

**Explorative multizentrische Querschnittstudie zur Diagnostik der
Dysarthrie bei Progressiver Supranukleärer Blickparese - PSP**

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Philosophie

der Humanwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Potsdam

Potsdam

im Juli 2011

vorgelegt von:

Grit Mallien, geb. Angermann

geb. am 27.01.1971

in Luckenwalde

Online veröffentlicht auf dem
Publikationsserver der Universität Potsdam:
URL <http://opus.kobv.de/ubp/volltexte/2012/5804/>
URN <urn:nbn:de:kobv:517-opus-58045>
<http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:kobv:517-opus-58045>

Inhaltsverzeichnis

Glossar	12
Zusammenfassung	14
I EINLEITUNG	16
II THEORETISCHER HINTERGRUND	19
1 Basalganglien	19
1.1 Anatomie	19
1.2 Modell der thalamo-kortikalen Funktionskreise	22
1.3 Kognitive Funktionen.....	24
1.4 Sprachverarbeitung.....	25
1.5 Nicht-sprachliche Funktionen	27
2 Klassifikation der Parkinson-Syndrome	28
2.1 Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS).....	28
2.2 Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome.....	29
2.3 Atypische Parkinson-Syndrome (APS)	30
2.3.1 Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP)	30
2.3.2 Multisystematrophie (MSA).....	30
2.3.3 Kortikobasale Degeneration (CBD)	32
2.3.4 Parkinson-Syndrome mit Demenz.....	33
2.3.4.1 <i>Frontotemporale Demenz (FTD)</i>	34
2.3.4.2 <i>Primär Progressive Aphasie (PPA)</i>	35
2.3.4.3 <i>Semantische Demenz (SD)</i>	36

3	Beschreibung der Progressiven Supranukleären Blickparese (PSP)	37
3.1	Klinische Definition und Begriffsentwicklung	37
3.2	Epidemiologie der PSP	38
3.3	Diagnose der PSP	39
3.3.1	Obligate Diagnosekriterien	40
3.3.2	Supportive Diagnosekriterien	40
3.3.3	Ausschlusskriterien	41
4	Neuropathologie der PSP	42
4.1	Diagnostik	42
4.2	Histopathologie	43
4.3	Neurochemische Veränderungen	44
4.4	Tauopathie	46
4.5	Ätiologie und Genetik	47
5	Therapie der PSP	48
6	Klinisches Bild der PSP	50
6.1	Motorische Defizite	50
6.2	Neuropsychologische Defizite	51
6.3	Sprachliche Defizite	52
6.4	Dysphagie	52
6.5	Dysarthrie	53
6.5.1	Dysarthrie bei PSP	53
6.5.2	Verlauf und Schweregrad	54

6.5.3	Dysarthrietypen	55
6.5.4	Pathomechanismen	56
6.5.4.1	<i>Spastizität</i>	56
6.5.4.2	<i>Akinesie und Rigidität</i>	58
6.5.5	Symptome	59
6.5.5.1	<i>Sprechatmung</i>	59
6.5.5.2	<i>Phonation</i>	60
6.5.5.3	<i>Artikulation</i>	61
6.5.5.4	<i>Prosodie</i>	62
6.5.6	Differentialdiagnostische Überlegungen	63
6.5.6.1	<i>Abgrenzung gegenüber dem IPS</i>	63
6.5.6.2	<i>Abgrenzung gegenüber anderen APS</i>	64
6.5.6.3	<i>Zusammenfassung</i>	65
7	Subtypenspezifische Ausprägungen der PSP	66
7.1	Richardson-Syndrom (PSP-RS)	67
7.2	PSP mit Parkinsonismus (PSP-P)	69
7.3	PSP vom PAGF-Typ (PSP – PAGF)	71
7.4	PSP mit kortikobasalem Syndrom (PSP-CBS)	72
7.5	PSP mit progressiver nicht flüssiger Aphasie (PSP-PNFA)	72
7.6	Zusammenfassung	73

III	EMPIRISCHE EVALUATION	75
8	Fragestellungen.....	75
8.1	Ziel der Studie	75
8.2	Forschungsfragen	76
8.3	Hypothesen	78
9	Material und Methoden	81
9.1	Stichprobe.....	81
9.1.1	Probanden	81
9.1.1.1	<i>Einschlusskriterien.....</i>	81
9.1.1.2	<i>Ausschluss- und Abbruchkriterien</i>	82
9.1.1.3	<i>Demographische Daten</i>	82
9.1.2	Kriterien der Subtypenspezifizierung.....	84
9.1.3	Besonderheiten der Stichprobe	86
9.2	Untersuchungsverfahren.....	87
9.2.1	PSP-spezifische Ratingskala (PSPRS)	87
9.2.2	Bogenhausener Dysarthrieskalen (BoDyS)	88
9.2.2.1	<i>Testmaterial und Durchführung</i>	88
9.2.2.2	<i>Analyse.....</i>	89
9.2.3	Beurteilung von Verständlichkeit und Natürlichkeit des Sprechens	90
9.2.4	Verständlichkeitsmessung I: Münchner-Verständlichkeits-Profil (MVP)	91
9.2.4.1	<i>Testmaterial und Durchführung</i>	91
9.2.4.2	<i>Auswertung</i>	91

9.2.5	Verständlichkeitsmessung II: Transkription und Natürlichkeitsschätzung	92
9.2.5.1	<i>Testhörer und Durchführung</i>	93
9.2.5.2	<i>Datenauswertung</i>	94
9.2.5.3	<i>Konstruktvalidität</i>	94
9.3	Statistische Verfahren.....	95
10	Dysarthrieprofil der Gesamtstichprobe	96
10.1	Korrelation des Schweregrades der Dysarthrie mit dem Schweregrad der Erkrankung	96
10.1.1	Ergebnisse.....	96
10.1.2	Diskussion	97
10.2	Korrelation zwischen dem Schweregrad der Dysarthrie, der Erkrankungsdauer und der Dysarthriedauer	98
10.2.1	Ergebnisse.....	98
10.2.2	Diskussion	99
10.3	Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Dysarthrie und der Klinischen Diagnose	100
10.3.1	Ergebnisse.....	100
10.3.2	Diskussion	100
10.4	Störungsschwerpunkte im BoDyS-Profil	100
10.4.1	Skalen	101
10.4.2	Diskussion	102

10.5	Merkmalsausprägungen im BoDys-Profil.....	103
10.5.1	Merkmale.....	103
10.5.1.1	<i>Atmung</i>	104
10.5.1.2	<i>Stimmlage</i>	104
10.5.1.3	<i>Stimmqualität</i>	105
10.5.1.4	<i>Stimmstabilität</i>	105
10.5.1.5	<i>Artikulation</i>	106
10.5.1.6	<i>Resonanz</i>	106
10.5.1.7	<i>Tempo und Redefluss</i>	107
10.5.1.8	<i>Modulation</i>	107
10.5.2	Diskussion.....	108
11	Kommunikationsbezogene Aspekte der Sprechstörung.....	109
11.1	Verständlichkeit.....	109
11.1.1	Vergleich der Verständlichkeitsmessungen.....	109
11.1.1.1	<i>Ergebnisse</i>	109
11.1.1.2	<i>Diskussion</i>	111
11.1.2	Korrelation zwischen der Verständlichkeit und dem Schweregrad der Dysarthrie.....	112
11.1.3	Korrelation zwischen der Verständlichkeit und dem Schweregrad der Erkrankung.....	113
11.1.4	Zusammenhang zwischen Verständlichkeit und Erkrankungsdauer.....	114
11.1.5	Korrelation zwischen Verständlichkeit und Dysarthriedauer.....	115
11.1.6	Ergebnis.....	115

11.2	Natürlichkeit	116
11.2.1	Vergleich von Verständlichkeitsmessung und Natürlichkeitsschätzung.....	116
11.2.2	Korrelation zwischen Natürlichkeit und Schweregrad der Erkrankung.....	116
11.2.3	Korrelation zwischen Natürlichkeit und Schweregrad der Dysarthrie.....	117
11.2.4	Korrelation zwischen Natürlichkeit, Erkrankungsdauer sowie Dauer der Dysarthrie	118
11.2.5	Diskussion	119
11.3	Verständlichkeit und Natürlichkeit im Vergleich zur Klinischen Diagnose	120
11.3.1	Einfluss der Klinischen Diagnose auf die Verständlichkeit	120
11.3.2	Einfluss der Klinischen Diagnose auf die Natürlichkeit	121
11.3.3	Diskussion	121
12	Subtypenspezifische Analyse der Dysarthrie bei PSP	122
12.1	Schweregradunterschiede der beiden Subtypen	122
12.1.1	Mittlerer BoDyS-Score.....	122
12.1.2	Verständlichkeit.....	124
12.1.3	Natürlichkeit	125
12.1.4	Diskussion	127
12.2	Vergleich der BoDyS – Profile für die Subtypen PSP-RS und PSP-P.....	128
12.2.1	Skalen	128
12.2.1.1	<i>PSP-P-Subtyp</i>	129
12.2.1.2	<i>PSP-RS-Subtyp</i>	129
12.2.1.3	<i>Diskussion</i>	130
12.2.2	Merkmale.....	131

12.2.2.1	<i>Atmung</i>	132
12.2.2.2	<i>Stimmlage</i>	133
12.2.2.3	<i>Stimmqualität</i>	134
12.2.2.4	<i>Stimmstabilität</i>	135
12.2.2.5	<i>Artikulation</i>	135
12.2.2.6	<i>Resonanz</i>	136
12.2.2.7	<i>Tempo und Redefluss</i>	137
12.2.2.8	<i>Modulation</i>	138
12.2.3	Diskriminanzanalyse	139
13	Allgemeine Diskussion	141
13.1	Zusammenfassung der empirischen Ergebnisse	141
13.3.1	Hintergrund	141
13.1.2	Forschungshypothesen und Methoden	142
13.1.3	Diskussion	143
13.2	Die Dysarthrie-Profile bei PSP	152
13.2.1	Dysarthrietyp der PSP-P	154
13.2.2	Dysarthrietyp der PSP-RS	157
13.3	Ausblick und Kritik	160
13.3.1	Dysarthrie bei PSP im Vergleich zum IPS	160
13.3.2	Dysarthrie bei PSP im Vergleich zu anderen APS	162
13.3.3	Kritische Evaluation	164
IV	FAZIT	167

Abbildungsverzeichnis	168
Tabellenverzeichnis	170
Literaturverzeichnis	171
Anhang	192
Eidesstattliche Erklärung	216
Danksagung.....	217

Glossar

AD	Alzheimer Demenz
APS	Atypische Parkinson Syndrome
BG	Basalganglien
BoDyS	Bogenhausener Dysarthriescalen
CBD	Kortikobasale Degeneration (“Cortico-basal degeneration“)
DBS	Tiefe Hirnstimulation (“Deep brain stimulation“)
EKN	Entwicklungsgruppe Klinische Neuropsychologie München
EKP	Ereigniskorrelierte Potenziale
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FTD	Frontotemporale Demenz
FTLD	Frontotemporale Lobärdegeneration
GPe	Globus Pallidus externus
GPi	Globus Pallidus internus
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom (synonym für Morbus Parkinson)
KNP	Kompetenznetz Parkinson
LBD	Lewy-Body-Demenz
L-Dopa	Levodopa
MAPT	Mikrotubuli assoziiertes Tau Protein („Microtubule associated protein tau“)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie (Multiple system atrophy)
MSA-C	Multisystematrophie mit Kleinhirn-Symptomatik
MSA-P	Multisystematrophie mit Parkinson-Symptomatik

MVP	Münchener-Verständlichkeits-Profil
NFT's	Neurofibrilläre Bündel („Neurofibrillary tangles“)
NINDS.SPSP	National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Society for Progressive Supranuclear Palsy
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronenemissionstomographie
PET Tracer	Mit einem Radionuklid markierte Radiopharmaka für die PET
PiD	Pick'sche Krankheit („Pick's disease“)
PPA	Primär Progressive Aphasie
PSP	Progressive Supranukleäre Blickparese („Progressive supranuclear palsy“)
PSP-CBS	PSP mit kortikobasalem Syndrom
PSP-P	PSP mit Parkinsonismus („Progressive supranuclear palsy with Parkinsonism“)
PSP-PAGF	PSP vom PAGF-Typ („Pure Akinesia with Gait Freezing“)
PSP-PNFA	PSP mit progressiver nicht flüssiger Aphasie („Progressive non fluent aphasia“)
PSP-RS	Richardson-Syndrom („Progressive supranuclear palsy with Richardson syndrome“)
PSPRS	Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale („Golbe-Score“)
SD	Semantische Demenz
SNpc	Substantia nigra pars compacta
SNpr	Substantia nigra pars reticulata
SPECT	Single-Photon-Emissions-Tomographie
STN	Nucleus subthalamicus („Subthalamic nucleus“)
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
V_MVP	Verständlichkeitsmessung anhand des MVP-Online-Verfahrens
V_Trans	Verständlichkeitsmessung anhand des Transkriptionsverfahrens

Zusammenfassung

Die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) ist eine sporadisch auftretende neurodegenerative Erkrankung im Rahmen der atypischen Parkinson-Syndrome (APS), die im frühen Verlauf häufig mit dem Idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) verwechselt wird. Dabei ist die Dysarthrie als eine erworbene, zentral bedingte sprechmotorische Störung ein häufiges und früh auftretendes Symptom bei PSP. Bislang spricht man von einer eher unspezifischen „gemischten“ Dysarthrie aus hypokinetischen, spastischen und auch ataktischen Komponenten. Im Rahmen einer explorativen Querschnittstudie am „Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen und Parkinson“ Beelitz-Heilstätten in Kooperation mit der „Entwicklungsgruppe Klinische Neuropsychologie“ München (EKN) sowie der „Interdisziplinären Ambulanz für Bewegungsstörungen“ am Klinikum München-Großhadern wurden 50 Patienten dahingehend untersucht, ob sich für die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) eine spezielle, frühzeitig zu diagnostizierende und differentialdiagnostisch relevante Dysarthrie beschreiben lässt. In dieser Arbeit soll nun untersucht werden, ob es sich um phänotypische Ausprägungen im Rahmen eines Störungsspektrums handelt oder ob sich differenzierbare Subtypen der Krankheit, insbesondere ein „klassischer“ PSP-Typ (*PSP-RS*) und ein „atypischer“ PSP-Typ (*PSP-P*), auch im Bereich der Dysarthrie zeigen.

Im Rahmen der Untersuchungen wurde der Schweregrad der Erkrankung mittels der „PSP-sensitiven Ratingskala (PSPRS)“ gemessen. Die Dysarthriediagnostik erfolgte anhand der „Bogenhausener Dysarthrieskalen (BoDyS)“ zur Beschreibung der Art und Ausprägung der Dysarthrie bei PSP. Die Verständlichkeit wurde mithilfe des „Münchener Verständlichkeits-Profiles (MVP)“ sowie eines weiteren Transkriptionsverfahrens ermittelt, wobei Ausschnitte aus den Tests zum Lesen und Nachsprechen der BoDyS zugrunde lagen. Weiterhin erfolgte eine Einschätzung der Natürlichkeit des Sprechens. Die Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhangs von Natürlichkeit und Verständlichkeit des Sprechens mit dem Schweregrad der Dysarthrie zeigten, dass dieser modalitätenübergreifend bezüglich beider Schweregradaspekte besteht, wenngleich es offenbar die Natürlichkeit des Sprechens ist, die bei PSP bereits frühzeitig beeinträchtigt ist und somit als *das* entscheidende differentialdiagnostische Kriterium zur Differenzierung zwischen beiden PSP-Subtypen zu beurteilen ist, möglicherweise auch gegenüber anderen Parkinson-Syndromen.

Anhand statistisch valider Ergebnisse konnten spezifische Störungsmerkmale der Dysarthrie extrahiert werden, die eine signifikante Abgrenzung der PSP-RS gegenüber der PSP-P ermöglichen: eine leise und behaucht-heisere Stimme sowie ein verlangsamtes Sprechtempo und Hypernasalität. Damit können für die hier fokussierten Subtypen der PSP zwei unterschiedliche Dysarthrietypen postuliert werden. Danach wird dem Subtyp PSP-RS eine spastisch betonte Dysarthrie mit ausgeprägter Verlangsamung des Sprechtempos zugeordnet, dem Subtyp PSP-P hingegen eine hypokinetische Dysarthrie mit behaucht-heiserer Hypophonie. Desweiteren konnte ein „Dysarthrie-Schwellenwert“ als Zusatzkriterium für eine zeitliche Differenzierung beider PSP-Subtypen ermittelt werden. Anhand der Daten zeigte sich die Dysarthrie bei dem Subtyp PSP-RS gleich zu Beginn der Erkrankung, jedoch spätestens 24 Monate danach. Hingegen konnte die Dysarthrie beim Subtyp PSP-P frühestens 24 Monate nach Erkrankungsbeginn festgestellt werden.

Die Daten dieser Studie verdeutlichen, dass die Frage dem Ausprägungsgrad der subtypenspezifischen Dysarthrie bei PSP sowie deren Dynamik im Rahmen einer Längsschnittstudie vertiefend erörtert werden sollte.

I Einleitung

Die Dysarthrie ist eine erworbene neurogen bedingte Sprechstörung. Sie wird verursacht durch eine Schädigung des zentralen oder peripheren Nervensystems und beruht auf einer Beeinträchtigung der am Sprechvorgang beteiligten motorischen Prozesse, insbesondere der Steuerung und Ausführung von Sprechbewegungen (Ziegler 2002, Ziegler & Vogel 2010). Neben Schlaganfällen, Schädel-Hirn-Traumata oder Multipler Sklerose können insbesondere auch Erkrankungen der Basalganglien, wie z.B. Chorea Huntington, M. Parkinson oder die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP), eine Dysarthrie verursachen (Darley et al. 1975, Duffy 2005, Sachin et al. 2008, Ziegler & Vogel 2010). Die Dysarthrie kann sich dabei auf alle Bereiche des Sprechens, d.h. auf die Respiration, die Phonation, die Artikulation, die Resonanz und die Prosodie auswirken. Die daraus resultierenden Defizite hinsichtlich der Verständlichkeit können zu schweren Einschränkungen der Kommunikationsfähigkeit der Betroffenen führen (Wagner 2007, Hinterberger et al. 2008). Dennoch ist der Stellenwert der Dysarthriendiagnostik im Rahmen der klinischen Anamneseerhebung vergleichsweise gering (Wagner 2007, Mallien 2009). Die Basis für eine gezielte Diagnostik und therapeutische Intervention bildet jedoch eine genaue Deskription der Dysarthrie.

Bislang gibt es neben den wenigen Übersichtsartikeln zur Dysarthrie bei der PSP (Kluin et al. 1993, 2001; Dickson et al. 2007, Skodda et al. 2010) und der Aussage, dass diese neben einer ausgeprägten Dysphagie (Sonies 1992) bereits in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung auftreten kann (Mayr 2002) und häufig in eine schwere Anarthrie (Goetz et al. 2003) mündet, kaum aussagekräftige Studien. Insbesondere die Vielfalt der dysarthrischen Phänomene bei der PSP (Kluin et al. 1993, Metter & Hanson 1991) wird in der aktuellen Literatur bislang in nur sehr geringem Maße und auf unspezifische Art und Weise beschrieben (Auzou et al. 2000). Hier findet sich vor allem die Aussage, dass die sehr rasche Progredienz der Dysarthrie und Dysphagie (Müller et al. 2001) die atypischen Parkinsonsyndrome (APS) vom idiopathischen Parkinson (IPS) zu trennen vermag (Burn et al. 1994, Litvan 1997, Müller et al. 2001, Skodda et al. 2010). Desweiteren zeigen sich Hinweise darauf, dass es im Rahmen einer möglichen oder wahrscheinlichen PSP sehr unterschiedliche dysarthrische Ausprägungen geben kann (Kleinschmidt-DeMasters 1989, Yokoji et al. 1997, Kluin et al. 2001). Die symptomatischen Auffälligkeiten der Dysarthrie bei der PSP lassen sich nicht eindeutig den bislang definierten Dysarthriesyndromen (Ziegler et al. 2002) zuordnen.

Jedoch weisen sowohl Studien (Skodda et al. 2010, Srulijes et al. 2011, Stamelou et al. 2010, Williams et al. 2005) als auch klinische Beobachtungen (Mallien 2009) darauf hin, dass es sich um zwei unterschiedliche Phänotypen der PSP handeln könnte, die sich vor allem zu Beginn der Erkrankung deutlich in Art und Ausprägung der Dysarthrie unterscheiden. Verschiedene Studien (Williams et al. 2005, Stamelou et al. 2009, Jellinger 2008) beschreiben die zum Teil sehr unterschiedlich ausgeprägten Krankheitsverläufe und unterscheiden vor allem drei Subtypen der PSP (Skodda et al. 2010, Stamelou et al. 2010, Williams et al. 2005, 2007) sowie zwei weitere phänotypische Ausprägungen. Sie unterscheiden in den „klassischen“ Richardson-Syndrom-Typ (PSP-RS), der von Beginn der Erkrankung an gekennzeichnet ist durch eine symmetrische, akinetisch-rigide Bewegungsstörung, eine vertikale Blickparese, eine ausgeprägte posturale Instabilität, frühe Stürze sowie frontale Defizite (Litvan et al. 1996c, Williams et al. 2005, 2007) und die Hälfte aller PSP-Patienten zu betreffen scheint (Stamelou et al. 2010). In Abgrenzung dazu zeigt sich ein „atypisch“ verlaufender PSP-Parkinsonismus-Typ (PSP-P), dessen Symptome sehr stark an die Klinik des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) erinnern: Rigor, Tremor und Akinese, bei asymmetrischem Beginn und zunächst vorhandener L-Dopa-Responsivität. Ein Drittel der Patienten scheint von diesem Subtyp der PSP betroffen zu sein (Williams et al. 2005, 2007). Der Unterschied zwischen der „klassischen“ PSP (PSP-RS) und der anders verlaufenden „parkinsonartigen“ PSP Form (PSP-P) war auch hinsichtlich der Defizite beim Sprechen und Schlucken zu beobachten (Sonies 1992, Williams et al. 2005). Desweiteren wurde ein PSP-Typ beschrieben, der vor allem gekennzeichnet ist durch ein ausgeprägtes Freezing beim Gehen, eine schwere Palilalie sowie eine Mikrographie, ähnlich dem Parkinson-Syndrom (IPS). Diese Form der PSP wird als „PAGF“ bezeichnet – „pure akinesia with gait freezing“ (Williams et al. 2008). Es finden sich zunehmend Beschreibungen weiterer Varianten der PSP (Williams & Lees, 2009), die in den Kapiteln 7.4 und 7.5 vertieft werden.

Im Rahmen der vorliegenden multizentrischen explorativen Querschnittsstudie wurden 50 Patienten dahingehend untersucht, ob sich für die PSP eine spezielle, frühzeitig zu diagnostizierende Dysarthrie beschreiben lässt. In diesem Zusammenhang soll geklärt werden, ob es sich um phänotypische Ausprägungen eines Störungsspektrums handelt oder ob sich differenzierbare Subtypen der Krankheit auch im Bereich der Dysarthrie zeigen.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in einen theoretischen und einen empirischen Teil. Zunächst soll im Theorieteil ein Überblick über Aufbau und Funktionsweise der Basalganglien sowie eine Klassifikation der Parkinson-Syndrome erfolgen. Im Fokus steht dabei eine detaillierte Analyse der Progressiven Supranukleären Blickparese (PSP) hinsichtlich der klinischen Präsentation, der Diagnosekriterien, der Epidemiologie, der Ätiologie, der Histopathologie und der möglichen subtypenspezifischen Ausprägungen. Desweiteren wird neben der Darstellung der motorischen, neuropsychologischen und sprachlichen Defizite auch auf Aspekte der Dysphagie und die Beschreibung der bisherigen Erkenntnisse zur Dysarthrie bei PSP eingegangen.

In den Kapiteln 10 bis 12 des empirischen Teils sollen dann die Ergebnisse der Studie berichtet und diskutiert werden. Dabei werden die Hypothesen, die Stichprobe sowie die Durchführung und Auswertung der verwendeten Methoden beschrieben. Anschließend werden die Ergebnisse der Untersuchungen dargelegt, wobei zunächst die gesamte PSP-Stichprobe analysiert wird im Hinblick auf den Zusammenhang des Schweregrades der Dysarthrie mit verschiedenen Variablen, wie dem Schweregrad der Erkrankung, der Erkrankungsdauer, der Dauer der Dysarthrie und der Klinischen Diagnose. Desweiteren werden die verschiedenen Schweregradaspekte der Sprechstörung, wie der Schweregrad der Dysarthrie sowie die Verständlichkeit und Natürlichkeit des Sprechens diskutiert. Im Anschluss erfolgt dann die subtypenspezifische Analyse in Bezug auf die beiden fokussierten Subtypen, PSP-RS und PSP-P, hinsichtlich der genannten Schweregradaspekte und Variablen. Abschließend werden die Ergebnisse vor dem Hintergrund der Hypothesen und der aktuellen Forschungsliteratur diskutiert mit einem Ausblick auf zukünftige Studien zur Vertiefung der hier dargelegten Forschungsergebnisse.

II THEORETISCHER HINTERGRUND

1 Basalganglien

Traditionell werden die Bewegungsstörungen zu den Erkrankungen der Basalganglien (BG) gezählt, so auch die „Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP)“. Vor der histopathologischen Darstellung der Veränderungen bei PSP soll zunächst ein kurzer Überblick zur Anatomie und Funktion der BG erfolgen, um die von der PSP betroffenen Regionen besser einordnen zu können. Synonym zu den BG wird auch heute noch der Begriff der „Stammganglien“ verwendet. Anfang des 19. Jahrhunderts beschrieb Wilson die Basalganglien als „*die Keller des Gehirns*“ wegen ihrer geheimnisvollen Funktion und ihrer anatomischen Lage (zitiert nach Marsden 1982: in Ceballos-Baumann & Conrad: 9). Neben den BG besitzen auch andere Strukturen, wie z.B. der Thalamus, eine wichtige Bedeutung für die Vorbereitung und Ausführung von Bewegungen und werden daher ebenfalls skizziert.

1.1 Anatomie

Die Basalganglien (BG) sind subkortikale bilateral angelegte Kerngebiete, die sich mittelliniennah zwischen dem Thalamus, Hypothalamus und dem 3. Ventrikel (vgl. Abb. 1) befinden. Sie stellen einen komplexen motorischen Regelkreis dar und sind vor allem an der Initiierung, Steuerung, Ausführung und Hemmung von Bewegungen beteiligt.

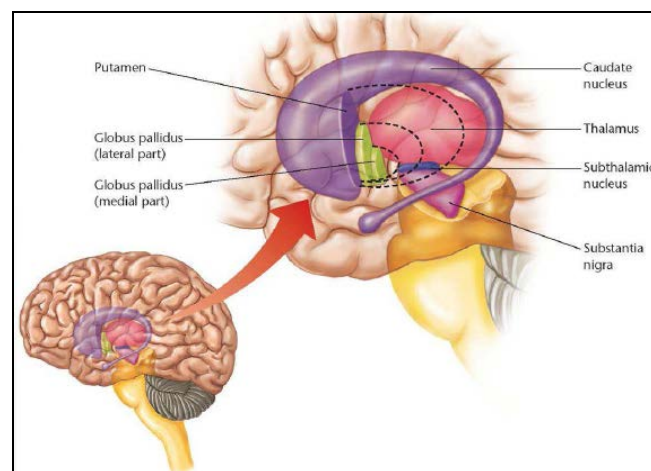


Abb. 1 Sagittale Ansicht der Basalganglien. Quelle: www.psychologie.tu-dresden.de/ Vorlesung: WS 07/08.

Anatomisch unterscheidet man fünf voneinander abgrenzbare Kerngebiete der BG: den Nucleus caudatus, das Putamen, den Globus pallidus (GP) mit seinem externen und internen Segment (GPe und GPi), den Nucleus subthalamicus (STN)¹ und die Substantia nigra (SN). Nucleus caudatus und Putamen werden unter dem Oberbegriff Striatum² zusammengefasst. Putamen und GP³ werden aufgrund ihrer äußeren Form auch als „Linsenkern“ („N. lentiformis“) bezeichnet. Striatum und GP sind durch die Capsula interna vom Thalamus getrennt (Ziegler & Vogel 2010).

Das Striatum stellt dabei die „Eingangsstation“ der BG dar und erhält Afferenzen⁴ aus dem Kortex und von Hirnstammkernen, wie z.B. der SN im Mittelhirn. Efferenzen gelangen zum GP, zur SN und zum STN. Afferenzen und Efferenzen der BG verlaufen in sogenannten Funktionsschleifen. Die SN unterteilt sich in die dopaminreiche Substantia nigra pars compacta (SNpc) und die dopaminlose Substantia nigra pars reticulata (SNpr). Die SNpc projiziert zum Putamen und die SNpr zum Thalamus (vgl. Abb. 1). Der GP stellt zusammen mit der SNpr die „Ausgangsstation“ der BG dar. Der STN liegt unterhalb des Thalamus und erhält Afferenzen aus dem Putamen. Efferenzen aus diesem Kern erreichen den GPi, wobei dieser als übergeordnete Ausgangsstruktur der BG zum Thalamus aufzufassen ist. Über kortiko-striatale Bahnen, d.h. Verbindungen vom Kortex zum Striatum, gelangen Informationen zum Striatum. Die Informationen werden anschließend über die „Ausgangsstationen“ der BG (SNpr und GPi) zum Thalamus weitergeleitet und von dort zum frontalen Kortex. Es wird angenommen, dass der Kortex über zahlreiche Schleifensysteme mit den BG und dem Thalamus verbunden ist (Alexander et al. 1986, 1990; Ceballos-Baumann & Conrad 2005).

