV	Programming Visit
RaPrI	Radiatio Prelemniscalis

REML	Restricted Maximum Likelihood
STN	Nucleus Subthalamicus
THS	Tiefe Hirnstimulation
TRS	Tremor-Rating-Skala
VAS	Visuelle Analogskala
Vc	Ventrocaudaler Nucleus
VHI	Voice Handicap Index
VIM	Nucleus Ventralis Intermedius
VL	Ventrolateraler Nucleus
VOP	Ventralis Oralis Posterior
VSA	Vowel Space Area
VTA	Volume of Tissue Activated

1 EINLEITUNG

Gesprochene Sprache ist das vorherrschende Mittel, über das der Mensch miteinander kommuniziert. Sie ist das Ergebnis komplexer und dynamischer motorischer Prozesse, über die wir Gedanken und Emotionen ausdrücken können (Duffy, 2013). Die Produktion deutlicher und verständlicher Sprache hängt in erster Linie davon ab, ob ein Sprecher in der Lage ist, artikulatorische Bewegungen präzise und kontrolliert auszuführen. Eine Störung neuromuskulärer Mechanismen, die für das sprachmotorische System unabdingbar sind, führt in der Regel zu einer Sprache, die in ihrer Verständlichkeit eingeschränkt ist (Darley, Aronson & Brown, 1975).

Eine solche Beeinträchtigung wird allgemein als *Dysarthrie* bezeichnet, die den Menschen hinsichtlich seiner Kommunikation im alltäglichen Leben einschränkt. Sie kann durch degenerative Erkrankungen wie z. B. Morbus Parkinson oder Multiple Sklerose, durch ein Schädel-Hirn-Trauma, Tumore oder andere Schädigungen des Gehirns hervorgerufen werden (Duffy, 2013).

Dysarthrie kann jedoch nicht nur Ausdruck einer Grunderkrankung sein, sondern auch durch operative Therapieverfahren wie die *Tiefe Hirnstimulation (THS)*, die zur symptomatischen Behandlung von Bewegungsstörungen wie z. B. Morbus Parkinson, Dystonie oder dem *Essentiellen Tremor (ET)* eingesetzt wird, hervorgerufen werden (Flora et al., 2010; Skodda, 2012). Während die Hauptsymptome einer solchen Bewegungsstörung (wie z. B. Zittern oder Muskelstarre) durch die THS in der Regel gemildert werden, kann es gleichzeitig zu einer Einschränkung des sprachmotorischen Systems kommen. Eine solche Beeinträchtigung wird in der Literatur als *stimulationsinduzierte Dysarthrie* (engl. *stimulation induced dysarthria*) bezeichnet.

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf Patienten mit Essentiellem Tremor, bei denen die Tiefe Hirnstimulation für gewöhnlich in einem spezifischen Hirnareal, dem sogenannten *Nucleus Ventralis Intermedius (VIM)* erfolgt. Als alternatives Areal wird in der letzten Zeit auch das *Posteriore Subthalamische Areal (PSA)* stimuliert, welches hauptsächlich aus Faserbahnen besteht und direkt unterhalb des VIM liegt. Für beide Areale finden sich in der Literatur Hinweise auf eine stimulationsinduzierte Dysarthrie (Becker et al., 2017; Karlsson et al., 2011; Karlsson et al., 2014; Mücke et al., 2014; Pützer, Barry & Moringlane, 2007). Ebenso finden sich Anhaltspunkte dafür, dass es bereits bei ET-Patienten ohne Tiefe Hirnstimulation eine gestörte Sprachmotorik gibt

(Gamboa et al., 1998; Kronenbuerger et al., 2009). Während der Großteil dieser Hinweise auf rein klinischen Studien basiert (vgl. Flora et al., 2010) gibt es nur vereinzelte Arbeiten, die sich objektiver akustischer Parameter bei der Analyse von Dysarthrie bei ET-Patienten bedienen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, den Einfluss der Tiefen Hirnstimulation auf die Sprache von Patienten mit Essentiellem Tremor in einer *prospektiven Studie* anhand objektiver akustischer Parameter zu untersuchen. Hierfür wurden 13 ET-Patienten vor und nach der Implantation des THS-Systems akustisch aufgenommen und analysiert. Das THS-System wurde dabei so implantiert, dass die Patienten sowohl im VIM als auch in der PSA stimuliert werden konnten (vgl. Barbe et al., 2016). Die genannten Konditionen ermöglichten zum einen den Vergleich der Sprachmotorik derselben Patienten vor der Implantation mit der Sprachmotorik unter postoperativ aktivierter Stimulation, und zum anderen einen direkten Vergleich der beiden stimulierten Areale (VIM und PSA). Zusätzlich wurde die Sprache der Patienten vor Implantation des Hirnschrittmachers mit der von 13 alters- und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollprobanden verglichen. Folgende klinische Daten wurden erhoben: Die *Tremor-Rating-Skala (TRS)* als Maß für den Schweregrad des Tremors, die subjektive Einschätzung der *Fähigkeit zu sprechen* auf einer *Visuellen Analogskala (VAS)* sowie die *Stromstärke (Stimulationsamplitude)*, die bei den ET-Patienten postoperativ zur Supprimierung des Tremors benötigt wurde. Als Sprachmaterial für die akustische Auswertung dienten schnelle Silbenwiederholungen (/papapa/, /tatata/, /kakaka/), bei denen zum einen *Silbendauern* (als Indikator für die *Artikulationsgeschwindigkeit*) sowie deren *Variabilität* (als Indikator für *rhythmische Irregularitäten*) analysiert wurden, und zum anderen Parameter, die sich auf die Präzision des oralen und glottalen Systems bei der Sprachproduktion beziehen (*Frication-during-Closure*, *Voicing-during-Closure*, *Voicing-to-Syllable Ratio*, *Intensity Ratio*). Des Weiteren wurden -ebenfalls bei schnellen Silbenwiederholungen (/mamimu/)- Formanten gemessen, um anhand der *Formant Centralization Ratio (FCR)* einen möglichen *artikulatorischen Undershoot* bei der Vokalproduktion analysieren zu können. Ferner dienten gehaltene Vokale (/a/) der Evaluierung des respiratorischen und phonatorischen Systems sowie der Stimmqualität. Als akustische Parameter fanden hier die *Maximale Phonationsdauer (Maximum Phonation Time, MPT)*, die *Variation der Grundfrequenz (F0 SD)*, *Shimmer* und *Jitter* sowie die *Harmonics-to-Noise Ratio (HNR Ratio)* Verwendung. In einem zusätzlichen Rating-

Experiment wurde die *Verständlichkeit* und *Natürlichkeit* der Sprache von Patienten und Kontrollprobanden durch 25 naive Hörer beurteilt, um zum einen den Schweregrad der Sprachstörung und zum anderen dysarthriebedingte Veränderungen von Prosodie und Intonation verifizieren zu können.

Die vorliegende Arbeit ist strukturell in sieben Kapitel untergliedert: Im folgenden Kapitel 2 soll zunächst ein genereller Überblick über die medizinischen und phonetischen Grundlagen gegeben werden. Ein Hauptaugenmerk liegt dabei auf den klinischen Merkmalen sowie den Möglichkeiten zur medikamentösen Behandlung und der Pathogenese des Essentiellen Tremors. Im Anschluss daran wird die Tiefe Hirnstimulation als Behandlungsmöglichkeit näher vorgestellt, wobei sowohl der operative Vorgang als auch das Wirkprinzip und mögliche Nebenwirkungen Erwähnung finden. Ferner wird die Dysarthrie in ihren verschiedenen Ausprägungen erläutert. Besonderes Augenmerk gilt hierbei der phonetisch-akustischen Analyse dysarthrischer Störungen. Zum Abschluss des theoretischen Teils wird der aktuelle Stand akustischer Studien zu stimulationsinduzierter Dysarthrie bei Patienten mit Essentiellem Tremor erläutert und zusammengefasst. In Kapitel 3 werden im Anschluss daran die konkreten Fragestellungen und Ziele dieser Arbeit vorgestellt, gefolgt von einer detaillierten Vorstellung der Ein- und Ausschlusskriterien, einer Charakterisierung der Patienten und Kontrollprobanden, einer Beschreibung des prospektiven und doppelt verblindeten Studiendesigns sowie der Analyse der erhobenen klinischen und akustischen Parameter in Kapitel 4. Die Ergebnisse werden in Kapitel 5 dargelegt, im Kapitel 6 noch einmal zusammengefasst und vor dem Hintergrund der Fragestellungen und Ziele dieser Dissertation diskutiert. Gegen Ende dieses Kapitels werden einige methodologische Aspekte erläutert. In Kapitel 7 schließen das Fazit sowie ein Ausblick auf mögliche zukünftige Studien zur Vertiefung der dargelegten Forschungsergebnisse diese Arbeit ab.

2 THEORETISCHER HINTERGRUND

2.1 Der Essentielle Tremor

2.1.1 Epidemiologie

Der Essentielle Tremor (ET) ist eine bis dato unheilbare neurologische Bewegungsstörung, bei der reziprok innervierte Muskeln¹ ein Zittern verschiedenster Körperteile verursachen. Der Begriff *Essentieller Tremor*² (lat. *tremere*, ‚zittern‘, ‚beben‘) wurde im Jahre 1874 erstmals von Pietro Burresi eingeführt (vgl. Burresi, 1874). Mit einer Prävalenz von durchschnittlich 0,9 % (Louis & Ferreira, 2010) ist er die am weitesten verbreitete Bewegungsstörung (Louis, Ottman & Hauser, 1998); bei der über 65-jährigen Bevölkerung wird gar eine Krankheitshäufigkeit von 4,6 % berichtet (Louis & Ferreira, 2010).

2.1.2 Klinische Merkmale

Der Essentielle Tremor manifestiert sich klinisch bei 95 % der Patienten durch ein Zittern der Arme. Aber auch der Kopf (ca. 30 %), die Stimme (ca. 20 %), die Zunge (ca. 20 %), und bisweilen der Rumpf (ca. 5 %), die Beine (ca. 10 %) und das Gesicht (ca. 10 %) können betroffen sein (Deuschl & Elble, 2009; Lyons et al., 2003). Da der Essentielle Tremor eine sehr heterogene Bewegungsstörung ohne einheitliche klinische Definition und ohne eindeutigen diagnostischen Test ist (Jankovic, 2002), hat die *Movement Disorder Society* im Jahr 1998 ein Klassifikationsschema zur besseren Einordnung veröffentlicht (MDS Consensus, vgl. Deuschl, Bain & Brin, 1998). Dieses ist allerdings nach wie vor Gegenstand aktueller Diskussion.

Tremores können sich generell hinsichtlich ihrer Aktivierungsbedingung, ihrer Lokalisation und ihrer Frequenz voneinander unterscheiden (Deuschl, Bain & Brin, 1998). Die Frequenz des Essentiellen Tremors liegt für gewöhnlich im für einen Tremor mittel- bis hochfrequenten Bereich zwischen 4 und 12 Hz bei variabler Amplitude (Elble, 2013; Louis, 2001)³. Der Tremor kann unter Stress oder Angst verstärkt auftreten und lässt bei einem Teil der Patienten unter Konsum von Alkohol

¹ Bei reziproker Innervation werden z. B. Agonist und Antagonist unwillkürlich alternierend gehemmt und aktiviert.

² Der Begriff *essentiell* (lat. *essentialis*, ‚wesentlich‘) wird -synonym zu *idiopathisch*- immer dann verwendet, wenn die genaue Ursache einer Erkrankung bislang unbekannt ist.

³ Im Verlauf der Erkrankung kann sich der Tremor in seiner Stärke und bezüglich der betroffenen Körperteile ausweiten. Die Amplitude des Tremors beim Armvorhalteversuch kann zwischen wenigen Millimetern und 10 bis 15 cm variieren.

vorübergehend nach (Critchley, 1949)⁴. Insbesondere feinmotorische Aufgaben, das Schreiben oder auch grobmotorische (Halte-) Tätigkeiten können beeinträchtigt sein, was zu einer ausgeprägten Behinderung führen kann.

Grundsätzlich unterscheidet man bei Tremores hinsichtlich ihrer Aktivierung zwischen einem *Ruhetremor* und einem *Aktionstremor* (Deuschl, 1999). Ein Ruhetremor, der am häufigsten bei Patienten mit Morbus Parkinson vorkommt, liegt dann vor, wenn der betroffene Körperteil statisch gegen die Schwerkraft gestützt wird, und wenn bei vollkommener Muskelentspannung keine willkürliche Aktivität vorhanden ist. Dies ist z. B. dann der Fall, wenn die Hände eines Patienten entspannt im Schoß liegen. Die unterschiedlichen Formen des Aktionstremors treten dagegen bei willkürlichen Bewegungen auf und sind typisch für den Essentiellen Tremor. Der Aktionstremor umfasst wiederum den *Halte-* und den *Bewegungstremor*⁵. Ein Haltetremor tritt auf, wenn ein Körperteil gegen die Schwerkraft in einer bestimmten Position gehalten wird, beispielsweise beim Ausstrecken und Halten der Arme zur Seite oder nach vorne in Pronationsstellung. Der Bewegungstremor wiederum unterteilt sich in einen *gerichteten* und *ungerichteten Tremor*. Während der gerichtete Tremor (*Intentionstremor*) sich bei Zielbewegungen, beispielsweise beim Greifen eines Gegenstands, in seiner Amplitude verstärkt⁶ besteht ein ungerichteter Tremor auch bei nicht zielgerichteten Bewegungen, wie beispielsweise reinen Flexions- oder Extensionsbewegungen. Abbildung 1 gibt eine schematische Übersicht über die verschiedenen Formen des Tremors.

⁴ Koller, Busenbark & Miner (1994) berichten von einer Alkoholresponsivität bei ca. 74 % aller Patienten.

⁵ Der Bewegungstremor wird häufig auch als *Aktions-* oder *kinetischer Tremor* bezeichnet.

⁶ Beispielsweise beim *Finger-Nase-Test*, bei dem der Patient gebeten wird, mit offenen oder geschlossenen Augen den Zeigefinger in einer seitlich ausholenden Bewegung zur Nase zu führen und die Nasenspitze zu berühren.

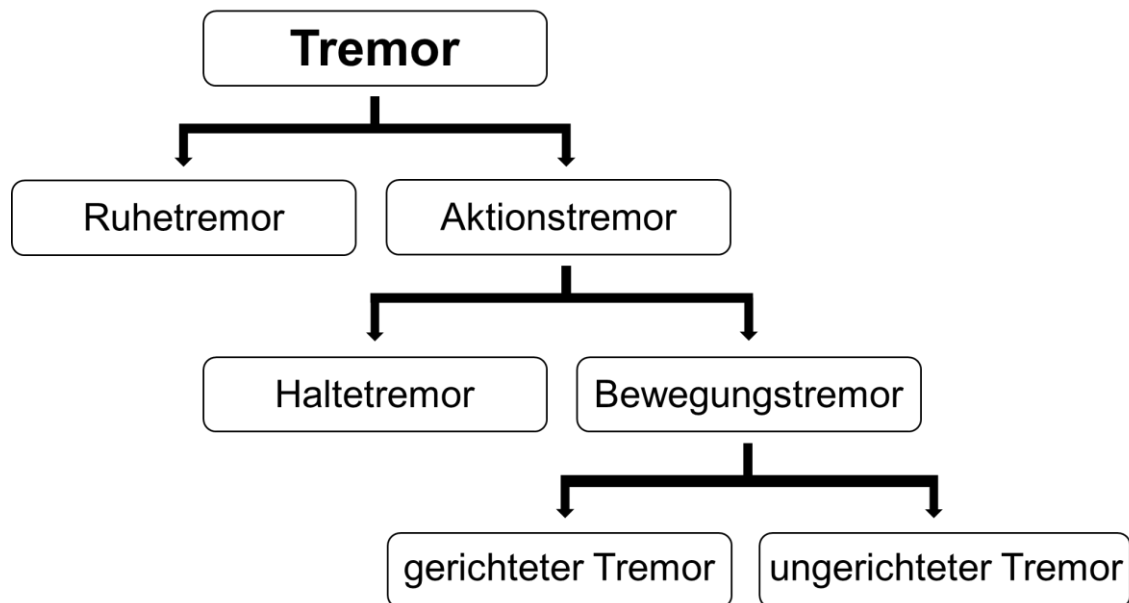


Abbildung 1: Übersicht über die verschiedenen Tremorformen, angelehnt an Deuschl (1999).

Patienten mit Essentiellen Tremor zeigen für gewöhnlich einen Aktionstremor in Form eines Haltetremors in beiden oberen Extremitäten. In ca. 25 % aller Fälle kann eine zusätzliche Intentionalkomponente beobachtet werden, die als klassisches Merkmal einer *zerebellären* (vom Kleinhirn, *Zerebellum* ausgehend) *Störung* angesehen wird (Deuschl et al., 2000).

Während man lange von einem monosymptomatischen Tremorsyndrom unter Abwesenheit anderer neurologischer Störungen ausging, ist heute bekannt, dass der Essentielle Tremor insbesondere im fortgeschrittenen Stadium mit zerebellären Veränderungen einhergehen kann (Hopfner & Deuschl, 2017). So können mit fortschreitender Krankheitsdauer beispielsweise auch das Gangbild (im Sinne einer ataktischen Gangstörung; vgl. Klebe et al., 2005) sowie Augen- (Helmchen et al., 2003) und Greifbewegungen (Stani et al., 2010) beeinträchtigt sein. Auch kognitive Veränderungen (Duane & Vermilion, 2002), teilweise bis hin zu einer dementiellen Ausprägung finden sich in der Literatur (Bermejo-Pareja, Louis & Benito-Leon, 2007).

Der Essentielle Tremor kann zu deutlichen Einschränkungen hinsichtlich der Lebensqualität führen (Bain, 2000; Chandran et al., 2012; Lorenz et al., 2006). Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. Essen, Trinken, Schreiben, Anziehen, Hygiene etc.) können durch das Zittern stark eingeschränkt sein. Hinzu kommt u. a. eine Stigmatisierung der Patienten, die sich aus diesem Grund häufig aus der Öffentlichkeit

zurückziehen. In letzter Konsequenz führt der Essentielle Tremor bei ca. 15 bis 25 % der Erkrankten zur frühzeitigen Berentung (Bain et al., 1994; Louis, 2006).

2.1.3 Pathogenese

Die genaue Klärung der Pathogenese gestaltet sich beim Essentiellen Tremor schwierig, da es nach wie vor unklar ist, ob es sich beim Essentiellen Tremor um eine einzelne Krankheitsentität handelt, oder nicht doch verschiedene Krankheitsentitäten unter einem ähnlichen Phänotyp subsumiert werden.

Da bei ca. 50 % der Patienten eine positive Familienanamnese festzustellen ist (Whaley et al., 2007), nimmt man für den Essentiellen Tremor einen autosomal-dominanten Erbgang⁷ an (Elble, 2000). Eine kausale Genmutation konnte bislang allerdings nicht identifiziert werden (Deng, Le & Jankovic, 2007; Jasinska-Myga & Wider, 2012). Obwohl die Krankheit vereinzelt bereits im Kindesalter auftreten kann⁸ wird sie in den meisten Fällen erst im Erwachsenenalter diagnostiziert; Männer und Frauen sind dabei gleichermaßen betroffen. Im Allgemeinen ist der Essentielle Tremor eine Erkrankung, die langsam progredient verläuft.

Auch die Pathophysiologie bei der Entstehung des Essentiellen Tremors ist bislang nicht eindeutig geklärt. Eine Reihe von Studien bei ET-Patienten konnte unter Verwendung bildgebender und elektrophysiologischer Verfahren ein dynamisches *Tremornetzwerk* im motorischen System nachweisen (Raethjen & Deuschl, 2012; Schnitzler et al., 2009). Ein solches Netzwerk ist nicht spezifisch für den Essentiellen Tremor, sondern tritt auch bei Patienten mit anderen Tremorerkrankungen wie dem tremordominanten Morbus Parkinson auf. Ein anatomisch ähnliches Netzwerk (mit unterschiedlicher Konnektivität und einer Frequenz von 10 Hz) konnte jedoch auch bei gesunden Probanden nachgewiesen werden, die einen Parkinson-Tremor imitieren (Pollok et al., 2004). Es ist daher schwierig zu erklären ob die bei Tremorpatienten gefundene Netzwerkaktivität kausal für die Entstehung des Tremors oder nur ein Epiphänomen ist. Eine Hypothese ist, dass eine sensomotorische Netzwerkaktivität

⁷ Genetisch bedingte Erkrankungen werden für gewöhnlich *dominant* vererbt. Dabei wird sowohl eine unveränderte als auch eine veränderte (mutierte) Kopie eines einzelnen Gens vererbt. Setzt sich in diesem Prozess die veränderte Kopie gegenüber der unveränderten durch, so wird sie gegenüber dieser dominant.

⁸ Louis, Dure & Pullman (2001) berichten, dass sich der Essentielle Tremor in 4,3 bis 5,3 % aller Fälle im Alter bis zu 20 Jahren manifestiert. In einer Studie von Tan, Lum & Prakash (2006) liegt der Anteil des Auftretens im Kindesalter dagegen mit 15,5 % weit höher.

bei 10 Hz physiologischer Natur und bei Patienten mit Tremorerkrankungen pathologisch gesteigert ist.

Das bei Patienten mit Essentiellen Tremor beschriebene Netzwerk entspricht der *zerebello-thalamo-kortikalen Schleife* (Raethjen & Deuschl, 2012). Aus diesem Netzwerk wird die pathologische Aktivität über efferente motorische Bahnen an die Muskeln weitergeleitet und ruft dort den Tremor hervor (vgl. Abbildung 2).

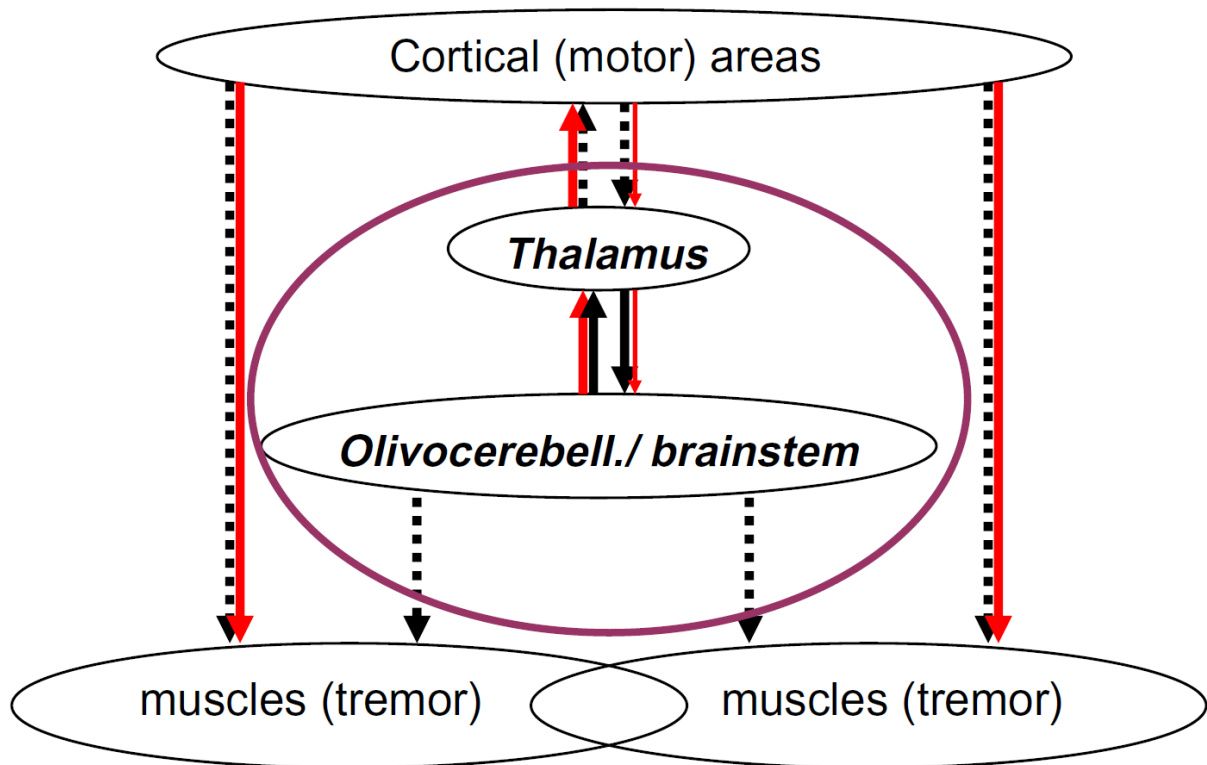


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Netzwerks für Tremor und willkürliche Bewegungen. Rote Pfeile zeigen Interaktionen bei willkürlichen Bewegungen innerhalb des Netzwerks an, schwarze Pfeile dagegen Interaktionen, die Loops innerhalb des Tremornetzwerks generieren. Gestrichelte Pfeile indizieren die intermittierende kortikale Beteiligung bei der pathologischen Ausbildung von Tremor. Abbildung aus Raethjen & Deuschl (2012).

Wo jedoch genau in diesem Netzwerk die eigentliche pathologische Aktivität entsteht ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Vereinzelt Studien sehen das *Zerebellum* als einen möglichen Ursprung der pathologischen Netzwerkaktivität an (Deuschl & Eible, 2000). Auch der *Nucleus olivaris inferior* im Hirnstamm, der *Nucleus Ruber* sowie *kortikale motorische Zentren* scheinen eine entscheidende Rolle im Tremornetzwerk zu spielen. Das Netzwerk scheint anatomisch nicht festgelegt zu sein, sondern seine Konstituenten können über die Zeit hinweg variieren (Raethjen & Deuschl, 2012). Theoretisch haben sämtliche beteiligten Areale das Potential, unter bestimmten

Umständen Tremoraktivität auszubilden. Der Thalamus als eine Art *Relay-Station* spielt hierbei in zweierlei Hinsicht eine Schlüsselrolle: Erstens hinsichtlich der Weitergabe neuraler Aktivität von subkortikalen zu kortikalen Arealen bei willkürlichen Bewegungen, und zweitens in Bezug auf die Weiterleitung nicht willentlicher, oszillatorischer Tremoraktivität im Sinne eines thalamo-kortikalen Loops.

2.1.4 Medikamentöse Therapie

Die Möglichkeiten der medikamentösen Behandlung des Essentiellen Tremors sind äußerst begrenzt. Aufgrund der unklaren Pathogenese⁹ dieser Erkrankung sind die medikamentös-therapeutischen Mittel unspezifisch und wirken rein symptomatisch statt kausal zu therapieren. Für gewöhnlich behandelt man mit unselektiven Beta-Rezeptor-Antagonisten (Propranolol), Antiepileptika (Primidon) oder mit einer Kombination beider Medikamente. Ein spezifisches Medikament für den Essentiellen Tremor gibt es bislang nicht. Von der *US Food and Drug Administration* empfohlen wird ausschließlich Propranolol (Pahwa & Lyons, 2003). Allerdings sind ca. 30 bis 50 % aller Patienten mit Essentiellem Tremor therapieresistent gegen die aufgeführten Medikamente, und auch bei den nicht resistenten Patienten ist die Wirkung der Medikamente oft unzureichend (Lyons & Pahwa, 2008)¹⁰. Zusätzlich können medikationsbedingte Nebenwirkungen auftreten. In einer kürzlich durchgeführten Studie von Diaz & Louis (2010) konnte gezeigt werden, dass etwa die Hälfte (56,3 %) aller ET-Patienten die Medikation hauptsächlich aufgrund von Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit oder Schwindel unter Primidon) oder Unwirksamkeit (Propranolol) wieder absetzt.

2.2 Die Tiefe Hirnstimulation

Bereits seit Mitte der 60er Jahre des 20. Jahrhunderts gibt es Einzelfallberichte zur *Neurostimulation* bei Bewegungsstörungen, Schmerz, Epilepsie oder neuropsychiatrischen Erkrankungen. Diese erlangten allerdings keine klinische Relevanz. Die *Tiefe Hirnstimulation* (THS; engl. *deep brain stimulation*) wurde erstmals 1991 vom französischen Neurochirurg Alim Louis Benabid an der Joseph Fourier-Universität in Grenoble eingeführt. Sie hat sich seitdem zu einem etablierten operativen Therapieverfahren zur symptomatischen Behandlung von Morbus

⁹ Vgl. Kapitel 2.1.3.

¹⁰ Bei nur ca. 50 % aller Patienten mit Essentiellem Tremor hat die Medikation eine befriedigende Wirkung.

Parkinson, Essentiellen Tremor und anderen Bewegungsstörungen entwickelt¹¹, wenn eine alleinige medikamentöse Therapie keine ausreichende Wirkung zeigt, oder wenn diese aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen nicht fortgeführt werden kann. Die Entwicklung der Tiefen Hirnstimulation ergab sich u. a. aus klinischen Beobachtungen heraus, dass eine Stimulation bestimmter Hirnareale mit geringen Strommengen motorische Symptome neurologischer Erkrankungen positiv beeinflussen kann. Weltweit sind mittlerweile über 100000 Patienten mit einem THS-System implantiert worden; alleine in Deutschland werden derzeit ca. 700 Patienten pro Jahr operiert.

Bei der Tiefen Hirnstimulation werden über eine oder mehrere dauerhaft implantierte Elektroden hochfrequente elektrische Impulse in bestimmten krankheits- und symptom-spezifischen Zielgebieten abgegeben, die sich anatomisch gesehen nicht an der Hirnoberfläche, sondern in tiefer gelegenen Arealen befinden. Diese hochfrequenten Stromimpulse sollen im Falle des Essentiellen Tremors die pathologische Tremoraktivität unterbinden. Während bei Morbus Parkinson meist der *Nucleus Subthalamicus (STN)* als Zielpunkt bevorzugt wird hat sich im Falle des Essentiellen Tremors der *Nucleus Ventralis Intermedius (VIM)* des Thalamus als allgemein bevorzugtes Areal herausgestellt¹². In den letzten Jahren erfährt beim Essentiellen Tremor auch das benachbarte *Posteriore Subthalamische Areal (PSA)* wachsende Aufmerksamkeit als alternatives Zielareal zum VIM.

2.2.1 Implantation

Die Tiefe Hirnstimulation ist immer mit einem stereotaktisch geführten operativen Eingriff verbunden. Für die Implantation der Elektroden wird zunächst ein stereotaktischer Rahmen am Kopf des Patienten befestigt. Dieser dient zum einen der Fixierung des Kopfes und zur Orientierung während der präoperativen Bildgebung, und zum anderen der Fixierung des Kopfes während der Operation selbst. Anhand der Bildgebung mittels *Magnetresonanztomographie (MRT)* und *Computertomographie (CT)* plant der Operateur am Operationstag den exakten Verlauf der Elektroden vom Bohrloch aus bis hin zum Zielpunkt. Sowohl die Koordinaten des Zielpunkts der

¹¹ Die Tiefe Hirnstimulation wird neben Morbus Parkinson und Essentiellen Tremor auch erfolgreich bei Dystonie, Epilepsie, therapierefraktären Schmerzen, psychiatrischen Erkrankungen oder beim Tourette-Syndrom eingesetzt.

¹² Ein weiterer Zielpunkt bei Tiefer Hirnstimulation ist der *Globus Pallidus Internus (GPI)* bei Patienten mit Dystonie.

Elektroden als auch der Weg, den eine Elektrode durch das Hirngewebe nimmt, werden computerassistent festgelegt. Vorrangig bei der Planung des Zugangsweges ist genügend Abstand zu den umgebenden Blutgefäßen zu halten, so dass das Risiko einer intraoperativen Blutung minimiert werden kann. Der Zielpunkt kann als Punkt in einem kartesischen Koordinatensystem über eine x-, y- und z-Koordinate definiert werden. Der Ursprung dieses dreidimensionalen Koordinatensystems ist in der Regel der Mittelpunkt (engl. *mid-commissural point*, *MCP*) der sogenannten *interkommissuralen Linie* (engl. *intercommissural line*, *ICL*). Die interkommissurale Linie reicht von der *anterioren* bis zur *posterioren Kommissur*¹³ und zieht durch den dritten Ventrikel¹⁴. Im weiteren Verlauf dient der stereotaktische Rahmen als Referenzsystem für die zuvor durchgeführte dreidimensionale Operationsplanung (vgl. Abbildung 3). Diese Planung wird computerassistent in Einstellwinkel des Rahmens umgerechnet, sodass das Ergebnis dieser Operationsplanung intraoperativ submillimetergenau auf das Gehirn des Patienten übertragen werden kann. Hierbei definiert die x-Koordinate die Lokalisation des Punktes nach lateral, die y-Koordinate nach anterior bzw. posterior und die z-Koordinate nach ventral bzw. dorsal mit dem MCP als Referenzwert.

¹³ Als Kommissur wird in der Anatomie eine Verbindung zwischen zwei ansonsten getrennten Strukturen bezeichnet. Während die anteriore Kommissur den vorderen und mittleren Teil der beiden Schläfenlappen (*Lobus temporalis*) miteinander verbindet, verbindet die posteriore Kommissur die Kerne des Mittelhirns.

¹⁴ Ventrikel sind mit Hirnwasser gefüllte Hohlräume im Gehirn, die zusammen mit dem Rückenmarkskanal den inneren Liquorraum bilden.

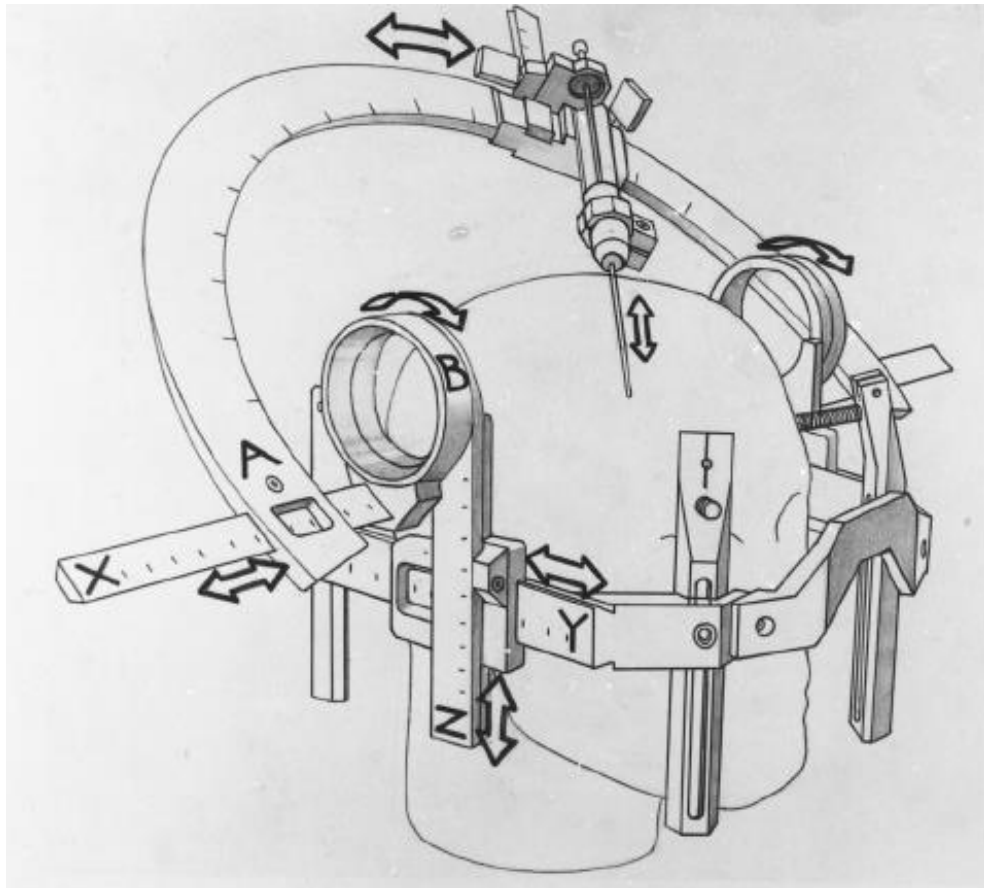


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines stereotaktischen Rahmens zum Einbringen der Elektroden in das jeweilige Zielgebiet. Abbildung aus Dormont et al. (1997).

Während der eigentlichen Operation wird für jede Elektrode nach einem Hautschnitt von ca. 5 cm ein 8 bis 10 mm großes Loch in den Schädelknochen gebohrt, durch das mit Hilfe eines Führungsrohrs in der Regel zunächst *Test-* bzw. *Mikroelektroden* bis in das Zielareal vorgeschoben werden. Über diese Elektroden werden intraoperativ elektrophysiologische Messungen zur Ableitung von Netzwerkaktivität durchgeführt und erste elektrische Impulse abgeben, mit denen man die Wirkung der Stimulation auf den Tremor sowie eventuelle Nebenwirkungen austesten kann.

Zur Austestung des Effektes der Stimulation und eventueller Nebenwirkungen ist der Patient in der Regel wach und bei vollem Bewusstsein¹⁵. Dies ermöglicht eine genaue intraoperative Beurteilung des klinischen Effektes und ist für das Resultat der THS von größter Bedeutung. Die eigentliche Elektrode mit einem Durchmesser von ca. 1,3 mm wird nach der Austestung in das Zielareal geführt und abschließend mit einem Sicherungsmechanismus am Bohrloch fixiert.

¹⁵ Die Implantation wird meist unter Lokalanästhesie im Bereich der Bohrlöcher durchgeführt.

Je nach Symptomatik kann eine Implantation entweder einseitig (*unilateral*) oder beidseitig (*bilateral*) stattfinden. Bei unilateraler Implantation (z. B. bei Patienten mit nur einseitigem Tremor) wird für gewöhnlich diejenige Hemisphäre ausgewählt, die kontralateral zur betroffenen Körperhälfte liegt, da die motorischen Fasern im Verlauf kreuzen.

Nach der Implantation der Elektroden werden diese mit einem Extensionskabel an den eigentlichen *Impulsgeber* bzw. *Neurostimulator* (engl. *implantable pulse generator, IPG*) angeschlossen. Kabel und Neurostimulator werden in einem letzten Schritt unsichtbar unter der Haut (subkutan) und somit von außen nicht sichtbar implantiert, wobei der Impulsgeber für gewöhnlich unterhalb des Schlüsselbeins (*infraclaviculär*) eingesetzt wird (Flora et al., 2010). Dieser Eingriff erfolgt entweder direkt am Tag der Elektrodenimplantation oder in den darauf folgenden Tagen.

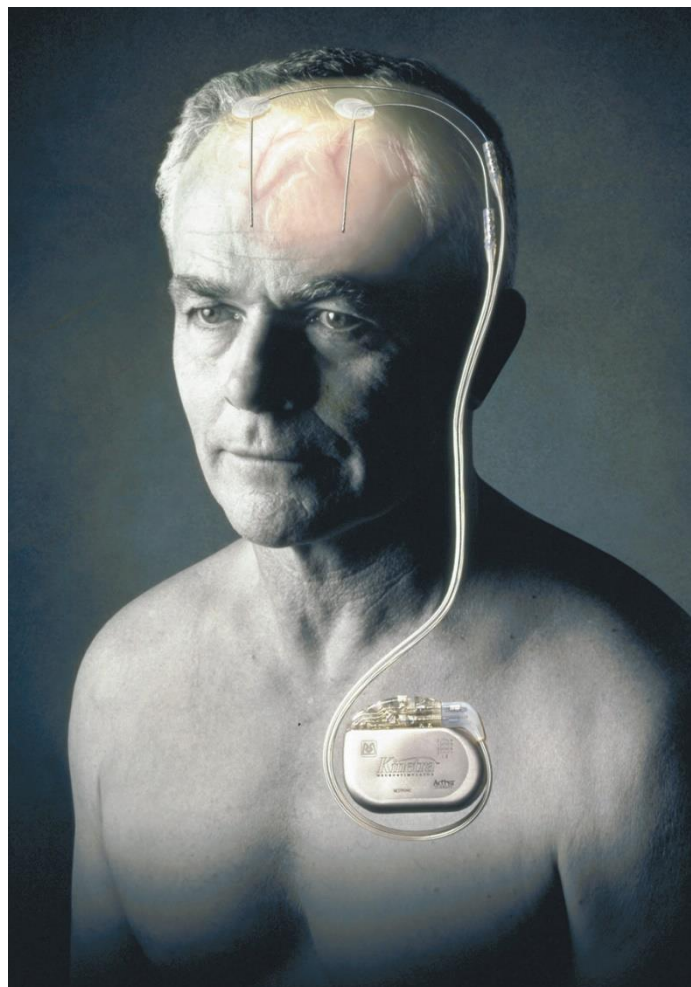


Abbildung 4: Hauptkomponenten des THS-Systems. Implantierte Elektroden, Impulsgeber (implantable pulse generator, IPG) und subkutan verlegtes Verbindungskabel. Abbildung aus Sawalhe & Volkmann (2014), © Medtronic Inc.

Der gesamte Eingriff dauert (bei bilateraler Implantation) insgesamt ca. 5 bis 8 Stunden. Die Kontrolle der Elektrodenlage erfolgt schließlich über eine postoperative Computer-Tomographie oder Röntgen-Bildgebung¹⁶ des Hirnschädels (Krauss et al., 2001).

2.2.2 Stimulationsparameter und -modi

Die implantierten Elektroden verfügen am unteren Ende über vier bis acht ringförmige Kontakte mit jeweils ca. 1,5 mm Länge, die seriell entlang der Elektrode angeordnet sind. Die Elektrode selbst hat einen Durchmesser von ca. 1,3 mm, wobei die genauen Maße sowie Größe, Zahl und Abstand der einzelnen Kontakte zueinander herstellerspezifisch variieren können.

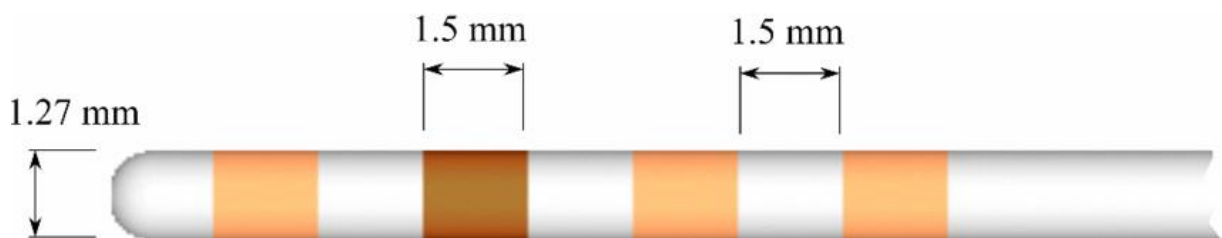


Abbildung 5: Schematische Darstellung einer Elektrode mit vier ringförmigen Stimulationskontakten. Abbildung aus Schmidt et al. (2013).

Die an den Kontakten übertretenden Stromimpulse werden in regelmäßigen Abständen mit einer bestimmten Stimulationsfrequenz in Hertz (Hz) an das umliegende Gewebe abgegeben¹⁷. Jeder Impuls hat eine definierbare zeitliche Dauer (Impulsbreite in Mikrosekunden, μs). Zusätzlich kann die Stimulationsamplitude (bei *Spannungs-kontrollierter* Stimulation in Volt, bei *Strom-kontrollierter* Stimulation in Milliampere)¹⁸ angepasst werden.

Die Stimulationsparameter (Amplitude, Frequenz, Impulsdauer und jeweiliger Kontakt) sind nach der Implantation über ein externes Programmiergerät modifizierbar, so dass

¹⁶ Nicht alle THS-Systeme (vor allem ältere Geräte-Generationen) sind uneingeschränkt MRT-fähig.

¹⁷ Derzeit funktioniert die Abgabe der Stromimpulse durch die einzelnen Kontakte zumeist zirkulär in alle Richtungen; neue Gerätegenerationen mit sogenannten *gerichteten Elektroden* (engl. *directional leads*) erlauben aber auch schon eine Abgabe von Strom in nur eine Richtung an das umliegende Gewebe.

¹⁸ Der Nachteil bei spannungs-kontrollierter Stimulation (in V) liegt darin, dass die Spannung keinen direkten Rückschluss auf die tatsächlich an das Gewebe abgegebene Ladungsmenge erlaubt. Der Grund hierfür sind unterschiedliche Widerstände des umliegenden Hirngewebes (Impedanzen in Ω), welche sich zusätzlich mit der Zeit verändern können (Cheung et al., 2013). Bei Impulsgebern neuerer Bauart wird der Einfluss unterschiedlicher Impedanzen durch direkte Regulation der Stromstärke (in mA) umgangen, was eine konstante Ladungsabgabe ermöglicht.

die besten Einstellungen für jeden Patienten individuell gewählt werden können. Dies geschieht nach der Operation erstmals im Rahmen einer formalen Austestung einzelner Kontakte (engl. *monopolar review*) hinsichtlich der Wirkungs- und Nebenwirkungsschwellen und kann jederzeit an den individuellen Krankheitsverlauf angepasst werden. Standardmäßige Stimulationsparameter bei Essentiellem Tremor sind z. B. eine Frequenz von 130 Hz sowie eine Impulsbreite von 60 µs bei an die Symptome des Patienten angepasster Amplitude. Sogenannte *Freigrenzen* erlauben es dem Patienten, die Einstellungen in einem eingeschränkten, vom Arzt festgelegten Rahmen selbständig über ein patientenspezifisches Handgerät zu ändern.

2.2.3 Allgemeiner Wirkmechanismus der THS

Der genaue Wirkmechanismus der Tiefen Hirnstimulation ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Der Essentielle Tremor wird als Netzwerkerkrankung mit Auftreten *pathologischer Oszillationen*¹⁹ beschrieben (Raethjen & Deuschl, 2012). Man geht am ehesten davon aus, dass durch die permanente elektrische Reizung mittels Tiefer Hirnstimulation die hirneigene oszillatorische Aktivität im Zielareal gehemmt (*Inhibition*) oder überschrieben (z. B. durch *Exzitation*) wird, oder dass eine Kombination beider Wirkmechanismen existiert (McIntyre et al., 2004; Montgomery & Gale, 2008). Studien konnten eine ähnliche Reduktion von Symptomen zeigen, wenn eine Läsion in demselben Areal vorhanden war. Vor der Etablierung der Tiefen Hirnstimulation wurden mit der sogenannten *Thalamotomie*²⁰ therapeutische Läsionen in diesen Arealen durchgeführt, um den Tremor bei ET-Patienten zu supprimieren (Schuurman et al., 2000).

Ebenso ungeklärt ist, ob das Wirkprinzip von intrinsischen Mechanismen des Zielareals abhängt, oder ob es das Ergebnis einer Netzwerk-Interaktion ist (Montgomery & Gale, 2008). Insgesamt hat die Tiefe Hirnstimulation eine komplexe, modulierende Wirkung auf das Tremornetzwerk, welche nach heutigem Kenntnisstand nicht gänzlich zu erfassen ist und weiterer Forschungsarbeit bedarf (Johnson et al., 2008).

¹⁹ Oszillationen (lat. *oscillare*, ‚schaukeln‘) sind rhythmische elektrische Potentiale in Hirnarealen, die sich untereinander zum Informationsaustausch synchronisieren müssen.

²⁰ Bei der Thalamotomie erfolgt eine Läsion von Zellstrukturen durch Erhitzung des Gewebes.

2.2.4 Klinische Wirkung der THS

Die Tiefe Hirnstimulation ist offiziell indiziert bei medikamentös-refraktärem Essentiellem Tremor. Trotz jahrelanger erfolgreicher Durchführung der Tiefen Hirnstimulation im Bereich des Nucleus Ventralis Intermedius existieren bis heute keine doppelt-verblindeten und Placebo-kontrollierten Studien. Dies liegt zu einem gewissen Teil auch daran, dass der Effekt der Tiefen Hirnstimulation auf den Tremor in der Regel derart durchschlagend sind, dass eine Verblindung der Patienten nahezu unmöglich ist. Aufgrund dessen gibt es derzeit nur einen vergleichsweise geringen Level C-Empfehlungsgrad für die VIM-THS bei ET (Zesiewicz et al., 2005)²¹. Zwei Übersichtsstudien (Deuschl et al., 2011; Flora et al., 2010) analysieren die aktuelle Studienlage hinsichtlich der Therapieeffekte der THS und berichten von einer Suppression des Haltetremors von bis zu über 90 % unter Stimulation über die verschiedenen Studien hinweg.

2.2.5 Der VIM als traditioneller THS-Zielpunkt bei ET

Der traditionell bevorzugte Zielpunkt bei Essentiellem Tremor ist der Nucleus ventralis intermedius (VIM). Er bildet zusammen mit dem *Ventralis Oralis Posterior (VOP)* den *Ventrolateralen Nucleus (VL)* des Thalamus²² und empfängt hauptsächlich Informationen (*neuronal Afferenzen*) aus dem *Zerebellum*, die er an den *primären Motor-Cortex* und angrenzende kortikale Areale weiterleitet (*zerebello-thalamo-kortikale Schleife*, siehe auch Abbildung 2). Diese Informationen sind in erster Linie für die Bewegungsinitiierung und -kontrolle verantwortlich. Als Teil des Tremornetzwerks empfängt der VIM über den sogenannten *dentato-thalamischen Trakt* pathologische Netzwerkaktivität aus dem Zerebellum und leitet diese an den Motor-Cortex weiter.

Durch die Tiefe Hirnstimulation als eine Art *funktionelle Läsion* (Zheng et al., 2011) im Bereich des VIM wird die Weiterleitung der Aktivität wahrscheinlich an genau dieser Stelle unterbrochen (Klein et al., 2012). Der Vorteil einer solchen funktionellen Läsion gegenüber einer tatsächlichen Läsion (wie sie bei der zuvor erwähnten Thalamotomie vorgenommen wird, bei der das Hirngewebe punktuell irreversibel zerstört wird) ist die

²¹ Behandlungsempfehlungen werden mit einem bestimmten Grad oder Level ausgesprochen. Eine Empfehlung mit Level C entspricht dabei einer *Kann-Empfehlung* aufgrund von Expertenberichten oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten.

²² Der Thalamus, der einen großen Teil des Zwischenhirns bildet, setzt sich aus vielen verschiedenen Kerngebieten zusammen. Er ist Teil des zentralen Nervensystems und ist subkortikal, d. h. unterhalb der Großhirnrinde (*Cortex*) gelegen. Der Thalamus erhält Projektionen aus verschiedensten Hirnarealen und projiziert wiederum zu zahlreichen neuronalen Kerngebieten.

postoperative Modulierbarkeit, die eine individuell an den Patienten und den Verlauf der Erkrankung angepasste Therapie ermöglicht (Benabid et al., 1991; Benabid et al., 1996). Zudem ist nach Ausschalten des Schrittmachers der präoperative Zustand nahezu wiederherstellbar.

Langzeitstudien (Pahwa et al., 2006; Zhang et al., 2010) berichten bei bilateraler Tiefer Hirnstimulation im VIM von einer Tremorreduktion von 80 % vier bis fünf Jahre nach der Implantation. Allerdings gibt es auch Langzeitstudien, die eine Art Toleranzentwicklung bzw. Habituation des Stimulationseffekts berichten (Barbe et al., 2011a; Benabid et al., 1996; Hariz et al., 1999). Aus diesem Grund müssen die Stimulationsparameter im Verlauf der Erkrankung oft angepasst werden (Patel, Ondo & Jimenez-Shahed, 2014).

2.2.6 Die PSA als alternativer THS-Zielpunkt bei ET

In neueren Studien zur Tiefen Hirnstimulation bei Tremorerkrankungen konnte gezeigt werden, dass das *Posteriore Subthalamische Areal (PSA)* eine vielversprechende Alternative zum Nucleus Ventralis Intermedius darstellen könnte (Barbe et al., 2011b; Blomstedt, Sandvik & Tisch, 2010; Herzog et al., 2007).

Insbesondere bei Formen des Tremors, die durch VIM-THS nur schwer zu modulieren sind (*proximaler posturaler Tremor, distaler Intentionstremor* und *zerebellär bedingter Tremor*), entwickelt sich das Posteriore Subthalamische Areal zu einem alternativen Zielareal (Xie, Bernard & Warnke, 2012). Bei einseitiger subthalamischer Implantation in der PSA konnte ein Jahr nach Implantation eine Reduktion des Tremors der kontralateralen Hand von bis zu 95 % erzielt werden.

Anatomisch gesehen stellt die interkommissurale Linie die untere Grenze des Nucleus Ventralis Intermedius dar. Unterhalb dieser Linie liegt das Posteriore Subthalamische Areal, bestehend aus dem kaudalen Teil der *Zona Incerta* (engl. *caudal zona incerta, cZI*) sowie der *Radiatio Prelemniscalis (RaPr)*. Dieses Areal liegt anteriolateral des *Nucleus Ruber*, posteriomedial des *Nucleus Subthalamicus*, ventral des *Nucleus Ventralis Intermedius* und anteriomedial des *Crus Posterius* der *Internen Kapsel* (engl. *internal capsule, IC*).

Aufgrund der direkten anatomischen Nachbarschaft der beiden Zielareale (VIM und PSA) ist es möglich, die Elektroden so zu implantieren, dass beide Strukturen mit Kontakten ein und derselben Elektrode stimuliert werden können (Chang et al., 2013).

Eine solche Implantation wurde auch für die vorliegende Studie genutzt (vgl. Barbe et al., 2016). Abbildung 6 zeigt die anatomische Lage des Nucleus Ventralis Intermedius und des Posterioren Subthalamischen Areals relativ zu benachbarten Arealen.

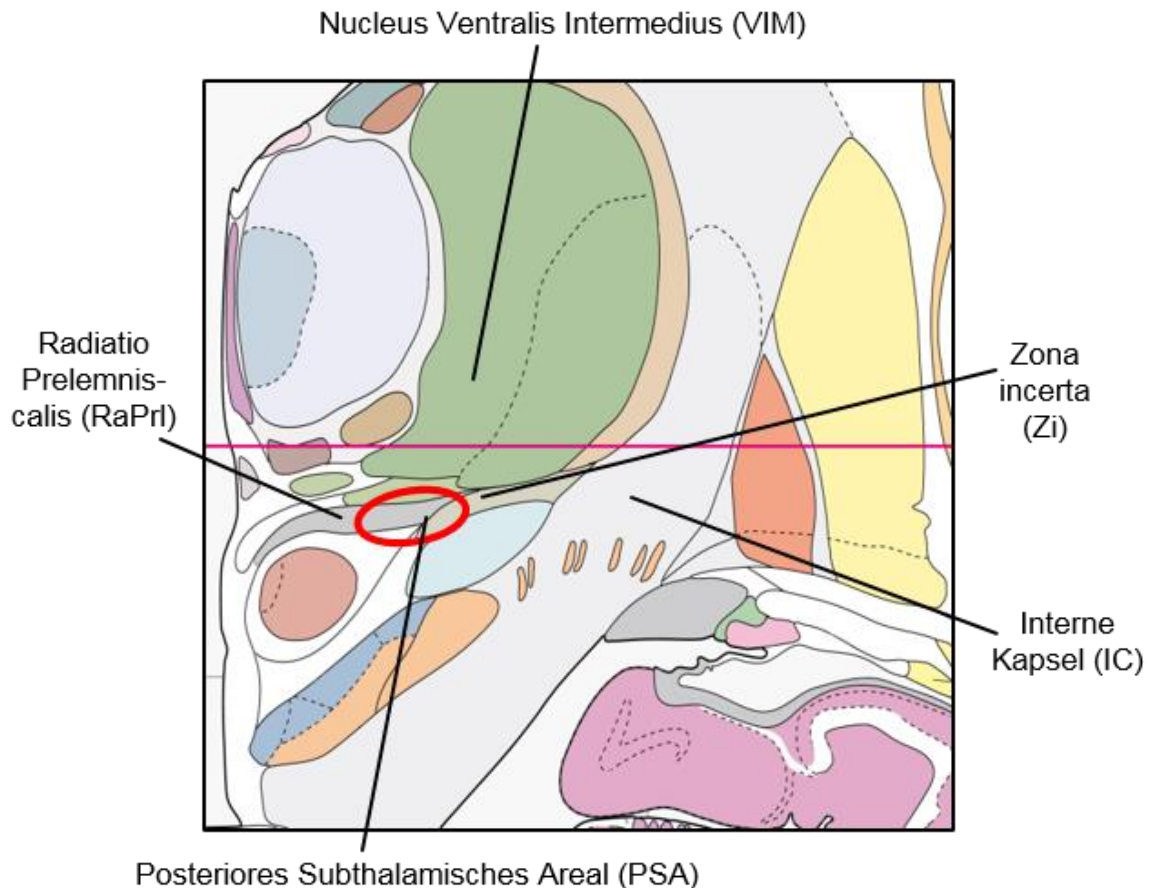


Abbildung 6: Schematische, neuroanatomische Darstellung des Nucleus Ventralis Intermedius (VIM) sowie des Posterioren Subthalamischen Areals (PSA) und der umgebenden Strukturen. Abbildung modifiziert nach Mai, Majtanik & Paxinos (2015).

2.2.7 Nebenwirkungen der THS

Neben möglicherweise durch die Operation an sich auftretenden intra- und perioperativen Komplikationen wie beispielsweise einer Blutung des Stichkanals oder einer postoperativen Infektion des THS-Systems²³ können auch durch die Stimulation selbst Nebenwirkungen auftreten. Diese *stimulationsinduzierten* Nebenwirkungen können den eigentlichen Therapieeffekt limitieren, da sie das sogenannte *therapeutische Fenster* (die Differenz zwischen der Wirkungsschwelle auf das Zielsymptom und der Nebenwirkungsschwelle) nach oben hin begrenzen. Als Wirkungsschwelle wird in diesem Zusammenhang die Schwelle bezeichnet, ab der bei

²³ In etwa 3 % aller Fälle treten nach einer stereotaktischen Implantation Hirnblutungen auf. Die Sterberate als Folge von Komplikationen bei einer Tiefen Hirnstimulation liegt bei ca. 0,4 % (vgl. Voges et al., 2007).

schrittweiser Erhöhung der Stimulationsamplitude ein vollständiger Rückgang des Tremors zu verzeichnen ist. Bei weiterer Erhöhung der Amplitude treten ab der Nebenwirkungsschwelle stimulationsbedingte Nebenwirkungen wie z. B. Parästhesien, Schwindel, Taubheitsgefühl, Schmerzen, Dysarthrie oder zerebelläre Phänomene wie Koordinations- und Gangstörungen auf. Im Falle einer nicht optimal platzierten Elektrode kann es vorkommen, dass die Nebenwirkungsschwelle vor der Wirkungsschwelle kommt, und dass das therapeutische Fenster somit erst gar nicht vorhanden ist.

Stimulationsbedingte Nebenwirkungen können entweder durch die Stimulation des Zielareals selbst, oder aber durch eine Ausbreitung des Stroms auf benachbarte Hirnareale hervorgerufen werden.

