Universität Ulm, Abteilung Neurologie Leiter: Prof. Dr. med. Albert Christian Ludolph

Untersuchung neuronaler Korrelate der Sprechmotorik mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom

> Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

> > Julia Sperling Tscharwak (Usbekistan)

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

- 1. Berichterstatter: Prof. Dr. Axel Riecker
- 2. Berichterstatter: PD Dr. Birgit Abler

Tag der Promotion: 25.04.2013

## Inhaltsverzeichnis

# Abkürzungsverzeichnis

## 1 Einleitung

1.1 Idiopathisches Parkinson Syndrom (IPS)	1
1.2 Dysarthrie bei Idiopathischem Parkinson Syndrom	4
1.3 Neuronale Korrelate der Sprechmotorik bei Gesunden und bei	IPS-
Kranken	5
1.4 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	8
1.5 Fragestellung und Hypothesen	9
2 Material und Methoden	
2.1 Probanden	11
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	12
2.3 Voruntersuchungen	13
2.4 Studienaufbau und Versuchsablauf	14
2.5 Paradigma	15
2.6 fMRT-Akquisition	18
2.7 Datenauswertung	19
3 Ergebnisse	
3.1 Ergebnisse der Voruntersuchungen	23
3.2 Ergebnisse der Verhaltensdaten	24
3.3 Ergebnisse der fMRT-Analyse	28
4 Diskussion	
4.1 Methodische Aspekte	36
4.2 Verhaltensdaten	38
4.3 fMRT-Daten	39
4.4 Braak-Stadien in Zusammenhang mit der Organisation der	
Sprechmotorik bei Patienten mit IPS	42
5 Zusammenfassung	43
6 Literaturverzeichnis	45
Anhang	
Danksagung	
Lebenslauf	

## Abkürzungsverzeichnis

AC	Commissura anterior
ACC	Anteriorer zingulärer Kortex
ALM	Allgemeines Lineares Modell
ANOVA	Analysis of variance, Varianzanalyse
BOLD	Blood oxygen level dependency
EPI	Echoplanar imaging
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FWHM	Full width at half maximum
FOV	Field of view
HRF	Hemodynamic response function
IPS	Idiopathisches Parkinson Syndrom
MNI	Montreal Neurological Institute
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
PC	Commissura posterior
SMA	Supplementär-motorischer Kortex
SPM	Statistical Parametric Mapping
TE	Echo Time
TR	Repetition Time
UK PDSBB	United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank
UPDRS	Unified Parkinson`s Disease Rating Scale

## 1 Einleitung

## 1.1 Idiopathisches Parkinson Syndrom (IPS)

Das idiopathische Parkinson Syndrom, auch Morbus Parkinson genannt, ist eine chronisch progrediente neurodegenerative Erkrankung, deren motorische Kardinalsymptome Ruhetremor, Akinese/Bradykinese, Rigor und posturale Instabilität erstmals im Jahre 1817 vom britischen Arzt James Parkinson beschrieben wurden (Parkinson 1817). Auch nicht-motorische Symptome imponieren bei Patienten mit IPS, dazu gehören die Depression, die autonome Dysfunktion, die Demenz, Riechstörungen, die Psychose und Schlafstörungen (Poewe 2008, Winkler et al. 2011).

Das IPS ist eine häufige neurologische Erkrankung mit einer Prävalenz von 1,8 % Rijk 2000). Pathologische Korrelate in Europa (de der motorischen Primärsymptome sind der Verlust dopaminerger Neurone in der Substantia nigra compacta sowie das vermehrte Auftreten von eosinophilen pars intrazytoplasmatischen Einschlusskörperchen (Nutt und Wooten 2005). Diese so genannten Lewy-Körperchen (Lewy 1912) bestehen aus abnorm phosphorylierten Neurofilamenten, Ubiquitin und α-Synuclein (Braak und Braak 2000) und gelten als qualitatives Merkmal des IPS.

Die Degeneration der Substantia nigra pars compacta bewirkt ein Ungleichgewicht, welches zu verstärkter Inhibition des Globus pallidus externus und verminderter Inhibition des Globus pallidus internus und der Substantia nigra pars reticulata führt. Diese Veränderungen bewirken eine Mehraktivität im Nucleus subthalamicus und letztendlich eine Inhibition der thalamokortikalen Bahnen (Albin et al. 1989). Abbildung 1 zeigt die Projektionen beim Gesunden im Vergleich zum Patienten mit IPS.



Abbildung 1: Motorischer Basalganglien-Thalamus-Kortex-Schaltkreis beim Gesunden und beim Patienten mit Morbus Parkinson (modifiziert nach Albin et al. 1989)

Links ist der motorische Input aus dem Kortex dargestellt, der nach Passage der Basalganglien über den Thalamus an das Kortex zurückgeleitet wird. Auf diese Weise findet die Planung einer Bewegung bei einem Gesunden statt. Rechts ist die veränderte Aktivierung der thalamokortikalen Bahnen und der daraus resultierenden Akinese/Bradykinese bei Patienten mit Morbus Parkinson dargestellt.

DA = Dopamin, Enk = Enkephalin, GABA = Gamma-Aminobuttersäure, Glu = Glutamat, GPe = Globus pallidus externus, GPi = Globus pallidus internus, SNc = Substantia nigra pars compacta, SNr = Substantia nigra pars reticulata, SP = Substanz P, STN = Nucleus subthalamicus

Alexander und Mitarbeiter (1986) definierten fünf parallel organisierte Basalganglien-Schaltkreise (motorisch, okulomotorisch, dorsolateral präfrontal, lateral orbitofrontal und limbisch). Alle fünf Schaltkreise bekommen Input von verschiedenen Kortexarealen, passieren bestimmte Basalganglien- und Thalamusanteile und projizieren wieder in das inputgenerierende Kortexareal (Abbildung 2). Der Dopaminmangel beim IPS verursacht ein Überwiegen der thalamokortikalen Inhibition, daraus resultieren die Bradykinese und der Rigor.



Abbildung 2: Basalganglien-Schaltkreise nach Alexander und Mitarbeiter (1986) beim Gesunden

Dargestellt ist der Input von verschiedenen Kortexarealen, der nach Passage der Basalganglien und des Thalamus entsprechend modifiziert zurück an das Kortexareal weitergeleitet wird. Die jeweils unterschiedlichen Schaltkreise präsentieren die Planung von jeweils unterschiedlichen motorischen Funktionen beim Gesunden.

ACC = anterior zingulärer Kortex, cdm = kaudal dorsomedial, cl = kaudolateral, dl = dorsolateral, DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex, GPi = Globus pallidus internus, l = lateral, ldm = lateral dorsomedial, LOFC = lateral orbitofrontaler Kortex, m = medial, mc = magnocellularis, MD = Nucleus medialis dorsalis, mdm = medial dorsomedial, Ncl = Nucleus, pc = parvocellularis, pl = posterolateral, pm = posteromedial, rd = rostrodorsal, rl = rostrolateral, rm = rostromedial, SMA = supplementär-motorisches Areal, SNr = Substantia nigra pars reticulata, S = Substantia, VAmc = Nucleus ventralis anterior pars magnocellularis, VApc = Nucleus ventralis pars parvocellularis, vI = ventrolateral, VLm = Nucleus ventralis lateralis pars medialis, VLo = Nucleus ventralis lateralis pars oralis, vm = ventromedial, VP = ventrales Pallidum

Durch neuropathologische Untersuchungen an Gehirnen verstorbener Patienten konnten Braak und Mitarbeiter (2002) nachweisen, dass der neuropathologische Prozess keinesfalls auf das nigrostriatale System beschränkt ist. Braak definierte sechs Stadien und verdeutlichte damit, dass dieser Prozess im Hirnstamm beginnt und über das Mittelhirn bis in das Telenzephalon voranschreitet. "In den ersten beiden präsymptomatischen Stadien ist die Ausbreitung der Lewy-Körperchen auf die Medulla oblongata und den Riechkolben beschränkt. Im Stadium 3 und 4 ist die Substantia nigra neben subkortikalen Kerngebieten im Bereich des Mittelhirns und des basalen Vorderhirns betroffen. Erst in diesen beiden fortgeschrittenen Stadien treten die motorischen Kardinalsymptome auf. In den Endstadien 5 und 6 sind Lewy-Körperchen im Telenzephalon nachweisbar" (Braak et al. 2002, S. III/1). Die Stadieneinteilung nach Braak zeigt, dass die Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra und die "motorischen Symptome nur die Spitze des Eisbergs sind" (Langston 2006). Weitere Gehirnareale, die in den pathophysiologischen Prozess mit eingebunden werden, sind der dorsale Vaguskern, der Locus coeruleus, die Raphekerne, der Riechkolben, der Hypothalamus, das limbische System und der Neokortex (Braak et al. 2003). Das erklärt das Vorhandensein von nicht-motorischen Symptomen.

Die Diagnose wird nach klinischen Diagnosekriterien der britischen Parkinson's Disease Society Brain Bank (UK PDSBB) (Litvan et al. 2003) gestellt. Wichtig ist hierbei die Abgrenzung von sekundären und atypischen neurodegenerativen Formen des Parkinson Syndroms.

#### 1.2 Dysarthrie bei idiopathischem Parkinson Syndrom

Die Dysarthrie ist ein häufiges Symptom des IPS und tritt in der Regel in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung auf (Mutch et al. 1986). Sowohl Respiration und Phonation wie auch Artikulation können betroffen sein. Darley und Mitarbeiter (1975) beschreiben charakteristische Merkmale der sogenannten

hyperton-hypokinetischen Dysarthrie beim IPS. Dazu gehören unter anderem die monotone Stimmlage, Verlust der Akzentuierung, eingeschränkte Lautstärkemodulation, Reduktion der Sprechlautstärke, Artikulationsunschärfe, Veränderungen des Sprechtempos und unwillkürliches Beschleunigen der Sprechfrequenz (Darley et al. 1975). Die hypertone Komponente geht dabei auf Rigor der Kehlkopfmuskulatur zurück, während die hypokinetische den Komponente auf die Bradykinese des orofazialen Systems (Caligiuri 1987) zurückzuführen ist. Medikamentöse und operative Therapieansätze wie die Tiefenhirnstimulation zeigen dennoch geringere Erfolge bei der Dysarthrie als bei motorischen Symptomen der Extremitäten (Pinto et al. 2004).

Trotz Bradykinese des orofazialen Systems führen Patienten mit IPS Aufgaben oraler Diadochokinese vergleichbar schnell wie gesunde Kontrollprobanden aus (Ludlow et al. 1987). Diese Daten weisen auf das sogenannte speech hastening Phänomen (ein unfreiwilliges Schnellerwerden der Sprechfrequenz) hin. Logigian und Mitarbeiter (1991) untersuchten dieses Phänomen anhand lauten Nachsprechens von Silben unterschiedlicher Frequenz und stellten fest, dass tatsächlich fünf von sieben Patienten mit IPS bei höheren Frequenzen im Mittel schneller waren als gesunde Kontrollprobanden.

#### 1.3 Neuronale Korrelate der Sprechmotorik bei Gesunden und bei IPS-Kranken

Um den Pathomechanismus der Dysarthrie bei IPS verstehen zu können, ist es notwendig, sich mit der Organisation der Sprechmotorik beim Gesunden auseinander zusetzen. Dabei wird die motorische Komponente der Artikulation und Vokalisation im primären sensomotorischen Kortex, dem Zerebellum, dem Thalamus und den Basalgaglien generiert (Wise et al. 1999, Murphy et al. 1997). An der Planung und Kontrolle der Artikulation ist die vordere Insel maßgeblich beteiligt (Dronkers 1996). Der supplementär-motorische Kortex (SMA) und der vordere zinguläre Kortex spielen dabei eine wichtige Rolle bei der Sprechinitiation (McNeilage et al. 2001). In einer fMRT-Studie gelang es Riecker und Mitarbeitern (2005) zwei für die Organisation der Sprechmotorik verantwortliche Netzwerke zu identifizieren (Abbildung 3). Die SMA, der prämotorische Kortex, der perisylvische Kortex und obere Anteile des Zerebellums scheinen für die Planung und Vorbereitung des Sprechens wichtig zu sein, während der sensomotorische

Kortex, die Basalganglien, der Thalamus und die unteren Anteile des Zerebellum für die Ausführung des Sprechens zuständig zu sein scheinen (Riecker et al. 2005). Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen dem BOLD-Signal in den oben aufgeführten Gehirnarealen und der Silbenrepetitionsfrequenz untersucht. Es zeigte sich eine negativ lineare Beziehung im Bereich der Basalganglien, während Anteile des Kleinhirns ein umgekehrtes Verhalten zeigten (Riecker et al. 2006). Das bedeutet, dass die neuronale Aktivität in den Basalganglien mit zunehmender Silbenrepetitionsfrequenz abnimmt (negativ lineare Korrelation), wohingegen Kleinhirnanteile eine zunehmende Aktivierung bei höheren Frequenzen (positiv lineare Korrelation) zeigen.