¹ Zu den BG i.e.S. gehören das Striatum sowie der GP; der STN (zu dem im Zwischenhirn liegenden Thalamus ventralis gehörend) und die SN sind aufgrund ihrer Funktion den Basalganglien zugeordnete Kerne.

² Sie erscheinen im Bereich der Capsula interna durch „Streifen“ grauer Substanz verbunden: „Streifenkörper“= Striatum.

³ Auch als „Pallidum“ bezeichnet.

⁴ *Afferenz (zuführend)* bezeichnet die Gesamtheit aller von der Peripherie zum Zentralnervensystem laufenden Nervenfasern. Das Gegenstück zu Afferenzen sind die *Efferenzen (hinausführend)*, die Nervenimpulse in entgegengesetzter Richtung, also in die Peripherie leiten.

Dabei agieren Neurotransmitter, wie Dopamin, Glutamat oder Acetylcholin als Botenstoffe des Nervensystems, die neben der elektrischen Informationsübertragung von Nervenzelle zu Nervenzelle, auch auf chemischem Wege an der Informationsübertragung beteiligt sind. Bei Gesunden besteht ein Gleichgewicht zwischen hemmenden und aktivierenden Botenstoffen. Bei Bewegungsstörungen, wie z.B. der PSP, ist dieses Gleichgewicht nicht mehr ausbalanciert und es kommt zu den typischen Symptomen wie erschwelter Bewegungsinitiierung oder Verlangsamung der Bewegungen (Ceballos-Baumann & Conrad 2005).

Die Basalganglien wurden lange Zeit als „*Korrelat*“ (Ceballos-Baumann & Conrad 2005: 9) des sogenannten extrapyramidal-motorischen Systems verstanden, weswegen die Begriffe extrapyramidale Störung und Basalganglien-Erkrankung lange Zeit synonym verwendet wurden. Die Trennung in die beiden motorischen Systeme extrapyramidal und pyramidal entspringt der Vorstellung, dass Bewegungen entweder unwillkürlich oder willkürlich initiiert werden. Diese Annahme gilt jedoch mittlerweile als veraltet, da die motorischen Systeme nicht unabhängig voneinander agieren können, sondern intensiv miteinander vernetzt sind und Bewegungen gemeinsam kontrollieren. Somit wird der Unterscheidung in ein extrapyramidales und ein pyramidales System lediglich noch eine historische Bedeutung beigemessen (Ceballos-Baumann & Conrad 2005).

Funktionell fungieren die BG als eine parallel zum Kortex geschaltete Struktur (Ceballos-Baumann & Conrad 2005), die Informationen kortikaler sowie subkortikaler Areale reorganisiert, um diese dann über den Thalamus an frontale Kortexstrukturen zu „senden“. Die Basalganglien werden daher als „*Empfänger und Transformator für den Kortex und Sender für das Frontalhirn*“ (Ceballos-Baumann & Conrad 2005: 11) beschrieben und funktionieren als Prozessoren innerhalb thalamo-kortikaler Funktionskreise (vgl. Kap. 1.2).

1.2 Das Modell der thalamo-kortikalen Funktionskreise

Der Thalamus (von griech. *thálamos* = „Schlafgemach/ Kammer“) ist eine komplexe Struktur, die den größten Teil des Diencephalons bildet und maßgeblich an der Vorbereitung und Ausführung von Bewegungen beteiligt ist. Er besteht aus verschiedenen Kernarealen mit unterschiedlichen Funktionen, wie z. B. der Propagation und Modulation sensorischer oder kognitiver Aktivität. Der Thalamus kann grob in drei Abschnitte gegliedert werden: den vorwiegend motorisch-ventrolateralen, den medialen und den anterioren Thalamus. Diese Regionen erfüllen in erster Linie Funktionen der Aufmerksamkeitssteuerung, der Kognition und der visuellen Verarbeitung (Wahl 2007). Seit den 90iger Jahren (Alexander et al. 1986, 1990, Mega & Cummings 1994) ist die Vorstellung über die Organisation der BG wesentlich geprägt durch die Annahme thalamo-kortikaler Funktionskreise („Loops“), genauer bezeichnet als basalganglionäre - thalamokortikale Regelkreise (Ceballos-Baumann & Conrad 2005), die mit dem Kortex verbunden sind, wobei gleichzeitig hervorgehoben wurde, dass diese „Loops“ nicht alle Funktionskreise umfassen. Modellhaft wurden folgende „Loops“ entsprechend ihrer striatalen Projektionen zum Kortex unterschieden: der *motorische Loop* für die Programmierung und die Kontrolle von Bewegungen⁵, der *okulomotorische Loop* für visuelle Fixation und Sakkadenbewegungen, der *dorsolateral-präfrontale Loop* für das Arbeitsgedächtnis sowie komplexe kognitive Funktionen, wie die Flexibilität von Handlungsabläufen, der *medialfrontal-limbische Loop*⁶ für kognitive und affektiv-limbische Funktionen, wie Antrieb und Motivation und schließlich der *lateral-orbitofrontale Loop* für die Steuerung von Affekten sowie die kurzfristige Unterdrückung von Impulsen⁷. Innerhalb jedes Funktionskreises wird der Output zum Kortex über zwei gegensätzliche, aber parallel verlaufende Pfade (direkt/ indirekt) moduliert, die vom Striatum gemeinsam auf den GPi projizieren (Alexander & Crutcher 1990), dargestellt in Abbildung 2.

⁵ Diese Basalganglienschleife ist als Teil des sogenannten „extrapyramidal-motorischen“ Systems in die willkürmotorischen Funktionen eingebunden und daher für das Sprechen bedeutsam (Ziegler & Vogel 2010).

⁶ Aufgrund seines „Ursprungs“ auch als anterior-cingulärer Loop bezeichnet.

⁷ Bei Läsionen wurden Verhaltensstörungen, wie Perseverationen oder Zwangshandlungen beim Tourette-Syndrom beobachtet.

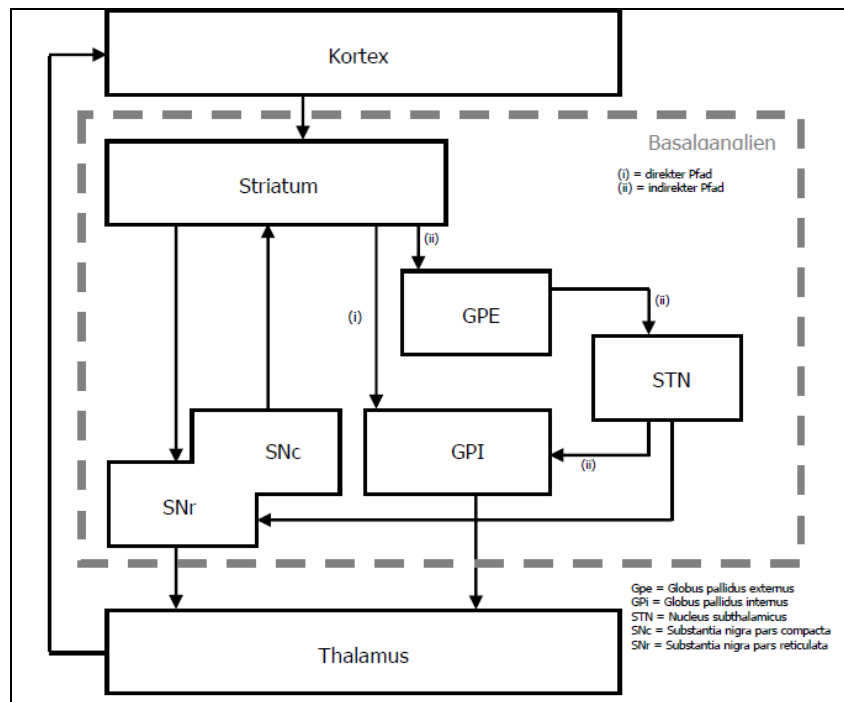


Abb. 2 Thalamo-kortikale Funktionskreise nach Alexander et al. (1986); Wahl 2007: 7.

Der direkte Pfad [i] stellt einen Signalweg vom Striatum zum GPi und zur SNpr dar. Beim indirekten Pfad [ii] projiziert das Striatum über den GPe zum STN, um von dort Projektionen zum GPi und zur SNpr zu entsenden (Flaherty & Graybiel 1994). Dabei wird angenommen, dass die beiden Pfade in Balance miteinander arbeiten, indem der direkte Pfad für die Initiierung einer Aktion und der indirekte Pfad für das Beenden oder Ändern einer Aktion zuständig ist (Saint-Cyr 2003). Auch wenn die Interaktion dieser beiden Pfade (direkt/ indirekt) bisher am besten für die motorische Schleife dargestellt ist, ist davon auszugehen, dass es analoge Repräsentationen bei den anderen Schleifensystemen gibt (Alexander & Crutcher 1990, Alexander et al. 1990). Saint-Cyr (2003) untermauerte diese These mit neuropsychologischen Studien an Primaten. Diese zeigen, dass die BG mit aufmerksamkeitsspezifischen und vorbereitenden Funktionen, implizitem Lernen, der Elizitierung von Reaktionsverhalten, dem Erlernen von Fähigkeiten, Regelwerken und Assoziationen ebenso in Verbindung gebracht werden müssen, wie auch mit dem Erwerb kognitiver Fähigkeiten (Kotz 2009). Erkenntnisse aus sprachlichen und nicht-sprachlichen, sogenannten „nicht-motorischen“ Studien zur Funktion der Basalganglien weisen auf eine mögliche sprachspezifische Rolle der BG hin (Kotz et al. 2009, vgl. Kap. 1.4).

1.3 Kognitive Funktionen

Es wird angenommen, dass es bei Schädigungen der o.g. basalganglionären-kortikalen Funktionskreise zu unterschiedlichen Auswirkungen auf das Verhalten kommt (Masterman & Cummings 1997), da den BG motorische Kontrollfunktionen zugesprochen werden (Alexander & Crutcher 1990; Saint-Cyr 2003). Darüber hinaus sind sie jedoch auch an der Modulation kognitiver Prozesse beteiligt.

Dies wird unterstützt durch a) den anatomischen Nachweis der verschiedenen Funktionsschleifen mit kognitiv-assoziierten Kortexarealen⁸ (Middleton & Strick 2000a/b), b) den Zusammenhang zwischen der Art der kognitiven Beeinträchtigungen und dem Grad der Degeneration in bestimmten Arealen der BG (Brück et al. 2001, Rinne et al. 2000) und c) klinische Beobachtungen von Patienten mit BG-Läsionen mit kognitiven, nicht aber motorischen Funktionsstörungen (Middleton & Strick 2000b). Es wird angenommen, dass die BG an Prozessen der Generierung, Aufrechterhaltung, Änderung und Integration mentaler oder emotionaler Schemata beteiligt sind. Demnach spielen sie bei der Handlungsvorbereitung, der Strategiebildung und Reaktionsauswahl sowie bei der Einschätzung und Selektion emotionaler Reaktionen eine Rolle (Saint-Cyr 2003, Saint-Cyr et al. 1995). Von Laplane (1994) wurden die bei BG-Läsionen zu beobachtenden kognitiven Veränderungen als „*loss of psychic self-activation*“ (Laplane 1994: 569) und „*mental akinesia*“ beschrieben. Die von ihm beschriebenen Patienten mit BG-Läsionen verschiedenster Ätiologien zeichneten sich zudem durch Antriebslosigkeit, stereotype Bewegungen, einen flachen Affekt sowie zwanghaft anmutende Störungen aus. Das kognitive Störungsprofil wurde von ihm unter dem Begriff „*frontal lobe syndrome*“ zusammengefasst. Auch wenn dies ein häufig verwendeter Begriff ist, besteht keine Einigkeit über dessen neuropsychologische Definition. Dysfunktionalität in BG-Aktivitäten führt zu kompensatorischen Veränderungen im Kortex. Daraus ist zu schlussfolgern, dass die kognitiven Leistungen bei Patienten mit Schädigungen im Bereich der BG, so möglicherweise auch bei der PSP, sowohl von Fehlern in der Informationsverarbeitung in striatalen Funktionsschleifen als auch von den kortikalen Kompensationsmechanismen abhängen (Saint-Cyr 2003).

⁸ dorsolateral-präfrontale, lateral-orbitofrontale sowie anterior-cinguläre Areale

1.4 Sprachverarbeitung

Neben der Diskussion über kognitive Funktionen der BG, stellt sich auch die Frage nach einer möglichen Sprachverarbeitung in den BG. Während die Rolle kortikaler Strukturen in der Sprachverarbeitung ausführlich in Läsionsstudien und mittels bildgebender Verfahren (EKP, fMRT, PET) belegt ist, bleibt die Frage nach der Rolle subkortikaler Strukturen in der Sprachverarbeitung durchaus umstritten (Kotz 2009). Kußmaul (1877) schrieb den BG einst eine strikt motorische Funktion zu sowie keinerlei Relevanz für Sprachleistungen. Wahl (2007) fasst zusammen, dass Patienten nach subkortikalen ischämischen Infarkten, die in vergleichbaren Arealen auftraten, unterschiedliche Störungen der Sprache zeigten. Es wurde vermutet, dass den Sprachstörungen nach subkortikalen Läsionen Unterbrechungen von Faserverbindungen zugrunde liegen und dass, wenn die BG für Sprachprozesse eine eigenständige Rolle spielten, konsistente Störungsmuster bei Infarkten auftreten sollten.

Man fand hingegen eine große Variabilität der Symptome. Basso et al. (1987) argumentieren, dass die Variabilität der Symptome *für* eine Rolle der BG an Sprachproduktionsprozessen spricht und postulieren, dass Vorhersagen über ein Störungsbild nach subkortikalen Läsionen aufgrund der interindividuellen anatomischen Variabilität zwangsläufig schwierig sind. Jedoch ist auch nach kortikalen Läsionen häufig kein verlässlicher Zusammenhang zwischen Lokalisation und Störungsmuster abzuleiten (Ziegler 1997). Dem Thalamus wurden Leistungen zugesprochen, die die Sprachfunktionen spezifisch unterstützen. Nach thalamischen Infarkten wurden semantische Paraphasien und auch kategorispezifische Benennstörungen gefunden (Naeser et al. 1982). Dies führte zu der Annahme, dass einige Thalamuskernspezifische „semantisch-lexikalische Funktionen“ ausüben (Crosson & Nadeau 1998). Crosson (1985) stellte aufgrund von Patientenbeobachtungen die Hypothese auf, dass Läsionen des GP zur Disinhibition des Thalamus führen und die sich daraus ergebende Überaktivierung des anterioren Sprachzentrums u.a. dazu führt, dass semantische Paraphasien produziert werden. Läsionen thalamischer Kerne der sprachdominanten Hemisphäre können zum Teil schwere und anhaltende Sprachstörungen verursachen. Charakterisiert wurden diese Ausfälle als global reduzierte Spontansprache, aber auch als semantisch-lexikalische Defizite bei erhaltenen Sprachverständnis- und Nachsprechleistungen (Ziegler 1997).

Die Vielzahl von Ansichten über die Beteiligung und die Rolle der BG und des Thalamus an Sprachverarbeitungsprozessen macht deutlich, dass diesbezüglich vor allem modellhafte Auffassungen existieren. Wahl (2007) konnte jedoch in einer EKP-Studie zur syntaktischen und semantischen Verarbeitung auditorisch präsentierter Sätze in kortiko-basalen Hirnstrukturen nachweisen, dass der Thalamus beteiligt ist an der Verarbeitung syntaktischer und semantischer Informationen. In der Verarbeitung von Syntax wurden eine frühe und eine späte Komponente der EKP's auf thalamischer Ebene identifiziert. Weiterhin wurde auf der Basis verschiedener Studien mit funktioneller Kernspintomographie eine Beteiligung der linkshemisphärischen BG an „späten“ syntaktischen Verarbeitungsprozessen⁹ postuliert (Friederici et al. 2003, Kotz et al. 2003 a/b). So wiesen Studien daraufhin, dass es Aktivierungen des linken N. caudatus bei der Präsentation von semantisch assoziierten Wörtern (Priming) und einer Syntaxaufgabe mit neologistischen Sätzen gibt (Crinion et al. 2006, Moro et al. 2002). Diese Studien zeigten zwar in unterschiedlichen Paradigmen Aktivierungen im linken Kaudatuskern, nicht aber in anderen BG-Arealen.

In Ableitungen aus den BG-Strukturen des STN und GPi konnten keine sprachspezifischen EKP's nachgewiesen werden. Insbesondere vor diesem Hintergrund kann die Abwesenheit von sprachrelevanten EKP's nach Präsentation syntaktischer bzw. semantischer Fehler als Hinweis darauf verstanden werden, dass der GPi und der STN zur Sprachanalyse weitestgehend irrelevant sind. Es gibt bislang keinen sicheren Hinweis darauf, dass auf der Ebene der syntaktischen und semantischen Sprachanalyse ein basalganglionäres thalamokortikales Netzwerk nach klassischen neuroanatomischen Vorstellungen funktionell relevant wäre. Daraus folgt, dass auditive Sprachverarbeitung wahrscheinlich nicht entlang der von Alexander und Kollegen (1986, 1990) beschriebenen Netzwerke erfolgt.

⁹ Weitere EKP-Studien zeigten, dass bei Patienten mit BG-Erkrankungen die Fähigkeit der syntaktischen Korrektur (P600-Komponente im EKP) reduziert oder eliminiert war, unter Ausschluss von Aufmerksamkeitsdefiziten (Wahl 2007).

1.5 Nicht-sprachliche Funktionen

Nach Graybiel sind die BG „*critically involved in building up sequences of behaviour into meaningful, goal-directed repertoires*“ (Graybiel 1995: 60). Die BG ähneln damit den zentralen Mustergeneratoren des Motorsystems (Kotz 2009, Kotz et al. 2009), die der aktionsorientierten Kognition unterliegen und neuronale Aktivität organisieren. Graybiel (1997) bezeichnete die BG daher als „*kognitive Mustergeneratoren*“ („cognitive pattern generators“). Brown (1999) präziserte diese These und schlug vor, dass die BG sequenzielles Verhalten regulieren könnten. Diese Annahme konnte bestätigt werden, denn man beobachtete, dass die BG an der direkten und indirekten Initiierung, der Modulation, am Wechsel sowie der Beendigung serieller Prozesse neurologisch und funktionell beteiligt sind (Kotz 2009). Diese Annahme wird gestützt durch Studien mit IPS-Patienten, in denen die Sequenzierung in Abhängigkeit von motorischen Prozessen (Martin et al. 1994), zeitlicher Kopplung (Malapani et al. 1998), dopaminabhängiger zeitlicher Diskriminierung (Rammsayer & Classen 1997) und Lernen (Harrington et al. 1998) untersucht wurde. Graybiel (1998) konnte darüber hinaus zeigen, dass die BG daran beteiligt sind, Aktionssequenzen in kleinere Verarbeitungseinheiten („chunks“) zu zerlegen.

Auch das Erlernen bestimmter Sequenzen und die sequenzielle Verarbeitung von Informationen wurden als Funktionen der Basalganglien erkannt (Beiser & Houk 1998, Berns & Sejnowski 1998). Schirmer (2004) schrieb in einem Übersichtsartikel über die Zeiteinteilung beim Sprechen den BG eine besondere Rolle bei der Sprachproduktion aber auch bei der Sprachperzeption zu, im Gegensatz zu den Daten der EKP-Studie (Wahl 2007). Er konnte nachweisen, dass Patienten mit IPS, passend zu einer Funktionsstörung im Bereich der Zeitwahrnehmung (Mangels et al. 1998, Meck 1996), Probleme damit haben, temporale Hinweisreize zu bemerken (Breitenstein et al. 2001), zu schnell oder zu langsam sprechen (Gräber et al. 2002) oder Pausen in den Lautstrom einfügen (Canter & Van Lancker 1985, Fraïle & Cohen 1999). Diese Daten sprechen dafür, dass die BG eine besondere Bedeutung für die zeitliche Koordinierung gesprochener Sprache haben (Kotz & Schwartze 2010). Jedoch ist anhand dieser Daten bislang nicht entscheidbar, ob diese Funktionen allgemeiner oder sprachspezifischer Natur sind, denn auch Prozesse des Arbeitsgedächtnisses und der Aufmerksamkeit könnten eine Erklärung bieten (Kotz 2009).

Interessant wäre in diesem Zusammenhang zu klären, ob sich ähnliche Daten auch für Patienten mit Erkrankungen der BG im Rahmen einer PSP replizieren ließen.

2 Klassifikation der Parkinson-Syndrome

Die Klassifikation der Parkinson-Syndrome bildet zunächst die theoretische Grundlage für die Einordnung der Progressiven Supranukleären Blickparese (PSP) in den Komplex der Parkinsonerkrankungen. Die Parkinson-Syndrome sind durch das Vorliegen einer Akinese und eines weiteren der folgenden Kardinalsymptome, nämlich Rigor, Tremor oder posturale Instabilität, definiert. Zusätzlich können fakultative Begleitsymptome, wie vegetative, psychische oder kognitive Symptome auftreten (Oertel 2005).

2.1 Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)

Das Idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) stellt die größte Gruppe innerhalb der Klasse der Parkinson-Syndrome dar (Houghton & Litvan 2007) und wird synonym verwendet mit den Begriffen „Morbus Parkinson“ oder „PD“ („Parkinson’s disease“). Die Parkinson-Erkrankung ist eine der häufigsten degenerativen Erkrankungen mit Beteiligung der Basalganglien. Unter dem Begriff des Idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) werden verschiedene Erscheinungsformen der Parkinsonerkrankung zusammengefasst, wobei zum Teil beträchtliche klinische, genetische und neuropathologische Unterschiede bestehen, die sich auch im Krankheitsverlauf niederschlagen (Ebersbach 2010). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen 50 und 60 Jahren und beginnt selten vor dem 30. Lebensjahr. Die Inzidenz nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung liegt bei 115-200 pro 100.000 Einwohner, bei Personen älter als 85 bei 2,2%. Die Zahl der Parkinsonpatienten in Deutschland wird auf ungefähr 200.000 - 300.000 geschätzt (Deuschl 2008). Männer sind etwas häufiger betroffen (Oertel 2005). Das Idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist durch eine langsam fortschreitende Degeneration der dopaminproduzierenden Zellen der Substantia nigra und einer Ablagerung von Lewy-Körpern (α -Synuclein) gekennzeichnet. Dieser Degenerationsprozess ist die Ursache für ein messbares Defizit des Neurotransmitters Dopamin im Striatum. Bisher ungeklärt ist, inwieweit genetische Faktoren und Umwelteinflüsse zur Entwicklung des IPS beitragen.

Die Diagnose des IPS erfolgt weitgehend klinisch, so dass bei Erkennen der häufig asymmetrischen motorischen Kardinalsymptome (Bradykinese, Rigor, Tremor¹⁰, posturale Instabilität¹¹) und der deutlichen Besserung dieser Symptome unter Behandlung mit dopaminergem Medikation, kein Einsatz bildgebender Verfahren nötig ist. Das IPS zeichnet sich durch das Vorhandensein einer Akinese und eines weiteren der Kardinalsymptome, nämlich Rigor, Tremor oder posturale Instabilität, aus. Zusätzlich können fakultative Begleitsymptome, wie sensorische, vegetative, psychische oder kognitive Symptome auftreten (Oertel, federführend für das KNP: 2005). Die Symptome eines IPS sprechen über eine lange Zeit gut auf eine Therapie mit L-Dopa an. Je nach Symptomatik wurde das IPS lange in den akinetisch-rigiden Typ, den Äquivalenz-Typ, den Tremordominanz-Typ und den selteneren monosymptomatischen Ruhetremor-Typ eingeteilt (Klockgether & Oertel 2000, Oertel 2005). Neuere Studien sprechen nunmehr von einer tremordominanten oder rigid-akinetischen Verlaufsform bzw. von Mischtypen (Ebersbach 2010).

2.2 Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome

Neben der idiopathischen Parkinson-Erkrankung als einem primären Parkinson-Syndrom gibt es eine Reihe anderer Parkinson-Syndrome, die teilweise neurodegenerativ, teilweise aber auch symptomatisch bedingt sind und in der Praxis zu differentialdiagnostischen Problemen führen können. Die zweite Gruppe der Parkinson-Syndrome bilden die symptomatischen (sekundären) Parkinson-Syndrome, die gemäß ihren Ätiologien u.a. nochmals in vaskulär, medikamenteninduziert, tumorbedingt, posttraumatisch, toxininduziert, entzündlich oder metabolisch unterteilt werden (Oertel 2005). Sowohl für die Behandlung mit L-Dopa als auch für die Anwendung neuerer Präparate und Verfahren gilt, dass nur beim idiopathischen Parkinson Syndrom (IPS) mit einer wesentlichen und anhaltenden Wirksamkeit gerechnet werden kann.

¹⁰ Beim IPS findet sich meistens ein Ruhetremor.

¹¹ Die posturale Instabilität führt bei Patienten mit IPS zu einer Fallneigung nach vorn oder zur Seite bzw. zu einer Kambokormia nach vorn oder zur Seite (Bloch et al. 2006). PSP-Patienten hingegen zeigen typischerweise eine Fallneigung nach hinten.

2.3 Atypische Parkinson-Syndrome (APS)

Schließlich können die Parkinson-Syndrome auch im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen auftreten. Man spricht dann von „*Atypischen Parkinson-Syndromen - APS*“ (Ceballos-Baumann & Ebersbach 2008). Zu den wichtigsten gehören neben der *Progressiven Supranukleären Blickparese (PSP)*, die *Multisystematrophie (MSA)* und die *Kortikobasale Degeneration (CBD)*. Atypische Parkinson-Syndrome sind im Gegensatz zum IPS seltener und auch wesentlich unbekannter, wenngleich die PSP nach dem IPS die zweitgrößte Erkrankungsgruppe im Rahmen der Parkinson-Syndrome darstellt (Houghton & Litvan 2007).

2.3.1 Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP)

Die *Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP)* ist eine rasch progrediente neurodegenerative Erkrankung und zählt zur Gruppe der Tauopathien¹². Sie geht einher mit einer vertikalen Blickparese in Verbindung mit einem akinetisch-rigiden Parkinson-Syndrom, das L-Dopa-refraktär¹³ ist, sowie einer frühen Fallneigung mit Stürzen nach hinten (Oertel & Möller 2005a). Die ausführliche Beschreibung der PSP in den Kapiteln 3 bis 7 bildet das Fundament der vorliegenden Arbeit.

2.3.2 Multisystematrophie (MSA)

Die im Rahmen der Parkinson-Syndrome am dritthäufigsten vorkommende Gruppe ist die *Multisystematrophie (MSA)*. Die MSA ist eine Erkrankung des mittleren Erwachsenenalters und betrifft Männer und Frauen gleich häufig. Der mittlere Erkrankungsbeginn der MSA liegt in der sechsten Lebensdekade (Wüllner & Klockgether 2003). Die Häufigkeit der MSA beträgt 6,4 pro 100.000 Einwohner und die Inzidenz 0,5 pro 100.000 (Schrag et al. 1999). Es konnte bislang keine familienanamnestische Häufung der Fälle berichtet werden. Die MSA kann in den Subtyp MSA-P, d.h. MSA mit prädominanter Parkinson-Symptomatik und in den Subtyp MSA-C, d.h. MSA mit vornehmlich zerebellärer Symptomatik, unterteilt werden.

¹² vgl. dazu ausführlich Kap. 4.4

¹³ Die Dopaminsubstitutionsbehandlung zählt zur „Goldstandard – Therapie“ in der Behandlung des IPS.

Die MSA ist eine sporadisch auftretende neurodegenerative Erkrankung, die Parkinson ähnliche Erkrankungen zusammenfasst, welche früher als eigenständige Krankheitsbilder angesehen wurden. Es findet sich eine Vielzahl an Beschreibungen von Patienten mit einer Kombination neurologischer Symptome, autonomem Versagen in unterschiedlicher Ausprägung und variablen pathomorphologischen Veränderungen. So prägten Déjérine und Thomas bereits 1900 den Begriff der „*L'Atrophie Olivo-Ponto-Cérébelleuse*“ (OPCA). Shy und Drager (1960) beschrieben zwei Patienten mit einer Kombination aus Impotenz, ausgeprägter orthostatischer Hypotension und Parkinson-Syndrom (*Shy-Drager-Syndrom: SDS*). Syndrome mit Akinese, Tremor, erektiler Dysfunktion und Inkontinenz wurden nach anatomisch-pathologischen Gesichtspunkten als *Striatonigrale Degeneration (SND)* bezeichnet. Graham und Oppenheimer (1969) stellten schließlich die Hypothese auf, dass die oben aufgeführten Erkrankungen unterschiedliche Ausprägungen eines einzigen Krankheitsbildes sein könnten und führten den Begriff der MSA ein. Die spezifischen neuropathologischen Veränderungen wurden erst im Jahre 1989 durch Papp und Kollegen beschrieben, die bei der Analyse von Patienten mit OPCA, SDS und SND spezifische Ablagerungen in den Glia-Zellen (Oligodendrozyten) aber auch in Nervenzellen fanden. Diese Einschlüsse haben sich als für die MSA spezifisch erwiesen und erlauben somit die definitive neuropathologische Diagnosestellung. Die derzeit gültigen klinischen Diagnosekriterien unterscheiden zwischen *möglicher, wahrscheinlicher* und *definitiver, pathologisch gesicherter* MSA. Abzugrenzen ist die MSA von Erkrankungen mit orthostatischer Dysregulation, dem IPS, anderen atypischen Parkinsonsyndromen sowie der sporadischen Ataxie. Symptome sind vor allem motorische Störungen mit Parkinsonsymptomatik, zerebelläre Koordinationsstörungen mit Fallneigung (Ataxie), vegetative Störungen (z.B. hypotone Blutdruckregulationsstörungen, Schlafstörungen, Blasenentleerungsstörungen) und Lähmungserscheinungen. Kognitive Störungen oder Demenz treten nur sehr selten auf. Je nach Beteiligung der betroffenen Nerven lässt sich nur ein Teil der beschriebenen Symptome beobachten. Die Krankheit schreitet nach dem Auftreten der ersten Symptome rasch voran mit einer medianen Überlebenszeit von 9 Jahren. Im Verlauf der Erkrankung entwickeln fast 90% der Patienten ein multiples Krankheitsbild. Die häufigste Todesursache sind Bronchopneumonien infolge der schweren Hypokinese und Immobilisierung, aber auch als Folge der Dysphagie (Sonies 1992).