Diese (ungewollte) Ausbreitung auf andere Areale wird in der englischsprachigen Literatur als *current spread* bezeichnet (Guehl et al., 2003). THS in unterschiedlichen Zielarealen kann verschiedene spezifische Nebenwirkungen auslösen, die durch die Anatomie der benachbarten Strukturen bedingt sind. So kann z. B. bei Tiefer Hirnstimulation des VIM eine zu weit nach posterior gelagerte Stimulation zu Ausbreitung des Stroms in den Bereich des *Ventrokaudalen Nucleus* (engl. *ventrocaudal nucleus, Vc*) und somit zu kontralateralen Parästhesien im Gesicht oder in den Extremitäten führen. Bei *supratherapeutischer Stimulation*²⁴ wurde eine stimulationsbedingte Ataxie durch eine Affektion des *Nucleus Ruber* beschrieben (Groppa et al., 2014), der ventromedial des VIM gelegen ist. Eine nach lateral gelagerte Ausbreitung kann dagegen die motorischen Fasern der *Internen Kapsel* stimulieren, was u. a. motorische Phänomene wie beispielsweise kontralaterale Muskelkontraktionen oder bei Beteiligung der orofazialen Muskulatur eine Dysarthrie hervorrufen kann.

Auch durch die Stimulation des Zielareals selbst sind stimulationsbedingte Nebenwirkungen denkbar. Eine funktionelle Läsion im Bereich des VIM unterdrückt nicht nur pathologische, den Tremor hervorrufende Hirnaktivität, sondern sie beeinflusst gleichzeitig auch die physiologische Funktion des dentato-thalamischen Trakts, der Informationen vom Zerebellum zum VIM überträgt. Ein Beispiel hierfür wäre

²⁴ Eine supratherapeutische Stimulation, also eine Erhöhung der Stimulationsamplitude über die therapeutisch notwendige Schwelle hinweg, wird in der Regel angewandt, um das therapeutische Fenster sowie Nebenwirkungen der THS zu evaluieren.

eine -vor allem bei hohen Stimulationsamplituden auftretende- Gangataxie (vgl. hierzu auch Fasano et al., 2010).

Obwohl mögliche Nebenwirkungen während der Operation am wachen Patienten getestet und die Elektrodenlage gegebenenfalls intraoperativ korrigiert wird können stimulationsinduzierte Nebenwirkungen postoperativ regelmäßig auftreten. Insbesondere Patienten mit sehr stark ausgeprägtem Zittern, die hohe Strommengen zur Unterdrückung des Tremors benötigen, sind hiervon betroffen. Flora et al. (2010) haben die Nebenwirkungen der VIM-THS in einer Metaanalyse umfassend und systematisch erfasst. Dysarthrie, kontralaterale Parästhesie, kontralaterale Dystonie, Gleichgewichtsstörungen, Ataxie und eine Schwäche der Extremitäten sind die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Stimulation im VIM.

2.3 Dysarthrie

Die Produktion von Sprache stellt höchst komplexe Anforderungen an das motorische System und erfordert die präzise Koordination über 100 orofazialer, laryngealer, und respiratorischer Muskeln bzw. Muskelgruppen (Simonyan & Horwitz, 2011), wobei sowohl die Aktivierung eben dieser Muskeln als auch ihre Koordination untereinander eingeschränkt sein kann. Bei einer Dysarthrie können entweder eines, mehrere oder alle der folgenden für die Sprachproduktion erforderlichen physiologischen Subsysteme betroffen sein (Duffy, 2013): *Atmung (Respiration)*, *Stimmgebung (Phonation)* und *Lautbildung (Artikulation)*. In Folge einer solchen Beeinträchtigung kann indirekt auch die *Sprechweise (Prosodie)* betroffen sein.

Dysarthrie (griech. *dys-*, ‚schlecht‘; *arthrous*, ‚stammeln‘) wird allgemein beschrieben als eine neuromuskulär bedingte Störung der Sprachmotorik, die in der Regel durch eine oder mehrere sensomotorische Anomalitäten hervorgerufen wird, und die eine Schwäche oder Spastik, mangelnde Koordination, unwillkürliche Bewegungen oder einen verstärkten, reduzierten oder variablen Muskeltonus bedingen kann. Dies führt in der Regel zu undeutlicher, verwaschener, rauer oder langsamer Sprache in unterschiedlich starker Ausprägung²⁵.

Reduzierte Sprachverständlichkeit wird als ein klinisches Hauptmerkmal von Dysarthrie beschrieben (Borrie et al., 2012), das in direkter Weise die kommunikativen

²⁵ Bei der schwersten Störungsform, der Anarthrie, ist der Patient gar vollkommen unfähig, überhaupt Sprechbewegungen auszuführen.

Fähigkeiten eines Menschen einschränkt (Yorkston & Beukelman, 1978). Dies wiederum kann soziale Aspekte wie die Teilnahme am täglichen Leben sowie die generelle Lebensqualität in starkem Maße beeinträchtigen. Nicht wenige Patienten ziehen sich aus diesem Grund aus der Öffentlichkeit zurück. Duffy (2013, S.4) definiert Dysarthrie folgendermaßen:

1. Dysarthrie ist neurologischen Ursprungs
2. Sie ist eine Bewegungsstörung
3. Sie kann -abhängig von unterschiedlichen perzeptiven Merkmalen und einer unterschiedlichen zugrundeliegenden Neuropathologie- in verschiedene Subtypen unterteilt werden kann

Diese Definition bezeichnet er als enger gefasst und spezifischer als es bei anderen in der Literatur zu findenden Definitionen der Fall ist. So wird Dysarthrie häufig als eine sowohl neurologische als auch nicht neurologische Sprachstörung bezeichnet, wodurch beispielsweise keine Trennung zwischen Dysarthrie, Aphasie und Apraxie stattfinden kann. Während Dysarthrie jedoch in der Regel durch eine reine Störung des motorischen Systems (Ausführung von Sprachbewegungen) gekennzeichnet ist bezeichnet der Begriff *Apraxie* eine unimodale Störung, die auf einem höheren, kognitiven Level des sprachlichen Outputs (Planung von Bewegungsabläufen und sensomotorischen Kommandos) stattfindet. Sie kann ohne eine klinisch auffällige Störung der eigentlich für die Sprachproduktion erforderlichen Muskeln unter Ausführung nichtsprachlicher Tasks auftreten, und die semantische sowie syntaktische Verarbeitung -ebenso wie auch das Schreiben und Lesen- bleiben hierbei (im Gegensatz zur Aphasie; s. u.) völlig ungestört. Die *Aphasie* dagegen bezeichnet eine multimodale, zentrale Störung der Fähigkeit, Sprache zu verarbeiten (Beeinträchtigung in den Bereichen Semantik, Lexikon, Syntax, Morphologie und Phonologie). Hier ist nicht nur das Sprechen selbst betroffen, sondern je nach Form²⁶ und Schweregrad auch die Fähigkeit zu verstehen, zu lesen und zu schreiben. Eine Aphasie tritt in der Regel nach einer Schädigung der dominanten Großhirnrinde auf.

²⁶ Aphasien lassen sich in verschiedene Formen einteilen: Broca- (motorische) Aphasie, Wernicke- (sensorische) Aphasie, Amnestische Aphasie, Transkortikale Aphasie, Leitungsaphasie und Globale Aphasie. Die schwerste Form stellt hier die Globale Aphasie dar, bei der nur eine spärliche oder gar keine Sprachproduktion vorhanden ist. Bei dieser Form der Aphasie ist die Ursache in der Regel eine ausgedehnte zerebrale Läsion, die sowohl das motorische als auch das sensorische Sprachzentrum der dominanten Hemisphäre umfasst.

2.3.1 Ätiologie der Dysarthrie

Die Ursachen für die bei der Dysarthrie vorhandenen sensomotorischen Anomalien können vielfältig sein. In der Regel sind sie eine Folge von Läsionen oder Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems, die in der Mehrheit der Fälle als Folge traumatischer Ereignisse (Unfälle), Tumore, zerebrovaskulärer (z. B. Schlaganfall) oder frühkindlicher Hirnschädigungen (Zerebralparesen) auftreten. Neben den genannten Ursachen können jedoch auch Infektionskrankheiten und insbesondere Hirnhautentzündungen das zentrale Nervensystem schädigen und somit Ursache für eine Dysarthrie sein. Auch neurodegenerative Erkrankungen (wie z. B. Morbus Parkinson, Multiple Sklerose oder die Amyotrophe Lateralsklerose), neurologische Syndrome oder eine funktionelle Läsion, wie sie auch bei der Tiefen Hirnstimulation auftritt (vgl. Kapitel 2.2.5), können zu einer Dysarthrie führen.

2.3.2 Formen der Dysarthrie

Bis heute gibt es keine allgemein anerkannte Klassifikation der verschiedenen Dysarthrieformen. Nach Darley, Aronson & Brown (1975) sind verschiedene mögliche Klassifikationen denkbar:

- Nach *Ätiologie* (z. B. vaskulär, toxisch, traumatisch, degenerativ)
- Nach dem *Alter bei Auftreten* (z. B. angeboren oder erworben)
- Nach der zugrunde liegenden *neurologischen Diagnose* (z. B. Morbus Parkinson, Amyotrophe Lateralsklerose, Multiple Sklerose)
- Nach dem betroffenen *sprachlichen System* (z. B. Respiration, Phonation, Artikulation)
- Nach dem betroffenen *Hirnareal* (z. B. zerebral, zerebellär, peripher).

Andere mögliche Klassifikationen wären beispielsweise

- *Verlaufsbezogen* (z. B. angeboren, chronisch, progressiv; vgl. Duffy, 2013)
- Nach der *Pathophysiologie* (z. B. spastisch, schlaff oder rigide; vgl. Förster, 1993)

Darley, Aronson & Brown (1969) entwickelten in ihrem *Mayo-Clinic-System* eine auditiv-perzeptive Klassifikation von Dysarthrie mit sechs verschiedenen Kategorien: *Hypotone* oder *schlaffe* Dysarthrie, *spastische* Dysarthrie, *ataktische* Dysarthrie, *hypokinetische* Dysarthrie, *hyperkinetische* Dysarthrie und *gemischte* Dysarthrie.

Diese Klassifizierung spezifiziert neben den perzeptiven Merkmalen zum einen die *neuromuskuläre Kondition* (der Zustand bzw. die Dysfunktion der die Dysarthrie betreffenden Muskeln), und zum anderen die *neuroanatomischen Strukturen*, die ursächlich für die Dysarthrie sind. Duffy (2013) erweitert die von Darley, Aronson & Brown (1975) entwickelte Klassifizierung um zwei weitere Dysarthrie-Typen: *Unilaterale UMN-Dysarthrie* (engl. *upper motor neuron dysarthria*) und *unbestimmte Dysarthrie* (engl. *undetermined dysarthria*). Die Hauptmerkmale der verschiedenen Dysarthrietypen nach Darley und Duffy sowie deren Lokalisierung sind in Tabelle 1 zusammengefasst und sollen im Folgenden näher erläutert werden.

Dysarthrietyp	Lokalisierung	Hauptmerkmale
Hypoton, schlaff	Unteres Motoneuron ²⁷	Muskelschwäche, verringerter Muskeltonus, Schlaffheit
Spastisch	Oberes Motoneuron ²⁸ , bilateral	Erhöhter Muskeltonus (Hypertonie)
Ataktisch	Zerebellum einschließlich efferenter und afferenter zerebellärer Bahnsysteme	Störung der Koordination und überschießende Ausführung von Bewegungen
Hypokinetisch	Extrapyramidal ²⁹ , Basalganglien ³⁰	Eingeschränkte Bewegungsfähigkeit von Atmungs-, Kehlkopf-, Zungen- und Gesichtsmuskulatur
Hyperkinetisch	Extrapyramidal, Basalganglien	Überschießende und explosionsartig ausgeführte Sprechbewegungen
Unilateral UMN	Oberes Motoneuron, unilateral	Muskelschwäche, erhöhter Muskeltonus, Spastik
Gemischt	Mehrere Bereiche	Mehrere Bereiche
Unbestimmt	Unbestimmt	Unbestimmt

Tabelle 1: Dysarthrietypen und ihre Merkmale, adaptiert und erweitert nach Duffy (2013)

²⁷ Ein Motoneuron ist eine Zelle des zentralen Nervensystems, die eine direkte oder indirekte Kontrolle über einen Muskel ausübt. Motoneurone bilden die efferenten Nervenbahnen. Die unteren Motoneuronen sitzen im Vorderhorn des Rückenmarks und innervieren direkt den Skelettmuskel. Sie sind der eigentliche Impulsgeber für die Muskeln.

²⁸ Das obere Motoneuron liegt im *Motorkortex*, dem motorischen Zentrum der Großhirnrinde. Es steuert die Willkürmotorik (und somit die bewusste Auslösung von Bewegungen) indirekt über die unteren Motoneuronen.

²⁹ Unter dem extrapyramidalmotorischen System versteht man sämtliche in das Rückenmark ziehenden motorischen Faserbahnen, die nicht der Pyramidenbahn des pyramidalen Systems (= die größte, vom Motokortex absteigende motorische Faserbahn) angehören.

³⁰ Die dem Großhirn zugehörigen Basalganglien spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation der Motorik. Sie gehören dem extrapyramidalen System an.

Hypotone, schlaffe Dysarthrie

Die schlaffe Dysarthrie ist meist degenerativen Ursprungs (in ca. 40 % der Fälle; z. B. als Folge Amyotropher Lateralsklerose oder einer anderen Motoneuronerkrankung) oder eine Folge eines operativ bedingten Traumas der Hirnnerven oder Hirnnervenkerne (19 %; vgl. Duffy, 2013). Ihre Hauptmerkmale sind eine Muskelschwäche sowie ein verringerter Muskeltonus (*Hypotonie*).

Die genaue Ausprägung der hypotonen Dysarthrie hängt vor allem von Art und Schwere der Schädigung der spinalen oder kranialen Nerven ab. Bei Schädigung einzelner Nerven bzw. Nervenkerne kommt es zu selektiven Beeinträchtigungen einzelner Muskeln oder Muskelstrukturen. So führt beispielsweise eine bilaterale Schädigung des *Nervus facialis* zu einer Einschränkung der gesamten Gesichtsmotorik (und somit auch der Lippenmotorik), während eine Schädigung des *Nervus hypoglossus* zu einer Beeinträchtigung der Zungenmuskulatur (sowie zu Beschwerden beim Kauen und Schlucken) führen kann. Bei Schädigung des *Nervus vagus* können das velare, das pharyngeale und das laryngeale System betroffen sein. Die häufigsten Symptome hypotoner Dysarthrie sind:

- Verkürzte Expirationsdauer
- Eine behauchte und/oder raue Stimmqualität
- Verminderte Lautstärke
- Eine herabgesetzte Stimmlage
- Hypernasalität (häufig in Verbindung mit nasalen Reibegeräuschen),
- Eine reduzierte Artikulationsschärfe
- Monotoner Grundfrequenz- und Intensitätsverlauf

Spastische Dysarthrie

Die spastische Dysarthrie ist meist durch eine bilaterale Läsion der direkten und indirekten Faserbahn des zentralen Nervensystems (*Pyramidenbahn*, bestehend aus dem *kortikobulbären* und *kortikospinalen Trakt*) bedingt, die durch das obere Motoneuron und seine Axone geformt werden. Sie ist meist Folge degenerativer Erkrankungen (60 %) wie der Amyotrophen Lateralsklerose, anderen Motoneuronerkrankungen, der Primären Lateralsklerose oder neuro-vaskulärer Erkrankungen (17 %) wie einem Schlaganfall und manifestiert sich in einem erhöhten Muskeltonus (*Hypertonie*) in Kombination mit einer vermehrten Schwäche der

Muskeln³¹. Dies führt in der Regel zu einer Beeinträchtigung feiner, exakt auszuführender Bewegungen (Duffy, 2013).

Die spastische Dysarthrie kann sich durch eine Störung des respiratorischen, phonatorischen, resonatorischen und artikulatorischen Systems auszeichnen (Duffy, 2013), wobei nicht selten mehrere Systeme gleichzeitig betroffen sind. Häufige Symptome bei spastischer Dysarthrie sind:

- Eine gepresste und/oder raue Stimmqualität
 Hypernasalität
 Reduzierte Artikulationsschärfe
 Monotoner Grundfrequenz- und Intensitätsverlauf
 Reduzierte Betonung
 Eine sehr geringe Sprechgeschwindigkeit
 Artikulatorische Zusammenbrüche
Ataktische Dysarthrie

Die ataktische Dysarthrie tritt durch eine Schädigung des Zerebellums einschließlich seiner efferenten und afferenten Bahnsysteme in Folge degenerativer Erkrankungen wie zerebellärer Degeneration oder spinocerebellärer Ataxie (44 %), in Folge unbestimmten Ursprungs (13 %), aufgrund vaskulärer Erkrankungen (11 %) wie bei einem Schlaganfall im Zerebellum oder Hirnstamm, oder in Folge von Tumoren in derselben Region auf (Duffy, 2013). Klinisches Merkmal ist für gewöhnlich eine mangelnde Koordination, die durch Fehler beim Timing und der Geschwindigkeit von Bewegungen entsteht. Ataktische Bewegungen sind in Folge dessen unpräzise, langsam und unkoordiniert. Hauptmerkmale der ataktischen Dysarthrie sind:

- Inadäquate Atmungsmuster
- Eine im Wechsel gepresste/behauchte/raue Stimmqualität
- Fluktuationen von Tonhöhe und Lautstärke
- Stimmtremor
- Reduzierte Artikulationsschärfe in Kombination mit explosiver, überdeutlicher Lautbildung
- Eine verlangsamte, teilweise skandierende Sprechweise
- Rhythmische Probleme
- Artikulatorische Zusammenbrüche

³¹ Hierdurch grenzt sich die Spastische Dysarthrie klinisch eindeutig zur Hypotonen Dysarthrie ab, bei der die Muskelschwäche exklusiv für die Störung der Sprachmotorik verantwortlich ist.

Hypokinetische Dysarthrie

Die hypokinetische Dysarthrie geht einher mit einer Schädigung der Basalganglienschleife und ist in der Mehrzahl der Fälle (87 %) bedingt durch neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Multisystematrophie, Progressive Supranukleäre Paralyse oder Lewy-Body-Demenz. Klinisch manifestiert sie sich in Rigidität und reduzierter Kraft bei gleichzeitig verringertem Bewegungsumfang. Hypokinetische Dysarthrie kann sich in sämtlichen für die Sprache notwendigen Subsystemen manifestieren, für gewöhnlich in Form von abweichendem (meist verringertem) Bewegungsumfang sowie abweichender Geschwindigkeit von Bewegungen (wiederholende Bewegungen können individuell entweder verlangsamt oder beschleunigt sein). Hauptmerkmale der hypokinetischen Dysarthrie sind:

- Eine verkürzte Expirationsdauer
- Eine behauchte und/oder raue Stimmqualität
- Verminderte Lautstärke
- Erhöhte Stimmlage
- Reduzierte Artikulationsschärfe
- Monotoner Grundfrequenz- und Intensitätsverlauf
- Normale oder beschleunigte Sprechgeschwindigkeit
- Iterationen

Hyperkinetische Dysarthrie

Ebenso wie die hypokinetische Dysarthrie ist auch die hyperkinetische Dysarthrie Folge einer Schädigung der Basalganglienschleife. Allerdings manifestiert sich die hyperkinetische Dysarthrie nicht in Rigidität, sondern in unwillkürlichen, Bewegungen. Bei einem Großteil der auftretenden Fälle (89 %) ist die genaue Ursache ungewiss und verbunden mit Diagnosen wie isolierter Dysphonie oder Dystonie. Auch die Hyperkinetische Dysarthrie kann sich in sämtlichen für die Sprache notwendigen Subsystemen manifestieren. Sie ist besonders heterogen in ihrer Ausprägung und in Bezug auf die betroffenen Muskelgruppen. Anders als andere Dysarthrieformen resultiert sie meist in irregulären, schnellen und unvorhersehbaren Bewegungen. Die Hauptmerkmale der hyperkinetischen Dysarthrie sind:

- Plötzliches und ungewolltes Ein- oder Ausatmen
- Eine raue und/oder zu tiefe Stimmqualität

- Überschießende und explosionsartige Artikulation
- Reduzierte Artikulationsschärfe
- Artikulatorische Zusammenbrüche
- Tempowechsel
- Inadäquate Pausen
- Kurze und stoßartige Phrasen

Unilaterale UMN-Dysarthrie

Die UMN-Dysarthrie (engl. *upper motor neuron dysarthria*) ist assoziiert mit einer unilateralen Schädigung der Fasern des oberen Motoneurons, die neuronale Informationen über die kranialen und spinalen Nerven an die Muskeln weiterleiten. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (92 %) ist sie vaskulären Ursprungs, also durch einen Schlaganfall im Bereich des ersten Motoneurons bedingt. Klinisch zeigt sie sich durch eine Muskelschwäche und im Verlauf der Schädigung auch durch eine Spastik der betroffenen Körperteile. Die Hauptmerkmale der unilateralen UMN-Dysarthrie sind:

- Eine behauchte und/oder raue Stimmqualität
- Verminderte Lautstärke
- Hypernasalität
- Reduzierte Artikulationsschärfe
- Artikulatorische Zusammenbrüche
- Reduzierte Sprechgeschwindigkeit

Gemischte Dysarthrie

Die bisher beschriebenen Dysarthrietypen sind Folge einer Schädigung eines distinkten Bereichs des neuronalen motorischen Systems. Häufig kommt es jedoch nicht zu einer Läsion einer einzelnen Komponente dieses Systems, sondern gleich mehrerer Komponenten gleichzeitig, z. B. bei multiplen Schlaganfällen oder einem Schlaganfall bei bereits bestehendem Morbus Parkinson. Die Folge kann eine beliebige Kombination der vorweg beschriebenen Dysarthrien und somit gleichzeitig auch ihrer Symptome sein. Die gemischte Dysarthrie ist mit einer deutlich höheren Prävalenz als einzelne Dysarthriefformen (29,9 % aller auftretenden Dysarthriefformen sind gemischter Natur) die häufigste Form der Dysarthrie und tritt in 85 % aller Fälle als Folge neurodegenerativer und vaskulärer Erkrankungen auf (vgl. Duffy, 2013).

Dysarthrie unbestimmten Typs

Die Unbestimmte Dysarthrie bezeichnet eine neurogene motorische Sprachstörung, deren Symptome kompliziert und ungewöhnlich sind, und die keiner der vorweg beschriebenen Dysarthrien entsprechen.

2.3.3 Phonetisch-akustische Analyse von Dysarthrie

Motorische Sprechstörungen werden in der klinischen Praxis traditionell entweder durch *audiovisuelle* und *taktile Beurteilungsinstrumente* wie z. B. das *Frenchay Dysarthria Assessment (FDA)*; vgl. Enderby, 1980)³² oder das *Assessment of Motor Speech for Dysarthria (AMSD)*; vgl. Nishio, 2004) beurteilt und klassifiziert, oder aber durch rein *auditiv-perzeptive Methoden* (Kent & Kim, 2003).

Perzeptive Methoden erlauben es, Rückschlüsse auf den Grad einer Sprechstörung und dessen Auswirkung auf die Kommunikation im alltäglichen Leben zu ziehen. Aus diesem Grund ist eine Verbesserung perzeptiver Maße das Hauptaugenmerk in der Sprachtherapie (Duffy, 2013). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Hörer Schwierigkeiten damit haben, einzelne Aspekte einer Sprechstörung (z. B. Sprechgeschwindigkeit, Stimmqualität, Artikulation, Prosodie etc.) isoliert und unabhängig voneinander zu beurteilen. So untersuchten Sheard, Adams & Davis (1991) die Reliabilität und Übereinstimmung von 15 erfahrenen Sprachpathologen, die Patienten mit ataktischer Dysarthrie hinsichtlich fünf verschiedener Dimensionen (Präzision von Konsonanten, Betonung von normalerweise unbetonten Silben, Behauchtheit der Stimme, verzerrte Vokale, Störung der Artikulationsschärfe) auf einer 7-Punkt-Skala beurteilen sollten. Obwohl die generelle Übereinstimmung zwischen den Pathologen für die einzelnen Dimensionen hoch war (zwischen 66 und 76 %) fanden sich Wechselbeziehungen zwischen eigentlich voneinander unabhängigen Dimensionen. So korrelierte beispielsweise die Bewertung der Präzision von Konsonanten signifikant mit der Bewertung des Grades der Behauchtheit. Aufgrund dieser Tatsache bezweifelten die Autoren, dass die Bewertung der einzelnen Dimensionen völlig unabhängig voneinander sei, und dass daher die Bewertung eines einzelnen Features nicht reliabel sei. Weitere Nachteile auditiv-perzeptiver Beurteilung sind eine limitierte *Intra-* und

³² Das Frenchay Dysarthria Assessment (FDA) wurde erstmal 1983 veröffentlicht. Seit seinem Erscheinen wurde es nicht nur in der klinischen Praxis, sondern auch in zahlreichen klinischen Studien zum Thema Dysarthrie angewendet.

Inter-Rater-Reliabilität (Vogel & Maruff, 2014) sowie die aus den vorab genannten Gründen resultierende mangelnde Vergleichbarkeit über Studien hinweg. Hörer variieren in ihrer Fähigkeit, dysarthrische Sprache zu analysieren; dies betrifft zum einen naive Hörer (Choe et al., 2012), zum anderen aber auch Experten wie z. B. Sprachtherapeuten, die im Laufe der Zeit eine Routine hinsichtlich der Analyse gestörter Sprache entwickeln (Borrie et al., 2012).

Der Vorteil einer akustischen Analyse im Vergleich zu klinischen Skalen und auditiv-perzeptiven Methoden ist die Möglichkeit, Sprechstörungen auf eine objektive und unverzerrte Weise beschreiben zu können. Einzelne, voneinander unabhängige akustische Parameter beeinflussen sich nicht gegenseitig, und eine Vergleichbarkeit über Studien hinweg ist in der Regel durch hohe Konsistenz und Objektivität in einem Maße gegeben, wie es eine rein perzeptive Beurteilung nicht liefern könnte. Ein weiterer Vorteil akustischer Analyse ist das Vorhandensein adäquater normativer Daten zum Vergleich (für das Deutsche beispielsweise die *Aachener Materialien zur Diagnostik Neurogener Sprechstörungen, AMDNS*; vgl. Schnitker et al., 2011).

In dieser Arbeit soll die stimulationsinduzierte Dysarthrie hauptsächlich mit objektiven, akustischen Parametern analysiert und klassifiziert werden. Allerdings gibt es keinen einzelnen akustischen Parameter, der Dysarthrie adäquat beschreiben oder eine Form der Dysarthrie von der anderen abgrenzen kann. So beschreiben Kent et al. (1999) die akustische Typologie verschiedener Dysarthriefformen folgendermaßen:

„This is a challenging direction for future research, as only limited progress has been made in identifying acoustic dimensions for certain types of dysarthria. It is likely that there will be substantial overlap of the acoustic features for different perceptual types of dysarthria, just as there is overlap of perceptual features.” (Kent et al. 1999, S. 168)

Die verschiedenen Formen der Dysarthrie sind äußerst komplex und können sämtliche für die Sprache benötigten Subsysteme (respiratorisches, laryngeales, artikulatorisches System) betreffen. Störungen einer einzelnen Komponente (z. B. eine Beeinträchtigung der Larynxfunktion bei schlaffer Dysarthrie durch Affektion des Vagusnervs) können auftreten, sind aber eher selten anzutreffen (vgl. Kent et al., 1999). Eine akustische Analyse von Dysarthrie sollte aus diesem Grunde verschiedenste Parameter sowohl der zeitlichen als auch der spektralen Domäne

beinhalten, die die verschiedenen sprachlichen Subsysteme abdecken und analysieren. Eine Auswahl geeigneter sprachlicher Tasks und akustischer Parameter, die auch in dieser Arbeit Anwendung finden, werden im Folgenden vorgestellt.

2.3.3.1 Analyse des respiratorischen und laryngealen Systems

Die Beeinträchtigung von Respiration und Phonation ist ein Merkmal verschiedenster Formen der Dysarthrie (Darley, Aronson & Brown, 1969; Duffy, 2013)³³. Je nach Art der Dysarthrie kann beispielsweise die respiratorische Kapazität eingeschränkt sein, oder es kann durch *Hyper-* oder *Hypo-Adduktion* der Stimmlippen eine behauchte, gepresste oder raue Stimmqualität auftreten. Die Produktion von Stimmhaftigkeit (*Phonation*) bedingt nahezu periodische (oder *quasiperiodische*) Öffnungs- und Schließbewegungen der Stimmlippen, deren Schwingung durch den im respiratorischen System entstehenden subglottalen Luftstrom erst ermöglicht wird. Eine behauchte Stimmqualität (wie sie z. B. bei hypokinetischer Dysarthrie auftreten kann) entsteht in der Regel durch verringerte muskuläre Spannung der Stimmlippen, was einen unvollständigen Verschluss derselben zur Folge hat und sich akustisch in einem verstärkten Rauschanteil niederschlägt. Eine gespannte oder gepresste Stimme (wie z. B. bei spastischer oder ataktischer Dysarthrie) resultiert dagegen aus einer zu hohen adduktiven und medialen Kompression der Stimmlippen (vgl. Laver, 1980) durch einen erhöhten Tonus der Kehlkopfmuskulatur. Dies führt zu einer Verkürzung und Verdickung der Stimmlippen. Der hierdurch erhöhte Glottiswiderstand erfordert einen verstärkten Kraftaufwand, um bei Einsetzen der Stimme die Glottis zu sprengen und stimmhafte Phonation in Gang zu setzen (Ziegler & Vogel, 2010). Eine raue Stimme schließlich ist in der Regel durch eine zu hohe interne Spannung der Stimmlippen selbst bedingt, die zu Irregularitäten beim Schwingungsvorgang führt.

Die akustische Analyse einer respiratorischen und/oder phonatorischen Beeinträchtigung kann anhand verschiedener sprachlicher Tasks durchgeführt werden. In zahlreichen akustischen Studien haben sich zur Evaluierung sowohl der respiratorischen Funktion als auch der Stimmqualität *gehaltene Vokale* als probates Mittel herausgestellt. Hierbei wird der Patient gebeten, einen Vokal (z. B. /a/, /i/ oder /u/) so lange wie möglich innerhalb eines Atemzugs zu halten. Gehaltene Vokale können mit Hilfe verschiedenster akustischer Parameter analysiert werden, von denen

³³ Vgl. auch Kapitel 2.3.

im Folgenden die Relevantesten erläutert werden, die auch in der vorliegenden Arbeit ihre Anwendung finden.

Die maximale Dauer über die ein Sprecher in der Lage ist, Phonation innerhalb eines Atemzugs aufrecht zu erhalten (engl. *maximum phonation time, MPT*) erfordert das Aufwenden einer maximalen Menge an respiratorischem Luftvolumen (Kent, Kent & Rosenbek, 1987), wird aber auch durch den Luftstrom an der Glottis beeinflusst. So weist ein Sprecher mit pathologisch behauchter Stimme für gewöhnlich eine geringere maximale Phonationsdauer auf als ein Sprecher mit vergleichbarem Lungenvolumen, aber ohne behauchte Stimme.

Die *Variation der Grundfrequenz (F0 SD)* ist hier definiert als Standardabweichung derselben. Eine höhere Variation der Grundfrequenz ist in der Regel durch eine mangelnde Fähigkeit, eine stetige Grundfrequenz zu halten bedingt. Gründe hierfür können Stimmtremor oder andere unkontrollierbare Alterationen der stationären Tonhöhe sein, wie sie beispielsweise bei ataktischer Dysarthrie auftreten können.

Unregelmäßigkeiten der Stimmlippenschwingungen, wie sie beispielsweise bei gepresster Stimme vermehrt auftreten, können u. a. über die Parameter *Jitter* (Mikrovariation der Periodendauer) und *Shimmer* (Mikrovariation der Amplitude) analysiert werden.

Das Energieverhältnis zwischen periodischen und aperiodischen Signalanteilen, das beispielsweise durch Turbulenzen im Luftstrom bei behauchter Stimme niedriger ausfällt als bei modaler Stimme, kann z. B. mit Hilfe der *Harmonics-to-Noise Ratio (HNR)* gemessen werden.

2.3.3.2 Analyse des artikulatorischen Systems

Eine Verringerung artikulatorischer Präzision, wie sie oftmals bei dysarthrischer Sprache beobachtet werden kann, ist in der Regel bedingt durch eine Limitierung von Stärke, Umfang, Präzision und Geschwindigkeit von Bewegungen (Lowit & Kent, 2016).

Das sprachmotorische System strebt stets danach, den Aufwand bei artikulatorischen Bewegungen (engl. *articulatory effort*) zu minimieren. Diese Theorie basiert auf dem H&H-Modell von Lindblom (1990) zu Hyper- und Hypoartikulation (engl. *hyper- and hypoarticulation*). Hypoartikulierte Sprache ist dabei mit einem minimalen Aufwand bei

der Sprachproduktion verbunden, während hyperartikulierte Sprache maximalen Aufwand erfordert. Kern dieses Modells ist, dass sich Sprecher auf einem Kontinuum zwischen diesen beiden Extremen bewegen, um je nach kommunikativem Bedarf zwischen minimalem Aufwand bei gleichzeitig reduzierter Verständlichkeit und maximalem Aufwand bei gleichzeitig sehr guter Verständlichkeit zu variieren. Hyperartikulation benötigt eine verstärkte biomechanische Energie und führt zu einer größeren Präzision, die gleichzeitig die distinktiven Merkmale von Lauten, Silben oder Wörtern verstärkt. Umgekehrt werden diese distinktiven Merkmale bei Hypoartikulation abgeschwächt, was zu einer verminderten Sprachverständlichkeit führt (Kent et al., 1999). Dysarthriebedingte Veränderungen der Stärke, des Umfangs, der Präzision und der Geschwindigkeit artikulatorischer Bewegungen sowie eine möglicherweise reduzierte Sprachverständlichkeit können also im Rahmen des H&H-Modells erklärt und interpretiert werden.

Charakteristisches Merkmal verschiedenster Formen von Dysarthrie ist eine mehr oder minder stark verringerte Artikulationsgeschwindigkeit (Ackermann, Hertrich & Hehr, 1995; Kent et al., 2000b; Ziegler, 2002). Insbesondere bei spastischer Dysarthrie ist die Artikulationsrate stark reduziert (Darley, Aronson & Brown, 1969; Duffy, 2013). Eine Reduzierung der Artikulationsgeschwindigkeit kann entweder Folge einer Beeinträchtigung des oralen Systems selbst sein, oder auch aufgrund *kompensatorischer Mechanismen* auftreten. So kann beispielsweise eine verminderte Verständlichkeit durch Verlangsamung des Sprechtempos aktiv kompensiert werden³⁴. Eine solche Strategie ist auch Bestandteil therapeutischer Verfahren zur Behandlung von Dysarthrie (Duffy, 2013; Schröter-Morasch & Ziegler, 2005).

Es konnte gezeigt werden, dass neben einer generellen Verlangsamung der Artikulationsgeschwindigkeit bei Dysarthrie auch zeitliche Irregularitäten auftreten können (Darley, Aronson & Brown, 1969; Duffy, 2013). Insbesondere die ataktische Dysarthrie wird häufig mit Timing-Defiziten bzw. Rhythmusproblemen assoziiert (Ackermann & Hertrich, 1994; Duffy, 2013; Kent et al., 2000a; Lowit, 2014; Wang et al., 2009).

³⁴ Analog hierzu ist eine verlangsamte Sprechgeschwindigkeit im H&H-Modell von Lindblom (1990) mit hyperartikulierter Sprache assoziiert. Bei normaler Sprache führt eine Verlangsamung der Sprechgeschwindigkeit in der Regel zu einer gesteigerten Verständlichkeit.

Auch eine reduzierte Artikulationsschärfe wird häufig in Verbindung mit dysarthrischer Sprache berichtet. Eine Beeinträchtigung der artikulatorischen Deutlichkeit betrifft hierbei in erster Linie die Produktion von Verschlusslauten. Dies äußert sich in einer undeutlichen und verwaschenen Aussprache (engl. *slurred speech*; vgl. Künzel, Braun & Eysholdt, 1992; Pisoni & Martin, 1989; Tanner & Tanner, 2004). Neben der Produktion von Konsonanten kann jedoch auch die Vokalproduktion beeinträchtigt sein. So wurde in mehreren Studien eine Zentralisierung von Vokalen berichtet, die in einer Verkleinerung bzw. Komprimierung des Vokalraums durch *artikulatorischen Undershoot* resultiert (Darley, Aronson & Brown, 1969; Duffy, 2013; Kent & Kim, 2003; Lansford & Liss, 2014; Sapir et al., 2010).

Neben einer Störung des oralen Systems kann auch das glottale System beeinträchtigt sein. So wird eine Zunahme stimmhafter Anteile während der Produktion eigentlich stimmloser Laute in Folge mangelnder glottaler Abduktion als ein Merkmal dysarthrischer Sprache berichtet (Ackermann & Ziegler, 1989; Weismer & Martin, 1992; Ziegler & von Cramon, 1987).

Ein häufig angewandter Task zur Analyse artikulatorischer Beeinträchtigung bei Dysarthrie, der auch in dieser Arbeit Anwendung findet, ist die *orale Diadochokinese (DDK)* in Form schneller Silbenwiederholungen (Kent, Kent & Rosenbek, 1987)³⁵. Monosyllabische Plosiv-Vokal-Sequenzen wie z. B. /papapa/, /tatata/, /kakaka/ (bzw. deren stimmhafte Korrelate /bababa/, /dadada/, /gagaga/) sowie polysyllabische Sequenzen wie /pataka/ oder /mamimu/ werden seit langem genutzt, um die Leistungsfähigkeit des oralen und glottalen Systems, und somit die motorischen Fähigkeiten eines Sprechers zu bestimmen. Portnoy & Aronson (1982) beschreiben die orale Diadochokinese als einen Test, der sowohl bei normaler als auch bei gestörter Sprache angewendet werden kann und deshalb als gutes Vergleichsinstrument dienen kann. Kent, Kent & Rosenbek (1987) bezeichnen die orale Diadochokinese als einen besonders sensitiven Index für Beeinträchtigungen des sprachmotorischen Systems, da sie eine maximale artikulatorische Performanz erfordert.

³⁵ Neben der oralen Diadochokinese zur Bestimmung artikulatorischer Defizite ist die Analyse schneller, alternierender Bewegungen z. B. der Arme, Hände oder Finger ein regelmäßig genutztes Verfahren, um die Leistungsfähigkeit des muskulären Systems bei neurologisch bedingten Störungen zu analysieren (Ziegler, 2002).

Neben der akustischen Analyse von Silbendauern als Korrelat für die generelle Artikulationsgeschwindigkeit bzw. Timing-Defizite kann hier vor allem die Motorik der oralen Artikulatoren wie Lippen, Unterkiefer und Zunge sowie eine Beeinträchtigung des glottalen Systems indirekt untersucht werden. Als *Maximum Performance Task* erfordert sie eine schnelle, alternierende Bewegung der Artikulatoren (Ackermann, Hertrich & Hehr, 1995). Die artikulatorischen Prozesse, die zur Reduktion von Artikulationsschärfe und zur Zunahme stimmhafter Anteile führen, sollen im Folgenden beispielhaft erläutert werden.

Verschlusskonsonanten wie /p/, /t/ und /k/ sind gekennzeichnet durch einen vollständigen Verschluss innerhalb des Oraltraktes. Bei bilabialen Plosiven wie in /pa/ wird dieser Verschluss durch die Lippen gebildet, bei alveolaren Plosiven wie in /ta/ durch die am Zahndamm anliegende Zungenspitze. Bei velaren Plosiven wie in /ka/ bildet der Zungenrücken einen Verschluss mit dem weichen Gaumen. Die normale Produktion eines stimmlosen Verschlusskonsonanten führt dazu, dass der Luftstrom innerhalb der Verschlussphase abrupt und vollständig unterbrochen wird, was in einem *lautlosen* Abschnitt im akustischen Signal resultiert. Gibt es allerdings bei gestörter Sprachmotorik einen sogenannten *Undershoot* der zugrunde liegenden artikulatorischen Bewegung, so wird das eigentliche Ziel der Bewegung nicht vollständig erreicht. Der Luftstrom wird in Folge dessen nicht vollständig unterbrochen, und es kommt zu Friktion. Dieses Phänomen nennt man auch *Spirantisierung*. Die phonetisch-spezifischen Merkmale eines Verschlusskonsonanten wie z.B. /t/ werden hierbei in Richtung des homorganen (d. h., mit dem gleichen Artikulationsorgan gebildeten) Frikativs /s/ verschoben, sodass der Kontrast zwischen den beiden Lauten stark verringert wird. Das durch Spirantisierung an der akustischen Oberfläche erzeugte Rauschen wird als Indikator für eine Dysarthrie berichtet (Ackermann, Hertrich & Hehr, 1995; Kent & Rosenbek, 1982; Kent et al., 1999; Pützer, Barry & Moringlane, 2007; Ziegler & von Cramon, 1987).

Stimmlose Verschlusskonsonanten wie /p/, /t/ und /k/ sind im Gegensatz zu ihren stimmhaften Pendanten /b/, /d/ und /g/ durch fehlende Stimmlippenschwingungen während der Verschlussphase des Konsonanten gekennzeichnet. Eine artikulatorische Beeinträchtigung des Larynx kann zu Schwierigkeiten beim schnellen und zyklischen Aktivieren und Deaktivieren von Stimmlosigkeit führen, wodurch Stimmhaftigkeit innerhalb der eigentlich stimmlosen Verschlussphase auftreten kann

(engl. *voicing*). Eigentlich stimmlose Plosive sind hierdurch perzeptiv nicht mehr eindeutig von ihren stimmhaften Pendanten abzugrenzen (Weismer & Martin, 1992). Stimmhaftigkeit während einer eigentlich stimmlosen Konstriktionsphase kann entweder ein Zeichen mangelnder physiologischer Koordination zwischen glottalem und supraglottalem System sein (bedingt durch Fehler in der zeitlichen Abstimmung oraler und glottaler Gesten), oder aber das Resultat einer unvollständigen oralen Verschlussbildung (Ackermann & Ziegler, 1989). Durch eine solche unvollständige orale Verschlussbildung können die aerodynamischen Verhältnisse an der Glottis geändert werden. Im letzteren Fall wäre die Stimmhaftigkeit während der Verschlussphase nicht durch mangelnde Koordination der Subsysteme bedingt, sondern ein Defizit alleine auf Seiten der Artikulation (vgl. Ackermann & Ziegler, 1989).

Abbildung 7 verdeutlicht schematisch die artikulatorischen Prozesse des oralen und glottalen Systems bei Spirantisierung und Voicing. Bei der prototypischen Realisierung des Plosivs (Abbildung 7, oben) wird im Ansatzrohr ein vollständiger Verschluss gebildet, und die Stimmlippen sind gleichzeitig geöffnet, so dass die Schwingung der Stimmlippen während der oralen Verschlussgeste unterbrochen ist. Wird das artikulatorische Ziel der oralen Geste aufgrund eines Undershoots nicht erreicht, kann es anstelle eines Vollverschlusses zu einer Engebildung und somit zu einer Friktion bzw. Spirantisierung kommen (Abbildung 7, Mitte). Das untere Schema schließlich zeigt durchgehende Stimmhaftigkeit während der eigentlich stimmlosen Konstriktionsphase.

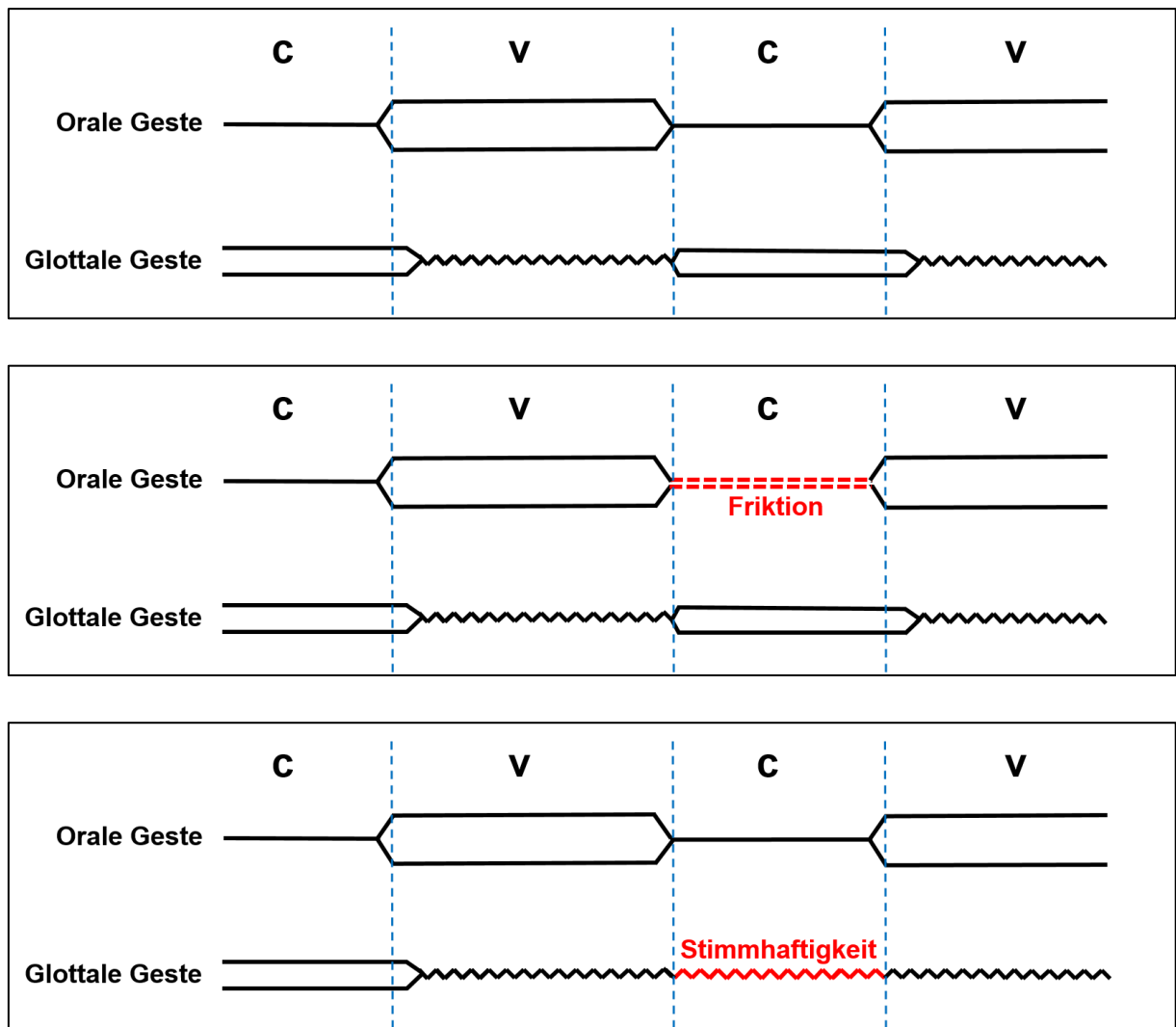


Abbildung 7: Schematische Darstellung oraler und glottaler Gesten bei oraler Diadochokinese. Prototypische Realisierung eines stimmlosen Plosivs (oben); Realisierung mit Friktion aufgrund eines unvollständigen Verschlusses (Mitte); Realisierung mit Stimmhaftigkeit während des Verschlusses (unten).

Orale Diadochokinese variiert mit dem Alter, und in geringem Maß auch mit dem Geschlecht eines Sprechers (Kent, Kent & Rosenbek, 1987). Deshalb ist es von großer Bedeutung, eine potentielle Kontrollgruppe möglichst gut in Bezug auf Alter und Geschlecht an das Patientenkollektiv anzugleichen.

Die orale Diadochokinese wird von Hixon & Hardy (1964) als sogenannter *speechlike Task* bezeichnet da ein DDK-Task zwar auf realen Silben basiert, aber ansonsten nicht mit der Produktion von Sätzen oder gar der Spontansprache zu vergleichen ist.³⁶ Es stellt sich deshalb die Frage, ob ein solcher Task überhaupt geeignet sein kann, um

³⁶ Andere Klassifizierungen für orale Diadochokinese wären *paraspeech* (Brendel et al., 2013) oder *speechlike* (Weismer, 2006).

eine sprachliche Beeinträchtigung oder den Grad einer Dysarthrie zu charakterisieren (vgl. hierzu auch Kent, 2015; Staiger et al., 2017).

Ziegler (2002) untersuchten in einer größeren Studie die Artikulationsgeschwindigkeit bei 140 Patienten mit unterschiedlichen sprachmotorischen Beeinträchtigungen. Dabei verglichen sie die Dauer von Silben bei oraler Diadochokinese mit Silbendauern bei gesprochener Sprache (Wiederholung oral präsentierter Sätze). Das Hauptaugenmerk dieser Studie lag darin, ob a) die in den DDK-Tasks gemessenen Parameter mit perceptiven und akustischen Parametern gesprochener Sprache korrelieren, und ob b) dieser Zusammenhang sich hinsichtlich der verschiedenen sprachlichen Störungsformen unterscheidet. Ihre Ergebnisse zeigten, dass eine Störung der Diadochokinese insgesamt in hohem Maße mit dem Grad der sprachlichen Beeinträchtigung korreliert. Allerdings fanden sie auch heraus, dass es eine signifikante Interaktion zwischen der Art des sprachlichen Tasks (DDK vs. Satz wiederholung) und der Art der sprachmotorischen Beeinträchtigung (Sprechapraxie, Morbus Parkinson, zerebellär-ataktische Störung, zerebrovaskuläre Störung, Hirnschlag) gab. Im speziellen wirkte sich eine zerebelläre Pathologie zu einem höheren Maß auf die Diadochokinese aus als auf die Satzproduktion. Bei Sprechapraxie dagegen zeigte sich nur eine geringe Auswirkung auf die Artikulationsgeschwindigkeit bei oraler Diadochokinese, während die Satzproduktion im Vergleich dazu stärker beeinträchtigt war. Sie folgerten daraus, dass Parameter sprachähnlicher Tasks wie der oralen Diadochokinese eher einen unspezifischen Einfluss der neurologischen Schädigung als eine kausale Relation zum Schweregrad der sprachlichen Störung reflektieren.

Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, die aus unterschiedlichen Sprach-Tasks (z. B. Maximum Performance-Tasks vs. natürlich gesprochene Sprache) gewonnene Daten nur unter Vorsicht miteinander zu vergleichen und dabei die unterschiedlich hohen Anforderungen eines jeweiligen Tasks an Kognition, Sensorik und Motorik zu berücksichtigen (Kent, 2015). Gerade wenn es darum geht, eine Beeinflussung der rein motorischen Fähigkeiten eines Sprechers zu analysieren, haben sich DDK-Parameter jedoch als äußerst nützlich erwiesen:

„In summary, the results of this study may encourage clinicians to use maximum syllable repetition tasks as a diagnostic index of speech impairment, since DDK rates were, on the whole, highly correlated with

measures of speech impairment, particularly with measures of speaking rate" (Ziegler 2002, S. 572)

Neben der guten Vergleichbarkeit der gemessenen Parameter über unterschiedliche Studien hinweg bietet die orale Diadochokinese darüber hinaus auch eine gute Basis für das Zusammentragen *normativer Daten* (Schnitker et al., 2011). Um die Relevanz der akustischen Analyse sprachähnlicher Tasks für gesprochene Sprache verifizieren zu können, wird die akustische Analyse in dieser Arbeit durch ein Rating-Experiment ergänzt, in dem von Kontrollprobanden und Patienten gelesene Sätze von naiven Hörern hinsichtlich ihrer Verständlichkeit und Natürlichkeit beurteilt werden.

2.4 Dysarthrie bei ET und THS

2.4.1 Prävalenz stimulationsinduzierter Dysarthrie bei ET

Prävalenz bei VIM-THS

Die stimulationsinduzierte Dysarthrie zählt zu den am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen bei Tiefer Hirnstimulation. Flora et al. (2010) untersuchten in einer systematischen Metaanalyse die Nebenwirkungen Tiefer Hirnstimulation im VIM bei Patienten mit Essentiellem Tremor. Ihre Ergebnisse aus insgesamt 17 analysierten Studien seit 1990 zeigten, dass in ca. 9 % aller Fälle (insgesamt 38 von 430 Patienten mit Essentiellem Tremor) Dysarthrie als stimulationsinduzierte Nebenwirkung auftritt. In weiteren Einzelstudien finden sich bisweilen deutlich höhere Werte. So untersuchten Sydow et al. (2003) in einer multizentrischen Studie das Outcome bei 37 Patienten mit Essentiellem Tremor sechs Jahre nach Implantation des THS-Systems. Sie berichteten von leichter bis moderater stimulationsinduzierter Dysarthrie in 21 % aller Fälle (vier von insgesamt 19 Patienten), die insbesondere bei bilateraler Stimulation auftrate. Eine weitere Langzeitstudie von Pahwa et al. (2006), in der die Wirkung und Nebenwirkungen thalamischer Hirnstimulation bei 38 Patienten mit Essentiellem Tremor und Morbus Parkinson fünf Jahre nach Implantation untersucht wurden, beschreibt Dysarthrie als häufigste Nebenwirkung bilateraler Stimulation (75 % der mit zwei Elektroden implantierten Patienten), während sie bei unilateraler Stimulation lediglich in 13 % aller Fälle auftritt. Die Autoren folgerten daraus, dass bilaterale Hirnstimulation einen vergleichsweise höheren Risikofaktor für stimulationsinduzierte

Dysarthrie darstelle als unilaterale Stimulation³⁷. Auch innerhalb unserer Arbeitsgruppe wurde eine Studie durchgeführt (Becker et al., 2017), in der sowohl akustische Parameter (Silbendauern, Intensity Ratio) als auch die subjektive Bewertung der eigenen Sprache durch die Patienten auf eine Verstärkung stimulationsinduzierter Dysarthrie unter bilateraler Stimulation (im Vergleich zu unilateraler Stimulation) hinwiesen.

Prävalenz bei PSA-THS

Im Vergleich zu Studien, die stimulationsinduzierte Dysarthrie bei Tiefer Hirnstimulation im VIM untersuchen, ist die Studienlage zu Nebenwirkungen bei Stimulation im Posterioren Subthalamischen Areal sehr unklar. Ramirez-Zamora et al. (2016) unternahmen eine systematische Metaanalyse zu Wirkung und Nebenwirkungen von PSA-THS bei Tremorpatienten³⁸. Allerdings mussten sie feststellen, dass der Einfluss der PSA-THS auf axiale Symptome wie z. B. Dysarthrie nur in vereinzelt Studien berichtet wird. So erwähnen beispielsweise Nandi & Aziz (2004) in einer Studie zu subthalamischer THS bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und Multipler Sklerose bei nur einem von 15 Patienten eine milde Dysarthrie. Barbe et al. (2011b) verglichen den Effekt thalamischer und subthalamischer Stimulation bei Patienten mit Essentiellem Tremor und fanden bei der systematischen Austestung einzelner Elektrodenkontakte eine klinisch relevante stimulationsinduzierte Dysarthrie bei zwei von insgesamt 26 subthalamisch implantierten Elektroden. Plaha et al. (2011) untersuchten das Outcome und die Lebensqualität bei Patienten mit Essentiellem Tremor und Tiefer Hirnstimulation in der PSA und fanden unter bilateraler Stimulation bei 20 % der Patienten eine leichte stimulationsinduzierte Dysarthrie (drei von 15 Patienten). Die Dysarthrie war bei diesen Patienten durch Ausschalten des Stimulators vollständig reversibel.

Insgesamt erlaubt die unvollständige Studienlage zu THS im Bereich des Posterioren Subthalamischen Areals also keine verlässliche Aussage zur Prävalenz stimulationsinduzierter Dysarthrie.

³⁷ Bei einigen Patienten wurde aufgrund stimulationsinduzierter Dysarthrie in einer Folgeoperation gar eine Neupositionierung der Elektroden vorgenommen.

³⁸ Die Patientengruppe war bei dieser Studie nicht auf Patienten mit *Essentiellen* Tremor begrenzt, sondern schloss auch Tremorsyndrome in Folge von Morbus Parkinson, Multipler Sklerose, Holmes-Tremor und anderen neurologischen Grunderkrankungen mit ein.

2.4.2 Akustische Studien zu stimulationsinduzierter Dysarthrie bei ET

Dysarthrie bei VIM-THS

Stimulationsinduzierte Dysarthrie wurde bislang in zahlreichen akustischen Studien zu Patienten mit Morbus Parkinson und Stimulation im Nucleus Subthalamicus untersucht (Chenausky, Macauslan & Goldhor, 2011; Dromey et al., 2000; Gentil et al., 2000; Pützer, Barry & Moringlane, 2008; Skodda, Flasskamp & Schlegel, 2011; Xie et al., 2011)³⁹. Im Vergleich dazu gibt es nur wenige akustische Studien zu Tiefer Hirnstimulation im Nucleus Ventralis Intermedius und kaum Studien zu THS im Posterioren Subthalamischen Areal.

Kronenbuerger et al. (2009) untersuchten stimulationsinduzierte Dysarthrie bei 12 ET-Patienten mit aktivierter und deaktivierter Tiefer Hirnstimulation im VIM. Die Autoren analysierten Silbendauern bei Konsonant-Vokal-Sequenzen (mit den stimmhaften Plosiven /bababa/, /dadada/, /gagaga/) als Indikator für die Artikulationsgeschwindigkeit (vgl. Crystal & House, 1990). Zwischen aktivierter und deaktivierter THS fand sich in dieser Studie kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Silbendauern. Daraus folgerten die Autoren, dass die Tiefe Hirnstimulation keinen erkennbaren Effekt auf die Artikulationsgeschwindigkeit und somit das sprachmotorische System habe. Allerdings betonten sie auch, dass die Elektroden bei ihrer Patientengruppe im ventrolateralen Thalamus und mit relativ großer Distanz zur Internen Kapsel implantiert worden seien. Dadurch könnten Effekte, die durch einen sich in diese Faserbahnen ausbreitenden Strom bedingt sind, möglicherweise minimiert sein.