Abbildung 3: Organisation der Sprechmotorik beim Gesunden (übernommen aus Riecker et al. 2006)

Dargestellt ist die Einteilung der Sprechmotorik in ein vorbereitendes (preparative) und planendes Netzwerk sowie ein ausführendes (executive) Netzwerk beim Gesunden. Die einzelnen Gehirnareale sind entsprechend ihrer Funktionen dem jeweiligen Netzwerk zugeteilt.

SMA = Supplementär-motorisches Areal

Pinto und Mitarbeiter (2004) untersuchten mithilfe der Positronenemissionstomographie neuronale Korrelate der Sprechmotorik bei Patienten mit IPS nach Tiefenhirnstimulation. Bei der ersten Aufgabe sollten die Probanden einen Satz laut aussprechen und bei der zweiten Aufgabe sollten sie

den gleichen Satz leise artikulieren. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten im nicht stimulierten Zustand (OFF) bei beiden Aufgaben eine mangelnde Aktivität im rechten orofazialen primärmotorischen Kortex und im Kleinhirn sowie einen gesteigerten zerebralen Blutfluss im rechten superioren prämotorischen Kortex und in der SMA aufweisen. Im dorsolateralen präfrontalen Kortex zeigte sich eine starke Aktivierung bei der ersten Aufgabe, während eine starke Aktivierung der linken Inselregion bei der zweiten Aufgabe auftrat. Patienten im stimulierten Zustand (ON) zeigten ein ähnliches Aktivitätsmuster wie gesunde Kontrollprobanden. Hier fanden sich bei beiden Aufgaben Aktivierungen im primärmotorischen Kortex beidseits, in der SMA, im auditorischen Kortex und im Kleinhirn. Hier scheint im Rahmen kompensatorischer Mechanismen oder als Teil der Pathophysiologie des IPS eine Umverteilung stattgefunden zu haben. Bei Verbesserung der Dysarthrie nach Tiefenhirnstimulation scheint gleichzeitig die Aktivität des primär motorischen Kortex und des Kleinhirns zugunsten prämotorischer und präfrontaler Gehirnareale abzunehmen. Eine weitere PET-Studie von Liotti und Mitarbeitern (2003) untersuchte den Erfolg eines Stimmtrainings (Lee Silverman voice treatment, LSVT) und der neuronalen Korrelate bei Patienten mit IPS. Vor dem Stimmtraining zeigten die Patienten mit IPS beim Sprechen starke Aktivierungen im orofazialen primären sensomotorischen Kortex, in der SMA und im inferioren lateralen prämotorischen Kortex. Diese motorischen und prämotorischen Kortexareale zeigten nach dem Training deutlich reduzierte Aktivität bei gleichzeitig verbesserter Lautstärke. Zusätzlich fiel eine verstärkte Aktivität in der rechten vorderen Insel, im rechten Nucleus caudatus, im rechten Putamen und im dorsolateralen präfrontalen Kortex auf. Das Stimmtraining scheint eine vorübergehende Reorganisation bewirkt zu haben, wobei die Aktivität in den motorischen und prämotorischen Kortexarealen mit der Aktivität gesunder Kontrollprobanden vergleichbar geworden ist und sich damit offenbar normalisiert hat. Das allerdings nur unter Verlagerung der Aktivität auf andere Gehirnareale, die oben bereits aufgeführt wurden. In einer fMRT-Studie untersuchten Rektorova und Mitarbeiter (2007) neuronale Korrelate der Sprechmotorik bei Patienten mit IPS. Alle Patienten wurden unter dopaminerger Medikation während des lauten Vorlesens von Sätzen untersucht. Im Resultat zeigte sich ein erhöhtes BOLD-Signal im Bereich des rechten orofazialen sensomotorischen Kortex bei Patienten mit IPS im Vergleich zu gesunden

Kontrollprobanden (Rektorova et al. 2007). Diese Untersuchungen belegen, dass bei Patienten mit IPS im Vergleich zu Gesunden eine Reorganisation im Bereich der Gehirnareale stattfindet, die für die Organisation der Sprechmotorik verantwortlich sind. Dies könnte als Folge der Erkrankung oder als Kompensationsmechanismus gewertet werden.

1.4 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Im Vergleich zu den älteren Methoden wie SPECT (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie, single photon emission computed tomography) und PET (Positronen-Emissions-Tomographie) zeichnet sich die fMRT durch ihre Nichtinvasivität, fehlende Strahlenbelastung und bessere räumlich-zeitliche Auflösung aus. Mit ihrer Hilfe lässt sich der Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und regionaler Gehirndurchblutung darstellen (Roy und Sherrington 1890). Die neuronale Aktivität beschreibt den metabolischen Zustand von Neuronen, die in einem Voxel enthalten sind. Ein Voxel entspricht einem aufgenommenen Volumenanteil des Gehirns mit definierter Kantenlänge. Die Aktivitätsänderung der Neurone, die in einem Voxel enthalten sind, ist dabei auf die Änderung des BOLD-Signals (Blood-Oxygenation-Level-Dependent) infolge erhöhter zerebraler Durchblutung zurückzuführen.

Unter Ausnutzung des BOLD-Kontrastes (Ogawa et al. 1990) lässt sich die zerebrale Blutflusszunahme in aktivierten Hirnarealen messen. Durch die vaskuläre Autoregulation kommt es bei Stimulation spezifischer Hirnareale zu einer reflektorischen Erweiterung der Arteriolen und damit zu einem Anstieg des Sauerstoffgehalts (Fox und Raichle 1985).

Die Konzentration von oxygeniertem Hämoglobin erhöht sich relativ zu desoxygeniertem Hämoglobin. Durch geringere Verzerrung des Magnetfeldes in diesem Gehirnareal steigt die Signalintensität. Desoxygeniertes Hämoglobin verhält sich aufgrund seiner paramagnetischen Eigenschaft als endogenes Kontrastmittel, das eine Änderung des T2\* gewichteten Signals bewirkt (Kwong et al. 1992). Um den BOLD-Effekt darstellen zu können, benötigt man schnelle Bildgebungstechniken wie die Echo-planar-imaging(EPI)-Sequenz.

Wie andere Bildgebungsverfahren ist auch die fMRT artefaktgefährdet. Bewegungsartefakte stellen ein besonderes Problem dar, diese können jedoch bei

der Vorverarbeitung der fMRT-Daten im Rahmen des Realignement herausgerechnet werden (Friston et al. 1995a). Da die fMRT ein sehr empfindliches Verfahren ist, stellen bereits wichtige Körperfunktionen wie der Herzschlag und die Atemexkursionen eine Artefaktquelle dar. Zur Eliminierung der daraus resultierenden BOLD-Signalschwankungen wurde ein so genannter Hochpassfilter entwickelt (Holmes et al. 1997). Gefäßartefakte spielen ebenso eine große Rolle bei der Artefaktentstehung. Hierbei kann ein BOLD-Kontrast infolge neuronaler Aktivierung mit einer Aktivierung verwechselt werden, die infolge räumlicher Beziehung zu einem großen Blutgefäß entsteht (Tyszka et al. 1994).

Zusammenfassend stellt die fMRT ein geeignetes Verfahren zur Untersuchung neuronaler Korrelate verschiedener Prozesse dar. Zusätzlich besteht die Möglichkeit neuronale Netzwerke darzustellen.

### 1.5 Fragestellung und Hypothesen

In dieser Studie sollten die neuronalen Korrelate der Sprechmotorik bei Patienten mit IPS im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden untersucht werden. Unter Zuhilfenahme der fMRT wurden alle Probanden während der Durchführung einer Sprechaufgabe untersucht. Zum ersten Mal wurde hierbei die orale Diadochokinese bei Patienten mit IPS im Vergleich zu Gesunden untersucht.

In diesem Zusammenhang sind vorangehende Experimente, bei denen die Organisation der Sprechmotorik bei Patienten mit IPS bereits untersucht wurde, hervorzuheben. In Hinblick auf mögliche Reorganisationsvorgänge ist die PET-Studie von Pinto und Mitarbeitern (2004) von besonderem Interesse. Parkinsonpatienten nach Tiefenhirnstimulation wurden bei der Durchführung einer Sprechaufgabe in stimuliertem und nicht stimuliertem Zustand untersucht. Bei Verbesserung der Dysarthrie durch die Tiefenhirnstimulation zeigten sich abnehmende Aktivitäten des primär motorischen Kortex und des Kleinhirns zugunsten prämotorischer und präfrontaler Gehirnareale.

Vor dem Hintergrund der diskutierten neuronalen Reorganisationsvorgänge bei Patienten mit IPS gehen wir davon aus, dass Parkinsonpatienten bei der

Durchführung einer sprechmotorischen Aufgabe Aktivierungsmuster zeigen, die von denen gesunder Probanden abweichen.

Einen wichtigen Aspekt der Parkinsondysarthrie stellt das speech hastening Phänomen dar. Riecker und Mitarbeiter (2006) konnten zeigen, dass es einen negativ linearen Effekt zwischen der hämodynamischen Aktivierung und der Sprechgeschwindigkeit im Bereich der Basalganglien gibt. Darauf basiert die Hypothese, dass das speech hastening Phänomen als Folge der Funktionsstörung der Basalganglien entsteht.

Wir vermuten also, dass den Parkinsonpatienten besonders das langsame und exakte Artikulieren schwer fällt (Ackermann et al. 1993, 1997), weil gerade für niedrige Frequenzen ein großer Einfluss der Basalganglien notwendig ist. Da dieser Einfluss infolge der Neuronendegeneration und der damit verbundenen Funktionsstörung im Basalganglien-Thalamus-Kortex-Schaltkreis vermindert ist, gehen wir von einem abweichenden Verhältnis zwischen dem BOLD-Signal im Bereich der Basalganglien und der Sprechgeschwindigkeit gegenüber dem bei gesunden Probanden beobachteten negativen Effekt aus.

#### 2 Material und Methoden

#### 2.1 Probanden

Nach Aufklärung über Ziel, Art und Ablauf der Studie sowie schriftlicher Einverständniserklärung gemäß den Richtlinien der Ethikkommission der Universität Ulm (Ethikantragsnummer 35/07) wurden 30 männliche Personen eingeschlossen. Davon 15 Patienten (Alter: Mittelwert 66,86; Standardabweichung  $\pm$  8,34) mit der gesicherten Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms und 15 gesunde Probanden (Alter: Mittelwert 66,4; Standardabweichung  $\pm$  6,94). Im Patientenkollektiv waren sowohl schwer (Hoehn & Yahr Stadium 4) als auch leicht betroffene (Hoehn & Yahr Stadium 1) Patienten mit einem idiopathischen Parkinsonsyndrom vertreten. Die Patienten wurden über die Spezialsprechstunde für Bewegungsstörungen an der neurologischen Universitätsklinik Ulm rekrutiert. Dabei wurden ausschließlich Patienten mit der nach den Diagnosekriterien der UK Parkinson's Disease Brain Bank (UK PDSBB) (Litvan et al. 2003) gestellten Diagnose des IPS vom akinetisch-rigidem Typ und mit einer stabilen dopaminergen Medikation in die Studie einbezogen. Die Messung erfolge stets im ON-Zustand. Die Rekrutierung der Kontrollprobanden erfolgte hauptsächlich unter Freunden und Familienmitgliedern der teilnehmenden Patienten, den Mitarbeitern des Rehabilitations- und Universitätskrankenhauses Ulm und den Teilnehmern der Herbstakademie der Universität Ulm. Bei der Vorverarbeitung der fMRT-Daten wurden aufgrund starker Bewegungsartefakte mit Dislokation des Kopfes von mehr als 2 mm im MRT Scanner jeweils fünf Kontrollprobanden und Patienten ausgeschlossen. Um das Bildungsniveau zu erfassen, wurde die maximale Anzahl der Schuljahre sowie die Form des Schulabschlusses erfragt. Die Zuordnung der Kontrollprobanden zu den einzelnen Patienten (Matching) erfolgte anhand des Alters, des Geschlechts und der Schulbildung. Dabei sollte das Alter der jeweils zugematchten Probanden nicht mehr als  $\pm 3$  Jahre betragen. Tabelle 1 zeigt die Altersverteilung und das Bildungsniveau der Pobanden und beinhaltet jeweils den arithmetischen Mittelwert und die Standardabweichung für das Patienten- und Probandenkollektiv. Um Lateralisierungseffekte zu vermeiden, die aufgrund von unterschiedlichen Hemisphärendominanzen entstehen, wurden ausschließlich Rechtshänder in das Studienkollektiv aufgenommen. Die Händigkeit wurde mittels eines standardisierten Tests (Oldfield 1971) ermittelt. Als Einschlusskriterium wurde ein Lateralisationsindex > 70% zugunsten der rechten Hand festgelegt. Es wurden nur männliche Patienten in das Probandenkollektiv aufgenommen, um geschlechtsspezifische Fehlerquellen zu vermeiden.