2.3.3 Kortikobasale Degeneration (CBD)

Der Begriff der *Kortikobasalen Degeneration (CBD)* wurde Ende der 60iger Jahre als kortikodentatonigrale Degeneration mit neuronaler Achromasie bei drei Patienten beschrieben (Rebeiz et al. 1967). Die CBD tritt sporadisch auf und beginnt schleichend um das 60. Lebensjahr (Seritan et al. 2004), wobei beide Geschlechter gleichermaßen betroffen sind (Mahapatra et al. 2004). Bei vielen Patienten zeigen sich zunächst symmetrische akinetisch-rigide Symptome, die für die primäre Parkinsonerkrankung (IPS) nicht charakteristisch sind. Es sind pathologisch gesicherte Fälle beschrieben, die primär durch eine Demenz (Oertel & Möller 2005b), aphasische Störungen (Mahapatra et al. 2004) und Verhaltensstörungen (Kertesz et al. 2000, Kertesz 2003) auffielen. Desweiteren finden sich Zeichen einer progressiven asymmetrischen Dystonie (Stamelou et al. 2010), einer orofazialen Apraxie (Oszancak et al. 2004, 2006) sowie einer Gliedmaßenapraxie (Belfor et al. 2006). Bei 60% der Patienten (Belfor et al. 2006) ist das für die CBD typische „Alien Limb Syndrom“ (Wenning et al. 1998, Tiwari & Amar 2008) bzw. „Alien Hand Syndrom“ (Fitzgerald et al. 2007) beschrieben. Bisher wurden für die CBD noch keine Diagnosekriterien definiert, weil zu viele klinisch diagnostizierte Fälle post mortem eine andere Diagnose erhielten (Litvan 1999). Die CBD gehört wie auch die PSP zu den Tauopathien (vgl. Tauopathie, Kap. 4.4). Wenngleich keine pathogenen Mutationen im Tau-Gen gefunden werden, so ist jedoch die Prävalenz des H1-Tau-Haplotyps, analog zur PSP signifikant erhöht (Pittman et al. 2005). Die neuropathologische Diagnose einer CBD beruht auf dem Nachweis von tau-positiven neuronalen Inklusionen in Nervenzellen und Glia, sogenannten „Coiled bodies“¹⁴ (Cordato et al. 2001, Komori 1999). Eigentlich zeigt die Tauopathie bei der CBD im Gegensatz zur PSP eine eher kortikale Verteilung (Tsuboi et al. 2005), jedoch existieren auch hier Überlappungen (vgl. Abb. 3, Kap. 3.3.3). Im Immunoblot-Verfahren (Williams 2006) können alle sechs pathologischen Tau-Formen zur differentialdiagnostischen Analyse nachgewiesen werden. Kernspintomographisch lassen sich fokale frontoparietal betonte asymmetrische kortikale Atrophien nachweisen (Grimes et al. 1999, Koyama et al. 2007). Eine primäre Demenz ist das zumeist vorherrschende oder gar erste Symptom.

¹⁴ „Coiled Bodies“ sind Tau-positive fibrilläre Bündel im Zytoplasma von Oligodendrozyten, welche sich insbesondere durch die fehlende Immunreaktivität für α -Synuclein von den oligodendroglialen Inklusionen der MSA unterscheiden. Durch diese Kriterien lässt sich die CBD von der PSP, der Pick-Krankheit und anderen neurodegenerativen Erkrankungen abgrenzen.

2.3.4 Parkinson-Syndrome mit Demenz

Eine weitere verwandte Gruppe ist die der Parkinson-Syndrome mit Demenz. Eine früh im Krankheitsverlauf auftretende Demenz gilt als Ausschlusskriterium gegenüber dem IPS und der MSA. Wichtig ist insbesondere die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber der *Alzheimer Demenz (AD)*, der *Vaskulären Demenz (VD)* und der *Lewy-Body-Demenz (LBD)*. Als *Pick-Komplex* oder auch *Frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD)* wird eine Gruppe von neurodegenerativen Erkrankungen bezeichnet, bei denen ein Parkinson-Syndrom in allen Untergruppen in unterschiedlichen Krankheitsstadien auftritt (Ceballos-Baumann & Kurz 2005). Bei allen Ausprägungen der FTLD sind der Frontal- und Temporallappen mit wechselnder Beteiligung der BG betroffen. Es kommt zu einer Demenz mit Veränderungen der Persönlichkeit, des Sozialverhaltens, der Sprachproduktion und der Exekutivfunktionen, während Gedächtnisleistungen und Orientierungsfähigkeit lange erhalten bleiben.

Ausgehend von der Fallbeschreibung Arnold Picks aus dem Jahr 1892 und weiteren Fällen bezeichneten Onari und Spatz (1926) die Atrophien des Frontal- oder Temporallappens in Abwesenheit von arteriosklerotischen oder Alzheimer-typischen Befunden als „*Pick'sche Krankheit*“. Aus historischer Sicht ist es daher gerechtfertigt, diesen Begriff auf Demenzzustände bei frontotemporalen Atrophien anzuwenden. Davon unterscheidet sich jedoch der Sprachgebrauch vieler Neuropathologen (Morris et al. 1984). Sie knüpfen den Ausdruck „*Pick'sche Krankheit*“ an das Vorhandensein von charakteristischen intrazytoplasmatischen, tau- und ubiquitinhaltigen Einschlusskörpern, sogenannten „*Pick-Körpern*“, die Alois Alzheimer (1911) bei frontotemporalen Atrophien erstmals beschrieb. Definiert man die *Pick'sche Krankheit* durch diese Einschlusskörper, so ergibt sich ein anderes Spektrum klinischer Diagnosen. Einerseits gibt es Erkrankungen, bei denen „*Pick-Körper*“ nachgewiesen werden können, die nicht zum FTDL-Spektrum gehören. Andererseits findet man solche „*Pick-Körper*“ nicht für alle FTLD-Erkrankungen. Die klinischen Symptome der FTLD werden also durch die Lokalisation des Krankheitsprozesses bestimmt, nicht durch den Typ der histopathologischen Veränderungen (Ceballos-Baumann & Kurz 2005).

2.3.4.1 *Frontotemporale Demenz (FTD)*

Das klinische Syndrom der frontotemporalen Demenz (FTD) kann bei atrophischen Prozessen mit sehr unterschiedlichen morphologischen Merkmalen auftreten. Aus diesem Grund und aufgrund von Ähnlichkeiten, die zwischen der FTD und der CBD¹⁵ neuropathologisch und bezüglich der klinischen Überlappung auftreten, wurden diese Erkrankungen (Kertesz & Munoz 1998, Lund & Manchester Groups 1994) zum sogenannten „Pick-Komplex“ zusammengefasst. Die Diagnose einer FTD kann demnach unabhängig von der vorliegenden Pathologie gestellt werden. Eine Einteilung in den unspezifischen Typ der Frontallappendegeneration mit Nervenzelluntergang und reaktiver Gliose ohne sonstige besondere histologische Merkmale oder den Pick-Typ mit den genannten Kennzeichen kann zusätzlich vorgenommen werden.

Die Erweiterung des Pick-Komplex-Konzeptes führt zu Überlappungen mit der PSP (Williams & Lees 2009). Grundlage für diese Überlegungen ist, dass bei familiären Formen all dieser Erkrankungen Mutationen im Tau-Gen gefunden wurden (Ceballos-Baumann & Kurz 2005). In einigen Familien, bei denen die FTD mit Parkinson-Symptomen kombiniert ist, wurden Beziehungen zu Chromosom 17q21 – 22 nachgewiesen. Kurz darauf fand man heraus, daß Mutationen im Tau-Gen, das auf dem Abschnitt 17q21-22 liegt, für die an Chromosom 17 gekoppelten frontotemporalen Demenzen (FTDP-17)¹⁶ verantwortlich sein können (Bird et al. 1999, Spillantini & Goedert 1998). Über die Häufigkeit der frontotemporalen Demenz lassen sich keine präzisen Angaben machen. Nach den Ergebnissen mehrerer Autopsiestudien stellen die frontotemporalen Degenerationen mit einem Anteil von 10 - 20% die dritthäufigste Demenzursache nach AD und LBD dar. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen, der durchschnittliche Krankheitsbeginn liegt bei 56 Jahren (Hodges et al. 1998). Die Häufigkeit von Sekundärfällen unter den Verwandten von Patienten mit frontotemporaler Demenz wird in mehreren Studien mit rund 50% angegeben. Häufig liegt ein autosomal dominanter Erbgang vor.

¹⁵ Einige Autoren (Ceballos-Baumann & Kurz 2005) zählen auch die primär progressive Aphasie (PPA) dazu.

¹⁶ Bei der FTDP-17 (früher gebräuchlich: pallidopontonigrale Degeneration oder hereditäre dysphasische Demenz) bestehen zusätzlich zu den psychopathologischen Merkmalen der Frontallappenschädigung ausgeprägte Parkinsonsymptome und psychotische Veränderungen. Histopathologisch besonders kennzeichnend sind tau-negative intraneuronale Inklusionen, die eine spezielle, gitterartige Anordnung zeigen (Sima et al. 1996).

Es zeigen sich neben ausgeprägten kognitiven Einschränkungen eine fortschreitende Sprachverarmung bei erhaltenem Sprachverständnis sowie Störungen der Exekutivfunktionen, die klinische Überschneidungen mit der PSP haben, wie auch Störungen der Aufmerksamkeit (Hodges et al. 2004, Neary et al. 1998). Typischerweise bestehen ein eingeschränktes Sozialverhalten mit Kontrollverlust, Impersistenz und Distanzlosigkeit, aber im weiteren Krankheitsverlauf auch sozialer Rückzug, der Verlust affektiver Beteiligung und zunehmende Ängstlichkeit (Neary & Snowden 1996). Repetitive Verhaltensweisen werden beobachtet, besonders im sprachlichen Bereich in Form von Echolalien, Perseverationen und Stereotypien (Mesulam 2000)¹⁷, aber auch „utilisation-behavior“ (Rösler et al. 2004). Differentialdiagnostisch sprechen für die FTD und gegen die LBD und AD Veränderungen der Persönlichkeit und des Sozialverhaltens im Frühstadium, die genannten neuropsychologischen Defizite, jedoch kaum Wahrnehmungsstörungen (Ceballos-Baumann & Kurz 2005). Klinische Symptome wie emotionale Verflachung, verminderte Sprachproduktion und das Fehlen schwerer Gedächtnisstörungen unterscheiden zwar die FTD von der AD, können jedoch auch bei einer LBD auftreten.

2.3.4.2 *Primär Progressive Aphasie (PPA)*

Kennzeichnend für diese Form der linksseitig begrenzten frontotemporalen Erkrankung ist eine progrediente Sprachstörung mit erschwelter, telegrammstilartiger Sprachproduktion, stockendem Redefluss, phonologischen und grammatikalischen Defiziten sowie reduzierter Wortflüssigkeit bei gut erhaltenem Sprachverständnis (Mesulam 1982)¹⁸. Die Sprachstörung bleibt über mehrere Jahre hinweg das führende und oft auch einzige Symptom. Die Sprachstörung endet im Mutismus. Im Gegensatz zur FTD und SD (vgl. Kap. 2.3.4.3) ist bei Patienten mit PPA eine Krankheitseinsicht vorhanden und die Patienten leiden erheblich unter ihren sprachlichen Problemen. Andere kognitive Funktionen wie Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen oder visuell-räumliche Fähigkeiten bleiben über längere Zeit intakt.

¹⁷ Im Gegensatz zu den o.g. sprachlichen Stereotypien zeigt sich bei der PSP-PAGF (vgl. Kap. 7.3) eine ausgeprägte Palilalie.

¹⁸ Von einigen Autoren (Bonner & Ash 2000, Knels in Vorb.) wird folgende Einteilung der PPA diskutiert: *avPPA* (agrammatische PPA: PPA-G/ progrediente nicht-flüssige Aphasie: PNFA), *svPPA* (SD bzw. semantische PPA) und *lvPPA* (logopenic progressive aphasia: LPA bzw. logopenische PPA: PPA-L).

Die Patienten sind in der Lage, ihre kommunikativen Defizite durch non-verbale Hilfsmittel zu überbrücken und so die alltäglichen Abläufe aufrecht zu erhalten. Jedoch geht diese zunächst isolierte Sprachstörung nach längerer Zeit in eine FTD über (Block & Kastrau 2004, Mesulam 2001).

2.3.4.3 *Semantische Demenz (SD)*

Charakteristisch für die Semantische Demenz (SD), bei der sich ein bilateraler Befall des Temporallappens zeigt, ist ein progredienter Verlust des Wissens über die Bedeutung von Wörtern, Gegenständen und Gesichtern (Prosopagnosie), der Verlust des semantisch-konzeptuellen Wissens und/oder eine visuelle oder taktile Objektagnosie (Hodges et al. 1998, 2000). Im Gegensatz dazu bleibt das episodische Gedächtnis über das „Tag für Tag“ Wissen¹⁹ relativ gut erhalten, ebenso das übergeordnete kategorielle semantische Wissen¹⁹ (Graham et al. 2000, Lambon Ralph et al. 1998, 2003). Aktuelle Ereignisse bleiben diesen Patienten besser im Gedächtnis als weiter zurückliegende. Im Frühstadium der Erkrankung sind die Patienten daher lernfähig. Im Gegensatz zur PPA treten bei der SD semantische statt phonematische Paraphasien auf sowie eine lexikalische Dyslexie und/ oder Dysgraphie. Die Leistungen im Nachsprechen, sowie das Vorlesen und Schreiben von regelmäßigen Wörtern²⁰ sind ungestört, ebenso das Zuordnen und Abzeichnen von Bildern (Lambon Ralph et al. 1999) sowie das Rechnen. Die Sprachproduktion ist meist flüssig und mühelos, wobei sich der Wortschatz so stark minimiert, bis die Patienten nicht mehr sprechen können.

Verhaltensstörungen, wie der Verlust von Empathie und Sympathie und eingeengte Interessen, treten in späteren Stadien der Erkrankung auf. Auch diese Form der Demenz geht nach einigen Jahren in das Bild der FTD über. Für einen erheblichen genetisch determinierten Einfluss spricht, dass sich bei 30-50% der Patienten gleichartige Sekundärfälle bei Verwandten finden, wobei auch hier die Verteilung in den meisten Familien auf einen autosomal-dominanten Erbgang hindeutet (Bird et al. 2003).

¹⁹ Es zeigen sich kategorienspezifische Defizite: bei der SD sind die Leistungen für Objekte der unbelebten Domäne relativ gut erhalten, bei Beeinträchtigungen für Objekte der belebten Domäne; bei der PPA hingegen ist das Störungsmuster genau umgekehrt mit besseren Leistungen für belebte Objekte (Capitani et al. 2003; Gainotti 2000, 2002, Laiacina & Capitani 2001)

²⁰ Unregelmäßige Wörter werden regularisiert (z.B. Kahr statt Chor/ Schtern statt Stern).

3 Beschreibung der Progressiven Supranukleären Blickparese (PSP)

3.1 Klinische Definition und Begriffsentwicklung

Die *Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP)* wurde erstmals von John C. Steele, John Clifford Richardson und Jerzy Olszewski (Steele, Richardson & Olszewski 1964) beschrieben und als eigenständige Krankheitsentität definiert, weshalb auch heute noch der Begriff des „Steele-Richardson-Olszewski-Syndroms (SRO)“ existiert. Der Neurologe Richardson war von einem Freund konsultiert worden, der über „*clumsiness, trouble in seeing, and a mild forgetfulness*“ klagte (Williams et al. 2008: 577). Richardson beobachtete den Verlauf der Erkrankung und entdeckte ähnliche Symptome auch bei anderen Patienten. Auch Olszewski (Neuropathologe) und Steele (Neurologe) hatten solche Läsionen, die sie bei verstorbenen Patienten mit vergleichbarer Symptomatik entdeckten, untersucht. In seinem Bericht vor der „American Neurological Association“ im Juni 1963 beschreibt Richardson diese „neue“ Erkrankung wie folgt (Richardson et al. 1963 in: Williams et al. 2008: 568):

“In recent years in Toronto we have seen these few cases of progressive degenerative cerebral disease with a common syndrome of ocular, motor and mental symptoms which we had not previously recognized and which seems to have escaped clear identification and description in the medical literature. Though the component features have varied in preponderance, the cases have all shown defects of ocular gaze, spasticity of facial musculature with dysarthria and sometimes dysphagia, extensor rigidity of neck with head retraction, and dementia. Neuropathologic observation in these six fatal cases has supported our clinical impression that they do not belong to any of the well recognized categories of classic degenerative disease such as paralysis agitans, motor neuron disease, olivo-ponto-cerebellar degeneration or Creutzfeldt-Jakob disease.”

Den Namen erhält die PSP vom Symptom der supranukleären Blickparese. Diese supranukleäre Läsion bezieht sich auf die Ebene oberhalb des Nukleus, der für die vertikalen Augenbewegungen zuständig ist. Eine Läsion in diesem Bereich führt bei den betroffenen Patienten zu einer Unfähigkeit der willkürlichen vertikalen Augenbewegungen. Allerdings beschreibt diese Blickparese nur ein mögliches Symptom der Erkrankung. Die PSP ist eine progressive, neurodegenerative Erkrankung mit Beteiligung der Basalganglien und wird den atypischen Parkinson-Syndromen zugeordnet (Ziegler & Vogel 2010). Diese Erkrankung geht einher mit den führenden Zeichen einer vertikalen Blickparese in Verbindung mit einem axial betonten akinetisch-rigiden Parkinson-Syndrom, einer frühen Fallneigung mit Stürzen nach hinten, einer Dysarthrie, Dysphagie sowie Abnormalitäten des Frontallappens (Litvan 1997, Oertel & Möller 2005a). Eine gewisse L-Dopa-Responsivität zeigt sich nur zu Beginn der Erkrankung bei etwa einem Drittel der PSP-Patienten (vgl. Kap. 7.2).

3.2 Epidemiologie der PSP

Bezüglich der Epidemiologie finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben, da aufgrund des komplexen Erscheinungsbildes viele PSP-Patienten nach wie vor unerkannt bleiben oder die Symptome mit denen anderer degenerativer Erkrankungen, wie z.B. dem IPS oder der MSA, verwechselt werden. So liegt die Diagnoserate der PSP bei nur 70-75% (Josephs & Dickson 2003). Die Angaben zur Prävalenz bei PSP reichen von 1,39 auf 100.000 Einwohner (Litvan et al. 1996a) bis hin zu 5,3 auf 100.000 Einwohner (Bower et al. 1997, Schrag et al. 1999, Nath et al. 2001). Es ist jedoch davon auszugehen, dass ca. rund 6% aller mit IPS diagnostizierten Patienten eigentlich an PSP leiden (Schrag et al. 1999). Die Inzidenz beträgt ca. 1-2 neue Fälle auf 100.000 Einwohner pro Jahr. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen²¹, wenngleich einige Daten zeigen, dass Männer etwas häufiger betroffen sind (M:F/ 227:195, Dickson et al. 2007). Im Durchschnitt erkranken die Patienten im 60.-70. Lebensjahr, bei einem Durchschnittsalter von 63 Jahren (Dickson et al. 2007). Die Angaben bezüglich der durchschnittlichen Lebenserwartung reichen von 5-9 Jahren (Burn & Lees 2002, Golbe & Ohman-Strickland 2007, Litvan 2003, Rajput & Rajput 2001) bis hin zu 6-12 Jahren (Williams & Lees 2009). Die Überlebensrate ist kürzer, wenn die Patienten bereits bei Krankheitsbeginn stürzen, im Laufe des ersten Erkrankungsjahres eine Dysarthrie zeigen und innerhalb der ersten zwei Erkrankungsjahre eine Dysphagie entwickeln (Nath et al. 2003).

Die Erkrankung tritt sporadisch auf, d.h. sie wird nur äußerst selten direkt vererbt (Kaat et al. 2009, Stamelou et al. 2010). Es gibt jedoch wenige Fälle, bei denen mehrere Familienmitglieder an PSP erkrankt sind, die PSP also als autosomal dominantes Merkmal vererbt wurde (deYebenes et al. 1995). Auch die Tatsache, dass im familiären Umfeld von PSP-Patienten häufiger Verwandte ersten Grades an Parkinson erkranken, kann als Hinweis auf eine gewisse genetische Prädisposition gewertet werden (Stamelou et al. 2010, vgl. auch Kap. 4.5).

²¹ vgl. Stichprobe der vorliegenden Arbeit: Kap. 9.1 (M:F/ 25:25)

3.3 Diagnose der PSP

Die frühen Zeichen einer PSP sind oftmals subtil und zunächst schwer von anderen Erkrankungen abzugrenzen. Die Diagnosestellung erfolgt zumeist um Monate verspätet (Williams & Lees 2009). Bei weniger als der Hälfte aller gesicherten PSP-Fälle konnte die richtige Diagnose sofort gestellt werden, 20% der Patienten hatten sogar bis zum Tod eine Fehldiagnose (Hughes et al. 2002, Litvan 1999, Morris et al. 2002, Osaki et al. 2004). Bei den meisten „klassischen“ PSP-Erkrankungen im Sinne einer „PSP mit Richardson-Syndrom“ (PSP-RS) wurde die PSP jedoch innerhalb der ersten beiden Erkrankungsjahre diagnostiziert (Santacruz et al. 1998, Williams et al. 2005). Auf der Konsensuskonferenz des „National Institute of Neurological Disorders and Stroke“ (NINDS) und der „Society for PSP“ (SPSP) wurden 1996 erstmals internationale Diagnosekriterien für die PSP definiert, die auf den Daten einer retrospektiven Studie mit 83 post mortem gesicherten PSP-Fällen basieren (Litvan et al. 1996a). Entsprechend dieser Definition sind frühe Stürze (nach hinten, Anm. d. A.) aufgrund einer posturalen Instabilität, eine Blickparese oder verlangsamte vertikale Blicksakkaden die Diagnosekriterien mit der größten Stringenz und Spezifität (Litvan et al. 1996a-c)²². Demnach werden klinisch eine *mögliche PSP*, eine *wahrscheinliche PSP* und eine *definitive, pathologisch gesicherte PSP* unterschieden. Im Folgenden werden die obligaten und supportiven Diagnosekriterien sowie die Ausschlusskriterien und phänotypischen Ausprägungen der PSP zusammengefasst.

²² Soweit vorhanden, erlauben es diese Symptome, die PSP vom primären idiopathischen Parkinson (IPS) zu unterscheiden, jedoch fehlen zu Beginn der Erkrankung häufig sowohl die Stürze als auch die Blickparese als ‚Kardinalsymptome‘ der PSP (Williams et al. 2006, Surljies et al. 2010).

3.3.1 Obligate Diagnosekriterien

Die *mögliche PSP* ist eine allmählich fortschreitende progressive Erkrankung und beginnt nach dem 40. Lebensjahr. *Entweder* liegen eine vertikale supranukleäre Blickparese *oder* eine Verlangsamung der vertikalen Sakkaden sowie eine posturale Instabilität mit Stürzen innerhalb eines Jahres nach Erkrankungsbeginn vor. Ferner lässt sich kein Hinweis auf eine andere Krankheit als Erklärung für die genannten Symptome finden.

Die *wahrscheinliche PSP* stellt ebenfalls eine allmählich progressive Erkrankung mit Beginn nach dem 40. Lebensjahr dar. Allerdings müssen für eine wahrscheinliche PSP eine vertikale supranukleäre Blickparese (nach oben oder unten) *und* eine Verlangsamung der vertikalen Sakkaden sowie eine prominente posturale Instabilität mit Stürzen im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn vorliegen. Auch hier lässt sich kein Hinweis auf eine andere Krankheit als Erklärung für die o.g. Symptome finden.

Die Diagnose einer *definitiven, pathologisch gesicherten PSP* lässt sich nur post mortem stellen. Klinisch liegt eine „mögliche“ oder „wahrscheinliche PSP“ vor und es lassen sich zusätzlich histopathologische Zeichen der „klassischen“ PSP (vgl. Kap. 7.1) finden (Litvan et al. 1996a/c).

3.3.2 Supportive Diagnosekriterien

Zur differentialdiagnostischen Analyse wurden verschiedene unterstützende Diagnosekriterien bei PSP aufgestellt. Hierzu zählen eine symmetrische, bilaterale proximal betonte Akinese oder Rigidität, eine nach hinten überstreckte, anormale Kopf- und Nackenhaltung („Retrocollis“ im Gegensatz zum „Antecollis“ beim IPS) und ein nur anfangs vorhandenes und mäßiges Ansprechen auf eine Therapie mit L-Dopa. Das frühe Auftreten von Dysphagie und Dysarthrie stützt die Diagnose einer PSP ebenfalls. Abschließend ist eine früh auftretende kognitive Beeinträchtigung mit dem Vorliegen von zumindest zwei der folgenden Symptome charakteristisch und supportiv für die PSP-Diagnose: Apathie oder depressive Verstimmtheit, Beeinträchtigung des abstrakten Denkens, reduzierte verbale Flüssigkeit, Gebrauchs- oder Imitierungsverhalten oder Frontalhirnzeichen (Litvan et al. 1996c).

3.3.3 Ausschlusskriterien

Gemäß den NINDS.SPSP Richtlinien (vgl. Kap. 3.3) zählen u.a. eine kürzlich stattgehabte Enzephalitis (postenzephalitischer Parkinsonismus), das zu einer kortikobasalen Degeneration zählende “Alien Limb Syndrom“, kortikale sensorische Defizite sowie fokale frontale bzw. eine temporoparietale Atrophie zu den Ausschlusskriterien. Ferner schließen Halluzinationen, die nicht mit einer dopaminergen Therapie in Verbindung stehen, eine kortikale Demenz vom Alzheimer-Typ oder schwere asymmetrische Parkinson-Symptome die Diagnosestellung einer PSP aus (Litvan et al. 1996a-d). Die klinisch-pathologischen Ausprägungen der PSP können nach dem Schweregrad der Erkrankung, ihrer Lokalisation, den klinischen Symptomen sowie dem Ausmaß an NFT's²³ unterschieden werden (Williams & Lees 2009, vgl. Abb. 3).

Progressiv supranukleäre Paralyse (PSP)	Notwendige Einschlusskriterien	Notwendige Ausschlusskriterien	Unterstützende Kriterien
Möglich	langsam progressive Störung, Beginn nach dem 40. Lebensjahr, Vertikale supranukleäre Blickparese (nach oben oder unten) oder Verlangsamung der vertikalen Sakkaden und Stürze innerhalb 1 Jahres nach Krankheitsbeginn mit deutlicher posturaler Instabilität	kürzlich Anamnese einer Enzephalitis, Alien-Limb-Syndrom, kortikale sensorische Defizite, fokale frontale oder temporoparietale Atrophie, Halluzinationen oder Wahn ohne dopaminerge Therapie, kortikale Demenz (NINDS-ADRA-Kriterien): schwere Amnesie, Aphasie oder Agnosie, ausgeprägte zerebelläre Symptome oder nicht erklärbare Dysautonomie	symmetrische Bradykinese oder Rigor: proximal > distal, Retrokollis, frühe Dysphagie oder Dysarthrie, geringes oder kein Ansprechen auf die L-DOPA-Therapie, frühe kognitive Defizite mit mindestens 2 der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> • Aphasie • verminderte Sprachproduktion • Störungen des abstrakten Denkens • Utilisations- und Imitationsverhalten • Frontalhirnzeichen
Wahrscheinlich	langsam progressive Störung, Beginn nach dem 40. Lebensjahr, vertikale supranukleäre Blickparese (nach oben oder unten) und Stürze innerhalb 1 Jahres nach Krankheitsbeginn mit deutlicher posturaler Instabilität	ausgeprägte asymmetrische Parkinson-Symptomatik, Neuroradiologisch nachweisbare strukturelle Veränderungen wie Stammganglien- oder Hirnstamminfarkte oder lobäre Atrophie, Whipple-Erkrankung (ggf. mit Polymerasekettenreaktion-Nachweis)	s. oben
Gesichert	klinisch mögliche oder wahrscheinliche PSP und histopathologische Post-mortem-PSP-Kriterien		

Abb. 3 Klinische NINDS.PSP-Kriterien für die Progressive Supranukleäre Blickparese. In: Litvan et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS.SPSP International Workshop. Neurology 1996; 47: 1-9. Übersicht in Morger et al. Praxis 2007; 96: 603.