Pützer, Barry & Moringlane (2007) führten eine Studie zu Tiefer Hirnstimulation im VIM bei Patienten mit Multipler Sklerose durch. Sie untersuchten sieben Patienten bei an- und ausgeschaltetem Stimulator und verglichen die Daten mit einer Gruppe von 20 gesunden Kontrollsprechern. Besonderen Fokus legten sie bei ihrer Studie auf die Koordination zwischen oralen und glottalen Mechanismen bei der Silbenproduktion. Sie verwendeten schnelle Silbenwiederholungen mit stimmlosen Plosiven (/papapa/, /tatata/, /kakaka/), da durch die alternierenden stimmlosen und stimmhaften Laute eine Analyse sowohl des glottalen als auch des supraglottalen Subsystems erst möglich wird. Ähnlich wie bei Kronenbuerger et al. (2009) fanden sie keinen signifikanten

³⁹ Eine ausführliche Übersicht zu akustischen Sprachstudien hinsichtlich STN-THS bei PD-Patienten findet sich auch bei Skodda (2012).

Unterschied in der Silbendauer beim Vergleich zwischen aktivierter und deaktivierter Stimulation. Auf der subsyllabischen (oder silbeninternen) Ebene zeigten sich allerdings sehr wohl signifikante Unterschiede. So fanden die Autoren unter Stimulation innerhalb der eigentlich stimmlosen Verschlussphase der Plosive periodische Energie. Diese führten sie auf inadäquate Stimmlippenschwingungen mangels hinreichender glottaler Abduktion zurück. Zudem fanden sie einen höheren zeitlichen Anteil an Stimmhaftigkeit während der gesamten Silbe. In einer Einzelanalyse fanden sich zudem zwei Patienten, bei denen die Verschlussphase im speziellen bei alveolaren Plosiven (/tatata/) durch Friktion ersetzt war. Bei einem weiteren Patienten trat eine solche Friktion in Kombination mit Stimmhaftigkeit auf. Dies interpretierten die Autoren als Folge reduzierter Präzision von Zungenbewegungen in Kombination mit einem Mangel an glottaler Adduktion. Im Vergleich zwischen ET-Patienten mit deaktivierter THS und der gesunden Kontrollgruppe fand sich neben silbeninternen Unterschieden wie einem höheren Anteil an Stimmhaftigkeit während der gesamten Silbe auch eine deutlich höhere Silbendauer und somit eine langsamere Artikulationsgeschwindigkeit bei den ET-Patienten. Daraus folgerten die Autoren, dass bereits präoperativ eine relevante Dysarthrie in Form von supraglottalen Beeinträchtigungen bestehen könne, die durch die Tiefe Hirnstimulation verstärkt werden könne.

In einer Studie zu stimulationsinduzierter Dysarthrie bei Patienten mit Essentiellem Tremor und Tiefer Hirnstimulation untersuchten wir innerhalb unserer Arbeitsgruppe (Mücke et al., 2014) 16 Patienten mit aktivierter und deaktivierter Tiefer Hirnstimulation im VIM und verglichen diese mit einer gesunden alters- und geschlechts-gematchten Kontrollgruppe. Ebenso wie Pützer, Barry & Moringlane (2007) wurden schnelle Silbenwiederholungen mit stimmlosen Plosiven (/papapa/, /tatata/, /kakaka/) herangezogen. Die Silbenwiederholungen wurden anhand folgender akustischer Parameter analysiert: Silbendauern, Voicing-to-Syllable Ratio, Voicing-during-Constriction und Frication-during-Constriction⁴⁰. Unter aktivierter Tiefer Hirnstimulation fand sich eine Abnahme stimmloser Intervalle während der gesamten Silbe. Zudem führte die THS zu einer Zunahme unvollständiger Verschlüsse während der Produktion stimmloser Plosive. Für die Dauer von Silben (und damit für die Artikulationsgeschwindigkeit) zeigte sich lediglich ein numerischer Trend hin zu

⁴⁰ Für eine detaillierte Beschreibung der aufgeführten Parameter siehe auch Kapitel 4.4.4.1.1.

längeren Silben unter Stimulation. Die zeitliche Abnahme stimmloser Intervalle wurde auf eine reduzierte glottale Kontrolle zurückgeführt, während das häufigere Auftreten von Friktion als Folge unpräziser supraglottaler Artikulation mit konsekutiv unvollständigen Verschlüssen unter Stimulation interpretiert wurde. Beim Vergleich zwischen den Patienten mit deaktivierter Stimulation und der gesunden Kontrollgruppe fanden sich ebenfalls keine Unterschiede hinsichtlich der Silbendauer. Auch zeigte dieser Vergleich keine Unterschiede in Bezug auf den stimmhaften Anteil während der gesamten Silbe. Demgegenüber fand sich allerdings ein häufigeres Vorkommen von Stimmhaftigkeit während der Verschlussphase der stimmlosen Plosive bei Patienten mit ausgeschalteter Stimulation. Ein solches Auftreten von Stimmhaftigkeit stellt laut Weismer (1984) ein Indiz für pathologische Sprache dar.

Ebenfalls innerhalb dieser Arbeitsgruppe führten wir in Barbe et al. (2014) eine *Proof-of-Principle-Studie*⁴¹ zu thalamischer (VIM) und subthalamischer (PSA) Tiefer Hirnstimulation bei zehn Patienten mit Essentiellem Tremor durch, in der untersucht wurde, ob stimulationsinduzierte Dysarthrie durch spezifische Veränderungen der Stimulationseinstellungen reduziert werden kann. Hier wurden die Auswirkungen der sogenannten *Interleaving Stimulation (ILS)* mit der von *Current-Shaped Interleaving Stimulation (cs-ILS)*⁴² verglichen. Als Baseline diente eine Kondition mit deaktivierter Stimulation. Bei der Interleaving-Stimulation geben mehrere Kontakte derselben Elektrode Impulse gleicher Amplitude in zeitlich alternierender Form an das Hirngewebe ab. Auf diese Weise kann die räumliche Verteilung der abgegebenen Ladung gesteuert werden (engl. *current shaping*). Bei der Current-Shaped-Interleaving-Stimulation wird das Gesamtstromfeld zusätzlich durch eine Umverteilung des Stroms geformt. In der vorliegenden Studie wurde in beiden Stimulation-Konditionen dieselbe Gesamtladung an das Hirngewebe abgegeben. Bei der Current-Shaped-Interleaving-Stimulation wurde der Strom vom ventral gelegenen Kontakt so auf den am nächsten dorsal gelegenen Kontakt umverteilt (vgl. Abbildung 8), dass in beiden Konditionen (ILS und cs-ILS) eine vergleichbar gute Tremorreduktion stattfand.

⁴¹ Proof of Principle- (oder Proof of Concept) Studien dienen dem erstmaligen Nachweis eines Therapiekonzepts.

⁴² Der Vergleich zwischen ILS und cs-ILS war doppelt verblindet: Einerseits wussten die Patienten nicht, in welcher Kondition sie sich jeweils befanden; zum anderen wurde auch die Analyse der Sprachdaten verblindet durchgeführt.

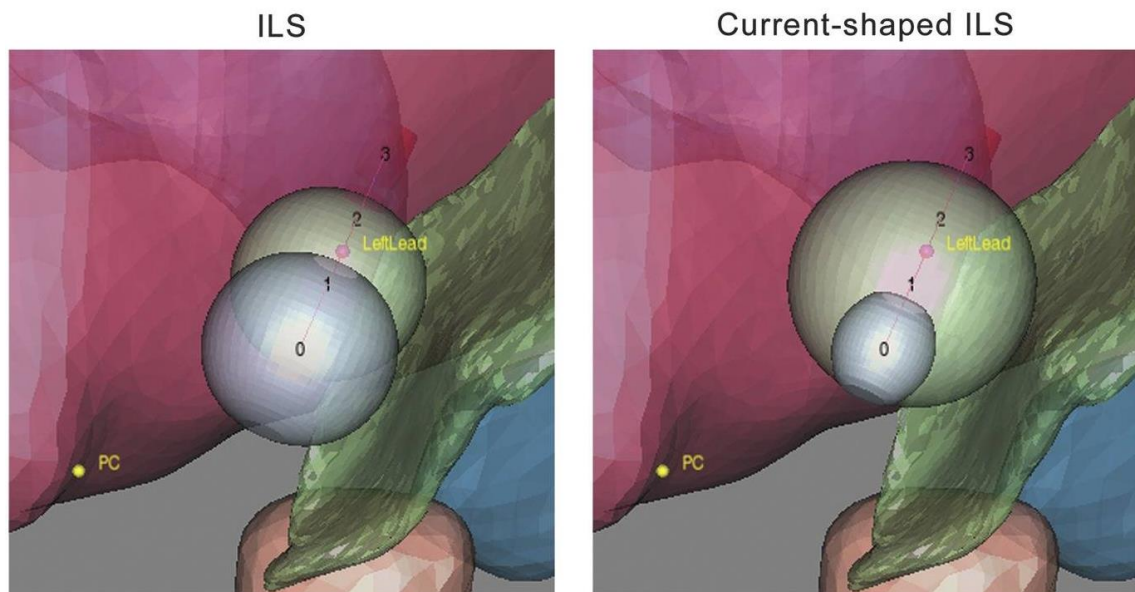


Abbildung 8: Simulation des aktivierten Hirngewebes (engl. *volume of tissue activated, VTA*) bei Interleaving stimulation (links) und Current-shaped interleaving stimulation (rechts).
Abbildung aus Barbe et al. (2014).

Im Vergleich zu deaktivierter Stimulation zeigte sich unter aktivierter Stimulation bei sechs von zehn Patienten eine subjektive Verschlechterung der Sprache auf der *Visuellen Analogskala*⁴³. Die akustische Analyse schneller Plosiv-Vokal-Sequenzen (/papapa/, /tatata/, /kakaka/) ergab zudem eine signifikant verlängerte Silbendauer unter Stimulation. Für diese sechs Patienten wurden die beiden Stimulationskonditionen ILS vs. cs-ILS miteinander verglichen. Es zeigte sich ein schwacher Trend hinsichtlich einer subjektiven Verbesserung der Sprache (VAS) bei cs-ILS. In der akustischen Analyse fanden sich unter cs-ILS sowohl ein statistischer Trend hin zu kürzeren Silbendauern als auch eine signifikante Reduzierung von Stimmhaftigkeit während der Verschlussphasen der stimmlosen Verschlusskonsonanten. Aus den Ergebnissen wurde gefolgert, dass Current-Shaping durch Interleaving-Stimulation eine stimulationsinduzierte Dysarthrie bei gleichbleibend guter Tremorkontrolle reduzieren kann.

In einer sich an die Arbeit von Mücke et al. (2014) anschließenden Studie (Becker et al., 2017) wurde erneut der Einfluss der Tiefen Hirnstimulation auf die Sprache von Patienten mit Essentiellm Tremor analysiert. Anders als in den zuvor berichteten Studien wurde hier nicht nur der Effekt beidseitig aktivierter Stimulation im Vergleich zu deaktivierter Stimulation analysiert, sondern es wurde auch unilaterale links- und

⁴³ Kriterium hierfür war eine Verschlechterung um mind. 10mm auf der Skala. Die Patienten bewerteten in jeder Kondition ihre *Fähigkeit zu sprechen*.

rechtsseitige Stimulation in das Studiendesign mit eingeschlossen. Diese beiden unilateralen Konditionen ermöglichten es, die Beeinträchtigung der Sprache in Abhängigkeit von der Elektrodenlage bzw. der Lage der aktiven Kontakte zu untersuchen. Zusätzlich zu der akustischen Analyse sollten die Patienten in jeder der vier Konditionen (THS-OFF, unilaterale-linksseitige-THS-ON, unilaterale-rechtsseitige-THS-ON, bilaterale-THS-ON) ihre eigene Sprache auf einer Visuellen Analogskala bzgl. ihrer *Fähigkeit zu sprechen* einschätzen. Weiterhin wurde ein verblindetes Rating-Experiment durchgeführt, in dem naive Hörer das Sprechtempo sowie die Verständlichkeit der Patienten beurteilen sollten. Das Sprachmaterial für die akustische Analyse bestand aus velaren Silbenwiederholungen (/kakaka/), die bereits in der vorangegangenen Studie von Mücke et al. (2014) sehr reliabel eine Beeinträchtigung des glottalen und supraglottalen Systems reflektierten. Analysiert wurden Silbendauern und die sogenannte *Intensity ratio*, ein kombiniertes Maß für den Konstriktionsgrad und die Stimmhaftigkeit innerhalb einer konsonantischen Verschlussphase⁴⁴. Für die Bewertung von Tempo und Verständlichkeit wurden Äußerungen aus einem von den Patienten in allen vier Konditionen gelesenen Standardtext („Nordwind und Sonne“) verwendet. Im Vergleich zur unilateralen Tiefen Hirnstimulation fanden sich bei beidseitig aktivierter Stimulation höhere Silbendauern, eine schlechtere Selbsteinschätzung der Patienten sowie eine schlechtere Bewertung der Verständlichkeit durch externe naive Hörer. Dieses Ergebnis ist von besonderer klinischer Bedeutung, da Sprachprobleme, die exklusiv durch eine beidseitige Stimulation verursacht werden, durch Ausschalten einer der beiden Seiten gemildert werden könnten⁴⁵. Bei der Analyse der akustischen Parameter sowie den subjektiven Bewertungen von Patienten durch naive Hörer in Relation zur Elektrodenlage zeigte sich, dass besonders lateral implantierte Elektroden mit einer schlechteren Selbsteinschätzung der Patienten in Bezug auf ihre eigene Fähigkeit zu sprechen einhergehen. Dieser Zusammenhang zwischen Lateralität und Selbsteinschätzung der Patienten könnte die These unterstützen, dass eine Affektion der lateral des VIM gelegenen Internen Kapsel durch das sich ausbreitende Stromfeld zu stimulationsinduzierter Dysarthrie führt (vgl. Krack et al., 2003). Auf die akustischen Parameter oder die Einschätzung fremder Hörer hatte die Elektrodenlage allerdings keinerlei Effekt. Daraus resultierte die Schlussfolgerung, dass Patienten mit besonders

⁴⁴ Vgl. auch Kapitel 4.4.4.1.1.

⁴⁵ Beispielsweise bei beidseitig stimulierten Patienten, bei denen eine Körperhälfte deutlich stärker durch einen Tremor betroffen ist als die andere.

lateral implantierten Elektroden möglicherweise einen größeren Aufwand (engl. *effort*) beim Sprechen betreiben müssen, um eine beeinträchtigte Sprachmotorik zu kompensieren, dass sich diese Kompensierung aber nicht zwingend an der akustischen Oberfläche manifestiert. Des Weiteren konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen akustischen Parametern des DDK-Tasks und der externen Bewertung gelesener Sätze durch naive Hörer gibt. So wurden Tempo und Verständlichkeit der gelesenen Sätze schlechter bewertet, wenn ein Patient höhere Silbendauern in der oralen Diadochokinese aufwies. Die Frage, ob sprachähnliche (*speechlike*) DDK-Tasks überhaupt geeignet sind, um auf eine Verschlechterung bei natürlich gesprochener Sprache zu schließen⁴⁶, konnte zumindest für die dort untersuchte Sprecherkohorte positiv beantwortet werden, was die klinische Relevanz dieser Methode (vgl. Kapitel 2.3.3.2) unterstreichen könnte.

Dysarthrie bei PSA-THS

In einer der wenigen zu diesem Zeitpunkt bekannten akustischen Studien zu Tiefer Hirnstimulation im Bereich des Posterioren Subthalamischen Areals untersuchten Vogel et al. (2015) den Einfluss der THS in diesem Areal auf die Sprache bei Patienten mit Essentiellem Tremor. In dieser Proof-of-Principle-Studie wurden sechs ET-Patienten mit PSA-THS doppelt verblindet⁴⁷ akustisch aufgenommen und analysiert. Die Stimulationskonditionen bestanden dabei aus sieben unilateralen und drei bilateralen Settings mit unterschiedlich hohen Amplituden, welche in randomisierter Reihenfolge aktiviert wurden. Als Sprachmaterial dienten für jede Kondition der gehaltene Vokal /a/, ein Task, bei dem die Patienten von eins bis zehn zählen sollten, sowie ein gelesener Text (die *Grandfather-Passage*; vgl. Van Riper, 1963)⁴⁸. Die gehaltenen Vokale wurden hinsichtlich ihrer Grundfrequenz (F0) und deren Variation (berechnet als *coefficient of variation*, COV) sowie der Stimmqualität (in Form der Harmonics-to-Noise Ratio, HNR) analysiert. Der Zähl-Task sowie der gelesene Text dienten als Grundlage für Timing-basierte Parameter wie Silbenrate (Silben pro Sekunde), Pausendauer, Variation der Pausendauer und prozentualer Anteil an Stille

⁴⁶ Die Frage, ob sprachähnliche Tasks wie die orale Diadochokinese ein geeignetes Mittel ist, um Rückschlüsse auf natürlich gesprochene Sprache zu ziehen, wurde bereits in Kapitel 2.3.3.2 diskutiert.

⁴⁷ Sowohl der Patient als auch der Untersucher waren hinsichtlich der Stimulationseinstellung verblindet.

⁴⁸ Die Grandfather-filter ist ein phonetisch ausbalancierter Text für das Englische, ähnlich dem deutschen Nordwind und Sonne-Text.

während eines Tasks. Es konnte gezeigt werden, dass sich die verschiedenen Sprachparameter bei unterschiedlich hohen Stimulationsamplituden zwar ändern, dass es für diese Änderungen allerdings über alle Patienten hinweg keinen direkten Zusammenhang im Sinne einer systematischen Verschlechterung der Sprache bei erhöhter Stimulationsamplitude gibt. Bei der Analyse einzelner Patienten zeigten sich in zwei von sechs Fällen ein erhöhter prozentualer Anteil an Stille (Zählen, gelesener Text) sowie eine höhere Variation der Grundfrequenz (gehaltene Vokale) bei hohen Stimulationsamplituden. Die Autoren interpretierten die Ergebnisse im Sinne subtiler patientenspezifischer Änderungen einzelner Sprachparameter, die erst in ihrer Summe einen Effekt auf die bei (stimulationsinduzierter) Dysarthrie reduzierte Sprachverständlichkeit haben.

Karlsson et al. (2011) untersuchten in einer akustischen Studie bei Patienten mit Morbus Parkinson die Auswirkungen der Tiefen Hirnstimulation im Bereich des Nucleus Subthalamicus (STN, sieben Patienten) und der kaudalen Zona Incerta (cZi, sieben Patienten)⁴⁹ auf Veränderungen der Sprache. Anhand von mono- (/papapa/, /tatata/, /kakaka/) und polysyllabischen (/pataka/) DDK-Tasks analysierten sie die Artikulationsrate (Silben pro Sekunde) sowie die Qualität der Artikulation von Verschlusslauten (prozentualer Anteil der Fälle messbarer Voice Onset Time)⁵⁰ in drei verschiedenen Konditionen: a) präoperativ, b) postoperativ mit deaktivierter Stimulation und c) postoperativ mit aktivierter THS. Beim Vergleich zwischen präoperativer Baseline und postoperativer Kondition mit ausgeschalteter Stimulation zeigte sich bei keiner der beiden Patientengruppen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Artikulationsgeschwindigkeit sowie der artikulatorischen Präzision. Beim rein postoperativen Vergleich zwischen aktivierter und deaktivierter Stimulation wiesen die im STN implantierten Patienten unter Stimulation bei den monosyllabischen DDK-Tasks eine höhere Artikulationsgeschwindigkeit auf als mit deaktivierter Stimulation. Bei den im Bereich der cZi implantierten Patienten dagegen verlangsamte sich die Artikulationsgeschwindigkeit, und zwar unabhängig davon, ob der DDK-Task mono- oder polysyllabisch war. Hinsichtlich der artikulatorischen Präzision zeigte sich bei den STN-Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen aktivierter und

⁴⁹ Die kaudale Zona Incerta ist, wie bereits in Kapitel 2.2.6 beschrieben, Teil des Posterioren Subthalamischen Areals (PSA).

⁵⁰ Die VOT wurde immer dann als messbar markiert, wenn entweder eine die Verschlusslösung anzeigende spektrale Transiente oder ein Einsetzen von Stimmlippenschwingungen (engl. *voicing onset*) vorhanden war.

deaktivierter Stimulation. Bei der Gruppe mit Stimulation in der cZi dagegen fand sich eine Abnahme des prozentualen Anteils messbarer Voice Onset Time, wenn die Stimulation angeschaltet war. Dies werteten die Autoren als artikulatorischen Undershoot in Folge mangelnder artikulatorischer Kontrolle bzw. Präzision. Insgesamt schlussfolgerten die Autoren, dass die Tiefe Hirnstimulation im Bereich der cZi einen weitaus negativeren Effekt auf die Sprachmotorik hat als die Tiefe Hirnstimulation im Bereich des STN.

In einer Folgestudie (Karlsson et al., 2014) untersuchten dieselben Autoren -ebenfalls bei Patienten mit Morbus Parkinson und STN- bzw. cZi-Stimulation- die Auswirkung der Tiefen Hirnstimulation auf die Qualität stimmloser Verschlusskonsonanten sowie deren Lösung. 19 Patienten (davon neun mit STN-THS und zehn mit cZi-THS) nahmen an der Studie teil. Sie wurden präoperativ sowie nach der Implantation mit aktivierter und deaktivierter Stimulation akustisch aufgenommen. Um die Qualität der Verschlüsse sowie deren Lösung im Vergleich zu der vorherigen Studie besser auswerten und interpretieren zu können⁵¹ wählten die Autoren nun ein anderes Sprachmaterial sowie ein verändertes Set an akustischen Parametern. Als Sprachmaterial verwendeten sie einen gelesenen Schwedischen Standardtext, aus dem stimmlose bilabiale, dentale und velare Plosive extrahiert und analysiert wurden. Die verwendeten Parameter waren a) die relative Dauer von Friktion relativ zur Gesamtdauer des Plosivs (engl. *relative duration of frication*), b) die Dauer der Friktion, die der Lösung des Verschlusses vorangeht (engl. *prerelease Frication*) und c) die maximale Amplitude der Lösungstransiente relativ zum umgebenden akustischen Kontext (engl. *release prominence*). In ihrer Patientenkohorte fanden sie verglichen sowohl mit der präoperativen als auch der postoperativen Kondition ohne Stimulation einen positiven Effekt aktivierter cZi-Stimulation auf die Fähigkeit der Patienten, eine Verschlusslösung zu realisieren, deren Transiente sich akustisch vom umgebenden Kontext abhebt. Für Patienten mit STN-Stimulation fanden sie einen ähnlichen Effekt, der sich allerdings aufgrund starker sprecherspezifischer Variation nur als statistischer Trend manifestierte. Auf andere Aspekte der Produktion von Verschlusskonsonanten hatte die Tiefe Hirnstimulation allerdings auch negative Auswirkungen. So fand sich sowohl unter STN- als auch unter cZi-Stimulation ein höherer Anteil an Friktion

⁵¹ Der prozentuale Anteil der Fälle messbarer Voice Onset Time ist zwar ein guter Indikator dafür, ob ein vorangegangener Verschluss erfolgreich gebildet wurde oder nicht, er gibt aber z. B. keine Auskunft über die artikulatorischen Gründe eines nicht richtig ausgeführten Verschlusses.

während der Verschlussphase verglichen sowohl mit der präoperativen Kondition als auch der postoperativen Kondition ohne Stimulation. Sie interpretierten die verstärkte Lösungstransiente als das Ergebnis eines verstärkten artikulatorischen Aufwands während der Produktion der Verschlusskonsonanten, dessen Nutzen allerdings durch eine gleichzeitige unpräzise Verschlussbildung (resultierend in Friktion) gemindert wird.

2.4.3 Dysarthrie bei ET-Patienten ohne THS

Auch ET-Patienten ohne Tiefe Hirnstimulation können bereits Defizite bei der Sprachmotorik aufweisen. So ist der Stimmtremor ein häufig beschriebenes Phänomen bei Patienten mit Essentiellem Tremor (Massey & Paulson, 1985; Sulica & Louis, 2010), der mit einer Prävalenz von 18 bis 62 % aller Fälle auftritt (Lester, Barkmeier-Kraemer & Story, 2013; Merati et al., 2005; Sulica & Louis, 2010; Whaley et al., 2007) und typischerweise eher im späteren Verlauf der Krankheit eintritt (Sulica & Louis, 2010). Als axiales Symptom kann der Stimmtremor durch eine rhythmische Oszillation der laryngealen Muskulatur oder auch der expiratorischen Muskulatur bedingt sein. Ein die expiratorischen Muskeln betreffender Tremor führt häufig zu einer Modulation des subglottalen Luftdrucks. Häufiger ist jedoch die intrinsische Muskulatur⁵² des Larynx betroffen. Beides hat in der Regel Schwankungen der Grundfrequenz und/oder der Amplitude zur Folge. Ein stark ausgeprägter Stimmtremor kann nicht nur in sozialer Hinsicht ein außerordentlich starkes Handicap für den Patienten darstellen (Hagglund et al., 2016). Neben dem Stimmtremor wurde auch eine angestrengte und gepresste Stimme (Aronson et al., 1968), Hyperphonation (Gamboa et al., 1998) und eine verlangsamte Artikulationsgeschwindigkeit (Kronenbueger et al., 2009) bei Patienten mit Essentiellem Tremor berichtet. Im Gegensatz zur Studienlage bezüglich Morbus Parkinson gibt es nur vereinzelte akustische Studien zur Sprache von Patienten mit Essentiellem Tremor und ohne Tiefe Hirnstimulation. In einigen Studien, bei denen die Sprache ausschließlich postoperativ mit ausgeschaltetem Stimulator untersucht wurde, wird zwar von der Kondition mit ausgeschaltetem Stimulator auf die präoperative Kondition rückgeschlossen, dieser Schluss ist allerdings alleine aufgrund der Anwesenheit der implantierten Elektroden immer nur hypothetischer Natur. Aufgrund fehlender akustischer Studien zu ET-

⁵² Elektromyographische Studien beschreiben hier vor allem eine Aktivierung des Musculus thyroarytenoideus sowie des Musculus cricothyroideus (Koda & Ludlow, 1992; Tomoda et al., 1987).

Patienten ohne oder vor Tiefer Hirnstimulation wird im Folgenden auch auf eine nicht-akustische Studie eingegangen.

Gamboa et al. (1998) untersuchten in einer akustischen und laryngographischen Studie die Stimme von 28 Patienten mit Essentiellem Tremor und verglichen diese mit 28 alters- und geschlechts-gematchten Kontrollprobanden. Das Sprachmaterial bestand hierbei aus dem gehaltenen Vokal /a/ sowie einem kurzen gelesenen Satz. Als akustische und laryngographische Parameter für den gehaltenen Vokal kamen hier u. a. die maximale Phonationsdauer, Grundfrequenz, Jitter, Shimmer und die Harmonics-to-Noise Ratio zum Einsatz. Anhand der Sätze wurde die Variabilität der Grundfrequenz sowie der Amplitude in Form der Standardabweichung gemessen. Die Autoren fanden heraus, dass sich ET-Patienten bei gehaltenen Vokalen in der Grundfrequenz nicht von der Kontrollgruppe unterschieden, dafür aber höhere Jitterwerte sowie eine niedrigere Harmonics-to-Noise Ratio aufwiesen. Bei der Analyse des gelesenen Satzes fand sich bei den Patienten zudem eine geringere Variabilität hinsichtlich Grundfrequenz und Amplitude. Die analysierten akustischen Parameter waren in dieser Studie allerdings nicht abhängig von der An- oder Abwesenheit eines Stimmtremors bei den ET-Patienten, sondern sie variierten in Abhängigkeit des generellen Schweregrads der Erkrankung, der anhand der Tremor-Rating-Skala (TRS; Fahn, Tolosa & Conception, 1993) bestimmt wurde. Klinisch wurde bei diesen Patienten zugleich eine angestrenzte und gepresste Stimme diagnostiziert, die Ursache für die veränderten akustischen und laryngographischen Parameter im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe sein dürfte.

Hagglund et al. (2016) untersuchten in einer prospektiven Studie den Stimmtremor bei 26 Patienten mit Essentiellem Tremor sowohl vor als auch nach Tiefer Hirnstimulation im Bereich der cZi. Der Tremor wurde dabei in sieben Durchgängen von zwei der Autoren randomisiert und verblindet anhand einer 4-Punkt-Skala bewertet. Grundlage für die Bewertung waren akustische Aufnahmen des gehaltenen Vokals /a/. Die Analyse ihrer Daten zeigte, dass vor Implantation des THS-Systems bei 50 % der Patienten ein Stimmtremor vorhanden war, der über alle Patienten gemittelt durch Stimulation in der cZi signifikant verringert werden konnte⁵³. Die individuelle

⁵³ Bilaterale Stimulation stellt sich hier als effektiver hinsichtlich der Reduzierung des Stimmtremors heraus als unilaterale Stimulation.

Betrachtung einzelner Patienten ergab allerdings, dass nicht alle Patienten gleichermaßen von der Stimulation profitieren.

In der bereits in Kapitel 2.4.2 erwähnten Studie von Kronenbuerger et al. (2009) wurden neben der Patientengruppe mit Tiefer Hirnstimulation auch 25 ET-Patienten ohne THS-System hinsichtlich der Silbenrate bei schnellen Silbenwiederholungen untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe von ebenfalls 25 Patienten verglichen. Die Patienten ohne Tiefe Hirnstimulation wurden dabei in zwei Gruppen aufgeteilt: Die eine Gruppe bestand aus sieben ET-Patienten mit zusätzlichen Zeichen einer zerebellären Dysfunktion (ET_C-Gruppe) die andere Gruppe setzte sich aus 18 Patienten ohne zerebellärer Dysfunktion (ET_{PT}-Gruppe)⁵⁴ zusammen. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit zerebellärer Dysfunktion signifikant höhere Silbendauern bei oraler Diadochokinese aufwiesen als die Kontrollgruppe, während sich die Patientengruppe ohne zusätzliche zerebelläre Zeichen nicht von der Kontrollgruppe unterschied. Da die sprachmotorische Beeinträchtigung in dieser Studie mit dem Schweregrad des Tremors korrelierte folgerten die Autoren, dass sich eine solche Beeinträchtigung erst im späteren Verlauf der Erkrankung manifestiert, wenn der Tremor sich verstärkt, und wenn Zeichen einer zerebellären Dysfunktion hinzukommen.

2.4.4 Zusammenfassung der Studienlage

Im Folgenden sollen die wenigen akustischen Studien hinsichtlich der Dysarthrie bei Patienten mit und ohne Tiefe Hirnstimulation im Bereich des VIM und der PSA kurz zusammengefasst werden.

Beim Vergleich zwischen Patienten mit aktivierter und deaktivierter Stimulation zeigten sich hinsichtlich der Artikulationsgeschwindigkeit (in Form von Silbendauern) bei DDK-Tasks konträre Ergebnisse. Während Kronenbuerger et al. (2009), Pützer, Barry & Moringlane (2007) und Mücke et al. (2014) keine signifikanten Unterschiede zwischen aktivierter und deaktivierter THS feststellen konnten fanden sich bei Karlsson et al. (2011) sowie bei Becker et al. (2017) eine verlangsamte Geschwindigkeit bei Patienten mit aktivierter THS. Es muss an dieser Stelle allerdings erwähnt werden, dass bei

⁵⁴ Die Aufteilung der Patienten in die beiden Gruppen erfolgte u. a. anhand der *Intention Tremor Scale (ITS)*. Hatte ein Patient auf dieser Skala einen Wert > 3 (3 = „functionally incapacitated due to intention tremor“), so wurde er der ET_C-Gruppe zugeordnet. ET_{PT} = Patienten mit ausschließlich posturalem oder einfachen kinetischen Tremor.

sämtlichen Studien numerisch eine höhere Silbendauer bei aktivierter Stimulation festzustellen war; auch bei denjenigen Studien, bei denen sich der Unterschied statistisch als nicht signifikant herausstellte. Hinsichtlich der Artikulation von Konsonanten fanden sich dagegen bei sämtlichen berichteten akustischen Studien, unabhängig vom Ort der Stimulation (VIM vs. PSA), stimulationsbedingte Effekte in Form von Friktion und/oder Voicing während der Verschlussphasen stimmloser Verschlusskonsonanten (Becker et al., 2017; Mücke et al., 2014; Pützer, Barry & Moringlane, 2007) oder eine weniger stark ausgeprägte Lösung von Verschlusskonsonanten (Karlsson et al., 2011). Daraus folgend manifestiert sich eine Aktivierung der THS in einer verlangsamten und/oder undeutlichen Realisation schneller Silben in DDK-Tasks. Eine durch die THS induzierte sprachliche Beeinträchtigung ist bei bilateraler Stimulation stärker ausgeprägt als bei unilateraler Stimulation, und tritt bei besonders lateraler Implantation möglicherweise verstärkt auf (Becker et al., 2017). Zusätzlich kann sie durch eine Modifikation der räumlichen Verteilung der abgegebenen Ladung zu einem gewissen Maß beeinflusst werden (Barbe et al., 2014).

Beim Vergleich zwischen ET-Patienten mit deaktivierter Stimulation und gesunden Kontrollprobanden fanden sich hinsichtlich der Artikulationsgeschwindigkeit ebenfalls gegensätzliche Ergebnisse. Während Pützer, Barry & Moringlane (2007) höhere DDK-Silbendauern bei Patienten mit deaktivierter THS feststellten, fanden Mücke et al. (2014) dagegen keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Hinsichtlich der Konsonantproduktion fanden sich sowohl bei Pützer, Barry & Moringlane (2007) als auch bei Mücke et al. (2014) eine vermehrte Stimmhaftigkeit während der Verschlussphase bei Patienten mit deaktivierter THS.

Schließlich lässt sich feststellen, dass auch ET-Patienten ohne Tiefe Hirnstimulation bereits sprachmotorisch beeinträchtigt sein können. So können sie nicht nur einen Stimmtremor aufweisen (Hagglund et al., 2016) oder eine in Abhängigkeit des Schweregrads ihrer Erkrankung veränderte Stimmqualität (Gamboa et al., 1998), sondern sie können aufgrund zusätzlicher zerebellärer Symptome auch eine verlangsamte Artikulationsgeschwindigkeit aufweisen (Kronenbuerger et al., 2009). Letztere Beobachtung deckt sich mit den in Kapitel 2.1.2 berichteten Störungen hinsichtlich des Gangs sowie beeinträchtigten Augen- und Greifbewegungen bei Patienten mit Essentiellem Tremor.

3 FRAGESTELLUNG UND ZIELE

Wie bereits erwähnt gibt es bislang nur sehr wenige akustische Studien zum Einfluss der Tiefen Hirnstimulation auf die Sprache von Patienten mit Essentiellem Tremor.

Während vereinzelte Studien einen postoperativen Vergleich zwischen aktivierter und deaktivierter THS bei ET-Patienten durchführten (Barbe et al., 2014; Becker et al., 2017; Kronenbuerger et al., 2009; Mücke et al., 2014) fehlen prospektive akustische Studien, die auch eine präoperative Kondition mit einbeziehen bisher gänzlich. So verglichen Kronenbuerger et al. (2009) und Gamboa et al. (1998) zwar ET-Patienten ohne Tiefe Hirnstimulation mit einer gesunden Kontrollgruppe, jedoch gab es hier keinen Vergleich derselben Patienten vor und nach Implantation eines THS-Systems. Ein Vergleich der Sprache von Patienten mittels akustischer Parameter vor und nach Tiefer Hirnstimulation wurde zwar in den beiden angeführten Studien von Karlsson et al. (2011, 2014) durchgeführt, allerdings handelte es sich in beiden Fällen um Patienten mit Morbus Parkinson. Der reine Effekt der Tiefen Hirnstimulation (deaktivierte vs. aktivierte THS) auf das sprachmotorische System kann bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen jedoch unterschiedlich ausfallen. Hinzu kommt, dass die beiden Patientengruppen (Morbus Parkinson vs. Essentieller Tremor) auch unabhängig von der THS in Bezug auf ihre sprachliche Beeinträchtigung kaum miteinander zu vergleichen sind.

Neben einem fehlenden prä- und postoperativen Vergleich ist bis dato auch keine Studie bekannt, die die beiden alternativen Zielareale der Tiefen Hirnstimulation (VIM und PSA) bei Essentiellem Tremor hinsichtlich ihrer Nebenwirkung auf die Sprache verglichen hat. Es existieren zwar klinische Studien, die vor allem den Effekt der THS auf das Hauptsymptom Tremor systematisch untersuchen (Barbe et al., 2011b; Blomstedt, Sandvik & Tisch, 2010; Plaha, Patel & Gill, 2004), genaue Analysen zu Nebenwirkungen wie der stimulationsinduzierten Dysarthrie fehlen jedoch.

Die vorliegende Studie soll die genannten Lücken schließen und den Einfluss der Tiefen Hirnstimulation auf die Sprachmotorik bei Patienten mit Essentiellem Tremor systematisch und anhand akustischer Parameter untersuchen und analysieren. Hierzu wurden 13 ET-Patienten in drei verschiedenen Konditionen klinisch untersucht, akustisch aufgezeichnet und miteinander verglichen: a) Vor Implantation des Hirnschrittmachers, b) Nach Implantation des Hirnschrittmachers mit aktivierter

thalamischer Stimulation im Bereich des Nucleus Ventralis Intermedius (VIM), c) Nach Implantation des Hirnschrittmachers mit aktivierter subthalamischer Stimulation im Bereich des Posterioren Subthalamischen Areals (PSA). Die beiden postoperativen Konditionen b) und c) waren dabei innerhalb einer sogenannten *Crossover-Phase* randomisiert und doppelt verblindet.

Zur klinischen Untersuchung gehörten sowohl die Evaluation der Tremorstärke als auch eine subjektive Bewertung der Sprache durch die Patienten selbst sowie den behandelnden Arzt. Zudem wurde für die beiden Konditionen mit aktivierter THS die summierte Stimulationsamplitude über beide Hemisphären hinweg berechnet. Zusätzlich wurden 13 alters- und geschlechts-gematchte Kontrollsprecher akustisch aufgezeichnet und analysiert, um die Sprache der ET-Patienten vor der Implantation des THS-Systems mit dieser gesunden Gruppe vergleichen zu können. Auch die Kontrollprobanden schätzten ihre eigene Sprache auf einer subjektiven Bewertungsskala ein. Um die klinische Relevanz der akustischen Sprachanalyse zu evaluieren wurde die Sprache der Patienten und Kontrollprobanden von 25 naiven Hörern hinsichtlich ihrer Verständlichkeit und Natürlichkeit bewertet. Folgende Fragestellungen sollten dabei untersucht werden:

- a) Bestehen bei ET-Patienten bereits vor der Implantation des THS-Systems Einschränkungen hinsichtlich des sprachmotorischen Systems und, falls ja, inwiefern unterscheiden sich die Patienten in präoperativer Kondition von einer gesunden Kontrollgruppe?
- b) Inwiefern verschlechtern sich ET-Patienten sprachmotorisch nach der Implantation des Hirnschrittmachers und mit aktivierter Stimulation (im Bereich des VIM sowie im Bereich der PSA) im Vergleich zu denselben Patienten in präoperativer Kondition?
- c) Welchen Einfluss hat der Ort der Stimulation (VIM-THS vs. PSA-THS) auf die Sprachmotorik?

4 METHODEN

4.1 Probanden

4.1.1 Patienten

In die vorliegende Studie wurden 13 Patienten (acht männlich, fünf weiblich) mit Essentiellem Tremor und geplanter beidseitiger Tiefer Hirnstimulation mit Elektroden im Bereich des Nucleus Ventralis Intermedius (VIM) sowie des Posterioren Subthalamischen Areals (PSA) eingeschlossen. Die Patienten waren zwischen 22 und 77 Jahren (MEAN 58,92 Jahre, SD 17,01 Jahre) alt, Rechtshänder, und hatten zum Zeitpunkt der THS-Implantation durchschnittlich seit 24 Jahren (MEAN 24,23 Jahre, SD 18,85 Jahre) die Erstdiagnose des Essentiellen Tremors. Die allgemeinen Daten der Patientengruppe können der Tabelle 2 entnommen werden.

Pat.	Geschl.	Alter bei Impl.	Krankheitsd. bei Impl. (Jahre)	Händigkeit	Familienanamnese	Alkoholresp.
1	W	60	12	R	+	-
2	W	72	23	R	+	+
3	M	70	20	R	-	+
4	W	60	61	R	+	+
5	W	67	30	R	+	+
6	M	25	7	R	-	+
7	M	64	48	R	+	+
8	M	55	51	R	-	-
9	M	66	29	R	-	+
10	W	77	15	R	-	-
11	M	56	1	R	+	+
12	M	72	6	R	-	+
13	M	22	12	R	-	-
MEAN (\pmSD) / Verhältnis	W/M 5/8	58,92 (\pm17,01)	24,23 (\pm18,85)	R/L 13/0	pos./neg. 6/7	pos./neg. 9/4

Tabelle 2: Allgemeine Daten der 13 in die Studie eingeschlossenen Patienten, inkl. Mittelwerten (MEAN) und Standardabweichung (\pm SD). M = männlich, W = weiblich, R = Rechtshänder, L = Linkshänder; pos. = positiv; neg. = negativ.

Die Studie ist Teil einer größeren genehmigten prospektiven Studie⁵⁵, in der die Reduktion des Tremors sowie mögliche Nebenwirkungen durch die Tiefe Hirnstimulation im Bereich des Posterioren Subthalamischen Areals (PSA) mit der Stimulation im Bereich des Nucleus Ventralis Intermedius (VIM) verglichen werden⁵⁶. Sämtliche Patienten wurden an der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Köln rekrutiert. Sie waren im Vorfeld über die Ziele und Art der Untersuchungen aufgeklärt und gaben für die Studie ihr Einverständnis. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission der Universität zu Köln genehmigt (Studennummer 12-116) und beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) offiziell registriert (Registrierungsnummer DRKS00004235).

4.1.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien galten für die Patienten in der vorliegenden Studie:

Einschlusskriterien:

- Eine bestätigte Diagnose des Essentiellen Tremors gemäß der Kriterien der Movement Disorder Society (MDS) für ET (vgl. Deuschl, Bain & Brin, 1998)
- Alter über 18 Jahren
- Ausreichende Kompetenz der deutschen Sprache
- Wenigstens zwei medikamentöse Behandlungsversuche ohne befriedigende Tremorkontrolle
- Verstehen und Unterzeichnen der Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

- Vorhandensein einer klinisch relevanten Demenz, die die Ergebnisse der Studie beeinflussen könnte
- Vorhandensein einer klinisch relevanten psychiatrischen Störung, die die Ergebnisse der Studie beeinflussen könnte

⁵⁵ *Prospektive, kontrollierte Studie zur tiefen Hirnstimulation (THS) im Bereich des Posterioren Subthalamischen Areals (PSA) mit randomisiertem, doppelt-verblindetem, cross-over Vergleich zwischen PSA- und Nucleus Ventralis Intermedius (VIM)-THS zur Behandlung des Essentiellen Tremors (ET); vgl. auch Barbe et al. (2016).*

⁵⁶ In die Hauptstudie wurden ursprünglich insgesamt 15 Patienten eingeschlossen. Aufgrund von Komplikationen im Zusammenhang mit der Implantation (eine Patientin erlitt eine intraoperative intrazerebrale Blutung, aufgrund der die Implantation abgebrochen wurde; bei einem weiteren Patienten trat eine perioperative Blutung im Bereich der linken Elektrode auf) nahmen allerdings nur 13 Patienten an sämtlichen postoperativen Evaluationszeitpunkten teil.

- Chirurgische Kontraindikation für eine bilaterale THS
- Teilnahme an einer weiteren interventionellen Studie
- Hirnatrophie
- Prä- oder perioperative Gabe gerinnungshemmender Medikamente

4.1.2 Kontrollprobanden

Zudem wurden 13 gesunde Kontrollsprecher ohne neurologische Vorerkrankungen im Alter zwischen 22 und 78 Jahren (MEAN 59,46 Jahre, SD 16,73 Jahre) in die Studie eingeschlossen, analysiert und mit den Patienten verglichen. Die Kontrollprobanden waren zur Patientengruppe in Bezug auf Alter (\pm drei Jahre) und Geschlecht gematcht. Neurologische oder die Sprache betreffende Vorerkrankungen waren ein Ausschlusskriterium für die Kontrollgruppe. Die allgemeinen Daten der gesunden Kontrollgruppe finden sich in Tabelle 3.

Prob.	Geschl.	Alter	Händigkeit
1	W	58	R
2	W	70	R
3	M	70	R
4	W	62	R
5	W	68	R
6	M	28	R
7	M	63	R
8	M	54	R
9	M	69	R
10	W	78	R
11	M	58	R
12	M	73	R
13	M	22	R
MEAN (\pmSD) / Verhältnis	W/M 5/8	59,46 (\pm16,73)	R/L 13/0

Tabelle 3: Allgemeine Daten der 13 in die Studie eingeschlossenen Kontrollprobanden, inkl. Mittelwerten (MEAN) und Standardabweichung (\pm SD). M = männlich, W = weiblich, R = Rechtshänder, L = Linkshänder.

4.2 Studienablauf

4.2.1 Implantation

Sämtliche Patienten wurden mit THS-Systemen implantiert, die eine sogenannte *Constant-Current-Stimulation*⁵⁷ ermöglichen (Activa PC oder RC, Medtronic Inc., USA oder Vercise, Boston Scientific, USA). Die Elektroden⁵⁸ wurden bilateral mit einem *neutralen* Kontakt auf der sogenannten *interkommissuralen Linie* (engl. *intercommissural line*, ICL) implantiert ($\pm 0,75$ mm), die zwischen den beiden Zielgebieten PSA und VIM verläuft und die anteriore mit der posterioren Kommissur verbindet. Der direkt unterhalb dieses neutralen Kontaktes liegende Kontakt wurde als PSA-, der direkt oberhalb liegende als VIM-Kontakt definiert (vgl. auch Barbe et al., 2016).

4.2.2 Konditionen

Die Patienten wurden vor und nach der Implantation des THS-Systems in insgesamt drei verschiedenen Konditionen untersucht:

- a) Vor der Implantation (Baseline bzw. *prä-THS*)
- b) Nach Implantation mit Stimulation im Bereich der PSA (*PSA-THS*)
- c) Nach Implantation mit Stimulation im Bereich des VIM (*VIM-THS*)

4.2.2.1 Randomisierung innerhalb der Crossover-Phase

Die Konditionen b) (*PSA-THS*) und c) (*VIM-THS*) fanden in einer sogenannten *Crossover-Phase* statt. Diese startete erst drei Monate nach der Implantation des THS-Systems, um einen möglichen *Setzeffekt*⁵⁹ der Elektroden innerhalb dieser Phase zu vermeiden. Innerhalb dieser drei Monate wurde durchgehend auf dem neutralen Kontakt stimuliert. Für die Crossover-Phase wurden die Patienten randomisiert in zwei gleich große Gruppen eingeteilt, von denen die eine Gruppe fünf Monate nach Implantation (5MFU) im Bereich der PSA und sieben Monate nach Implantation (7MFU) im VIM, die andere Gruppe zunächst im VIM (5MFU) und dann im Bereich der

⁵⁷ In der letzten Zeit ist man dazu übergegangen, die sogenannte *Constant-Current-Stimulation* der *Constant-Voltage-Stimulation* vorzuziehen, da die abgegebene Strommenge bei ersterer nicht vom Widerstand des die Elektrode umgebenden Hirngewebes abhängig ist (Bronstein et al., 2015).

⁵⁸ Es wurden 4-Kontakt-Elektroden der Fa. Medtronic Inc. (Modell 3387 oder 3389) oder 8-Kontakt-Elektroden der Fa. Boston Scientific (Modell 616010) implantiert.

⁵⁹ Beim Setzeffekt handelt es sich um eine Gewebereizung um die eingebrachten Elektroden herum. Eine solche Reizung kann einen kurzfristigen positiven Effekt –ähnlich dem der Stimulation selbst– führen. Einige Wochen nach der Implantation bildet sich diese Reizung wieder zurück.

PSA (7MFU) stimuliert wurde⁶⁰. Abbildung 9 zeigt das Protokoll des genauen zeitlichen Ablaufs der Studie.

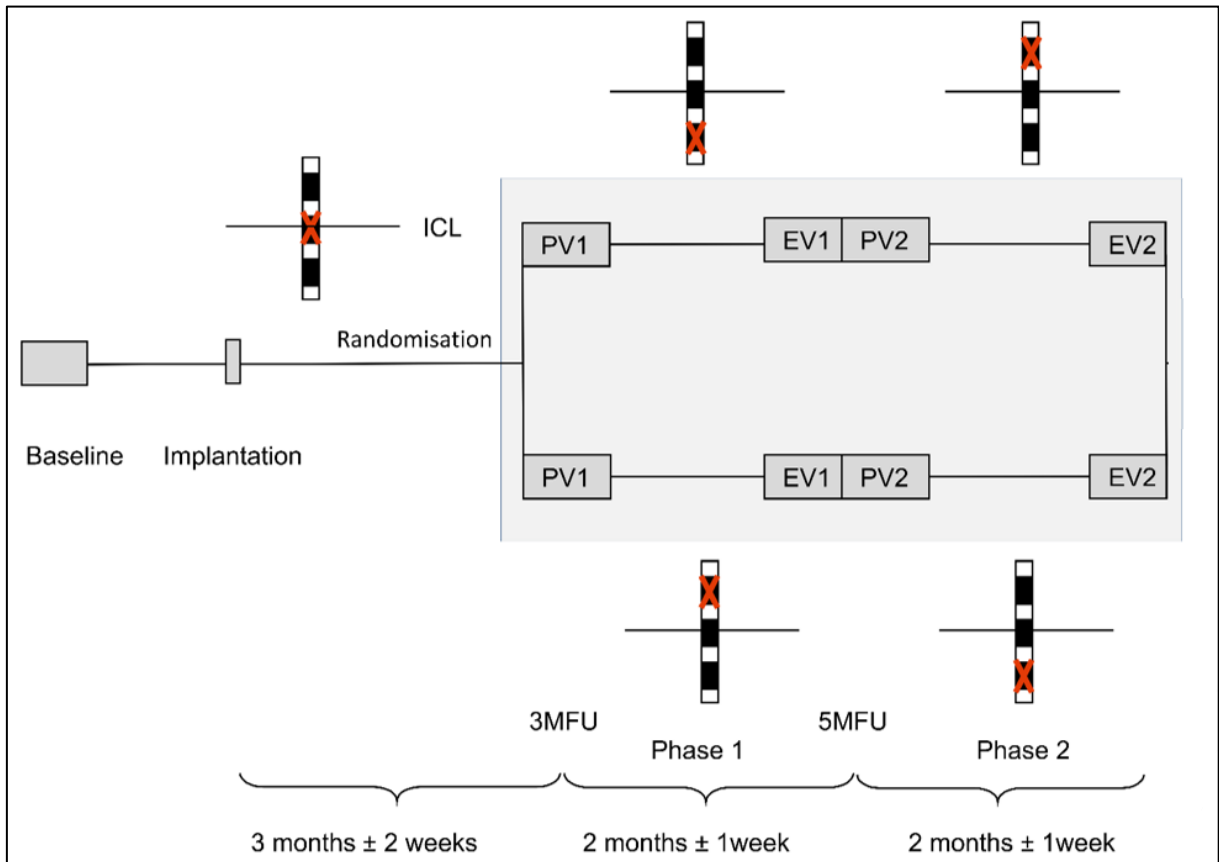


Abbildung 9: Studiendesign und Evaluationszeitpunkte (modifiziert nach Barbe et al., 2016).
 Baseline = präoperative Kondition; ICL = aktivierter neutraler Kontakt auf der interkommissuralen Linie; PV = Programming Visit (Programmierung des Hirnschrittmachers für die ca. zwei Monate darauf folgende Kondition); EV = Evaluation Visit (Kondition mit PSA-THS oder VIM-THS in randomisierter Reihenfolge).

4.2.2.2 Stimulationsparameter

Zwei Monate vor der jeweiligen Kondition (5MFU und 7MFU) wurden in einem *Programming Visit (PV)* die klinischen Stimulationseinstellungen für den jeweiligen Kontakt ausgetestet, um die bestmögliche Tremorsuppression bei keinen (oder zumindest tolerierbaren) Nebenwirkungen zu bestimmen. Dies geschah über eine schrittweise Erhöhung der Spannung auf dem jeweiligen PSA- bzw. VIM-Kontakt. Es waren ausschließlich monopolare⁶¹ Stimulationseinstellungen erlaubt; ebenso fand die Stimulation ausschließlich mit *Constant-Current* statt, was im Gegensatz zu *Constant-Voltage*-Stimulation eine konstante Ladungsabgabe und somit eine bessere

⁶⁰ 5MFU bzw. 7MFU = 5- bzw. 7-Monats-Follow-Up.

⁶¹ Im monopularen Modus fungiert ein Elektrodenkontakt als Kathode (Minuspol), und das Gehäuse als Anode (Pluspol)

interindividuelle Vergleichbarkeit ermöglicht (vgl. Kapitel 4.2.1). Neben der frei wählbaren Amplitude wurden die Stimulationsparameter routinemäßig auf eine Frequenz von 130 Hz und eine Pulsbreite von 60 μ s eingestellt. Da in einigen Fällen andere Parameter vom programmierenden Untersucher für sinnvoll erachtet wurden konnten Frequenz und Pulsbreite im Einzelfall abweichen. Es ist an dieser Stelle noch einmal besonders hervorzuheben, dass PSA- und VIM-Stimulation nicht mit identischen Parametern stattfand, sondern dass die jeweiligen Stimulationseinstellungen in erster Linie auf eine optimale Suppression des Tremors ausgelegt waren.

4.2.2.3 Verblindung

Die Crossover-Phase wurde in einem *doppelt verblindeten Design* durchgeführt, um sicherzustellen, dass weder der Patient noch der Untersucher wussten, in welchem Bereich (PSA oder VIM) zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt stimuliert wurde. Hierfür wurde die Programmierung des Hirnschrittmachers von einer zusätzlichen, nicht verblindeten Studienassistentin vorgenommen. Die Stimulationsparameter sowie die jeweils aktiven Elektrodenkontakte wurden dabei in einem separaten, nicht von den anderen Untersuchern einsehbaren Dokument festgehalten. Die Untersucher wurden erst nach dem Bearbeiten und Labeln sämtlicher Daten entblindet.

4.3 Klinische Daten

Die folgenden klinischen Daten zu Stimulation, Tremor und Sprache wurden erhoben:

4.3.1 Stimulationsamplitude

Für die beiden Konditionen innerhalb der Crossover-Phase wurde die jeweils über beide Hemisphären hinweg summierte Stimulationsamplitude der aktiven Kontakte berechnet. Somit konnte analysiert werden, ob in einem der beiden Areale (PSA oder VIM) möglicherweise ein höherer Gesamtstrom benötigt wird, um den Tremor zufriedenstellend zu supprimieren, oder ob sich die Ladungsmenge für die beiden Areale nicht voneinander unterscheidet.

4.3.2 Tremor-Rating-Skala

Die Schwere des Tremors wurde bei sämtlichen Patienten sowie in allen drei Konditionen (prä-THS, VIM-THS, PSA-THS) durch die *Tremor-Rating-Skala* (TRS; Fahn, Tolosa & Conception, 1993) bestimmt. Die Tremor-Rating-Skala ist eine

Standard-Skala, um den Schweregrad des Tremors bei Patienten mit Essentiellem Tremor zu quantifizieren. Sie besteht aus insgesamt drei Teilen, deren Einzelbewertungen zu einem Gesamt-Tremor-Score mit einer maximal möglichen Punktzahl von 144 addiert werden. Für die einzelnen Items werden jeweils 0 (geringe Beeinträchtigung) bis 4 (starke Beeinträchtigung) Punkte vergeben:

- Teil A (20 Items, max. 80 Punkte): Bewertung des Ruhe-, Halte-, und Aktions-/Intentionstremors von Gesicht, Zunge, Stimme, Kopf, oberen und unteren Extremitäten (jeweils separat für links und rechts) sowie des Rumpfes anhand einer Videoaufzeichnung. Die Bewertung des Kopf-, Rumpf- und Gesichtstremors findet anhand der Ruheposition im Liegen oder Sitzen statt. Der Haltetremor der Extremitäten wird bei diversen Aufgaben im Sitzen und Stehen beurteilt (z. B. Halten des nach vorne ausgestreckten Arms, Halten des nach oben gestreckten Beins), der Ruhetremor dagegen bei aufgelegten Unterarmen bzw. Beinen. Aktions- und Intentionstremor schließlich werden anhand des *Finger-Nase-Tests* (bei ausgestreckten Armen jeweils einen Finger der rechten oder linken Hand zur Nase führen) bewertet.
- Teil B (9 Items, max. 36 Punkte): Zusätzliche Bewertung der Aktions-/Intentionstremor-Komponente anhand einer Probe der Handschrift (dominante Hand) sowie anhand von mit der rechten und linken Hand gezeichneten Linien/Archimedes-Spiralen. Zusätzlich wird der Intentionstremor anhand einer Aufgabe bewertet, bei der die Patienten mit der linken und rechten Hand Wasser von einem Becher in einen anderen umfüllen müssen. Teil B der Tremor-Rating-Skala wurde ebenfalls auf Video festgehalten und anhand der Aufzeichnungen bewertet.
- Teil C (7 Items, max. 28 Punkte): Subjektive Beurteilung der durch den Tremor verursachten funktionellen Behinderung (Sprache, Essen, Trinken, Hygiene, Anziehen, Schreiben, Arbeiten, soziale Aktivitäten) durch den Patienten mittels eines Fragebogens.

Der Gesamt-Schweregrad des Tremors ergibt sich hier aus der erreichten Gesamtsumme der drei TRS-Teile.

Zudem erfolgte eine Erfassung klinischer Daten wie Erstdiagnose, Familienanamnese, Zeitraum der tiefen Hirnstimulation und Stimulationsparameter. Für jeden Patienten

wurde zusätzlich eine Rückrechnung zur Bestimmung der genauen Elektrodenlage durchgeführt.

4.3.3 Visuelle Analogskala

Die *visuelle Analogskala (VAS)* ermöglicht im Gegensatz zu Intervallskalen eine kontinuierliche, subjektive (Selbst-) Einschätzung von Patienten und Probanden zwischen zwei Endpunkten mit extremen Zuständen (sehr gut, sehr schlecht). Für den Bewertenden unsichtbar (vgl. Abbildung 10) erstreckt sich diese Skala über einen Bereich von 10 cm (eingeteilt in 1 mm-Schritten), wobei hohe Werte eine schlechtere Bewertung der Sprache bedeuten als niedrige Werte.