Tabelle 1: Demographische Daten der Patienten und der Kontrollprobanden im Vergleich

Dargestellt sind jeweils der arithmetische Mittelwert mit Standardabweichung in Klammern sowie die mittels gepaartem t-Test berechnete Signifikanz (p). n.s. = nicht signifikant, \*gepaarter t-Test

Merkmal	Patienten (n=10)	Kontroll- probanden (n=10)	р
Alter (Jahre)	67,40 (7,2)	65,70 (8,41)	0,17 (n.s.)*
Bildungsniveau (max. Schuljahre)	11,50 (1,58)	11.40 (1,71)	0,83 (n.s.)*
Geschlecht	männlich	männlich	
Händigkeit	rechts	rechts	

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie wurden allgemeine und spezifische Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 2) definiert. Das gesamte teilnehmende Studienkollektiv wurde darauf hingewiesen, am Tag der Untersuchung keine psychotropen Substanzen (Koffein, Nikotin, Alkohol, etc.) einzunehmen. Alle Parkinsonpatienten nahmen ihre Medikation wie gewohnt ein.

Tabelle 2: Allgemeine und spezifische Ein- und Ausschlusskriterien zur TeilnahmeDie spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien wurden jeweils fürParkinsonpatienten und gesunde Probanden definiert.

*MRT* = *Magnetresonanztomographie* 

Allgemeine Einschlusskriterien	Allgemeine Ausschlusskriterien		
Alter 40-80 Jahre	Minderbegabung oder andere		
männliches Geschlecht	psychiatrische Erkrankungen		
Rechtshändigkeit	schwere internistische oder andere		
Vorliegen eines Informed Consent	somatische Erkrankungen		
Abstinenz von psychotropen	Kontraindikation für die Durchführung		
Substanzen	einer MRT-Untersuchung		
	(Herzschrittmacher, Klaustrophobie,		
	Metall im Körper usw.)		
Spezifische Einschlusskriterien	Spezifische Ausschlusskriterien		
Patienten	Kontrollprobanden		
Gesicherte Diagnose eines	Personen mit neurologischen und		
idiopathischen Parkinsonsyndroms	psychiatrischen Erkrankungen		
<ul> <li>stabile Medikation (&gt; 2 Wochen)</li> </ul>			

## 2.3 Voruntersuchungen

Am Tag der fMRT-Untersuchung wurde bei allen Parkinsonpatienten eine Testung nach der Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS) durchgeführt (Fahn et al. 1987).

Die Dysarthrie der Patienten wurde am Tag der fMRT-Untersuchung von einem Logopäden anhand der Frenchay Dysarthrie Skala (Enderby PM 1991) beurteilt.

Tabelle 3 zeigt die im Rahmen der Voruntersuchungen erhobenen Patientendaten.

Tabelle 3: Klinische Daten des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Untersuchung

Dargestellt sind das Alter, die Erkrankungsdauer, die Medikation und die Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr der einzelnen Patienten. Die Dosierung der Wirkstoffe ist als Tagesdosis in mg dargestellt. MW = Mittelwert, ON = mit dopaminerger Medikation, SD = Standardabweichung, UPDRS = United Parkinson's Disease Rating Scale

		Erkran-		
Patient	Alter in	kungs-	Medikation	Hoehn &
	Jahren	dauer in	Wirkstoffe mit täglicher Dosierung in mg	Yahr
		Jahren		
			Pergolid 6 mg; Levodopa/Benserazid 1x100/25 mg; Amantadin	
1	70	7	300 mg;	2,5
			Levodopa/Carbidopa/Entacapon 5x100/25/200 mg	
2	71	5	Ropinirol 17 mg	3
3	70	8	Cabergolin 10 mg; Levodopa/Benserazid 4x100/25 mg	2,5
4	69	7	Ropinirol 15 mg; Levodopa/Benserazid 2,5x100/25 mg	2
5	79	8	Ropinirol 30 mg; Levodopa/Benserazid 1x100/25 mg;	4
6	71	3	Pramipexol 3x 0,35 mg	1
7	56	4	Rotigotin 8 mg	3
8	65	12	Ropinirol 12 mg; Levodopa/Carbidopa/Entacapon 3x100/25/200 mg	3
9	55	5	Levodopa/Carbidopa/Entacapon 3x100/25/200 mg; Ropinirol	2
		Ŭ	17 mg; Rasagilin 1 mg; Levodopa/Carbidopa 1x100/25 mg	_
10	68	3	Pramipexol 3x0,7 mg	2,5
MW	67,4	6,2		2,6
(SD)	(7,2)	(2,78)		(0,8)

## 2.4 Studienaufbau und Versuchsablauf

Die Untersuchung wurde in Form einer klinisch kontrollierten Studie durchgeführt. Hierbei wurde die fMRT-Untersuchung bei Patienten mit IPS und gesunden Kontrollprobanden angewandt. Nur die Patienten kamen zur Durchführung der Voruntersuchungen (UPDRS, Frenchay Dysarthrie Untersuchung) in die neurologische Universitätsklinik. Die fMRT-Untersuchung erfolgte am gleichen Tag wie die Voruntersuchungen und wurde mit einem Magnetom ALLEGRA (Siemens AG, Erlangen) Magnetresonanztomographen mit 3 Tesla Feldstärke durchgeführt. für Der Untersuchungsablauf war sowohl Patienten wie auch für Kontrollprobanden identisch. In einem Probedurchgang hatten die Probanden die Möglichkeit, die Aufgabe im Vorfeld zu üben. Die Probanden wurden wie bei klinischen Untersuchungen üblich positioniert. Um Bewegungsartefakte zu minimieren, wurde der Kopf stabil gelagert. Die Patienten wurden aufgefordert, sich während des Experiments so wenig wie möglich zu bewegen und die Augen zu schließen. Zusätzlich wurde jede Versuchsperson mit einem Kopfhörer und einem MRT-kompatiblem Mikrophon ausgestattet. Über diese Kopfhörer- und Mikrophonanlage konnten die Stimuli präsentiert und die Sprachproduktion der Teilnehmer aufgezeichnet werden. Die Lautstärkeeinstellung des Mikrophons wie auch die Audioeinstellung der Kopfhörer wurden bei jedem Patienten individuell eingestellt. Dem Aufgabenteil folgten strukturelle Aufnahmen mittels MPRAGE-Sequenzen (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo). Mit Hilfe der Software PRESENTATION (Version 0.6, National Institute of Neurological Disorder and Stroke, Bethesda, Maryland) wurde das Aufgabenparadigma präsentiert. Um einen synchronen Ablauf zwischen Experiment und den fMRT-Aufnahmen zu gewährleisten, war die Software an das MRT-Triggersignal angepasst. Zusätzlich wurden die Reaktionen der Probanden, die als Silbenproduktion über das Mikrofon aufgezeichnet wurden, von der Software registriert. Die Untersuchung dauerte etwa 60 Minuten.

#### 2.5 Paradigma

Die orale Diadochokinese (Kent et al. 1987) ist ein in Studien häufig verwendetes und gut geeignetes Instrument für die Untersuchung der neuronalen Korrelate der Sprechmotorik. Die Teilnehmer hatten dabei die Aufgabe, eine Serie der Silbe /PA/, die über die Kopfhörer präsentiert wurde, möglichst synchron mitzusprechen. Wir benutzten ein ereigniskorreliertes Design (event-related), das aus einer Serie kurzer Einzelaktivierungen besteht, die nachträglich aufsummiert und gemittelt werden. Dabei wurde die Silbe /PA/ in zwei Blöcken dargeboten. In den einzelnen

Blöcken wurde die Silbe /PA/ in 24 Serien (Trials) mit jeweils unterschiedlichen Frequenzen (1 Hz; 2,5 Hz und 4Hz) präsentiert. Jedes Trial dauerte etwa 4 Sekunden und wurde in einem Zeitraum von 6 Sekunden präsentiert, dazwischen waren Pausen von jeweils 3 Sekunden eingebaut. In diesen Pausen wurden fMRT-Aufnahmen akquiriert und damit Veränderungen des BOLD-Signals nach jedem Trial gemessen. Die fMRT-Aufnahmen wurden nach dem Prinzip des sparse sampling durchgeführt, auf diese Methode wird später genauer eingegangen. Ein Block dauerte dabei etwa 5 Minuten, wobei dem ersten Block vier Messungen des Localiser vorausgingen.

Jede Frequenz wurde in beiden Blöcken insgesamt 16-mal in einer pseudorandomisierten Abfolge präsentiert. Auf diese Art und Weise erschien die Frequenzabfolge für die Versuchsperson nicht vorhersehbar. Tatsächlich wurden die Stimuli immer in der gleichen Frequenzreihenfolge präsentiert. Abbildung 4 stellt eine vereinfachte Übersicht über das gesamte Experiment sowie die pseudorandomisierte Frequenzabfolge dar.



#### Abbildung 4: Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs

Dargestellt sind beide Blöcke mit der festgelegten pseudorandomisierten Abfolge der Frequenzen. Pro Block werden 24 Trials mit der Silbe /PA/ präsentiert. Jedes Trial dauert etwa 4 Sekunden und wird in einem Zeitraum von 6 Sekunden präsentiert, dazwischen sind Pausen von jeweils 3 Sekunden eingebaut. In diesen Pausen werden funktionelle Magnetresonanztomographie-Aufnahmen (Scan) im Sinne eines "sparse sampling" gemacht. Hz = Hertz

Das Programm "Analyze-Logfile" ist eigens für das Experiment entwickelt worden aus den PRESENTATION-Logfiles, und bestimmt Daten die für die Auswertungssoftware der MRT-Bilder als Input benötigt Die werden. PRESENTATION-Logfiles alle Ereignisse, enthalten die während eines Experiments in chronologischer Reihenfolge protokolliert wurden. Dazu gehören die Trials und deren Startzeit, alle Taktsignale, die vom fMRT-Gerät kommen und alle Antworten des Probanden. Diese Datenmenge wird mit Hilfe des Analyze-Logfile aufgearbeitet. So wird für jeden Probanden eine Ergebnisdatei angelegt, diese enthält den Startzeitpunkt des ersten akustischen Stimulus (/PA/) für jeden Trial, die Anzahl der Antworten pro Trial, den Zeitpunkt der jeweils ersten Antwort pro Trial und die Zeitdauer pro Trial vom Beginn der ersten Antwort bis zum Beginn der letzten Antwort. Aus den letzten beiden Angaben wird die durchschnittliche Antwortfrequenz errechnet (Frequenz = (Antwortzahl -1)/Antwortdauer). Zusätzlich wird die Standardabweichung der Abstände der einzelnen Antworten pro Trial von deren Mittelwert als Maß für die Regelmäßigkeit der Antworten berechnet. Die Berechnung der Antwortfrequenz kann nur dann erfolgen, wenn mindestens zwei Antworten pro Trial vorliegen. Es werden daher bei allen oben genannten Daten nur die Trials berücksichtigt, bei denen mindestens zwei Antworten vorliegen. Wenn der Proband nicht reagiert, werden die verpassten Trials in der Ergebnisdatei nicht aufgeführt. Als Antwort wird dabei nur die Silbe /PA/ gezählt, die nach Beginn des ersten Stimulus und vor Ende eines 4 Sekunden langen Zeitfensters erfolgen. Antworten davor und danach werden ignoriert. Diese aufgearbeiteten Ergebnisdateien werden bei der Auswertung der MRT-Daten als Input für die Auswertungssoftware benötigt.