²³vgl. Kapitel 4.2 zur Histopathologie der PSP

4 Neuropathologie der PSP

4.1 Diagnostik

Eine gesicherte Diagnose der PSP lässt sich zwar erst post mortem stellen, jedoch zeigen sich bei den routinemäßig eingesetzten bildgebenden Untersuchungen, wie dem MRT, häufig bereits zu Beginn, aber regelhaft während der Krankheitsprogression intra vitam typische Veränderungen. Die makroskopische Untersuchung des Gehirns zeigt häufig eine Depigmentierung der Substantia nigra sowie eine Atrophie des frontalen Kortex, des Nucleus subthalamicus (STN) und des Globus Pallidus (GPi/e) oder eine Mittelhirnatrophie mit Vergrößerung des 3. Ventrikels (Macia et al. 2003). Im MRT zeigt sich das sogenannte „Mickey-Mouse-Sign“ (Abb. 4). Dieses typische Zeichen entsteht durch einen reduzierten Durchmesser des Mittelhirnschenkels und einen verminderten Durchmesser des Mittelhirns (< 15mm: Ceballos-Baumann & Conrad 2005, Lorenzl 2008)²⁴.

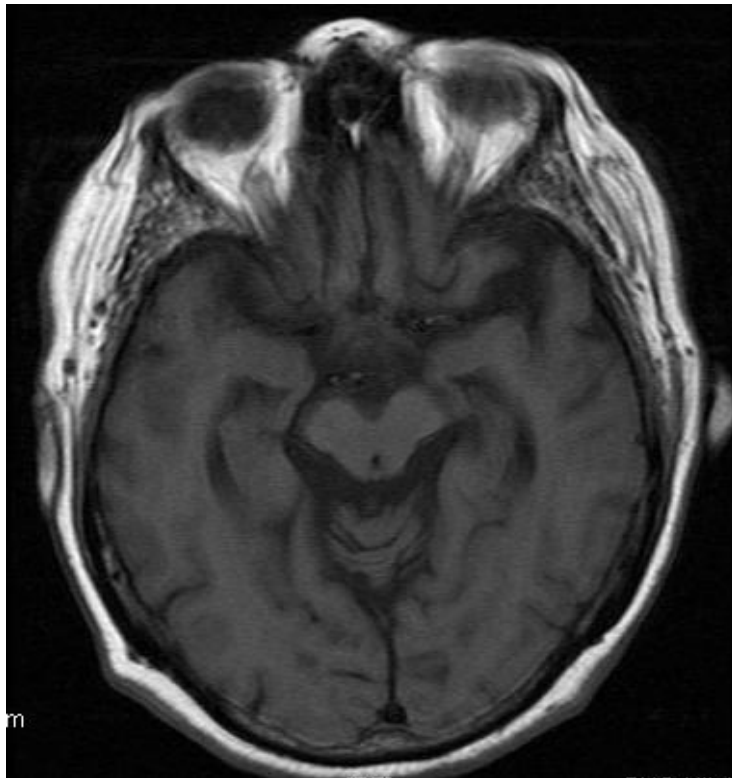


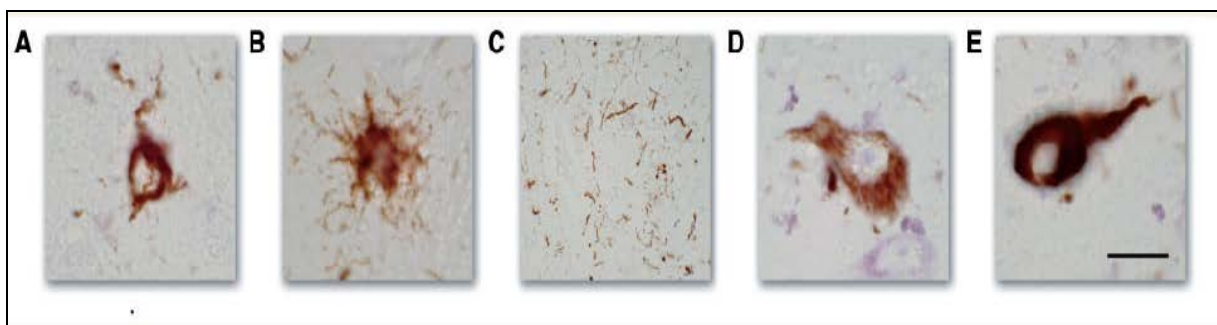
Abb. 4 Kernspintomographische Untersuchung des Gehirns eines Patienten mit PSP: Lorenzl 2008: 12.

²⁴ Daneben zeigen sich in MRT-Aufnahmen auch das „Eye of the tiger“ Phänomen (Davie et al. 1997) bzw. das „Pinguin-Zeichen“ besonders im Bereich des GP (Shukla et al. 2009).

Wird im MRT weiterhin eine Zunahme der Signalintensität in dieser Hirnregion nachgewiesen, dazu eine Atrophie und Abnahme der Signalstärke im N. ruber und im GP, gilt dies als stützend für eine PSP-Diagnose. Desweiteren ist eine MRT-basierte Volumetrie hilfreich bei der Unterscheidung von PSP und IPS. Atrophien im Nucleus Caudatus, Putamen, Hirnstamm und Kleinhirn sprechen eher für eine PSP als für ein IPS (Schulz et al. 2001).

4.2 Histopathologie

Die PSP ist gekennzeichnet durch einige charakteristische histopathologische Merkmale (Hauw et al. 1994). Hierzu gehören Nervenzellverlust und Gliose²⁵, das Auftreten von Vakuolen im Zytoplasma von Nervenzellen sowie die Ansammlung von Tau-positiven Aggregaten in Nervenzellen (Neurofibrilläre Tangles = „NFT’s“), Nervenfortsätzen („Threads“), Astrozyten („Tuffs“) und Oligodendrozyten („Coiled Bodies“, vgl. Abb. 5). Dabei zeichnen sich vor allem die SN (Halliday et al. 2000) sowie das Pallidum und der STN, aber auch Kerngebiete des Hirnstamms (Colliculi Superiores und die Nuclei ponti)²⁶ sowie das gesamte Tegmentum durch o.g. histopathologische Befunde sowie Atrophien aus (Höglinger et al. 2009). Nach Kupsch (2002) können solche Veränderungen auch den frontalen Kortex betreffen, relativ unbeeinträchtigt hingegen erscheinen parietale, temporale und okzipitale Kortexareale.



A=Coiled Bodies, B=Tuffs, C= Threads, D= Pre-Tangles, E=Tangles.

Abb. 5 Tau-Pathologie im Postmortem-Gehirn eines PSP-Patienten (AD2 Immunfärbung): Christ et al 2009: 14.

²⁵ Ansammlung einer ungewöhnlich hohen Anzahl von Astrozyten, also Stützzellen, die eine strukturierende und ernährnde Funktion für die Nervenzellen haben.

²⁶ Zuständig für die Steuerung der Augenbewegung und deren Kontrolle, neben dem N. ruber im Tegmentum („Mittelhirnhaube“).

4.3 Neurochemische Veränderungen

Bei der PSP erfährt das dopaminerge System eine Schädigung der striatalen Projektionen von der SNpc zum Putamen *und* zum Nucleus caudatus, im Gegensatz zum IPS, bei dem vorrangig eine verminderte Dopaminanreicherung im Putamen zu beobachten ist. Ferner ist bei der PSP der STN zusätzlich zur SNpr und dem GPi („Ausgangsstationen der BG“) geschädigt. Desweiteren zeigt sich bei der PSP im Gegensatz zum IPS nicht nur ein Verlust der dopaminproduzierenden Zellen, was den verminderten Dopamingehalt bedingt, sondern auch eine fortschreitende Abnahme der Dopa-Rezeptoren. Diese Zellen sind bei manchen PSP-Patienten (PSP-P) jedoch zu Beginn der Erkrankung noch intakt, was das initiale Ansprechen auf L-Dopa erklären könnte. Der progrediente Abbau dieser Zellen könnte die Ursache dafür sein, warum die Wirkung von L-Dopa-Präparaten dann rasch verschwindet: die Dopamin-empfangenden Zellen können die Dopaminsubstitution nicht länger aufnehmen (Lorenzl 2008: Abb. 6). Diese Befunde können in SPECT und PET Aufnahmen sichtbar gemacht werden (Huw et al. 1999, Kim et al. 2002, Pirker et al. 2000).

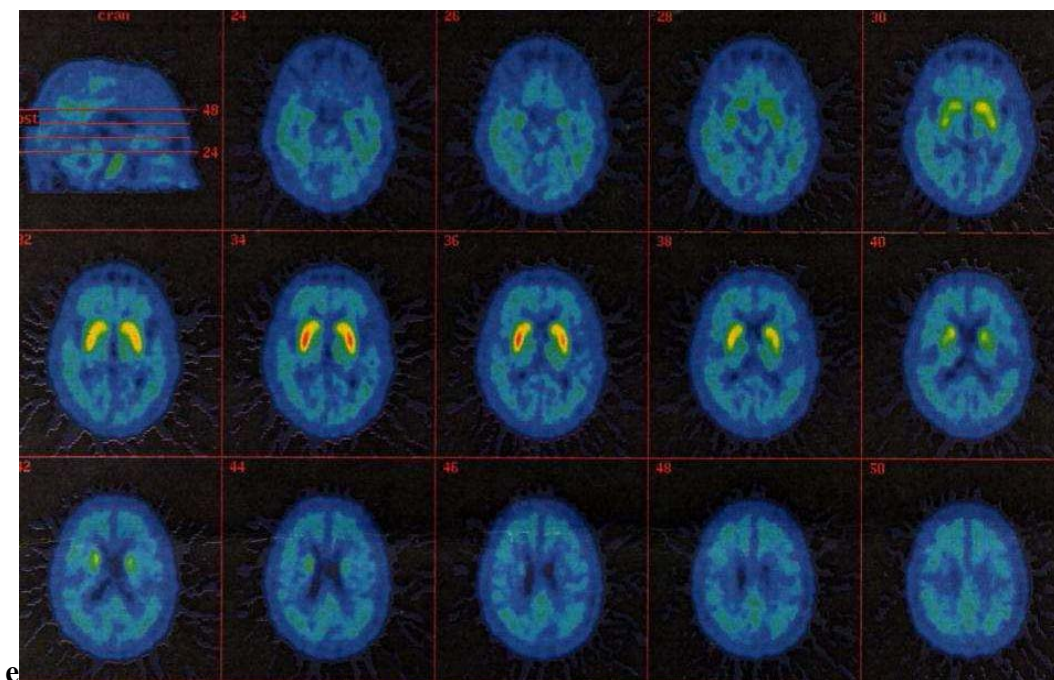


Abb. 6 $[^{18}\text{F}]$ DMFP-PET eines Patienten mit PSP. Es zeigt sich bei dieser Abbildung eine verminderte Bindung der radioaktiven Substanz (grün-gelb) an die postsynaptischen Dopaminrezeptoren: Lorenzl 2008: 13.

Atypische Parkinsonsyndrome, wie CBD, MSA und auch PSP, zeigen eine Degeneration zahlreicher Neuronensysteme des zentralen Nervensystems, die also das „präsynaptische“ dopaminerge System *und* „postsynaptische“ Neurone des Striatums einschließt. Die DATSPECT-Untersuchung²⁷ zeigt bei APS in der Regel eine Reduktion der striatalen Bindung. Das Muster der striatalen DAT-Bindung erlaubt jedoch keine individuelle Differenzierung von Patienten mit IPS, MSA und PSP. Dopaminrezeptor-Untersuchungen mit IBZM²⁸ zeigen bei etwa zwei Drittel der Patienten mit MSA bzw. PSP eine Reduktion der striatalen D2-Rezeptor-Bindung. Dagegen ergibt die IBZMSPECT²⁹-Untersuchung beim IPS typischerweise einen Normalbefund. Während eine pathologische IBZM-Studie ein IPS unwahrscheinlich macht, schließt ein Normalbefund eine MSA oder PSP nicht aus (Pirker et al. 2000).

²⁷ DAT=Abnahme der Dichte von Dopamintransportern

²⁸ IBZM (Abkürzung für Iodobenzamid) ist eine chemische Substanz. Pharmazeutisch ist es ein Dopamin-Antagonist, der als radioaktiver Tracer für SPECT-Untersuchungen verwendet wird.

²⁹ Mit dem radioaktiven Isotop Jod-123 (I-123-IBZM) kann die postsynaptische Rezeptordichte des dopaminergen Systems, hier des Striatums, dargestellt werden.

4.4 Tauopathie

Die PSP gehört zur Gruppe der Tauopathien. Tau ist ein lösliches, Mikrotubuli-assoziiertes Protein (MAPT-Protein: Abb. 7), das reversibel an Mikrotubuli bindet und für deren dynamisches Verhalten und die Stabilisierung des Zytoskeletts sorgt (Spillantini & Goedert 1998). Mikrotubuli sind Bestandteile des Zellskeletts und bilden ein ausgedehntes Zytoplasma. Sie passen sich den Anforderungen der Zelle an und werden normalerweise ständig auf- und abgebaut.

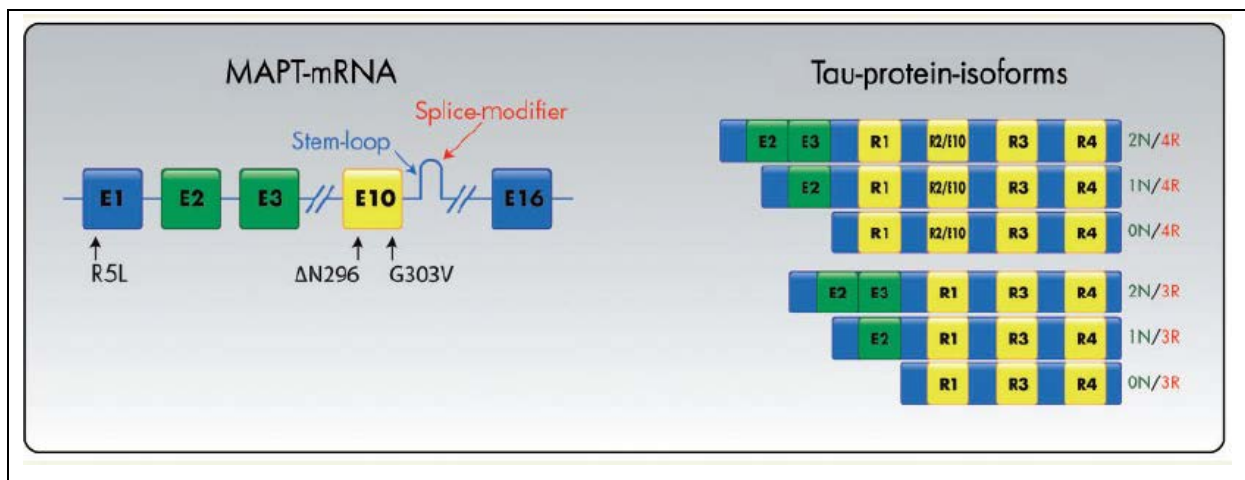


Abb. 7 Darstellung eines MAPT = Mikrotubuli-assoziiertes Tau Protein. Menschliche Tauproteine sind enkodiert auf dem MAPT-Gen = Chromosom 17q21 mit 16 Axonen (E1-E16): Stamelou et al. 2010: 3.

Im gesunden Gehirn entstehen durch alternatives Splicing von drei Axonen (Axone 2/ 3/ 10) sechs Protein-Isoformen. Man unterteilt diese Isoformen in zwei Gruppen: je nachdem, ob Axon 10 transkribiert wird, entstehen three-repeat oder four-repeat Tau-Proteine (3R oder 4R Tau). Drei Tau-Formen haben drei Bereiche im Molekül, die an Mikrotubuli binden (sog. Binde-Domänen), die drei anderen haben vier „Binde-Domänen“, was das Bindevermögen erhöht und die Stabilität der Mikrotubuli fördert. Physiologisch ist das Vorkommen von 3R-Tau. Bei PSP hingegen findet sich typischerweise in den Ablagerungen hauptsächlich Tau mit 4 Binde-Domänen (4R Tau), bei denen das Verhältnis 3R zu 4R 1:3 ist. Das Tau-Protein bei PSP-Betroffenen verliert nun die Fähigkeit, an Mikrotubuli zu binden und wird resistent gegenüber seinem Abbau (Spillantini & Goedert 1998).

Es ist außerdem charakterisiert durch einen hohen Grad an Phosphorylierung. Oxidativer Stress, verursacht durch freie Radikale, wird hierfür als Ursache vermutet. Umwelttoxine oder Entzündungen könnten weitere „zelluläre Stressoren“ sein, die zum Absterben von Zellen führen und die Proteinmoleküle im Gehirn so sehr schädigen, dass sie sich nicht mehr korrekt falten können. Falsch gefaltete Proteine können sich mit anderen Proteinen verknäueln, zu Klumpen (Aggregaten) verfilzen und sich in der Zelle ablagern (vgl. Abb. 5, Kap. 4.2). Infolgedessen kommt es bei Tauopathien, wie der PSP, zu Tau-Aggregationen sowie den neuropathologisch typischen Tau-positiven neurofibrillären Bündeln (NFT's) und somit zu einer Änderung der neuronalen Morphologie und Funktion (Rampello et al. 2005). Bei Fällen pathologisch gesicherter PSP sind in den Gewebeproben histopathologisch nachgewiesene typische Aggregationen zu erkennen, die das Tau-Protein enthalten sowie andere Stressproteine. Das Tau-Protein ist wie oben beschrieben, die Hauptkomponente der Protein-Ablagerungen bei PSP.

4.5 Ätiologie und Genetik

Die PSP wird äußerst selten direkt vererbt. Jedoch gibt es, wie bereits erwähnt, einige wenige Fälle, bei denen mehrere Familienmitglieder an PSP erkrankt sind, die PSP also als autosomal dominantes Merkmal vererbt wurde (de Yebenes et al. 1995) mit einem Defizit auf Chromosom 1 (1q13.1: Ros et al. 2005b). Jedoch konnte das zugrundeliegende Gen bislang nicht identifiziert werden, weil es in einer Region vieler bislang unbekannter Gene lokalisiert ist. Trotz dieser seltenen, rein genetisch bedingten Verlaufsform, ist die PSP vor allem eine sporadische Erkrankung. Die sporadische PSP wurde genetisch mit einer polymorphen Dinukleotid-Wiederholung im Intron 9 (A0-Allel) des o.g. MAPT-Gens assoziiert, einem Marker, der Teil eines Haplotyps³⁰ ist, genannt H₁-Haplotyp (Conrad et al. 1997). Melquist et al. (2007) konnten anhand der DNA-Analyse von 288 Patienten mit klinisch oder pathologisch gesicherter Diagnose PSP die Assoziation des MAPT-H₁-Haplotyps als Risikofaktor für eine PSP bestätigen. Dieser H₁-Haplotyp ist bei mindestens 90% der PSP-Patienten präsent (Baker et al. 1999, Pastor et al. 2002).

³⁰ zusammenhängend vererbter Abschnitt eines Chromosoms

Da dieser H₁-Haplotyp jedoch auch bei Gesunden eine höhere Prävalenz zeigt (ca. 40-65%), scheint es sich um eine notwendige genetische Vorbedingung zu handeln in Kombination mit anderen genetischen Faktoren oder Umwelteinflüssen, um die PSP auszulösen. Auf der karibischen Insel Guadeloupe wurde eine abnorm hohe Frequenz von APS beobachtet und epidemiologisch mit dem Konsum von Produkten aus Pflanzen der Annonaceae-Familie in Zusammenhang gebracht (Caparros-Lefebvre & Elbaz 1999, Caparros-Lefebvre & Lees 2005). Lannuzel et al. (2007) konnten in einer prospektiven Untersuchung von 160 Patienten feststellen, dass die APS auf Guadeloupe im Wesentlichen in zwei Gruppen zerfallen: die erste Gruppe hatte aufgrund der klinischen Manifestation große Ähnlichkeit mit der klassischen PSP, der PSP-RS (Guadeloupe –PSP). Die andere Gruppe unterschied sich durch das Fehlen der okulomotorischen Defizite (Guadeloupe-Parkinson-Demenz-Komplex). Beide Patientengruppen konsumierten signifikant mehr Annonaceae-Produkte als Parkinson-Patienten bzw. die Kontrollgruppe, was die Hypothese eines möglichen Kausalzusammenhangs des Konsums von Annonaceae-Produkten mit der Entwicklung einer PSP-Variante untermauert. Es scheint sich hierbei um eine Toxin-induzierte Erkrankung zu handeln, die mit der PSP klinisch und neuropathologisch eng verwandt zu sein scheint.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bestimmte seltene Varianten der PSP durch rein genetische oder umweltbedingte Faktoren verursacht sind, während die Mehrheit der Fälle vermutlich durch eine Interaktion von unbekanntem genetischen und Umwelt-Faktoren bedingt ist.

5 Therapie der PSP

Zur Behandlung der PSP gibt es trotz intensiver Forschungen bislang keine wirksame Medikation und wie bei allen neurodegenerativen Erkrankungen keine Behandlungsoption, die das Fortschreiten der Erkrankung aufhält (van Balken & Litvan 2006). Eine medikamentöse Therapie kann jedoch die Symptome der PSP lindern und möglicherweise deren Verlauf verlangsamen (Lorenzl 2008). Da die PSP als Bewegungsstörung zum Formenkreis der APS zählt und der zugrundeliegende Pathomechanismus ähnlich dem des IPS ist, können prinzipiell sämtliche Parkinsonmedikamente zur Behandlung der PSP eingesetzt werden.

Allerdings ist deren Wirkung bei Patienten mit PSP häufig nur sehr gering und von begrenzter Dauer. Höchstens die Hälfte aller PSP-Patienten profitiert initial von einer Behandlung mit L-Dopa oder Dopaminagonisten (Kompolti et al. 1998). In Einzelfällen kann es zu einer Verbesserung einzelner klinischer Symptome kommen, z.B. beim Gehen, der Muskelsteifigkeit oder des Gangbildes. Keinen Effekt hingegen hat die medikamentöse Therapie auf Sprechen, Schlucken oder Sehstörungen. Selten kommt es zu L-Dopa induzierten Dyskinesien (Kim et al. 2002).

Angesichts der sehr begrenzten Möglichkeiten der medikamentösen Therapie liegt der therapeutische Behandlungsschwerpunkt bei der PSP auf den aktivierenden Therapien und der palliativen Pflege (Houghton & Litvan 2007). Insbesondere das Training zur Sturzprophylaxe und des Verhaltens (Otto 2009) stellen einen therapeutischen Schwerpunkt dar. Betroffenen Patienten fällt es sehr schwer, sogenannte „dual-task“ Aufgaben zu lösen, z.B. sich beim Gehen zu unterhalten. Solche kritischen Situationen müssen bewusst gemacht und ein alternatives Verhalten aufgezeigt werden (Otto 2009).

Die sprachtherapeutische Therapie nimmt ebenso eine wichtige Position ein, da insbesondere Patienten mit der „klassischen“ PSP³¹ (PSP-RS) von Beginn an eine ausgeprägte Dysarthrie zeigen, häufig vergesellschaftet mit einer ausgeprägten Sprechanstrengung, die sich rasch zu einer Anarthrie entwickeln kann. Über den Einsatz unterstützter Kommunikation (UK) sollte rechtzeitig nachgedacht werden. Der Einsatz apparativer Hilfen zur nonverbalen Kommunikation hat nur dann Aussicht auf Erfolg, wenn der Einstieg früh genug begonnen wird, bei ausreichenden kognitiven Fähigkeiten, besonders der Exekutivfunktionen (Wagner 2009) und möglichst parallel zur verbalen Sprachtherapie. Ein zu später Einstieg kann zu hoher Frustration und kommunikativer Isolation führen.

Im Verlauf der Erkrankung treten aufgrund von ausgeprägten Dysphagien und Atemwegsinfektionen schwere Pneumonien auf (Lorenzl 2008). Um das vermehrte Auftreten solcher Aspirationspneumonien zu verhindern und längerfristig eine ausreichende Ernährung zu gewährleisten, kann die Versorgung über eine PEG-Anlage erforderlich werden.

³¹ vgl. Kap. 7.1

6 Klinisches Bild der PSP

Nachfolgend werden die für die sogenannte „klassische“ PSP (Steele et al. 1964) symptomatischen Defizite hinsichtlich der Motorik, der Kognition, der Sprache, des Sprechens und des Schluckens zusammengefasst, wobei die Darstellung der bisherigen Erkenntnisse zur Dysarthrie bei PSP im Fokus steht.

6.1 Motorische Defizite

Das klinische Bild der „klassischen“ PSP (PSP-RS) ist geprägt durch eine posturale Instabilität mit häufiger Fallneigung und Stürzen nach hinten, oftmals bereits zu Beginn der Erkrankung. Im weiteren Verlauf der Erkrankung leiden die Patienten an einer schweren Gangstörung, die mit einem nach hinten „überstreckten“ Gang einhergeht, bedingt durch eine Hyperextension des Nackens, die von den Betroffenen regelhaft als „Schwindel“ beschrieben wird (Ceballos-Baumann & Ebersbach 2008, Litvan et al. 1996a, Oertel & Möller 2005a). Patienten mit PSP weisen ein symmetrisches akinetisch-rigides Syndrom auf, wobei der Rigor proximal meist stärker als distal auftritt. Ferner sind die willkürlichen Augenbewegungen bei PSP verlangsamt und können im weiteren Verlauf in einer vollständigen vertikalen Blickparese enden (Abb. 8). Die Patienten nehmen diese Blickparese teilweise als verschwommenes Sehen oder Doppelbilder wahr (Litvan et al. 1996a, Oertel & Möller 2005a). Kennzeichnend ist auch das erhaltene „Puppenkopphänomen“, d.h. es ist ein vertikaler vestibulo-okulärer Reflex auslösbar. Somit sind nur die willkürlichen, nicht aber die reflexartigen Augenbewegungen gestört (Huw et al. 1999).



Abb. 8 Blickparese bei PSP: die willkürliche Ausführung der vertikalen Blickbewegung nach unten (Bild Mitte) und oben (Bild links) ist nicht möglich. Fotoquelle: Universitätsklinikum Marburg. Copyright by Höglinger/ Stamelou.

6.2 Neuropsychologische Defizite

Zu den motorischen Auffälligkeiten können neuropsychologische Defizite hinzukommen³². In erster Linie sind die exekutiven Funktionen gestört, wie Handlungsplanung und Handlungskontrolle, Abstraktionsvermögen, Problemlösen und kognitive Flexibilität. Oftmals sind auch der Antrieb sowie das Verhalten PSP-Betroffener deutlich beeinträchtigt³³ und es zeigen sich Veränderungen der Persönlichkeit. Es wurden leichtere, nur in neuropsychologischen Tests nachweisbare Defizite beschrieben, aber auch alltagsrelevante, progrediente kognitive Beeinträchtigungen, die den Kriterien einer Demenz entsprechen können (Otto 2009). Aufgrund einer möglichen Pseudobulbärparalyse sind auch pathologisches Lachen und Weinen zu beobachten. Als ein weiteres charakteristisches Zeichen für die PSP gilt das positive „Applause-Sign“³⁴ (Dubois 2005). Weitere Studien belegen, dass bei der PSP kognitive Defizite als erstes Krankheitssymptom auftreten können und dass 52% der PSP-Patienten bereits im ersten Jahr nach Diagnosestellung zum Teil schwere kognitive Defizite entwickeln (Kupsch 2002, Pillon et al. 1995). Zu den rasch fortschreitenden exekutiven Dysfunktionen, können im späteren Verlauf Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen hinzukommen. Diese Gedächtnisstörungen umfassen jedoch in erster Linie Defizite beim Erinnern und Abrufen neuer Informationen, was zu Vergesslichkeit führt. Das semantische und biographische Gedächtnis³⁵ scheint eher weniger beeinträchtigt zu sein. Vergleichende Untersuchungen zu kognitiven Defiziten von Patienten mit PSP und IPS zeigen, dass die exekutiven Dysfunktionen bei den PSP-Patienten weitaus ausgeprägter waren. Es wird angenommen, dass sich dies mit der Schädigung von subkortikalen (Pallidum, Mesencephalon, Striatum) *und* kortikalen Strukturen (Präfrontaler und Prämotorischer Kortex) bei der PSP erklären lässt (Soliveri et al. 2000). Studien zu subgruppenspezifischen Ausprägungen der PSP (Williams et al. 2005) zeigen weniger stark ausgeprägte kognitive Defizite bei der PSP-P-Gruppe.

³² vgl. Kognitive Funktionen der BG in Kap. 1.3

³³ Aarsland et al. (2001) erfassten in einem standardisierten Interview (Neuropsychiatric Inventory) für Angehörige Verhaltensauffälligkeiten von Patienten mit PSP und IPS. Die Profile ergaben, dass Angehörige von PSP-Betroffenen verstärkt psychiatrische Symptome, wie Enthemmung und Antriebslosigkeit berichteten, während Angehörige von IPS-Betroffenen vor allem Halluzinationen und Depressionen beschrieben.

³⁴ Hierbei wird der Patient aufgefordert, dreimal hintereinander in die Hände zu klatschen, jedoch können PSP-Betroffene aufgrund einer motorischen Perseveration diese stereotype Bewegung nicht abbremsen und applaudieren weiter.