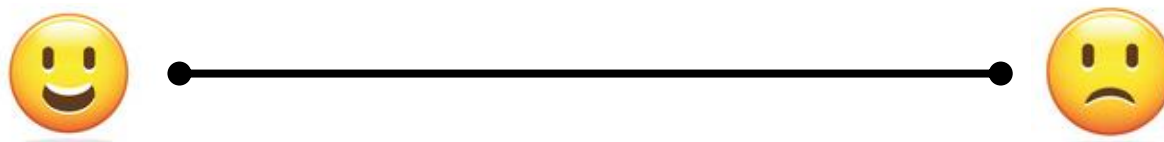


Abbildung 10: Beispiel einer visuellen Analogskala zur Bewertung der Sprache des Patienten

Patienten und Kontrollsprecher sollten ihre *Fähigkeit zu sprechen* selbst auf dieser visuellen Analogskala einschätzen. Die Sprache der Patienten wurde zusätzlich (und unabhängig von der Bewertung des Patienten) auch vom Prüfarzt bewertet. Diese Bewertung ergänzt die akustische Analyse um eine zusätzliche qualitative Dimension und soll Aufschluss darüber geben, wie Kontrollprobanden, ET-Patienten und (im Falle der Patienten) der behandelnde Arzt die sprachliche Fähigkeit bzw. Beeinträchtigung wahrnehmen.

4.4 Akustische Daten

4.4.1 Akustische Aufnahmen

Patienten und Kontrollprobanden wurden per Laptop in Verbindung mit einem daran angeschlossenen externen USB-Audio-Interface (Modell Scarlett 2i2, Focusrite Plc, High Wycombe, United Kingdom) sowie einem Headset-Kondensator-Mikrofon (Modell C520, AKG Acoustics GmbH, Wien, Österreich) akustisch aufgenommen. Das Sprachmaterial sowie die Anweisungen wurden dabei standardisiert und für alle Versuchspersonen identisch über eine PowerPoint-Präsentation dargeboten. Als Aufnahme-Software diente Audition 3.0 (Adobe Systems Incorporated, San Jose, USA). Durch die Verwendung eines Head-Set-Mikrophons konnte trotz teils starker

Kopfbewegungen der Patienten vor Implantation eine Distanz von ca. 5 cm zwischen Mund und Mikrofonkapsel gewährleistet werden. Sämtliche Audio-Aufnahmen wurden mit einer Sampling-Frequenz von 44,1 kHz, einer Auflösung von 16 bit und einkanalig (mono) aufgezeichnet. Vor dem Extrahieren akustischer Parameter wurden die Aufnahmen mit einem 80 Hz-Hochpassfilter bearbeitet, um etwaiges Netzbrummen sowie unerwünschte, durch Kopfbewegungen⁶² erzeugte Störgeräusche auszufiltern. Die Aufnahmen fanden sowohl in der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Köln als auch im Institut für Linguistik - Phonetik der Universität zu Köln unter Verwendung einer schallgedämpften und akustisch isolierten Sprachkammer statt.

4.4.2 Sprachmaterial

Das Sprachmaterial für die akustischen Messungen bestand für Patienten und Kontrollsprecher aus folgenden Komponenten:

4.4.2.1 Orale Diadochokinese

In der vorliegenden Studie wurden Patienten und Kontrollprobanden angewiesen, die folgenden Silbensequenzen so schnell und so oft wie möglich innerhalb eines Atemzuges ausführen: /papapa/, /tatata/, /kakaka/ und /mamimu/. Die Aufgabe wurde einmal vom Versuchsleiter vorgemacht, und die Sprecher hatten danach die Möglichkeit, den Task einmal vor der eigentlichen Aufnahme zu üben. Pro Sprecher und Kondition wurde von jedem der vier Tasks jeweils ein Durchgang aufgenommen und analysiert.

4.4.2.2 Gehaltene Vokale

Patienten und Kontrollprobanden wurden angewiesen, tief einzusatmen und dann den Vokal /a/ mit komfortabler Tonhöhe und Lautstärke so lange wie mit einem Atemzug möglich zu halten. Es wurden pro Sprecher und Kondition insgesamt drei Durchgänge aufgenommen.

⁶² Einige Patienten zeigten -vor allem präoperativ und bei deaktivierter Tiefer Hirnstimulation- nicht nur einen Tremor der äußeren Extremitäten, sondern auch einen ausgeprägten Tremor des Rumpfes und/oder des Kopfes.

4.4.2.3 Gelesener Text

Patienten und Kontrollprobanden wurden angewiesen, einen phonetisch ausbalancierten deutschen Standardtext („*Nordwind und Sonne*“; siehe Appendix A)⁶³ in einem für sie angenehmen Tempo und in einer für sie angenehmen Lautstärke zu lesen. Vor der eigentlichen Aufgabe hatten sie die Möglichkeit, den gesamten Text einmal durchzulesen.

4.4.3 Annotation und Labelling

Sämtliche Aufnahmen von Patienten und Kontrollprobanden wurden in PRAAT (Boersma & Weenink, 2010) händisch gelabelt und annotiert. Das Labelling von Segmenten wurde mit Hilfe des Oszillogramms und eines Breitband-Spektrogramms durchgeführt. Das folgende Kapitel beschreibt das Labelling für die verschiedenen Stimuli.

4.4.3.1 Labelling der oralen Diadochokinese

4.4.3.1.1 Plosiv-Vokal-Sequenzen

Für die Analyse der Plosiv-Vokal-Sequenzen /papapa/, /tatata/ und /kakaka/ wurden 10 aufeinander folgende Silben jeder DDK-Sequenz herangezogen. Um durch prosodische Grenzen hervorgerufene Effekte zu vermeiden⁶⁴ wurden mindestens die ersten und die letzten drei Silben einer jeden DDK-Sequenz von der Analyse ausgeschlossen. Abbildung 11 zeigt beispielhaft 10 Silben einer /kakaka/-Sequenz, produziert von einem gesunden Kontrollprobanden (oben) sowie von einem ET-Patienten mit angeschalteter THS (unten).

⁶³ Die Nordwind und Sonne-Passage ist ein von der deutschen Gesellschaft für Logopädie und Pädaudiologie (DGPP) empfohlener und in zahlreichen akustischen Studien herangezogener Standardtext.

⁶⁴ Initiale und finale Dehnung sowie artikulatorische Hervorhebung oder Abschwächung sind bekannte Phänomene, die bei der Markierung prosodischer Grenzen von Wörtern, Phrasen und Äußerungen auftreten (Fougeron & Keating, 1997).

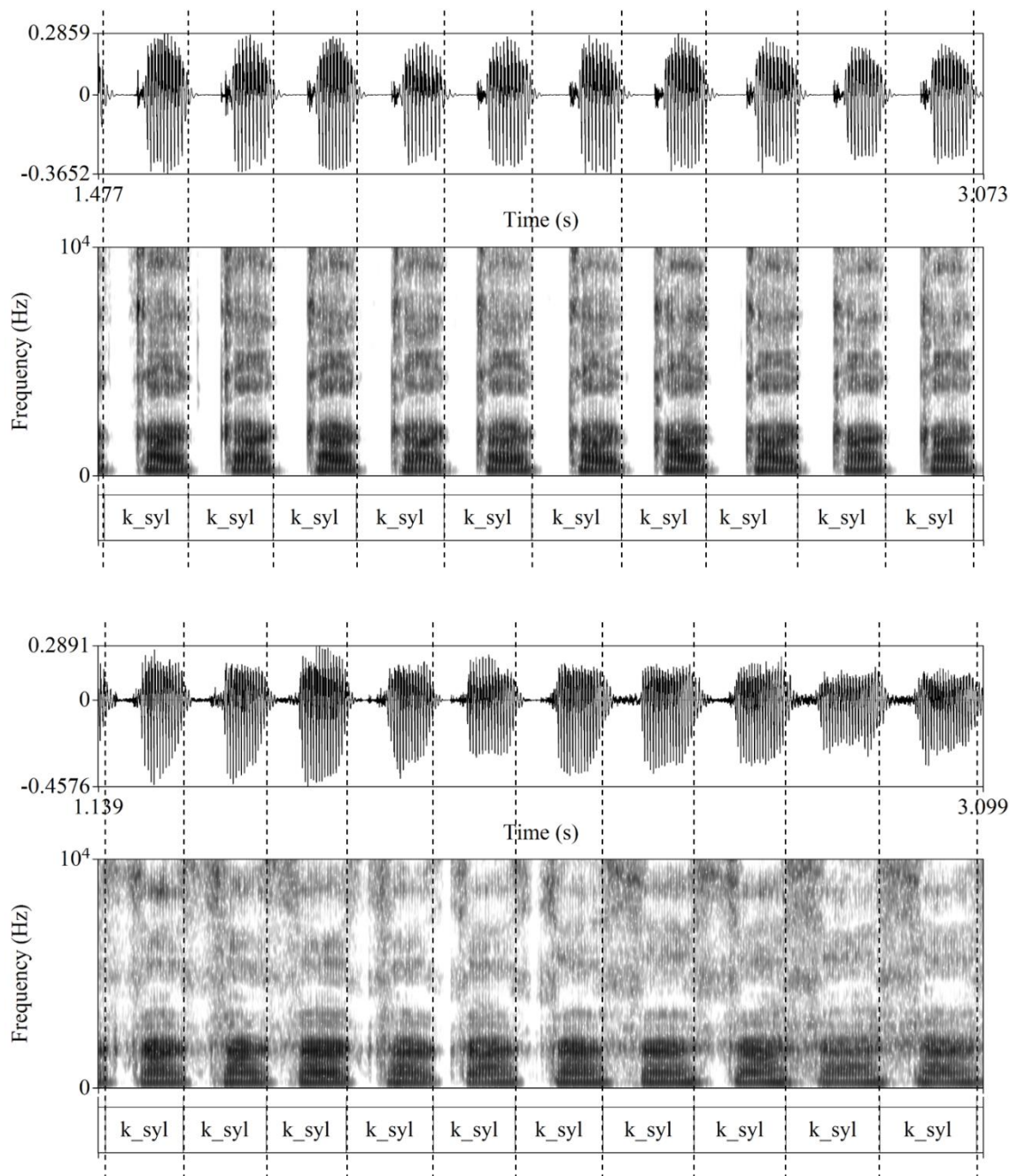


Abbildung 11: Oszillogramm und Spektrogramm von 10 Silbenwiederholungen /kakaka/. Realisierung eines gesunden Kontrollprobanden (oben) und eines ET-Patienten mit aktivierter THS (unten).

Die Abbildung illustriert anhand des akustischen Signals die unvollständige Verschlussbildung während der Produktion der Verschlusskonsonanten sowie eine leichte Variation der Silbendauer des ET-Patienten über die 10 Realisierungen hinweg im Vergleich zum gesunden Kontrollprobanden.

Abbildung 12 zeigt ein Beispiel für die Produktion eines /ka/, realisiert von einem gesunden Kontrollprobanden.

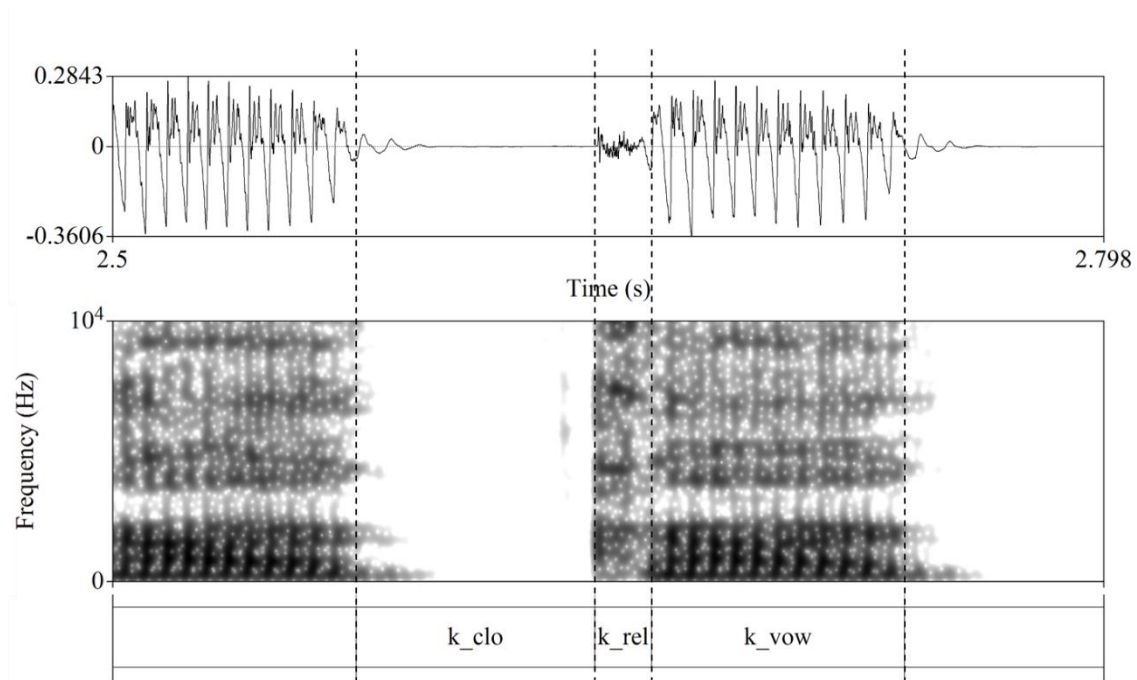


Abbildung 12: Labelling-Schema für einen Silbenzyklus /ka/ mit Oszillogramm und Spektrogramm. Realisierung eines gesunden Kontrollsprechers. Labels: k_clo = konsonantischer Verschluss, k_rel = Verschlusslösung und Aspiration des Plosivs, k_vow = Vokal.

Während der Konstriktion des Plosivs ist der pulmonale Luftstrom vollständig unterbrochen, angezeigt durch den weißen Bereich während des Labels k_clo . Daran anschließend sind Verschlusslösung und Aspiration (Label k_rel) sowie der Vokal (Label k_vow) sichtbar.

Die Abbildungen 13, 14 und 15 zeigen Beispiele von /ka/-Produktionen mit gestörter Artikulation während der konsonantischen Konstriktionsphase. Während ein vollständiger artikulatorischer Verschluss in einer völlig lautlosen Phase resultiert (gänzlich fehlende Schwärzung im Spektrogramm; siehe Abbildung 12), hat ein unvollständiger Verschluss Luftturbulenzen bzw. Rauschen zur Folge. Abbildung 13 zeigt durch Friktion erzeugtes Rauschen im intendierten Verschluss, welches durch aperiodische Schwingungen im Oszillogramm und eine stochastische Schwärzung im Spektrogramm gekennzeichnet ist (Label k_fri). Zudem erkennt man hier einen vollständigen Wegfall von Verschlusslösung und Aspiration (fehlendes Label k_rel) sowie einen kleineren Bereich zu Beginn der Konstriktionsphase, der stimmhaft realisiert ist (Label k_voi).

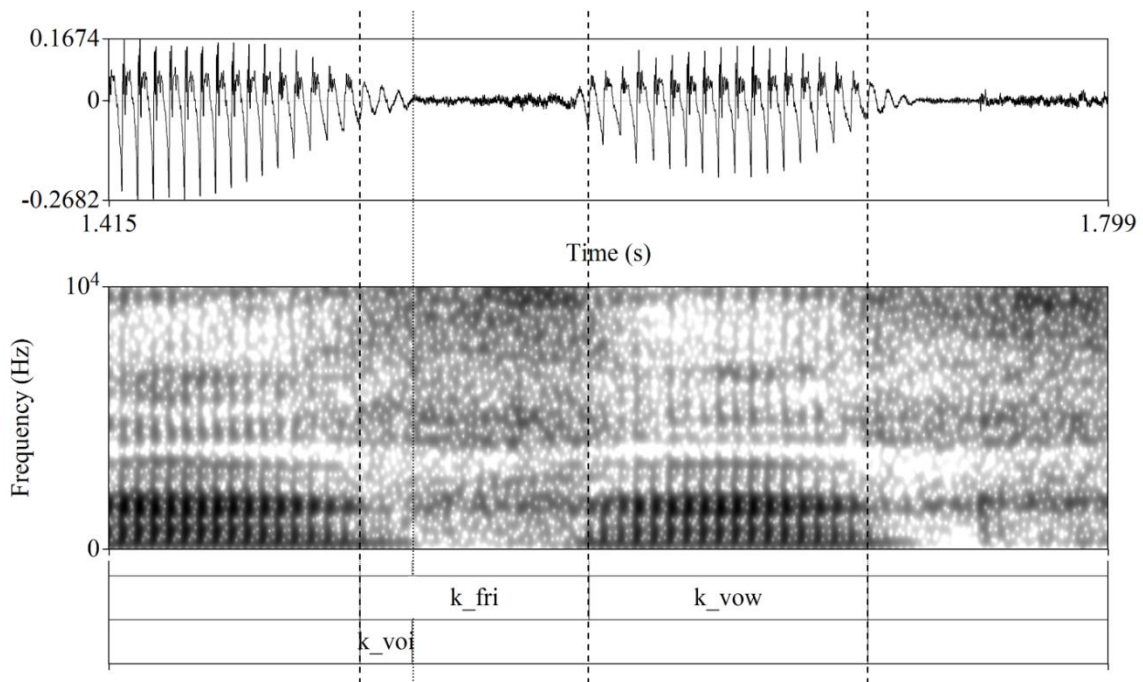


Abbildung 13: Labelling-Schema für einen Silbenzyklus /ka/ mit Friktion und teilweiser Stimmhaftigkeit während der konsonantischen Konstriktion. Realisierung eines ET-Patienten mit aktivierter THS. Labels: k_fri = Friktion während der konsonantischen Konstriktion, k_voi = Stimmhaftigkeit während der konsonantischen Konstriktion, k_vow = Vokal.

Abbildung 14 zeigt Friktion (Label k_fri) in Kombination mit vollständig durchgehender Stimmhaftigkeit (Label k_voi) während der konsonantischen Konstriktionsphase. Auch hier zeigt sich ein vollständiger Wegfall von Verschlusslösung und Aspiration (fehlendes Label k_rel).

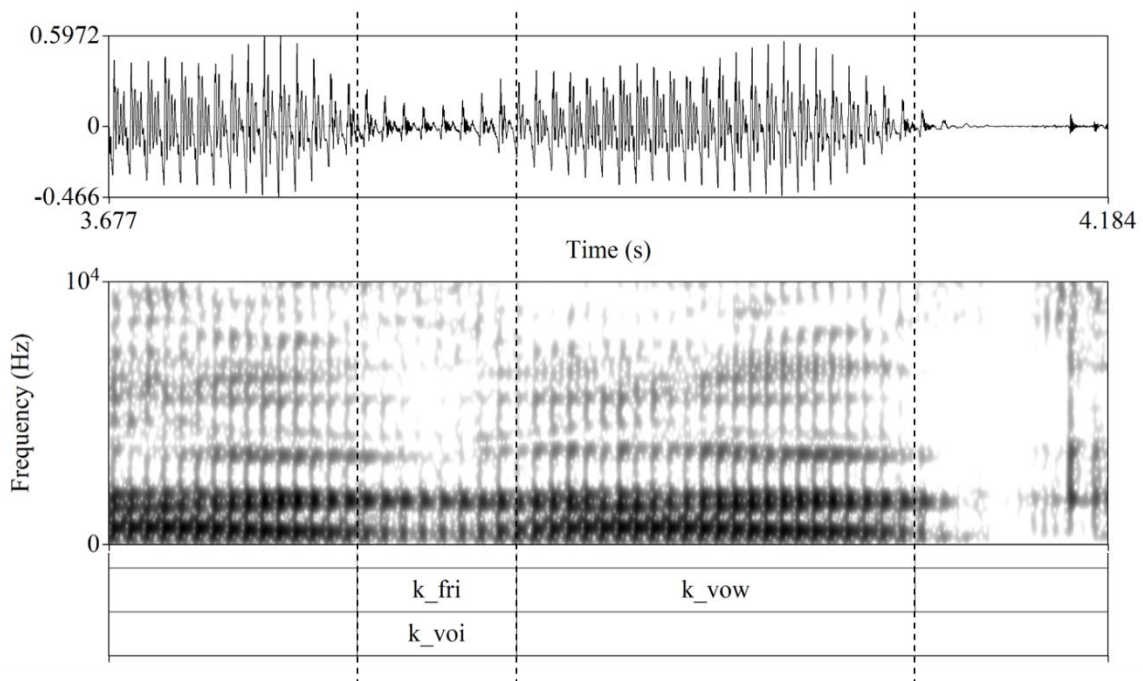


Abbildung 14: Labelling-Schema für einen Silbenzyklus /ka/ mit Friktion und durchgehender Stimmhaftigkeit während der konsonantischen Konstriktion. Realisierung eines ET-Patienten mit aktivierter THS. Labels: *k_fri* = Friktion während der konsonantischen Konstriktion, *k_voi* = Stimmhaftigkeit während der konsonantischen Konstriktion, *k_vow* = Vokal.

Die periodischen Schwingungen im Oszillogramm sind Folge durchgängiger Stimmlippenschwingungen, die hier zusätzlich mit aperiodischen Schwingungen aufgrund von Rauschen überlagert sind.

Abbildung 15 zeigt, dass ein Verschluss nicht immer vollständig durch Friktion (Label *k_fri*) ersetzt werden muss. Vielfach findet sich bei ET-Patienten unter Tiefer Hirnstimulation nur in einem Teilbereich der Konstriktionsphase Friktion, während in einem weiteren Teilbereich der Verschluss (Label *k_clo*) richtig gebildet wird. In diesem Beispiel sind zudem Verschlusslösung und Aspiration (Label *k_rel*) richtig ausgeführt. Zusätzlich erkennt man einen kleineren Bereich zu Beginn der Konstriktionsphase, der stimmhaft realisiert ist (Label *k_voi*).

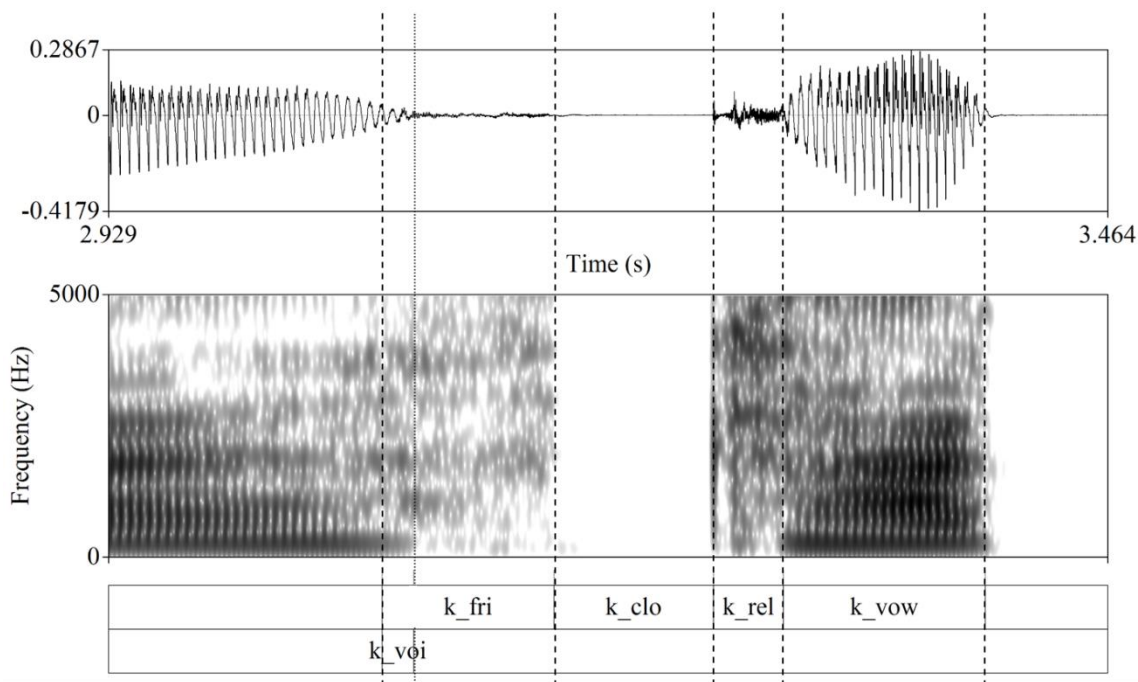


Abbildung 15: Labelling-Schema für einen Silbenzyklus /ka/ mit Teilfriktion und durchgehender Stimmhaftigkeit während der konsonantischen Konstriktion. Realisierung eines ET-Patienten mit aktivierter THS. Labels: *k_fri* = Friktion während der konsonantischen Konstriktion, *k_voi* = Stimmhaftigkeit während der konsonantischen Konstriktion, *k_vow* = Vokal.

Für die Patientengruppe wurden insgesamt 1170 Silben (13 Patienten x 3 DDK-Tasks x 10 Silbenwiederholungen x 3 Konditionen) in die Analyse eingeschlossen. In der Kontrollgruppe wurden insgesamt 390 Silben (13 Kontrollprobanden x 3 DDK-Tasks x 10 Silbenwiederholungen) analysiert.

4.4.3.1.2 Nasal-Vokal-Sequenzen

Bei den Nasal-Vokal-Sequenzen /mamimu/ wurden 30 aufeinander folgende Silben (entspricht 10 x /mamimu/) einer jeden Sequenz analysiert. Auch hier wurden zur Vermeidung von prosodischen Grenzeffekten mindestens die ersten und die letzten drei Silben jeder Sequenz von der Analyse ausgeschlossen. Abbildung 16 zeigt beispielhaft 30 Silben einer /mamimu/-Sequenz, produziert von einem ET-Patienten nach der Implantation des Hirnschrittmachers mit aktivierter Stimulation.

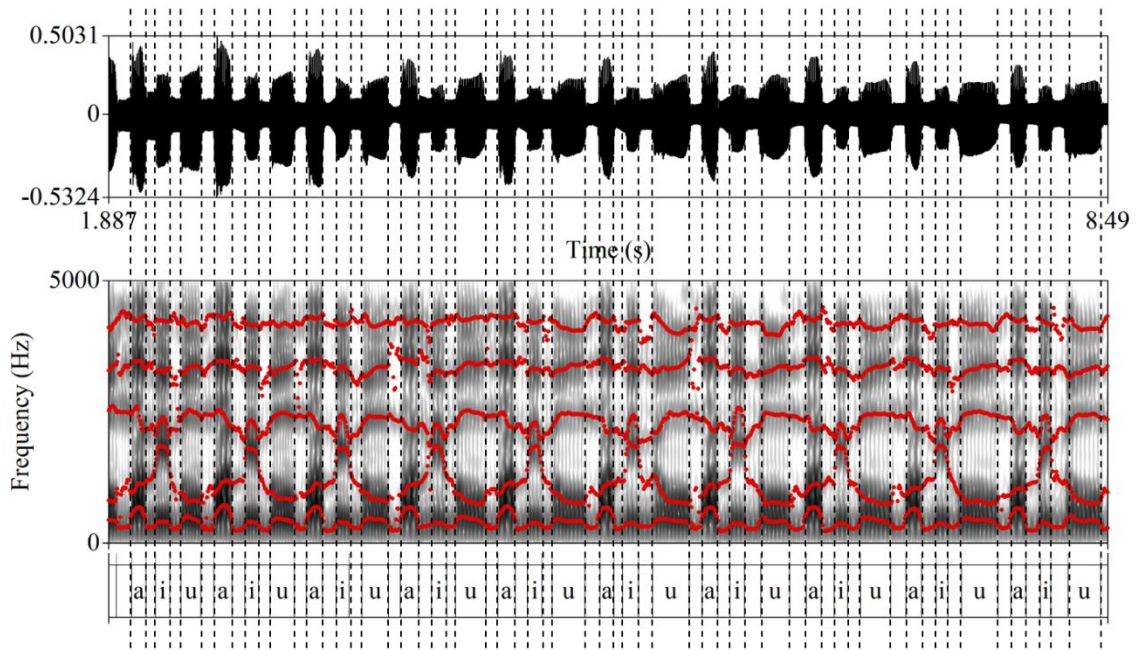


Abbildung 16: Oszillogramm (oben), Spektrogramm (Mitte), Formanten (Mitte) und Labels (unten) von 30 Silben einer /mamimu/-Sequenz. Realisierung eines ET-Patienten vor Implantation des THS-Systems.

Abbildung 17 zeigt ein Beispiel für die Produktion einer einzelnen /mamimu/-Sequenz, ebenfalls realisiert von einem ET-Patienten mit aktivierter THS. In den Trajektorien der ersten beiden Formanten sind die Mittelpunkte der Vokale markiert, an denen die Formantwerte gemessen wurden (vgl. Fletcher et al., 2017).

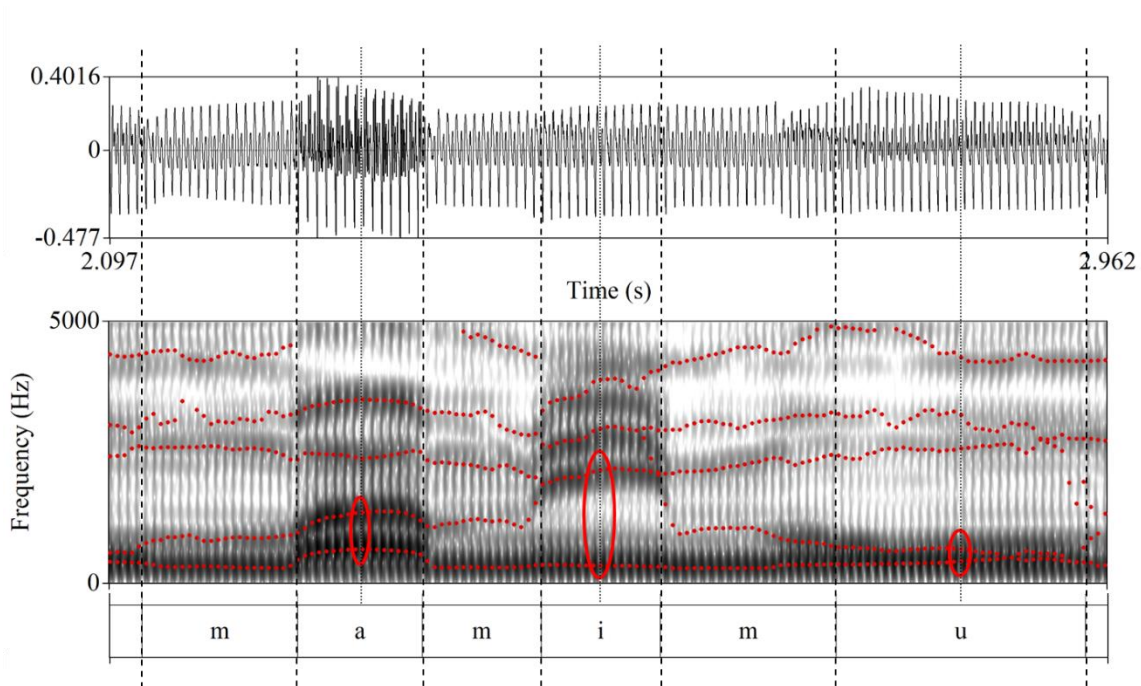


Abbildung 17: Labelling-Schema einer /mamimu/-Sequenz. Die Vokalformanten (rote, gepunktete Linie) wurden in der Mitte eines jeden Vokals extrahiert. Realisierung eines ET-Patienten nach Implantation des THS-Systems und mit aktivierter Stimulation.

Für die Patientengruppe wurden insgesamt 1170 Silben (13 Patienten x 30 Silben x 3 Konditionen) in die Analyse eingeschlossen. In der Kontrollgruppe wurden insgesamt 390 Silben (13 Kontrollprobanden x 30 Silben) analysiert.

4.4.3.2 Labelling der gehaltenen Vokale

Für die Analyse der gehaltenen Vokale wurden pro Sprecher und Kondition drei Realisierungen des Vokals /a/ gelabelt und analysiert. Zur Evaluierung der maximalen Haltedauer (Maximum Phonation Time, MPT; vgl. Kapitel 4.4.4.2) wurden zu Beginn und am Ende einer jeden Realisierung Labels gesetzt. Zusätzlich wurde zur Analyse der Mikro- und Makrovariation von Grundfrequenz und Amplitude sowie des Verhältnisses von periodischen zu aperiodischen Signalanteilen ein Analysefenster mit einer Dauer von zwei Sekunden markiert (vgl. Abbildung 18).

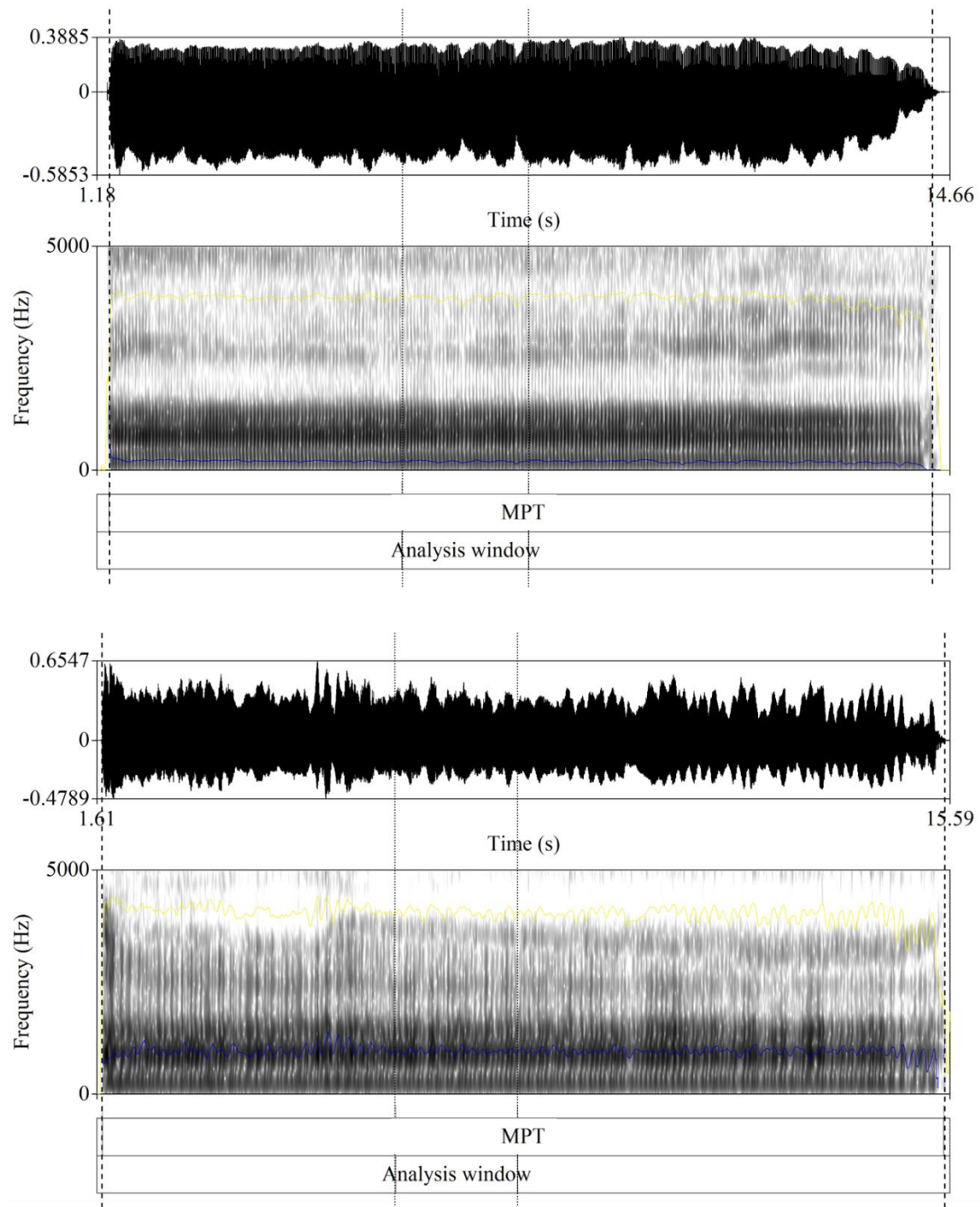


Abbildung 18: Labelling-Schema eines gehaltenen Vokals /a/ mit maximaler Haltedauer (Label *MPT*) sowie einem Analysefenster von zwei Sekunden (Label *Analysis window*).

Hierbei wurden etwaige Ein- und Ausschwingphasen beim Ein- und Aussetzen der Phonation vermieden, und es wurde ein möglichst gleichmäßiger Ausschnitt ohne Fehlmessungen hinsichtlich Grundfrequenz und Amplitude gewählt.

Für die Patientengruppe wurden insgesamt 117 Vokale (13 Patienten x 3 Vokalwiederholungen x 3 Konditionen) in die Analyse eingeschlossen. In der

Kontrollgruppe wurden insgesamt 39 Vokale (13 Kontrollprobanden x 3 Vokalwiederholungen) analysiert.

4.4.4 Gemessene Parameter

4.4.4.1 Parameter der oralen Diadochokinese

4.4.4.1.1 Plosiv-Vokal-Sequenzen

Für die Plosiv-Vokal-Sequenzen /papapa/, /tatata/ und /kakaka/ wurden folgende akustische Parameter annotiert und analysiert, die Rückschlüsse auf die artikulatorische Präzision beim Sprechen erlauben: (1) *Silbendauern*, (2) Friktion (*Frication-during-Closure*) und (3) Stimmhaftigkeit (*Voicing-during-Closure*) innerhalb der konsonantischen Verschlussphase, (4) Stimmhaftigkeit innerhalb des gesamten Silbenzyklus (*Voicing-to-syllable ratio*) und (5) *Intensity Ratio* (Intensitätsverhältnis zwischen konsonantischer Verschlussphase und Vokal). Innerhalb der Nasal-Vokal-Sequenzen /mamimu/ wurden bei den Vokalen die ersten beiden *Formanten* (F1, F2 in Hz) gemessen, um eine eventuelle, dysarthriebedingte Reduzierung des Vokalraums (engl. *vowel space*) analysieren zu können. Diese werden separat von den vorab genannten Parametern berichtet.

(1) *Silbendauer*

Die *Silbendauer* [ms] definiert sich als Dauer eines gesamten Silbenzyklus. Sie erstreckt sich vom Beginn (Onset) der konsonantischen Konstriktion bis zum Ende (Offset) des darauffolgenden Vokals, der durch eine deutliche Abnahme der Amplitude des zweiten Formanten gekennzeichnet ist.

Die Silbendauer ist ein Maß für die *Artikulationsgeschwindigkeit* (engl. *articulation rate*). Eine Verlangsamung der Artikulationsrate (= höhere Silbendauern) gilt als ein guter Indikator für verschiedenste Formen der Dysarthrie (vgl. Kapitel 2.3.3.2).

(2) *Variabilität der Silbendauer*

Zeitliche Irregularitäten bei schnellen Silbenwiederholungen sind ein Kennzeichen verschiedener Formen der Dysarthrie. Insbesondere bei ataktischer Dysarthrie können diese Irregularitäten vermehrt auftreten (Darley, Aronson & Brown, 1969; Duffy, 2013). Der *Variabilitätskoeffizient* (engl. *coefficient of variation*, COV) der Silbendauer, angegeben in Prozent [%], ist ein Maß für genau diese Form der Geschwindigkeitsvariation und damit für die Fähigkeit eines Sprechers, eine konstante

Silbenrate bei schneller Wiederholung aufrecht zu erhalten. Der Variabilitätskoeffizient der Silbendauer errechnet sich über folgende Formel:

$$\frac{\text{Standardabweichung der Silbendauer (ms)}}{\text{Mittelwert der Silbendauer (ms)}} * 100$$

Er wird für jeden einzelnen DDK-Task separat berechnet. Die Standardabweichung der oben genannten Formel meint dabei die Abweichung über die 10 einzelnen Silbenwiederholungen des Tasks. Der Mittelwert bezeichnet die durchschnittliche Silbendauer über die 10 Silben hinweg. Im Gegensatz zur einfachen Standardabweichung bietet der Variabilitätskoeffizient der Silbendauer den großen Vorteil, dass die Standardabweichung ins Verhältnis zum Mittelwert gesetzt wird. Auf diese Weise erhält man ein normalisiertes Maß, das sprecherspezifische Unterschiede hinsichtlich der Artikulationsgeschwindigkeit egalisiert (Lowit, 2014)⁶⁵. Starke Irregularitäten bei der Silbenwiederholung haben hohe COV-Werte zur Folge.

(3) *Frication-during-Closure*

Verschlusskonsonanten wie /p/, /t/ und /k/ sind wie bereits in Kapitel 2.3.3.2 beschrieben durch einen vollständigen Verschluss innerhalb des Oraltraktes gekennzeichnet. Bei einer Beeinträchtigung des oralen Systems kann es durch artikulatorischen Undershoot zu Spirantisierung kommen. Der Parameter *Frication-during-Closure*, angegeben in Prozent [%], ist definiert als die relative Anzahl aller Fälle, bei denen in Folge unpräziser Plosiv-Artikulation während der intendierten Verschlussphase des Konsonanten aperiodische Energie in Form von Rauschen auftritt.

(4) *Voicing-during-Closure*

Stimmlose Verschlusskonsonanten wie /p/, /t/ und /k/ können bei Beeinträchtigung des glottalen Systems mit Stimmhaftigkeit innerhalb der eigentlich stimmlosen Verschlussphase realisiert werden (vgl. Kapitel 2.3.3.2). Der Parameter *Voicing-during-Closure*, angegeben in Prozent [%], bezeichnet die relative Zahl der Fälle, in denen während der Konstriktionsphase des Konsonanten Stimmhaftigkeit von mehr

⁶⁵ Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Sprechgeschwindigkeit einen großen Einfluss auf die Variabilität artikulatorischer Bewegungen (und somit auch auf die Variabilität von Silbendauern) haben kann (Kleinow, Smith & Ramig, 2001; Smith & Kleinow, 2000).

als 20ms Dauer auftritt (vgl. Weismer, 1984; Mücke et al., 2014). Voicing-during-Closure wird in zahlreichen Studien als Indikator für eine Dysarthrie berichtet (Ackermann & Ziegler, 1991; Kent et al., 1999; Weismer, 1984).

(5) *Voicing-to-Syllable Ratio*

Die *Voicing-to-Syllable Ratio* [%] definiert sich als die Dauer aller stimmhaften Abschnitte innerhalb der Silbe relativ zur Dauer des gesamten Silbenzyklus. Die stimmhaften Bereiche setzen sich zusammen aus dem Vokal sowie möglicherweise auftretenden stimmhaften Abschnitten innerhalb des eigentlich stimmlosen Konsonanten (*voicing perseveration*, vgl. Ackermann & Ziegler, 1989; Ziegler & von Cramon, 1987; Kent et al., 1999). Durch die Berechnung als Verhältnis zur Silbendauer wird dieser Parameter nicht durch eine möglicherweise generell verlangsamte Artikulationsgeschwindigkeit beeinflusst. Eine erhöhte *Voicing-to-Syllable Ratio* kann als Zeichen mangelnder motorischer Kontrolle in Folge unzureichender glottaler Abduktion bei dysarthrischer Sprache auftreten.

(6) *Intensity Ratio*

Intensity Ratio [%] bezieht sich auf die Konstriktionsphase bei der Konsonantproduktion. Es ist ein kombiniertes Maß für den Grad des oralen Verschlusses (ein unvollständiger Verschluss führt zu Friktion während der Verschlussphase) (Parrell, 2010) sowie für eine geschwächte glottale Adduktionsgeste, die Stimmhaftigkeit während eines intendierten stimmlosen Verschlusses zur Folge hat (Kaplan, 2010). Stimmhaftigkeit und ein unvollständiger Verschluss führen zu verstärkter spektraler Energie (Rauschen und Voicing) während der Konsonantproduktion und somit zu einer erhöhten *Intensity Ratio* zwischen Konsonant und Vokal. Die *Intensity Ratio* wird folgendermaßen berechnet:

$$\frac{\text{Intensitätsminimum im Konsonanten (dB)}}{\text{Intensitätsmaximum im Vokal (dB)}}$$

Parrell (2010) hat in einer akustisch-artikulatorischen Studie zeigen können, dass die *Intensity ratio* im Vergleich zu anderen intensitätsbasierten Parametern (*Intensity Difference*, *Maximum rising Velocity*; vgl. Cole, Hualde & Iskarous, 1999; Hualde, Shosted & Scarpace, 2011) ein akustisches Maß ist, das eine artikulatorische Konstriktion besonders gut reflektiert. Kaplan (2010) verwendete diesen Parameter,

um die Zunahme von Stimmhaftigkeit bei intervokalischen Verschlusskonsonanten unter Einfluss von Alkohol zu analysieren. Erhöhte spektrale Energie in der Verschlussphase des Konsonanten relativ zur Energie im Vokal führt zu einem Anstieg der Intensity Ratio.

Abbildung 19 zeigt die Realisierung einer /kakaka/-Sequenz eines gesunden Kontrollsprechers (oben) sowie eines Patienten nach Implantation und mit aktiviertem Hirnschrittmacher (unten).

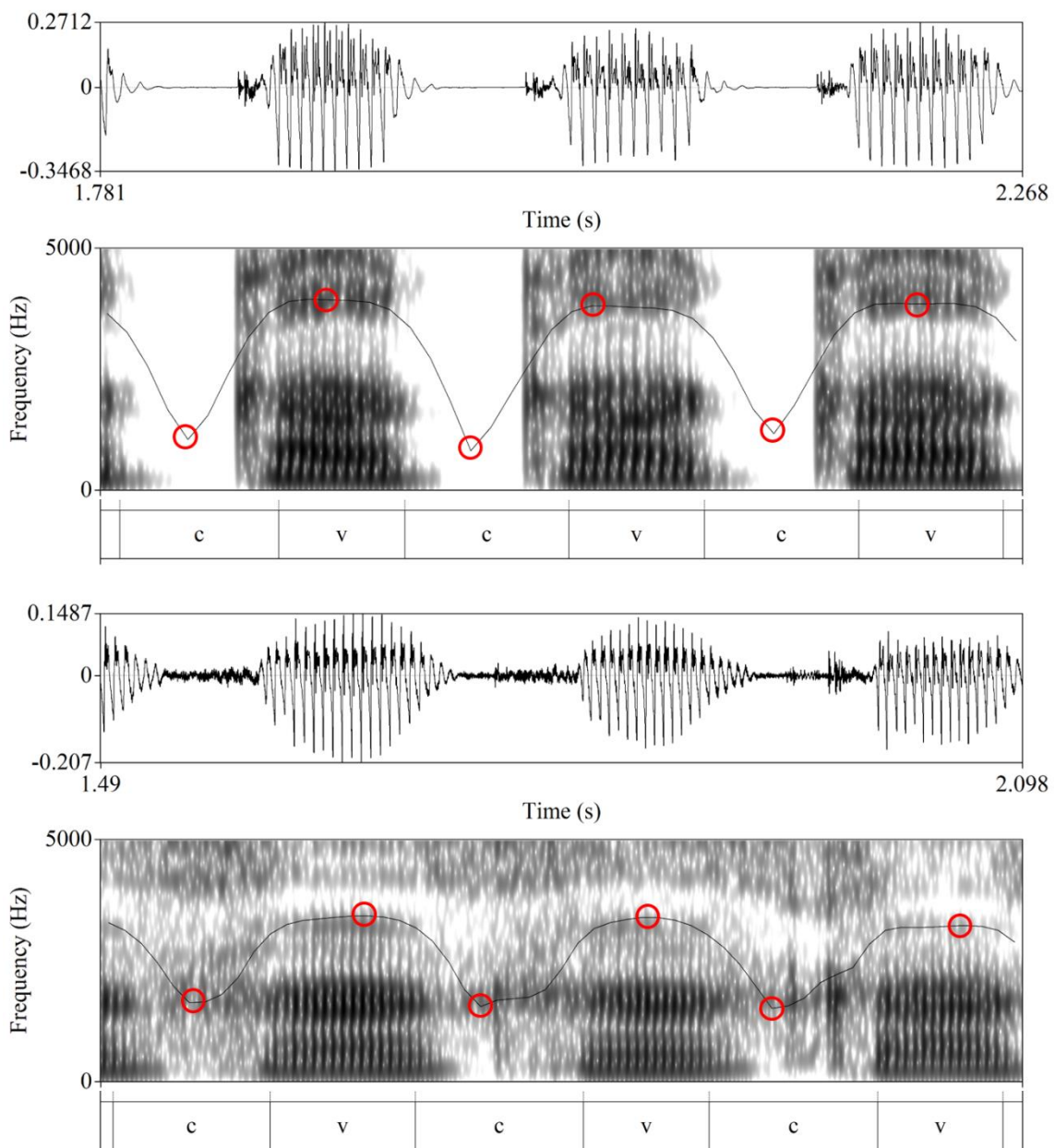


Abbildung 19: Labelling-Schema einer /kakaka/-Sequenz zum Extrahieren der Intensity Ratio. Intensitätsminima während der Konsonanten und Intensitätsmaxima während innerhalb der Vokale sind rot markiert. Realisierung eines gesunden Kontrollprobanden (oben) und eines ET-Patienten mit aktivierter THS (unten).

Der ET-Patient mit aktivierter THS weist einen deutlich flacheren Verlauf der Intensitätskurve auf als der gesunde Kontrollproband, was gleichzeitig einen höheren Intensity Ratio-Wert bedeutet.

4.4.4.1.2 Nasal-Vokal-Sequenzen

Innerhalb der Nasal-Vokal-Sequenzen /mamimu/ wurden die ersten beiden Formanten (F1, F2) mittels eines PRAAT-Skripts in der Mitte des jeweiligen Vokals /a/, /i/ oder /u/ gemessen, die für die Produktion und Perzeption von Vokalen relevant sind. Bei männlichen Sprechern wurde beim Extrahieren der Formanten für den zu analysierenden Frequenzbereich standardmäßig eine Obergrenze von 5000 Hz, bei weiblichen Sprecherinnen eine Obergrenze von 5500 Hz bei einer Anzahl von fünf zu extrahierenden Formanten pro Analysepunkt gewählt. Sämtliche Formantwerte wurden während der Prozedur individuell überprüft und bei Messfehlern händisch korrigiert.

Formantfrequenzen ändern sich als Resultat der dreidimensionalen Konfiguration des Vokaltrakts durch die Artikulatoren Zunge und Lippen. Im Allgemeinen korreliert die Höhe des zweiten Formanten mit der horizontalen Position der Zunge. So führt eine Verschiebung der Zunge nach vorne (wie z. B. beim geschlossenen Vorderzungenvokal /i/) zu einem hohen zweiten Formanten, während Hinterzungenvokale wie /u/ durch einen niedrigen zweiten Formanten gekennzeichnet sind. Der erste Formant dagegen korreliert mit der vertikalen Zungenposition. So weisen offene Vokale wie z. B. das /a/ einen höheren ersten Formanten auf als geschlossene Vokale wie /i/ oder /u/.

Dysarthrie kann häufig durch eine Form *artikulatorischen Undershoots* gekennzeichnet sein, d. h., durch einen reduzierten Umfang artikulatorischer Bewegungen. In zahlreichen Studien (Liu, Tsao & Kuhl, 2005; Weismer et al., 2001; Ziegler & von Cramon, 1983) wurde berichtet, dass sich ein solcher Undershoot in einer Verschiebung bzw. Zentralisierung von Vokalen in Richtung des mittleren Zentralvokals /ə/ (*Schwa*) äußern kann. So können sich beispielsweise Resonanzfrequenzen von Vokalen, die eigentlich durch Formanten mit hohen Frequenzen gekennzeichnet sind, in Richtung niedrigerer Frequenzbereiche verschieben. Umgekehrt können sich Resonanzfrequenzen von durch niedrige Formanten gekennzeichnete Vokale nach oben verschieben (Sapir et al., 2007).

Die sogenannte *Vowel Space Area* (VSA) ist eine weit verbreitete Form der Darstellung für eine solche Zentralisierung von Vokalen durch Hypoartikulation bei Dysarthrie (Kent & Kim, 2003). Sie wird üblicherweise über die Euklidische Distanz zwischen den Koordinaten der ersten beiden Formanten der Eckvokale berechnet⁶⁶ und beschreibt die Gesamtfläche des resultierenden Vokaldreiecks oder -vierecks. Die VSA gilt jedoch als äußerst sensitiv für eine Variabilität über Sprecher hinweg (engl. *interspeaker variability*, hervorgerufen beispielsweise durch anatomische und physiologische Unterschiede über Sprecher hinweg), so dass durch Dysarthrie auftretende Effekte der Zentralisierung bei einem Vergleich über eine Gruppe von Sprechern hinweg maskiert werden könnten (Sapir et al., 2010). So konnte in mehreren Studien kein signifikanter Unterschied zwischen dysarthrischen Sprechern und einer entsprechenden Kontrollgruppe gezeigt werden (Bunton & Weismer, 2001; Sapir et al., 2007; Weismer et al., 2001).

Formant Centralization Ratio

Sapir et al. (2010) führten für die Zentralisierung von Vokalen die *Formant Centralization Ratio* (FCR) als einen weniger sensitiven Parameter hinsichtlich der Sprechervariabilität ein. Die Formant Centralization Ratio wird über die folgende Formel berechnet:

$$\frac{(F2_u + F2_a + F1_i + F1_u)}{(F2_i + F1_a)}$$

Die Formel ist so angelegt, dass die Formantfrequenzen im Zähler bei einer Zentralisierung von Vokalen ansteigen und die Formantfrequenzen im Nenner bei Zentralisierung abnehmen. Dies hat zur Folge, dass die Formant Centralization Ratio bei stärkerer Zentralisierung ansteigt und bei weniger Zentralisierung abnimmt. Auf diese Weise wird die Sensitivität für die Zentralisierung von Vokalen im Vergleich zur Vowel Space Area deutlich erhöht. Als weiterer Vorteil gegenüber der VSA wird die Formant Centralization Ratio als Verhältniswert summierter Formantwerte (ohne spezifische Einheit) angegeben. Diese Normalisierung dient der Reduzierung der Variabilität des Parameters über unterschiedliche Sprecher hinweg. Aufgrund der

⁶⁶ Die mathematische Formel zur Berechnung der auf den drei Eckvokalen /a/, /i/ und /u/ basierenden Vowel Space Area wäre: $VSA = ABS((F1_i \times (F2_a - F2_u) + F1_a \times (F2_u - F2_i) + F1_u \times (F2_i - F2_a)) / 2)$; ABS = absoluter Wert.

angeführten Vorteile gegenüber der VSA wird die FCR in dieser Arbeit als alleiniges Maß für die Zentralisierung von Vokalen herangezogen.

4.4.4.2 Gehaltene Vokale

Innerhalb der gehaltenen Vokale wurden folgende das respiratorische und phonatorische System sowie die Stimmqualität betreffende Parameter gemessen und analysiert, die sich bei der Evaluierung gestörter Sprache bewährt haben (Baken & Orlikoff, 2000): (1) *Maximale Phonationsdauer* (engl. *Maximum Phonation Time, MPT*), *Variation der Grundfrequenz*, (3) *Jitter*, (4) *Shimmer* und (5) die *Harmonics-to-Noise Ratio (HNR)*.

(1) *Maximum Phonation Time*

Die *Maximale Phonationsdauer* [s] ist definiert als Dauer, über die ein Sprecher in der Lage ist, Phonation innerhalb eines Atemzugs aufrecht zu erhalten. Hinsichtlich der bei der Phonation benötigten respiratorischen und phonatorischen Mechanismen erfordert ein MPT-Task das Aufwenden einer maximalen Menge an Luftvolumen (vgl. Kapitel 2.3.3.1). Die maximale Phonationsdauer wird sowohl durch das zur Verfügung stehende Luftvolumen als auch durch den phonatorischen Luftstrom beeinflusst. Für die Bestimmung der maximalen Phonationsdauer wurde aus den drei /a/-Realisationen pro Sprecher und Kondition jeweils der längste Versuch gewertet.

(2) *Variation der Grundfrequenz*

Die *Variation der Grundfrequenz (F0 SD)* [Hz] ist definiert als Standardabweichung derselben. Eine höhere Variation der Grundfrequenz liegt z. B. dann vor, wenn ein Sprecher nicht in der Lage ist, eine stetige Grundfrequenz zu halten, wie es u. a. bei ataktischer Dysarthrie der Fall sein kann (vgl. Kapitel 2.3.3.1).

Da Sprecher mit einer eher hohen Grundfrequenz (beispielsweise Frauen im Vergleich zu Männern) naturgemäß auch eine höhere Variation der Grundfrequenz aufweisen (u. a. bedingt durch Vibrato oder Mikrotremor, vgl. Rusz et al., 2011) als Sprecher mit niedriger Grundfrequenz, ist es ratsam, diese Variation nicht auf der absoluten Frequenzskala (in Hz) zu messen. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass, wie in dieser Arbeit angewendet, die Standardabweichung der Grundfrequenz für männliche und weibliche Sprecher dieselbe ist, wenn man sie auf einer logarithmisch-tonalen Skala in Semitönen (engl. *semitones, st*) angibt (Simpson, 2009).

(3) *Jitter local*

Der lokale *Jitter* [%] ist definiert als absolute Abweichung der Periodendauer über einzelne Schwingungsperioden hinweg in Relation zur gemittelten Periodendauer. *Jitter* ist ein Maß zur Bestimmung der Mikroinstabilität von Stimmlippenschwingungen (Rusz et al., 2011). Bei Dysarthrie -insbesondere beim Auftreten einer rauhen oder behauchten Stimme- kann die Fähigkeit, eine quasiperiodische Stimmlippenschwingung konstant aufrecht zu erhalten, vermindert sein. Infolge dessen kann die Perturbation von Periodendauern und somit der *Jitter* pathologisch ansteigen. Auch bei Patienten mit Stimmtremor finden sich pathologisch hohe *Jitter*werte (Gamboa et al., 1998). *Jitter* kann je nach Algorithmus auch in absoluten Werten angegeben werden; in dieser Arbeit wird die Abweichung allerdings relativ zur gemittelten Periodendauer angegeben, um Abweichungen zwischen Männer- und Frauenstimmen zu egalisieren.

(4) *Shimmer local*

Der lokale *Shimmer* [%] ist definiert als absolute Abweichung der maximalen Amplitude über einzelne Schwingungsperioden hinweg relativ zur gemittelten Maximalamplitude. Somit kann er -ebenso wie *Jitter*- als Maß für die Evaluierung von Mikroinstabilität der Stimmlippenschwingungen angesehen werden. *Shimmer* kann durch Perturbation von maximalen Amplitudenwerten durch raue oder behauchte Stimme in Folge einer Dysarthrie oder eines Stimmtremors pathologisch hoch ausfallen. Um den Einfluss der sprecherspezifischen Lautstärke zu minimieren wird der lokale *Shimmer* hier aus ähnlichen Gründen wie beim *Jitter* und bei der Variation der Grundfrequenz nicht als absolutes Maß, sondern als Verhältniswert relativ zur gemittelten Amplitude angegeben.