#### 2.6 fMRT-Akquisition

Die fMRT-Messungen wurden mit einem 3,0 Tesla Magnetom ALLEGRA (Siemens AG, Erlangen) Magnetresonanztomographen durchgeführt, dabei wurde eine Standard-Radiofrequenzkopfspule verwendet. Der Kopf wurde mithilfe eines Schaumstoffkissens gelagert um Bewegungsartefakte zu minimieren. Es wurden 32 parallele Schichten (Schichtdicke 3mm, Schichtlücke 0,75 mm) in axialer Schichtführung unter Verwendung von T2\*-gewichteten EPI-Sequenzen (echoplanar Imaging) aufgenommen. Die Bildmatrix betrug mit einer planaren Auflösung 64 x 64 Bildelemente, das Bildfeld (field of view, FOV) betrug 224 mm. Die Echozeit (TE) betrug 40 ms und die Repetitionszeit (TR) 9 s. Der Flipwinkel betrug 90 Grad, die Pixelgröße entsprach 3,5 x 3,5 x 3 mm<sup>3</sup> und die Positionierung erfolgte entlang der AC-PC-Linie (AC: Comissura anterior, PC: Comissura posterior). T1-gewichtete anatomische Aufnahmen mittels 3D Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo Sequenzen (MPRAGE) wurden nach den funktionellen Daten durchgeführt (208 Schichten in sagittaler Richtung, Schichtdicke 1mm, Bildmatrix 256 x 256, field of view (FOV) 256 mm, Echozeit (TE) 4,38 ms, Repetitionszeit (TR) 2,2 ms). Diese T1-gewichtete Aufnahme dient

als strukturelle Morphologie zur Überlagerung der neuronalen Aktivierung auf die Anatomie.

Im Rahmen des sparse sampling, bei dem man sich die Entkopplung der neuronalen Aktivität von der hämodynamischen Antwort zunutze macht, wurden während der Sprechaufgabe selbst keine Messungen durchgeführt, sondern immer kurz danach. Dadurch kann zum einen die akustische Auswertung der Sprechaufgabe mittels Mikrofon und Aufzeichnung erfolgen und zum anderen wird der Einfluss der Scannergeräusche auf die neuronale Aktivierung im auditorischem Kortex minimiert. Hall und Mitarbeiter (1999) verglichen diese Methode mit der konventionellen continuous sampling Methode. Dabei zeigten sich beim sparse sampling die gleiche Ausdehnung und Lokalisation der Aktivitätsmuster im auditorischen Kortex wie auch beim continuous sampling.

2.7 Datenauswertung

## 2.7.1 Voruntersuchungen

In der Patientengruppe wurden die Erkrankungsdauer, die Punktezahl des Teils III der UPDRS, Item 5 und 18 der UPDRS und die Klassifikation nach Hoehn & Yahr erfasst. Hier wurden jeweils der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung berechnet.

Die im Rahmen der Frenchay Dysarthrie Skala festgestellten Werte von Pamela M. Enderby (1991) wurden zur Darstellung der Leistungsunterschiede in verschiedenen Bereichen in ein Formblatt übertragen. Die Darstellung des Formblatts findet sich im Anhang.

## 2.7.2 Verhaltensdaten

Für jeden der beiden Blöcke wurde mithilfe von PRESENTATION und des Analyze-Logfile ein Ergebnisfile erstellt. Ein Ergebnisfile beinhaltet Informationen zu der Reaktionsgeschwindigkeit der Versuchsprobanden sowie die Antwortfrequenz und die Anzahl der Antworten pro Trial. Um eine Aussage über das Antwortverhalten zu machen, wurden für die jeweils drei unterschiedlichen Frequenzen Mittelwert und die Standardabweichung der oben aufgeführten Parameter berechnet (Microsoft EXCEL). Mittels einer Varianzanalyse (ANOVA) wurde nach einer möglichen Gesetzmäßigkeit hinter den Daten gesucht. Zum Vergleich der Patienten mit der Kontrollgruppe wurde der t-Test für unverbundene Stichproben zur Ermittlung signifikanter Ergebnisunterschiede verwendet (STATISTICA 8.0 Statsoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA). Dieses Testverfahren geht von einer stetigen Merkmalsverteilung der unabhängigen Stichproben aus und setzt keine Normalverteilung voraus. Zum Vergleich der demographischen Daten (Alter, Schuljahre) und anderer Patientencharakteristika wurden jeweils der Mittelwert mit Standardabweichung sowie die Signifikanz mittels gepaartem t-Test ermittelt.

#### 2.7.3 fMRT-Daten

Zur Auswertung der fMRT-Daten wurden die Statistical Parametric Mapping Software (SPM5, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) und MATLAB Version R 2006a (Math Works Inc., Natick, Massachusetts, USA) verwendet. Im ersten Schritt erfolgt die Vorverarbeitung der Daten (preprocessing), dazu gehören die Koregistrierung & Realignment, die Normalisierung und die Glättung. Als Erstes erfolgt die Bewegungskorrektur (Realignment) um Kopfbewegungen der Probanden zu korrigieren. Bereits geringste Bewegungen können Signaldifferenzen verursachen, die die gesuchte Aktivität überdecken. Mithilfe von SPM wird das Ausmaß der Kopfbewegungen in allen drei Raumrichtungen festgestellt (Friston et al. 1995a). Um dies zu bewerkstelligen, wird das erste Bild des strukturellen Datensatzes (MPRAGE) als Referenzvolumen mit den restlichen Bildern verglichen und auf diese Weise ein Durchschnittsbild erzeugt (Friston et al. 1995b). Bewegungen des Kopfes um mehr als 2 mm in x-,yoder z-Richtung verursachen Signaldifferenzen, die durch das Realignment nicht korrigiert werden können und als Ausschlusskriterium gelten. Als Nächstes erfolgt die Koregistrierung des 3-D-Datensatzes auf das bei der Bewegungskorrektur erzeugte Durchschnittsbild. Um die interindividuellen anatomischen Unterschiede der Gehirne auszugleichen, erfolgt eine räumliche Normalisierung mit einer Voxelgröße von 3,5 x 3,5 x 3 mm<sup>3</sup>. Definierte Voxel unterschiedlicher Aufnahmen müssen jedoch die gleiche Hirnstruktur repräsentieren, nur so kann eine Gruppenanalyse auf Voxelbasis durchgeführt werden. Dazu erfolgt im zweiten

Schritt im Rahmen der Normalisierung eine Transformation der aufgenommenen Volumendaten auf ein standardisiertes T1-Template (Referenzmuster), das vom Montreal Neurological Institute (MNI) aus 305 Gehirnen gesunder Probanden mit Hilfe von Talairach-Transformationen ermittelt wurde. Zur Minimierung der mittleren Abweichung der Signalintensitäten im Vergleich zu korrespondierenden Signalwerten in einem Referenzdatensatz erfolgt eine nichtlineare Verzerrung des Datensatzes (Klose et al. 1999). Im dritten Schritt (Glättung) werden die normalisierten Bilddaten räumlich geglättet, dies erfolgt durch Faltung jedes Volumens mit einem dreidimensionalen Gaus-Kernel. Dabei wurde ein Glättungsparameter (full width at half maximum, FWHM) von 10 mm gewählt. Mithilfe der räumlichen Glättung können das Datenrauschen reduziert und die Signalentdeckung erhöht werden. Danach wurden zunächst Einzelanalysen nach dem Allgemeinen Linearen Modell (ALM) durchgeführt. Anhand einer mit der hämodynamischen Antwortfunktion (HRF, hemodynamic response function) verrechneten Rechteckfunktion (Abfolge der Ruhe- und Aktivierungsbedingungen) werden zunächst Zeitverläufe modelliert, die als Prädiktoren der gemessenen Zeitverläufe dienen. In der Folge wird der Zusammenhang zwischen Prädiktor und experimentellen Zeitverlauf berechnet. Dieser Zusammenhang gilt als geschätzter Parameter für das Ausmaß der gemittelten neuronalen Aktivierung. Nun können signifikante Aktivierungsunterschiede gesucht werden. Man erhält für jedes Voxel so genannte Beta-Gewichte, diese charakterisieren die neuronale Aktivität des Gehirns für jedes Voxel sowie einen t-Wert. Daraus wird ein neuer 3-D-Datensatz gebildet, die so genannte statistische Karte. Je nach gewähltem statistischem Signifikanzniveau werden bei Visualisierung nur Voxel mit höheren Werten angezeigt. Für jeden Studienteilnehmer erhielten wir sechs solcher statischer Karten für jeweils beide Blöcke und für die jeweils drei verschiedenen Frequenzen. Diese Einzelanalysen bilden die Grundlage für die Gruppenanalyse (second-level Analyse). Um die neuronalen Aktivitätsmuster der Patienten mit der Aktivität der Kontrollprobanden zu vergleichen, wurden Subtraktionsanalysen durchgeführt. Dadurch gelingt es eine Mehraktivierung bestimmter Areale bei Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden und umgekehrt zu identifizieren. Um eine Korrelation zwischen Stimulusfrequenz und BOLD-Signal identifizieren zu können, führten wir eine parametrische Einzelanalyse durch. Dabei werden der Haupteffekt (main effect, Bedingungseffekt unabhängig von der Frequenz), ein positiv linearer,

ein negativ linearer und ein non-linearer Effekt bestimmt. Bei den letzten drei werden frequenzspezifische Effekte gesucht. Zusätzlich wurde eine kategorische Analyse durchgeführt um die Aktivierungsunterschiede bei den einzelnen Stimulusfrequenzen identifizieren zu können. Für alle statistischen Analysen der Gruppenvergleiche haben wir ein Signifikanzniveau von  $p \le 0,05$  (t  $\ge 3,09$ ) gewählt.

## 3 Ergebnisse

## 3.1 Ergebnisse der Voruntersuchungen

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der Voruntersuchungen dargestellt. Alle zehn Patienten (mittleres Alter  $67,4, \pm 7,2$ ) wurden unter dopaminerger Medikation, d.h. im ON-Zustand, untersucht. Die mittlere Erkrankungsdauer beträgt 6,2 Jahre (± 2,78). Die klinische Klassifikation nach Hoehn & Yahr zeigt einen Mittelwert von 2,6 (± 0,8). Der motorische Teil III der UPDRS zeigt im Mittel einen Wert von 20,7 (± 9,09). Das Ausmaß der Dysarthrie kann mithilfe Item 5 und 18 der UPDRS eingeschätzt werden. Die maximal erreichbare Punktezahl beider Items zusammen beträgt 8 Punkte und entspricht Verlust dem der Sprechverständlichkeit. Der mittlere Wert von Item 5 und 18 betrug in unserem Kollektiv 1,7 (± 1,57). Um das Ergebnis der Frenchay Dysarthrie Untersuchung (Enderby PM 1991) besser darstellen zu können, wurde die maximal schraffierte Fläche auf dem Formblatt in Prozent umgerechnet. Der arithmetische Mittelwert beträgt 84,6 (± 7,52). Bei Patient 7 fehlt die Frenchay Untersuchung, da diese vom Studienteilnehmer abgelehnt wurde.

Tabelle 4: Ergebnisse der Voruntersuchungen bei den Parkinsonpatienten Dargestellt sind die Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr, die Ergebnisse des motorischen und das Sprechen betreffenden Teils der UPDRS und der Frenchay Untersuchung. Zur Vereinfachung wurde die maximal schraffierte Fläche auf dem Formblatt der Frenchay Dysarthrie Untersuchung in Prozent umgerechnet. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, ON = mit dopaminerger Medikation, UPDRS = United Parkinson's Disease Rating Scale

Patient	Hoehn & Yahr	UPDRS Teil III ("ON",	UPDRS Item 5+18	Frenchay
		max. 108 Punkte)	(max. 8 Punkte)	(%)
1	2,5	14	2	75
2	3	23	2	80
3	2,5	12	3	85
4	2	20	2	79
5	4	34	5	75
6	1	12	2	93
7	3	29	0	-
8	3	35	0	89
9	2	15	1	93
10	2,5	13	0	92
MW	2,6	20,7	1,7	84,6
(SD)	(0,8)	(9,09)	(1,57)	(7,52)

## 3.2 Ergebnisse der Verhaltensdaten

Alle Patienten und Kontrollprobanden führten das Aktivierungsparadigma korrekt und ohne Schwierigkeiten aus. Im Folgenden ist untersucht worden wie stark die Probanden von der vorgegebenen Frequenz abweichen. Dabei wurden die mittlere Abweichung als arithmetischer Mittelwert und die Standardabweichung errechnet. Zusätzlich wurde die Reaktionszeit untersucht, diese wird als die Zeit vom Triggerton bis zum Beginn des Nachsprechens definiert. Auch hier wurden die mittlere Reaktionszeit als arithmetischer Mittelwert und die Standardabweichung errechnet.