³⁵ das sogenannte „Altgedächtnis“

6.3 Sprachliche Defizite

Untersuchungen zur sprachlichen Fähigkeit bei PSP zeigen eine herabgesetzte Wortflüssigkeit, eine verkürzte Syntax, verlangsamtes Lesen sowie mittelschwere Benennstörungen (Podoll et al. 1991). Bezüglich des Benennens fallen, wie auch bei Patienten mit FTD, vor allem z.T. schwere Defizite beim Benennen von Situations- bzw. Handlungsbildern auf (Cotelli et al. 2006). Die auch für das IPS typische Mikrographie trat in der Studie von Kluin et al. (1993) bei 49% der Patienten auf. Bei der Analyse der Redegewandtheit wurden die Patienten beispielsweise gebeten, bestimmte Wörter zu definieren. Meist lösten sie diese Aufgabe mit Umschreibungen und Annäherungen an das Zielwort. Desweiteren wird von Schwierigkeiten beim Erklären von Sprichwörtern berichtet. Darüber hinaus wurde in einer Studie von Boeve et al. (2003) ein Patient erwähnt, der dem klinischen Bild eines atypischen Demenz-Syndroms mit einer nichtflüssigen PPA und Sprechapraxie entsprach. Dieses Bild ähnelt der in Kapitel 7.5 beschriebenen sprachfokussierten subtypischen Ausprägung der PSP, der PSP-PNFA. Zunächst ist festzuhalten, dass die sprachlichen Auffälligkeiten bei den meisten Patienten keine primären Sprachdefizite im Sinne einer Aphasie darstellen, sondern sich eher aus neurologischen und neuropsychologischen Auffälligkeiten entwickeln (Podoll et al. 1991).

6.4 Dysphagie

Aufgrund des bei der PSP fortschreitenden Abbauprozesses in den BG und im Hirnstamm entwickeln 80% der PSP-Betroffenen im Laufe der Erkrankung eine schwere Dysphagie³⁶ (Litvan et al. 1997, Sonies 1992). Im Vergleich zum IPS sind die mittlere Latenz des Auftretens einer Dysphagie sowie die Überlebenszeit mit einer Dysphagie deutlich kürzer (Müller et al. 2001). Dabei gilt die Aspirationspneumonie als häufigste Todesursache (Papapetropoulos et al. 2005). Warnecke et al. (2001) zeigten in einer Studie, dass die Schwere der Dysphagie mit der Erkrankungsdauer, den klinischen Symptomen und der kognitiven Beeinträchtigung korrelierte. Keine Korrelation ergab sich jedoch hinsichtlich der Dysarthrie, obwohl nach einer Studie von Müller et al. (2001) nur 17% dysarthrischer PSP-Patienten keine Dysphagie hatten.

³⁶ Schluckstörung

6.5 Dysarthrie

Lautsprachliche Äußerungen gehen aus einem zeitlich und koordinativ präzise abgestimmten Zusammenspiel von Respiration, Phonation und Artikulation hervor. Eine Dysarthrie ist also charakterisiert durch die Beeinträchtigung der Sprechmotorik infolge von Läsionen des zentralen oder peripheren Nervensystems, aber auch der Vokaltraktmuskulatur³⁷ (Ziegler et al. 2002). Meist betreffen die entsprechenden Funktionsstörungen alle drei Komponenten des Sprechens und neben der Bildung von Sprachlauten auf der segmentalen Ebene sind meistens auch die suprasegmentalen Merkmale, wie Sprechmelodie und Sprechrhythmus, also die Prosodie, alteriert.

6.5.1 Dysarthrie bei PSP

Bislang gibt es neben den wenigen Übersichtsartikeln zur Dysarthrie bei PSP (Dickson et al. 2007, Kluin et al. 1993, Lebrun et al. 1986, Metter & Hanson 1991) und der Aussage, dass diese neben einer ausgeprägten Dysphagie (Litvan et al. 1997, Sonies 1992) bereits in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung auftreten kann und häufig in eine schwere Anarthrie mündet (Goetz et al. 2003, Kluin et al. 2001), kaum systematische Studien. Insbesondere die Vielfalt der dysarthrischen Phänomene bei der PSP (Kluin et al. 1993) bzw. die Frage nach einer subtypenspezifischen Ausprägung der Dysarthrie wird bislang nur unzureichend beschrieben (Auzou et al. 2000, Skodda et al. 2010). Desweiteren zeigen sich Hinweise darauf, dass es im Rahmen einer möglichen oder wahrscheinlichen PSP sehr unterschiedliche dysarthrische Ausprägungen geben kann (Kleinschmidt-DeMasters 1989, Kluin et al. 2001, Yokoji et al. 1997). Inwiefern diese unterschiedlichen Dysarthriemerkmale mit den subtypischen Ausprägungen der PSP interferieren (vgl. Kap. 7) ist Gegenstand der vorliegenden Studie.

³⁷ Bei Myasthenia gravis oder Muskeldystrophie usw.

6.5.2 Verlauf und Schweregrad

Eine Dysarthrie tritt bei ca. 87% der PSP-Patienten bereits früh im Verlauf der Erkrankung auf, bei ca. 39% der Patienten bereits innerhalb der ersten zwei Jahre (Williams et al. 2005). Im Gegensatz dazu wird das Vorhandensein von Stimm- und Sprechstörungen beim IPS auf 75- 90% geschätzt (Ho et al. 1998, Ramig et al. 2004, Ziegler & Vogel 2010). Mayr und Kollegen (2002) beschrieben sogar einen Patienten, dessen erstes Krankheitssymptom einer PSP das isolierte Auftreten einer Dysarthrie war. Erst nach einem Intervall von über drei Jahren manifestierte sich dann eine Blickparese.

Da sich dysarthrische Sprechstörungen zumeist auf alle Bereiche des Sprechens auswirken, können die daraus resultierenden Defizite zu starken Beeinträchtigungen in der alltäglichen Kommunikation und somit der Lebensqualität der PSP-Betroffenen führen (Wagner 2007). Trotz dieser weitreichenden Auswirkungen wird auf das Vorhandensein einer Sprechstörung im klinischen Alltag meist nur ein geringes Augenmerk gelegt. Nach einer Studie von Goetz et al. (2003) manifestiert sich bei 55% der Patienten mit PSP die Dysarthrie als erstes Symptom der Erkrankung, im Mittel zeigt sie sich ca. 24 Monate nach der Diagnosestellung. Beim IPS dagegen treten dysarthrische Symptome erst wesentlich später auf, nämlich nach durchschnittlich 84 Monaten (Müller et al. 2001)³⁸. Hinsichtlich des Schweregrades der Dysarthrie zeigten in der Studie von Kluin und Kollegen (1993) 68% der Patienten eine mittelschwere Dysarthrie, 23% eine schwere und nur 9% eine leichte Dysarthrie. Ferner ergab die Studie von Metter & Hanson (1991), dass 8 von 10 PSP-Patienten, die eine hypokinetische Dysarthrie aufwiesen, zuvor mit IPS fehldiagnostiziert worden waren, obwohl bei 5 der 8 Patienten eine schwere Dysarthrie ein deutliches und frühes Symptom der Erkrankung war. Deswegen vermuteten Metter & Hanson (1991), dass das initiale Auftreten einer schweren Dysarthrie den Verdacht auf ein APS, z.B. eine PSP, bestärken könnte. Die klinische Relevanz der dysarthrischen Symptomatik bei Patienten mit PSP unterstreicht das mögliche differentialdiagnostische Potenzial einer Sprechstörung.

³⁸ Dabei ist der Schweregrad der Dysarthrie bei vielen Patienten mit IPS deutlich kontrastiert zum Ausmaß der motorischen Defizite; die Dysarthrie tritt häufig erst deutlich später auf und ist dann zumeist weniger stark ausgeprägt (Hinterberger et al. 2008).

6.5.3 Dysarthrietypen

Die Ergebnisse früherer Studien zur Dysarthrie bei PSP sprechen meist von einer „gemischten Dysarthrie“ mit hypokinetischen, spastischen und zum Teil auch ataktischen Komponenten (Duffy 2005, Kluin et al. 1993). Metter & Hanson (1991) zeigten, dass die Dysarthrie ihrer Probanden der Dysarthrie von Patienten mit IPS (hypokinetisch), mit Pseudobulbärparalyse (spastisch) und auch mit Kleinhirnschädigungen (ataktisch) ähnelte. Die Autoren sprechen deswegen bei der PSP von einer Dysarthrie, die entweder vornehmlich hypokinetische oder spastische Anteile und nur z.T. ataktische Komponenten enthält. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Kluin et al. (1993), deren 44 PSP-Patienten konform zu der Studie von Metter & Hanson (1991) eine gemischte Dysarthrie mit hypokinetischen, spastischen aber weniger ataktischen Anteilen zeigten. 28 Patienten zeigten eine Mischung aller drei Komponenten, 16 Patienten hingegen wiesen nur eine Mischung aus zwei Komponenten auf (n=14: spastisch und hypokinetisch, n=2: spastisch und ataktisch). Auffällig ist, dass alle Patienten spastische Anteile in der Dysarthrie aufwiesen (Kluin et al. 1993). Auzou et al. (2000) fanden bei einer kleineren Patientengruppe (5/7) eine eher hypokinetische Dysarthrie.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Sprechstörung der Patienten mit PSP eher einer gemischten Dysarthrie mit vornehmlich hypokinetischen oder spastischen Komponenten ähnelt. Vergleichsstudien zur Dysarthrie von PSP und IPS bestätigen diese Befunde (Hinterberger et al. 2008, Skodda et al. 2010, vgl. Kap. 6.5.6). Eine mögliche Erklärung für eine gemischte Dysarthrie könnte der diffuse Charakter der neuropathologischen Veränderungen bei der PSP sein. So betreffen diese verschiedene Teile des Kleinhirns und seiner Verbindungen, die BG sowie die kortikobulbären und kortikospinalen Bahnen (Kluin et al. 1993, 2001). Positive spastische Dysarthrie-Befunde bei PSP indizieren eine Läsion der kortikobulbären Bahnen, die zu einem laryngealen Hypertonus und somit spastischen Symptomen (vgl. Kap. 6.5.5) führt (Metter & Hanson 1991). In einer neuropathologischen Studie korrelierten Substanzminderungen und Gliosen im Bereich der SNpc signifikant mit dem Schweregrad der hypokinetischen Komponenten der Dysarthrie bei PSP³⁹ (Kluin et al. 2001). Diese Beobachtung könnte Überlappungen mit der rigid-hypokinetischen Dysarthrie beim IPS erklären (Sachin et al. 2008).

³⁹ Zum damaligen Zeitpunkt wurden noch keine Subtypen der PSP diskutiert. Die Daten der vorliegenden Studie zeigen (vgl. Teil III), dass Patienten mit hypokinetischen Dysarthriesymptomen eher zur Gruppe der PSP-P (vgl. Kap. 7.2) gehören mit dem Kardinalsymptom der Hypophonie.

6.5.4 Pathomechanismen

Für das Verständnis einer spastischen und rigid-hypokinetischen Dysarthrie werden die maßgeblich zugrunde liegenden Pathomechanismen im Folgenden skizziert. Die Kriterien, die für eine Spastizität und Rigidität/Akinese sprechen, lassen sich zwar nur eingeschränkt von den Extremitäten auf die Sprechmuskulatur übertragen, jedoch können die verschiedenen sprechmotorischen Auffälligkeiten vor dem Hintergrund dieser pathologischen Mechanismen besser erklärt werden. Die ataktische Dysarthrie wird nachfolgend aufgrund der geringeren Beschreibungen bei PSP-Patienten vernachlässigt.

6.5.4.1 Spastizität

Um den Pathomechanismus der Spastizität einzuordnen, ist es notwendig, das „*Syndrom des ersten (oberen) Motoneurons (UMN)*“⁴⁰ (Ziegler & Vogel 2010) zu skizzieren, welches u.a. zu schweren zentralen Paresen und somit auch zu zentralen paretischen (spastischen) Dysarthrien führen kann. Unter dem Begriff des „Motoneurons“ werden die efferenten Nervenzellen zusammengefasst, die die Muskulatur des Körpers innervieren und somit Grundlage aktiver Kontraktionen der Skelettmuskeln sind. Das UMN ist für die bewusste Auslösung der Bewegung zuständig (Willkürmotorik) und steuert außerdem die Körperhaltung. Seine Zellkörper liegen im motorischen Kortex, die Axone bilden die Pyramidenbahn. Sie ziehen nie direkt zu den Muskeln, sondern immer zum 2. Motoneuron (LMN). Die Aktionen des UMN werden also stets über das LMN im Rückenmark vermittelt, das die Verbindung zwischen dem Rückenmark und dem Muskel herstellt. Es ist der eigentliche Impulsgeber für die Muskeln und der ausführende Arm aller Bewegungen und Reflexe (Trepel 2003). Weiter gefasst versteht man unter dem UMN, neben den Pyramidenbahnen, auch extrapyramidal-motorische Bahnen. Eine Läsion im Gebiet des UMN hat o.g. zentrale Paresen zur Folge, wobei durch die Verminderung des kortikalen Inputs auf die motorischen Kerne sowie eine verminderte Modulation motorkortikaler Aktivierungsmuster die betroffenen Muskeln nicht mehr willkürlich eingesetzt werden können.

⁴⁰ Upper Motor Neuron Syndrome = UMN = 1. Motoneuron vs. Lower Motor Neuron = LMN = 2. Motoneuron

Motoneurone des Rückenmarkes erhalten, wie bereits erwähnt, auch Informationen über extrapyramidale Bahnen mit überwiegend hemmender Wirkung, womit eine übermäßige Muskelreaktion verhindert werden soll. In den muskelsteuernden Motoneuronen des Rückenmarkes laufen diverse Informationen zusammen, deren Summe darüber entscheidet, in welchem Maße ein Muskel kontrahiert. Schädigungen in den modulierenden Sektoren führen daher zu einer Steigerung des Muskeltonus. Bei der neurologischen Untersuchung zeigt sich eine *spastisch* erhöhte Muskelspannung als geschwindigkeitsabhängiger Dehnungswiderstand des nicht willkürlich vorinnervierten Skelettmuskels (Ziegler & Vogel 2010). Das heißt, dass sich der spastische Hypertonus umso ausgeprägter erweist, je schneller ein Muskel passiv gedehnt wird.⁴¹

Eine *Spastizität* wird also definiert durch einen erhöhten Muskeltonus, gesteigerte Eigenreflexe und Störungen der Feinmotorik. Sind die kortikobulbären Bahnen in ihrem Verlauf bilateral von einer Läsion betroffen, spricht man von einer Pseudobulbärparalyse. Die bulbäre Muskulatur, d.h. die Velum-, Pharynx- und Larynxmuskulatur, ist dadurch hyperten und hyperreflexiv. Die Bewegungen sind aufgrund dessen verlangsamt und in Ausmaß und Kraft reduziert. Es wird vermutet, dass sich die daraus resultierende Tonuserhöhung hinsichtlich einer Dysarthrie vordergründig auf die laryngeale Motorik auswirkt, was zu einer Hyperadduktion der Stimmlippen bei verringerter Glottisöffnung führt, wobei die Studienlage hierzu allerdings sehr gering ist (Ziegler & Vogel 2010). Beteiligt an der Entstehung einer Spastizität ist immer auch eine Läsion des extrapyramidal-motorischen Systems – zu dem die BG gehören, das normalerweise beständig beruhigende Impulse an den Muskel entsendet, um Tonus und Eigenreflexe zu regulieren. Beim Fehlen dieser Impulse entstehen Spasmen.

⁴¹ Im Gegensatz zum geschwindigkeitsunabhängigen Rigor

6.5.4.2 *Akinesie und Rigidität*

Erkrankungen der BG können desweiteren zu spezifischen Bewegungsstörungen wie Akinesie⁴² oder Rigidität⁴³ führen. Diese zeigen sich insbesondere beim IPS, aber auch bei APS.

Es werden drei Formen solcher Bewegungsstörungen unterschieden (Ceballos-Baumann 2005, Deuschl 2008): die Hemmung der Bewegungsinitiierung (Akinese), eine verlangsamte Durchführung willkürlicher Bewegungen (Bradykinese) sowie eine eingeschränkte Bewegungsamplitude (Hypokinese). Insbesondere beim IPS, aber auch bei der PSP, zeigt sich im Zusammenhang mit Bradykinese und Hypokinese häufig eine *Rigidität*, definiert als eine erhöhte Muskelsteifigkeit. Man spricht von einer „plastischen Hypertonie“, d.h. einer Erhöhung des Muskeltonus bei passiver Dehnung eines Muskels. Im Gegensatz zur Spastik ist der Rigor unabhängig von der Bewegungsgeschwindigkeit (Ziegler & Vogel 2010). Eine erhöhte Koaktivierung agonistischer und antagonistischer Muskelgruppen wird hierfür als Ursache vermutet (Berardelli et al. 1983). Häufig ist das sogenannte „Zahnradphänomen“ zu beobachten (Ziegler et al. 2002), ein ruckartiges Nachlassen des gesteigerten Tonus.

⁴² Hier syn. für Bradykinese und Hypokinese, da es nur selten zu einer kompletten Unbeweglichkeit im Sinne einer Akinese (syn. für „akinetische Krise“) kommt.

⁴³ Rigidität und Akinese sind voneinander unabhängige Störungsmechanismen, die jedoch gegenwärtig hinsichtlich der sprechmotorischen Beeinträchtigungen nicht eindeutig voneinander zu trennen sind. Sie werden daher an dieser Stelle als „kombinierter“ Pathomechanismus betrachtet.

6.5.5 Symptome

Im Folgenden werden die bislang für die PSP beschriebenen Dysarthriesymptome in den Bereichen Sprechatmung, Phonation, Artikulation und Prosodie näher beschrieben.

6.5.5.1 Sprechatmung

Vor dem Hintergrund der oben dargestellten Pathomechanismen kann die Sprechatmung bei PSP gestört sein. Lungenfunktionsuntersuchungen zeigen, dass alle Patienten, bei denen PSP diagnostiziert wurde, beim bedarfsgerechten Atmen (MVV= mean ventilatory volume) unter 60% des Sollwertes lagen. Dies lässt darauf schließen, dass PSP-Patienten Probleme haben, ihre Atmung zu intensivieren, wenn sie sprechen oder sich bewegen wollen. Auch die Vitalkapazität war bei PSP-Patienten am niedrigsten. Daraus ergibt sich, dass das Residualvolumen am höchsten war (~130%). Alle anderen Patienten hatten weniger auffällige Werte, Patienten mit IPS erreichten nahezu Normalwerte (Abright & Pichler 2010).

Veränderungen der Muskelspannung durch Rigidität und Bradykinese, aber auch durch Spastizität⁴⁴, führen zu Unregelmäßigkeiten des thorakalen Atmungsanteils und einer Reduzierung des Anteils der Bauchatmung beim Sprechvorgang. Desweiteren besteht häufig auch ein starker Hypertonus der für die Atmung relevanten Rumpfmuskulatur. Daraus resultierend liegt eine kürzere und unvollständige Expirationsphase vor: der Anteil der Residualluft ist somit konstant zu hoch und der Betroffene hat das Gefühl, nicht ausreichend einatmen zu können (Darley et al. 1975, Abright & Pichler 2010). Dadurch kann die Atem-Stimm-Koordination empfindlich gestört sein. Die Patienten sprechen leiser, mit kurzen Phrasen und/oder schneller bei einer auffälligen Sprechanstrengung. Bezüglich spezifischer Veränderungen der Sprechatmung bei PSP weisen die Daten v.a. auf verkürzte Atempausen hin (Lebrun et al. 1986).

⁴⁴ Die spastische Dysarthrie ist geprägt von einem zumeist hohen glottischen Luftwiderstand (gepresste Phonation) bei geringen supralaryngealen Widerständen (unpräzise, offene Artikulation). Dies verursacht ein respiratorisches Muster, das den hohen Luftverbrauch durch eine flache und rasche, hör- und sichtbar angestrengte Einatmung zu kompensieren versucht (Ziegler & Vogel 2010).

Um eine ausreichende Sauerstoffversorgung zu erreichen, muss der PSP-Betroffene deutlich häufiger und intensiver einatmen. Damit wird unter Umständen zwar eine gute Sauerstoffsättigung erreicht, jedoch ist dies mit einer hohen Anstrengung und einer deutlich erhöhten Inspirationsfrequenz verbunden. Dabei ist in Ruhe häufig eine Frequenz von über 20x/min zu messen⁴⁵, eine Atempause ist so in der Regel nicht mehr vorhanden (Abright & Pichler 2010).

6.5.5.2 *Phonation*

In Abhängigkeit davon, ob eher spastische oder hypokinetische Komponenten in der Dysarthrie überwiegen, können die Patienten eine gepresste Stimmqualität oder eine behauchte und raue Qualität der Stimme aufweisen.

Spastizität beschreibt zumeist eine Tonuserhöhung und gestörte Willküraktivierung, die mit einem Verlust feinmotorischer Kontrolle einhergeht. Spastische Muskeln bewegen sich mit erhöhter Anstrengung und in stereotypen Mustern (Ziegler & Vogel 2010). Dies führt häufig zu einem erhöhten Tonus der Larynxmuskulatur, wodurch die Stimmlippen verdickt und verkürzt sind. Beim Patienten äußert sich dies in einer rauen Stimmqualität sowie einer angespannten und gepressten Stimme (Schröter-Morasch 2002). Patienten mit vornehmlich spastischer Dysarthrie weisen demnach meistens eine gepresste Stimme⁴⁶ sowie ein gelegentliches, inadäquates Anschwellen der Lautstärke auf (Metter & Hanson 1991), ähnlich einer „lions voice“. Obwohl eine raue und gepresste Stimmqualität häufig in Verbindung mit der Dysarthrie bei PSP genannt wird, zeigten diese Symptome in einer Studie von Sonies (1992) häufig nur die stärker betroffenen Patienten. Nachdem jedoch die meisten Patienten einen nur leichten bis mittleren Schweregrad der Dysarthrie aufwiesen, war diese Stimmqualität nicht in ausreichendem Maße vorhanden, um sie als für PSP charakteristisch ableiten zu können (Sonies 1992)⁴⁷.

⁴⁵ Eine normgerechte Atemfrequenz entspricht einem Wert von 12-16x/ min.

⁴⁶ Eine durch Spastizität bzw. Hyperadduktion bedingte gepresste Stimmqualität kann zusätzlich behaucht sein, weil die Stimmlippen im Bereich der hinteren Kommissur aufgrund gestörter muskulärer Kräfte offen stehen (Ziegler & Vogel 2010).

⁴⁷ Die Ergebnisse der vorliegenden Studie replizieren die Daten von Sonies (1992), da insbesondere Patienten mit einer PSP-RS, der sozusagen „klassischen“ und damit „ausgeprägteren“ Form der PSP, diese gepresst-heisere Stimmqualität mit inadäquaten Lautstärkeschwankungen zeigen.

Eine Rigidität der Sprechmuskulatur kann ebenfalls zu einem Hypertonus der laryngealen Muskulatur führen. Der behauchte Stimmklang und die erhöhte Stimmlage bei einer rigid-hypokinetischen Dysarthrie können demnach durch einen unvollständigen Glottisschluss bzw. aufgrund des Hypertonus erklärt werden (Ziegler et al. 2002). Demzufolge zeigten die PSP-Patienten mit hauptsächlich hypokinetischer Dysarthrie eine erhöhte Stimmlage, sowie, etwas geringer ausgeprägt, eine raue Stimmqualität (Metter & Hanson 1991). Außerdem zeigte sich bei den PSP-Patienten eine reduzierte Sprechlautstärke (Sonies 1992).

6.5.5.3 Artikulation

Hinsichtlich der orofazialen Muskulatur findet sich eine Schwäche der Lippen und der Zunge. Demnach zeigen sich im Bewegungsausmaß deutlich eingeschränkte und verlangsamte Lippen- und Zungenbewegungen, woraus eine undeutliche und verlangsamte Artikulation resultiert (Darley et al. 1975, Freivogel 1997).

Auch bei einer zugrunde liegenden rigid-hypokinetischen Bewegungsstörung fallen Einschränkungen im Bewegungsumfang der Sprechmotorik, eine verringerte Muskelkraft und fehlende Koordination auf (Schröter-Morasch 2002). In der Forschung wird meist einstimmig von einer reduzierten Artikulationsschärfe bei PSP gesprochen. Bereits in einer älteren Studie berichteten Lebrun et al. (1986) von einer geschlossenen⁴⁸ und undeutlichen Artikulation bei Patienten mit PSP (Lebrun et al. 1986). Sonies (1992) untersuchte 22 PSP-Patienten, wovon 31% (n=7) keine Dysarthrie aufwiesen und vollkommen verständlich waren. Das häufigste Symptom (50%) der verbleibenden 17 Patienten war jedoch eine ungenaue und verwaschene Artikulation. Wenngleich zwei Patienten so schwer betroffen waren, dass das Sprechen unverständlich war, zeigten die meisten Patienten dieser Studie eine leichte bis mittlere Einschränkung bezüglich der Verständlichkeit (Sonies 1992). Auch eine Hypernasalität kann durch das Vorliegen einer Spastizität der Gaumenbogenmuskulatur sowie durch eine Schwäche des Velums und der Pharynxmuskulatur erklärt werden (Darley et al. 1975, Lu et al. 1992).

⁴⁸ „Geschlossen“ meint hier die deutlich eingeschränkte Lippenbeweglichkeit und die insgesamt reduzierte Artikulationsschärfe. Eine durch Spastizität bedingte mandibuläre Störung kann zu einer hypertonen Kieferöffnung führen, die die zur präzisen Artikulation notwendigen feinmotorischen Bewegungen von Lippen und Zunge empfindlich stören kann und so die Artikulationsschärfe reduziert, was dann zum sog. „offenen Artikulieren“ führt, einer verminderten Konsonantenartikulation und ebenfalls verwaschenen Sprechweise (Ziegler & Vogel 2010).

6.5.5.4 *Prosodie*

Bei einer spastischen Sprechmuskulatur können prosodische Veränderungen aufgrund eines erhöhten Tonus der laryngealen Muskulatur auftreten, da das Bewegungsausmaß der Muskeln herabgesetzt ist (Darley et al. 1975, Ziegler & Vogel 2010). Das gleiche Merkmal zeigt sich bei einer Rigidität der Sprechmuskulatur. Durch den Hypertonus der Stimmlippen kommt es zu einer verringerten Modulationsfähigkeit der Stimme und folglich zu einer monotonen Sprechweise, die typisch für die rigid-hypokinetische Dysarthrie ist (Ziegler et al. 2002). Nach Metter & Hanson (1991) zählen eine monotone Sprechweise mit reduzierter Betonung und reduzierter Tonhöhen- und Lautstärk modulation zu den allgemeinen Merkmalen der Dysarthrie bei PSP. Diese Annahmen werden von vorangegangenen Untersuchungen gestützt, bei denen ebenfalls die Monotonie vorherrschend war (Cambier et al. 1985, Lebrun et al. 1986).

Hinsichtlich des Sprechtempos bei PSP gibt es unterschiedliche Resultate. So waren ein wechselndes Tempo (Cambier et al. 1985), Unregelmäßigkeiten bezüglich der Sprechgeschwindigkeit mit kurzen Phrasen und verlängerten Pausen (Metter & Hanson 1991) und eine deutlich verlangsamte Sprechgeschwindigkeit bei PSP (Sonies 1992) zu beobachten. Spastizität kann eine Ursache für die z.T. stark verlangsamte Sprechweise sein aufgrund der gestörten artikulatorischen Vorgänge, in besonderem Maße bedingt durch die Dysfunktion des Unterkiefers. Die Auffälligkeiten im Tempo können auch Ausdruck einer gestörten Sprechatmung sein, insbesondere bedingt durch die erhöhte Inspirationsfrequenz (vgl. Kap. 6.5.5.1). Andere erkennen wiederum die auch beim IPS auftretende festinierende Sprechweise (Lebrun et al. 1986, Skodda & Schlegel 2008). Ferner können eine Palilalie, d.h. zwingende Wiederholungen von Wörtern oder Phrasen, und/oder Stottern auftreten (Kluin et al. 1993, Testa et al. 2001). Auffälligkeiten in der Prosodie können als ein Kernsymptom der Dysarthrie bei PSP benannt werden (Metter & Hanson 1991), jedoch kann dieses Symptom bei einer spastisch betonten Dysarthrie sekundär sein.

6.5.6 Differentialdiagnostische Überlegungen

PSP und IPS zeigen Überlappungen hinsichtlich verschiedener Dysarthriesymptome. Nachfolgend soll kurz auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Dysarthrie bei der PSP und beim IPS bzw. bei anderen APS eingegangen werden.

6.5.6.1 Abgrenzung gegenüber dem IPS

Es konnte nachgewiesen werden, dass sich die Patienten mit IPS und PSP deutlich hinsichtlich des Schweregrades der Dysarthrie und ihres Verlaufs unterscheiden. PSP-Betroffene zeigten bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung mittelschwere bis schwere Dysarthrien und erhebliche Verständlichkeitseinschränkungen, während die Patienten der IPS-Vergleichsgruppe auch nach z.T. langer Erkrankungsdauer meist nur vergleichsweise leichte Sprechstörungen hatten. So scheint insbesondere die Dynamik der Entwicklung einer Dysarthrie bei der PSP und dem IPS unterschiedlich zu sein. Vergleichende Studien (Hinterberger et al. 2008, Müller et al. 2001, Skodda et al. 2010) konnten nachweisen, dass die Beschreibung dysarthrischer Phänomene zu einem differentialdiagnostisch wichtigen Indiz zur Abgrenzung gegenüber dem IPS aber auch gegenüber anderen APS werden könnten. Die Dysarthrie bei PSP unterscheidet sich aufgrund der spastischen Komponenten und den z.T. hinzukommenden ataktischen Anteilen von der rigid-hypokinetischen Dysarthrie des IPS (Kluin et al. 1993, Hinterberger et al. 2008). Das phonatorische Störungsmuster der überwiegenden Zahl der PSP-Patienten zeigt eine eher erniedrigte Stimmlage bei überwiegend gepresster Stimmqualität⁴⁹, während die IPS-Patienten eine eher erhöhte, hypophone Stimmlage aufweisen mit einer zumeist rauhen oder behauchten Stimmqualität (Hinterberger et al. 2008). Insgesamt wurde die Stimmlage bei Patienten mit IPS und bei PSP-Patienten mit vornehmlich hypokinetischen Anteilen als erhöht beschrieben (Metter & Hanson 1991, Ziegler et al. 2002a). Ferner wird in Zusammenhang mit PSP nicht von einem Stimmzittern berichtet, welches beim IPS beschrieben ist (Sonies 1992).