(5) *Harmonics-to Noise Ratio*

Die *Harmonics-to Noise Ratio (HNR)* [%] ist definiert als das Verhältnis zwischen der Amplitude der periodischen Anteile des Signals zur Amplitude aperiodischer Signalanteile (Rauschen). Irregularitäten bei der Stimmlippenschwingung oder eine unvollständige glottale Adduktion führen zu aperiodischen Turbulenzen im Luftstrom, die beispielsweise charakteristisch sind für eine behauchte oder raue Stimme. Da die *Harmonics-to-Noise Ratio* solche aperiodischen Signalanteile gut abbilden kann (je höher die Amplitude aperiodischer Signalanteile im Verhältnis zur Amplitude

periodischer Signalanteile ausfällt, desto niedriger der HNR-Wert und umgekehrt), ist sie neben den Parametern Jitter und Shimmer ein wichtiges Maß für die Analyse von Stimmqualität. Auch für Patienten mit Stimmtremor wurden verringerte HNR-Werte berichtet.

Die Parameter (2) bis (5) wurden innerhalb eines kurzen, zwei Sekunden langen und möglichst stabilen Abschnitts aus der Mitte des gehaltenen Vokals gemessen (vgl. Abbildung 18), um glottale Ein- und Ausschwingphasen zu vermeiden.

4.5 Rating-Experiment

In einem zusätzlichen Rating-Experiment wurde die *Verständlichkeit* und *Natürlichkeit* (engl. *Naturalness*) von Patienten und gesunden Kontrollsprechern durch insgesamt 25 naive Hörer beurteilt. Der Begriff *Verständlichkeit* wird von Yorkston, Strand und Kennedy (1996) definiert als der Grad, zu welchem eine vom Sprecher intendierte Botschaft rein über das akustische Signal und ohne weitere kontextuelle Hinweise (sei es verbaler oder nonverbaler Natur) zum Hörer übertragen wird. Die Verständlichkeit reflektiert eine Beeinträchtigung der physiologischen Ebene der Sprachproduktion und ist der bis dato meistgenutzte Parameter, um den Schweregrad einer Sprachstörung zu analysieren (Lowit & Kent, 2016). Der Begriff *Natürlichkeit* definiert sich darüber, ob Sprache den Maßstäben eines Hörers hinsichtlich Geschwindigkeit, Rhythmus, Intonation und Betonungsmustern entspricht (vgl. Anand & Stepp, 2015). Eine Veränderung der Natürlichkeit von Sprache ist generell mit Veränderungen von Prosodie (z. B. unnatürliche Sprechgeschwindigkeit oder unangemessene Dauer und Position von Pausen) oder Intonationsmustern assoziiert (Lowit & Kent, 2016), wie sie durch Dysarthrie hervorgerufen werden kann.

Für das Experiment wurde den Hörern für jeden Patienten (und jede der drei Konditionen: prä-THS, VIM-THS, PSA-THS) sowie für jeden Kontrollsprecher der gleiche Satz („*Nun erwärmte die Sonne die Luft mit ihren freundlichen Strahlen, und schon nach wenigen Augenblicken zog der Wanderer seinen Mantel aus*“) aus dem gelesenen Standardtext in randomisierter Form per Kopfhörer vorgespielt. Die akustischen Aufnahmen wurden vorab mit einem 80 Hz-Hochpassfilter bearbeitet, um Störgeräusche herauszufiltern. Des Weiteren wurden die unterschiedlichen Pegel bei der Aufnahme der Audio-Files angeglichen, indem sie auf einen einheitlichen dB-Wert normalisiert wurden. Die randomisiert präsentierten Sätze wurden von den Hörern auf

einer 7-Punkte-Skala bezüglich ihrer *Natürlichkeit* sowie *Verständlichkeit* bewertet (1 = sehr gute Verständlichkeit bzw. sehr hohe Natürlichkeit; 7 = sehr schlechte Verständlichkeit bzw. Natürlichkeit). Bei Bedarf konnten die Hörer den aktuell zu bewertenden Satz ein weiteres Mal abspielen. Das Rating-Experiment wurde -ebenso wie Labelling und Analyse der akustischen Daten- mit der Software PRAAT (Boersma & Weenink, 2010) durchgeführt. Abbildung 20 zeigt einen Screenshot des Experiments.

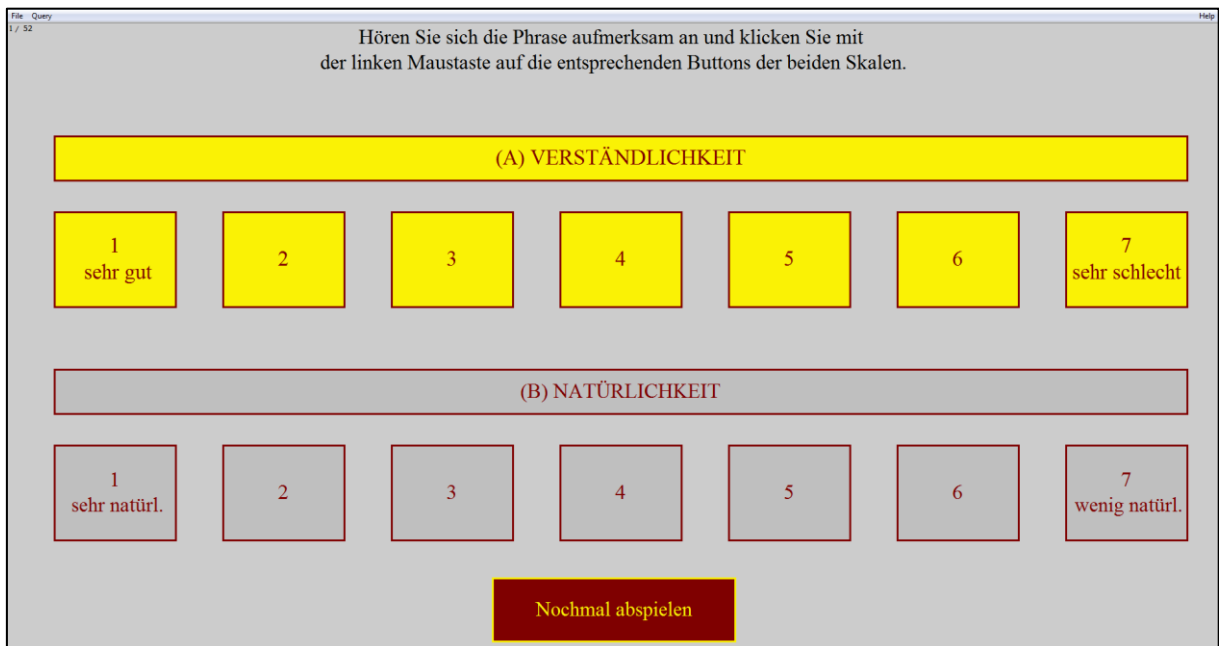


Abbildung 20: Beispiel-Screenshot des Ratingexperimentes in PRAAT.

Die Hörer waren beim Bewerten der Stimuli in jeder Hinsicht verblindet, so dass sie weder über die Identität des jeweiligen Patienten oder Probanden noch die Kondition der Tiefen Hirnstimulation bei den Patienten informiert waren. Jedem der insgesamt 25 naiven Hörer wurden insgesamt 52 Stimuli (13 Patienten x 3 Konditionen sowie 13 Kontrollprobanden) vorgespielt.

4.6 Statistik

Die statistische Analyse wurde mit SPSS24 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Shapiro-Wilk-Tests wurden als Tests auf Normalverteilung herangezogen. Aufgrund von Abweichungen von der Normalverteilung in großen Teilen des Datensatzes wurden für die gesamte statistische Analyse nicht-parametrische Tests verwendet.

Für den Vergleich der beiden Stimulationsorte innerhalb der Crossover-Phase wurde ein lineares gemischtes Modell mit Messwiederholung (unstrukturierte Kovarianzmatrix) und mit beschränktem Maximum-Likelihood-Schätzer (REML) herangezogen. Neben der festen Einflussvariable *Place of Stimulation* (POS: PSA-THS vs. VIM-THS) wurden hier zusätzlich der *Zeitpunkt der jeweiligen Stimulation* (TIME: 5MFU vs. 7MFU) sowie die *Interaktion zwischen Stimulationsort und Zeitpunkt* (POS*TIME) als Variablen in die Analyse mit einbezogen. Auf diese Weise konnten mögliche Carryover-Effekte (ein Hinüberwirken des Stimulationsortes bei der 5MFU auf die spätere 7MFU) und Periodeneffekte (zeitlicher Effekt durch unterschiedliche Bedingungen bei der 5MFU und 7MFU) in Folge des Crossover-Designs berücksichtigt werden.

Auch für sämtliche Vergleiche, bei denen der Artikulationsort der DDK-Tasks (*Place of Articulation*, POA: /papapa/ vs. /tatata/ vs. /kakaka/) variierte, wurde ein solches Modell verwendet. Feste Einflussvariablen für diese Vergleiche waren die Gruppenzugehörigkeit (GRUPPE: Kontrollprobanden vs. Patienten prä-THS), der Status der Tiefen Hirnstimulation (THS: prä-THS vs. PSA-THS, prä-THS vs. VIM-THS) bzw. der *Ort der Stimulation* (POS: PSA-THS vs. VIM-THS). Zusätzlich wurde auf eine Interaktion dieser Variablen mit dem Artikulationsort (GRUPPE*POA, THS*POA bzw. POS*POA) getestet, um verifizieren zu können, ob sich die drei Verschlusskonsonanten bei den Vergleichen in einem ähnlichem Maß unterscheiden oder ob hier z. B. Unterschiede aufgrund unterschiedlicher an der Artikulation beteiligter Muskelgruppen bestehen.

Für paarweise Vergleiche innerhalb der Patientengruppe (prä-THS vs. PSA-THS, prä-THS vs. VIM-THS) wurden Wilcoxon-Signed-Rank-Tests verwendet. Für ungepaarte Vergleiche zwischen Kontrollprobanden und Patienten (Kontrollgruppe vs. prä-THS) wurden Mann-Whitney-U-Tests herangezogen.

Um Anhängigkeiten zwischen verschiedenen Parametern zu untersuchen wurden zudem Lineare Regressionsanalysen durchgeführt.

Berichtete p-Werte sind zweiseitig, und ein α -Level von 0,05 wurde für sämtliche statistischen Tests festgelegt. P-Werte $< 0,1$ werden in dieser Arbeit als statistische Trends berichtet. Bei multiplen Vergleichen wurden die p-Werte per Bonferroni-Methode α -korrigiert. Dabei wurden die p-Werte jeweils separat für die Anzahl der Parameter der verschiedenen Telexperimente (TRS: 1 Parameter; VAS: 2 Parameter;

Plosiv-Vokal-Wiederholungen: 6 Parameter; Nasal-Vokal-Wiederholungen: 1 Parameter; gehaltene Vokale: 5 Parameter; Rating-Experiment: 2 Parameter) korrigiert.

Patientendaten und analysierte Parameter werden sowohl im Text als auch bei sämtlichen Abbildungen in Form von Mittelwerten (MEAN) und Standardabweichung (SD) präsentiert. Die adjustierten Mittelwerte und Standardabweichungen des linearen gemischten Modells sind zusätzlich in Tabellenform in Appendix B aufgeführt.

5 ERGEBNISSE

5.1 Klinische Daten

5.1.1 Elektrodenlage

Die über alle 13 Patienten und die linke und rechte Hemisphäre gemittelten stereotaktischen Koordinaten (in Relation zum Mittelpunkt der interkommissuralen Linie) waren $x = 11$ mm (SD 1,36 mm), $y = -5,65$ mm (SD 1,42 mm), $z = -1,87$ mm (SD 0,62 mm) für die PSA-Kontakte und $x = 12,77$ mm (SD 1,71 mm), $y = -3,53$ mm (SD 1,67 mm), $z = 1,63$ mm (SD 0,44 mm) für die VIM-Kontakte⁶⁷.

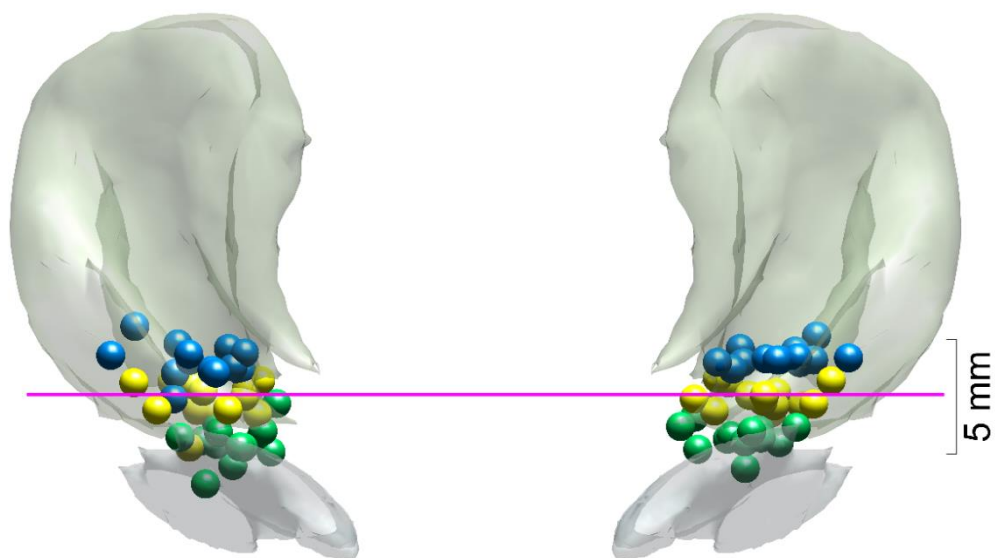


Abbildung 21: Lage der Elektrodenkontakte relativ zur interkommissuralen Linie (magenta). Neutrale Kontakte = gelb; PSA-Kontakte = grün; VIM-Kontakte = blau. Dreidimensionale Atlasstruktur nach Mai, Majtanik und Paxinos (2015) mit VIM in hellgrün und STN als Referenzstruktur in hellgrau.

Abbildung 21 verdeutlicht, dass die neutralen Kontakte in der Regel tatsächlich auf der interkommissuralen Linie implantiert wurden, der direkt oberhalb liegende Kontakt im VIM und der unterhalb liegende Kontakt in der PSA. Eine Ausnahme stellt hier ein einzelner Patient dar, bei dem die Elektroden bei der Implantation zwar korrekt platziert wurden, postoperativ jedoch die Kontakte (neutral, PSA und VIM) der linkshemisphärischen Elektrode jeweils eine Ebene zu tief aktiviert wurden. In Abbildung 21 ist dies verdeutlicht durch den jeweils am tiefsten liegenden blauen, gelben und grünen Kontakt der linken Hemisphäre.

⁶⁷ Die stereotaktischen Koordinaten für den optimalen Zielpunkt im VIM liegen in einem Standardgehirn 12 mm lateral (x), 5 mm posterior (y) und 0 mm inferior (z) des Mittelpunktes der interkommissuralen Linie (MCP) (Barbe et al., 2011b).

Pat.	PSA				VIM			
	x- Koordinate	y- Koordinate	z- Koordinate	Stimulationsparameter	x- Koordinate	y- Koordinate	z- Koordinate	Stimulationsparameter
1	L: -8,5 R: 9,7	L: -5,6 R: -6,4	L: -1,4 R: -1,6	L: Gehäuser+, 1-; 3 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 1-; 3 mA; 60 µs; 130 Hz	L: -10,1 R: 11,2	L: -3,2 R: -4,5	L: 1,4 R: 2	L: Gehäuser+, 3-; 3,3 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 3-; 3,3 mA; 60 µs; 130 Hz
2	L: -12,8 R: 12,9	L: -5,7 R: -5,8	L: -2,1 R: -2,3	L: Gehäuser+, 2-; 2,2 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 2-; 2,4 mA; 60 µs; 130 Hz	L: -14,3 R: 14,5	L: -3,8 R: -3,9	L: 1,5 R: 1,4	L: Gehäuser+, 4-; 1,5 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 4-; 1,8 mA; 60 µs; 130 Hz
3	L: -12 R: 11,7	L: -4,9 R: -5,6	L: -1,9 R: -1,3	L: Gehäuser+, 1-; 1,5 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 1-; 1 mA; 60 µs; 130 Hz	L: -13,6 R: 13,4	L: -3,2 R: -4,6	L: 1,6 R: 2,2	L: Gehäuser+, 3-; 2,5 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 3-; 1 mA; 60 µs; 130 Hz
4	L: -9,7 R: 9,1	L: -8,1 R: -7,2	L: -0,6 R: -0,4	L: Gehäuser+, 1-; 4,2 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 1-; 4 mA; 60 µs; 130 Hz	L: -11,2 R: 10,5	L: -4,8 R: -4,1	L: 1,4 R: 1,8	L: Gehäuser+, 3-; 6,5 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 3-; 4,9 mA; 60 µs; 130 Hz
5	L: -11,3 R: 10,7	L: -4 R: -3	L: -2,1 R: -2,3	L: Gehäuser+, 2-; 1,7 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 2-; 1,7 mA; 60 µs; 130 Hz	L: -12,8 R: 11,8	L: -2,9 R: -0,8	L: 1,5 R: 0,9	L: Gehäuser+, 4-; 3,2 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 4-; 3,2 mA; 60 µs; 130 Hz
6	L: -11,6 R: 10,6	L: -3,3 R: -4,9	L: -1,6 R: -2,3	L: Gehäuser+, 3-; 3,2 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 3-; 1,7 mA; 60 µs; 130 Hz	L: -12,7 R: 11,9	L: -1,1 R: -3,2	L: 1,5 R: 1,1	L: Gehäuser+, 5-; 3,5 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 5-; 2,5 mA; 60 µs; 130 Hz
7	L: -13,5 R: 13,3	L: -3,3 R: -3,3	L: -1,4 R: -1,9	L: Gehäuser+, 3-; 2,9 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 3-; 2,3 mA; 60 µs; 130 Hz	L: -15,8 R: 16,3	L: 1,4 R: 0,5	L: 1,6 R: 1,7	L: Gehäuser+, 6-; 4 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 6-; 2,5 mA; 60 µs; 130 Hz
8	L: -9,3 R: 9,4	L: -5,3 R: -6,9	L: -2,4 R: -2,5	L: Gehäuser+, 1-; 2,4 mA; 60 µs; 174 Hz R: Gehäuser+, 1-; 2 mA; 60 µs; 174 Hz	L: -10,8 R: 10,6	L: -4,1 R: -5,4	L: 1,1 R: 1	L: Gehäuser+, 3-; 3,4 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 3-; 3 mA; 60 µs; 130 Hz
9	L: -10,5 R: 12,3	L: -6,3 R: -6,3	L: -2 R: -2	L: Gehäuser+, 2-; 1,8 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 2-; 1,3 mA; 60 µs; 130 Hz	L: -14,4 R: 15,3	L: -5,2 R: -5,2	L: 2,5 R: 3	L: Gehäuser+, 4-; 1,3 mA; 60 µs; 200 Hz R: Gehäuser+, 4-; 2,9 mA; 60 µs; 200 Hz
10	L: -9,1 R: 9,8	L: -7 R: -6,8	L: -1 R: -1,9	L: Gehäuser+, 1-; 2,5 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 1-; 1 mA; 60 µs; 130 Hz	L: -11,1 R: 11	L: -5,2 R: -4,2	L: 2 R: 1,2	L: Gehäuser+, 3-; 4,5 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 3-; 2 mA; 60 µs; 130 Hz
11	L: -12 R: 11,7	L: -5,6 R: -6,5	L: -1,5 R: -2,2	L: Gehäuser+, 3-; 2 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 4-; 1,5 mA; 60 µs; 130 Hz	L: -13,5 R: 13,5	L: -4,2 R: -4,7	L: 1,9 R: 0,9	L: Gehäuser+, 5-; 2,7 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 6-; 2,7 mA; 60 µs; 130 Hz
12	L: -11,3 R: 11	L: -8,1 R: -7,4	L: -3,2 R: -3,1	L: Gehäuser+, 1-; 1,5 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 1-; 1,5 mA; 60 µs; 130 Hz	L: -13,7 R: 12,9	L: -5,1 R: -4	L: 1,4 R: 1,5	L: Gehäuser+, 3-; 2,1 mA; 60 µs; 130 Hz R: Gehäuser+, 3-; 1,6 mA; 60 µs; 130 Hz
13	L: -10,7 R: 11,6	L: -4,9 R: -4,7	L: -1,8 R: -1,7	L: Gehäuser+, 2-; 2,4 mA; 60 µs; 174 Hz R: Gehäuser+, 2-; 1,9 mA; 60 µs; 174 Hz	L: -12,2 R: 12,9	L: -3,3 R: -3,1	L: 1,6 R: 1,8	L: Gehäuser+, 4-; 4 mA; 60 µs; 174 Hz R: Gehäuser+, 4-; 2,5 mA; 60 µs; 174 Hz
MEAN (±SD)	L: -10,95 (±1,49) R: 11,06 (±1,34)	L: -5,55 (±1,56) R: -5,75 (±1,41)	L: -1,77 (±0,65) R: -1,96 (±0,65)		L: -12,78 (±1,65) R: 12,75 (±1,83)	L: -3,44 (±1,85) R: -3,63 (±1,7)	L: 1,62 (±0,35) R: 1,58 (±0,6)	

Tabelle 4: Stereotaktische Koordinaten aller Elektrodenkontakte in PSA und VIM relativ zum Mittelpunkt der interkommissuralen Linie (MCP). Stimulationsparameter: Amplitude (mA), Pulsdauer (µs) und Stimulationsfrequenz (Hz). L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre.

Die stereotaktischen Koordinaten aller 26 aktiven Einzelkontakte (für linke und rechte Hemisphäre getrennt) sowie die zugehörigen Stimulationsparameter sind in Tabelle 4 aufgeführt.

5.1.2 Stimulationsamplitude

Tabelle 5 sowie Abbildung 22 zeigen die über alle Patienten und beide Hemisphären gemittelte *Stimulationsamplitude* für die beiden Konditionen PSA-THS und VIM-THS innerhalb der Crossover-Phase.

Parameter	PSA-THS	VIM-THS
Stimulationsamplitude [mA]	4,35 ± 1,52	5,88 ± 2,1

Tabelle 5: Stimulationsamplituden (mA) für die beiden Konditionen innerhalb der Crossover-Phase (PSA-THS und VIM-THS).

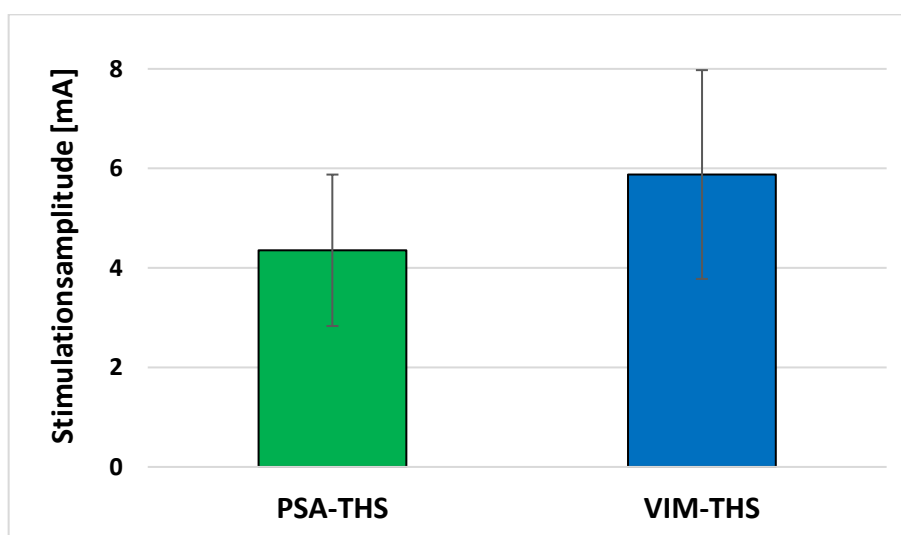


Abbildung 22: Stimulationsamplituden (mA) innerhalb der Crossover-Phase (PSA-THS: grün; VIM-THS: blau).

Es zeigte sich, dass die für die linke und rechte Hemisphäre summierte durchschnittliche Stimulationsamplitude unter PSA-Stimulation (4,35 mA) signifikant geringer war (POS: $Z = -2,728$, $p = 0,006$) als unter Stimulation im VIM (5,88 mA).

5.1.3 Tremor-Rating-Skala

Tabelle 6 sowie Abbildung 23 (Balkendiagramme mit prä-THS in gelb, PSA-THS in grün und VIM-THS in blau) verdeutlichen den Gesamt-Schweregrad des Tremors (berechnet aus der Gesamtsumme der drei TRS-Teile A, B und C) der ET-Patienten

präoperativ (prä-THS) sowie in den beiden postoperativen Konditionen PSA- und VIM-THS. Die Ergebnisse der *Tremor-Rating-Skala* wurden hinsichtlich der folgenden Vergleiche analysiert: Präoperativ (prä-THS) vs. postoperativ (PSA-THS, VIM-THS) sowie in Abhängigkeit des Stimulationsortes (PSA-THS vs. VIM-THS).

	prä-THS	PSA-THS	VIM-THS
TRS Total [Punkte]	47,4 ± 4,9	17,2 ± 4,9	23,8 ± 6

Tabelle 6: Summierte Werte der Tremor-Rating-Skala für Patienten vor Implantation (prä-THS), mit Stimulation in der PSA (PSA-THS) und im VIM (VIM-THS).

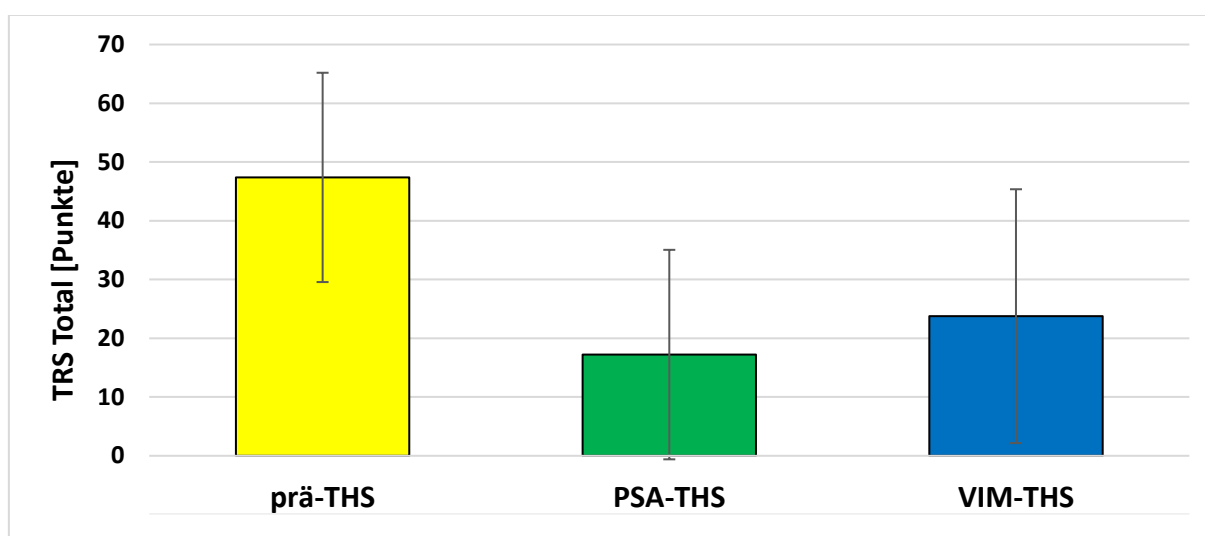


Abbildung 23: Tremor-Rating-Skala (Part A + B + C) für Patienten vor Implantation (prä-THS: gelb), mit Stimulation in der PSA (PSA-THS: grün) und im VIM (VIM-THS: blau).

Prä-THS vs. PSA-THS

Für die summierte Tremor-Rating-Skala ergab sich beim Vergleich zwischen präoperativer Kondition (47,4 Punkte) und postoperativer Stimulation im Bereich der PSA (17,2 Punkte) ein signifikante Verbesserung des Tremors um 30,2 Punkte (= 64 %) unter Tiefer Hirnstimulation (THS: $Z = -3,181$, $p = 0,001$).

Prä-THS versus VIM-THS

Auch für den Vergleich zwischen Patienten vor Implantation (47,4 Punkte) und postoperativer Stimulation im VIM (23,8 Punkte) führte die Stimulation zu einer signifikanten Abnahme des Tremors um 23,6 Punkte (= 50 %) auf der summierten Tremor-Rating-Skala (THS: $Z = -3,061$, $p = 0,002$).

PSA-THS versus VIM-THS

Beim Vergleich der beiden Stimulationsorte (PSA- vs. VIM-THS) miteinander gab es keine statistische Evidenz für Perioden- (TIME: $F = 3,544$, $p = 0,208$) oder Carryover-Effekte (TIME*POS: $F = 0,075$, $p = 0,790$) innerhalb der Crossover-Phase. Im Crossover-Vergleich zeigte sich ein statistischer Trend hinsichtlich einer besseren Tremorkontrolle (Verbesserung um 6,6 Punkte) auf der summierten Tremor-Rating-Skala unter PSA-THS (17,2 Punkte) im Vergleich zur VIM-THS (23,8 Punkte) (THS: $F = 3,544$, $p = 0,086$).

5.1.4 Visuelle Analogskala

Im Folgenden sollen die Ergebnisse hinsichtlich der Bewertung der Sprache von Patienten und Kontrollprobanden auf der *Visuellen Analogskala* erläutert werden. Die Patienten bewerteten ihre eigene Sprache in jeder THS-Kondition (VAS_{EIGEN}) und wurden zusätzlich vom Prüfarzt (VAS_{ARZT}) bewertet. Die Kontrollsprecher bewerteten ihre Sprache nur einmal und wurden nicht zusätzlich von einem Prüfarzt bewertet. Höhere Werte auf der Visuellen Analogskala bedeuten eine schlechtere Bewertung der Sprache (vgl. Kapitel 4.3.3). Tabelle 7 zeigt die entsprechenden Mittelwerte samt Standardabweichung für die Kontrollgruppe sowie die Patienten in den Konditionen prä-THS, PSA-THS und VIM-THS.

Parameter	Kontrollgr.	prä-THS	PSA-THS	VIM-THS
VAS _{EIGEN} [mm]	17 ± 18	9 ± 8	29 ± 31	51 ± 38
VAS _{ARZT} [mm]	n. a.	2 ± 4	17 ± 27	20 ± 26

Tabelle 7: VAS-Werte für die eigene Bewertung der Sprache der Kontrollprobanden bzw. Patienten sowie die Bewertung der Sprache der Patienten durch den Prüfarzt. Konditionen: Kontrollgruppe, prä-THS, PSA-THS und VIM-THS.

Abbildung 24 zeigt die zugehörigen Balkendiagramme (Kontrollgruppe: weiß, prä-THS: gelb, PSA-THS: grün, VIM-THS: blau). Die Ergebnisse der VAS-Scores wurden hinsichtlich der folgenden Vergleiche analysiert: Kontrollgruppe vs. Patienten präoperativ (prä-THS), Patienten präoperativ (prä-THS) vs. postoperativ (PSA-THS, VIM-THS) sowie in Abhängigkeit des Stimulationsortes (PSA-THS vs. VIM-THS).

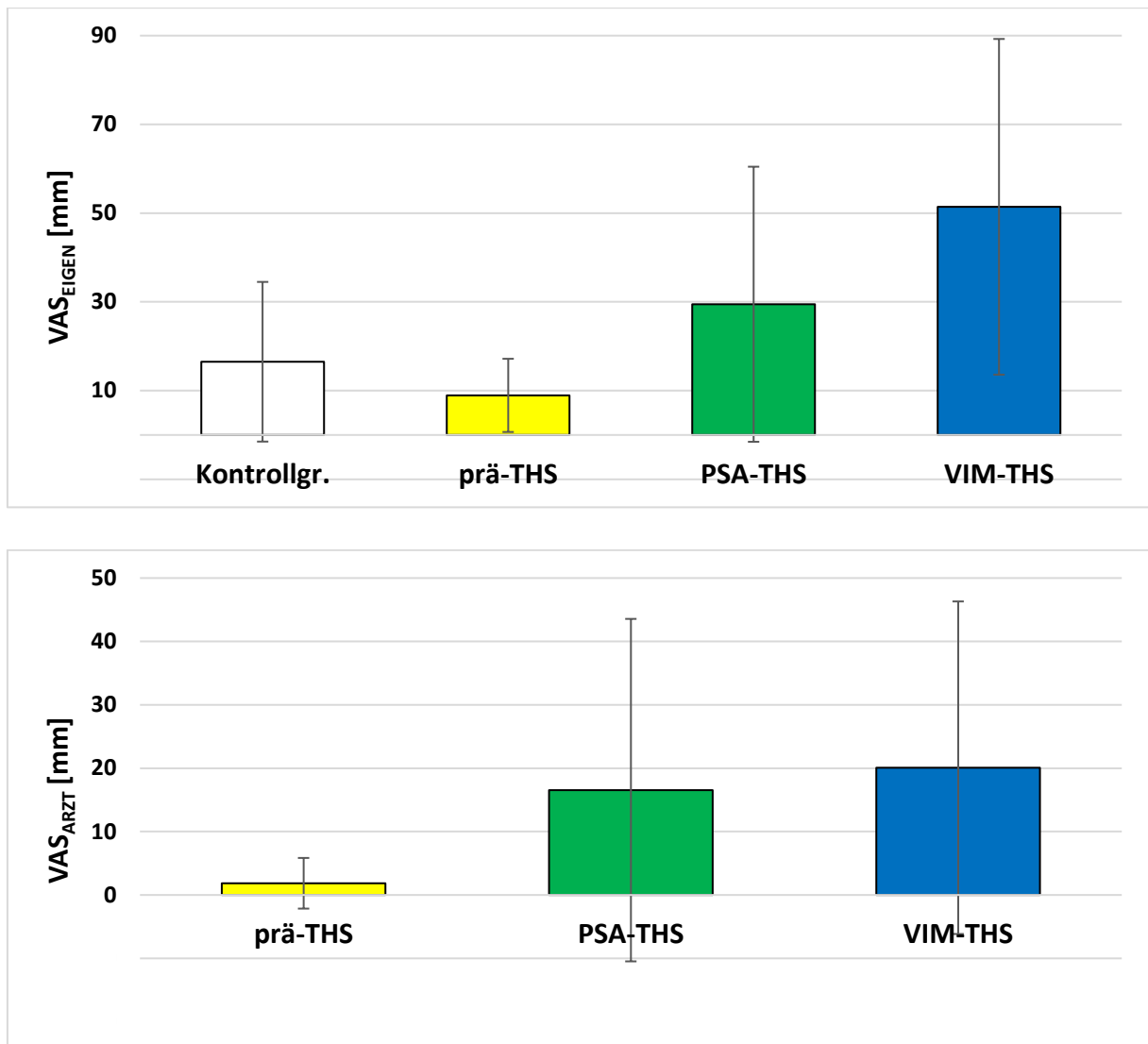


Abbildung 24: VAS-Werte für die eigene Bewertung der Sprache der Kontrollprobanden bzw. Patienten (oben) sowie die Bewertung der Sprache der Patienten durch den Prüfarzt (unten). Kontrollgruppe: weiß; prä-THS: gelb; PSA-THS: grün; VIM-THS: blau.

Kontrollen vs. prä-THS

Beim Vergleich zwischen gesunden Kontrollprobanden ($VAS_{EIGEN} = 17$ mm) und Patienten vor der Implantation des Hirnschrittmachers ($VAS_{EIGEN} = 9$ mm) fand sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Selbsteinschätzung der Sprache (GRUPPE: $Z = -0,976$, $p = 0,329$).

Prä-THS vs. PSA-THS

Beim Vergleich zwischen Patienten vor der Implantation des THS-Systems ($VAS_{EIGEN} = 9$ mm) und nach Implantation mit Stimulation in der PSA

(VAS_{EIGEN} = 17 mm) zeigte sich kein signifikanter Effekt der Tiefen Hirnstimulation auf die eigene Bewertung der Patienten auf der VAS-Skala (THS: $Z = -1,923$, $p = 0,109$).

Im selben Vergleich zeigte sich hinsichtlich der Fremdeinschätzung des Prüfarztes dagegen ein signifikanter Effekt der Stimulation (THS: $Z = -2,501$, $p = 0,025$). Die Patienten wurden unter Stimulation in der PSA (VAS_{ARZT} = 17 mm) schlechter bewertet als vor Implantation des THS-Systems (VAS_{ARZT} = 2 mm).

Prä-THS vs. VIM-THS

Beim Vergleich zwischen präoperativer Kondition (VAS_{EIGEN} = 9 mm) und postoperativer Kondition mit Stimulation im VIM (VAS_{EIGEN} = 20 mm) zeigte sich ein signifikanter Effekt auf die Selbsteinschätzung der Patienten auf der VAS-Skala (THS: $Z = -2,51$, $p = 0,024$). Diese schätzten sich unter VIM-Stimulation 11 mm schlechter ein als vor Implantation.

Hinsichtlich der Einschätzung des Prüfarztes zeigte derselbe Vergleich einen statistischen Trend (THS: $Z = -2,314$, $p = 0,080$). Der Arzt schätzte die Sprache der Patienten bei aktivierter VIM-Stimulation (VAS_{ARZT} = 20 mm) 18 mm schlechter ein als vor der Implantation (VAS_{ARZT} = 2 mm).

PSA-THS vs. VIM-THS

Beim Vergleich innerhalb der Crossover-Phase (PSA- vs. VIM-Stimulation) zeigten sich für die Selbsteinschätzung der Patienten weder Perioden- (TIME: $F = 2,434$, $p = 0,298$) noch Carryover-Effekte (TIME*POS: $F = 0,371$, $p = 1,109$). Beim Crossover-Vergleich gab es zudem keinen signifikanten Unterschied zwischen Stimulation im VIM oder in der PSA (POS: $F = 5,512$, $p = 0,080$) hinsichtlich der Selbsteinschätzung der Patienten auf der VAS-Skala (PSA: VAS_{EIGEN} = 17 mm; VIM: VAS_{EIGEN} = 20 mm).

Auch bei der Einschätzung der Sprache durch den Arzt gab es keine Perioden- (TIME: $F = 0,607$, $p = 0,905$) und Carryover-Effekte (TIME*POS: $F = 0,590$, $p = 0,917$) innerhalb der Crossover-Phase. Der Vergleich zwischen Stimulation im VIM und der PSA ergab keinen signifikanten Effekt des Stimulationsortes (POS: $F = 0,144$, $p = 1,423$) auf die Bewertung der Sprache durch den Prüfarzt (PSA: VAS_{ARZT} = 17 mm; VIM: VAS_{ARZT} = 20 mm).

5.2 Akustische Daten

5.2.1 Orale Diadochokinese

5.2.1.1 Plosiv-Vokal-Sequenzen

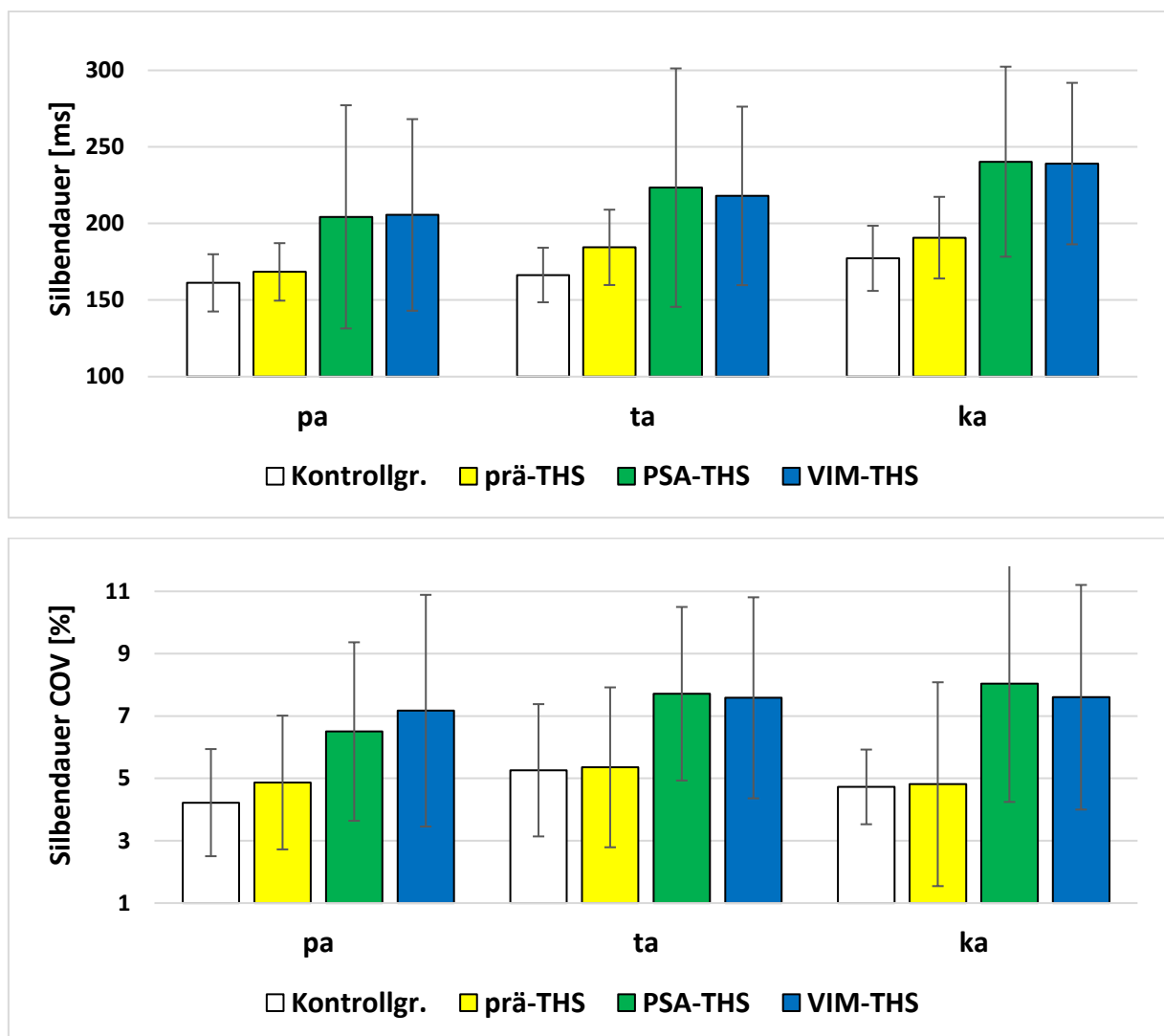
Im Folgenden werden die Ergebnisse hinsichtlich der innerhalb der Plosiv-Vokal-Sequenzen gemessenen akustischen Parameter (1) *Silbendauer*, (2) *Silbendauer COV*, (3) *Frication-during-Closure*, (4) *Voicing-during-Closure*, (5) *Voicing-to-Syllable Ratio* und (6) *Intensity Ratio* präsentiert.

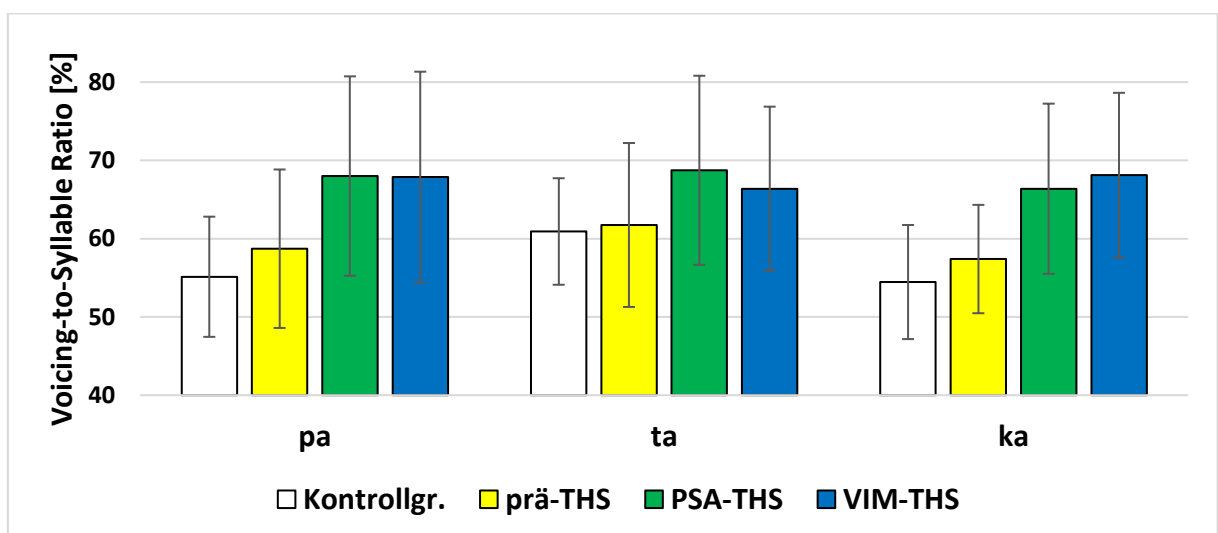
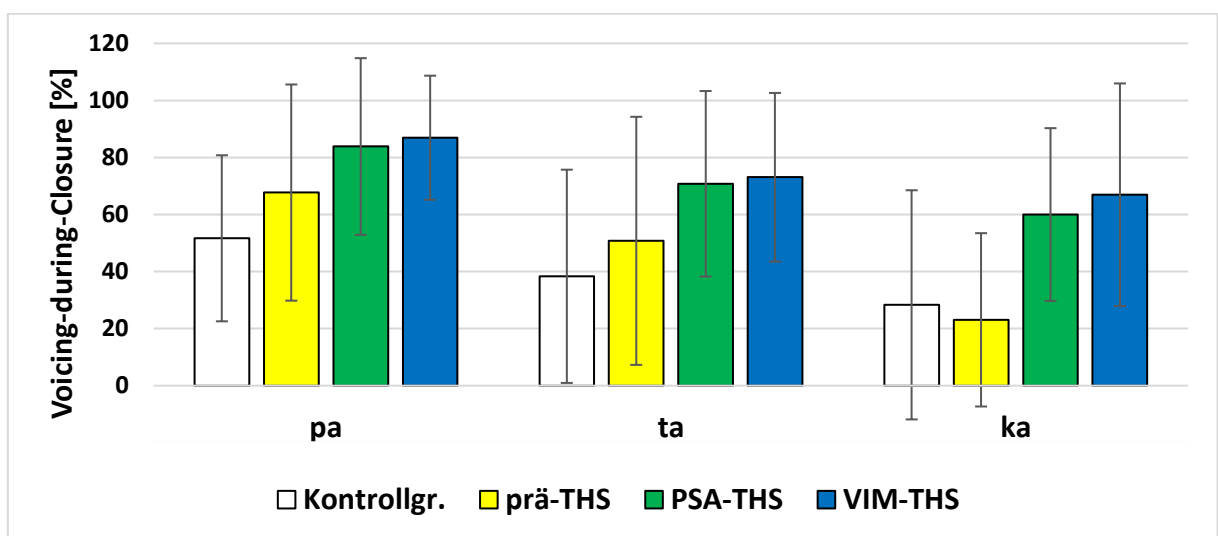
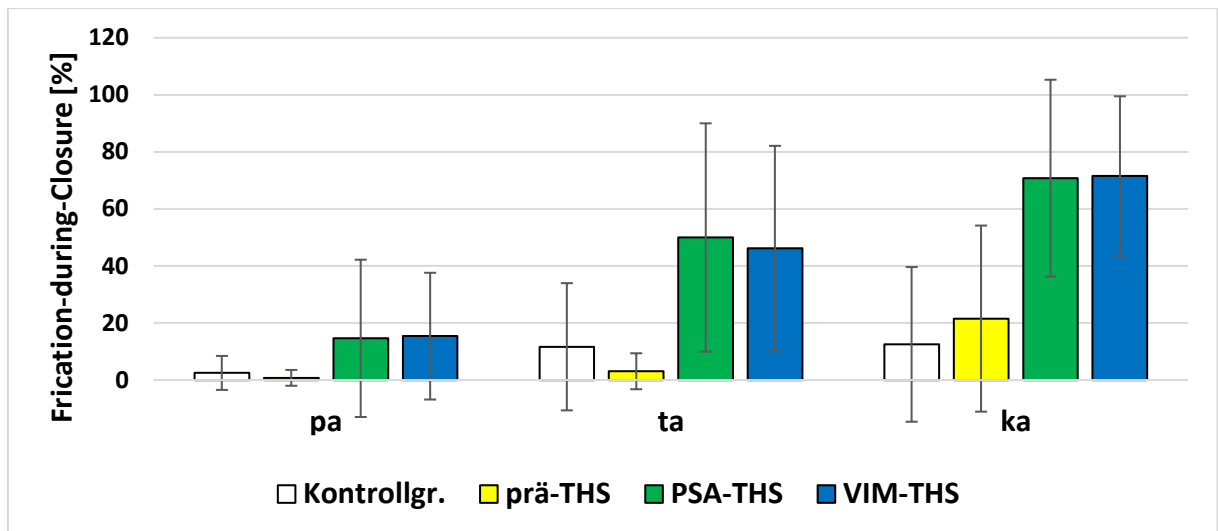
Parameter	POA	Kontrollgr.	prä-THS	PSA-THS	VIM-THS
Silbendauer [ms]	pa	161 ± 19	168 ± 19	204 ± 73	206 ± 63
	ta	166 ± 18	184 ± 25	223 ± 78	218 ± 58
	ka	177 ± 21	190 ± 27	240 ± 62	239 ± 53
Silbendauer COV [%]	pa	4,2 ± 1,7	4,9 ± 2,2	6,5 ± 2,9	7,2 ± 3,7
	ta	5,3 ± 2,1	5,4 ± 2,6	7,7 ± 2,8	7,6 ± 3,2
	ka	4,7 ± 1,2	4,8 ± 3,3	8 ± 3,8	7,6 ± 3,6
Frication-during-Closure [%]	pa	3 ± 6	1 ± 3	15 ± 28	15 ± 22
	ta	12 ± 22	3 ± 6	50 ± 40	46 ± 36
	ka	13 ± 27	22 ± 33	71 ± 35	72 ± 28
Voicing-during-Closure [%]	pa	52 ± 29	68 ± 38	84 ± 31	87 ± 22
	ta	38 ± 37	51 ± 43	71 ± 33	73 ± 30
	ka	28 ± 40	23 ± 30	60 ± 30	67 ± 39
Voicing-to-Syllable Ratio [%]	pa	55 ± 8	59 ± 10	68 ± 13	68 ± 13
	ta	61 ± 7	62 ± 10	69 ± 12	66 ± 10
	ka	54 ± 7	57 ± 7	66 ± 11	68 ± 11
Intensity Ratio [%]	pa	39 ± 9	37 ± 10	44 ± 16	41 ± 14
	ta	41 ± 8	38 ± 8	45 ± 11	45 ± 1
	ka	42 ± 10	40 ± 7	46 ± 11	49 ± 10

Tabelle 8: Parameter Silbendauer, Frication-during-Closure, Voicing-during-Closure, Voicing-to-Syllable Ratio und Intensity Ratio für Kontrollsprecher (Kontrollgruppe) und ET-Patienten (prä-THS, PSA-THS, VIM-THS), separat für die drei POA (/pa/, /ta/, /ka/).

Tabelle 8 zeigt die entsprechenden Mittelwerte samt Standardabweichung für die Kontrollgruppe sowie die Patienten in den Konditionen prä-THS, PSA-THS und VIM-THS für die drei Places of Articulation /pa/, /ta/ und /ka/.

Abbildung 25 zeigt die zugehörigen Balkendiagramme (Kontrollgruppe: weiß, prä-THS: gelb, PSA-THS: grün, VIM-THS: blau). Die Ergebnisse werden im Folgenden unter Einbezug der Vergleiche Kontrollgruppe vs. Patienten präoperativ (prä-THS), Patienten präoperativ (prä-THS) vs. postoperativ (PSA-THS, VIM-THS) sowie hinsichtlich des Stimulationsortes (PSA-THS vs. VIM-THS) dargestellt.





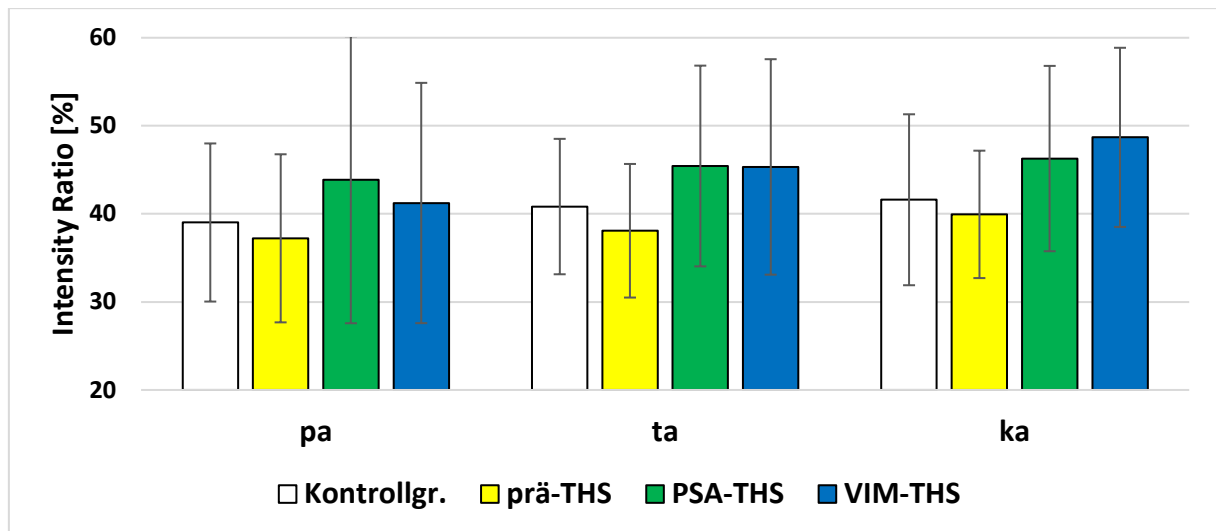


Abbildung 25: Akustische Parameter der oralen Diadochokinese (Silbendauer, Silbendauer COV, Frication-during-Closure, Voicing-during-Closure, Voicing-to-Syllable Ratio, Intensity Ratio) für Kontrollsprecher (Kontrollgruppe: weiß) und ET-Patienten (prä-THS: gelb; PSA-THS: grün; VIM-THS: blau), separat für die drei Places of Articulation (/pa/, /ta/, /ka/).

Kontrollen vs. prä-THS

(1) Für den Parameter **Silbendauer** ergab sich beim Vergleich zwischen der gesunden Kontrollgruppe (/pa/ = 161 ms; /ta/ = 166 ms; /ka/ = 177 ms) und den Patienten in der präoperativen Kondition (/pa/ = 168 ms; /ta/ = 184 ms; /ka/ = 190 ms) weder ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (GRUPPE: $F = 2,755$, $p = 0,554$) noch eine signifikante Interaktion zwischen der Gruppenzugehörigkeit und dem Place of Articulation (GRUPPE*POA: $F = 4,177$, $p = 0,144$).

(2) Hinsichtlich des Parameters **Silbendauer COV** ergab sich für den Vergleich zwischen gesunden Kontrollen (/pa/ = 4,2 %, /ta/ = 5,3 %, /ka/ = 4,7 %) und Patienten vor Einsetzen des THS-Systems (/pa/ = 4,9 %, /ta/ = 5,4 %, /ka/ = 4,8 %) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (GRUPPE: $F = 0,144$, $p = 3,541$). Auch eine signifikante Interaktion zwischen GRUPPE und POA ergab sich für diesen Vergleich nicht ($F = 0,453$, $p = 3,207$).

(3) Für den Parameter **Frication-during-Closure** fand sich beim Vergleich zwischen der Kontrollgruppe (/pa/ = 3 %; /ta/ = 12 %; /ka/ = 13 %) und den Patienten vor Implantation (/pa/ = 1 %; /ta/ = 3 %; /ka/ = 22 %) weder ein signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Gruppen (GRUPPE: $F = 0,008$, $p = 0,928$) noch eine signifikante Interaktion zwischen GRUPPE und POA ($F = 1,098$, $p = 1,769$).

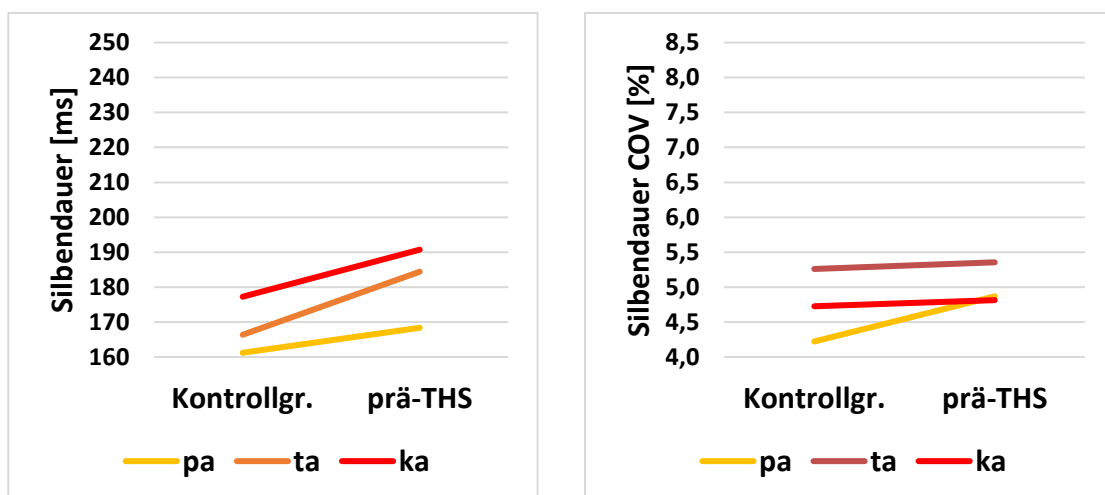
(4) Für den Parameter **Voicing-during-Closure** ergab der Vergleich zwischen den gesunden Kontrollen (/pa/ = 52 %; /ta/ = 38 %; /ka/ = 28 %) und den Patienten vor Implantation (/pa/ = 68 %; /ta/ = 51 %; /ka/ = 23 %) ebenfalls keinen signifikanten Unterschied beim Gruppenvergleich (GRUPPE: $F = 0,380$, $p = 2,718$) sowie keine signifikante Interaktion zwischen GRUPPE und POA ($F = 1,359$, $p = 1,382$).

(5) Auch für die **Voicing-to-Syllable Ratio** fand sich im Vergleich zwischen gesunder Kontrollgruppe (/pa/ = 55 %; /ta/ = 61 %; /ka/ = 54 %) und Patienten in präoperativer Kondition (/pa/ = 59 %; /ta/ = 62 %; /ka/ = 57 %) weder ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (GRUPPE: $F = 0,700$, $p = 2,059$) noch eine signifikante Interaktion zwischen GRUPPE und POA ($F = 0,731$, $p = 2,469$).