#### 3.2.1 Varianzanalyse (ANOVA)

Wir führten eine Varianzanalyse (ANOVA) für Messwiederholungen mit den beiden Hauptfaktoren Gruppe (Patienten, Kontrollprobanden) und Frequenzen (1 Hz; 2,5 Hz; 4 Hz) durch, um die Interaktion der beiden Hauptfaktoren (Gruppe x Frequenz) zu überprüfen. Für den Faktor Gruppe (F(1,16) = 0,00; p = 0,977) zeigte sich kein signifikantes Ergebnis. Allerdings zeigte sich für den zweiten Hauptfaktor Frequenz (F(1,2) = 3,95; p = 0,029) ein statistisch signifikanter Einfluss. Die Interaktion der beiden Hauptfaktoren erbrachte kein statistisch überzufälliges Ergebnis (F(2,32) = 1,34; p = 0,276).

3.2.2 Abweichungen von der vorgegebenen Frequenz in der Patienten- und Probandengruppe

Zunächst wurden die Abweichung (arithmetischer Mittelwert und Standardabweichung) von der vorgegebenen Frequenz in der Patienten- und Kontrollprobandengruppe untersucht. Zu diesem Zweck wurde mit einem zweiseitigen ungepaarten T-Test die Signifikanz berechnet, dabei wurden die Mittelwerte gegen die vorgegebene Frequenz als Referenzkonstante getestet.

Kontrollprobanden zeigten eine Abweichung von 0,11 Hz (± 0,29 Hz) gemittelt über alle Frequenzen. Die Patienten zeigten eine mittlere Abweichung von 0,11 Hz (± 0,59 Hz) über alle Frequenzen. Die Abweichungen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zur vorgegebenen Frequenz (t(1,52) = 0,03; p = 0,977).

In der 1 Hz Bedingung zeigte sich eine Abweichung von 0,20 Hz ( $\pm$  0,32 Hz) bei den Kontrollprobanden sowie von 0,35 Hz ( $\pm$  0,46 Hz) bei den Patienten. Weder innerhalb der Kontrollprobandengruppe (t(1,8) = 1,89; p = 0,095) noch in der Patientengruppe (t(1,8) = 2,27; p = 0,053) zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Abweichung. Bezüglich der Abweichungen von der vorgegebenen 2,5 Hz und 4 Hz Bedingung ergab sich weder bei der Patientengruppe (2,5 Hz: Abweichung von 0,23 Hz ( $\pm$  0,31 Hz); t(1,8) = 2,23; p = 0,056. 4 Hz: Abweichung von -0,26 Hz ( $\pm$  0,77 Hz); t(1,8) = -1,01; p = 0,344) noch bei der Probandengruppe (2,5 Hz: Abweichung von 0,11 Hz ( $\pm$  0,32 Hz); t(1,8) = 1,05; p = 0,323. 4 Hz: Abweichung von 0,02 Hz ( $\pm$  0,24 Hz); t(1,8) = 0,25; p = 0,806) eine statistisch signifikante Abweichung.

Alle Probanden zeigten bei der 1 Hz-Bedingung eine statistisch signifikante Abweichung (t(1,17) = 2,98; p = 0,008) mit dem arithmetischen Mittelwert von 0,27 Hz ( $\pm$  0,39 Hz). Ebenso zeigte sich eine statistisch signifikante Abweichung (t(1,11) = 2,34; p = 0,032) mit dem Mittelwert von 0,17 Hz ( $\pm$  0,31 Hz) bei der 2,5 Hz Bedingung. Bei der 4 Hz-Bedingung zeigte sich die Mittelwertsabweichung von -0,12 Hz ( $\pm$  0,57 Hz) ohne statistische Signifikanz (t(1,17) = -0,88; p = 0,391). Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Abweichung im arithmetischen Mittel von der vorgegebenen Frequenz bei Parkinsonpatienten und Kontrollprobanden

Dargestellt ist die Abweichung von der vorgegebenen Frequenz bei der jeweiligen 1Hz-, 2,5 Hz- und 4 Hz-Bedingung, berechnet mit dem zweiseitigem t-Test mit Darstellung der Signifikanz (p).

Hz = Hertz; SD = Standardabweichung in Klammern angegeben; \* zweiseitiger t-Test, Testung der Mittelwerte gegen die vorgegebene Frequenz; n = Anzahl derProbanden

	mittlere Abweichung im	p*			
	arithmetischen Mittel (SD) in Hz				
Probanden (n = 20)	Probanden (n = 20)				
1Hz	0,27 (0,39)	0,008			
2,5 Hz	0,17 (0,31)	0,032			
4 Hz	- 0,12 (0,57)	n.s.			
Patienten (n = 10)					
Alle Frequenzen	0,11 (0,59)	n.s.			
1 Hz	0,35 (0,46)	n.s.			
2,5 Hz	0,23 (0,31)	n.s.			
4 Hz	-0, 26 (0,77)	n.s.			
Kontrollprobanden (n = 10)					
Alle Frequenzen	0,11 (0,29)	n.s.			
1 Hz	0,20 (0,32)	n.s.			
2,5 Hz	0,11 (0,32)	n.s.			
4 Hz	0,22 (0,24)	n.s.			

3.2.3 Abweichung von der vorgegebenen Frequenz im Gruppenvergleich

Um Unterschiede der Abweichungen der vorgegebenen Frequenz zwischen Patienten und Kontrollprobanden zu vergleichen, wurden zweiseitig ungepaarte t-

Tests formuliert. Weder für die 1 Hz-Bedingung (t(1,16) = -0,77; p = 0,452), noch für die 2,5 Hz- (t(1,16) = -0,82; p = 0,422) und für die 4 Hz-Bedingung (t(1,16) = 1,04; p = 0,316) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

3.2.4 Abweichung von der vorgegebenen Frequenz innerhalb einer Gruppe

Um Unterschiede einer Abweichung von der vorgegebenen Frequenz innerhalb einer Untersuchungsgruppe (Patienten, Kontrollprobanden) zu prüfen, wurden zweiseitige t-Tests für gepaarte Stichproben durchgeführt. Innerhalb der Kontrollprobandengruppe zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Frequenzabweichung im Vergleich zwischen der 1 Hz- und 2,5 Hz-Bedingung (t(1,8) = 0,98; p = 0,355). Weiterhin wurde keine statistisch überzufällige Abweichung zwischen der 1 Hz- und 4 Hz-Bedingung (t(1,8) = 1,74; p = 0,121) sowie zwischen der 2,5 Hz- und der 4 Hz-Bedingung (t(1,8) = 0,91; p = 0,388) festgestellt.

Innerhalb der Patientengruppe zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich einer Frequenzabweichung zwischen der 1 Hz- und 2,5 Hz-Bedingung (t(1,8) = 0,68; p = 0,516). Auch hier konnten keine statistisch überzufälligen Abweichungen zwischen der 1 Hz- und 4 Hz-Bedingung (t(1,8) = 1,69; p = 0,130) sowie zwischen der 2,5 Hz- und 4 Hz-Bedingung (t(1,8) = 1,90; p = 0,094) gezeigt werden.

3.2.5 Vergleich der Patienten- und Kontrollprobandengruppe in Hinblick auf die Reaktionszeit

Zum Vergleich der Reaktion auf den Triggerton wurde die mittlere Reaktionszeit der Patienten- und Kontrollprobandengruppe mithilfe eines ungepaarten zweiseitigen t-Tests untersucht.

Kontrollprobanden zeigten eine mittlere Reaktionszeit von 0,45 s (± 0,09), Patienten zeigten eine mittlere Reaktionszeit von 0,46 s (± 0,17). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (t(1,16) = -0,24; p = 0,815). Abbildung 5 zeigt die mittlere Reaktionszeit mit Standardabweichung.



Abb. 5: Reaktionszeit der Patienten- und Kontrollprobandengruppe im Vergleich Dargestellt ist jeweils Mittelwert und Standardabweichung der Zeit zwischen Triggerton und Reaktion der Probanden. s = Sekunden

Zusammenfassend stellt sich eine signifikante Abweichung von der vorgegebenen Frequenz bei der 1 Hz- und 2,5 Hz-Bedingung innerhalb des gesamten Studienkollektivs dar. Es zeigt sich jedoch weder innerhalb der jeweiligen zwei Gruppen noch im Gruppenvergleich eine Abweichung von der vorgegebenen Frequenz bei den jeweils unterschiedlichen Frequenzen. In Hinblick auf die Reaktionszeit zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Patientenund Kontrollprobandengruppe.

## 3.3 Ergebnisse der fMRT-Analyse

Das Aktivitätsmaximum in den jeweiligen Gehirnregionen wird in den folgenden Abbildungen und Tabellen anhand des t-Wertes repräsentiert. Zusätzlich werden zu den einzelnen t-Werten immer die jeweiligen SPM-Koordinaten in Klammern angegeben. Die frequenzunabhängigen Aktivitätsmaxima stellen die sogenannten Haupteffekte dar. Die einzelnen Gehirnregionen wurden mit Hilfe der SPM anatomy toolbox (http://www.fz-juelich.de/inb/inb-3//spm\_anatomy\_toolbox) und der aal (anatomical automatic labeling) toolbox (http://www.cyceron.fr/freeware) bestimmt.

Bei allen teilnehmenden Probanden konnte während der Durchführung des Aktivierungsparadigmas im Vergleich zu Ruhekonditionen eine Aktivität im Bereich der motorischen Hirnareale dargestellt werden. Bei Präsentation von akustischen Stimuli wird eine Aktivierung im Bereich des auditorischen Kortex erwartet, die als Kontrollaktivität gilt.

3.3.1 Frequenzunabhängige Analysen von Patienten- und Kontrollprobandendaten und Subtraktionsananalysen

Im Vergleich zum Ruhezustand zeigten alle Probanden bei Durchführung des Aktivierungsparadigmas unabhängig von den jeweiligen Frequenzen signifikante (p < 0,001) bilaterale Erhöhungen der BOLD-Kontraste im Bereich des supplementär-motorischen Areals (BA 6), des motorischen Kortex (BA 4), des Zerebellum, des auditorischen Kortex und des Thalamus. Nur die Kontrollprobanden zeigten signifikant erhöhte BOLD-Signale im Bereich des Putamens/Pallidums und der Inselrinde. Es konnte keine Tendenz im Sinne von Lateralisationseffekten dargestellt werden (siehe Tabelle 6).

Subtraktionsanalysen zwischen der Patienten- und Kotrollprobandengruppe zeigten bei Abzug der maximalen frequenzunabhängigen Aktivität der Patientengruppe von der Kontrollprobandengruppe ein signifikant erhöhtes BOLD-Signal im Bereich des supplementär-motorischen Areals, des bilateralen auditorischen Kortex, des Putamen/Pallidum und der Insel (siehe Tabelle 6 und Abbildung 6).

Die Subtraktionsanalysen, die darauf abzielen eine Mehraktivierung der Kontrollgruppe gegenüber den Patienten und umgekehrt zu finden, zeigen keine signifikanten Ergebnisse.