⁴⁹ Wenngleich einige PSP-Patienten auch eine behaucht-heisere Phonation zeigten, kann die überwiegend vorkommende gepresst-heisere Stimme als Kennzeichen einer Hyperadduktion der Stimmlippen bei PSP gewertet werden (Hinterberger et al. 2008).

Hinsichtlich der Artikulation fanden Skodda und Kollegen (2010) ausschließlich bei männlichen PSP-Patienten (PSP-Gruppe: n= 26, IPS-Gruppe: n=30) eine deutlich reduzierte Artikulationsschärfe aber auch einen deutlichen Verlust der Intonationsfähigkeit. Der auffälligste Unterschied zwischen Patienten mit PSP und IPS ergab sich hinsichtlich des Sprechtempos (Hinterberger et al. 2008, Metter & Hanson 1991, Skodda et al. 2010): die PSP-Gruppe zeigte generell ein deutlich verlangsamtes Sprechtempo. Hinsichtlich der Prosodie wiesen beide Patientengruppen ein monotones Sprechmuster mit reduzierter Betonung auf. Dies bestätigten die Ergebnisse von Metter & Hanson (1991), welche die hypokinetische PSP-Subgruppe ihrer Studie mit den IPS-Patienten verglichen haben und Übereinstimmungen hinsichtlich dieses Aspektes fanden. In Bezug auf das Sprechtempo lassen sich bei der Dysarthrie bei PSP (vgl. Kap. 6.5.5.4) unterschiedliche Meinungen festhalten, wobei man beim IPS einheitlich von einer eher normalen bis leicht erhöhten Sprechgeschwindigkeit spricht (Ackermann & Ziegler 1992, Schrag et al. 1999, Sonies 1992).

6.5.6.2 *Abgrenzung gegenüber anderen APS*

Bezüglich der Dysarthrie bei weiteren APS (vgl. Kap. 2.3) zeigte sich, dass eine Dysarthrie innerhalb des ersten Jahres nach Erkrankungsbeginn ein entscheidendes Merkmal für das Vorhandensein eines APS sein könnte. Mit Hilfe dieses Indikators konnten Patienten mit einem APS von Patienten mit einem IPS unterschieden werden. Allerdings scheint der Zeitpunkt des initialen Auftretens einer Dysarthrie nur eindeutig für die Unterscheidung gegenüber einem IPS zu sein, nicht aber für die Unterscheidung zwischen den einzelnen APS (Müller et al. 2001). So wurde für die MSA, wie auch schon für die PSP, das Bild einer gemischten Dysarthrie beschrieben. Allerdings überwiegen bei der MSA die ataktischen gegenüber den spastischen Anteilen. Es zeigte sich, dass Patienten mit dem Subtyp MSA-P vornehmlich hypokinetische Komponenten und die Patienten mit dem Subtyp MSA-C hauptsächlich ataktische Komponenten in der Dysarthrie aufwiesen (Gilman et al. 1998, Kluin et al. 1996).

6.5.6.3 *Zusammenfassung*

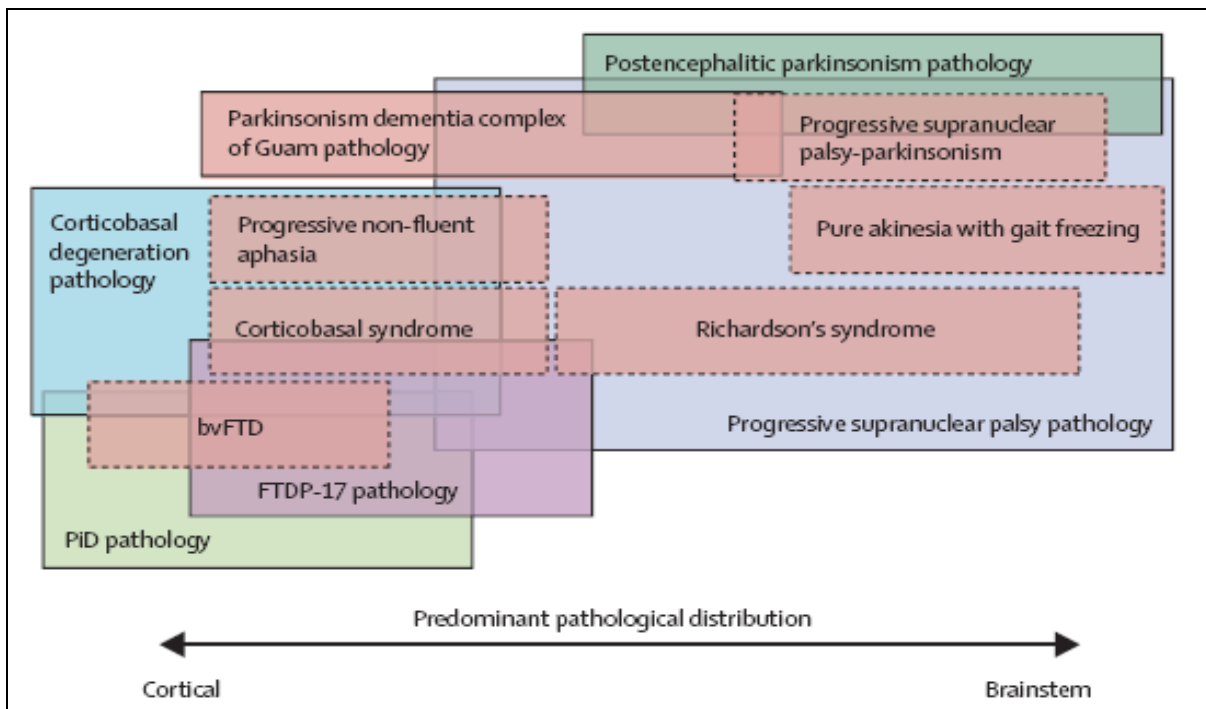
Im vorangegangenen Teil der Arbeit wurden verschiedene Aspekte der PSP-Erkrankung vorgestellt, die die Komplexität dieses Syndroms aufzeigen. Im frühen Krankheitsverlauf können sich die verschiedenen Erkrankungen im Rahmen der Parkinson-Syndrome stark ähneln und somit eine Diagnosestellung erschweren. Die Klassifikation der unterschiedlichen „Subtypen“ ist immer stärker geprägt durch neuropathologische Konzepte (vgl. Kap. 7), die zum Teil nicht mit den klinischen Varianten dieser Erkrankungen übereinstimmen (Williams & Lees 2009). Wenn spezifische Daten, z.B. über Verlauf, Schweregrad und Symptome der Dysarthrien für die einzelnen Erkrankungen vorliegen würden, könnte die Sprechstörung möglicherweise als unterstützender Indikator für eine Differentialdiagnose zwischen PSP und IPS bzw. zwischen PSP und den anderen APS, wie MSA oder CBD, dienen.

Die symptomatischen Auffälligkeiten der Dysarthrie bei PSP lassen sich zwar nicht eindeutig den bislang definierten Dysarthriesyndromen zuordnen (Ziegler 2002), jedoch weisen sowohl Studien (Burn & Lees 2002, Williams et al. 2005) als auch klinische Beobachtungen darauf hin (Hinterberger 2008, Mallien 2009, Skodda 2010), dass im Rahmen der PSP unterschiedliche phänotypische Ausprägungen bzw. Subtypen existieren könnten, die sich vor allem zu Beginn der Erkrankung deutlich in Art und Ausprägung der Dysarthrie unterscheiden.

Die derzeit diskutierten Subtypen der PSP (Williams et al. 2005, 2007; Williams & Lees 2009, 2010; Stamelou et al. 2010) werden ausführlich im nachfolgenden Kapitel beschrieben und bilden die Grundlage für die vorliegende explorative Querschnittstudie zur Beschreibung der Dysarthrie bei PSP.

7 Subtypenspezifische Ausprägungen der PSP

In einer richtungsweisenden Studie unternahmen Williams und Kollegen (2005) den Versuch, den vielfach beschriebenen, zum Teil sehr unterschiedlich ausgeprägten Krankheitsverläufen im Rahmen der PSP gerecht zu werden. Sie unterteilten die PSP-Patienten zunächst in zwei Gruppen und unterschieden den „klassischen“ Richardson-Typ (*PSP-RS*) und den „atypischen“ Parkinsonismus-Typ (*PSP-P*). Nachfolgende Studien zeigten weitere phänotypische Ausprägungen der PSP, deren gemeinsamer Nenner die genetische Veränderung von Tau-Proteinen im Gehirn ist (vgl. Abb. 9).

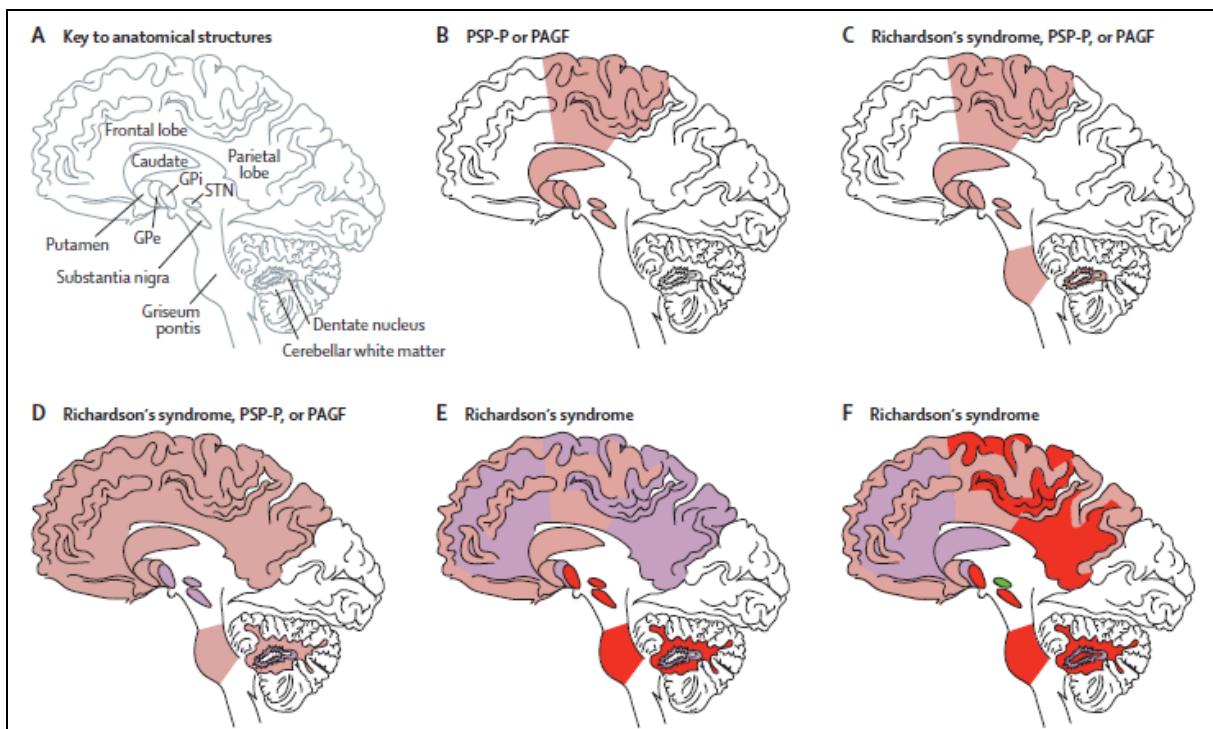


Gestrichelte Box=klinisches Syndrom, durchgezogene Linien=definierte Erkrankungen, PiD=Pick'sche Krankheit, FTDP-17=frontotemporale Demenz mit Parkinson-17, bvFTD=„behavioral variante“ der frontotemporalen Demenz (Paviour et al. 2004, Revesz et al. 1995)

Abb. 9 Klinische und pathologische Erscheinungsformen der PSP und die Verteilung der Tauopathie: Williams & Lees (2009: 270)

7.1 Richardson-Syndrom (PSP-RS)

Mit dem Begriff der „*PSP-Richardson-Syndrom (PSP-RS)*“ wird auf jene Erkrankung referiert, die 1964 als „Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom“ (SRO-Syndrom) beschrieben wurde. (Williams et al. 2005, 2008; Jellinger 2008). Histopathologisch ist die Tauopathie bei der PSP-RS ausgeprägter und in ihrer Lokalisation ausgedehnter als bei allen anderen Subtypen, jedoch sind die Verteilungsmuster ähnlich (vgl. Abb. 10). Die Region des STN und der SN sind am stärksten betroffen. Die Regionen, in denen der Ausprägungsgrad der Tauopathie am größten ist, sind Kortex, Pons, Caudatum, Nucleus dentatus sowie die zerebelläre weiße Substanz. Obwohl die Substantia nigra pars compacta (SNpc) sowie ventrotegmentale Regionen sowohl bei der PSP als auch beim IPS betroffen sind, ist der dopaminerge Zellabbau bei der PSP weitaus ausgeprägter (Jellinger 2008, Murphy et al. 2008).



Die unterschiedlichen Farben zeigen den Ausbreitungsgrad der Tauopathie: braun=mild, lila=mittelschwer, rot=schwer, grün= sehr schwer; PSP=Progressive Supranukleäre Blickparese, PSP-P=PSP mit Parkinsonismus, PAGF=pure akinesia with gait freezing, STN=Nucleus subthalamicus, GPi/e=Globus pallidus internus/externus

Abb. 10 Schweregrad der Tauopathie bei PSP in Abhängigkeit von der Lokalisation und dem Maß der Ausbreitung: Williams & Lees 2009: 271.

Die zum Teil ausgeprägte Zerstörung der genannten Zellstrukturen könnte eine Erklärung für die meist nur geringe oder nicht vorhandene L-Dopa Responsivität sowie die fronto-striatalen kognitiven Dysfunktionen bei PSP sein (Sanchez-Gonzalez et al. 2005). Ein schlüpfender Gang „described as that of a drunken sailor or a dancing bear“ (Williams & Lees 2009: 273) mit plötzlichen Stürzen nach hinten ist die häufigste Beschreibung der PSP-RS. Mehr als die Hälfte aller PSP-Patienten entwickelt innerhalb der ersten zwei Jahre eine Persönlichkeitsveränderung oder eine kognitive Verlangsamung (Kaat et al. 2007, Nath et al. 2003, Richardson et al. 1963, Williams et al. 2005). Darüber hinaus zeigen sich unspezifische okulomotorische Symptome, wie trockene, gerötete Augen, Lichtüberempfindlichkeit und verschwommenes Sehen (Rottach et al. 1996). Der durch die Blickparese eingeschränkte Blick nach oben stellt sich meist erst in einem späteren Krankheitsstadium ein, jedoch ist die Verlangsamung der vertikalen Blicksakkaden bei der neurologischen Untersuchung ein PSP-spezifisches Frühwarnzeichen (Kaat et al. 2007, Rottach et al. 1996, Williams et al. 2005). Andere Erkrankungen sollten jedoch bei Vorhandensein okulomotorischer Defizite⁵⁰ nicht außer Acht gelassen werden. Typisch für die PSP sind Abnormalitäten der Lidbeweglichkeit, wie reduzierter Lidschlag, spontaner Blepharospasmus⁵¹ oder eine sogenannte „Apraxie der Lidöffnung“, die vor allem beim Sprechen oder Essen auftritt und so eine „funktionelle Blindheit“ (Williams & Lees 2009) verursacht. Der merkwürdig erstaunte Gesichtsausdruck bei PSP („astonished face“, vgl. Kap. 6.1 Abb. 8) meist mit weit aufgerissenen Augen bei niedriger Blinzelfrequenz und retrahiertem Oberlid (Cowper-Zeichen) beruht auf einer Überaktivierung der Musculi frontalis, procerus und corrugator sowie der okulomotorischen Beeinträchtigung (Romano & Colosimo 2001). Alle genannten Symptome führen zu einer schweren Einschränkung der Lebensqualität, weshalb die meisten von PSP-RS Betroffenen innerhalb von 3-4 Jahren nach Krankheitsbeginn pflegebedürftig (Litvan 1999, Maher & Lees 1986) und rollstuhlpflichtig werden (Nath et al. 2003, Golbe & Ohman-Strickland 2007), bedingt durch die zunehmende Sturzgefahr und schwere Einschränkungen der visuellen Orientierung. Die häufigsten Todesursachen sind Aspirationspneumonien oder eine Lungenembolie.

⁵⁰ Zu potenziellen Erkrankungen mit okulomotorischen Defiziten, posturaler Instabilität und Parkinsonismus, die **nicht** im Rahmen einer PSP auftreten, gehören: LBD/ MSA/ VD/ FTDP-17/ Ubiquitin-positive FTLD/ Neurosyphilis (Murialdo et al. 2000)/ Motoneuronenerkrankung mit Angiopathie (Week et al. 2003)/ Prion Krankheit (Revesz et al. 1995)/ Zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie-CADASIL (Van Gerpen et al. 2003)/ Morbus Whipple (Verbuch-Heller et al. 1999) und Niemann-Pick-Syndrom Typ C (Neville et al. 1973).

⁵¹ Die genaue Ursache des idiopathischen Blepharospasmus ist noch unbekannt. Man führt das Auftreten des B. bei der PSP auf die Fehlfunktion der Basalganglien zurück, bedingt durch ein Ungleichgewicht des Neurotransmitters Dopamin.

7.2 PSP mit Parkinsonismus (PSP-P)

Diverse Studien, die auf einer prospektiven Analyse pathologisch gesicherter Erkrankungsformen mit PSP-Tauopathien basieren, konnten zeigen, dass es eine besondere Form der PSP zu geben scheint, die nicht mit den „klassischen“ PSP-Kriterien übereinstimmt und die für die PSP atypische Erkrankungssymptome zeigt (Kaat et al. 2007, Williams et al. 2005): die „*PSP mit Parkinsonismus (PSP-P)*“. Solche für die PSP nicht typischen Symptome sind: normale Augenbewegungen, Ruhetremor sowie eine mäßige, jedoch initial vorhandene L-Dopa Responsivität und zunächst keine Demenz. Williams und Kollegen (2005) wiesen bei 32% ihrer 103 untersuchten PSP- Patienten⁵² die folgenden, eigentlich IPS-typischen Symptome nach: asymmetrischer Krankheitsbeginn mit Bradykinese der Beine, Rigidität, Tremor und initialem Ansprechen auf eine Therapie mit L-Dopa. Die Patienten wurden klinisch oft mit dem IPS fehldiagnostiziert. Die Rigidität der Gliedmaßen, insbesondere der Beine, ist bei Patienten mit PSP-P meist stärker ausgeprägt als bei Patienten mit PSP-RS. Bei PSP-P kann der Muskeltonus durchaus normal sein (Williams & Lees 2009). Tremor wird in einigen Diagnoseleitsätzen (Hughes et al. 2002, Golbe 1993) als Ausschlusskriterium für eine PSP gewertet. Dennoch konnten sowohl ein ruckartiger Haltetremor als auch ein Ruhetremor von 4-6 Hz bei Patienten mit PSP-P gemessen werden (Nath et al. 2003, Williams et al. 2008). Darüber hinaus zeigte sich bei einigen PSP-P-Patienten zunächst eine Verbesserung der Bradykinese und Rigidität infolge einer L-Dopa-Therapie, jedoch blieben Erfolge eher eine Rarität (Maher & Lees 1986, Williams et al. 2005). Häufig blieb auch die medikamentöse Wirkung nur von kurzer Dauer (Birdi et al. 2002). Die PSP-P und das „klassische“ Richardson Syndrom (PSP-RS) können aufgrund der unterschiedlichen klinischen Symptome innerhalb der ersten beiden Erkrankungsjahre unterschieden werden, obwohl es bereits auch hier zu Überlappungen kommt. Nach ungefähr 6 Erkrankungsjahren haben sich die klinischen Symptome jedoch überwiegend angenähert⁵³ (Williams et al. 2005). Die Zusammenfassung (Abb. 10) von Williams & Lees (2009) zeigt, wie schwierig es vor allem zu Beginn der Erkrankung ist, eine PSP-P vom IPS abgrenzen.

⁵² Williams und Kollegen (2005) wiesen in ihrer Studie nach, dass nur 54% der Patienten mit pathologisch gesicherter PSP die „klassische“ Form der PSP (PSP-RS) zeigten. 14% der untersuchten Patienten konnten keinem der beiden Subtypen zugeordnet werden.

⁵³ Was jedoch nicht für die Dysarthrie gilt, vgl. Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.

Ein sehr schneller Krankheitsverlauf, eine prominente axial betonte Symptomatik, ein geringes Ansprechen auf L-Dopa können jedoch schon frühzeitig Hinweise auf ein APS liefern. Die für die PSP typischen Stürze und kognitiven Dysfunktionen stellen sich bei PSP-P meist erst zu einem späteren Zeitpunkt ein⁵⁴ (vgl. Abb. 11). Allerdings bleiben bei nur sehr wenigen Patienten Stürze und eine Blickparese bis zum Lebensende aus (Birdi et al. 2002, Williams et al. 2005). Eine langanhaltende L-Dopa-Wirkung und medikamenteninduzierte Dyskinesien⁵⁵ mit einer für die PSP langen Erkrankungsdauer charakterisieren diese Patienten (Williams & Lees 2009), ähnlich dem benignen Verlauf einer MSA, in der sich das Spektrum der möglichen Erkrankungssymptome nicht entfaltet hat. Die Prävalenz der PSP-P ist sehr schwer einzuschätzen. Kaat und Kollegen (2007) konnten in einer regional begrenzten Studie nur einen Anteil von 8% PSP-P-Patienten nachweisen im Vergleich zu 32% in der Studie von Williams und Kollegen (2005). Jedoch hatten sie a priori mögliche Kandidaten ausgeschlossen, die nie eine Blickparese oder Stürze gezeigt haben, womit die Anzahl der wirklichen PSP-P Patienten womöglich nicht erfasst werden konnte.

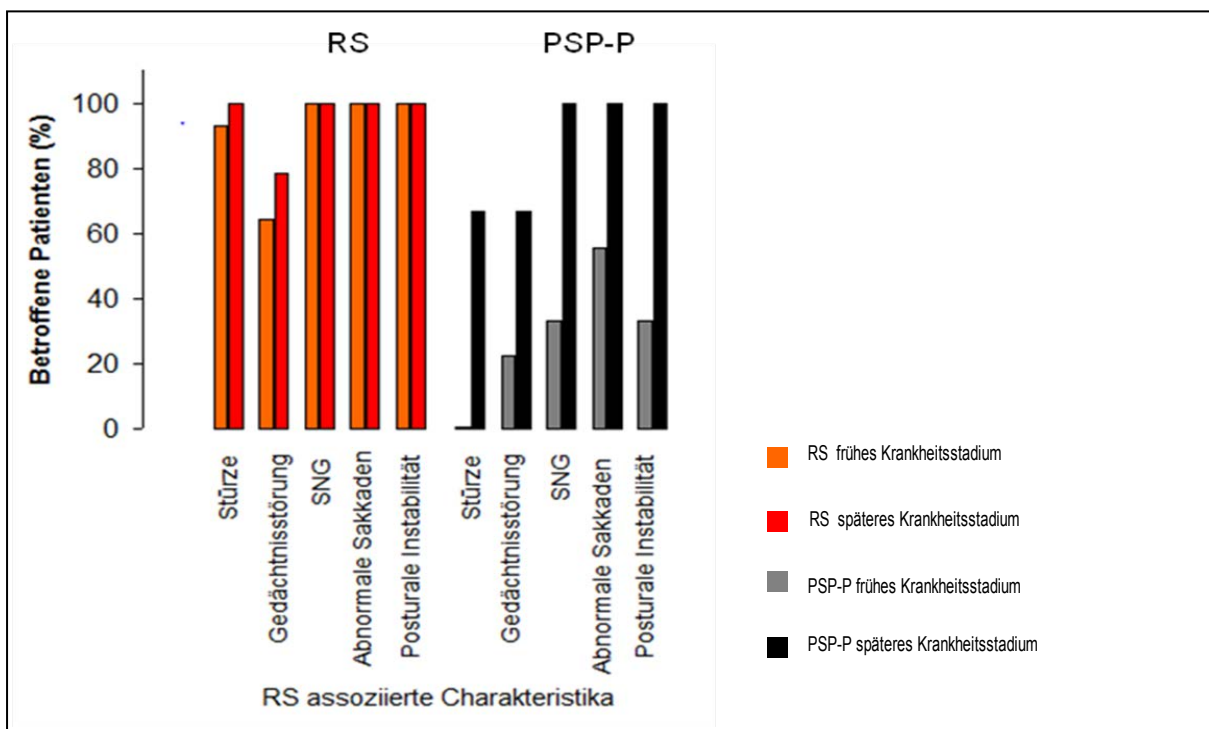


Abb. 11 In vivo Vergleich des frühen und späten Krankheitsstadiums bei PSP-RS und PSP-P (Vortrag Surlujes 2010).

⁵⁴ Das bei PSP-P deutlich spätere Einsetzen der Stürze und die eher langsame Zunahme der kognitiven Dysfunktionen werden als Ursache für eine ca. 3 Jahre längere Überlebensdauer gegenüber PSP-RS angesehen (Jellinger 2008).

⁵⁵ Eine bekannte Komplikation beim IPS sind die L-Dopa-induzierten Dyskinesien, vor allem nach anfänglicher L-Dopa-Monotherapie.

7.3 PSP vom PAGF-Typ (PSP – PAGF)

Das Symptom einer „*pure akinesia with gait freezing (PSP-PAGF)*“ wurde erstmalig 1974 bei zwei Patienten beschrieben, die ein Freezing beim Gehen, Schreiben und Sprechen⁵⁶ zeigten sowie paradoxe Kinesien (Imai et al. 1974). Bei diesen Patienten fanden sich zunächst weder kognitive Defizite noch eine Blickparese, jedoch zunehmend parkinsontypische Symptome bei vergleichsweise langer Erkrankungsdauer (Mizusawa et al. 1993, Williams et al. 2007). Die klinischen Diagnosekriterien, die bislang für den PSP-PAGF Typ definiert wurden, beinhalten: eine von Krankheitsbeginn an rasch progrediente Gangstörung mit Startblockaden und Freezing beim Gehen, Sprechen und/ oder Schreiben. Charakteristisch für die PSP-PAGF ist das Fehlen eines Rigors, Tremors, einer Demenz oder einer Blickparese während der ersten fünf Erkrankungsjahre ohne jegliches Anprechen auf eine L-Dopa-Therapie⁵⁷ (Williams et al. 2007). Die mediane Überlebensrate für Patienten mit PSP-PAGF beträgt 11 Jahre (Williams & Lees 2009). Eine prospektive Studie deutet darauf hin, dass ein isoliertes Freezing beim Gehen auch anderen Erkrankungen zugrunde liegen kann, z.B. Morbus Binswanger (Leukoaraiose), dem IPS und eher selten einer LBD (Factor et al. 2006).

Es konnte gezeigt werden, dass bei den meisten Patienten mit PSP-RS und PSP-P der akustisch evozierte „Startle-Blinkreflex“⁵⁸ (ASR) aufgrund einer pontinen Störung nicht auszulösen war, wohl aber bei allen Patienten mit PSP-PAGF (Ahmed et al. 2008, Jellinger 2008, Vidailhet et al. 1992, Williams et al. 2009). Bei PSP-PAGF sind die für diesen Reflex relevanten Strukturen im Nucleus reticularis pontis caudalis offenbar weniger schwer gestört, als bei den anderen PSP-Subtypen. Differentialdiagnostisch interessant ist, dass bei Patienten mit PSP-RS auch der Blinkreflex (ABR)⁵⁹ fehlte, jedoch bei Patienten mit PSP-P und bei PSP-PAGF erhalten war (Bologna et al. 2009, Jellinger 2008), was auf eine zusätzliche mesenzephalische Störung bei PSP-RS hinweist.

⁵⁶ Nach klinischen Beobachtungen im Rahmen der vorliegenden Studie ist eine frühzeitige Palilalie, die später in Perseverationen kombiniert mit einer festinierenden Sprechweise übergeht, das hervorstechende Sprechmerkmal von Patienten mit PSP-PAGF.

⁵⁷ Unter Ausschluss von lakunären Infarkten oder Ischämien.

⁵⁸ Untersuchungen zur Exzitabilität einer akustisch oder elektrisch ausgelösten Schreckreaktion durch Blinzeln (ASR) haben sich als wertvolle Methoden erwiesen, operationalisiert basale Mechanismen der Informationsverarbeitung, insbesondere zentrale Inhibitionsprozesse, zu untersuchen (Meincke et al. 2001).

⁵⁹ Thomas Willis (1621-1672) war der Erste, der diese automatische, nicht beeinflussbare Augenlid-Aktion als einen typischen Reflex beschrieb (Esteban 1999). Der Blinkreflex (ABR) ist ein Schutzreflex, der zu einem Augenschluss führt.