(6) Der Parameter **Intensity Ratio** schließlich zeigte im Vergleich zwischen der Kontrollgruppe (/pa/ = 39 %; /ta/ = 41 %; /ka/ = 42 %) und den Patienten vor Implantation (/pa/ = 37 %; /ta/ = 38 %; /ka/ = 40 %) genauso wie die vorherigen Parameter keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der beiden Gruppen (GRUPPE: $F = 0,622$, $p = 2,191$) sowie keine signifikante Interaktion zwischen GRUPPE und POA ($F = 0,064$, $p = 4,693$).

Zusammenfassung Kontrollen vs. prä-THS

Beim Vergleich zwischen gesunden Kontrollprobanden und ET-Patienten vor Implantation des Hirnschrittmachers ergab sich hinsichtlich der Plosiv-Vokal-Sequenzen für keinen der sechs akustischen Parameter ein signifikanter Unterschied. Abbildung 26 zeigt noch einmal den Einzelvergleich zwischen den beiden Gruppen separat für die drei Places of Articulation /pa/, /ta/ und /ka/.



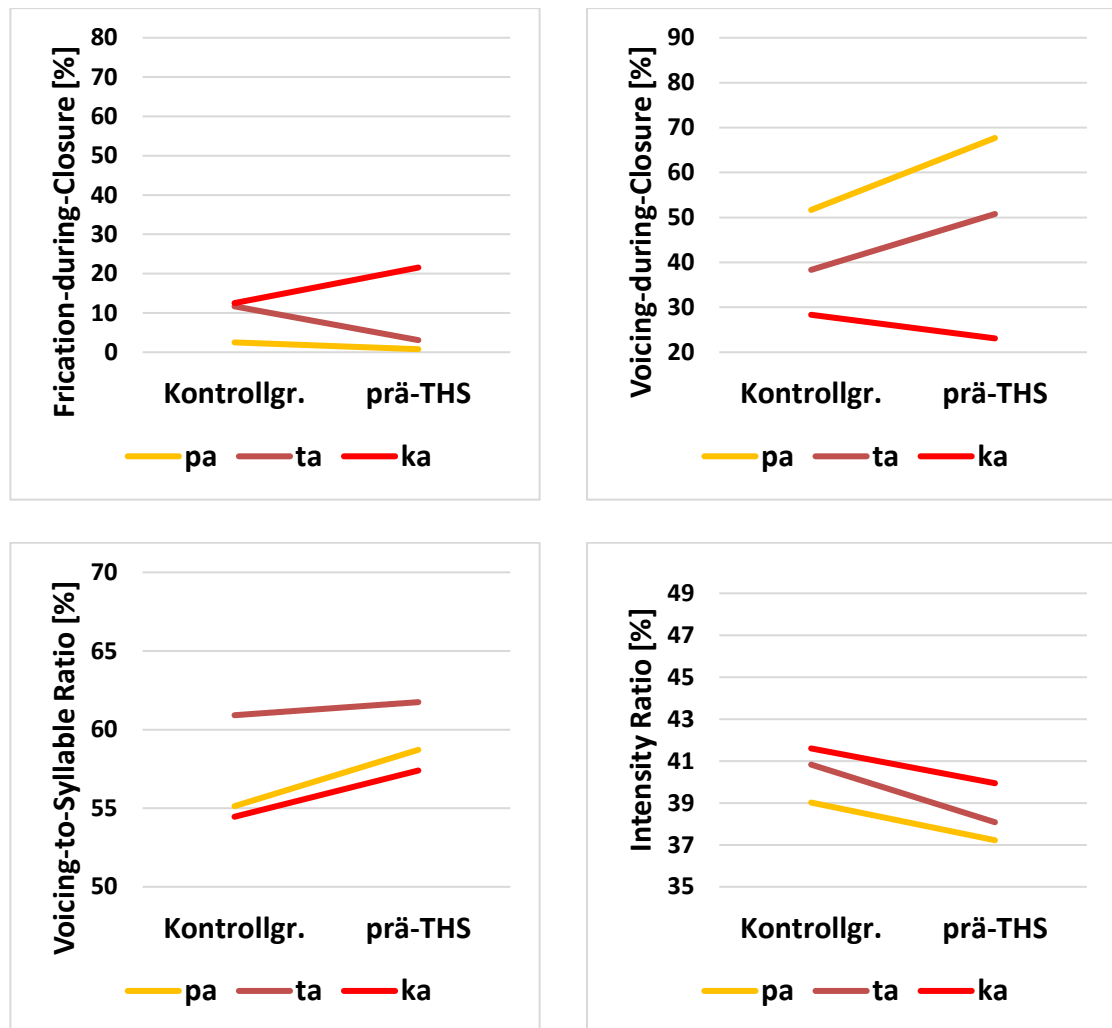


Abbildung 26: Akustische Parameter der oralen Diadochokinese (Silbendauer, Silbendauer COV, Frication-during-Closure, Voicing-during-Closure, Voicing-to-Syllable Ratio, Intensity Ratio) für den paarweisen Vergleich zwischen Kontrollprobanden und Patienten vor Implantation; separat für die drei POA /pa/ (orange), /ta/ (braun) und /ka/ (rot).

Die beiden Gruppen unterschieden sich also weder in der allgemeinen Artikulationsgeschwindigkeit noch in der Variabilität derselben über die zehn Silbenwiederholungen hinweg. Auch hinsichtlich der silbeninternen Parameter, die Spirantisierung und Stimmhaftigkeit anzeigen, unterschieden sich die ET-Patienten vor Implantation des THS-Systems nicht von der gesunden Kontrollgruppe.

Prä-THS vs. PSA-THS

(1) Beim Vergleich zwischen Patienten in präoperativer Kondition (/pa/ = 168 ms; /ta/ = 184 ms; /ka/ = 190 ms) und denselben Patienten in postoperativer Kondition mit THS im Bereich der PSA (/pa/ = 204 ms; /ta/ = 223 ms; /ka/ = 240 ms) zeigte sich für den Parameter **Silbendauer** weder ein signifikanter Effekt der Tiefen Hirnstimulation

(THS: $F = 5,991$, $p = 0,154$) noch eine signifikante Interaktion zwischen THS und POA ($F = 0,933$, $p = 2,101$).

(2) Hinsichtlich des Parameters **Silbendauer COV** ergab sich für den Vergleich zwischen Patienten vor Implantation des Hirnschrittmachers und denselben Patienten mit Stimulation im VIM ein signifikanter Effekt der Stimulation (THS: $F = 97,552$, $p < 0,001$). Eine signifikante Interaktion zwischen THS und POA gab es dabei nicht ($F = 1,547$, $p = 1,262$). Numerisch zeigte sich für alle drei POA eine höhere Variabilität der Silbendauer bei Patienten mit Stimulation im Bereich der PSA (/pa/ = 6,5 %; /ta/ = 7,7 %; /ka/ = 8 %) im Vergleich zur präoperativen Kondition (/pa/ = 4,9 %, /ta/ = 5,4 %, /ka/ = 4,8 %).

(3) Für den Parameter **Frication-during-Closure** fand sich beim Vergleich zwischen Patienten vor Implantation und denselben Patienten nach Implantation und PSA-THS ein statistisch signifikanter Effekt der Tiefen Hirnstimulation (THS: $F = 31,993$, $p = 0,001$). Dabei gab es keine signifikante Interaktion zwischen THS und POA ($F = 5,313$, $p = 0,111$). Für alle drei POA ergab sich bei Patienten mit Stimulation in der PSA (/pa/ = 15 %; /ta/ = 50 %; /ka/ = 71 %) numerisch ein häufigeres Auftreten von Friktion während der konsonantischen Verschlussphase als vor der Implantation (/pa/ = 1 %; /ta/ = 3 %; /ka/ = 22 %).

(4) Der Parameter **Voicing-during-Closure** zeigte beim Vergleich zwischen denselben Patienten in präoperativer Kondition und nach Implantation mit Stimulation in der PSA einen statistisch signifikanten Effekt der Stimulation (THS: $F = 26,636$, $p = 0,001$). Es fand sich keine signifikante Interaktion zwischen THS und POA ($F = 2,231$, $p = 0,750$). Numerisch fand sich für alle drei POA bei PSA-stimulierten Patienten (/pa/ = 84 %; /ta/ = 71 %; /ka/ = 60 %) ein häufigeres Auftreten von Voicing während der Verschlussphase als bei denselben Patienten vor der Operation (/pa/ = 68 %; /ta/ = 51 %; /ka/ = 23 %).

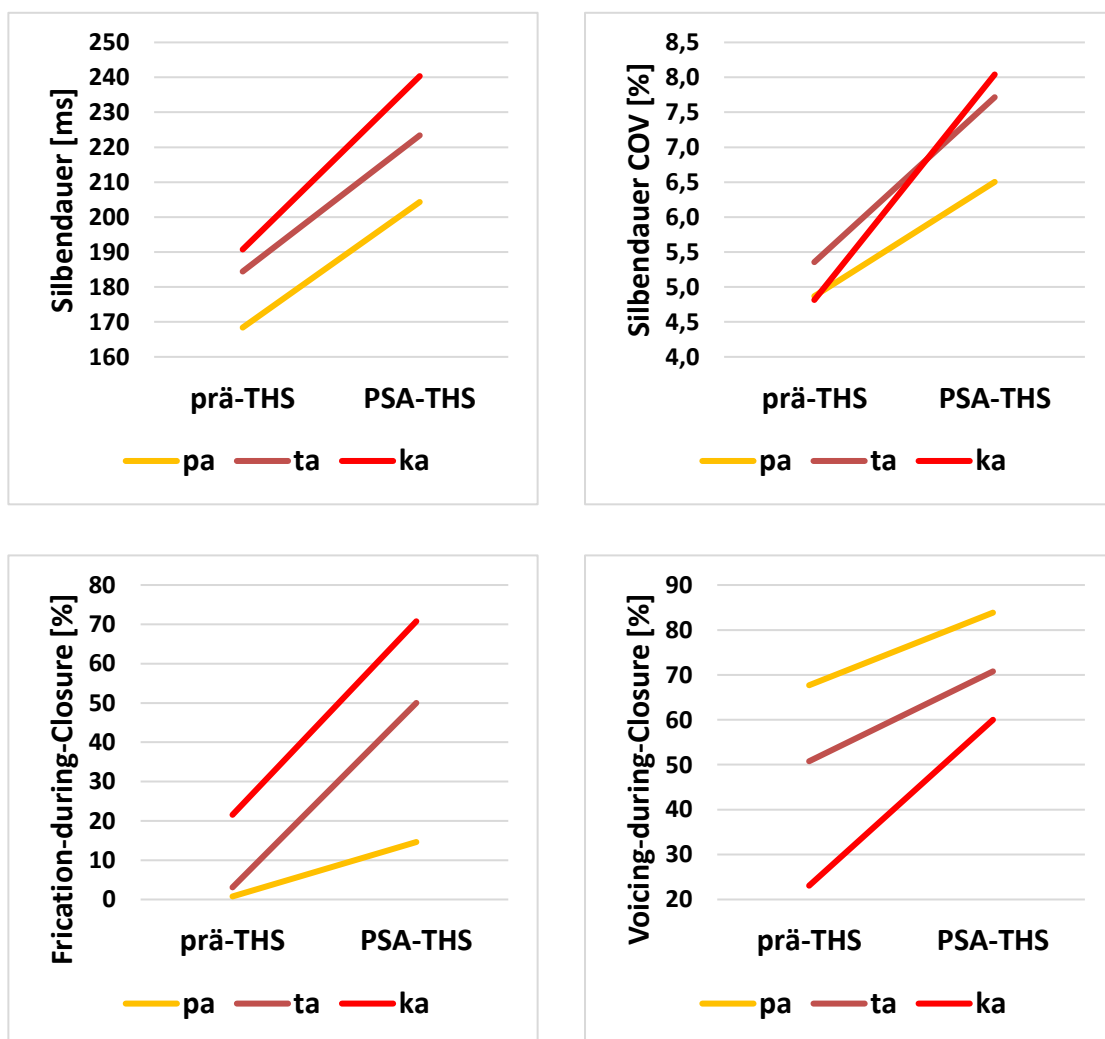
(5) Beim Vergleich der Patienten vor Operation mit denselben Patienten nach Operation und mit Stimulation im Bereich der PSA zeigte sich für den Parameter **Voicing-to-Syllable Ratio** ein statistisch signifikanter Effekt der THS ($F = 17,457$, $p = 0,006$) ohne signifikante Interaktion zwischen THS und POA ($F = 0,714$, $p = 2,547$). Numerisch zeigte sich für alle drei POA ein höherer Anteil an Stimmhaftigkeit relativ zur Dauer der Gesamtsilbe bei Patienten mit PSA-Stimulation

(/pa/ = 68 %; /ta/ = 69 %; /ka/ = 66 %) als bei denselben Patienten vor Implantation (/pa/ = 59 %; /ta/ = 62 %; /ka/ = 57 %).

(6) Der Parameter **Intensity Ratio** zeigte beim Vergleich derselben Patienten in präoperativer Kondition (/pa/ = 37 %; /ta/ = 38 %; /ka/ = 40 %) mit postoperativer PSA-Stimulation (/pa/ = 44 %; /ta/ = 45 %; /ka/ = 46 %) weder einen signifikanten Effekt der Stimulation (THS: $F = 5,132$, $p = 0,214$) noch eine signifikante Interaktion zwischen THS und POA ($F = 0,166$, $p = 4,244$).

Zusammenfassung prä-THS vs. PSA-THS

Abbildung 27 zeigt den Einzelvergleich zwischen ET-Patienten vor Implantation des Hirnschrittmachers und denselben Patienten nach Implantation des Hirnschrittmachers mit Stimulation im Bereich der PSA, separat für die drei Places of Articulation /pa/, /ta/ und /ka/.



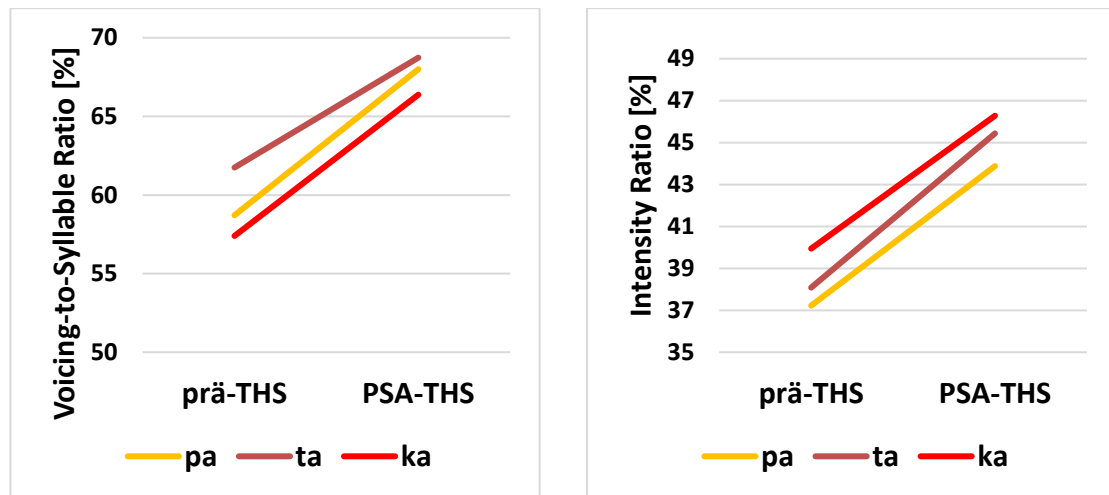


Abbildung 27: Akustische Parameter der oralen Diadochokinese (Silbendauer, Silbendauer COV, Frication-during-Closure, Voicing-during-Closure, Voicing-to-Syllable Ratio, Intensity Ratio) für den paarweisen Vergleich zwischen denselben Patienten vor Implantation des THS-Systems und nach Implantation mit PSA-THS; separat für die drei POA /pa/ (orange), /ta/ (braun) und /ka/ (rot).

Für diesen Vergleich fand sich bei den PSA-stimulierten Patienten im Vergleich zu denselben Patienten vor Implantation für die Plosiv-Vokal-Sequenzen sowohl eine signifikant niedrigere allgemeine Artikulationsgeschwindigkeit als auch eine signifikant höhere temporale Variabilität innerhalb der einzelnen Tasks. Auch hinsichtlich der silbeninternen Parameter zeigten sich signifikante Unterschiede. So wiesen die Patienten nach Implantation und mit PSA-Stimulation sowohl ein häufigeres Auftreten von Friktion und Voicing innerhalb der konsonantischen Verschlussphase als auch einen höheren Anteil an Stimmhaftigkeit während des gesamten Silbenzyklus auf. Für den Parameter Intensity Ratio fand sich kein Unterschied zwischen postoperativer PSA-Stimulation und präoperativer Kondition.

Prä-THS vs. VIM-THS

(1) Beim Vergleich zwischen den Patienten in präoperativer Kondition (/pa/ = 168 ms; /ta/ = 184 ms; /ka/ = 190 ms) und denselben Patienten in postoperativer Kondition mit THS im Bereich des VIM (/pa/ = 206 ms; /ta/ = 218 ms; /ka/ = 239 ms) zeigte sich für den Parameter **Silbendauer** sowohl ein statistisch signifikanter Effekt der Tiefen Hirnstimulation (THS: $F = 9,760$, $p = 0,044$) als auch eine signifikante Interaktion zwischen THS und POA ($F = 8,659$, $p = 0,024$). Numerisch zeigte sich für alle drei POA eine höhere Silbendauer bei Patienten mit Stimulation im VIM (/pa/ = 206 ms; /ta/ = 218 ms; /ka/ = 239 ms) als bei denselben Patienten vor der Implantation

(/pa/ = 168 ms; /ta/ = 184 ms; /ka/ = 190 ms). Dabei war der Unterschied am höchsten für /ka/ (Differenz = 49 ms), während er für /pa/ (Differenz = 38 ms) und /ta/ (Differenz = 34 ms) deutlich geringer war (vgl. Abbildung 28).

(2) Hinsichtlich des Parameters **Silbendauer COV** ergab sich für den Vergleich zwischen Patienten vor Implantation des Hirnschrittmachers und denselben Patienten mit Stimulation im Bereich des VIM ein signifikanter Effekt der THS ($F = 24,382$, $p = 0,002$). Eine signifikante Interaktion zwischen THS und POA gab es hier nicht ($F = 0,199$, $p = 4,110$). Numerisch zeigte sich für alle drei POA eine höhere Variabilität der Silbendauer bei Patienten mit Stimulation im VIM (/pa/ = 7,2 %; /ta/ = 7,6 %; /ka/ = 7,6 %) im Vergleich zur präoperativen Kondition (/pa/ = 4,9 %, /ta/ = 5,4 %, /ka/ = 4,8 %).

(3) Für den Parameter **Frication-during-Closure** fand sich beim Vergleich zwischen Patienten vor Implantation und denselben Patienten nach Implantation und VIM-THS ein statistisch signifikanter Effekt der Stimulation (THS: $F = 46,834$, $p < 0,001$) und ein statistischer Trend hinsichtlich einer Interaktion zwischen THS und POA ($F = 6,410$, $p = 0,064$). Für alle drei POA ergab sich bei Patienten mit Stimulation im VIM (/pa/ = 15 %; /ta/ = 46 %; /ka/ = 72 %) numerisch ein häufigeres Auftreten von Friktion während der konsonantischen Verschlussphase als vor der Implantation (/pa/ = 1 %; /ta/ = 3 %; /ka/ = 22 %). Der Unterschied zwischen den Konditionen war für /ka/ (Differenz = 50 %) und /ta/ (Differenz = 43 %) deutlich größer als für /pa/ (Differenz = 14 %) (vgl. Abbildung 28).

(4) Der Parameter **Voicing-during-Closure** zeigte beim Vergleich zwischen denselben Patienten in präoperativer Kondition und nach Implantation bei Stimulation in der PSA einen statistisch signifikanten Effekt der THS ($F = 24,033$, $p = 0,002$). Eine signifikante Interaktion zwischen THS und POA fand sich hier nicht ($F = 1,874$, $p = 0,978$). Numerisch fand sich für alle drei POA bei VIM-stimulierten Patienten (/pa/ = 87 %; /ta/ = 73 %; /ka/ = 67 %) ein häufigeres Auftreten von Voicing während der Verschlussphase als bei denselben Patienten vor der Operation (/pa/ = 68 %; /ta/ = 51 %; /ka/ = 23 %).

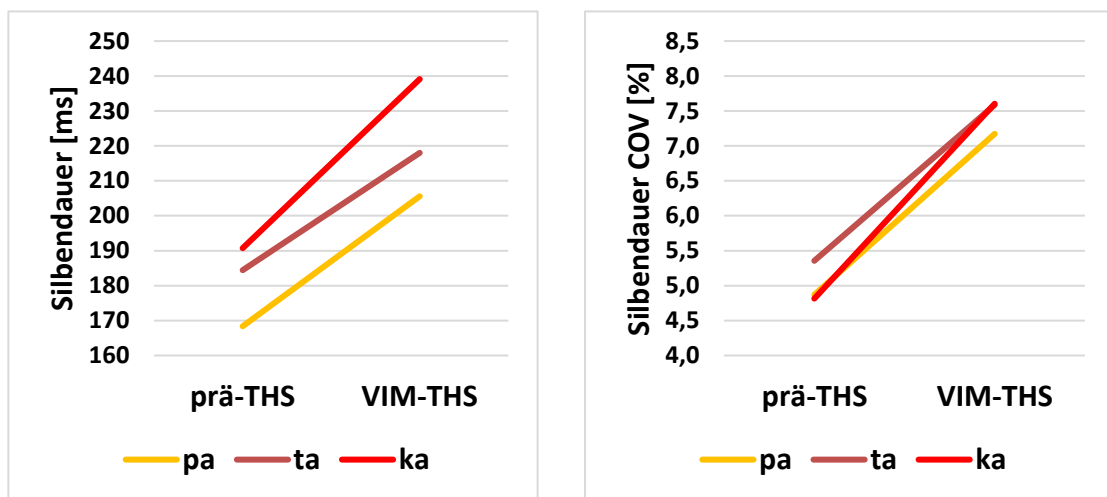
(5) Beim Vergleich der Patienten vor der Operation mit denselben Patienten nach Operation und mit Stimulation im Bereich des VIM zeigte sich für den Parameter **Voicing-to-Syllable Ratio** ein statistisch signifikanter Effekt der Tiefen Hirnstimulation

(THS: $F = 33,433$, $p < 0,001$) ohne signifikante Interaktion zwischen THS und POA ($F = 4,151$, $p = 0,213$). Numerisch zeigte sich für alle drei POA ein höherer Anteil an Stimmhaftigkeit relativ zur Dauer der Gesamtsilbe bei Patienten mit VIM-Stimulation (/pa/ = 68 %; /ta/ = 66 %; /ka/ = 68 %) als bei denselben Patienten vor Implantation (/pa/ = 59 %; /ta/ = 62 %; /ka/ = 57 %).

(6) Der Parameter **Intensity Ratio** zeigte beim Vergleich derselben Patienten in präoperativer Kondition (/pa/ = 37 %; /ta/ = 38 %; /ka/ = 40 %) mit postoperativer VIM-Stimulation (/pa/ = 41 %; /ta/ = 45 %; /ka/ = 49 %) weder einen signifikanten Effekt der THS ($F = 4,986$, $p = 0,227$) noch eine signifikante Interaktion zwischen THS und POA ($F = 0,551$, $p = 2,950$).

Zusammenfassung prä-THS vs. VIM-THS

Abbildung 28 zeigt den Einzelvergleich zwischen denselben ET-Patienten in präoperativer Kondition und der Kondition nach Implantation des Hirnschrittmachers mit Stimulation im Bereich des VIM, separat für die drei Places of Articulation /pa/, /ta/ und /ka/.



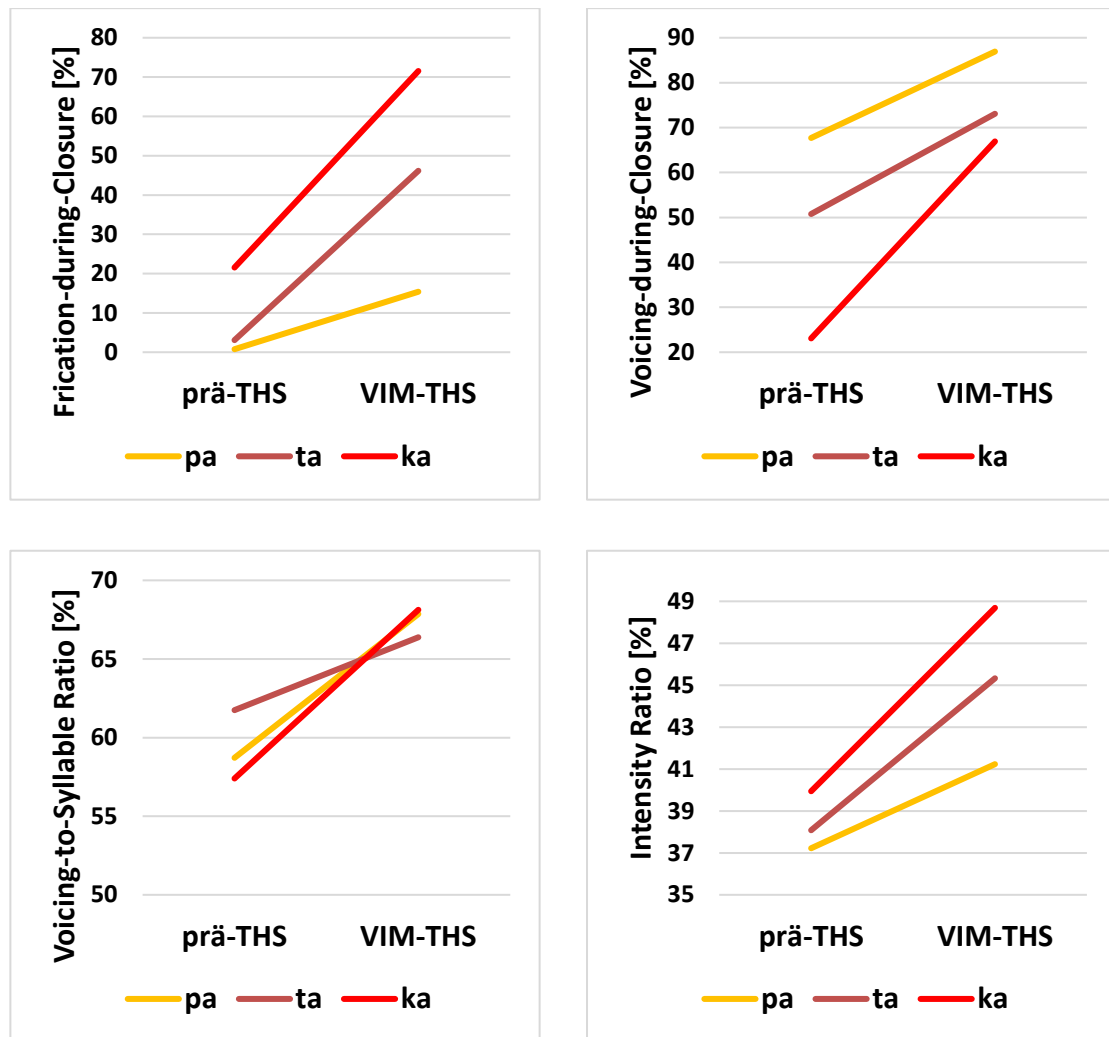


Abbildung 28: Akustische Parameter der oralen Diadochokinese (Silbendauer, Silbendauer COV, Frication-during-Closure, Voicing-during-Closure, Voicing-to-Syllable Ratio, Intensity Ratio) für den paarweisen Vergleich zwischen denselben Patienten vor Implantation des THS-Systems und nach Implantation mit VIM-THS; separat für die drei POA /pa/ (orange), /ta/ (braun) und /ka/ (rot).

Für den Vergleich zwischen den im VIM stimulierten Patienten und denselben Patienten vor Implantation des Hirnschrittmachers ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die allgemeine Artikulationsgeschwindigkeit. Hinsichtlich der temporalen Variabilität innerhalb der einzelnen Tasks dagegen zeigten sich die VIM-stimulierten Patienten im Vergleich zur präoperativen Kondition signifikant verschlechtert. Die silbeninternen Parameter zeigten ebenfalls signifikante Unterschiede. So wiesen die Patienten nach Implantation und unter Stimulation im VIM sowohl ein häufigeres Auftreten von Friktion und Voicing innerhalb der konsonantischen Verschlussphase als auch einen höheren Anteil an Stimmhaftigkeit während des gesamten Silbenzyklus auf. Für den Parameter Intensity Ratio fand sich

auch hier kein Unterschied zwischen postoperativer VIM-Stimulation und präoperativer Kondition.

PSA-THS vs. VIM-THS

(1) Beim Vergleich derselben Patienten einmal mit PSA- (/pa/ = 204 ms; /ta/ = 223 ms; /ka/ = 240 ms) und einmal mit VIM-THS (/pa/ = 206 ms; /ta/ = 218 ms; /ka/ = 239 ms) innerhalb der Crossover-Phase zeigten sich für den Parameter **Silbendauer** weder Perioden- (TIME: $F = 1,835$, $p = 1,014$) noch Carryover-Effekte (TIME*POS: $F = 1,312$, $p = 1,382$). Die unterschiedlichen Stimulationsorte hatten hier keinen signifikanten Effekt (POS: $F = 0,064$, $p = 4,022$), und es zeigte sich keine Interaktion zwischen POS und POA ($F = 1,312$, $p = 1,382$).

(2) Hinsichtlich des Parameters **Silbendauer COV** ergaben sich für den Crossover-Vergleich zwischen Patienten mit Stimulation in der PSA (/pa/ = 6,5 %; /ta/ = 7,7 %; /ka/ = 8 %) und denselben Patienten mit Stimulation im Bereich des VIM (/pa/ = 7,2 %; /ta/ = 7,6 %; /ka/ = 7,6 %) weder Perioden- (TIME: $F = 0,005$, $p = 4,717$) noch Carryover-Effekte (TIME*POS: $F = 2,985$, $p = 0,560$). Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Stimulationsortes (POS: $F = 0,008$, $p = 4,654$) konnte hier ebenso wenig festgestellt werden wie eine Interaktion zwischen POS und POA ($F = 0,891$, $p = 2,179$).

(3) Für den Parameter **Frication-during-Closure** fand sich beim Vergleich derselben Patienten mit PSA- (/pa/ = 15 %; /ta/ = 50 %; /ka/ = 71 %) oder VIM-THS (/pa/ = 15 %; /ta/ = 46 %; /ka/ = 72 %) kein Perioden-Effekt (TIME: $F = 0,719$, $p = 2,072$), dafür aber ein statistisch signifikanter Carryover-Effekt (TIME*POS: $F = 13,370$, $p = 0,019$). So trat Friktion während der konsonantischen Verschlussphase etwas häufiger bei Stimulation in der PSA als bei Stimulation im VIM auf (Differenz = 1,7 %), wenn innerhalb der Crossover-Phase zunächst (zum Zeitpunkt 5MFU) in der PSA und danach (zum Zeitpunkt 7MFU) im VIM stimuliert wurde. Dieser Effekt zeigte sich dagegen nicht (Differenz = 0 %), wenn zunächst im VIM und danach erst in der PSA stimuliert wurde. Für den Ort der Stimulation zeigte sich ebenso wenig ein signifikanter Effekt (POS: $F = 0,020$, $p = 4,449$) wie für die Interaktion zwischen POS und POA ($F = 0,098$, $p = 4,539$).

(4) Der Parameter **Voicing-during-Closure** zeigte beim Vergleich zwischen denselben Patienten mit PSA- (/pa/ = 84 %; /ta/ = 71 %; /ka/ = 60 %) und VIM-THS (/pa/ = 87 %; /ta/ = 73 %; /ka/ = 67 %) weder einen signifikanten Perioden-Effekt (TIME: $F = 6,076$, $p = 0,157$) noch einen Carryover-Effekt (TIME*POS: $F = 0,074$, $p = 3,955$). Ebenso wenig zeigten sich der Unterschied hinsichtlich des Stimulationsortes (POS: $F = 1,798$, $p = 1,036$) und die Interaktion zwischen POS und POA ($F = 0,382$, $p = 3,452$) statistisch signifikant.

(5) Für den Parameter **Voicing-to-Syllable Ratio** fand sich beim Vergleich derselben Patienten mit PSA- (/pa/ = 68 %; /ta/ = 69 %; /ka/ = 66 %) oder VIM-THS (/pa/ = 68 %; /ta/ = 66 %; /ka/ = 68 %) weder ein signifikanter Perioden-Effekt (TIME: $F = 1,616$, $p = 1,150$) noch ein Carryover-Effekt (TIME*POS: $F = 6,874$, $p = 0,119$). Der Ort der Stimulation (POS: $F = 0,053$, $p = 4,111$) hatte hier ebenso wenig einen signifikanten Effekt, und es gab keine Interaktion zwischen POS und POA ($F = 1,864$, $p = 0,986$).

(6) Der Parameter **Intensity Ratio** ergab beim Vergleich zwischen Patienten einmal mit PSA- (/pa/ = 44 %; /ta/ = 45 %; /ka/ = 46 %) und einmal mit VIM-THS (/pa/ = 41 %; /ta/ = 45 %; /ka/ = 49 %) keinen signifikanten Perioden- (TIME: $F = 3,696$, $p = 0,404$) und Carryover-Effekt (TIME*POS: $F = 0,348$, $p = 0,567$). Weder für den Ort der Stimulation (POS: $F = 0,033$, $p = 4,291$) noch für die Interaktion zwischen POS und POA ($F = 2,119$, $p = 0,814$) ergaben sich hier signifikante Effekte.

Zusammenfassung PSA-THS vs. VIM-THS

Abbildung 29 zeigt den Crossover-Vergleich zwischen denselben ET-Patienten in postoperativer Kondition mit Stimulation im Bereich der PSA und des VIM, separat für die drei Places of Articulation /pa/, /ta/ und /ka/.

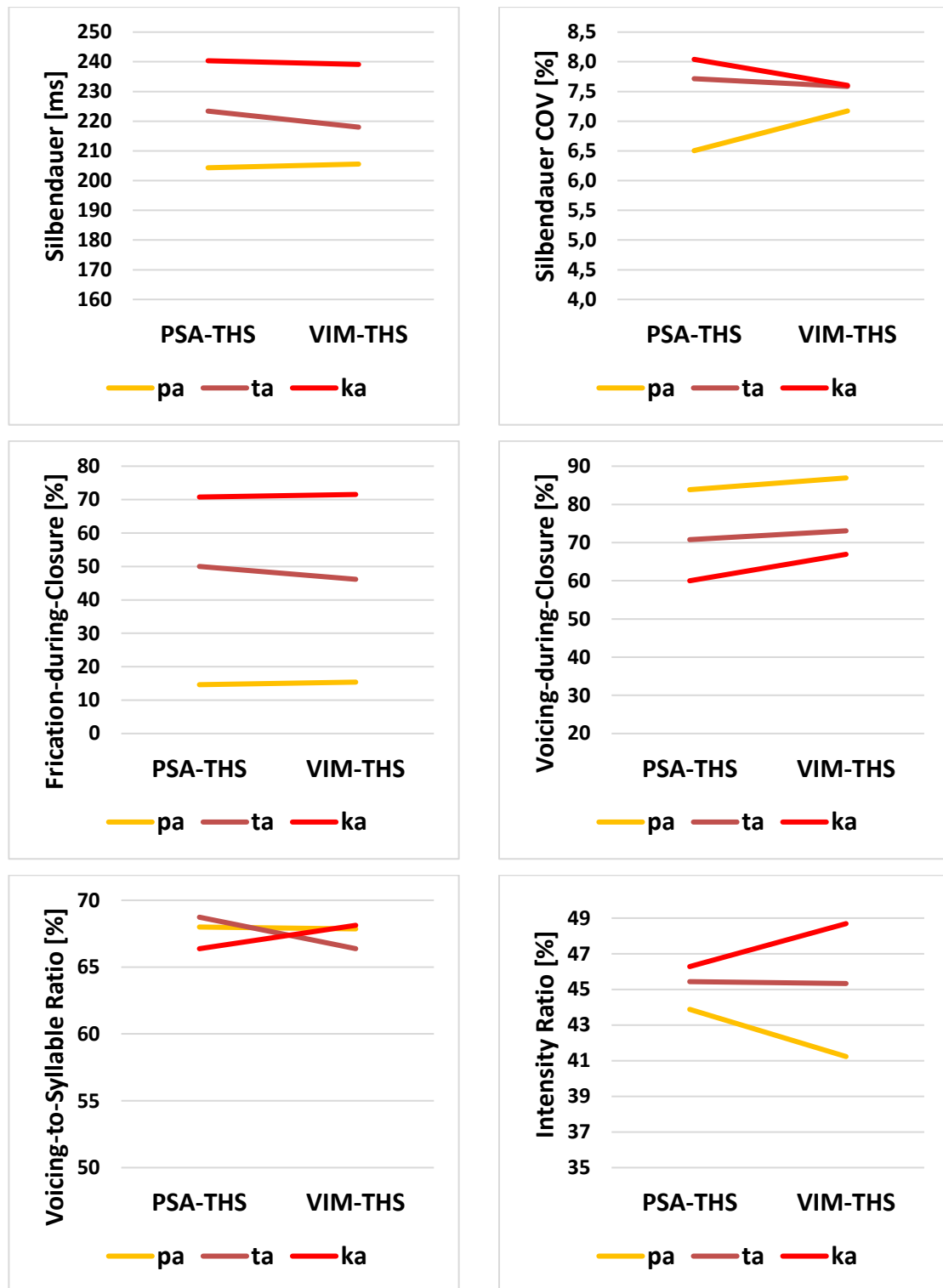


Abbildung 29: Akustische Parameter der oralen Diadochokinese (Silbendauer, Silbendauer COV, Frication-during-Closure, Voicing-during-Closure, Voicing-to-Syllable Ratio, Intensity Ratio) für den paarweisen Crossover-Vergleich zwischen denselben Patienten mit PSA- und VIM-THS; separat für die drei POA /pa/ (orange), /ta/ (braun) und /ka/ (rot).

Für den Crossover-Vergleich fand sich für keinen der sechs Parameter ein signifikanter Unterschied. Der Ort der Stimulation hatte also weder Einfluss auf die allgemeine Artikulationsgeschwindigkeit noch auf die Variabilität derselben über die zehn

Silbenwiederholungen hinweg. Auch auf die silbeninternen Parameter für Spirantisierung und Stimmhaftigkeit hatte der Ort der Stimulation keinen signifikanten Einfluss.

5.2.1.2 Nasal-Vokal-Sequenzen

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse für die Formantmessungen anhand der Nasal-Vokal-Sequenzen /mamimu/ präsentiert. Die gemessenen Mittelwerte der ersten beiden Formanten (F1, F2) sowie der aus diesen Werten berechnete Parameter *Formant Centralization Ratio* als Maß für die Zentralisierung von Vokalen sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Parameter	Vokal	Kontrollgr.	prä-THS	PSA-THS	VIM-THS
F1 [Hz]	/a/	669 ± 114	664 ± 122	613 ± 89	607 ± 109
	/i/	298 ± 55	312 ± 31	340 ± 33	327 ± 59
	/u/	284 ± 40	298 ± 50	324 ± 44	310 ± 67
F2 [Hz]	/a/	1251 ± 104	1263 ± 209	1272 ± 232	1265 ± 180
	/i/	2146 ± 387	2069 ± 318	2107 ± 301	2132 ± 323
	/u/	674 ± 76	739 ± 141	728 ± 112	713 ± 89
FCR		0,91 ± 0,15	0,97 ± 0,11	0,99 ± 0,09	0,96 ± 0,1

Tabelle 9: Oben: Werte der ersten beiden Formanten (F1, F2) für die Vokale /a/, /i/ und /u/, separat für Kontrollsprecher und Patienten in den drei Konditionen prä-THS, PSA-THS und VIM-THS. Unten: Formant Centralization Ratio (FCR) für dieselben Konditionen.

Abbildung 30 zeigt die zugehörigen Balkendiagramme (Kontrollgruppe: weiß, prä-THS: gelb, PSA-THS: grün, VIM-THS: blau). Abbildung 31 visualisiert die Vokalräume der entsprechenden Gruppen und Konditionen (Kontrollgruppe: schwarz, prä-THS: gelb, PSA-THS: grün, VIM-THS: blau). Die gemessenen physikalischen Herz-Werte der Formanten wurden für diese Grafik mittels einer nichtlinearen Transformation in *Bark*-Werte⁶⁸ umgerechnet, um die Skala der auditiven Wahrnehmung von Tonhöhen anzunähern.

⁶⁸ Die Bark-Skala stellt eine logarithmische, auditive Skala dar, bei der (im Gegensatz zur physikalischen Skala in Hertz) gleiche Stufen entlang der Skala gleichen wahrgenommenen Intervallen entsprechen. Die verwendete Formel zur Umrechnung von Hz in Bark (vgl. Zwicker & Fastl, 1990) lautet: $Bark = 13 * \arctan(0.00076 * F_{Hz}) + 3.5 \arctan((F_{Hz} / 7500)^2)$.

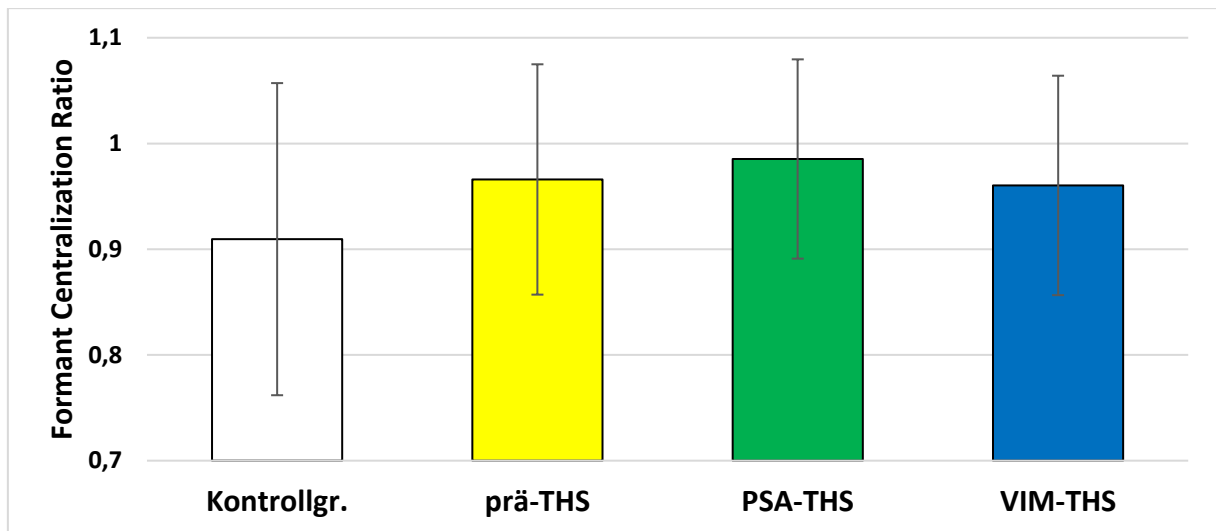


Abbildung 30: Formant Centralization Ratio (FCR) für Kontrollsprecher (weiß) sowie ET-Patienten in den drei Konditionen prä-THS (gelb), PSA-THS (grün) und VIM-THS (blau).

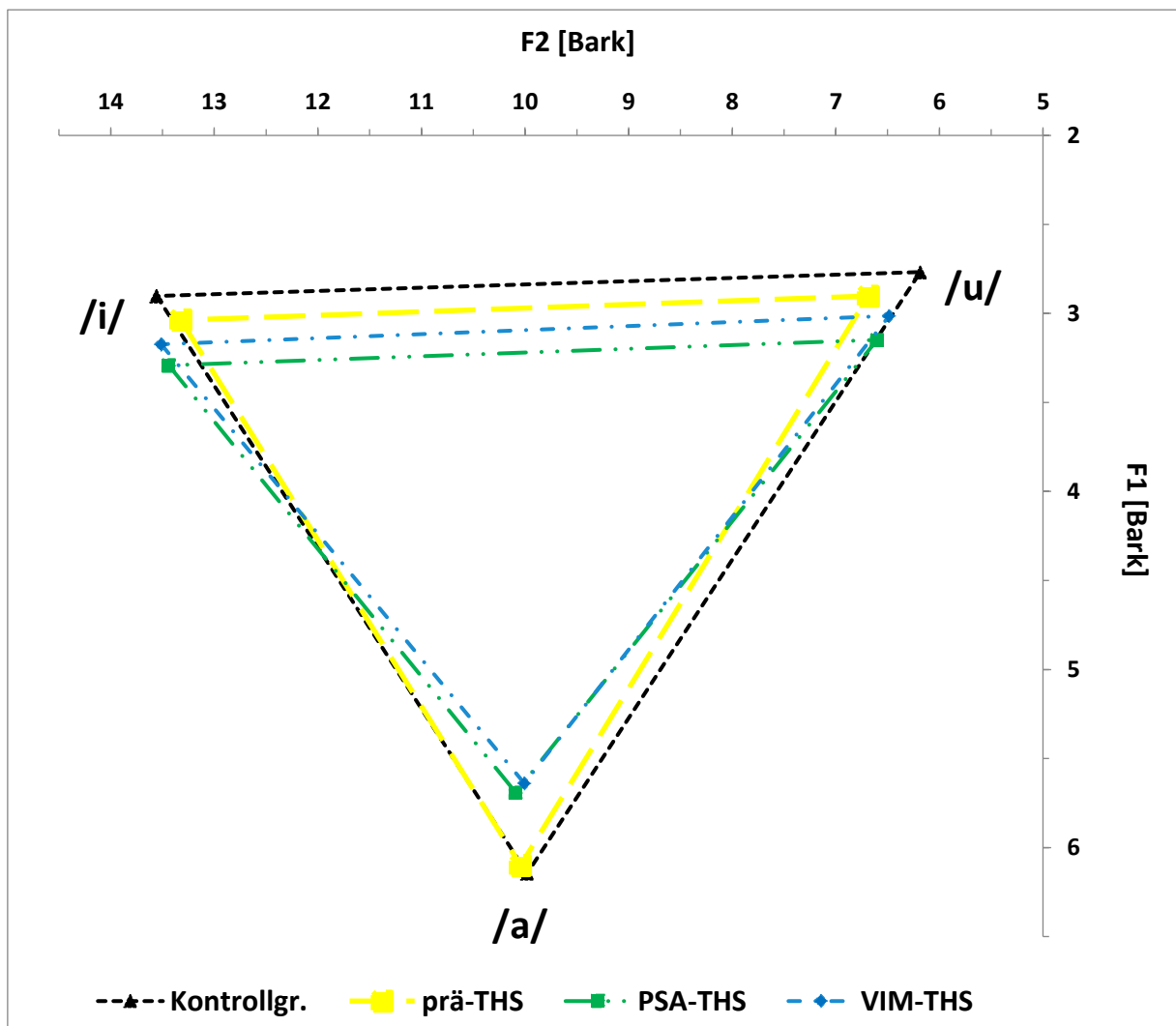


Abbildung 31: Vokaldreieck (Vokale: /a/, /i/, /u/) für Kontrollgruppe (schwarz) sowie ET-Patienten in den drei Konditionen prä-THS (gelb), PSA-THS (grün) und VIM-THS (blau). Y-Achse: F1 (Bark), x-Achse: F2 (Bark).

Die Ergebnisse hinsichtlich der Formant Centralization Ratio werden im Folgenden unter Einbezug der Vergleiche Kontrollgruppe vs. Patienten präoperativ (prä-THS), Patienten präoperativ (prä-THS) vs. postoperativ (PSA-THS, VIM-THS) sowie hinsichtlich des Stimulationsortes (PSA-THS vs. VIM-THS) dargelegt.

Kontrollen vs. prä-THS

Beim Vergleich zwischen gesunden Kontrollprobanden (FCR = 0,91) und Patienten vor der Implantation des Hirnschrittmachers (FCR = 0,97) fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf die Formant Centralization Ratio (GRUPPE: $Z = -1,205$, $p = 0.228$).

Prä-THS vs. PSA-THS

Beim Vergleich zwischen Patienten vor der Implantation des THS-Systems (FCR = 0,97) und nach Implantation mit Stimulation in der PSA (FCR = 0,99) zeigte sich kein signifikanter Effekt der Tiefen Hirnstimulation auf die Formant Centralization Ratio (THS: $Z = -0,384$, $p = 0,701$).

Prä-THS vs. VIM-THS

Im Vergleich zwischen präoperativer Kondition (FCR = 0,97) und postoperativer Kondition mit Stimulation im VIM (FCR = 0,96) hatte die Stimulation ebenfalls keinen signifikanten Effekt hinsichtlich der Formant Centralization Ratio (THS: $Z = -0,35$, $p = 0,972$).

PSA-THS vs. VIM-THS

Beim Vergleich innerhalb der Crossover-Phase (PSA- vs. VIM-THS) zeigten sich für die Formant Centralization Ratio weder Perioden- (TIME: $F = 0,489$, $p = 0,499$) noch Carryover-Effekte (TIME*POS: $F = 2,458$, $p = 0,145$). Beim Crossover-Vergleich gab es keinen signifikanten Unterschied des Stimulationsortes (POS: $F = 0,711$, $p = 0,417$) auf die Formant Centralization Ratio (PSA: FCR = 0,99; VIM: FCR = 0,96).

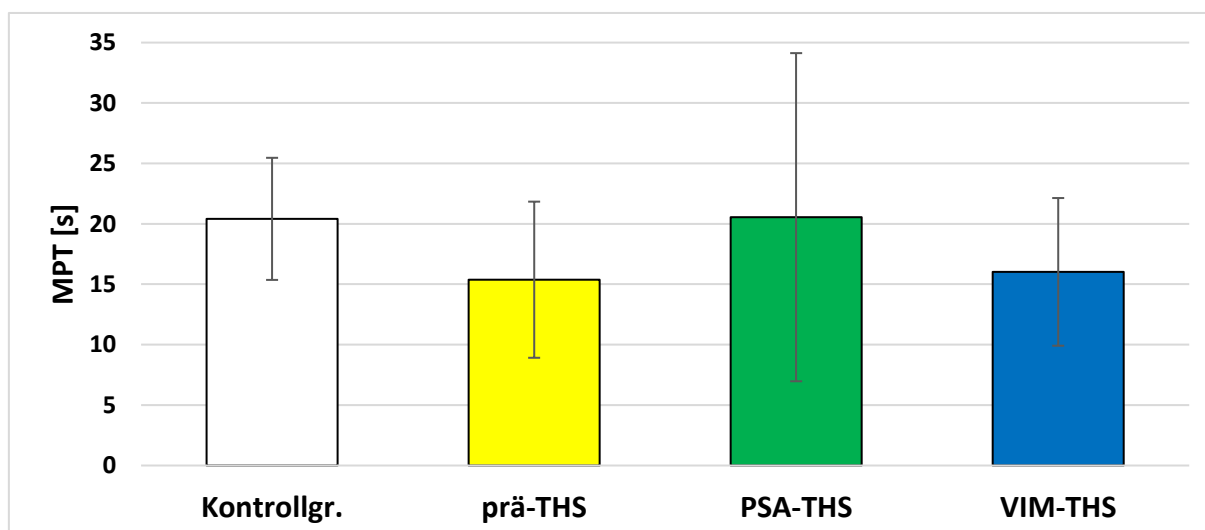
5.2.2 Gehaltene Vokale

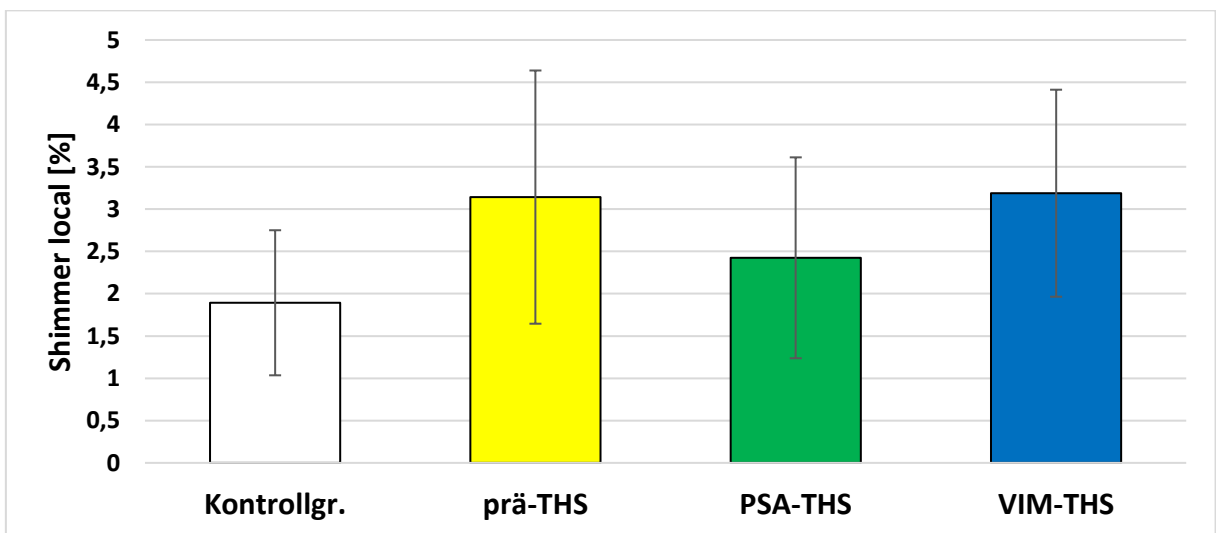
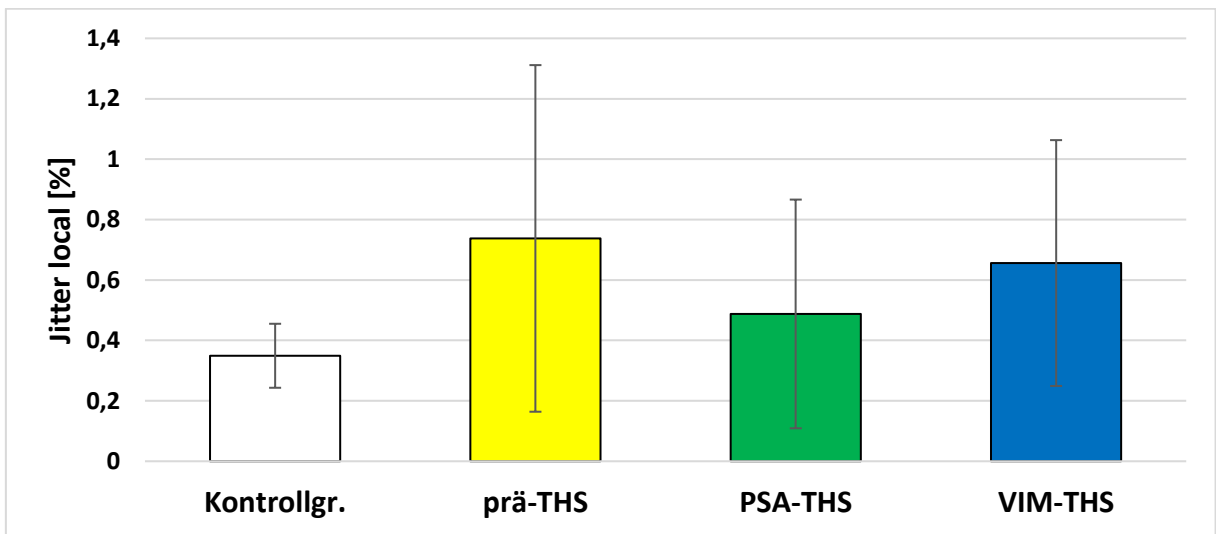
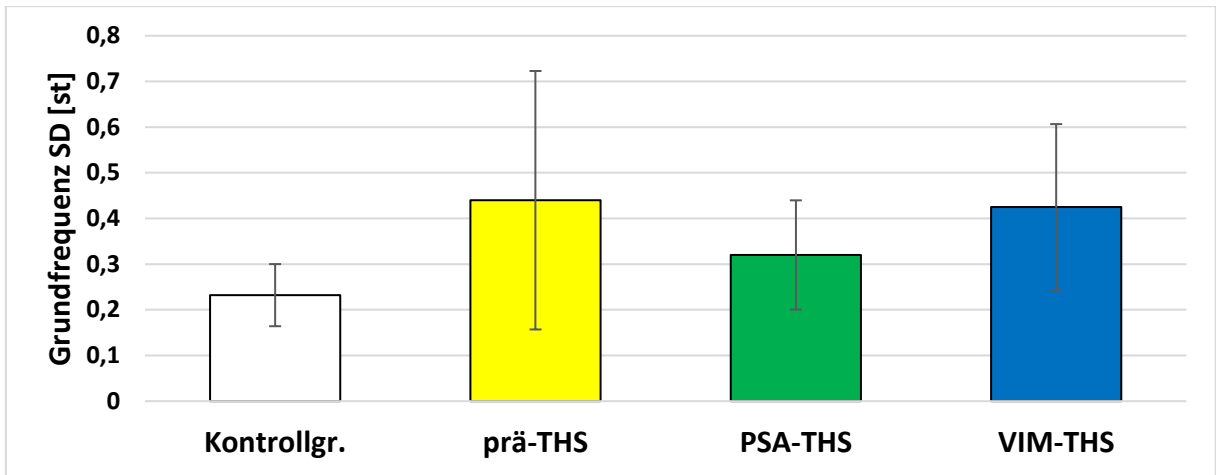
Im Folgenden werden die Ergebnisse hinsichtlich der bei den gehaltenen Vokalen /a/ gemessenen akustischen Parameter (1) *Maximum Phonation Time (MPT)*, (2) *Standardabweichung der Grundfrequenz (F0 SD)*, (3) *Jitter local*, (4) *Shimmer local* und (5) *Harmonics-to-Noise Ratio (HNR)* präsentiert. Tabelle 10 zeigt die entsprechenden Mittelwerte samt Standardabweichung für die Kontrollgruppe sowie die Patienten in den Konditionen prä-THS, PSA-THS und VIM-THS.

Parameter	Kontrollgr.	prä-THS	PSA-THS	VIM-THS
MPT [s]	20 ± 5	15 ± 6	21 ± 14	16 ± 6
F0 SD [st]	0,23 ± 0,07	0,44 ± 0,28	0,32 ± 0,12	0,43 ± 0,18
Jitter local [%]	0,35 ± 0,11	0,74 ± 0,57	0,49 ± 0,38	0,66 ± 0,41
Shimmer local [%]	1,89 ± ,86	3,14 ± 1,5	2,42 ± 1,19	3,19 ± 1,22
HNR [%]	26 ± 3	23 ± 5	26 ± 4	23 ± 4

Tabelle 10: Parameter Maximum Phonation Time (MPT), Standardabweichung der Grundfrequenz (F0 SD), Jitter local, Shimmer local und Harmonics-to-Noise Ratio (HNR) für Kontrollsprecher (Kontrollgruppe) und ET-Patienten in den Konditionen prä-THS, PSA-THS und VIM-THS.