Tabelle 6: Aktivität beim Sprechen unabhängig von der Frequenz bei Kontrollprobanden und Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom und Subtraktionsanalysen

Dargestellt sind die beim Sprechen aktivierten Gehirnareale mit den jeweiligen t-Werten und SPM-Koordinaten in Klammern. Die Subtraktionsanalyse ergab nur im Vergleich der Kontrollprobandengruppe mit der Patientengruppe eine Mehraktivität. Umgekehrt konnte keine Mehraktivität detektiert werden. n.s. = nicht signifikant, SPM = Statistical Parametric Mapping.  $t \ge 3,09$ ;  $p \le 0,05$ 

Anatomische	Soito	Kantrollarahandan	Detienten	Kontrollprobanden
Region	Selle	Rontroliprobanden	Fallenlen	vs. Patienten
Supplementär-	mittia	6,34	5,38	4,21
Motorisches Areal	mittig	[0 -6 54]	[0 3 51]	[0 3 45]
	links	3,94	6,27	n.s.
Motorischer Kortex		[-54 -9 45]	[-54 -12 48	
Motorischer Konex	rechts	4,21	4,23	n.s.
		[51 -3 45]	[57 -9 45]]	
	links	6,78	6,34	3,96
Gyrus temporalis		[-54 -27-12	[-54 -24 9]	[-51 27 3]
superior	rechts	5,60	6,84	3,71
		[60 -24 12]	[51 -27 12]	[-54 27 3]
	links	3,94	3,54	n.s.
Thelemus		[-15 -15 6]	[-12 -18-9]	
Indiamus	rechts	4,35	3,98	n.s.
		[12 -18 9]	[9 -21 9]	
	links	4,66	n.s.	3,62
Dutomon/Dollidum		[-27 -12 6]		[-24 -12 3]
Putamen/Pailidum	rechts	4,34	n.s.	3,87
		[30 -15 3]		[30 -15 3]
	links	4,56	n.s.	3,67
Insel		[-30 21 3]		[-27 21 3]
	rechts	3,72	n.s.	4,23
		[42 15 6]		[39 18 3]
Zerebellum	links	4,56	5,45	n.s.
		[-15 -57 -18]	[-18 -60 -21]	
	rechts	5,76	5,98	n.s.
		[21 -60 -18]	[18 -57 -24]	



Abbildung 6: Hämodynamische Aktivität des supplementär-motorischen Areals, des Putamen/Pallidum und der anterioren Insel bei der Sprechaufgabe in der Subtraktionsanalyse Kontrollprobanden versus Patienten Die Farbkodierung stellt die statistische Signifikanz der Aktivität dar. Beide Bilder

sind auf Höhe der angegebenen z-SPM-Koordinate dargestellt. L = links, R = rechts, SPM = Statistical Parametric Mapping

3.3.2 Parametrische Analyse der Patienten- und Kontrollprobandengruppe

Die parametrische Analyse der Patienten- und Kontrollprobandengruppe wurde zur Darstellung einer Korrelation zwischen der Stimulusfrequenz und dem BOLD-Signal durchgeführt.

Bei den Patienten lässt sich eine signifikante (p < 0,001) positiv lineare Korrelation zwischen Stimulusfrequenz und hämodynamischer Aktivierung im Bereich des bilateralen Zerebellum, des bilateralen auditorischen Kortex, des bilateralen Thalamus, der bilateralen anterioren Inselrinde, des bilateralen motorischen Kortex (BA 4) sowie der linken SMA darstellen (siehe Abbildung 7).



Abbildung 7: Frequenzabhängige Eigenschaften der aktivierten Hirnareale bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom bei Durchführung der Sprechaufgabe

Links: Aktivität im bilateralem Zerebellum, mit moderatem Lateralisationseffekt nach rechts (z = -21). Mitte: Aktivität im bilateralem auditorischem Kortex sowie bilateralem Thalamus (z=9). Rechts: SMA, bilateraler motorischer Kortex (z = 51). Die einzelnen Diagramme stellen die Korrelation zwischen der neuronalen Aktivität und der Sprechfrequenz in dem entsprechenden Gehirnareal dar. Die y-Achse stellt die mittlere neuronale Aktivität (gemittelt über Voxel) in den einzelnen Gehirnarealen dar. Auf der x-Achse ist 1-Hz-Bedingung mit 1 (links) und 2 (rechts) bezeichnet, die 2,5-Hz-Bedingung mit 3 (links) und 4 (rechts) bezeichnet und die 4-Hz-Bedingung mit 5 (links) und 6 (rechts) bezeichnet. Die Farbkodierung stellt die statistische Signifikanz der Aktivität dar. Die Bilder sind auf Höhe der angegebenen z-SPM-Koordinate dargestellt. SMA = supplementär-motorisches Areal, SPM = Statistical Parametric Mapping

Bei den gesunden Kontrollprobanden lässt sich eine signifikante (p < 0,001) positiv lineare Korrelation zwischen der Stimulusfrequenz und dem BOLD-Signal im Bereich des bilateralen auditorischen Kortex, des bilateralen Thalamus, der bilateralen Inselrinde, des bilateralen motorischen Kortex (BA 4), des bilateralen Zerebellum und des linken supplementär-motorischen Areals nachweisen. Wie in den Vorstudien von Riecker und Mitarbeitern (2006) bereits gezeigt wurde, konnte eine negativ lineare Korrelation im Bereich des Putamen und Pallidum dargestellt werden (siehe Abbildung 8).

Die Korrelation zweiter Ordnung zeigte keine signifikanten Aktivitätsmuster.



Abbildung 8: Frequenzabhängige Eigenschaften der aktivierten Hirnareale bei Kontrollprobanden bei Durchführung der Sprechaufgabe

Links: Aktivität im bilateralem Zerebellum, mit moderatem Lateralisationseffekt nach rechts (z = -21). Mitte: Aktivität im bilateralem auditorischem Kortex, in der bilateralen anterioren Insel, im bilateralen Putamen/Pallidum sowie im bilateralem Thalamus (z= 9). Rechts: SMA, bilateraler motorischer Kortex (z = 54). Die einzelnen Diagramme stellen die Korrelation zwischen der neuronalen Aktivität und der Sprechfrequenz in dem entsprechenden Gehirnareal dar. Die y-Achse stellt die mittlere neuronale Aktivität (gemittelt über Voxel) in den einzelnen Gehirnarealen dar. Auf der x-Achse ist 1-Hz-Bedingung mit 1 (links) und 2 (rechts) bezeichnet, die 2,5-Hz-Bedingung mit 3 (links) und 4 (rechts) bezeichnet und die 4-Hz-Bedingung mit 5 (links) und 6 (rechts) bezeichnet. Die Farbkodierung stellt die statistische Signifikanz der Aktivität dar. Die Bilder sind auf Höhe der angegebenen z-SPM-Koordinate dargestellt. SMA = supplementär-motorisches Areal, SPM = Statistical Parametric Mapping

### 4 Diskussion

#### 4.1 Methodische Aspekte

#### 4.1.1 Paradigma

Im Rahmen der aktuellen Studie führten die Teilnehmer sprechmotorische Aufgaben zur Kontrolle der oralen Diadochokinese aus. Dieses Paradigma ist ein geeignetes Instrument zur Untersuchung von Sprechstörungen unterschiedlicher Genese und detektiert sehr empfindlich das Vorliegen einer Dysarthrie. Kent und Mitarbeiter (1987) beschreiben die Beeinträchtigung der Silbenrepetition als ein sensitives klinisches Zeichen für Sprechmotorikdefizite (Kent et al. 1987). Eine gestörte orale Diadochokinese wurde bei Patienten mir spastischer oder ataktischer Dysarthrie beobachtet (Ackermann und Hertrich 2000). Im Gegensatz dazu entwickeln Patienten mit Morbus Parkinson das sogenannte speech hastening, eine unwillkürliche Beschleunigung der Sprechrate (Logigian et al. 1991, Hefter et al. 1993). Offenbar fällt den Patienten mit IPS besonders das langsame Sprechen schwer. Sie sprechen zu schnell und zu leise. Charakteristisch erscheint die Beschleunigung der Silbenrepetitionsfrequenz. In diesem Zusammenhang erscheint es sinnvoll, die neuronalen Korrelate der Sprechmotorik bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom anhand der oralen Diadochokinese zu untersuchen.

Um Abweichungen im Rahmen des IPS darstellen zu können, wurden die Ergebnisse der Patienten mit denen gesunder Probanden verglichen. Auf diese Weise können Gehirnareale, die aufgrund der Pathogenese eine veränderte Aktivität zeigen, detektiert werden.

Eine Besonderheit dieser Studie ist die Wahl der sparse sampling Methode. Auf diese Weise haben wir den Einfluss der Scannergeräusche auf die neuronale Aktivierung im auditorischen Kortex minimiert. Um Lerneffekte bei wiederholter Aufgabendurchführung zu vermeiden, wurde ein ereigniskorreliertes Design verwendet. Dabei werden die Stimuli im Vergleich zum blockkorreliertem Design in pseudorandomisierter Reihenfolge präsentiert.

Die funktionelle Magnetresonanztomographie hat generell den Vorteil der Nicht-Invasivität. Jedoch ist die fMRT stark aktefaktgefährdet. Zum einen stellen

Bewegungsartefakte ein besonderes Problem dar, die durch Vorverarbeitung minimiert, jedoch nicht gänzlich eliminiert werden können. Da in unserer Studie das laute Sprechen untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass die Artikulation eine Artefaktquelle darstellt. Zusätzlich könnten bereits wichtige Körperfunktionen wie Herzschlag und Atembewegungen Artefakte verursachen. Zu Beginn unserer Studie wurden insgesamt 15 Patienten mit IPS untersucht. Die Datensätze von jeweils 5 Patienten konnten jedoch aufgrund massiver Bewegungsartefakte auch nach Vorverarbeitung und Artefaktminimierung nicht verwendet werden, so dass diese Patientendaten aus der Studienauswertung ausgeschlossen werden mussten.

#### 4.1.2 Ergebnisse der Voruntersuchungen

An der Studie nahmen sowohl leicht wie auch schwer betroffene IPS-Patienten teil. Die Erkrankungsdauer betrug im Mittel 6,2 Jahre ( $\pm$  2,78). Die Dysarthrie war bei der Mehrheit der Patienten gering ausgeprägt, da der mittlere Wert aus Item 5 und 18 der UPDRS in unserem Kollektiv nur 1,7 ( $\pm$  1,57) betrug. Dabei entspricht ein Gesamtpunktwert von 8 dem Verlust der Sprechverständlichkeit. In der Frenchay Dysarthrie Untersuchung wurde der arithmetische Mittelwert von 84,6 ( $\pm$  7,52) erreicht. Dieser Wert entspricht 84,6% der erhaltenen Sprechmotorik im gesamten Patientenkollektiv.

Alle Patienten wurden unter dopaminerger Medikation untersucht, d.h. alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung mit L-Dopa und/oder einem Dopaminagonisten eingestellt.

Der Einfluss der dopaminergen Therapie auf die Dysarthrie bei IPS-Patienten ist jedoch umstritten. Da die Organisation des Sprechens ein komplexer Vorgang mit Einbezug mehrerer Gehirnareale ist, sind nicht nur der Verlust dopaminerger Neurone, sondern auch nicht-dopaminerg vermittelte Funktionsverluste charakteristisch. Deshalb spricht die Dysarthrie auf die dopaminerge Therapie schlechter an als andere motorische Symptome, beispielsweise die der Extremitäten (Bonnet et al. 1987).

In der Literatur wird der L-Dopa-Effekt auf die Dysarthrie insgesamt widersprüchlich beschrieben. Die dopaminerge Medikation kann zu einer

Verbesserung der Dysarthrie oder durch medikamenteninduzierte Dyskinesien zu einer Verschlechterung der Dysarthrie führen (Marsden et al. 1976).

#### 4.2 Verhaltensdaten

### 4.2.1 Abweichung von der vorgegebenen Frequenz

Weder die Patienten- noch die Kontrollprobandengruppe zeigten eine signifikante Abweichung von der vorgegebenen Stimulusfrequenz. Weder der Vergleich der beiden Gruppen miteinander, noch der Vergleich innerhalb der jeweiligen Gruppen ergab eine signifikante Abweichung hinsichtlich der unterschiedlichen Frequenzen. Diese Daten sind mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen vereinbar (Ackermann et al. 1995, Ziegler 2002). Offenbar haben IPS-Patienten die Möglichkeit, die zeitliche Koordination einer Bewegung zu Ungunsten der Zielsicherheit einer Bewegung zu optimieren (Teasdale und Stelmach 1988). Dieser Befund deckt sich mit der Beobachtung, dass beim speech hastening bei höheren Stimulusfrequenzen im Mittel viel schneller gesprochen wird als es vorgegeben ist (Logigian et al. 1991, Ackermann et al. 1997). Dies konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden, was man auf den Effekt der optimalen oder ausreichenden dopaminergen Medikation zurückführen könnte. Sanabria und Mitarbeiter (2001) konnten in Ihrer Studie eine Verbesserung der Dysarthrie durch die dopaminerge Medikation aufzeigen. Wie jedoch bereits diskutiert wurde, ist der L-Dopa-Effekt auf die Dysarthrie widersprüchlich beschrieben und kann neben einer Verbesserung der Dysarthrie ebenso eine Verschlechterung bewirken. Eine weitere Erklärung ist, dass die teilnehmenden IPS-Patienten keine schwere Dysarthrie hatten, wie die Ergebnisse der Voruntersuchungen zeigen. Dabei wurden im Vorfeld Patienten mit allenfalls mittelschwerer Dysarthrie in die Untersuchung eingeschlossen, da die Untersuchung mit den vorgegebenen Frequenzen für Patienten mit schwerer Dysarthrie zu schwer gewesen wäre.