7.4 PSP mit kortikobasalem Syndrom (PSP-CBS)

Die „*PSP mit kortikobasalem Syndrom (PSP-CBS)*“, auch bezeichnet als „*Kortikobasales Syndrom (CBS)*“ ist charakterisiert durch eine rasch progrediente asymmetrische Dyspraxie, eine sensorische Wahrnehmungsstörung, das „Alien Limb“ Phänomen *und* eine myoklone Dystonie insbesondere der Beine mit Rigor und Bradykinese, die nicht auf L-Dopa-Therapie anspricht (Cordato et al. 2001). Histopathologische Studien (Boeve et al. 2003, Josephs et al. 2006b, Matoi et al. 2004, Wakabayashi & Takahashi 2004) konnten zeigen, dass nur 50% der Patienten ein Bild boten, das typisch war für eine „reine“ CBD, alle anderen histopathologischen Befunde sprachen für zerebrovaskuläre Erkrankungen, AD oder eine PSP. Die PSP-CBS scheint im Rahmen einer PSP eine eher seltene subtypenspezifische Form darzustellen, da nur 5 von 160 Patienten mit gesicherter PSP klinische Symptome eines CBS zeigten (Tsuboi et al. 2005), darunter einige Patienten mit Wahrnehmungsstörungen und Aphasie. Keiner der Patienten zeigte im ersten Erkrankungsjahr Symptome einer posturalen Instabilität oder Stürze, eine Dysarthrie, Dysphagie oder einen axial betonten Rigor. Es ist anzunehmen, dass auch Patienten mit PSP-CBS eine posturale Instabilität entwickeln, jedoch im Vergleich zu PSP-RS zu einem viel späteren Zeitpunkt (Tsuboi et al. 2005, Wakabayashi & Takahashi 2004). Eine zunehmende Latenz sakkadierter Blickfolgebewegungen als mögliche Ursache für das kompensatorische „Kippen“ des Kopfes („head tilts“: Willimas & Lees 2009: 276) ist die am häufigsten beschriebene Augenabnormalität bei PSP-CBS und typischerweise auf der Seite betont, die von einer Apraxie betroffen ist (Rivaud-Pechoux et al. 2000). Die Überlappung der Symptome erschwert häufig die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber einer PSP-RS zu Beginn der Erkrankung (Leigh & Zee 2006, Rivaud-Pechoux et al. 2000). Zu einem späteren Erkrankungszeitpunkt kann es zu einer weiteren Verlangsamung der Blicksakkaden kommen, jedoch selten so ausgeprägt wie bei der PSP-RS (Williams & Lees 2009).

7.5 PSP mit progressiver nicht flüssiger Aphasie (PSP-PNFA)

Die „*PSP-PNFA - PSP mit progressiver nicht flüssiger Aphasie*“ ist eine neurodegenerative Erkrankung, die mit Sprachstörungen beginnt (Neary et al. 1998, Gorno-Tempini et al. 2004). Obwohl sprachliche Defizite die Krankheit zu Beginn dominieren, entwickelt sich im Krankheitsverlauf das klinische Bild eines APS (Rohrer et al. 2010).

Die PSP-PNFA zählt zum Formenkreis der frontotemporalen Demenzsyndrome (vgl. Kap. 2.3.4.1) und kann auch im Rahmen einer PSP-CBS vorkommen (Graham et al. 2003, Hodges et al. 2004, Josephs & Duffy 2008). Neuere Studien weisen auf eine „Vergesellschaftung“ mit der PSP hin (Boeve et al. 2003, Josephs et al. 2005, Josephs et al. 2006a/b, Wakabayashi et al. 2000). Die PSP-PNFA wird im Zusammenhang mit den primärprogredienten nichtflüssigen Aphasien diskutiert (Hodges et al. 2004, Josephs et al. 2006a, Williams & Lees 2009). Die sprachsystematischen Störungen sind charakterisiert durch eine nicht flüssige Spontansprache mit ausgeprägten Wortfindungsstörungen (Rohrer et al. 2008), Agrammatismus und phonematischen Fehlern (Josephs et al. 2005). Desweiteren zeigen sich Sprechinitiationsstörungen, eine deutliche Sprechanstrengung und eine reduzierte Sprechrate (Duffy 2005, Rohrer et al. 2010). Agrammatismus und das frühe Auftreten einer zum Teil schweren Sprechapraxie sind charakteristisch für die PNFA (Neray et al. 1998, Ziegler & Vogel 2010). Tritt eine solche progressive Sprechapraxie isoliert zu Beginn einer Erkrankung auf, so scheint dieses Symptom hochspezifisch zu sein für Tau-positive Histopathologien (Williams & Lees 2009). Eine Studie zeigte, dass bei 5 von 7 Patienten, die beginnend mit einer isolierten Sprechapraxie die Verdachtsdiagnose einer PSP-PNFA zeigten, eine PSP-Tauopathie vorlag (Josephs et al. 2006a). Die histopathologische Analyse der beiden anderen Patienten ergab die Diagnosen der „Pick’schen Krankheit“ bzw. einer CBD. Ist die Sprechapraxie hingegen weniger stark ausgeprägt, so wird sie eher zur CBD oder Syndromen der FTLD gezählt mit tau-negativen und ubiquin-positiven Einschlusskörpern (Rossor et al. 2000), ähnlich einer SD.

7.6 Zusammenfassung

Die „klassische“ Form der PSP, die PSP-RS, weist die meisten distinktiven Merkmale bezüglich einer PSP-Tauopathie auf. Wie auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen (AD/ IPS/ FTD) zeigt sich innerhalb der PSP eine deutliche Variabilität bezüglich der Krankheitssymptome. Die Identifizierung der vorgeschlagenen Subtypen *PSP-P*, *PSP-PAGF*, *PSP-CBS* und *PSP-PNFA* weist darauf hin, dass neben der PSP-RS zwar ähnliche, aber vor allem auch unterscheidende Merkmale existieren.

Daher können die histopathologischen Merkmale einer PSP nicht länger allein als verlässlicher Indikator für eine PSP-RS gewertet werden. Das Vorhandensein der unterschiedlichen Phänotypen hebt die Singularität der klinisch-pathologisch determinierten PSP als einer „homogenen“ Krankheitsentität auf. Dennoch können die vorgeschlagenen Subtypen unter dem generischen Term *Progressive Supranukleäre Blickparese* zusammengefasst werden. Sie vereint die rasche Progredienz der Erkrankung, die generelle Überlebensrate von 6-12 Jahren und eine allen ähnliche Histopathologie mit 4R-Tauproteinen. Die Unterschiede in Ausmaß und Lokalisation der Tauopathie bestimmen die klinische Ausprägung (Abb. 12) und unterscheiden die PSP vom IPS (Nath et al. 2001, Schrag et al. 1999, Williams et al. 2008). Klinische Symptome wie Halluzinationen, medikamenteninduzierte Dyskinesien, Hyposmie und ein deutliches Ansprechen auf die übliche Dopaminsubstitutionsbehandlung mit L-Dopa schließen eine „klassische“ PSP bislang per definitionem aus, jedoch fehlt eine prospektive Untersuchung hinsichtlich dieser Symptome für Fälle von gesicherter PSP-P, PSP-PAGF, sowie PSP-CBS⁶⁰.

	Richardson's syndrome	PSP-P	PSP-PAGF	PSP-CBS	PSP-PNFA	Parkinson's disease
Rigidity	Axial much more than limb	Axial less than or the same as limb	Axial	Yes	Sometimes	Limb much more than axial
Bradykinesia	Mild	Moderate	Moderate	Yes	Mild	Moderate
Tremor	No	Yes/no (rest or jerky postural)	No	No	No	Yes (at rest)
Early falls	Yes	No	No	Sometimes	Sometimes	No
Early postural instability	Yes	No	Yes	No
Early cognitive decline	Oftentimes	No	No	No	Yes	No
Early abnormalities of eye movement	Yes	No	No	No	Sometimes	No
Response to levodopa	No	Oftentimes	No	No	No	Usually
Hyposmia	No	No	Yes
Cardiac MIBG	Normal	Normal*	Normal*	Abnormal

PSP=progressive supranuclear palsy. CBS=corticobasal syndrome. PAGF=pure akinesia with gait freezing. PNFA=progressive non-fluent aphasia. MIBG=¹²³I-labelled meta-iodobenzylguanidine. ..=unknown. *Author's unpublished data.

Abb. 12 Klinische Symptome der *PSP-RS*, *PSP-P*, *PSP-PAGF*, *PSP-CBS* im Vergleich zum IPS: Williams & Lees 2009: 275.

⁶⁰ Weitere atypische PSP Verläufe zeigen sich bei der *PSP-CST* (*PSP mit spastischer Paraparese*) sowie bei der *PSP-PNLA* (*pallido-nigro-lusial atrophy*) mit auffälligen Gangstörungen und Störungen der Handschrift (Gasser 2010: MDS Congress Buenos Aires).

III EMPIRISCHE EVALUATION

8 Fragestellungen

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gibt es neben den wenigen Übersichtsartikeln zur Dysarthrie bei der PSP (Kluin et al. 1993, Litvan 1996, Dickson 2007) und der Beobachtung, dass diese häufig in eine Anarthrie mündet (Goetz 2003), kaum aussagekräftige Studien. Insbesondere der Vielfalt der dysarthrischen Phänomene bezüglich möglicher subtypenspezifischer Ausprägungen bei PSP (vgl. Kap. 7) wurde in der aktuellen Literatur nur wenig Aufmerksamkeit zuteil (Skodda et al. 2010, Williams & Lees 2009). Es findet sich vor allem die Aussage, dass die sehr rasche Progredienz der Dysarthrie und Dysphagie (Müller et al. 2001) die APS vom IPS zu trennen vermag (Burn et al. 1994, Litvan 1997, Müller et al. 2001, Skodda et al. 2010), jedoch bislang keine Unterscheidung der verschiedenen APS ermöglicht.

8.1 Ziel der Studie

Das übergeordnete Ziel der hier vorgelegten explorativen Querschnittsstudie stellt die systematische, empirische Evaluation der Dysarthrie bei PSP dar, unter besonderer Beachtung der möglichen subtypenspezifischen Ausprägungen. Dabei stehen die „klassische“ PSP vom Richardson-Typ (*PSP-RS*) und die „atypisch“ verlaufende PSP mit Parkinsonismus (*PSP-P*) im Fokus der Untersuchungen.

Nach derzeitigem Forschungsstand können die symptomatischen Auffälligkeiten der Dysarthrie bei PSP nicht eindeutig den definierten Dysarthriesyndromen (Ziegler 2002) zugeordnet werden. Nun weisen sowohl Studien (Jellinger 2008, Stamelou 2010, Williams et al. 2005, 2007; Williams & Lees 2009, 2010) als auch klinische Beobachtungen daraufhin, dass es sich um unterschiedliche Phänotypen bzw. subtypenspezifische Ausprägungen der PSP handelt, die sich auch in Art und Ausprägung der Dysarthrie unterscheiden (Mallien 2009, Skodda et al. 2010).

8.2 Forschungsfragen

Hinsichtlich der Beschreibung unterschiedlicher Krankheitsverläufe bei PSP wird hauptsächlich in die Gruppe der sogenannten „PSP mit Richardson-Syndrom - (PSP-RS)“ und die Gruppe der „PSP mit Parkinsonismus (PSP-P)“ unterschieden.

Wie bereits ausführlich in Kapitel 7 dargestellt⁶¹, zeigen sich dabei bei Patienten mit PSP-RS von Beginn an Schwindel, Stürze oder eine starke posturale Instabilität mit Fallneigung nach hinten, eine Blickparese, eine Symmetrie der Bewegungsstörung sowie kognitive Defizite. In Abgrenzung dazu findet man bei der PSP-P, deren klinische Symptome zunächst sehr stark an ein IPS erinnern, eine asymmetrische Bewegungsstörung bei vorhandener L-Dopa-Responsivität, eine Verlangsamung der Blicksakkaden sowie eine eingeschränkte posturale Stabilität mit Fallneigung nach hinten, jedoch zunächst ohne Stürze (vgl. Abb. 11, Kap. 7.2). In der Literatur (Williams et al. 2005) zeigte sich, dass bei lediglich 39% der Probanden bereits in den ersten zwei Erkrankungsjahren eine Dysarthrie bestand. Nach Meinung der Autoren weist das Vorhandensein einer „schweren Dysarthrie“ (Williams et al. 2005, Williams & Lees 2009) mit Krankheitsbeginn oder innerhalb der ersten zwei Erkrankungsjahre auf einen Krankheitsverlauf im Rahmen einer PSP-RS hin.

In einer unselektierten PSP-Stichprobe soll nun in der vorliegenden Studie anhand eines PSP-relevanten standardisierten Diagnosemanuals zur Beschreibung der Dysarthrie ein Dysarthrieprofil für die gesamte PSP-Stichprobe erstellt werden. Im zweiten Schritt soll dann untersucht werden, ob Probanden der gesamten Stichprobe anhand spezifischer klinischer Marker (vgl. Kap. 9.1.2) den beschriebenen Subtypen der PSP zuzuordnen sind und ob sich im Rahmen einer subtypenspezifischen Analyse bestimmte dysarthrische Phänotypen herauskristallisieren.

⁶¹ Dritthäufigste Diagnose ist die einer „PSP-PAGF“, auf die nachfolgend aber nicht detaillierter eingegangen wird, da die Stichprobe (n=3) in der vorliegenden Arbeit zu gering war, um sie in die Analyse einzubeziehen.

Im Folgenden werden die wichtigsten Evaluationsparameter, geordnet nach dem jeweiligen Untersuchungsverfahren (vgl. Kap. 9.2), skizziert. Zunächst soll das mittels der „Bogenhausener Dysarthrieskalen – BoDyS“ (Nicola et al. 2003) erstellte Dysarthrie-Profil der Gesamtstichprobe dahingehend analysiert werden, ob bei der PSP Zusammenhänge zwischen dem Schweregrad der Dysarthrie und der Dauer der Dysarthrie, der Dauer der Erkrankung sowie dem Schweregrad der Grunderkrankung⁶² bestehen. Auch der Einfluss der klinischen Diagnose einer möglichen oder wahrscheinlichen PSP auf den Schweregrad der Erkrankung soll untersucht werden. Anschließend werden die Störungsschwerpunkte im BoDyS-Profil sowie die Merkmalsausprägungen einzelner Parameter beschrieben. Mit Hilfe des „Münchener-Verständlichkeits-Profils (MVP-Online)“ (Ziegler & Zierdt 2008) soll dann die Verständlichkeit als weiteres Schweregradmaß der Dysarthrie hinsichtlich der genannten Variablen analysiert werden. Erfahrungen aus dem klinischen Alltag zeigen, dass die mittels des MVP-Online erhobenen Verständlichkeitswerte nicht immer mit der klinischen Einschätzung der Verständlichkeit der PSP-Betroffenen übereinstimmen. Aus diesem Grund wurden zwei weitere sensitivere Untersuchungsverfahren zur Messung der Verständlichkeit entwickelt bzw. angewendet: ein Transkriptionsverfahren zur Verständlichkeitsmessung und eine Skala zur Natürlichkeitsschätzung (vgl. Kap. 9.2.4).

Im zweiten Schritt sollen dann alle oben genannten Zusammenhänge auch hinsichtlich möglicher subtypenspezifischer Besonderheiten einer PSP-RS bzw. einer PSP-P überprüft werden. Danach sollen die einzelnen Verfahren und deren Ergebnisse miteinander verglichen und Zusammenhänge ausgewertet werden.

Abschließend soll auf der Grundlage der Ergebnisse der Analysen eine Bewertung der Hypothesen erfolgen, um so mögliche subtypenspezifische Besonderheiten bezüglich der Dysarthrie herauszuarbeiten. Die Hypothesendiskussion erfolgt in erster Linie anhand der in dieser Studie erhobenen Ergebnisse, aber auch vor dem Hintergrund der aktuellen Forschung.

⁶² Ermittelt anhand der PSP-sensitiven Ratingskala, PSPRS (Golbe & Ohman 2007)

8.3 Hypothesen

Folgende Hypothesen werden basierend auf den Überlegungen zu Art und Ausprägung der Dysarthrie bei PSP unter Beachtung der subtypenspezifischen Besonderheiten überprüft:

1. *Die Symptome der Dysarthrie bei PSP sind subtypenspezifisch, nicht syndromspezifisch.*

Analog der spezifischen Ausprägung der PSP in die beiden am häufigsten auftretenden Subtypen PSP-RS und PSP-P (Williams et al. 2005, Williams & Lees 2009, Srulijes et al. 2010) zeigen sich auch hinsichtlich der Dysarthrie subtypenspezifische Merkmale. Es wird angenommen, dass der PSP nicht genau eine Form der bislang beschriebenen Dysarthrien (Ziegler et al. 2002, Ziegler & Vogel 2010) zugeordnet werden kann⁶³, sondern dass es sich um subtypenspezifisch abweichende dysarthrische Störungsprofile handelt, die in Abhängigkeit vom jeweiligen PSP-Subtyp mit bestimmten Kardinalsymptomen vergesellschaftet sind.

2. *Bei der PSP-RS zeigen sich vorrangig Symptome einer spastischen Dysarthrie mit einem verlangsamten Sprechtempo.*

Ausgehend von einer subtypenspezifischen Ausprägung der PSP auch hinsichtlich der Dysarthrie wird angenommen, dass es sich entsprechend des jeweiligen Subtyps hauptsächlich um zwei Ausprägungen der Dysarthrie handelt⁶⁴. Es wird weiterhin angenommen, dass die Dysarthrie der PSP-RS gekennzeichnet ist durch ein phonatorisches Störungsmuster, das eine überwiegend gepresst-heisere Stimmqualität sowie eine eher erniedrigte Stimmlage aufweist – ähnlich den Symptomen einer spastischen Dysarthrie (Ziegler & Vogel 2010).

⁶³ Beim IPS handelt es sich in den meisten Fällen um eine „rigid-hypokinetsche Dysarthrie“, die sogenannte „Parkinsondysarthrie“ (Ziegler et al. 2002).

⁶⁴ Ob sich für den PSP-PAGF Typ auch eine spezifische Dysarthrie beschreiben lässt, kann wie bereits erwähnt, aufgrund der sehr kleinen Stichprobe (n=3) anhand der Daten dieser Studie nicht beantwortet werden. Jedoch scheint eine Palilalie mit festinierendem Sprechtempo eine charakteristische Besonderheit der Dysarthrie bei PSP-PAGF darzustellen, auch bei den drei Patienten der vorliegenden Stichprobe. Häufig ist dieses das erste Symptom der Erkrankung, meist in Kombination mit einem Freezing beim Gehen (Williams et al. 2007).

Desweiteren ist zu vermuten, dass die Anteile einer spastischen Dysarthrie bei der PSP-RS ergänzt werden durch ein gewisses Maß an Rigidität. Diese ist krankheitsimmanent und proximal betont, insbesondere im Schulter-Nacken-Bereich, was zu der für die PSP typischen Nackensteifigkeit führt (Litvan et al. 1996a, Oertel & Möller 2005a). Es ist weiterhin zu vermuten, dass sowohl Spastizität als auch Rigidität in diesem Bereich zu einer ausgeprägten laryngealen Tonuserhöhung⁶⁵ führen, wie auch zu einer Hypertonie der Atemmuskulatur, was wiederum zu einer ausgeprägten Sprechanstrengung bei PSP-RS führen sollte. Das lässt die Vermutung zu, dass sich die spastisch betonte Dysarthrie bei diesem Subtyp möglicherweise als eine Kombination aus spastischen und rigiden Symptomen zusammensetzt und folglich beide Pathomechanismen zu einer sehr starken Verlangsamung des Sprechens beitragen.

3. *Bei der PSP-P zeigt sich ähnlich der „Parkinsondysarthrie“ eine eher hypokinetische Dysarthrie mit behauchter-heiserer Hypophonie.*

Es wird angenommen, dass sich bei Patienten mit einer PSP-P erst im Krankheitsverlauf eine Dysarthrie entwickelt, die zunächst an die (rigid) hypokinetische Dysarthrie beim IPS (Parkinsondysarthrie) erinnert, ähnlich den Erstsymptomen der Erkrankung, die anfangs häufig ein IPS „imitieren“. Im Rahmen dieser Dysarthrie entwickelt sich zunehmend das Symptom der Hypophonie (Abnahme der Stimmlautstärke), welches als *das* Kardinalsymptom der Parkinsondysarthrie gilt (Fox et al. 2002, Liotti et al. 2003). Es wird angenommen, dass sich für die PSP-P ein phonatorisches Muster beschreiben lässt, das eine Hypophonie mit einer Erhöhung der Stimmlage und einer behauchten, aber heiseren Stimmqualität zeigt. Die Heiserkeit ist ein Störungsmerkmal, das im Rahmen spastischer Dysarthrien häufig auftritt und bereits mehrfach für die PSP beschrieben wurde (Kluin et al. 1993, Müller et al. 2001). Es wird weiterhin angenommen, dass mit Abnahme der artikulatorischen Präzision die monotone Sprechweise zunimmt, das Sprechtempo jedoch weitgehend erhalten bleibt.

⁶⁵ Die Hyperadduktion der Stimmlippen bei PSP wird häufig als hauptsächliche Ursache für die gepresst-heisere Stimme beschrieben (Hinterberger et al. 2008).

4. Die Dysarthriedauer erlaubt im Verhältnis zur Erkrankungsdauer eine Voraussage bezüglich der subtypenspezifischen Zuordnung.

Es wird angenommen, dass der zeitliche Abstand zwischen der Diagnosestellung der PSP und dem Auftreten einer Dysarthrie subtypenspezifisch verschieden ist in der Form, dass bei einer PSP-RS der Zeitpunkt der Diagnosestellung und das Auftreten einer bereits manifesten Dysarthrie zeitgleich sein können und dass sich die Dysarthrie bereits früh im Krankheitsverlauf manifestiert. Für die PSP-P wird angenommen, dass sich die Dysarthrie erst zu einem späteren Erkrankungszeitpunkt zeigt.

5. Es zeigt sich eine Interaktion von Verständlichkeit und Natürlichkeit des Sprechens, wobei beide Aspekte den Schweregrad der Dysarthrie plausibel abbilden.

Das Ausmaß der Verständlichkeitseinschränkung lässt sich nicht vom Schweregrad der Dysarthrie ableiten. Die Verständlichkeit eines dysarthrischen Patienten kann für verschiedene Gesprächspartner erheblich variieren (Ziegler 1994). Auch kann ein Patient mit uneingeschränkter Verständlichkeit bezüglich seiner Sprechweise sehr unnatürlich wirken. Aus diesem Grund kommt der Sprechparameter der Natürlichkeit (vgl. Kap. 9.2.4) in der vorliegenden Studie zur Anwendung, um so die Aussagekraft der Verständlichkeit eines Sprechers zu ergänzen bzw. zu relativieren. Es ist zu untersuchen, ob mit sinkender Verständlichkeit auch die Natürlichkeit des Sprechens abnimmt und ob diese beiden Sprechparameter modalitätenspezifisch⁶⁶ sind.

⁶⁶ Es wird Bezug genommen auf die anhand der BoDyS untersuchten Modalitäten: Spontansprache/ Nachsprechen/ Lesen/ Erzählen einer Bildergeschichte (vgl. Kap. 9.2.2).

9 Material und Methoden

9.1 Stichprobe

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden in einer unselektierten Stichprobe zunächst 51 Patienten⁶⁷ mit der Diagnose einer möglichen bzw. wahrscheinlichen PSP (vgl. Kap. 3.3.1) am „Neurologischen Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen und Parkinson“ in Beelitz-Heilstätten sowie in der „Interdisziplinären Ambulanz für Bewegungsstörungen“ am Klinikum München-Großhadern untersucht. Die Erhebung der Daten erfolgte im Zeitraum von Juni 2007 bis Mai 2009.

9.1.1 Probanden

9.1.1.1 Einschlusskriterien

Es wurden 50 Patienten mit der klinischen Diagnose⁶⁸ einer möglichen oder wahrscheinlichen PSP (Litvan et al. 1996a) in die Studie eingeschlossen. Die Aufnahme erfolgte unselektiert. Vor Beginn der Untersuchungen erklärten sich alle Patienten einverstanden mit der Verwendung der zu erhebenden Daten im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie und dem Erstellen von Video- und Tonaufnahmen. Die Probanden mussten in der Lage und willens sein, ihre Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit während der insgesamt 1 ½ stündigen Untersuchung (vgl. Kap. 9.2) aufrechtzuerhalten. Da durch Blickparesen bedingte Defizite beim Sehen und/ oder Lesen vor allem im fortgeschrittenen Stadium zum Krankheitsbild der PSP gehören⁶⁹, wurden auch Patienten mit diesen Auffälligkeiten in die Stichprobe aufgenommen, um ein möglichst breites Spektrum an Schweregraden abzudecken. Die Patienten mussten in der Lage sein, an allen Teilen der Untersuchungsverfahren teilzunehmen.

⁶⁷ Von 51 Probanden (25 Frauen, 26 Männer) musste ein Patient aus der Studie ausgeschlossen werden, da er aufgrund von medizinischen Komplikationen verlegt wurde.

⁶⁸ Die klinische Diagnose erfolgte auf der Grundlage einheitlicher Kriterien zur PSP-Diagnose (Litvan et al 1996a) im Rahmen einer standardisierten neurologischen Untersuchung in den beiden Untersuchungszentren.

⁶⁹ Alle Patienten mit der Diagnose einer „wahrscheinlichen PSP“ zeigten als obligates Diagnosekriterium eine Blickparese (vgl. Kap. 3.3.1).

9.1.1.2 *Ausschluss- und Abbruchkriterien*

Bei Vorliegen eines der folgenden Ausschlusskriterien erfolgte keine Aufnahme in die Studie: wenn der Patient zum Testzeitpunkt a) älter als 85 Jahre war, b) andere als in den Einschlusskriterien genannte progrediente neurologische Erkrankungen⁷⁰ hatte, c) kognitive Störungen im Sinne einer ausgeprägten Demenz zeigte (MMSE⁷¹ \leq 24), d) aktuell eine Depression oder Psychose bestand, e) bei geistiger Behinderung f) bei Mutismus, g) bei Epilepsie und g) nach einem Schlaganfall. Die Probanden konnten jederzeit und ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden bzw. den Versuch abbrechen. Sie wurden hierüber zu Beginn der Studie informiert.

9.1.1.3 *Demographische Daten*

Die PSP-Gesamtstichprobe umfasste letztlich 25 weibliche und 25 männliche Patienten, die zum Testzeitpunkt im Alter zwischen 57 und 84 Jahren waren. Das Durchschnittsalter betrug 69 Jahre. Die klinische Diagnose einer *möglichen* PSP wurde bei 19 Patienten gestellt, wobei zwei Patienten dieser Gruppe fraglich die Differentialdiagnose einer MSA aufwiesen⁷². Eine *wahrscheinliche* PSP wurde bei 28 Patienten diagnostiziert. In dieser Gruppe gab es eine Patientin mit der fraglichen Differentialdiagnose einer CBD⁷³. Drei weitere Patienten erhielten die Diagnose einer PSP-PAGF⁷⁴.

⁷⁰ Amyotrophe Lateralsklerose, Multiple Sklerose, maligne Hirntumore usw.

⁷¹ Die MMSE (Mini-Mental-Status-Evaluation: Folstein et al. 1975) wurde entwickelt, um ein für den klinischen Alltag geeignetes Screening-Verfahren zur Feststellung kognitiver Defizite zu bieten. Ab Werten unterhalb von 25 Punkten liegt eine krankheitswertige Beeinträchtigung vor. Eine Punktzahl von unter 20 weist auf eine mittlere Demenz hin, eine schwere Form liegt bei einer Punktzahl von unter 10 vor.

⁷² Die Differentialdiagnose erfolgte aufgrund vegetativer Symptome, wie einer ausgeprägten Blasenschwäche bzw. einer Orthostase.

⁷³ Auf diese Patientin (Pat. 19) wird aufgrund der Differentialdiagnose einer CBD nachfolgend gesondert eingegangen (vgl. Kap. 9.1.3).

⁷⁴ Die PSP-PAGF wird bislang nicht entsprechend den Kriterien der klinischen Diagnose einer PSP klassifiziert, in der vorliegenden Arbeit erfolgt jedoch eine Zuordnung der PSP-PAGF zu einer „möglichen PSP“ (vgl. Kap. 9.1.2).

Die mittlere Erkrankungsdauer der PSP-Gesamtstichprobe mit 50 Probanden betrug 47 Monate (6-132 Monate). Die mittlere Dysarthriedauer lag bei 24 Monaten (6-60 Monate). Die Patienten zeigten einen anhand der PSPRS ermittelten mittleren Schweregrad der Erkrankung von 36 (6-78), wie Tabelle 1 veranschaulicht.

	Alter (in Jahren)	ZsE (in Monaten)	ZsDys (in Monaten)	Golbe-Score
Anzahl d. Patienten	50	50	50	50
Mittelwert	69 (57-84)	47 (6-132)	24 (6-60)	36 (6-78)

Alter in Jahren; ZsE: Zeit seit Erkrankung=Erkrankungsdauer; ZsDys: Zeit seit Dysarthrie=Dysarthriedauer

Tab. 1 Daten der Gesamtstichprobe hinsichtlich des Alters, der Erkrankungsdauer (ZsE), der Dysarthriedauer (ZsDys) und des Schweregrades der Erkrankung („Golbe-Score“ anhand der PSPRS).

Die genderspezifische Verteilung entsprechend der Klinischen Diagnose einer *möglichen* bzw. *wahrscheinlichen* PSP⁷⁵ findet sich in Tabelle 2. Eine ausführliche Übersicht bezüglich der Daten aller Patienten hinsichtlich der Dauer der Erkrankung sowie der Dysarthriedauer befindet sich im Anhang (A).