Abbildung 32 zeigt die zugehörigen Balkendiagramme (Kontrollgruppe: weiß, prä-THS: gelb, PSA-THS: grün, VIM-THS: blau). Die Ergebnisse werden im Folgenden unter Einbezug der Vergleiche Kontrollgruppe vs. Patienten präoperativ (prä-THS), Patienten präoperativ (prä-THS) vs. postoperativ (PSA-THS, VIM-THS) sowie hinsichtlich des Stimulationsortes (PSA-THS vs. VIM-THS) dargestellt.





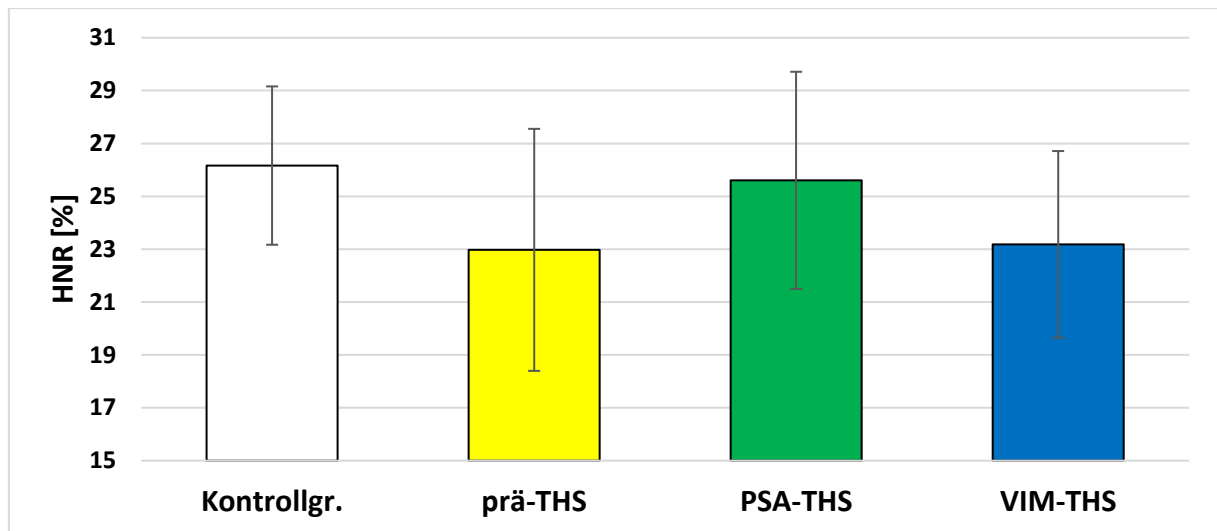


Abbildung 32: Akustische Parameter der gehaltenen Vokale (MPT, F0 SD, Jitter local, Shimmer local und HNR) für Kontrollsprecher (Kontrollgruppe: weiß) und ET-Patienten in den Konditionen prä-THS (gelb), PSA-THS (grün) und VIM-THS (blau).

Kontrollen vs. prä-THS

(1) Beim Vergleich zwischen gesunden Kontrollprobanden (Maximum Phonation Time, MPT = 20 s) und Patienten vor der Implantation des Hirnschrittmachers (MPT = 15 s) fand sich für den Parameter Maximum Phonation Time (**MPT**) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (GRUPPE: $Z = -2,128$, $p = 0,167$).

(2) Für den Parameter Standardabweichung der Grundfrequenz (**F0 SD**) ergab sich beim Vergleich zwischen gesunden Kontrollprobanden ($F0\ SD = 0,23$ st) und Patienten vor Implantation ($F0\ SD = 0,44$ st) ebenfalls kein signifikanter Effekt der Gruppenzugehörigkeit (GRUPPE: $Z = -2,257$, $p = 0,120$).

(3) Der Parameter **Jitter local** zeigte beim Vergleich der Kontrollgruppe mit den Patienten in präoperativer Kondition einen statistischen Trend für einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen (GRUPPE: $Z = -2,385$, $p = 0,085$). Die Patienten vor Operation wiesen mit 0,74 % einen höheren Jitterwert (und somit eine höhere Mikrovariation der Grundfrequenz) auf als die gesunde Kontrollgruppe mit einem Wert von 0,35 %.

(4) Für den Parameter **Shimmer local** fand sich beim Vergleich gesunder Kontrollprobanden (Shimmer local = 1,89 %) mit den Patienten vor der Operation (Shimmer local = 3,14 %) kein signifikanter Effekt der Gruppenzugehörigkeit (GRUPPE: $Z = -2,206$, $p = 0,137$) auf die Mikrovariation der Amplitude.

(5) Auch der Parameter Harmonics-to-Noise Ratio (**HNR**) zeigte beim Vergleich der gesunden Kontrollen (HNR = 26 %) mit den Patienten vor Implantation des THS-Systems (HNR = 23 %) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (GRUPPE: $Z = -1,564$, $p = 0,589$) auf das Verhältnis harmonischer zu inharmonischen Signalanteilen.

Zusammenfassung Kontrollen vs. prä-THS

Für den Vergleich zwischen gesunden Kontrollprobanden und ET-Patienten vor Implantation des Hirnschrittmachers ergab sich hinsichtlich der gehaltenen Vokale nur für den lokalen Jitter ein Trend hinsichtlich einer höheren Mikroinstabilität der Grundfrequenz bei den Patienten in präoperativer Kondition im Vergleich zur Kontrollgruppe. Keiner der restlichen sechs akustischen Parameter unterschied sich signifikant beim Vergleich der beiden Gruppen.

Prä-THS vs. PSA-THS

(1) Beim Vergleich zwischen den Patienten vor Implantation des THS-Systems (MPT = 15 s) und denselben Patienten in postoperativer Kondition und Stimulation im Bereich der PSA (MPT = 21 s) fand sich für den Parameter **MPT** kein signifikanter Effekt der Tiefen Hirnstimulation (THS: $Z = -1,293$, $p = 0,980$).

(2) Für den Parameter **F0 SD** ergab sich beim Vergleich zwischen Patienten in präoperativer Kondition (F0 SD = 0,44 st) mit denselben Patienten unter PSA-Stimulation (F0 SD = 0,32 st) ebenfalls kein statistisch signifikanter Effekt der THS ($Z = -1,782$, $p = 0,374$).

(3) Auch der Parameter **Jitter local** zeigte im Vergleich zwischen den Patienten vor Implantation des THS-Systems (Jitter local = 0,74 %) mit denselben Patienten unter Stimulation im Bereich der PSA (Jitter local = 0,49 %) keinen signifikanten Effekt der Stimulation (THS: $Z = -1,853$, $p = 0,320$).

(4) Für den Parameter **Shimmer local** fand sich beim Vergleich zwischen den Patienten in präoperativer Kondition (Shimmer local = 3,14 %) mit denselben Patienten unter PSA-Stimulation (Shimmer local = 2,42 %) ebenfalls kein statistisch signifikanter Effekt der Tiefen Hirnstimulation (THS: $Z = -2,027$, $p = 0,213$).

(5) Der Parameter **HNR** schließlich wies im Vergleich zwischen den Patienten vor Implantation des THS-Systems und denselben in der PSA stimulierten Patienten einen statistischen Trend für einen Effekt der THS auf ($Z = -2,447$, $p = 0,072$). Die PSA-stimulierten Patienten hatten mit 26 % eine höhere Harmonics-to-Noise Ratio als noch vor der Implantation des Hirnschrittmachers mit 23 % HNR.

Zusammenfassung prä-THS vs. PSA-THS

Beim Vergleich zwischen den Patienten vor Implantation des THS-Systems mit denselben Patienten nach Implantation und mit Stimulation im Bereich der PSA ergab sich lediglich ein Trend hinsichtlich einer höheren HNR Ratio bei den Patienten unter postoperativer Stimulation im Bereich der PSA. Diese wiesen also ein höheres Verhältnis an periodischen zu aperiodischen Signalanteilen auf. Alle anderen Parameter zeigten hier keinen signifikanten Unterschied.

Prä-THS vs. VIM-THS

(1) Beim Vergleich der Patienten vor Implantation des Hirnschrittmachers (MPT = 15 s) mit denselben Patienten in postoperativer Kondition und Stimulation im Bereich des VIM (MPT = 16 s) fand sich für den Parameter **MPT** kein signifikanter Effekt der Tiefen Hirnstimulation (THS: $Z = -0,419$, $p = 3,374$).

(2) Für den Parameter **F0 SD** ergab sich beim Vergleich zwischen den Patienten in präoperativer Kondition ($F0\ SD = 0,44\ st$) und denselben Patienten unter VIM-Stimulation ($F0\ SD = 0,43\ st$) ebenfalls kein statistisch signifikanter Effekt der THS ($Z = -0,245$, $p = 4,034$).

(3) Auch der Parameter **Jitter local** zeigte im Vergleich der Patienten vor Implantation des THS-Systems (Jitter local = 0,74 %) mit denselben Patienten unter Stimulation im Bereich des VIM (Jitter local = 0,66 %) keinen signifikanten Effekt von Stimulation (THS: $Z = -0,105$, $p = 4,582$).

(4) Für den Parameter **Shimmer local** fand sich beim Vergleich zwischen den Patienten in präoperativer Kondition (Shimmer local = 3,14 %) und denselben Patienten unter VIM-Stimulation (Shimmer local = 3,19 %) ebenfalls kein statistisch signifikanter Effekt der Tiefen Hirnstimulation (THS: $Z = -0,314$, $p = 3,766$).

(5) Auch der Parameter **HNR** schließlich wies im Vergleich zwischen den Patienten vor Implantation des THS-Systems (HNR = 23 %) und denselben im VIM stimulierten Patienten (HNR = 23 %) keinen statistischen Effekt der THS auf ($Z = -0,035$, $p = 4,861$).

Zusammenfassung prä-THS vs. VIM-THS

Der Vergleich zwischen den Patienten vor Implantation des THS-Systems mit denselben Patienten nach Implantation und mit Stimulation im VIM ergab für keinen der sechs Parameter einen signifikanten Unterschied.

PSA-THS vs. VIM-THS

(1) Beim Vergleich innerhalb der Crossover-Phase (dieselben Patienten in PSA- vs. VIM-THS) zeigten sich für den Parameter **MPT** weder Perioden- (TIME: $F = 1,739$, $p = 1,070$) noch Carryover-Effekte (TIME*POS: $F = 0,239$, $p = 3,171$). Beim Crossover-Vergleich gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Stimulationsorten (POS: $F = 3,269$, $p = 0,490$) hinsichtlich der maximalen Phonationsdauer der Patienten (PSA: MPT = 21 s, VIM: MPT = 16 s).

(2) Für den Parameter **F0 SD** gab es beim Vergleich der beiden Stimulationsorte (PSA- vs. VIM-THS) ebenfalls weder einen Perioden- (TIME: $F = 0,104$, $p = 3,768$) noch einen Carryover-Effekt (TIME*POS: $F = 1,034$, $p = 1,655$) der Crossover-Phase. Auch der Vergleich der beiden Stimulationsorte im Crossover (POS: $F = 3,333$, $p = 0,476$) ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Standardabweichung der Grundfrequenz (PSA: F0 SD = 0,32 st, VIM: F0 SD = 0,43 st).

(3) Der Parameter **Jitter local** zeigte beim Vergleich innerhalb der Crossover-Phase (PSA- vs. VIM-THS) keinen Perioden (TIME: $F = 3,718$, $p = 0,400$) und keinen Carryover-Effekt (TIME*POS: $F = 0,385$, $p = 2,739$). Im Crossover-Vergleich gab es keinen signifikanten Effekt des Ortes der Stimulation (POS: $F = 2,984$, $p = 0,560$) im Hinblick auf den lokalen Jitter (PSA: Jitter local = 0,49 %, VIM: Jitter local = 0,66 %).

(4) Für den Parameter **Shimmer local** zeigte der Crossover-Vergleich (PSA-vs. VIM-THS) weder Perioden- (TIME: $F = 2,057$, $p = 0,896$) noch Carryover-Effekte (TIME*POS: $F = 2,081$, $p = 0,885$). Ebenfalls gab es hier keinen statistisch

signifikanten Effekt des Stimulationsortes (POS: $F = 5,707$, $p = 0,180$) auf die Werte des lokalen Shimmers (PSA: Shimmer local = 2,42 %, VIM: Shimmer local = 3,19 %).

(5) Der Parameter **HNR** zeigte beim Vergleich innerhalb der Crossover-Phase (PSA- vs. VIM-THS) keinen Perioden- (TIME: $F = 0,715$, $p = 2,078$) und keinen Carryover-Effekt (TIME*POS: $F = 2,521$, $p = 0,703$). Im Crossover-Vergleich gab es allerdings einen Trend für einen Effekt des Stimulationsortes (POS: $F = 8,036$, $p = 0,081$) auf das Verhältnis harmonischer und inharmonischer Signalanteile. So hatten Patienten mit PSA-THS mit 26 % einen höheren HNR-Wert als Patienten mit Stimulation im Bereich des VIM (HNR: 23 %).

Zusammenfassung PSA-THS vs. VIM-THS

Beim Vergleich derselben Patienten innerhalb der Crossover-Phase (PSA-THS vs. VIM-THS) ergab sich lediglich ein Trend hinsichtlich einer niedrigeren HNR Ratio bei Patienten mit PSA-THS. In dieser Kondition wiesen die Patienten also ein niedrigeres Verhältnis periodischer zu aperiodischen Signalanteilen auf. Alle weiteren Parameter zeigten hier keinen signifikanten Unterschied.

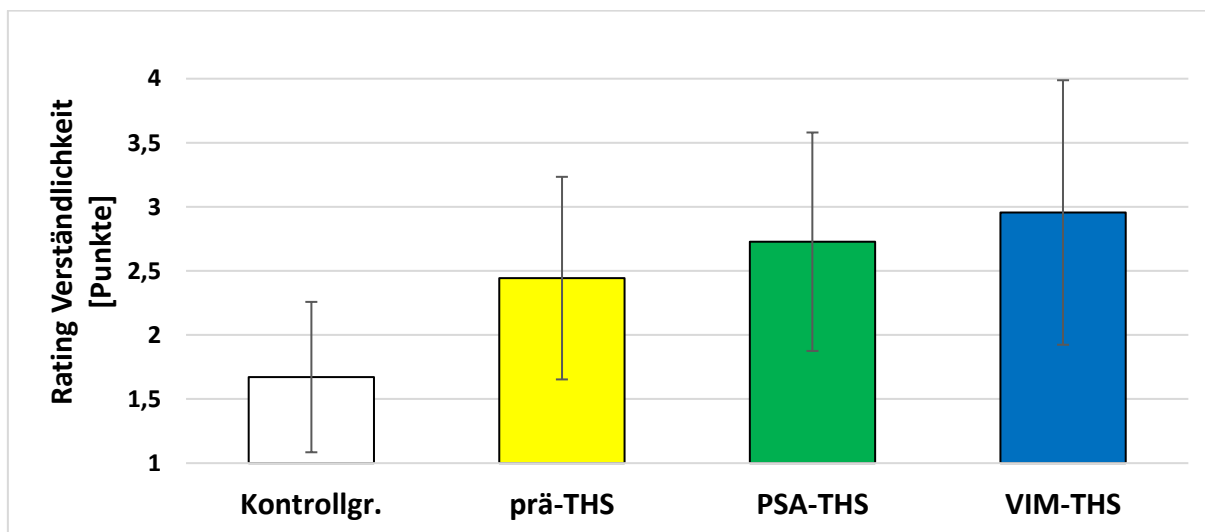
5.3 Rating-Experiment

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Bewertung der Sprache von Patienten und Kontrollprobanden durch naive Hörer erläutert. Mittelwerte sowie Standardabweichung der Ratings von (1) *Verständlichkeit* und (2) *Natürlichkeit* für Kontrollsprecher und ET-Patienten in den Konditionen prä-THS, PSA-THS und VIM-THS finden sich in Tabelle 11.

Parameter	Kontrollgr.	prä-THS	PSA-THS	VIM-THS
Rating Verständlichkeit [Punkte]	1,67 ± 0,59	2,44 ± 0,79	2,73 ± 0,85	2,96 ± 1,03
Rating Natürlichkeit [Punkte]	2,33 ± 0,78	2,86 ± 0,86	3,09 ± 0,84	3,26 ± 0,89

Tabelle 11: Bewertung der Verständlichkeit und Natürlichkeit der Sprache von Kontrollprobanden und Patienten durch naive Hörer. Bewertete Konditionen: Kontrollsprecher, prä-THS, PSA-THS und VIM-THS.

Abbildung 33 zeigt die zugehörigen Balkendiagramme (Kontrollgruppe: weiß, prä-THS: gelb, PSA-THS: grün, VIM-THS: blau). Die Ergebnisse werden im Folgenden unter Einbezug der Vergleiche Kontrollgruppe vs. Patienten präoperativ (prä-THS), Patienten präoperativ (prä-THS) vs. postoperativ (PSA-THS, VIM-THS) sowie hinsichtlich des Stimulationsortes (PSA-THS vs. VIM-THS) dargelegt.



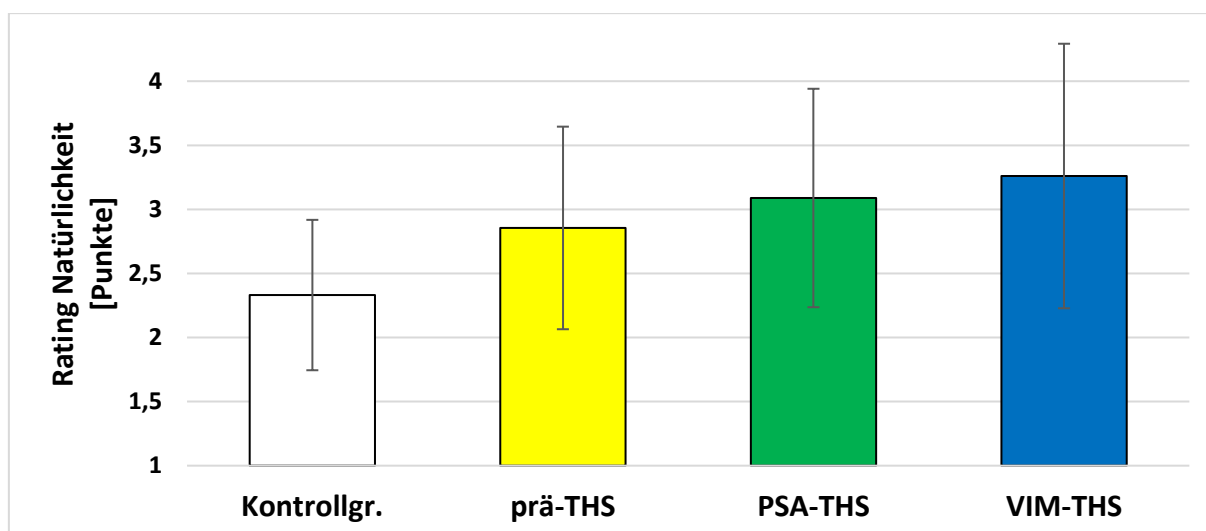


Abbildung 33: Balkendiagramme für die Bewertung von Verständlichkeit und Natürlichkeit der Sprache von Kontrollprobanden und Patienten durch naive Hörer. Kontrollgruppe: weiß; prä-THS: gelb; PSA-THS: grün; VIM-THS: blau.

Kontrollen vs. prä-THS

(1) Beim Vergleich zwischen den gesunden Kontrollprobanden und den Patienten vor der Implantation des Hirnschrittmachers fand sich für die Bewertung der **Verständlichkeit** ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (GRUPPE: $Z = -2,727$, $p = 0,013$). So wurde die Sprache der Kontrollsprecher (Verständlichkeit = 1,67 Punkte) um 0,77 Punkte verständlicher bewertet als die Sprache der Patienten vor Implantation des THS-Systems (Verständlichkeit = 2,44 Punkte).

(2) Für die Bewertung der **Natürlichkeit** ergab sich dagegen beim Vergleich der Kontrollgruppe (Natürlichkeit = 2,33 Punkte) mit den Patienten vor der Operation (Natürlichkeit = 2,86 Punkte) für die Gruppenzugehörigkeit kein signifikanter Unterschied (GRUPPE: $Z = -1,962$, $p < 0,100$).

Prä-THS vs. PSA-THS

(1) Beim Vergleich zwischen den Patienten vor Implantation des Hirnschrittmachers und denselben Patienten in postoperativer Kondition und Stimulation im Bereich der PSA fand sich für die Bewertung der **Verständlichkeit** ein signifikanter Effekt der Tiefen Hirnstimulation (THS: $Z = -2,448$, $p = 0,029$). Die Patienten wurden vor Implantation des THS-Systems (Verständlichkeit = 2,44 Punkte) um 0,29 Punkte

verständlicher bewertet als nach Operation und mit Stimulation in der PSA (Verständlichkeit = 2,73 Punkte).

(2) Für die Bewertung der **Natürlichkeit** dagegen fand sich beim Vergleich der präoperativen Kondition (Natürlichkeit 2,86 Punkte) mit postoperativer Stimulation in der PSA (Natürlichkeit = 3,09 Punkte) kein signifikanter Effekt der Stimulation (THS: $Z = -1,853$, $p = 0,128$).

Prä-THS vs. VIM-THS

(1) Beim Vergleich der Patienten in präoperativer Kondition mit denselben Patienten in postoperativer Kondition und Stimulation im Bereich des VIM fand sich hinsichtlich der Bewertung der **Verständlichkeit** ein statistisch signifikanter Effekt der THS ($Z = 2,691$, $p = 0,014$). Die Patienten wurden vor der Implantation des Hirnschrittmachers (Verständlichkeit = 2,44 Punkte) um 0,52 Punkte verständlicher eingeschätzt als nach Implantation und Stimulation im Bereich des VIM (Verständlichkeit = 2,96 Punkte).

(2) Für die Bewertung der **Natürlichkeit** fand sich dagegen beim Vergleich der präoperativen Kondition (Natürlichkeit = 2,86 Punkte) mit postoperativer Stimulation im VIM (Natürlichkeit = 3,26 Punkte) kein signifikanter Effekt der Tiefen Hirnstimulation (THS: $Z = -1,958$, $p = 0,100$).

PSA-THS vs. VIM-THS

(1) Beim Vergleich innerhalb der Crossover-Phase, also derselben Patienten einmal unter PSA- (Verständlichkeit = 2,73 Punkte) und einmal unter VIM-Stimulation (Verständlichkeit = 2,96 Punkte), zeigte sich kein signifikanter Effekt des Stimulationsortes auf die Bewertung der **Verständlichkeit** (POS: $Z = -1,853$, $p = 0,128$).

(2) Auch hinsichtlich der Bewertung der **Natürlichkeit** zeigte sich beim Vergleich der beiden Stimulationsorte im Crossover (POS: $Z = -1,468$, $p = 0,284$) kein signifikanter Unterschied zwischen PSA- (Natürlichkeit = 3,09 Punkte) oder VIM-Stimulation (Natürlichkeit = 3,26 Punkte).

6 ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

In der vorliegenden prospektiven, randomisierten und doppelt verblindeten Studie wurden 13 ET-Patienten vor Implantation des Hirnschrittmachers sowie nach Implantation des THS-Systems mit aktivierter THS einmal im Bereich des VIM (thalamische Stimulation) und einmal im Bereich der PSA (subthalamische Stimulation) analysiert. Zusätzlich wurden 13 alters- und geschlechts-gematchte gesunde Kontrollprobanden untersucht.

Dabei wurden sowohl klinische Daten (*Stimulationsamplitude, Tremor-Rating-Skala, Visuelle Analogskala*) als auch akustische Daten zu schnellen Plosiv-Nasal-Sequenzen (Parameter: *Silbendauer, Variation der Silbendauer COV, Frication-during-Closure, Voicing-during-Closure, Voicing-to-Syllable Ratio, Intensity Ratio*), schnellen Nasal-Vokal-Sequenzen (Parameter: *Formant Centralization Ratio*) sowie gehaltenen Vokalen (Parameter: *Maximum Phonation Time, Variation der Grundfrequenz, Jitter, Shimmer, HNR Ratio*) erhoben. Des Weiteren wurde in einem Rating-Experiment die *Verständlichkeit* und *Natürlichkeit* der Sprache durch 25 naive Hörer bewertet.

Im Folgenden sollen die Erkenntnisse, die sich aus den klinischen und akustischen Daten sowie aus dem Rating-Experiment ergeben, zusammengefasst, hinsichtlich der in Kapitel 3 dargelegten Fragestellungen diskutiert und in den Kontext der in Kapitel 2.4 vorgestellten Literatur eingeordnet werden. Eine Gesamtübersicht über die verschiedenen Teilergebnisse (klinische Daten, akustische Daten, Perzeptionsexperiment) ist in Tabelle 12 dargestellt.

	Kontrollgr. vs. prä-THS	prä-THS vs. PSA-THS	prä-THS vs. VIM-THS	PSA-THS vs. VIM THS
Klinische Daten				
Stimulationsamplitude	n. a.	n. a.	n. a.	*
TRS	n. a.	*	*	st. Tr.
VAS _{EIGEN}	n. s.	n. s.	*	st. Tr.
VAS _{ARZT}	n. a.	*	st. Tr.	n. s.
Plosiv-Vokal-Sequenzen				
Silbendauer	n. s.	n. s.	*	n. s.
Silbendauer COV	n. s.	*	*	n. s.
Frication-during-Closure	n. s.	*	*	n. s.
Voicing-during-Closure	n. s.	*	*	n. s.
Voicing-to-Syllable Ratio	n. s.	*	*	n. s.
Intensity Ratio	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
Nasal-Vokal-Sequenzen				
FCR	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
Gehaltene Vokale				
Maximum Phonation Time	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
Grundfrequenz SD	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
Jitter local	st. Tr.	n. s.	n. s.	n. s.
Shimmer local	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
HNR Ratio	n. s.	st. Tr.	n. s.	st. Tr.
Rating-Experiment				
Rating Verständlichkeit	*	*	*	n. s.
Rating Natürlichkeit	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.

Tabelle 12: Übersicht über die verschiedenen Teilergebnisse, separat für die vier Vergleiche; rot = Verschlechterung in der letztgenannten relativ zur erstgenannten Kondition; grün = Verbesserung in der letztgenannten relativ zur erstgenannten Kondition; n. a. = Vergleich nicht verfügbar; n. s. = nicht signifikant ($p \geq 0,1$); st. Tr. = statistischer Trend ($p < 0,1$); * = signifikant ($p < 0,05$).

6.1 Gesunde Kontrollprobanden vs. ET-Patienten

Der Vergleich zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den ET-Patienten in präoperativer Kondition ergab hinsichtlich der eigenen Bewertung der Sprache auf der Visuellen Analogskala (VAS_{EIGEN}) keinen signifikanten Unterschied.

Auch bei den Plosiv-Vokal-Sequenzen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Patienten wiesen im Vergleich zu den

Kontrollprobanden weder eine verlangsamte Artikulationsgeschwindigkeit (*Silbendauer*) noch eine erhöhte Variabilität derselben (*Silbendauer COV*) auf. Auch die weiteren gemessenen Parameter zur Analyse des oralen (Parameter: *Frication-during-Closure*) und glottalen Systems (Parameter: *Voicing-during-Closure*, *Voicing-to-Syllable Ratio*) zeigten bei diesem Vergleich keine Unterschiede, ebenso wenig wie die *Intensity Ratio* als Indikator für Beeinträchtigungen sowohl des oralen als auch des glottalen Systems.

Hinsichtlich der Nasal-Vokal-Sequenzen (*Formant Centralization Ratio*, *FCR*) fand sich zwischen Patienten und Kontrollprobanden ebenfalls kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Zentralisierung von Vokalen.

Bei den gehaltenen Vokalen fand sich zwar ein statistischer Trend für eine erhöhte Mikrovariation der Grundfrequenz (*Jitter local*) bei den ET-Patienten, die weiteren Parameter (Maximum Phonation Time, *MPT*; *Variation der Grundfrequenz*, *F0SD*; *Shimmer local*; *Harmonics-to-Noise Ratio*, *HNR Ratio*) zeigten jedoch ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Im Rating-Experiment schließlich schätzten die naiven Hörer die Sprache der Kontrollprobanden entgegen der akustischen Ergebnisse signifikant *verständlicher* ein als die der Patienten, während sich hinsichtlich der *Natürlichkeit* kein signifikanter Unterschied ergab.

Dass sich zwischen den ET-Patienten vor Tiefer Hirnstimulation und den Kontrollsprechern kein Unterschied hinsichtlich der akustischen Analyse der Sprachmotorik ergab ist auf den ersten Blick nicht mit der bestehenden Literatur (Gamboa et al., 1998; Kronenbuerger et al., 2009; Mücke et al., 2014) vereinbar. Man muss allerdings festhalten, dass beispielsweise in der Studie von Kronenbuerger et al. (2009) die untersuchten ET-Patienten ohne THS in zwei Subgruppen aufgeteilt wurden (mit und ohne zerebelläre Dysfunktion). Von diesen beiden Gruppen unterschieden sich nur die Patienten mit zerebellärer Dysfunktion hinsichtlich der Silbendauern signifikant von der gesunden Kontrollgruppe, während bei der Gruppe ohne zerebelläre Dysfunktion kein Unterschied zu den Kontrollprobanden festgestellt werden konnte. Die in die vorliegende Studie eingeschlossene Patientenkohorte bestand sowohl aus Patienten ohne als auch mit zerebellärer Dysfunktion. Eine Unterteilung des Patientenkollektivs in Patienten mit und ohne zerebelläre Symptome

war allerdings in der vorliegenden Studie aufgrund der ohnehin vergleichsweise geringen Zahl an Patienten ($n = 13$) statistisch nicht sinnvoll und des Weiteren nicht die primäre Fragestellung dieser Studie. Für einen solchen Vergleich wäre eine Studie mit einer größeren Zahl an Patienten, eingeteilt in zwei entsprechende Subgruppen nötig.

In der vorangegangenen Studie von Mücke et al. (2014) fand sich beim Vergleich zwischen gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit deaktivierter THS ebenfalls eine Beeinträchtigung der Sprachmotorik (in Form eines häufigeren Auftretens von Voicing während der konsonantischen Verschlussphasen) in der Patientengruppe. Bei der Interpretation der Daten für diese Studie wurde intensiv diskutiert, ob die phonetisch detektierten Unterschiede zwischen ET-Patienten mit ausgeschalteter THS und den gesunden Kontrollprobanden nicht alleine durch die reine Anwesenheit der Elektroden ausgelöst sein könnten. Da sich aber die Sprache nach Aussage der Patienten bei Ausschalten der THS in der Regel auf den präoperativen Zustand normalisiert, sahen wir keinen wesentlichen klinischen Einfluss durch die reine Anwesenheit der Elektroden auf die Sprachmotorik⁶⁹.

Möglicherweise lassen sich die fehlenden Unterschiede in der hier vorliegenden Studie auch durch die spezielle klinische Charakteristik der Patientenkohorte erklären. Unsere Patienten wiesen durchschnittlich eine etwas geringere Krankheitsdauer (MEAN 24,23 Jahre, SD 18,85 Jahre) auf als die Patienten in der Studie von Mücke et al. (2014) (MEAN 27,94 Jahre, SD 17,57 Jahre). Um einen möglichen Einfluss der Krankheitsdauer sowie des Alters⁷⁰ der ET-Patienten auf die Artikulationsgeschwindigkeit vor der Implantation des Hirnschrittmachers verifizieren zu können wurde post-hoc eine Lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei erwies sich die Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Implantation als signifikanter Prädiktor für die präoperativ gemessene Silbendauer ($R^2 = 0,633$, $F = 18,972$, $p = 0,002$). Je länger ein Patient am Essentiellen Tremor erkrankt war, desto geringer war die Artikulationsgeschwindigkeit bei der Oralen Diadochokinese. Zwischen dem Alter der Patienten und der Silbendauer gab es dagegen keinen signifikanten Zusammenhang ($R^2 = 0,229$, $F = 3,265$, $p = 0,196$). Abbildung 34 zeigt die

⁶⁹ Dennoch besteht weiterhin die Möglichkeit, dass durch die reine Anwesenheit der Elektroden eine leichte subklinische sprachmotorische Beeinträchtigung verursacht wird.

⁷⁰ Die Artikulationsgeschwindigkeit bei oraler Diadochokinese variiert u. a. mit dem Alter eines Sprechers (Kent, Kent & Rosenbek, 1987); vgl. auch Kapitel 2.3.3.2.

Silbendauern (prä-THS) in Abhängigkeit von Krankheitsdauer und Alter der ET-Patienten bei Implantation.

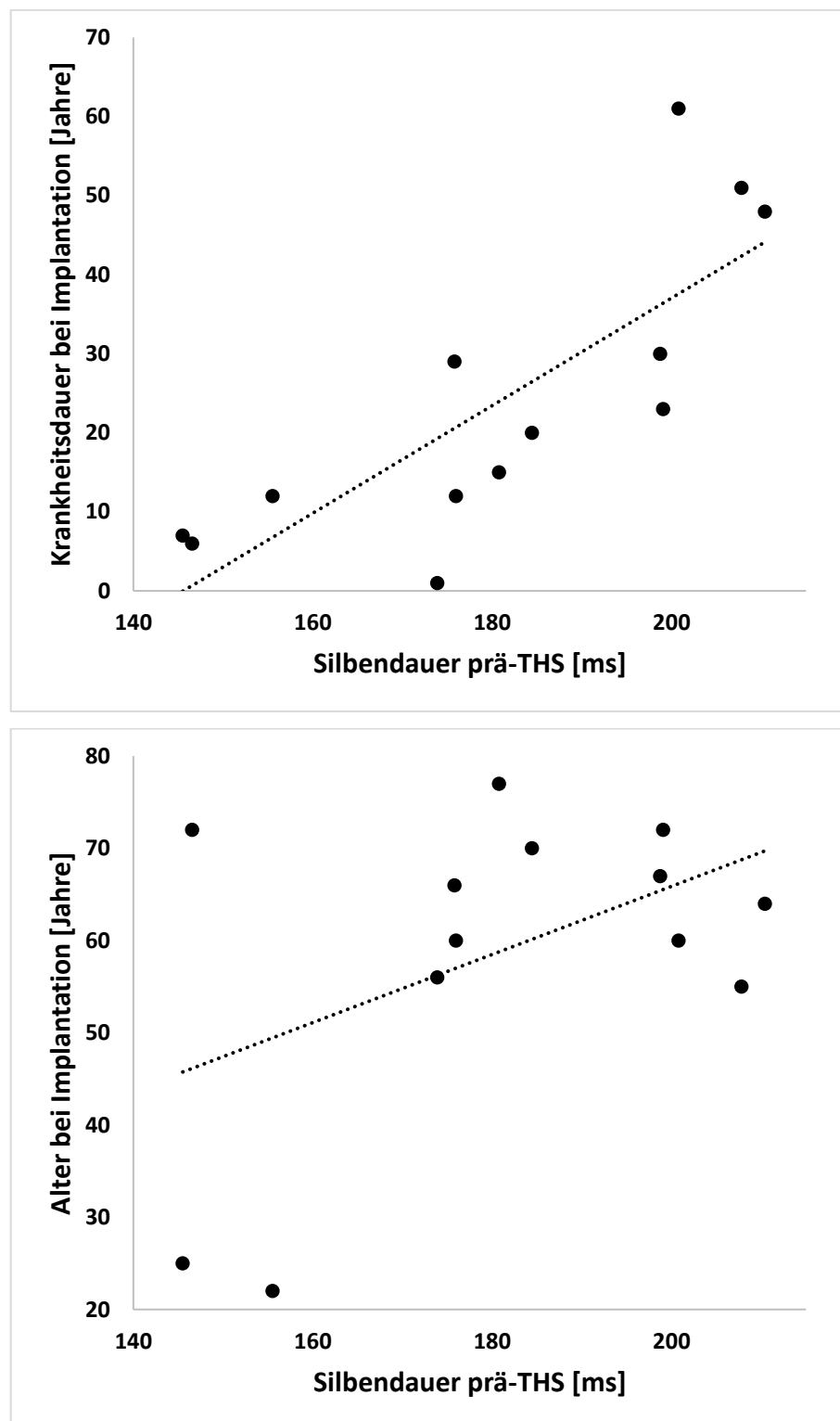


Abbildung 34: Präoperativ gemessene Silbendauern (y-Achse) in Abhängigkeit von Krankheitsdauer (oben) und Alter (unten) der ET-Patienten bei Implantation (x-Achse).

Eine weitere Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte sein, dass in der zuvor durchgeführten Studie mehr Patienten mit zerebellären Symptomen eingeschlossen waren. Trotz des in der akustischen Analyse der vorliegenden Studie fehlenden Unterschiedes zwischen ET-Patienten vor der Operation und gesunden Kontrollprobanden muss aufgrund der bestehenden Vorliteratur (Gamboa et al., 1998; Kronenbuerger et al., 2009; Mücke et al., 2014) auch weiterhin von einer leichten subklinischen Beeinträchtigung der Sprachmotorik bei nicht implantierten ET-Patienten (am ehesten im Rahmen einer zerebellären Störung) ausgegangen werden. Die hier im Rating-Experiment gezeigte signifikant schlechtere Bewertung der Verständlichkeit von ET-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe unterstreicht diese Annahme ebenfalls. Weitere Studien mit einer größeren Fallzahl sind daher nötig, um in diesem Punkt Klarheit zu schaffen.

6.2 ET-Patienten prä- vs. postoperativ

Prä-THS vs. PSA-THS

Beim Vergleich zwischen Patienten in präoperativer Kondition und denselben Patienten mit postoperativer Stimulation im Bereich des Posterioren Subthalamischen Areal (PSA) zeigte sich klinisch eine signifikante Wirkung der THS auf den Tremor (*Tremor-Rating-Skala, TRS*).

Auf der Visuellen Analogskala schätzten die Patienten (VAS_{EIGEN}) ihre eigene Sprache in postoperativer Kondition nicht schlechter ein als vor der Implantation des Hirnschrittmachers. Der Prüfarzt (VAS_{ARZT}) dagegen bewertete die Sprache der Patienten unter PSA-Stimulation signifikant schlechter als präoperativ.

Die Analyse der Plosiv-Vokal-Sequenzen zeigte bei diesem Vergleich keinen Unterschied hinsichtlich der *Silbendauer*. Die in der PSA stimulierten Patienten wiesen demnach im Vergleich zur präoperativen Kondition keine verlangsamte Artikulationsgeschwindigkeit auf. Die auf eine ataktische Komponente bei der Sprachproduktion hinweisende Variabilität der Silbendauer (*Silbendauer COV*) dagegen zeigte sich bei den in der PSA stimulierten Patienten im Vergleich zur präoperativen Kondition signifikant erhöht. Mit Ausnahme der *Intensity Ratio* wiesen auch die Parameter zur Analyse des oralen und glottalen Systems signifikante stimulationsbedingte Unterschiede zwischen der prä- und postoperativen Kondition auf. So realisierten die Patienten unter PSA-Stimulation Verschlusskonsonanten

häufiger mit Friktion (*Frication-during-Closure*). Hier führte also ein artikulatorischer Undershoot zu einer Spirantisierung während der Verschlussphase, in Folge dessen sich die phonetisch-spezifischen Merkmale des Plosivs in Richtung eines Frikativs verschieben. Spirantisierung gilt als ein typischer Indikator für eine Dysarthrie (vgl. u. a. Ackermann, Hertrich & Hehr, 1995; Ziegler & von Cramon, 1987). Zusätzlich fand sich unter postoperativer PSA-Stimulation häufiger Stimmhaftigkeit in der eigentlich stimmlosen Verschlussphase (*Voicing-during-Closure*) und damit einhergehend ein höherer Anteil an Stimmhaftigkeit während des gesamten Silbenzyklus (*Voicing-to-Syllable Ratio*). Stimmhaftigkeit während einer eigentlich stimmlosen Konstriktionsphase ist in der Regel ein Zeichen mangelnder physiologischer Koordination zwischen glottalem und supralaglottalem System oder aber das indirekte Resultat einer unvollständigen oralen Verschlussbildung. Beide Phänomene sind in der Regel Zeichen einer mangelnden motorischen Kontrolle bei dysarthrischer Sprache (Ackermann & Ziegler, 1989, 1991; Kent et al., 1999).

Bei der Analyse der Nasal-Vokal-Sequenzen ergaben sich für den Vergleich zwischen präoperativer Kondition und postoperativer PSA-Stimulation keine Hinweise darauf, dass die THS eine stärkere Zentralisierung von Vokalen (*FCR*) durch Hypoartikulation nach sich zieht.

Hinsichtlich der gehaltenen Vokale fanden sich weder für die Maximale Phonationsdauer (*MPT*) noch für die Mikro- (*Jitter local, Shimmer local*) bzw. Makrovariation (*F0 SD*) von Grundfrequenz und Amplitude signifikante Unterschiede im prä- und postoperativen Vergleich. Einzig die Harmonics-to-Noise Ratio (*HNR*) wies bei den Patienten vor Implantation des THS-Systems einen statistischen Trend hin zu niedrigeren Werten auf, was auf Irregularitäten bei der Stimmlippenschwingung oder eine unvollständige Adduktion der Stimmlippen in Folge einer behauchten und/oder rauhen Stimme zurückzuführen sein dürfte. Die PSA-THS hatte hier im Vergleich zur präoperativen Kondition also einen positiven Effekt auf das phonatorische System.

Im Rating-Experiment schließlich bewerteten die Hörer die Sprache der Patienten unter PSA-Stimulation signifikant *verständlicher* als vor der Implantation. Für die Bewertung der *Natürlichkeit* ergab sich dagegen kein signifikanter Unterschied.

Prä-THS vs. VIM-THS

Zusätzlich wurde ein Vergleich zwischen Patienten vor Tiefer Hirnstimulation und denselben Patienten mit Stimulation im Bereich des Nucleus Ventralis Intermedius (VIM) durchgeführt, dessen Ergebnisse im Folgenden zusammengefasst werden sollen. Beim Vergleich zwischen der prä- und postoperativen Kondition fand sich –wie auch schon beim vorherigen Vergleich eine signifikante klinische Wirkung der THS auf den Tremor (*TRS*).

Auf der Visuellen Analogskala schätzten die Patienten selbst (*VAS_{EIGEN}*) die Sprache unter Stimulation im VIM signifikant schlechter ein als in der präoperativen Kondition. Hinsichtlich der Bewertung des Prüfarztes (*VAS_{ARZT}*) fand sich ein statistischer Trend für eine schlechtere Sprache unter VIM-THS.

Bei der Analyse der Plosiv-Vokal-Sequenzen ergab sich bei diesem Vergleich ein signifikanter Unterschied bezüglich der *Silbendauer*. Im Gegensatz zur Stimulation in der PSA, wo sich kein derartiger Unterschied fand, wiesen die Patienten unter VIM-Stimulation eine verlangsamte Artikulationsgeschwindigkeit im Vergleich zur Kondition vor der Implantation des THS-Systems auf. Auch die Variabilität der Silbendauer (*Silbendauer COV*), welche auf eine unkoordinierte Artikulation hinweist, war bei Stimulation im VIM signifikant erhöht. Parallel zum vorherigen Vergleich zeigten mit Ausnahme der Intensity Ratio sämtliche weiteren Parameter für das orale und glottale System einen signifikanten Anstieg bei THS im Bereich des VIM. Auch hier wurden eigentlich stimmlose Verschlusskonsonanten also häufiger spirantisiert (*Frication-during-Closure*) und mit Stimmhaftigkeit (*Voicing-during-Closure*) produziert. Durch das häufigere Auftreten von Stimmhaftigkeit während der Verschlussphasen bedingt stieg auch der Anteil an Stimmhaftigkeit während des gesamten Silbenzyklus (*Voicing-during-Syllable*) signifikant an.

Die Analyse der Nasal-Vokal-Sequenzen zeigte -wie auch schon beim vorherigen Vergleich- keinen signifikanten THS-bedingten Unterschied hinsichtlich einer durch Hypoartikulation bedingten Zentralisierung der Vokale (*FCR*).

Bei den gehaltenen Vokalen zeigte die THS im prä- und postoperativen Vergleich weder einen signifikanten Effekt auf die Maximale Phonationsdauer (*MPT*) noch auf die Mikro- (*Jitter local, Shimmer local*) bzw. Makrovariation (*F0 SD*) von Grundfrequenz und Amplitude. Auch die Harmonics-to-Noise Ratio (*HNR*), die im vorherigen Vergleich

positiv durch die PSA-THS beeinflusst war, blieb beim Vergleich zwischen präoperativer Kondition und postoperativer Stimulation im VIM unverändert.

Auf das Rating durch naive Hörer schließlich zeigte die THS im Bereich des VIM einen vergleichbaren Effekt wie die Stimulation in der PSA. Auch hier bewerteten die Hörer die Sprache der stimulierten Patienten signifikant *verständlicher* als vor der Implantation. Die Bewertung der *Natürlichkeit* zeigte sich dagegen ebenfalls unverändert.

Der Vergleich derselben Patienten in prä- und postoperativer Kondition konnte zum einen zeigen, dass die Tiefe Hirnstimulation wie erwartet einen positiven Effekt auf den Tremor hat. Zum anderen lässt sich festhalten, dass auch in dieser Patientenkohorte eine stimulationsinduzierte Dysarthrie als Nebenwirkung der THS auftritt. Während sowohl die Artikulation von Vokalen als auch das respiratorische und phonatorische System weitgehend unbeeinflusst sind, zeigt sich in der vorliegenden Studie eine starke Beeinträchtigung der glottalen und supraglottalen Artikulation stimmloser Verschlusskonsonanten bei schnellen Plosiv-Vokal-Sequenzen. Eine Abnahme stimmloser Intervalle ist eine Folge einer reduzierten glottalen oder supraglottalen Kontrolle (Ackermann & Ziegler, 1989; Weismer, 1984; Ziegler & von Cramon, 1987), während eine Spirantisierung aufgrund unvollständiger Verschlüsse durch einen Mangel an artikulatorischer bzw. supraglottaler Präzision hervorgerufen wird. In dieser Hinsicht bestätigen sich die Ergebnisse vorheriger Studien, die ET-Patienten mit an- und ausgeschalteter THS verglichen haben (Becker et al., 2017; Mücke et al., 2014).

Anders als bei Becker et al. (2017) fand sich für den Parameter *Intensity Ratio* in der vorliegenden Studie allerdings kein signifikanter Effekt der THS. Dies dürfte dadurch zu erklären sein, dass in der aktuellen Patientenkohorte häufig stimmlose Verschlusskonsonanten beobachtet werden konnten, bei denen Stimmhaftigkeit und/oder Friktion nicht über die gesamte Verschlussphase hinweg realisiert wurden, sondern z. B. nur zu Beginn eines Verschlusses (ein Beispiel für eine solche Realisierung findet sich in Abbildung 15, Kapitel 4.4.3.1.1). In einem solchen Fall kann die Intensität trotz der Anwesenheit von Stimmhaftigkeit und Friktion so weit absinken, dass die *Intensity Ratio* nicht beeinflusst wird. Analog zum gestischen Modell der

artikulatorischen Phonologie (Browman & Goldstein, 1986, 1992)⁷¹ handelt es sich hier also eher um eine Abschwächung von Gesten als um eine vollständige Ersetzung eines Segmentes (/t/) durch ein anderes (/s/).

Die Ergebnisse der akustischen Analyse sowie die Areale, die bei ET-Patienten mit THS stimuliert werden, sprechen am ehesten für eine stimulationsbedingte ataktische, spastische oder gemischte Dysarthrie mit spastischen sowie ataktischen Anteilen. Die im Vergleich zur präoperativen Kondition nur unter Stimulation im Bereich des VIM, aber nicht bei PSA-THS erhöhte Silbendauer könnte als Hinweis auf eine spastische Komponente der durch VIM-THS induzierten Beeinträchtigung der Sprachmotorik interpretiert werden. Bei spastischer Dysarthrie findet sich in der Regel eine stärker als bei anderen Dysarthriepformen ausgeprägte Reduzierung der Artikulationsgeschwindigkeit (Duffy, 2013; Hirose, 1986; Kent et al., 1999; Portnoy & Aronson, 1982). Ein weiterer Anhaltspunkt für eine solche Komponente könnte sein, dass spastische Dysarthrie insbesondere mit einer Affektion des ersten Motoneurons assoziiert ist. Bei der Tiefen Hirnstimulation im Bereich des VIM könnte eine Ausbreitung des Stromfelds in lateraler Richtung dieses erste Motoneuron im Bereich der Internen Kapsel beeinflussen. Der VIM hat in der Regel einen geringeren räumlichen Abstand zur Internen Kapsel als die subthalamisch gelegene PSA (dieser Umstand wird im folgenden Kapitel 6.3 näher diskutiert), wodurch der sich ausbreitende Strom die Faserbahnen der Kapsel bei VIM-THS eher affizieren könnte als bei subthalamischer Stimulation in der PSA. Im Gegensatz dazu sind zerebelläre Faserbahnen eher in der PSA anzutreffen.

Für eine ataktische Komponente spricht die im Vergleich zur präoperativen Kondition signifikant erhöhte Variation der Silbendauer sowohl unter VIM- als auch PSA-Stimulation. Ataktische Dysarthrie wird häufig mit Defiziten hinsichtlich des Timings bei der Produktion von Silben bzw. mit Rhythmusproblemen assoziiert (Ackermann & Hertrich, 1994; Duffy, 2013; Kent et al., 2000a; Lowit, 2014; Wang et al., 2009). Zudem wird ataktische Dysarthrie durch eine zerebelläre Störung hervorgerufen. Eine Beeinflussung bzw. Störung der zerebello-thalamo-kortikalen Schleife, wie sie bei der THS sowohl im Bereich des VIM als auch der PSA zur Modulierung des Tremornetzwerks geschieht (vgl. Kapitel 2.2.5), könnte möglicherweise ein weiterer

⁷¹ In der artikulatorischen Phonologie wird Sprache mit Hilfe artikulatorischer Gesten modelliert, die zeitlich miteinander koordiniert sind, die zeitlich überlappen, und deren Ziel die Bildung unterschiedlich starker Konstriktionen im glottalen und supraglottalen System ist.

Hinweis auf eine durch Stimulation hervorgerufene ataktische Komponente sein. Mehrere Studien konnten zudem zeigen, dass suprathapeutische Stimulation bei ET-Patienten ataktische Symptome wie Gangataxie oder eine Ataxie der oberen Extremitäten hervorrufen kann (Fasano et al., 2010; Groppa et al., 2014).

Die Theorie zur Hyper- und Hypoartikulation bei der Sprachproduktion (Lindblom, 1990) postuliert, dass hypoartikulierte Sprache (reduzierte Verständlichkeit in Folge einer Verringerung von Kontrasten durch Spirantisierung und Stimmhaftigkeit), wie wir sie bei ET-Patienten mit Tiefer Hirnstimulation im Vergleich zur präoperativen Kondition und zu gesunden Kontrollprobanden finden, mit einem minimierten Aufwand und einer geringen biomechanischen Energie bei der Sprachproduktion verbunden ist. Viele ET-Patienten mit Tiefer Hirnstimulation berichten allerdings, dass ihnen das Sprechen im Vergleich zur präoperativen Kondition eine verstärkte Anstrengung bereitet. Von daher liegt es nahe, dass die Hypoartikulation der Patienten mit THS nicht im Sinne einer ökonomischen Minimierung des artikulatorischen Aufwands zu verstehen sein kann, sondern eher als Folge von Beschränkungen des artikulatorischen Systems. Eine solche Beschränkung erfordert eher eine verstärkte biomechanische Energie als eine Minimierung des Aufwands beim Sprechen. Die verlangsamte Sprechgeschwindigkeit bei im VIM stimulierten ET-Patienten im Vergleich zur präoperativen Kondition könnte umgekehrt als Hyperartikulation in Folge kompensatorischer Prozesse interpretiert werden. Eine Verlangsamung der Artikulationsgeschwindigkeit im Sinne einer Hyperartikulation ist im H&H-Modell mit einer gleichzeitigen Zunahme von Präzision und somit einer Verstärkung von Kontrasten verbunden. Da die untersuchten ET-Patienten mit aktivierter VIM-THS jedoch sowohl höhere Silbendauern als auch eine unpräzisere Artikulation aufwiesen, lässt sich die Verlangsamung der Sprechgeschwindigkeit am ehesten als eine Art der *kompensatorischen Hyperartikulation* aufgrund eines gestörten artikulatorischen Systems interpretieren, die jedoch nicht zu einer gesteigerten Präzision (und somit Verständlichkeit) führt.

6.3 VIM- vs. PSA-THS

Der Vergleich innerhalb der randomisierten und doppelt verblindeten Crossover-Phase (subthalamische PSA-THS vs. thalamische VIM-THS) ergab, dass bei Stimulation in der PSA signifikant weniger Strom (über beide Hemisphären summierte

Stimulationsamplitude) für die Supprimierung des Tremors benötigt wurde als bei Stimulation im VIM.

Trotz der geringeren benötigten Strommenge konnte beim Crossover-Vergleich zusätzlich ein statistischer Trend hinsichtlich einer besseren Supprimierung des Tremors (*TRS*) bei PSA-Stimulation festgestellt werden.

Die Ergebnisse zur Visuellen Analogskala zeigten einen statistischen Trend für eine schlechtere Bewertung der eigenen Sprache durch die Patienten (*VAS_{EIGEN}*) unter Stimulation im VIM. Der Prüfarzt (*VAS_{ARZT}*) dagegen bewertete die Sprache der Patienten in beiden Konditionen ähnlich.

Bei der Analyse der Plosiv-Vokal-Sequenzen ergaben sich keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den beiden Stimulationsorten. Die Patienten wiesen weder eine veränderte Artikulationsgeschwindigkeit (*Silbendauer*) noch eine unterschiedliche Variabilität derselben (*Silbendauer COV*) auf. Ebenso zeigten sich keinerlei Unterschiede hinsichtlich der weiteren Parameter zur Analyse des oralen (*Frication-during-Closure*) und glottalen Systems (*Voicing-during-Closure, Voicing-to-Syllable Ratio*). Auch die *Intensity Ratio* blieb beim Vergleich der beiden Stimulationsorte unverändert.

Auch bei den Nasal-Vokal-Sequenzen zeigte sich kein signifikanter Effekt des Stimulationsortes auf eine Zentralisierung der Vokale (*FCR*).

Die Analyse der gehaltenen Vokale zeigte weder einen Effekt des Stimulationsortes auf die Maximale Phonationsdauer (*MPT*) noch auf die Mikro- (*Jitter local, Shimmer local*) bzw. Makrovariation (*F0 SD*) von Grundfrequenz und Amplitude. Einzig für die Harmonics-to-Noise Ratio (*HNR*) zeigte sich ein statistischer Trend hin zu geringeren Werten unter VIM-THS. Zurückzuführen ist dies entweder auf vermehrte Irregularitäten bei der Stimmlippenschwingung oder eine stärker beeinträchtigte Adduktion der Stimmlippen in dieser Kondition.

Bei der Bewertung der Patientensprache durch externe Hörer schließlich gab es weder einen Einfluss des Stimulationsortes auf die Verständlichkeit noch auf die Natürlichkeit.

Zusammenfassend zeigte sich beim Crossover-Vergleich, dass eine Stimulation im Bereich der PSA nicht mit einer stärkeren sprachmotorischen Beeinträchtigung verbunden ist als eine Stimulation im VIM. Dies ist eine interessante Beobachtung und

wichtige Erkenntnis, da Nebenwirkungen im Bereich der PSA bisher wenig untersucht wurden. Groppa et al. (2014) konnten zeigen, dass eine suprathapeutische Stimulation im subthalamischen Bereich eine Zunahme ataktischer Symptome im Vergleich zur thalamischen Stimulation auslöst (je tiefer die Elektrode lag, desto stärker waren die ataktischen Symptome ausgeprägt). Geht man auch von einer zerebellären Ursache (durch eine Affektion der dentato-thalamischen Faserbahnen; vgl. Kapitel 2.2.7) für stimulationsinduzierte Dysarthrie aus, so könnte man die geringen Unterschiede der beiden Arealen hinsichtlich der Sprachmotorik folgendermaßen deuten: Durch eine starke Bündelung der dem Kleinhirn entspringenden Faserbahnen des dentato-thalamischen Trakts wird im Bereich der PSA vergleichsweise wenig Strom benötigt, um sämtliche Fasern zu erreichen. Bei Stimulation im darüber gelegenen VIM wird dagegen ein vergleichsweise höherer Strom benötigt, da sich die Fasern des Traktes hier bereits deutlich aufgefächert haben (vgl. hierzu auch Herzog et al., 2007; Blomstedt, Sandvik & Tisch, 2010; Sakai, Inase & Tanji, 1996). Das aus der geringeren Stimulationsamplitude resultierende kompaktere Stromfeld im Bereich der PSA könnte Ursache dafür sein, dass in der vorliegenden Studie bei THS in diesem Bereich keine stärker ausgeprägte Störung der Sprachmotorik gefunden wurde als bei Stimulation im Bereich des VIM. Dieser Umstand könnte auch den fehlenden Unterschied der beiden Areale auf die Supprimierung der Tremorschwere erklären (vgl. Barbe et al., in Vorbereitung).

Der leichte Vorteil der PSA-Stimulation hinsichtlich der Beeinträchtigung der Sprachmotorik im Vergleich zur Stimulation im VIM könnte durch die größere räumliche Distanz der PSA zur lateral gelegenen Internen Kapsel bedingt sein. Die Elektrodenkontakte im Bereich der PSA liegen medialer und weiter von der Internen Kapsel entfernt als die lateraler gelegenen Kontakte im Bereich des VIM.

Diese Annahmen lassen sich allerdings durch die aktuelle Studie nicht belegen, da man für eine Klärung der genauen Ursache stimulationsinduzierter Dysarthrie eine Studie mit unilateraler Stimulation (da sich die Elektroden beider Hemisphären gegenseitig beeinflussen können) unter Einbezug der individuellen Anatomie durch *traktographische Bildgebung* (engl. *fiber tracking*)⁷² sowie der Größe des

⁷² Traktographische Bildgebung ist in der Lage, die in herkömmlichen MRT-Sequenzen nicht sichtbaren Faserbahnen wie z. B. die Interne Kapsel detailliert zu visualisieren. Auf diese Weise kann das räumliche Verhältnis zwischen dem stimulierten Areal und den benachbarten Faserbahnen evaluiert werden.

abgegebenen Stromfelds (engl. *volume of tissue activated, VTA*) benötigt. Anhand einer solchen Studie ließe sich besser klären, ob sich die oben genannten Annahmen bezüglich der Ätiologie stimulationsinduzierter Dysarthrie bestätigen lassen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Stimulation der PSA hinsichtlich der Tremorsupprimierung im Vergleich zur Stimulation des VIM eine höhere Effizienz bei gleicher Effektivität aufweist, und dass die Sprachmotorik nicht stärker beeinträchtigt ist als bei VIM-Stimulation.