## 4.2.2 Reaktionszeit

Beim Vergleich der Patienten- mit der Kontrollprobandengruppe zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Reaktionszeit. Durch Untersuchungen

an medikamentös nicht eingestellten Parkinsonpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden konnte gezeigt werden, dass die Reaktionszeiten bei Fingerbewegungen bei Parkinsonpatienten länger waren als bei Gesunden (Jahanshahi et al. 1995). Die Abwesenheit dieses Effektes in unserer Studie könnte mit der dopaminergen Medikation der Patienten zusammenhängen. Außerdem ist der Vergleich der Fingermotorik mit der Sprechmotorik aufgrund unterschiedlicher Schaltreise nur eingeschränkt möglich.

#### 4.3 fMRT-Daten

Bei der Auswertung der Studie konnten Aktivierungen in zerebralen Strukturen nachgewiesen werden, die bei der Organisation der Sprechmotorik eine wichtige Rolle spielen.

So zeigten alle Probanden BOLD-Signal-Erhöhungen im Bereich der SMA. Dieser Teil der Hirnrinde scheint für die Motivation und Initiation (Botez et al. 1971) des Sprechens eine wichtige Rolle zu spielen. So konnte gezeigt werden, dass Läsionen in diesem Bereich des Gehirns zu Reduktion der spontanen verbalen Kommunikation führen können (Jonas 1981). Ebenso wichtig für die Initiation des Sprechens ist die Inselrinde. Erhöhte Aktivität bei Durchführung der Sprechaufgabe konnte nur in der Kontrollprobandengruppe nachgewiesen werden. Untersuchungen zeigen, dass insbesondere die linke vordere Insel in die Planung und Programmierung der Artikulation involviert ist (Dronkers 1996). Auch im Bereich des Zerebellum konnte vermehrt neuronale Aktivität nachgewiesen werden. Funktionell bildgebende Untersuchungen von Riecker und Mitarbeitern (2005) konnten zeigen, dass hier insbesondere die oberen Anteile an der motorischen Vorbereitung des Sprechens und die unteren an der motorischen Durchführung der Sprechbewegungen beteiligt sind.

Erhöhte BOLD-Signale im orofazialen sensomotorischen Kortex und im Thalamus konnten ebenso bei allen teilnehmenden Probanden nachgewiesen werden. Diese zerebralen Areale sind wie auch die Basalganglien (einschließlich Putamen/ Pallidum) für die Artikulation besonders wichtig (Riecker et al. 2005). Allerdings konnten lediglich in der Kontrollgruppe signifikante BOLD-Aktivierungen im Bereich des Putamen und Pallidum nachgewiesen werden.

Der von uns vermutete Aktivitätsunterschied zwischen IPS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden bei Durchführung von Sprechaufgaben lässt sich somit tatsächlich nachweisen.

Es stellt sich die Frage, ob das fehlende BOLD-Signal im Bereich des Pallidum/Putamen und der Inselrinde innerhalb der Patientengruppe durch eine Reorganisation der basalganglionär-thalamokortikalen Schleife bedingt ist und andere motorische Zentren im Rahmen kompensierender Mechanismen Mehraktivität zeigen. In Subtraktionsanalysen konnte jedoch keine Mehraktivität im Vergleich zur Kontrollgruppe dargestellt werden. Innerhalb der Kontrollgruppe im Bereich der SMA, des auditorischen Kortex, des Putamen/Pallidum und der bilateralen Inselrinde dargestellt werden.

Es fällt also auf, dass sich die Aktivitätsmuster der Patienten- und Kontrollprobandengruppe voneinander unterscheiden. Der Nachweis von Mehraktivität in anderen motorischen Zentren, wie von Pinto und Mitarbeitern (2004) und Rektorova und Mitarbeitern (2007) gezeigt werden konnte, gelang nicht.

Aus der schematischen Darstellung des basalganglionär-thalamokortikalen Schaltkreises (Albin et al. 1989, siehe Abbildung 1) geht hervor, dass die Bradykinese nicht etwa durch verminderte neuronale Aktivität im Bereich der Basalganglien verursacht wird. Vielmehr liegt ein gestörtes Zusammenspiel der einzelnen Komponenten der basalganglionär-thalamokortikalen Schleife vor, das zur gesteigerten neuronalen Aktivität im Globus pallidus internus und dessen inhibierenden Wirkung auf den Thalamus führt. So kann die fehlende Aktivierung im Pallidum/Putamen bei IPS-Kranken nicht auf den Verlust dopaminerger Neurone in der Substatia nigra pars compacta zurückgeführt werden.

Die progrediente Degeneration, die sich nicht nur im Bereich der Basalganglien abspielt, sondern im Verlauf das gesamte Gehirn betrifft und in der Folge eine reduzierte Neurotransmitterproduktion sowie den Verlust von Rezeptoren nach sich zieht, wäre eine mögliche Erklärung für die Aktivitätsunterschiede zwischen dem Patienten- und Kontrollprobandenkollektiv. So konnten in Untersuchungen an Parkinsonpatienten von Reisine und Mitarbeitern (1977) unter anderem eine reduzierte Dopaminrezeptorbindung im Nucleus caudatus und eine reduzierte Serotonin-Rezeptorbindung im Putamen nachgewiesen werden. Dieser

Rezeptorenverlust findet im Rahmen der progredienten Erkrankung und damit einhergehenden Dosiserhöhung der dopaminergen Medikation statt.

Fraglich ist der Einfluss der dopaminergen Therapie auf die Aktivitätsunterschiede. Wie bereits oben beschrieben, ist der Effekt auf die Sprechstörung deutlich geringer ausgeprägt als auf andere motorische Symptome. Dennoch kann neben einer Verschlechterung der Dysarthrie infolge dopamininduzierter Dyskinesien auch eine Verbesserung eintreten.

Um die neuronalen Korrelate des speech hastening Phänomens zu untersuchen, wurden zusätzlich frequenzabhängige BOLD-Signale registriert. Riecker und Mitarbeiter (2006) konnten in einer fMRT-Untersuchung eine negativ lineare Beziehung zwischen dem BOLD-Signal und der Sprechfrequenz im Bereich der Basalganglien aufzeigen. Dabei wurde die orale Diadochokinese gesunder Probanden mithilfe einer fMRT untersucht. Es konnte ein mit zunehmender Silbenrepetitionsfrequenz abnehmendes **BOLD-Signal** im Bereich der Basalganglien (Putamen/Pallidum, Nucleus caudatus) nachgewiesen werden. Daraus entstand die Idee, dass das speech hastening Phänomen auf dieser Grundlage basiert. Das bedeutet, dass den Parkinsonpatienten besonders das langsame Sprechen schwer fällt (Ackermann et al. 1993, 1997), weil gerade bei niedrigen Frequenzen ein großer Einfluss der Basalganglien notwendig ist. Da der Nachweis aufgrund der Neuronendegeneration in genau diesem Gehirnareal nicht möglich ist, wäre von einem stärkeren BOLD-Signal in einem anderen Gehirnareal auszugehen. Zahlreiche Untersuchungen (Pinto et al. 2004, Rektorova et al. 2007) zeigen, dass andere motorische Zentren Funktionsverluste übernehmen können. Zu erwarten wäre also eine im Vergleich zu Gesunden stärkere Aktivierung der SMA oder der primär motorischen Rinde bei niedrigen Frequenzen, die mit zunehmender Frequenz abnimmt.

In der Kontrollgruppe konnten eine negativ lineare Korrelation zwischen der Stimulusfrequenz und dem BOLD-Signal im Bereich des Putamen/Pallidum und eine zunehmende Aktivierung bei höheren Frequenzen im Kleinhirn gezeigt werden. Damit ist dieses Ergebnis vergleichbar mit dem Ergebnis von Riecker und Mitarbeitern (2006). Ein signifikantes Signal im Bereich der Basalganglien konnte in der Patientengruppe weder bei niedrigen noch bei hohen Frequenzen nachgewiesen werden. Wie bereits erwähnt, konnte keine Mehraktivität in anderen motorischen Zentren wie der SMA oder der primär motorischen Rinde

nachgewiesen werden. Der Auswertung der Verhaltensdaten lässt sich entnehmen, dass das speech hastening Phänomen in unserer Patientengruppe nicht sehr ausgeprägt war. So ist das Ergebnis der fMRT-Daten vergleichbar mit den Verhaltensdaten.

4.4 Braak-Stadien in Zusammenhang mit der Organisation der Sprechmotorik bei Patienten mit IPS

Die von Braak definierten sechs Stadien (Braak et al. 2002) verdeutlichen, dass der neuropathologische Prozess beim IPS im Hirnstamm beginnt und über das Mittelhirn bis zum Telenzephalon voranschreitet. Die ersten beiden Stadien sind durch Präsymptome wie Riechstörungen und Obstipation gekennzeichnet. Der degenerative Prozess ist dabei auf den Riechkolben und Hirnnervenkerne (speziell den IX. und X. Hirnnerv) beschränkt.

Im Stadium 3 und 4 ist die Substantia nigra sowie bereits die Basalganglien betroffen. Erst in diesen beiden fortgeschrittenen Stadien treten die motorischen Kardinalsymptome auf. In den Endstadien 5 und 6 sind Lewy-Körperchen im Telenzephalon nachweisbar und damit auch im speziell für die Sprechmotorik wichtigen primären sensomotorischen Kortex sowie dem supplementärmotorischem Areal.

Das bedeutet, dass in den Stadien 3 und 4 Funktionsverluste im Bereich der Basalganglien von anderen motorischen Arealen übernommen und damit kompensiert werden können. Im Falle der Organisation der Sprechmotorik ist speziell von der SMA und der primär motorischen Rinde die Rede, wie von uns zu Beginn der Studie hypothetisiert wurde. Diese Kompensationsmechanismen würden jedoch im Rahmen des fortschreitenden Prozesses und Erreichen von Stadium 5 und 6 wegfallen, da in diesen Braak-Stadien bereits das Telenzephalon vom pathologischen Prozess mitbetroffen ist.

Da an unserer Studie sowohl leicht (Hoehn & Yahr 1) wie auch schwer betroffene (Hoehn & Yahr 3) Patienten teilgenommen haben, ist davon auszugehen, dass mögliche Kompensationsmechanismen durch andere motorische Zentren bei einem solch gemischten Kollektiv schwer herauszuheben sind. Eine weitere Untersuchung mit entsprechender Fragestellung wäre also an Patienten mit kürzlich diagnostiziertem sowie leicht ausgeprägtem IPS sinnvoll.

#### 5 Zusammenfassung

In der aktuellen fMRT(funktionelle Magnetresonanztomographie)-Studie untersuchten wir die neuronalen Korrelate der Sprechmotorik bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom unter laufender dopaminerger Medikation im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Bei der Sprechaufgabe wurde eine Serie der Silbe /PA/, die mit unterschiedlichen Frequenzen präsentiert wurde, möglichst synchron und laut nachgesprochen.

Wir beabsichtigten, Aktivitätsunterschiede zwischen Parkinsonpatienten und gesunden Kontrollprobanden herauszuarbeiten und damit Gehirnareale, die den Funktionsverlust der Basalganglien übernehmen können, darzustellen. Da in vorhergehenden Untersuchungen an Gesunden nachgewiesen werden konnte, dass die neuronale Aktivität der Basalganglien mit zunehmender Silbenrepetitionsfrequenz abnimmt, wurde das Phänomen des speech hastening als charakteristisches Merkmal der Parkinsondysarthrie vor dem Hintergrund dieses Mechanismus untersucht.

Aktivität im Bereich des Putamen/Pallidum und der Inselrinde konnte nur innerhalb der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Im direkten Vergleich der beiden Gruppen miteinander konnte nur in der Kontrollprobandengruppe Mehraktivität im Bereich des supplementär-motorischen Areals (SMA), des auditorischen Kortex, des Putamen/Pallidum und der bilateralen Inselrinde dargestellt werden. Die fehlende Aktivität im Bereich des Putamen/Pallidum und der Inselrinde und die fehlende Mehraktivität in der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe können aus der fortschreitenden Neuronendegeneration resultieren. Unter Zuhilfenahme der Braak-Stadien lässt sich verdeutlichen. dass Kompensationsmechanismen durch die SMA und den primär motorischen Kortex nur in den Braak-Stadien 3 und 4 möglich sind, da der neuropathologische Prozess in den Endstadien 5 und 6 bereits bis in das Telenzephalon fortgeschritten ist und keine Kompensationsmöglichkeit durch diese Strukturen erlaubt. Da unser Patientenkollektiv aus sowohl leicht wie auch schwer betroffenen Patienten besteht, ist das Ausbleiben einer Mehraktivität innerhalb der Patientengruppe in den oben genannten Strukturen durch die fortschreitende Neuronendegeneration durchaus erklärt. Zudem ist der Einfluss der dopaminergen Medikation auf die neuronalen Korrelate nicht außer Acht zu lassen.

Aus den Ergebnissen der Verhaltensdaten und der Voruntersuchungen lässt sich schließen, dass die untersuchten Parkinsonpatienten keinen Unterschied in Hinblick auf die Reaktionszeit und die Abweichung von der vorgegebenen Sprechfrequenz zu den gesunden Probanden zeigten. Das bedeutet, dass die Dysarthrie und das speech hastening in unserem Patientenkollektiv nicht stark ausgeprägt waren. Da innerhalb der Kontrollgruppe eine negativ lineare Korrelation zwischen der Stimulusfrequenz und dem BOLD(Blood Oxygenation Level Dependent)-Signal im Bereich des Putamen/Pallidum dargestellt werden konnte, ist dieses Ergebnis mit dem der Voruntersuchungen an Gesunden vergleichbar. Eine Korrelation zwischen der Stimulusfrequenz und dem BOLD-Signal innerhalb der Patientengruppe konnte nicht gezeigt werden.

Letztendlich konnten Aktivitätsunterschiede zwischen Parkinsonpatienten und Gesunden bei Durchführung von Sprechaufgaben nachgewiesen werden. Im Gegenteil zu vorangehenden Untersuchungen konnten jedoch keine Gehirnareale hervorgehoben werden. die den Funktionsverlust der Basalganglien kompensieren. Dieser Aspekt ist durch die voranschreitende Neuronendegeneration erklärt, die nicht nur auf die Basalganglien beschränkt bleibt. Für diese Fragestellung wäre also eine ähnlich gestaltete Untersuchung an Patienten im Frühstadium der Erkrankung sinnvoll.

## 6 Literaturverzeichnis

- Ackermann H, Gröne BF, Hoch G, Schönle PW: Speech freezing in Parkinson's disease: A kinematic analysis of orofacial movements by means of electromagnetic articulography. Folia Phoniatr (Basel) 45: 84-89 (1993)
- Ackermann H, Hertrich I, Hehr T: Oral diadochokinesis in neurological dysarthrias. Folia Phoniatr Logop 47: 15-23 (1995)
- Ackermann H, Konczak J, Hertrich I: The temporal control of repetitive articulatory movements in Parkinson's disease. Brain Lang 56: 312-319 (1997)
- 4. Ackermann H, Hertrich I: The contribution of the cerebellum to speech processing. J Neurolinguistics 13: 95-116 (2000)
- 5. Albin RL, Young AB, Penney JB: Perspectives on disease: The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci 12: 366-375 (1989)
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL: Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu Rev Neurosci 9: 357-381 (1986)
- Braak H, Braak E: Pathoanatomy of Parkinson's disease. J Neurol 247(2): II/3-II/10 (2000)
- Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U: Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). J Neurol 249: III/1-III/5 (2002)
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RAI, Steur ENHJ, Braak E: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 24: 197-211 (2003)
- 10. Bonnet AM, Loria Y, Saint-Hilaire MH, Lhermitte F, Agid Y: Does long-term aggravation of Parkinson's disease result from nondopaminergic lesions? Neurol 37: 1539-1542 (1987)
- Botez MI, Barbeau A: Role of subcortical structures and particularly of the thalamus in the mechanisms of speech and language. Int J Neurol 8: 300-320 (1971)

- 12. Caligiuri MP: Labial kinematics during speech in patients with Parkinsonian rigidity. Brain 110: 1033-1044 (1987)
- Darley FL, Aronson AE, Brown JR: Motor speech disorders. Saunders, Philadelphia (1975). In: Nebel A, Deutschl G (Hrsg.): Dysarthrie und Dysphagie bei Morbus Parkinson. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, S. 35-36 (2008)
- 14. De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A: Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic diseases in the elderly research group. Neurol 54: 21-23 (2000)
- 15. Dronkers NF: A new brain region for coordinating speech articulation. Nature 384: 159-161 (1996)
- 16. Enderby PM: Frenchay Dysarthrie Untersuchung-Handanweisung. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena und New York (1991)
- 17. Fahn S, Elton RL: Members of the UPDRS Development Committee: Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M (Hrsg.): Recent developments in Parkinson's disease, 2. Auflage, Macmillan, New York, S. 153-163 (1987)
- Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline JB, Heather JD, Frackowiak RSJ: Spatial registration and normalization of images. Hum Brain Mapp 3: 165-189 (1995a)
- 19. Friston KJ, Frith CD, Turner R, Frackowiak RSJ: Characterizing evoked hemodynamics with fMRI. Neuroimage 2: 157-165 (1995a)
- 20. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ: Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. Hum Brain Mapp 2: 189-210 (1995b)
- 21.Fox PT, Raichle ME: Stimulus rate determines regional brain blood flow in striate cortex. Ann Neurol 17(3): 303-305 (1985)
- 22. Hall DA, Haggard MP, Akeroyd MA, Palmer AR, Summerfield AQ, Elliott MR, Gurney EM, Bowtell RW: Sparse temporal sampling in auditory fMRI. Hum Brain Mapp 7: 213-223 (1999)
- 23. Hefter H, Arendt G, Stremmel W, Freund HJ: Motor impairment in Wilson's disease, II: Slowness of speech. Acta Neurol Scand 87: 148-160 (1993)

- 24. Holmes AP, Josephs O, Buchel C, Friston KJ: Statistical modelling of low frequency confounds in fMRI. Neuroimage 5: 480-481 (1997)
- 25. Jahanshahi M, Jenkins H, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ: Self-initiated versus externally triggered movements: An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. Brain 118: 913-933 (1995)
- 26. Jonas S: The supplementary motor region and speech emission. J Commun Disord 14: 349-373 (1981)
- 27.Kent RD, Kent JF, Rosenbek JC: Maximum performance tests of speech production. J Speech Hear Disord 52: 367-387 (1987)
- 28. Klose U, Erb M, Raddi A, Grodd W: Funktionelle Bildgebung mit der Magnetresonanztomographie. Elektromedica 67: 27-36 (1999)
- 29. Kwong KK, Bellivau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, Cheng HM, Brady TJ, Rosen BR: Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. Proc Natl Acad Sci USA 89: 5675-5679 (1992)
- 30.Langston JW: The Parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the iceberg. Ann Neurol 59: 591-596 (2006)
- Lewy FH: Paralysis agitans. I Pathologische Anatomie. Springer, Berlin: S. 920-933 (1912)
- 32. Liotti M, Ramig LO, Vogel D, New P, Cook CI, Ingham RJ, Ingham JC, Fox PT: Hypophonia in Parkinson's disease: Neuronal correlates of voice treatment revealed by PET. Neurology 60: 432-440 (2003)
- 33. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, Quinn N, Sethi KD, Shults C, Wenning GK: Movement disorders society scientific issues committee report: SIC task force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. Mov Disord 18(5): 467-486 (2003)
- 34. Logigian E, Hefter H., Reiners KH, Freund HJ: Does tremor pace repetitive voluntary motor behavior in Parkinson's disease? Ann Neurol 30: 172–179 (1991)
- 35.Ludlow CL, Conno NP, Bassich CJ: Speech timing in Parkinson's and Huntington's disease. Brain Lang 32: 195-214 (1987)

- 36. MacNeilage PF, Davis BL: Motor mechanisms in speech ontogeny: Phylogenetic, neurobiological and linguistic implications. Curr Opin Neurobiol 11: 696-700 (2001)
- 37. Marsden CD, Parkes JD: On-off effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapie. Lancet 1: 292-296 (1976)
- 38. Murphy K, Corfield DR, Guz A, Fink GR, Wise RJ, Harrison J, Adams L: Cerebral areas associated with motor control of speech in humans. J Appl Physiol 83: 1438-1447 (1997)
- 39. Mutch WJ, Strudwick A, Roy SK, Downie AW: Parkinson's disease: Disability, review and management. Br Med J 293: 675-677 (1986)
- 40.Nutt JG, Wooten GF: Clinical practice: Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. N Engl J Med 353: 1021-1027 (2005)
- 41.Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P: Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. Magn Reson Med 14: 68-78 (1990)
- 42. Oldfield RC: The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. Neuropsychologia 9: 97-113 (1971)
- 43. Parkinson J.: An essay on the shaking palsy. Sherwood, Neely and Jones, London (1817)
- 44. Pinto S, Thobois S, Costes N, Le Bars D, Benabid AL, Broussolle E, Pollak P, Gentil M: Subthalamic nucleus stimulation and dysarthria in Parkinson's disease: A PET study. Brain 127: 602-615 (2004)
- 45. Poewe W: Non-motor symptoms in Parkinson's disease. Eur J Neurol 15: 14-20 (2008)
- 46. Reisine TD, Fields JZ, Yamamura HI, Bird ED, Spokes E, Schreiner PS, Enna SJ: Neurotrasmitter receptor alterations in Parkinson's disease. Life sci 21: 335-343 (1977)
- 47. Rektorova I, MD, Barrett J, Mikl M, Rektor I, Paus T: Functional abnormalities in the primary orofacial sensorimotor cortex during speech in Parkinson's disease. Mov Disord 22: 2043-2051 (2007)
- 48. Riecker A, Mathiak K, Wildgruber D, Erb M, Hertrich I, Grodd W, Ackermann H: FMRI reveals two distinct cerebral networks subserving speech motor control. Neurol 64: 700-706 (2005)

- 49. Riecker A, Kassubek J, Gröschel K, Grodd W, Ackermann H: The cerebral control of speech tempo: Opposite relationship between speaking rate and BOLD signal changes at striatal and cerebellar structures. Neuroimage 29: 46-53 (2006)
- 50. Roy CS, Sherrington CS: On the regulation of the blood-supply of the brain. J Physiol 11: 85-108 (1890)
- 51. Sanabria J, Ruiz PG, Gutierrez R, Marquez F, Escobar P, Gentil M, Cenjor
  C: The Effekt of Levodopa on Vocal Funktion in Parkinson's Disease. Clin
  Prahamocol Ther 24: 99-102 (2001)
- 52. Teasdale N., Stelmach GE: Movement disorders: The importance of the movement context. J Mot Behav 20: 186-191 (1988)
- 53. Tyszka JM, Grafton ST, Chew W, Woods RP, Colletti PM: Parceling of mesial frontal motor areas during ideation and movement using functional magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla. Ann Neurol 35: 746-749 (1994)
- 54. Winkler J, Ehret R, Büttner T, Dillmann U, Fogel W, Sabolek M, Winkelmann J, Kassubek J: Parkinson's disease risk score: Moving to a premotor diagnosis. J Neurol 258: 311-315 (2011)
- 55.Wise RJS, Greene J, Büchel C, Scott SK: Brain regions involved in articulation. Lancet 353: 1057-1061 (1999)
- 56. Ziegler W: Psycholinguistic and motor theories of apraxia of speech. Semin Speech Lang 23: 231-244 (2002)
- 57. Ziegler W: Task-related factors in oral motor control: Speech and oral diadochokinesis in dysarthria and apraxia of speech. Brain Lang 80: 556-575 (2002)

## Anhang



Formblatt der Frenchay Dysarthrie Skala nach Pamela M. Enderby (1991)

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt vor allem meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Axel Riecker, der mir mit seiner fachlichen Kompetenz stets zur Seite stand. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Jan Kassubek, der ebenso einen großen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet hat. Ich danke Ihnen für die Geduld und die wertvollen Ratschläge.

Ich danke meiner Kollegin Claudia Wurster. Die Organisation und Durchführung dieser Arbeit war in Zusammenarbeit mit Ihr eine große Freude.

Ich danke dem gesamtem Team und insbesondere Katharina Groth, Martin Dirichs und den medizinisch technischen Mitarbeitern. Mein Dank richtet sich auch an Heiko Graf, der uns bei der statistischen Auswertung eine große Hilfe war.

Ein besonderes Wort des Dankes richte ich auch an meine Eltern, ohne die ein Medizinstudium und eine Doktorarbeit gar nicht erst möglich gewesen wären.

## Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen entfernt.