6.4 Methodologische Aspekte

Eine Reihe methodologischer Gesichtspunkte darf bei der Diskussion der Ergebnisse nicht unerwähnt bleiben.

Zum einen gab es in dieser Studie keine postoperative Kondition mit implantiertem Hirnschrittmacher, aber ausgeschalteter Stimulation. Es wird üblicherweise davon ausgegangen, dass Effekte, die durch die reine Anwesenheit von (deaktivierten) Elektroden hervorgerufen werden (der sogenannte *Mikroläsionseffekt*), bereits einige Wochen nach der Implantation abklingen. Es konnte jedoch vereinzelt gezeigt werden, dass z. B. bei Parkinsonpatienten bis zu drei Monate nach einer THS-Implantation die Wortflüssigkeit vermindert sein kann (Okun et al., 2012). Ein solcher Effekt lässt sich möglicherweise auf eine Nebenwirkung durch die genannten Mikroläsionen zurückführen, die im Einzelfall auch sprachmotorische Aspekte einschließen könnte. Solche durch das reine Vorhandensein von Elektroden ausgelöste Effekte konnten in der vorliegenden Studie aufgrund einer fehlenden postoperativen THS-OFF-Kondition allerdings nicht untersucht werden. Allerdings fand die postoperative Evaluation in der vorliegenden Studie in einem deutlich späteren Zeitfenster (fünf bzw. sieben Monate nach Implantation des THS-Systems) statt, sodass Mikroläsionseffekte zum Zeitpunkt der postoperativen Aufnahmen bereits abgeklungen sein dürften.

Des Weiteren können die Ergebnisse dieser Studie hinsichtlich der Sprachmotorik aufgrund der geringen Zahl an eingeschlossenen Patienten ($n = 13$) nicht ohne weiteres auf ein größeres Patientenkollektiv übertragen werden. Für die eigentliche Hauptstudie (Barbe et al., in Vorbereitung) erfolgte die Fallzahlberechnung durch das Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln. Anhand einer vorangegangenen Tremorstudie bei ET-Patienten von Blomstedt, Sandvik & Tisch (2010) wurde eine Poweranalyse durchgeführt, die für den primären Endpunkt

(die Reduktion des Tremors auf der Tremor-Rating-Skala) unter Einbezug eines Sicherheitsfensters von 20 % eine Zahl von 15 zu rekrutierenden Patienten ergab (vgl. Barbe et al., 2016). Aufgrund von Komplikationen im Zusammenhang mit der Implantation nahmen nur 13 der 15 rekrutierten Patienten an sämtlichen postoperativen Evaluationszeitpunkten teil. Eine Übersicht über die Patientenzahl in den verschiedenen Phasen der Studien findet sich in Appendix C.

In der vorliegenden Studie wurde die Sprache von ET-Patienten ausschließlich unter bilateraler THS untersucht. Ein Zusammenhang zwischen Elektrodenlokalisierung und Sprachmotorik, wie er u. a. in Becker et al. (2017) gefunden wurde, konnte hier nicht analysiert werden, da eine Dysarthrie beispielsweise nur von einer der beiden implantierten Elektroden induziert werden könnte. Um die Pathophysiologie der stimulationsinduzierten Dysarthrie besser charakterisieren zu können sind Studien mit unilateraler Stimulation nötig, die mittels *Diffusions-Tensor-Bildgebung* (engl. *diffusion tensor imaging*) in Verbindung mit *Traktographischen Analysen* (engl. *fiber tracking*) (vgl. Klein et al., 2011) auch die individuelle Anatomie der Patienten mit einbeziehen.

7 FAZIT UND AUSBLICK

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss der Tiefen Hirnstimulation auf die Sprachmotorik von Patienten mit Essentiellem Tremor. Die stimulationsbedingte Dysarthrie bei ET-Patienten wurde bislang nur wenig erforscht. Studien, die sich objektiver akustischer Parameter zur Analyse gestörter Sprache bei ET-Patienten bedienen, sind nur selten zu finden. Während bei Patienten mit Morbus Parkinson diverse Studien zu prä- und postoperativen Daten derselben Patienten durchgeführt wurden (Karlsson et al., 2011; Karlsson et al., 2014; Tripoliti et al., 2011) fehlten diese bei Patienten mit Essentiellem Tremor bislang vollständig. Dies ist somit die erste prospektive Studie, die die Sprachmotorik von ET-Patienten vor und nach der Implantation eines Hirnschrittmachers sowohl anhand objektiver akustischer Parameter als auch anhand subjektiver Beurteilungsskalen analysiert. Zudem ist bis dato auch keine Studie bekannt, die die beiden alternativen Zielareale der Tiefen Hirnstimulation (VIM und PSA) bei Patienten mit Essentiellem Tremor hinsichtlich ihrer Nebenwirkung auf die Sprache verglichen hat.

Es wurden 13 Patienten vor und nach der Implantation des Hirnschrittmachers akustisch aufgenommen. Postoperativ wurde einmal thalamisch im Bereich des Nucleus Ventralis Intermedius (VIM) stimuliert, und einmal subthalamisch im Bereich des Posterioren Subthalamischen Areals (PSA). Die Sprache der ET-Patienten vor der Implantation wurde zudem mit der Sprache von 13 gesunden Kontrollprobanden verglichen. Das Sprachmaterial bestand aus schnellen Silbenwiederholungen (Plosiv-Vokal-Sequenzen /papapa/, /tatata/, /kakaka/), Nasal-Vokal-Sequenzen (/mamimu/), gehaltenen Vokalen (/a/) sowie aus einem gelesenen Standardtext ('Nordwind und Sonne'). Auf einer visuellen Analogskala fand die subjektive Beurteilung der Sprache sowohl durch die Patienten bzw. Kontrollprobanden selbst, als auch (im Falle der Patienten) zusätzlich durch den Prüfarzt statt. In einem Rating-Experiment wurde die Sprache der Patienten und Kontrollprobanden durch naive Hörer in Bezug auf ihre Verständlichkeit und Natürlichkeit beurteilt.

Die Sprache von Patienten und Kontrollprobanden wurde vor dem Hintergrund der drei folgenden Fragestellungen analysiert: a) Bestehen bei ET-Patienten bereits vor der Implantation des THS-Systems Einschränkungen hinsichtlich des sprachmotorischen Systems, und unterscheiden sich die Patienten von einer gesunden Kontrollgruppe? b) Verschlechtern sich ET-Patienten sprachmotorisch nach der Implantation des

Hirnschrittmachers und mit aktivierter Stimulation im Vergleich zur präoperativen Kondition? c) Welchen Einfluss hat der Ort der Stimulation (VIM-THS vs. PSA-THS) auf die Sprachmotorik?

Der Vergleich zwischen den Patienten in präoperativer Kondition und der Kontrollgruppe zeigte entgegen der bestehenden Literatur (Gamboa et al., 1998; Kronenbuerger et al., 2009; Mücke et al., 2014) keine signifikanten Unterschiede bei der akustischen Analyse der Sprachmotorik. Die subjektive Bewertung durch naive Hörer zeigte dagegen eine schlechtere Verständlichkeit der ET-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Sowohl aufgrund der bestehenden Vorliteratur als auch aufgrund der klinischen Charakteristik der (kleinen) Patientenkohorte muss jedoch auch weiterhin davon ausgegangen werden, dass die Sprachmotorik bei nicht implantierten ET-Patienten beeinträchtigt ist. Eine akustische und artikulographische Studie mit einer größeren Zahl an ET-Patienten mit (ET_C) und ohne (ET_{PT}) zerebelläre Symptome, die neben der reinen Artikulationsgeschwindigkeit (vgl. Kronenbuerger et al., 2009) auch Parameter des oralen und glottalen Systems analysiert, könnte in dieser Hinsicht Klarheit schaffen.

Der prä- und postoperative Vergleich konnte zeigen, dass die Tiefe Hirnstimulation einen positiven Effekt auf den Tremor hat. Allerdings muss auch in dieser Studie eine stimulationsinduzierte Dysarthrie in Form einer verlangsamten Artikulationsgeschwindigkeit bei thalamischer Stimulation, einer höheren Variabilität von Silbendauern sowie einer glottalen (Stimmhaftigkeit während der Konstriktionsphasen) und supraglottalen Beeinträchtigung (Spirantisierung) konstatiert werden. Die Ergebnisse vorheriger Studien bei ET-Patienten mit an- und ausgeschalteter Stimulation (Becker et al., 2017; Mücke et al., 2014) konnten hier bestätigt werden. Aufgrund der akustischen Ergebnisse sowie aufgrund der THS-bedingten Störung der zerebello-thalamo-kortikalen Schleife in Verbindung mit einer Affektion der Internen Kapsel kann die Beeinträchtigung der Sprachmotorik am ehesten im Sinne einer spastischen bzw. ataktischen Dysarthrie interpretiert werden. Um die der stimulationsinduzierten Dysarthrie zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen zu entschlüsseln, werden zukünftig weitere Studien benötigt. So könnten traktographische Analysen (Klein et al., 2011), die die individuelle Anatomie der den stimulierten Zielpunkt umgebenden Hirnstrukturen

sowie die Größe des an das Hirngewebe abgegebenen Stromfelds berücksichtigen, die Fragen nach der Ätiologie der stimulationsinduzierten Dysarthrie besser klären.

Beim postoperativen Vergleich zwischen thalamischer VIM-THS und subthalamischer PSA-THS zeigte sich die PSA-THS bei gleicher oder gar minimal besserer Effektivität hinsichtlich der Unterdrückung des Tremors effizienter (es wurde eine geringere Stromstärke benötigt). Gleichzeitig brachte die Stimulation in der PSA, die bislang hinsichtlich der Nebenwirkungen nur wenig erforscht wurde, im Vergleich zur Stimulation im Bereich des VIM keine Zunahme stimulationsinduzierter Dysarthrie mit sich. Deswegen kann in Zukunft eine tiefe Implantation, wie sie in dieser Studie durchgeführt wurde, weiterhin vorgenommen werden, ohne eine stärkere Beeinträchtigung des sprachmotorischen Systems befürchten zu müssen. Ob eine noch tiefere Implantation der Elektrodenkontakte in der PSA (vgl. Blomstedt et al., 2011) zu ähnlichen Ergebnissen führt müsste ebenfalls in zukünftigen Studien verifiziert werden.

Seit einiger Zeit sind THS-Systeme mit sogenannten *direktionalen Elektroden* erhältlich. Bei diesen neuen Elektroden sind die klassischen Ringkontakte jeweils in drei separate Kontakte aufgeteilt, die in verschiedene Richtungen zeigen und separat voneinander angesteuert und eingestellt werden können (engl. *directional current steering*, vgl. Steigerwald et al., 2016; Pollo et al., 2014; Dembek et al., 2017). Diese Systeme können so programmiert werden, dass sich der Strom vom Kontakt aus nicht zwangsweise zirkulär (in alle Richtungen) in das Hirngewebe ausbreitet, sondern nur in eine Richtung. Im Falle von Nebenwirkungen durch Affektion eines benachbarten Areals (z. B. bei Ausbreitung des Stroms in die motorischen Faserbahnen der lateral gelegenen Internen Kapsel) könnte das Stromfeld gezielt nach medial gelenkt werden, um diese Faserbahnen nicht zu beeinflussen. In einer Fallstudie unserer Arbeitsgruppe (Reker et al., 2016) konnte gezeigt werden, dass bei einem Patienten mit Morbus Parkinson und Stimulation im Nucleus Subthalamicus eine stimulationsinduzierte Dysarthrie durch directionale Stimulation minimiert und so das therapeutische Fenster vergrößert werden konnte. Ähnliche Studien mit größerer Fallzahl werden auch bei ET-Patienten benötigt, um die generelle Eignung eines solchen Systems zur Minimierung stimulationsinduzierter Dysarthrie (und anderer Nebenwirkungen) evaluieren zu können. Die weitere Erforschung der stimulationsinduzierten Dysarthrie ist auch deshalb voranzutreiben, weil man die technischen Fortschritte der neuen THS-

Systeme nur dann adäquat und zum Vorteil der Patienten nutzen kann, wenn man die genaue Ursache der durch die Stimulation verursachten Nebenwirkungen kennt.

Literaturverzeichnis

- Ackermann, H. & Ziegler, W. (1989). Die Dysarthrophonie des Parkinson-Syndroms. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 57(4), 149-160.
- Ackermann, H. & Ziegler, W. (1991). Articulatory deficits in parkinsonian dysarthria: an acoustic analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 54(12), 1093-1098.
- Ackermann, H. & Hertrich, I. (1994). Speech rate and rhythm in cerebellar dysarthria: an acoustic analysis of syllabic timing. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, 46(2), 70-78.
- Ackermann, H., Hertrich, I. & Hehr, T. (1995). Oral diadochokinesis in neurological dysarthrias. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, 47(1), 15-23.
- Anand, S. & Stepp, C. E. (2015). Listener Perception of Monopitch, Naturalness, and Intelligibility for Speakers With Parkinson's Disease. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 58(4), 1134-1144.
- Aronson, A. E., Brown, J. R., Litin, E. M. & Pearson, J. S. (1968). Spastic dysphonia. II. Comparison with essential (voice) tremor and other neurologic and psychogenic dysphonias. *The Journal of speech and hearing disorders*, 33(3), 219-231.
- Bain, P. G., Findley, L. J., Thompson, P. D., Gresty, M. A., Rothwell, J. C., Harding, A. E. & Marsden, C. D. (1994). A study of hereditary essential tremor. *Brain*, 117(4), 805-824.
- Bain, P. G. (2000). Tremor assessment and quality of life measurements. *Neurology*, 54(11), 26-29.
- Baken, R. & Orlikoff, R. (2000). *Clinical Measurement of Speech and Voice* (2. Auflage). Singular Thomson Learning, San Diego.
- Barbe, M. T., Liebhart, L., Runge, M., Pauls, K. A. M., Wojtecki, L., Schnitzler, A., Allert, N., Fink, G. R., Sturm, V., Maarouf, M. & Timmermann, L. (2011a). Deep brain stimulation in the nucleus ventralis intermedius in patients with essential tremor: habituation of tremor suppression. *Journal of Neurology*, 258(3), 434-439.
- Barbe, M. T., Liebhart, L., Runge, M., Deyng, J., Florin, E., Wojtecki, L., Schnitzler, A., Allert, N., Sturm, V., Fink, G. R., Maarouf, M. & Timmermann, L. (2011b). Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus in patients with essential tremor: stimulation below intercommissural line is more efficient but equally effective as stimulation above. *Experimental Neurology*, 230(1), 131-137.
- Barbe, M. T., Dembek, T. A., Becker, J., Raethjen, J., Hartinger, M., Meister, I. G., Runge, M., Maarouf, M., Fink, G. R. & Timmermann, L. (2014). Individualized current-shaping reduces DBS-induced dysarthria in patients with essential tremor. *Neurology*, 82(7), 614-619.

- Barbe, M. T., Franklin, J., Kraus, D., Reker, P., Dembek, T. A., Allert, N., Wirths, J., Voges, J., Timmermann, L. & Visser-Vandewalle, V. (2016). Deep brain stimulation of the posterior subthalamic area and the thalamus in patients with essential tremor: study protocol for a randomized controlled pilot trial. *Trials*, *17*(1), 476.
- Barbe, M. T., Reker, P., Hamacher, S., Franklin, J., Kraus, D., Dembek, T. A., Becker, J., Steffen, J., Allert, N., Wirths, J., Dafsari, H. S., Voges, J., Fink, G. R., Visser-Vandewalle, V. & Timmermann, L. (in Vorbereitung). Deep brain stimulation of the posterior subthalamic area and the thalamus in patients with essential tremor – a randomized, double-blind, controlled trial.
- Becker, J., Barbe, M. T., Hartinger, M., Dembek, T. A., Pochmann, J., Wirths, J., Allert, N., Mucke, D., Hermes, A., Meister, I. G., Visser-Vandewalle, V., Grice, M. & Timmermann, L. (2017). The Effect of Uni- and Bilateral Thalamic Deep Brain Stimulation on Speech in Patients With Essential Tremor: Acoustics and Intelligibility. *Neuromodulation*, *20*(3), 223-232.
- Benabid, A. L., Pollak, P., Gervason, C., Hoffmann, D., Gao, D. M., Hommel, M., Perret, J. E. & de Rougemont, J. (1991). Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*, *337*(8738), 403-406.
- Benabid, A. L., Pollak, P., Gao, D., Hoffmann, D., Limousin, P., Gay, E., Payen, I. & Benazzouz, A. (1996). Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *Journal of Neurosurgery*, *84*(2), 203-214.
- Bermejo-Pareja, F., Louis, E. D. & Benito-Leon, J. (2007). Risk of incident dementia in essential tremor: a population-based study. *Movement Disorders*, *22*(11), 1573-1580.
- Blomstedt, P., Sandvik, U. & Tisch, S. (2010). Deep brain stimulation in the posterior subthalamic area in the treatment of essential tremor. *Movement Disorders*, *25*(10), 1350-1356.
- Blomstedt, P., Sandvik, U., Linder, J., Fredricks, A., Forsgren, L. & Hariz, M. I. (2011). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus versus the zona incerta in the treatment of essential tremor. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, *153*(12), 2329-2335.
- Boersma, P. & Weenink, E. (2010). Praat: doing phonetics by computer [Computer program]. Retrieved from www.praat.org.
- Borrie, S. A., McAuliffe, M. J., Liss, J. M., Kirk, C., O'Beirne, G. A. & Anderson, T. (2012). Familiarisation conditions and the mechanisms that underlie improved recognition of dysarthric speech. *Language and Cognitive Processes*, *27*(7-8), 1039-1055.
- Brendel, B., Ackermann, H., Berg, D., Lindig, T., Scholderle, T., Schols, L., Synofzik, M. & Ziegler, W. (2013). Friedreich ataxia: dysarthria profile and clinical data. *Cerebellum*, *12*(4), 475-484.

- Bronstein, J. M., Tagliati, M., McIntyre, C., Chen, R., Cheung, T., Hargreaves, E. L., Israel, Z., Moffitt, M., Montgomery, E. B., Stypulkowski, P., Shils, J., Denison, T., Vitek, J., Volkman, J., Wertheimer, J. & Okun, M. S. (2015). The rationale driving the evolution of deep brain stimulation to constant-current devices. *Neuromodulation*, 18(2), 85-88.
- Browman, C. & Goldstein, L. (1986). Toward an Articulatory Phonology. *Phonology Yearbook*, 3, 219-252.
- Browman, C. & Goldstein, L. (1992). Articulatory Phonology: An overview. *Phonetica*, 49, 155-180.
- Bunton, K. & Weismer, G. (2001). The relationship between perception and acoustics for a high-low vowel contrast produced by speakers with dysarthria. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 44(6), 1215-1228.
- Buresi, P. (1874). Sopra un caso di tremore essenziale. Memore originali. Conferenza raccolta dallo studente Alfredo Rubini (22 febbraio 1874, Siena). *Lo Sperimentale*, 33, 475-481.
- Chandran, V., Pal, P. K., Reddy, J. Y., Thennarasu, K., Yadav, R. & Shivashankar, N. (2012). Non-motor features in essential tremor. *Acta Neurologica Scandinavica*, 125(5), 332-337.
- Chang, W. S., Chung, J. C., Kim, J. P. & Chang, J. W. (2013). Simultaneous thalamic and posterior subthalamic electrode insertion with single deep brain stimulation electrode for essential tremor. *Neuromodulation*, 16(3), 236-243.
- Chenausky, K., Macauslan, J. & Goldhor, R. (2011). Acoustic Analysis of PD Speech. *Parkinsons Disease*, 2011, ID 435232.
- Cheung, T., Nuno, M., Hoffman, M., Katz, M., Kilbane, C., Alterman, R. & Tagliati, M. (2013). Longitudinal impedance variability in patients with chronically implanted DBS devices. *Brain Stimulation*, 6(5), 746-751.
- Choe, Y. K., Liss, J. M., Azuma, T. & Mathy, P. (2012). Evidence of cue use and performance differences in deciphering dysarthric speech. *Journal of the Acoustical Society of America*, 131(2), 112-118.
- Cole, J., Hualde, J. & Iskarous, K. (1999). Effects of prosodic and segmental context on /g/-lenition in Spanish. *Proceedings of the 4th International Linguistics and Phonetics Conference*, Prague, 575-589.
- Critchley, M. (1949). Observations on essential (heredofamial) tremor. *Brain*, 72(2), 113-139.
- Crystal, T. H. & House, A. S. (1990). Articulation rate and the duration of syllables and stress groups in connected speech. *Journal of the Acoustical Society of America*, 88(1), 101-112.
- 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.
- Darley, F. L., Aronson, A. E. & Brown, J. R. (1975). *Motor speech disorders*. W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto.

- Dembek, T. A., Reker, P., Visser-Vandewalle, V., Wirths, J., Treuer, H., Klehr, M., Roediger, J., Dafsari, H. S., Barbe, M. T. & Timmermann, L. (2017). Directional DBS increases side-effect thresholds-A prospective, double-blind trial. *Movement Disorders*.
- Deng, H., Le, W. & Jankovic, J. (2007). Genetics of essential tremor. *Brain*, 130(6), 1456-1464.
- Deuschl, G., Bain, P. & Brin, M. (1998). Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Movement Disorders*, 13(3), 2-23.
- Deuschl, G. (1999). Differential diagnosis of tremor. *Journal of Neural Transmission, Supplementum*, 56, 211-220.
- Deuschl, G., Wenzelburger, R., Löffler, K., Raethjen, J. & Stolze, H. (2000). Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain*, 123(8), 1568-1580.
- Deuschl, G. & Elble, R. J. (2000). The pathophysiology of essential tremor. *Neurology*, 54(11 Suppl 4), 14-20.
- Deuschl, G. & Elble, R. (2009). Essential tremor--neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Movement Disorders*, 24(14), 2033-2041.
- Deuschl, G., Raethjen, J., Hellriegel, H. & Elble, R. (2011). Treatment of patients with essential tremor. *The Lancet Neurology*, 10(2), 148-161.
- Diaz, N. L. & Louis, E. D. (2010). Survey of medication usage patterns among essential tremor patients: movement disorder specialists vs. general neurologists. *Parkinsonism Related Disorders*, 16(9), 604-607.
- Dormont, D., Cornu, P., Pidoux, B., Bonnet, A. M., Biondi, A., Oppenheim, C., Hasboun, D., Damier, P., Cuchet, E., Philippon, J., Agid, Y. & Marsault, C. (1997). Chronic thalamic stimulation with three-dimensional MR stereotactic guidance. *American Journal of Neuroradiology*, 18(6), 1093-1107.
- Dromey, C., Kumar, R., Lang, A. E. & Lozano, A. M. (2000). An investigation of the effects of subthalamic nucleus stimulation on acoustic measures of voice. *Movement Disorders*, 15(6), 1132-1138.
- Duane, D. D. & Vermilion, K. J. (2002). Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology*, 58(11), 1706.
- Duffy, J. R. (2013). *Motor speech disorders: Substrates, differential diagnosis, and management* (3. Auflage). Elsevier Mosby, St. Louis.
- Elble, R. J. (2000). Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology*, 54(11 Suppl 4), 2-6.
- Elble, R. J. (2013). What is essential tremor? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(6), 353.
- Enderby, P. (1980). Frenchay Dysarthria Assessment. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 15, 165-173.

- Fahn, S., Tolosa, E. & Conception, M. (1993). Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic, J. & Tolosa, E. (Hrsg.), *Parkinson's Disease and Movement Disorders* (2. Auflage). Williams and Wilkins, Baltimore, 271-280.
- Fasano, A., Herzog, J., Raethjen, J., Rose, F. E., Muthuraman, M., Volkmann, J., Falk, D., Elble, R. & Deuschl, G. (2010). Gait ataxia in essential tremor is differentially modulated by thalamic stimulation. *Brain*, 133(12), 3635-3648.
- Fletcher, A. R., McAuliffe, M. J., Lansford, K. L. & Liss, J. M. (2017). Assessing Vowel Centralization in Dysarthria: A Comparison of Methods. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 60(2), 341-354.
- Flora, E. D., Perera, C. L., Cameron, A. L. & Maddern, G. J. (2010). Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Movement Disorders*, 25(11), 1550-1559.
- Förster, U. (1993). Dysarthrie bei Erwachsenen: Einteilung, differential-diagnostische und therapeutische Aspekte aus sprachpädagogischer Sicht. In: Grohnfeldt, M. (Hrsg.), *Zentrale Sprach- und Sprechstörungen. Handbuch der Sprachtherapie* 6. Marhold, Berlin, 389-408.
- Fougeron, C. & Keating, P. A. (1997). Articulatory strengthening at edges of prosodic domains. *Journal of the Acoustical Society of America*, 101(6), 3728-3740.
- Gamboa, J., Jiménez-Jiménez, F. J., Nieto, A., Cobeta, I., Vegas, A., Ortí-Pareja, M., Gasalla, T., Molina, J. A. & García-Albea, E. (1998). Acoustic voice analysis in patients with essential tremor. *Journal of Voice*, 12(4), 444-452.
- Gentil, M., Garcia-Ruiz, P., Pollak, P. & Benabid, A. L. (2000). Effect of bilateral deep-brain stimulation on oral control of patients with parkinsonism. *European Neurology*, 44(3), 147-152.
- Groppa, S., Herzog, J., Falk, D., Riedel, C., Deuschl, G. & Volkmann, J. (2014). Physiological and anatomical decomposition of subthalamic neurostimulation effects in essential tremor. *Brain*, 137(1), 109-121.
- Guehl, D., Tison, F., Cuny, E., Benazzouz, A., Rougier, A., Bioulac, B. & Burbaud, P. (2003). Complications and adverse effects of deep brain stimulation in Parkinson's patients. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 3(6), 811-819.
- Hagglund, P., Sandstrom, L., Blomstedt, P. & Karlsson, F. (2016). Voice Tremor in Patients with Essential Tremor: Effects of Deep Brain Stimulation of Caudal Zona Incerta. *Journal of Voice*, 30(2), 228-233.
- Hariz, M. I., Shamsgovara, P., Johansson, F., Hariz, G. & Fodstad, H. (1999). Tolerance and tremor rebound following long-term chronic thalamic stimulation for Parkinsonian and essential tremor. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 72(2-4), 208-218.
- Helmchen, C., Hagenow, A., Miesner, J., Sprenger, A., Rambold, H., Wenzelburger, R., Heide, W. & Deuschl, G. (2003). Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain*, 126(6), 1319-1332.

- Herzog, J., Hamel, W., Wenzelburger, R., Pötter, M., Pinsker, M. O., Bartussek, J., Morsnowski, A., Steigerwald, F., Deuschl, G. & Volkmann, J. (2007). Kinematic analysis of thalamic versus subthalamic neurostimulation in postural and intention tremor. *Brain*, 130(Pt 6), 1608-1625.
- Hirose, H. (1986). Pathophysiology of motor speech disorders (dysarthria). *Folia Phoniatrica*, 38(2-4), 61-88.
- Hixon, T. J. & Hardy, J. C. (1964). Restricted Motility of the Speech Articulators in Cerebral Palsy. *The Journal of speech and hearing disorders*, 29, 293-306.
- Hopfner, F. & Deuschl, G. (2017). Is Essential tremor a single entity? *European Journal of Neurology*, [Epub ahead of print].
- Hualde, J. I., Shosted, R. & Scarpace, D. (2011, AUG). Acoustics and articulation of spanish /d/ spirantization. *Proceedings of the 17th International Congress of Phonetic Sciences*, Hong Kong, 906-909.
- Jankovic, J. (2002). Essential tremor: a heterogenous disorder. *Movement Disorders*, 17(4), 638-644.
- Jasinska-Myga, B. & Wider, C. (2012). Genetics of essential tremor. *Parkinsonism Related Disorders*, 18 (Suppl 1), 138-139.
- Johnson, M. D., Miocinovic, S., McIntyre, C. C. & Vitek, J. L. (2008). Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders. *Neurotherapeutics*, 5(2), 294-308.
- Kaplan, A. (2010). *Phonology shaped by Phonetics: the Case of Intervocalic Lenition*. PhD dissertation. University of California. Santa Cruz.
- Karlsson, F., Unger, E., Wahlgren, S., Blomstedt, P., Linder, J., Nordh, E., Zafar, H. & van Doorn, J. (2011). Deep brain stimulation of caudal zona incerta and subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease: effects on diadochokinetic rate. *Parkinsons Disorders*, 2011, 605-607.
- Karlsson, F., Olofsson, K., Blomstedt, P., Linder, J., Nordh, E. & van Doorn, J. (2014). Articulatory closure proficiency in patients with Parkinson's disease following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and caudal zona incerta. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 57(4), 1178-1190.
- Kent, R. D. & Rosenbek, J. C. (1982). Prosodic disturbance and neurologic lesion. *Brain and Language*, 15(2), 259-291.
- Kent, R. D., Kent, J. F. & Rosenbek, J. C. (1987). Maximum performance tests of speech production. *The Journal of speech and hearing disorders*, 52(4), 367-387.
- Kent, R. D., Weismer, G., Kent, J. F., Vorperian, H. K. & Duffy, J. R. (1999). Acoustic studies of dysarthric speech: methods, progress, and potential. *Journal of Communication Disorders*, 32(3), 141-180.
- Kent, R. D., Kent, J. F., Duffy, J. R., Thomas, J. E., Weismer, G. & Stuntebeck, S. (2000a). Ataxic dysarthria. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 43(5), 1275-1289.

- Kent, R. D., Kent, J. F., Weismer, G. & Duffy, J. R. (2000b). What dysarthrias can tell us about the neural control of speech. *Journal of Phonetics*, 28, 273-302.
- Kent, R. D. & Kim, Y. J. (2003). Toward an acoustic typology of motor speech disorders. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 17(6), 427-445.
- Kent, R. D. (2015). Nonspeech Oral Movements and Oral Motor Disorders: A Narrative Review. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 24(4), 763-789.
- Klebe, S., Stolze, H., Gensburg, K., Volkman, J., Wenzelburger, R. & Deuschl, G. (2005). Influence of alcohol on gait in patients with essential tremor. *Neurology*, 65(1), 96-101.
- Klein, J. C., Lorenz, B., Kang, J. S., Baudrexel, S., Seifried, C., van de Loo, S., Steinmetz, H., Deichmann, R. & Hilker, R. (2011). Diffusion tensor imaging of white matter involvement in essential tremor. *Human Brain Mapping*, 32(6), 896-904.
- Klein, J. C., Barbe, M. T., Seifried, C., Baudrexel, S., Runge, M., Maarouf, M., Gasser, T., Hattingen, E., Liebig, T., Deichmann, R., Timmermann, L., Weise, L. & Hilker, R. (2012). The tremor network targeted by successful VIM deep brain stimulation in humans. *Neurology*, 78(11), 787-795.
- Kleinow, J., Smith, A. & Ramig, L. O. (2001). Speech motor stability in IPD: effects of rate and loudness manipulations. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 44(5), 1041-1051.
- Koda, J. & Ludlow, C. L. (1992). An evaluation of laryngeal muscle activation in patients with voice tremor. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 107(5), 684-696.
- Koller, W. C., Busenbark, K. & Miner, K. (1994). The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Annals of Neurology*, 35(6), 717-723.
- Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C., Koudsie, A., Limousin, P. D., Benazzouz, A., LeBas, J. F., Benabid, A.-L. & Pollak, P. (2003). Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, 349(20), 1925-1934.
- Krauss, J. K., Simpson, R. K., Jr., Ondo, W. G., Pohle, T., Burgunder, J. M. & Jankovic, J. (2001). Concepts and methods in chronic thalamic stimulation for treatment of tremor: technique and application. *Neurosurgery*, 48(3), 535-541.
- Kronenbuerger, M., Konczak, J., Ziegler, W., Buderath, P., Frank, B., Coenen, V. A., Kiening, K., Reinacher, P., Noth, J. & Timmann, D. (2009). Balance and motor speech impairment in essential tremor. *Cerebellum*, 8(3), 389-398.
- Künzel, H., Braun, A. & Eysholdt, U. (1992). *Einfluß von Alkohol auf Sprache und Stimme*. Kriminalistik Verlag, Heidelberg.
- Lansford, K. L. & Liss, J. M. (2014). Vowel acoustics in dysarthria: speech disorder diagnosis and classification. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 57(1), 57-67.

- Laver, J. (1980). *The phonetic description of voice quality*. Cambridge University Press.
- Lester, R. A., Barkmeier-Kraemer, J. & Story, B. H. (2013). Physiologic and acoustic patterns of essential vocal tremor. *Journal of Voice*, 27(4), 422-432.
- Lindblom, B. (1990). Explaining phonetic variation: A sketch of the H & H theory. In: Hardcastle, W. & Marchal, A. (Hrsg.), *Speech Production and Speech Modelling*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 403-439.
- Liu, H. M., Tsao, F. M. & Kuhl, P. K. (2005). The effect of reduced vowel working space on speech intelligibility in Mandarin-speaking young adults with cerebral palsy. *Journal of the Acoustical Society of America*, 117(6), 3879-3889.
- Lorenz, D., Schwieger, D., Moises, H. & Deuschl, G. (2006). Quality of life and personality in essential tremor patients. *Movement Disorders*, 21(8), 1114-1118.
- Louis, E. D., Ottman, R. & Hauser, W. A. (1998). How common is the most common adult movement disorder? estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Movement Disorders*, 13(1), 5-10.
- Louis, E. D. (2001). Clinical practice. Essential tremor. *The New England Journal of Medicine*, 345(12), 887-891.
- Louis, E. D., Dure, L. S. t. & Pullman, S. (2001). Essential tremor in childhood: a series of nineteen cases. *Movement Disorders*, 16(5), 921-923.
- Louis, E. D. (2006). Essential tremor. *Clinics in Geriatric Medicine*, 22(4), 843-857.
- Louis, E. D. & Ferreira, J. J. (2010). How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Movement Disorders*, 25(5), 534-541.
- Lowit, A. (2014). Quantification of rhythm problems in disordered speech: a re-evaluation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 369(1658), 20130404.
- Lowit, A. & Kent, R. (2016). Management of dysarthria. In: Papathanasiou, I. & Coppens, P. (Hrsg.), *Aphasia and Related Neurogenic Communication Disorders* (2. Auflage), Burlington, 527-556.
- Lyons, K. E., Pahwa, R., Comella, C. L., Eisa, M. S., Elble, R. J., Fahn, S., Jankovic, J., Juncos, J. L., Koller, W. C., Ondo, W. G., Sethi, K. D., Stern, M. B., Tanner, C. M., Tintner, R. & Watts, R. L. (2003). Benefits and risks of pharmacological treatments for essential tremor. *Drug Safety*, 26(7), 461-481.
- Lyons, K. E. & Pahwa, R. (2008). Deep brain stimulation and tremor. *Neurotherapeutics*, 5(2), 331-338.
- Mai, J., Majtanik, M. & Paxinos, G. (2015). *Atlas of the Human Brain* (4. Auflage). Elsevier Ltd, Oxford.
- Massey, E. W. & Paulson, G. W. (1985). Essential vocal tremor: clinical characteristics and response to therapy. *Southern Medical Journal*, 78(3), 316-317.

- McIntyre, C. C., Savasta, M., Walter, B. L. & Vitek, J. L. (2004). How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 21(1), 40-50.
- Merati, A. L., Heman-Ackah, Y. D., Abaza, M., Altman, K. W., Sulica, L. & Belamowicz, S. (2005). Common movement disorders affecting the larynx: a report from the neurolaryngology committee of the AAO-HNS. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 133(5), 654-665.
- Montgomery, E. B., Jr. & Gale, J. T. (2008). Mechanisms of action of deep brain stimulation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(3), 388-407.
- Mücke, D., Becker, J., Barbe, M. T., Meister, I., Liebhart, L., Roettger, T. B., Dembek, T., Timmermann, L. & Grice, M. (2014). The effect of deep brain stimulation on the speech motor system. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 57(4), 1206-1218.
- Nandi, D. & Aziz, T. Z. (2004). Deep brain stimulation in the management of neuropathic pain and multiple sclerosis tremor. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 21(1), 31-39.
- Nishio, M. (2004). *Assessment of Motor Speech for Dysarthria (AMSD)*. Interuna, Tokyo.
- Okun, M. S., Gallo, B. V., Mandybur, G., Jagid, J., Foote, K. D., Revilla, F. J., Alterman, R., Jankovic, J., Simpson, R., Junn, F., Verhagen, L., Arle, J. E., Ford, B., Goodman, R. R., Stewart, R. M., Horn, S., Baltuch, G. H., Kopell, B. H., Marshall, F., Peichel, D., Pahwa, R., Lyons, K. E., Troster, A. I., Vitek, J. L. & Tagliati, M. (2012). Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, 11(2), 140-149.
- Pahwa, R. & Lyons, K. E. (2003). Essential tremor: differential diagnosis and current therapy. *American Journal of Medicine*, 115(2), 134-142.
- Pahwa, R., Lyons, K. E., Wilkinson, S. B., Simpson, R. K., Ondo, W. G., Tarsy, D., Norregaard, T., Hubble, J. P., Smith, D. A., Hauser, R. A. & Jankovic, J. (2006). Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *Journal of Neurosurgery*, 104(4), 506-512.
- Parrell, B. (2010). Articulation from acoustics: estimating constriction degree from the acoustic signal. *Journal of the Acoustical Society of America*, 128(4), 2289.
- Patel, N., Ondo, W. & Jimenez-Shahed, J. (2014). Habituation and rebound to thalamic deep brain stimulation in long-term management of tremor associated with demyelinating neuropathy. *International Journal of Neuroscience*, 124(12), 919-925.
- Pisoni, D. B. & Martin, C. S. (1989). Effects of alcohol on the acoustic-phonetic properties of speech: perceptual and acoustic analyses. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 13(4), 577-587.
- Plaha, P., Patel, N. K. & Gill, S. S. (2004). Stimulation of the subthalamic region for essential tremor. *Journal of Neurosurgery*, 101(1), 48-54.

- Plaha, P., Javed, S., Agombar, D., G, O. F., Khan, S., Whone, A. & Gill, S. (2011). Bilateral caudal zona incerta nucleus stimulation for essential tremor: outcome and quality of life. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82(8), 899-904.
- Pollo, C., Kaelin-Lang, A., Oertel, M. F., Stieglitz, L., Taub, E., Fuhr, P., Lozano, A. M., Raabe, A. & Schupbach, M. (2014). Directional deep brain stimulation: an intraoperative double-blind pilot study. *Brain*, 137(Pt 7), 2015-2026.
- Pollok, B., Gross, J., Dirks, M., Timmermann, L. & Schnitzler, A. (2004). The cerebral oscillatory network of voluntary tremor. *Journal of Physiology*, 554(3), 871-878.
- Portnoy, R. A. & Aronson, A. E. (1982). Diadochokinetic syllable rate and regularity in normal and in spastic and ataxic dysarthric subjects. *The Journal of speech and hearing disorders*, 47(3), 324-328.
- Pützer, M., Barry, W. J. & Moringlane, J. R. (2007). Effect of deep brain stimulation on different speech subsystems in patients with multiple sclerosis. *Journal of Voice*, 21(6), 741-753.
- Pützer, M., Barry, W. J. & Moringlane, J. R. (2008). Effect of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on different speech subsystems in patients with Parkinson's disease. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 22(12), 957-973.
- Raethjen, J. & Deuschl, G. (2012). The oscillating central network of Essential tremor. *Clinical Neurophysiology*, 123(1), 61-64.
- Ramirez-Zamora, A., Smith, H., Kumar, V., Prusik, J., Phookan, S. & Pilitsis, J. G. (2016). Evolving Concepts in Posterior Subthalamic Area Deep Brain Stimulation for Treatment of Tremor: Surgical Neuroanatomy and Practical Considerations. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 94(5), 283-297.
- Reker, P., Dembek, T. A., Becker, J., Visser-Vandewalle, V. & Timmermann, L. (2016). Directional deep brain stimulation: A case of avoiding dysarthria with bipolar directional current steering. *Parkinsonism Related Disorders*, 156-158.
- Rusz, J., Cmejla, R., Ruzickova, H. & Ruzicka, E. (2011). Quantitative acoustic measurements for characterization of speech and voice disorders in early untreated Parkinson's disease. *Journal of the Acoustical Society of America*, 129(1), 350-367.
- Sakai, S. T., Inase, M. & Tanji, J. (1996). Comparison of cerebellothalamic and pallidothalamic projections in the monkey (*Macaca fuscata*): a double anterograde labeling study. *Journal of Comparative Neurology*, 368(2), 215-228.
- Sapir, S., Spielman, J. L., Ramig, L. O., Story, B. H. & Fox, C. (2007). Effects of intensive voice treatment (the Lee Silverman Voice Treatment [LSVT]) on vowel articulation in dysarthric individuals with idiopathic Parkinson disease: acoustic and perceptual findings. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 50(4), 899-912.
- Sapir, S., Ramig, L. 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.

- Sawalhe, A. D. & Volkmann, J. (2014). Parkinson: Ergebnisse aus der EARLYSTIM-Studie. *DNP - Der Neurologe und Psychiater*, 15(1), 26-29.
- Schmidt, C., Grant, P., Lowery, M. & van Rienen, U. (2013). Influence of uncertainties in the material properties of brain tissue on the probabilistic volume of tissue activated. *Transactions on Biomedical Engineering*, 60(5), 1378-1387.
- Schnitker, R., Huber, W., Pustelniak, M., Weyer, D., Willmes, K. & Bülte, D. (2011). Die Aachener Materialien zur Diagnostik neurogener Sprechstörungen (AMDNS). *Neurologie & Rehabilitation*, 5/6, 277.
- Schnitzler, A., Münks, C., Butz, M., Timmermann, L. & Gross, J. (2009). Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Movement Disorders*, 24(11), 1629-1635.
- Schröter-Morasch, H. & Ziegler, W. (2005). Rehabilitation of impaired speech function (dysarthria, dysglossia). *GMS Current Topics in Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*, 4, Doc15.
- Schuurman, P. R., Bosch, D. A., Bossuyt, P. M., Bonsel, G. J., van Someren, E. J., de Bie, R. M., Merkus, M. P. & Speelman, J. D. (2000). A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *The New England Journal of Medicine*, 342(7), 461-468.
- Sheard, C., Adams, R. D. & Davis, P. J. (1991). Reliability and agreement of ratings of ataxic dysarthric speech samples with varying intelligibility. *Journal of Speech and Hearing Research*, 34(2), 285-293.
- Simonyan, K. & Horwitz, B. (2011). Laryngeal motor cortex and control of speech in humans. *Neuroscientist*, 17(2), 197-208.
- Simpson, A. P. (2009). Phonetic differences between male and female speech. *Language and Linguistics Compass*, 3(2), 621-640.
- Skodda, S., Flasskamp, A. & Schlegel, U. (2011). Instability of syllable repetition in Parkinson's disease--influence of levodopa and deep brain stimulation. *Movement Disorders*, 26(4), 728-730.
- Skodda, S. (2012). Effect of deep brain stimulation on speech performance in Parkinson's disease. *Parkinsons Disease*, 2012, ID 850596.
- Smith, A. & Kleinow, J. (2000). Kinematic correlates of speaking rate changes in stuttering and normally fluent adults. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 43(2), 521-536.
- Staiger, A., Scholderle, T., Brendel, B., Botzel, K. & Ziegler, W. (2017). Oral Motor Abilities Are Task Dependent: A Factor Analytic Approach to Performance Rate. *Journal of Motor Behaviour*, 49(5), 482-493.
- Stani, T. M., Burchiel, K. J., Hart, M. J., Lenar, D. P. & Anderson, V. C. (2010). Effects of DBS on precision grip abnormalities in essential tremor. *Experimental Brain Research*, 201(2), 331-338.
- Steigerwald, F., Müller, L., Johannes, S., Matthies, C. & Volkmann, J. (2016). Directional deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: A pilot study using a novel neurostimulation device. *Movement Disorders*, 31(8), 1240-1243.

- Sulica, L. & Louis, E. D. (2010). Clinical characteristics of essential voice tremor: a study of 34 cases. *Laryngoscope*, 120(3), 516-528.
- Sydow, O., Thobois, S., Alesch, F. & Speelman, J. D. (2003). Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six year follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(10), 1387-1391.
- Tan, E. K., Lum, S. Y. & Prakash, K. M. (2006). Clinical features of childhood onset essential tremor. *European Journal of Neurology*, 13(12), 1302-1305.
- Tanner, D. C. & Tanner, M. C. (2004). *Forensic aspects of speech patterns: Voice prints, speaker profiling, lie and intoxication detection*. Lawyers and Judges, Tucson.
- Tomoda, H., Shibasaki, H., Kuroda, Y. & Shin, T. (1987). Voice tremor: dysregulation of voluntary expiratory muscles. *Neurology*, 37(1), 117-122.
- Tripoliti, E., Zrinzo, L., Martinez-Torres, I., Frost, E., Pinto, S., Foltynie, T., Holl, E., Petersen, E., Roughton, M., Hariz, M. I. & Limousin, P. (2011). Effects of subthalamic stimulation on speech of consecutive patients with Parkinson disease. *Neurology*, 76(1), 80-86.
- Van Riper, C. (1963). *Speech Correction*. Englewood Cliffs, New York, Prentice Hall.
- Vogel, A. P. & Maruff, P. (2014). Monitoring change requires a rethink of assessment practices in voice and speech. *Logopedics, Phoniatrics, Vocology*, 39(2), 56-61.
- Vogel, A. P., McDermott, H. J., Perera, T., Jones, M., Peppard, R. & McKay, C. M. (2015). The Feasibility of Using Acoustic Markers of Speech for Optimizing Patient Outcomes during Randomized Amplitude Variation in Deep Brain Stimulation: A Proof of Principle Methods Study. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 3, 98.
- Voges, J., Hilker, R., Botzel, K., Kiening, K. L., Kloss, M., Kupsch, A., Schnitzler, A., Schneider, G. H., Steude, U., Deuschl, G. & Pinsker, M. O. (2007). Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Movement Disorders*, 22(10), 1486-1489.
- Wang, Y. T., Kent, R. D., Duffy, J. R. & Thomas, J. E. (2009). Analysis of diadochokinesis in ataxic dysarthria using the motor speech profile program. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, 61(1), 1-11.
- Weismer, G. (1984). Articulatory characteristics of parkinsonian dysarthria: Segmental and phrase-level timing, spirantization, and glottal-supraglottal coordination. In: Rosenbeck, J. & Aronson, A. (Hrsg.), *The dysarthrias: Physiology, acoustics, perception, management*. CA: College Hill Press, San Diego, 101-130.
- Weismer, G. & Martin, R. (1992). Acoustic and perceptual approaches to the study of intelligibility. In: Kent, R. (Hrsg.), *Intelligibility in Speech Disorders: Theory, Measurement, and Management*. John Benjamins, Amsterdam, The Netherlands, 67-118.
- Weismer, G., Jeng, J. Y., Laures, J. S., Kent, R. D. & Kent, J. F. (2001). Acoustic and intelligibility characteristics of sentence production in neurogenic speech disorders. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*, 53(1), 1-18.

- Weismer, G. (2006). Philosophy of research in motor speech disorders. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 20(5), 315-349.
- Whaley, N. R., Putzke, J. D., Baba, Y., Wszolek, Z. K. & Uitti, R. J. (2007). Essential tremor: phenotypic expression in a clinical cohort. *Parkinsonism Related Disorders*, 13(6), 333-339.
- Xie, T., Bernard, J. & Warnke, P. (2012). Post subthalamic area deep brain stimulation for tremors: a mini-review. *Translational Neurodegeneration*, 1(1), 20.
- Xie, Y., Zhang, Y., Zheng, Z., Liu, A., Wang, X., Zhuang, P., Li, Y. & Wang, X. (2011). Changes in speech characters of patients with Parkinson's disease after bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Journal of Voice*, 25(6), 751-758.
- Yorkston, K., Strand, E. & Kennedy, M. (1996). Comprehensibility of Dysarthric Speech: Implications for Assessment and Treatment Planning. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 5(1), 55-65.
- Yorkston, K. M. & Beukelman, D. R. (1978). A comparison of techniques for measuring intelligibility of dysarthric speech. *Journal of Communication Disorders*, 11(6), 499-512.
- Zesiewicz, T. A., Elble, R., Louis, E. D., Hauser, R. A., Sullivan, K. L., Dewey, R. B., Jr., Ondo, W. G., Gronseth, G. S. & Weiner, W. J. (2005). Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 64(12), 2008-2020.
- Zhang, K., Bhatia, S., Oh, M. Y., Cohen, D., Angle, C. & Whiting, D. (2010). Long-term results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *Journal of Neurosurgery*, 112(6), 1271-1276.
- Zheng, F., Lammert, K., Nixdorf-Bergweiler, B. E., Steigerwald, F., Volkmann, J. & Alzheimer, C. (2011). Axonal failure during high frequency stimulation of rat subthalamic nucleus. *Journal of Physiology*, 589(11), 2781-2793.
- Ziegler, W. & von Cramon, D. (1983). Vowel distortion in traumatic dysarthria: a formant study. *Phonetica*, 40(1), 63-78.
- Ziegler, W. & von Cramon, D. (1987). Zentrale Stimmstörungen. In: Springer, L. & Kattenbeck, G. (Hrsg.), *Aktuelle Beiträge zur Dysarthrophonie und Dysprosodie*. Tuduv-Verlag, München, 59-79.
- Ziegler, W. (2002). Task-related factors in oral motor control: speech and oral diadochokinesis in dysarthria and apraxia of speech. *Brain and Language*, 80(3), 556-575.
- Ziegler, W. & Vogel, M. (2010). *Dysarthrie: verstehen - untersuchen - behandeln*. Thieme, Stuttgart.
- Zwicker, E. & Fastl, H. (1990). *Psychoacoustics: Facts and Models*. Springer Verlag, Berlin.

APPENDIX

A. Gelesener Text (Nordwind und Sonne)

Einst stritten sich Nordwind und Sonne, wer von ihnen beiden wohl der Stärkere wäre, als ein Wanderer, der in einen warmen Mantel gehüllt war, des Weges kam. Sie wurden einig, dass derjenige für den Stärkeren gelten sollte, der den Wanderer zwingen würde, seinen Mantel abzulegen. Der Nordwind blies mit aller Macht, aber je mehr er blies, desto fester hüllte sich der Wanderer in seinen Mantel ein. Endlich gab der Nordwind den Kampf auf. Nun erwärmte die Sonne die Luft mit ihren freundlichen Strahlen, und schon nach wenigen Augenblicken zog der Wanderer seinen Mantel aus. Da musste der Nordwind zugeben, dass die Sonne von ihnen beiden der Stärkere war.

B. Adjustierte Mittelwerte des linearen Modells für die Crossover-Phase (PSA-THS vs. VIM-THS)

Klinische Daten:

Tremor-Rating-Skala

Treatment	Mittelwert	Standard Fehler	Freiheitsgrade	Schätzungen ^a	
				Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
PSA	16,929	5,619	12,837	4,773	29,084
VIM	23,845	5,757	12,641	11,371	36,319

a. Abhängige Variable: TRS_total_score.

VAS Sprache (Patient)

Treatment	Mittelwert	Standard Fehler	Freiheitsgrade	Schätzungen ^a	
				Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
PSA	28,476	9,512	16,625	8,374	48,579
VIM	51,474	10,070	16,678	30,197	72,752

a. Abhängige Variable: VAS Patient Sprache.

VAS Sprache (Arzt)

Treatment	Mittelwert	Standard Fehler	Freiheitsgrade	Schätzungen ^a	
				Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
PSA	15,905	7,446	20,756	,409	31,400
VIM	20,107	7,621	19,242	4,170	36,044

a. Abhängige Variable: VAS Arzt Sprache.

Akustische Daten:**Silbendauer**

Schätzungen^a					
THS-Kondition	Mittelwert	Standard Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
PSA-THS	221,771	19,292	11,953	179,718	263,824
VIM-THS	220,360	15,858	11,969	185,797	254,922

a. Abhängige Variable: Silbendauer.

Schätzungen^a						
THS-Kondition	POA	Mittelwert	Standard	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
			Fehler		Untergrenze	Obergrenze
PSA-THS	pa	203,409	19,723	11,839	160,372	246,445
	ta	222,478	21,422	11,972	175,792	269,164
	ka	239,427	17,420	11,831	201,412	277,441
VIM-THS	pa	205,037	17,229	11,961	167,485	242,589
	ta	217,467	16,235	11,976	182,086	252,848
	ka	238,575	14,966	11,754	205,891	271,259

a. Abhängige Variable: Silbendauer.

Silbendauer COV

Schätzungen^a					
THS-Kondition	Mittelwert	Standard Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
PSA-THS	,073	,007	6,686	,058	,089
VIM-THS	,074	,008	8,769	,056	,092

a. Abhängige Variable: Silbendauer_COV.

Schätzungen^a						
THS-Kondition	Place of Articulation	Mittelwert	Standard	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
			Fehler		Untergrenze	Obergrenze
PSA-THS	pa	,064	,008	10,412	,046	,083
	ta	,076	,007	10,738	,061	,092
	ka	,080	,012	8,204	,052	,108
VIM-THS	pa	,071	,011	10,906	,047	,095
	ta	,075	,008	11,500	,057	,094
	ka	,075	,011	8,255	,050	,101

a. Abhängige Variable: Silbendauer_COV.

Frication-during-Closure

Schätzungen ^a					
THS-Kondition	Mittelwert	Standard Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
PSA-THS	44,131	6,993	11,091	28,754	59,508
VIM-THS	43,541	5,903	11,049	30,555	56,527

a. Abhängige Variable: Frication_during_Closure.

Schätzungen ^a						
THS-Kondition	POA	Mittelwert	Standard Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
					Untergrenze	Obergrenze
PSA-THS	pa	13,618	6,652	11,951	-,882	28,118
	ta	49,003	11,747	11,745	23,346	74,660
	ka	69,772	10,408	11,535	46,993	92,551
VIM-THS	pa	14,567	6,302	11,241	,733	28,401
	ta	45,336	10,264	11,795	22,930	67,742
	ka	70,721	7,562	11,868	54,223	87,218

a. Abhängige Variable: Frication_during_Closure.

Voicing-during-Closure

Schätzungen ^a					
THS-Kondition	Mittelwert	Standard Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
PSA-THS	71,681	7,794	10,508	54,428	88,934
VIM-THS	75,298	7,089	10,906	59,679	90,916

a. Abhängige Variable: Voicing_during_Closure.

Schätzungen ^a						
THS-Kondition	POA	Mittelwert	Standard Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
					Untergrenze	Obergrenze
PSA-THS	pa	83,989	8,902	10,651	64,317	103,660
	ta	70,912	9,246	11,536	50,677	91,147
	ka	60,142	8,681	10,972	41,029	79,256
VIM-THS	pa	86,580	6,013	11,719	73,444	99,716
	ta	72,734	7,918	11,420	55,383	90,084
	ka	66,580	10,326	11,054	43,866	89,294

a. Abhängige Variable: Voicing_during_Closure.

Voicing-to-Syllable Ratio

Schätzungen ^a					
THS-Kondition	Mittelwert	Standard Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
PSA-THS	67,371	3,152	10,939	60,428	74,314
VIM-THS	66,959	2,506	11,013	61,444	72,473

a. Abhängige Variable: Voicing_to_Syllable_Ratio.

Schätzungen ^a						
THS-Kondition	POA	Mittelwert	Standard Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
					Untergrenze	Obergrenze
PSA-THS	pa	67,666	3,707	11,138	59,519	75,813
	ta	68,402	3,471	11,179	60,778	76,026
	ka	66,045	3,002	11,273	59,458	72,632
VIM-THS	pa	67,362	3,899	11,401	58,817	75,908
	ta	65,883	2,752	11,204	59,839	71,927
	ka	67,630	2,188	11,328	62,830	72,430

a. Abhängige Variable: Voicing_to_Syllable_Ratio.

Intensity Ratio

Schätzungen ^a					
THS-Kondition	Mittelwert	Standard Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
PSA-THS	45,155	3,230	11,512	38,084	52,225
VIM-THS	44,899	2,785	11,169	38,781	51,018

a. Abhängige Variable: Intensity_Ratio.

Schätzungen ^a						
THS-Kondition	POA	Mittelwert	Standard Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
					Untergrenze	Obergrenze
PSA-THS	pa	43,836	4,585	11,923	33,839	53,832
	ta	45,392	3,276	11,201	38,198	52,586
	ka	46,237	3,020	11,454	39,623	52,852
VIM-THS	pa	41,049	3,809	11,811	32,735	49,363
	ta	45,145	3,554	11,211	37,340	52,949
	ka	48,505	2,800	11,226	42,358	54,652

a. Abhängige Variable: Intensity_Ratio.

FCR

THS-Kondition	Mittelwert	Standard Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
PSA-THS	,984	,027	19,434	,927	1,040
VIM-THS	,957	,027	20,115	,901	1,012

a. Abhängige Variable: FCR.

Maximum Phonation Time (MPT)

THS-Kondition	Mittelwert	Standard Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
PSA-THS	18,000	2,093	12,540	13,462	22,537
VIM-THS	16,046	2,101	12,511	11,488	20,604

a. Abhängige Variable: MPT.

Grundfrequenz SD

THS-Kondition	Mittelwert	Standard Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
PSA-THS	2,808	,410	16,830	1,943	3,673
VIM-THS	3,662	,398	18,051	2,827	4,497

a. Abhängige Variable: Grundfrequenz_SD.

Jitter local

THS-Kondition	Mittelwert	Standard Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
PSA-THS	,484	,106	13,172	,256	,712
VIM-THS	,669	,111	12,711	,428	,909

a. Abhängige Variable: Jitter_local.

Shimmer local

Schätzungen^a					
THS-Kondition	Mittelwert	Standard Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
PSA-THS	2,437	,322	18,093	1,761	3,112
VIM-THS	3,237	,321	18,178	2,563	3,911

a. Abhängige Variable: Shimmer_local.

HNR Ratio

Schätzungen^a					
THS-Kondition	Mittelwert	Standard Fehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
PSA-THS	25,522	1,007	15,313	23,379	27,664
VIM-THS	23,042	1,026	14,897	20,854	25,230

a. Abhängige Variable: HNR_Ratio.

C. Patientenzahlen im Studienverlauf