	Maskulin	Feminin	Gesamt
Wahrscheinliche PSP	14	14	28
Mögliche PSP	9	10	19
PSP-PAGF	2	1	3

Tab.2 Genderspezifische Verteilung der klinischen Diagnose: *mögliche* PSP, *wahrscheinliche* PSP, PSP-PAGF.

⁷⁵ Die Klinische Diagnose entspricht *nicht* der Subtypenspezifizierung (PSP-RS und PSP-P).

9.1.2 Kriterien der Subtypenspezifizierung

Die Aufteilung der Stichprobe in die beiden definitiven, pathologisch gesicherten Subtypen der PSP basiert auf den von Williams und Kollegen (2005) vorgeschlagenen und in verschiedenen Nachfolgestudien (Jellinger 2008, Williams & Lees 2009, Srulijes et al. 2010) bestätigten klinischen Markern zur Unterscheidung der *PSP-RS* und der *PSP-P*. Es erfolgte eine a-priori-Zuteilung anhand dieser „klinischen Marker“⁷⁶ (vgl. Tabelle 3), obwohl für die Subtypen bislang keine Definition anhand klinischer Diagnosekriterien in der Form existiert, wie sie für die PSP als *einer* einheitlicher Krankheitsentität festgelegt wurden (Litvan et al. 1996a).

Symptom	PSP-RS	PSP-P
Stürze	Früh	≥ 24 Monaten
Posturale Stabilität	Stürze nach hinten ≥ 1/ Woche	Ausgeprägte Fallneigung nach hinten, gelegentliche Stürze
Blickparese	Ausgeprägt	Sakkadenverlangsamung/ „astonished face“/ Beginnende Blickparese*
Tremor	Nicht vorhanden	Anfangs vorhanden
Bradykinese/ Rigidität	Symmetrischer Beginn mit Rigidität/ Bradykinese	Asymmetrischer Beginn mit Bradykinese, z.T. Rigidität
Axiale Dystonien	Keine	Vorhanden
Ansprechen auf L-Dopa	Kein Ansprechen	Fragliches initiales Ansprechen

*Blickparese vorhanden: nach unten bei: [5]/ [12]/ [26]/ [37]; nach oben *und* unten bei: [21]/ [23]/ [32]/ [46].

Tab. 3 Subtypenzuteilung nach „klinischen Markern“ in PSP-RS und PSP-P.

⁷⁶ Diese Kriterien sind *nicht* zu verwechseln mit den obligatorischen Kriterien der klinischen Diagnose einer möglichen oder wahrscheinlichen PSP. Bestehende Ähnlichkeiten ergeben offenbar daraus, dass man auf der Konsensuskonferenz zur Festlegung der Kriterien für die PSP (Litvan et al. 1996a) bereits Unterschiede hinsichtlich der klinischen Symptome erkannt, sie aber als supportive Diagnosekriterien beschrieben hat, *nicht* als Subtypen der PSP.

Nach o.g. Kriterien wurden 32 Patienten (17: m, 15: w, 59-84 Jahre) dem Subtyp PSP-RS zugeordnet und 15 Patienten dem Subtyp PSP-P (6: m, 9: w, 57- 76 Jahre), wie in Tabelle 4 zusammengefasst. Die drei Patienten mit der Diagnose einer PSP-PAGF ([13]/ [29]/ [50]) werden aufgrund der sehr kleinen Stichprobe nicht als eigenständige Gruppe beschrieben sondern als Patienten mit der klinischen Diagnose einer möglichen PSP verschlüsselt (vgl. Tabelle 4). Der Grund für diese Annahme ist, dass entsprechend der Kriterien einer *möglichen* PSP (vgl. Kap. 3.3.1) bei allen drei Patienten eine Veränderung der Blickfolge zu beobachten war, Defizite der posturalen Stabilität beschrieben wurden, jedoch andere neurodegenerative Erkrankungen anhand bildgebender Verfahren (fMRT, *IBZMSpect*) ausgeschlossen werden konnten⁷⁷.

Subtyp Klin. Diagnose	PSP-RS-Typ		PSP-P-Typ	
	Mask.	Fem.	Mask.	Fem.
Mögliche PSP	5	2	4	8
Wahrscheinliche PSP	12	13	2	1
Gesamt (subtypenspezifisch)	32		15 [+ 3*]	

*PAGF-Patienten (n=3) werden aufgrund der Einschlusskriterien als mögliche PSP definiert

Tab. 4 Subtypenspezifische Einteilung der Gesamtstichprobe in den PSP-RS-Typ und den PSP-P-Typ unter Beachtung von Genus und Klinischer Diagnose.

⁷⁷ Das Fehlen der Stürze innerhalb der ersten Erkrankungsjahre ist *das* Kriterium, welches eine PSP-PAGF von einer möglichen PSP unterscheidet und u.a. darauf hindeutet, dass die von Litvan et al. (1996a) beschriebenen und bislang gültigen Diagnosekriterien für eine PSP vor dem Hintergrund der subtypenspezifischen Überlegungen zu PSP neu zu überdenken wären.

Die mittlere Erkrankungsdauer sowie die mittlere Dysarthriedauer der Patienten nach den beiden Subtypen PSP-RS und PSP-P sind in Tabelle 5 abgebildet. Bezüglich des Abstands zwischen dem Zeitpunkt der Erkrankung (ZsE) und dem Beginn der Dysarthrie (ZsDys) ist ein „Schwellenwert“ von 24 Monaten zu beobachten.

	ZsE in Monaten	ZsDys in Monaten	Abstand: ZsE/ ZsDys in Monaten
PSP-RS (n=32)	33 (6-60)	26 (6-60)	6,7 (0- 24)
PSP-P (n=15)	73 (36-132)	23 (6-60)	55 (24 -120)

Abkürzungen vgl. Tab. 1

Tab. 5 Darstellung des Zusammenhangs von Erkrankungszeitpunkt und Dysarthriebeginn.

9.1.3 Besonderheiten der Stichprobe

Die Gesamtstichprobe wurde eingangs entsprechend den Kriterien der Klinischen Diagnose aufgeteilt (*möglich/ wahrscheinlich*: 22/28). Die Zuteilung zu den beiden Subtypen PSP-RS und PSP-P (32:15) erfolgte im Anschluss anhand der in Tabelle 3, Kapitel 9.1.2 dargestellten subtypenspezifischen Kriterien. Entsprechend der Zuordnung der Patienten (vgl. Tabelle 4) gehören 25 Patienten mit der klinischen Diagnose einer *wahrscheinlichen* PSP der Gruppe des Subtyps PSP-RS (n=32) an, während nur 7 Patienten des gleichen Subtyps mit der klinischen Diagnose einer *möglichen* PSP ermittelt wurden. Die Zuordnung zum Subtyp PSP-P ergab eine deutlich kleinere Anzahl von Patienten (n=15). Diesem Subtyp gehören 3 Patienten mit der klinischen Diagnose einer *wahrscheinlichen* PSP an, während 12 Patienten mit einer *möglichen* PSP diagnostiziert wurden. Das Verhältnis zwischen den beiden Subtypen PSP-RS und PSP-P entspricht somit ungefähr einer 2:1 Verteilung. Desweiteren werden Patienten, die in der statistischen Untersuchung eine besondere Position besetzen (Ausreißer) hinsichtlich der Diskussion einzelner Ergebnisse genauer betrachtet (vgl. Kap. 10.1).

9.2 Untersuchungsverfahren

Im Folgenden werden die „PSP-spezifische Ratingskala zur klinischen Einschätzung des Schweregrades der PSP- Erkrankung (PSPRS)“ sowie die Untersuchungsverfahren zur Beschreibung der Dysarthrie vorgestellt. Diese umfassen die Dysarthriediagnostik anhand der „Bogenhausener Dysarthrieskalen (BoDyS“), die Beurteilung der Verständlichkeit mittels des „Münchener-Verständlichkeits-Profiles (MVP)“ und eines Transkriptionsverfahrens sowie eine Natürlichkeitsschätzung.

9.2.1 PSP-spezifische Ratingskala (PSPRS)

Golbe und Ohman-Strickland (2007) entwickelten eine PSP-spezifische Ratingskala, die „Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale“ (PSPRS), mittels welcher der Schweregrad der Erkrankung anhand von 28 Items in sechs Kategorien eingeschätzt wird: tägliche Aktivitäten, Verhalten/ Kognition, Dysarthrie/ Dysphagie, Okulomotorik, Gangbild sowie posturale Stabilität (vgl. Anhang B). Diese Skala reicht von 0-100, wobei ein Wert („Golbe-Score“) von 0 als „normal“ bezeichnet werden kann (Golbe & Ohman-Strickland 2007). Da vor allem die klinischen Symptome einer PSP berücksichtigt werden, kann dieser Score eine wesentlich spezifischere Vorhersage bezüglich der Krankheitsprogression treffen im Vergleich zu den in der IPS-Diagnostik standardisiert verwendeten Skalen (Hoehn & Yahr Skala bzw. UPDRS). Denn diese zur Beschreibung eines IPS entwickelten Skalen bilden viele PSP-spezifische Krankheitssymptome, wie Stürze oder die Blickparese, nicht ab. Bei der Evaluation der PSPRS (Golbe & Ohman-Strickland 2007) betrug die mittlere Progression der Erkrankung 11,3 (\pm 11,0) Punkte⁷⁸ pro Jahr, wobei weder Alter noch Geschlecht mit der Progressionsrate korrelierten. Die mittlere Überlebensrate betrug 7,3 Jahre (Golbe & Ohman-Strickland 2007). So lag z.B. bei Patienten mit „Golbe-Score“ von 40 bis 49 die Überlebensrate von 3 Jahren bei 41,9%, die 4-Jahres-Überlebensrate betrug jedoch nur 17,9%. Der PSPRS-Score kann somit als praktikabler Prädiktor für die Vorhersage bezüglich der Überlebenszeit ($p < 0,001$) geltend gemacht werden.

⁷⁸ Der mittels der PSPRS vergebene Punktwert (Score) wird im klinischen Alltag und nachfolgend als „Golbe-Score“ bezeichnet.

9.2.2 Bogenhausener Dysarthrieskalen (BoDyS)

Die unter Federführung der EKN München entwickelten „Bogenhausener Dysarthrieskalen (BoDyS)“ gehören zu den Testmaterialien in der klinischen Dysarthriediagnostik und beruhen auf einem auditiven Beurteilungsverfahren (Nicola et al. 2003). Sie stellen ein Diagnostikverfahren zur Bestimmung des Schweregrades einer Dysarthrie und der Vorkommenshäufigkeit bestimmter Störungsmerkmale dar, woraus ein detailliertes Störungsprofil der Patienten resultiert. Auszüge aus den BoDyS finden sich im Anhang (C).

9.2.2.1 Testmaterial und Durchführung

Im Fokus der BoDyS steht die Prüfung sprechmotorischer Beeinträchtigungen. Für jeden Patienten wird ein individuelles Profil der Sprechstörung erstellt, in dem insgesamt 12 Sprechproben verschiedener Modalitäten aufgezeichnet werden. Untersucht werden in drei gleich strukturierten Aufgabenblöcken: Spontansprache, Nachsprechen, Lesen und Beschreiben einer Bildgeschichte. Jeder Aufgabenblock beginnt mit der Modalität Spontansprache, welche eine vorstrukturierte kommunikative Alltagssituation wiedergibt. Das Nachsprechen besteht aus jeweils fünf Sätzen mit phonetischer Ähnlichkeit, unterschiedlicher Satzlänge und verschiedenen Intonationsmustern. Mit den Modalitäten Lesen und Beschreiben einer Bildgeschichte wird gewährleistet, dass auch längere zusammenhängende Äußerungen des Patienten sowie kognitiv anspruchsvollere Sprechsituationen abgebildet werden können (Nicola et al. 2004).

Die Aufnahmen erfolgten in einem weitestgehend ruhigen Raum mit einer Videokamera und einem externen Mikrofon. Je nach Verfassung des Patienten dauert die Durchführung der BoDyS ca. 30-45 Minuten. In der vorliegenden Stichprobe konnte bei allen Patienten die gesamte Testbatterie durchgeführt werden⁷⁹, trotz der z.T. gravierenden Beeinträchtigung der Sehfähigkeit. Bei Patienten mit fortgeschrittener Blickparese wurden die Texte und Bildgeschichten vergrößert oder es wurde den Patienten beim Lesen eine Hilfestellung angeboten, um ein Verrutschen der Zeilen zu vermeiden⁸⁰.

⁷⁹ Lediglich zwei Patienten [50]/ [27] haben in den Lesetexten jeweils nur den ersten und letzten Satz realisiert aufgrund einer Aphonie bzw. eine sehr schweren Dysarthrie.

⁸⁰ Ein Neglekt bzw. eine Neglektdyslexie konnten bei allen Patienten ausgeschlossen werden.

9.2.2.2 *Analyse*

Für jeden Patienten wird ein individuelles Profil der Sprechstörung erstellt. Jede Sprechprobe wird nach neun Parametern (Atmung, Stimmlage, Stimmqualität, Stimmstabilität, Artikulation, Resonanz, Tempo, Redefluss, Modulation) bewertet, denen jeweils verschiedene Störungsmerkmale zugeordnet werden. Die Merkmalshäufigkeiten stehen allerdings nicht zwingend in Zusammenhang mit dem Schweregrad der Dysarthrie, denn auch wenn ein Merkmal konstant auftritt, ist daraus nicht zwingend ein hoher Schweregrad der Dysarthrie abzuleiten. Die Auswertung erfolgt nach zwei unterschiedlichen Kriterien: die Merkmalsanalyse gibt Auskunft über die Beobachtungshäufigkeit eines jeden Störungsmerkmals und mittels Skalen wird der Gesamtschweregrad der Dysarthrie anhand der Profilhöhe bestimmt. So können sichere Aussagen über die relative Ausprägung der respiratorischen, laryngealen und prosodischen Störungsanteile getroffen werden.

Die Abstufungen des Schweregrades richten sich nach der folgenden fünfstufigen Skala: 0 Punkte: sehr schwere Störung/ 1 Punkt: schwere Störung/ 2 Punkte: mittelgradige Störung/ 3 Punkte: leichte Störung/ 4 Punkte: keine Auffälligkeiten. Für jede Skala ergibt sich ein Summenscore aus allen drei Aufgabenblöcken mit je vier Modalitäten, d.h. insgesamt maximal 48, so dass ein relatives Schweregradprofil („Profilhöhe“) der neun Skalen abgelesen werden kann.

In der vorliegenden Studie wurden beim Bewerten der Sprachaufnahmen stets Konsensusurteile aus mindestens zwei Beurteilern gefällt. Im Anhang (D) finden sich die Matrizen zur Auswertung der Skalen sowie Merkmale.

9.2.3 Beurteilung von Verständlichkeit und Natürlichkeit des Sprechens

In der auditiven Dysarthriediagnostik kommt der Beurteilung der *Verständlichkeit* eine besondere Bedeutung zu. Das Ausmaß der Verständlichkeitseinschränkung lässt sich nicht aus dem Schweregrad der Dysarthrie ableiten, da die Verständlichkeit eines dysarthrischen Patienten für verschiedene Gesprächspartner erheblich variieren kann (Ziegler 1994, Ziegler & Vogel 2010). Darüber hinaus unterliegt die Erkennung von Sprachlauten einem phonetischen Normalisierungsprozess. Das bedeutet, dass wiederholtes Hören zu einer Anpassung an die Sprechweise eines Patienten führt und das Verstehen einer Äußerung begünstigen kann (Ziegler 1992). Um Verfälschungen zu verhindern, kontrolliert beispielsweise das MVP-Online (vgl. Kap. 9.2.4) die verschiedenen Einflussfaktoren. Durch die Generierung nicht vorhersagbarer Sprechproben und die Trennung von Untersucher und Hörer wird eine reliable Verständlichkeitsmessung ermöglicht. Die Messung der Verständlichkeit ist insgesamt sehr komplex, da häufig die eigentlich zu bewertende Dimension der Verständlichkeit als phonetisch realisierte Sprache nicht von anderen Störungsmerkmalen zu trennen ist (Ziegler 2002, Hustad 2006). So kann die Sprechweise eines Patienten trotz uneingeschränkter Verständlichkeit, z.B. aufgrund eines zu langsamen Sprechtempos, sehr unnatürlich auf andere Menschen wirken.

Die Einschätzung der *Natürlichkeit* des Sprechens bietet daher eine Möglichkeit der Beschreibung solcher interagierenden Einflüsse und findet häufig in klinischen Studien Anwendung (Ziegler 2002). Dem Konzept der Natürlichkeit entspricht eine in einer Sprachgemeinschaft als „normal“ wirkende Sprechweise (Ratcliff et al. 2002). Es ist zwar vage und nicht in klar definierten Strukturen darstellbar oder definierbar (Ziegler 2002), kann die Bewertung der Verständlichkeit aber nachhaltig beeinflussen. Beide Komponenten sind eng miteinander verbunden und beeinflussen den kommunikativen Erfolg maßgeblich (Ziegler 2002). Anhand der in dieser Arbeit erhobenen Daten wurde parallel in einer Magisterarbeit⁸¹ ein möglicher Zusammenhang der Sprechparameter Natürlichkeit und Verständlichkeit untersucht: hinsichtlich ihrer Interaktion, hinsichtlich des Einflusses verschiedener Modalitäten (Lesen/ Nachsprechen) und in Bezug auf eine mögliche Abhängigkeit vom Schweregrad der Grunderkrankung, der klinischen Diagnose bzw. der PSP-Subtypen.

⁸¹ Schwager V: Dysarthrie bei Patienten mit supranukleärer Blickparese (PSP): Verständlichkeit und Natürlichkeit beim Lesen und Nachsprechen, unveröffentlicht.

9.2.4 Verständlichkeitsmessung I: Münchner-Verständlichkeits-Profil (MVP)

Das „Münchner-Verständlichkeits-Profil (MVP-Online: Ziegler & Zierdt 2008) ist ein objektives, reliables und valides Messinstrument zur Untersuchung der Verständlichkeit dysarthrischer Patienten (Nowack et al. 2008, Ziegler & Hartmann 1993, Ziegler & Zierdt 2008). Die mittels des MVP gemessene Verständlichkeit wird nachfolgend als V_MVP bezeichnet.

9.2.4.1 Testmaterial und Durchführung

Das Testmaterial besteht aus 72 Wörtern, die isoliert oder in Trägersätze eingebettet sind und nach speziellen phonetischen Kriterien ausgewählt wurden (Ziegler et al. 1992). Diese sind vom Patienten zu lesen oder nachzusprechen. Um eine Familiarisierung mit dem Testmaterial bei den Hörern zu vermeiden, wurden an verschiedenen Stellen, u.a. in der Selektion der Füllwörter und Trägersätze, Randomisierungen vorgenommen. Ein Beispiel aus dem MVP befindet sich im Anhang (E).

Die Sprachaufnahme der Patienten erfolgt mit einem externen Mikrofon sowie einem internetfähigen Computer. Die Untersuchung beginnt mit der Präsentation von fünf Sätzen, damit sich der Patient auf den Testablauf einstellen kann. Danach erfolgt die eigentliche Untersuchung mit den 72 Testitems (Ziegler et al. 1992). Die Durchführung des Tests dauert in der Regel ca. 15-20 Minuten und ist für den Untersucher, aber auch für den Patienten in Bezug auf den zeitlichen Aufwand sehr ökonomisch (Ziegler & Vogel 2010).

9.2.4.2 Auswertung

Die Sprachaufnahmen werden online an einen zentralen Server geschickt und standardmäßig drei geübten Hörern zugewiesen. Diese hören an einem internetfähigen Computer mit angeschlossenem Kopfhörer die Stimuli des Patienten und müssen gemäß dem Prinzip der Wortidentifikation jedes gehörte Wort einem von 12 ähnlich klingenden Auswahlwörtern zuordnen. Ihnen liegt nach einem Multiple-Choice-Format eine Auswahl von phonetisch ähnlichen Antwortalternativen vor.

9.2.5 Verständlichkeitsmessung II: Transkription und Natürlichkeitsschätzung

Im Rahmen der Datenanalyse zeigte sich eine deutliche Diskrepanz zwischen den anhand des MVP-Online diagnostisch ermittelten Verständlichkeitswerten und dem klinischen Eindruck der Verständlichkeit. So waren einige Patienten in der Spontansprache, z.B. in den BoDyS, aber auch in der Alltagskommunikation in ihrer Verständlichkeit stark eingeschränkt, erreichten aber anhand des MVP-Online einen Wert (V_MVP), der eine nahezu ungestörte Verständlichkeit widerspiegelte (vgl. Anhang A). Daraus ergab sich die Notwendigkeit einer sensitiveren Verständlichkeitsmessung.

Im Rahmen einer Bachelorarbeit⁸² wurde daher ein Transkriptionsverfahren entwickelt, das auf den Untertests Lesen und Nachsprechen der BoDyS beruht. Hierbei kommt die sehr genaue Methode der Silbenzählung auf der Ebene einzelner Sätze zur Anwendung (Ziegler 2002). Mittels dieses Transkriptionsverfahrens wurde die Verständlichkeit der PSP-Patienten (V_Trans)⁸³ nun anhand mehrerer Aspekte begutachtet. Zunächst wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen den Verständlichkeitswerten des MVP (V_MVP) und den Transkriptionswerten (V_Trans) aus der BoDyS-Untersuchung gibt. Falls die oben erwähnte Beobachtung zutrifft, sollten sich deutliche Unterschiede zwischen den Verständlichkeitswerten V_Trans und V_MVP zeigen. Da sich das hier verwendete Transkriptionsverfahren durch zwei Faktoren vom MVP-Online unterscheidet, nämlich in der Art der Auswertung und in der Art der Stimuli, sollte außerdem überprüft werden, welcher dieser beiden Faktoren den Unterschied in erster Linie verursacht.

Wie bereits im Kapitel 9.2.3 erwähnt, kann die Natürlichkeit des Sprechens die Verständlichkeit stark beeinflussen. Da Natürlichkeit kein fest umrissenes Konstrukt ist und sich nicht operationalisieren lässt, hat sich die Schätzung ohne einen festen Bezugspunkt mit Partitionsskalen als sinnvoll erwiesen (Ziegler 2002). Zur Natürlichkeitsschätzung im Rahmen der Datenanalyse dieser Stichprobe wurde eine fünfstufige Partitionsskala verwendet, die von 1 = natürlich bis 5 = völlig unnatürlich reicht (Ziegler 2002).

⁸² Zimmermann I: „Verständlichkeitsuntersuchung von Patienten mit Progressiver Supranukleärer Blickparese“, unveröffentlicht.

⁸³ Zur besseren Kontrastierung wird in **V_MVP** (Verständlichkeitsmessung mittels des MVP-Online) und **V_Trans** (Verständlichkeitsmessung mittels des Transkriptionsverfahrens) unterschieden.

9.2.5.1 *Testhörer und Durchführung*

An der Verständlichkeitsmessung sowie der Natürlichkeitsschätzung nahmen insgesamt 51 Hörer teil. Die 26 weiblichen und 25 männlichen Probanden waren zwischen 29 und 50 Jahre alt (Durchschnittsalter: 39). 30 Hörer stammten aus dem Großraum München und 21 Hörer aus Leipzig. Alle Testhörer waren deutsche Muttersprachler und gaben an, nicht unter einer Hörstörung zu leiden. Sie kannten weder die untersuchten Patienten noch waren sie mit deren Störungsbild oder dem Untersuchungsverfahren BoDyS vertraut. Die zu transkribierenden bzw. zu schätzenden Sätze wurden den Testhörern auditiv präsentiert. Drei Beispielsätze dienten der Veranschaulichung der Anforderung an den Hörer sowie der individuellen Lautstärkeregelung. Zu den Anforderungen gehörten eine möglichst genaue orthographische Transkription und die Einschätzung der Natürlichkeit aller gehörten Sätze mittels der oben beschriebenen fünfstufigen Partitionsskala (Ziegler 2002).

Um die Abgrenzung des Konzepts der Verständlichkeit von der Natürlichkeit für die Testhörer zu erleichtern, sollten Sie sich vorstellen ein Gespräch zu verfolgen, wobei der gehörte Satz dabei Teil des Gespräches wäre (vgl. „Anleitung für Testhörer“ Anhang F). Die Testhörer wurden dann gebeten, ihr Urteil auf einer Partitionsskala (vgl. Kap. 9.2.5) abzutragen. Jeder Satz durfte zweimal gehört werden. Sätze ab einer Länge von 20 Silben durften bei Bedarf auch dreimal angehört werden. Es wurde versucht, die Untersuchungsbedingungen möglichst gleich zu halten, indem jede Testung in einem ruhigen Raum, mit den gleichen Laptops sowie an gleichen Kopfhörern erfolgte.

9.2.5.2 *Datenauswertung*

Die Daten des Transkriptionsverfahrens wurden nach korrekt identifizierten Silben ausgewertet. Dabei kam es nicht darauf an, dass die Hörer den Inhalt des Gesprochenen verstanden haben. So sollten die Hörer auch Silben niederschreiben, die für sie keinerlei Bedeutung ergaben. Es wurden zunächst die transkribierten Silben mit den von den Patienten realisierten Silben verglichen. Dafür wurde im Vorfeld ein Zieltranskript von jedem Patienten erstellt und die ausgezählten Silben wurden in einer Silbentabelle festgehalten (vgl. Anhang F), da die Äußerungen von den originalen Vorgaben der BoDyS-Untersuchung abweichen konnten. Die Patienten produzierten verschiedene Lese- oder Nachsprechfehler wie z.B. Silben- und Wortwiederholungen, Addition und Reduktion von Phonemen und Silben oder sie fügten Wörter hinzu. Dialektale Realisierungen in Form von phrasenphonologischen Reduktionsprozessen wurden als korrekt gewertet, da sie einer normalen Umgangssprache entsprechen. Weiterhin wurden Silben richtig gewertet, wenn es bei den Hörern zu Homophonen oder phonetischen Varianten kam. Auch wenn Silben in der richtigen Reihenfolge, aber an anderer Stelle auftraten, wurden diese als korrekt gewertet. Traten Silben aber in falscher Reihenfolge auf, wurden diese nicht gewertet. Auch bei geringen Abweichungen in der Silbe von nur einem Graphem wurde die gesamte Silbe als falsch gewertet.

9.2.5.3 *Konstruktvalidität*

Die Verständlichkeits- und Natürlichkeitswerte wurden für jeden Patienten gemittelt, um zu prüfen, ob eine möglichst ausgeglichene Zuordnung der Sprechproben zu den jeweiligen Hörern erreicht wurde. Die gemittelten Verständlichkeitswerte pro Hörer lagen zwischen 0,38 und 0,78. Der Mittelwert beträgt 0,61 bei einer vergleichsweise geringen Standardabweichung von 0,09. Die durchschnittliche Beurteilung der Natürlichkeit bewegte sich zwischen 2,13 und 3,88 auf der fünfstufigen Skala. Die Sprecher-Hörer-Zuteilung galt als gelungen, da alle Hörer einen ähnlichen Querschnitt von Schweregraden präsentiert bekamen (Zimmermann 2010, unveröff.).

9.3 Statistische Verfahren

Die statistischen Analysen wurden mit dem Datenanalyseprogramm SPSS für Windows (Version 17.0) durchgeführt. Die Korrelationen zwischen den verschiedenen Variablen wurden mit dem Pearson Korrelationskoeffizienten r berechnet. Da die Besetzung der fokussierten PSP-Subtypen PSP-RS und PSP-P sehr ungleich verteilt war (Verhältnis 2:1), wurden Varianzanalysen und t-Tests bei unabhängigen Stichproben gerechnet. Mittels einer Diskriminanzanalyse sollte dann überprüft werden, ob bestimmte Variablen (Merkmale) zu identifizieren sind, die die Subtypen signifikant voneinander unterscheiden.

10 Dysarthrieprofil der Gesamtstichprobe

In den nachfolgenden Kapiteln (10 – 12) werden die Ergebnisse der Studie berichtet und diskutiert. Der Schwerpunkt der Datenanalyse im folgenden Kapitel liegt dabei auf der Beschreibung der Dysarthrie der gesamten Stichprobe.

10.1 Korrelation des Schweregrades der Dysarthrie mit dem Schweregrad der Erkrankung

10.1.1 Ergebnisse

Zunächst wurde der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Dysarthrie, gemessen anhand des mittleren BoDyS-Score, und dem Schweregrad der Erkrankung ermittelt. PSP-Patienten dieser Stichprobe zeigten in den BoDyS-Skalen eine mittlere Profilhöhe von 0,9 bis 2,8 (vgl. Abb. 14) wobei 1,0 einem hohen Schweregrad und 4,0 keiner Dysarthrie entspricht. Der Schweregrad der Erkrankung (Golbe-Score) wurde gemessen anhand der PSPRS, wobei der Wert „0“ als normal angesehen wird. Dabei zeigte sich zunächst keine signifikante Korrelation zwischen dem Schweregrad der Dysarthrie und dem Schweregrad der Grunderkrankung ($r = - 0,28$, n.s. vgl. Abb. 13). Diese Korrelation wurde jedoch in besonderem Maße beeinflusst durch die Patientin [19], die aufgrund der Differentialdiagnose einer CBD eine statistische „Ausreißerposition“ besetzte. Der Schweregrad der Dysarthrie und der Schweregrad der Grunderkrankung ergab dann bei Ausschluss dieser Patientin eine signifikante negative Korrelation ($r = - 0,44$, $p < 0,01$) derart, dass sich bei einem hohen Schweregrad der Erkrankung (Golbe-Score) ein niedriger BoDyS-Score zeigte, der eine schwere Dysarthrie widerspiegelte.

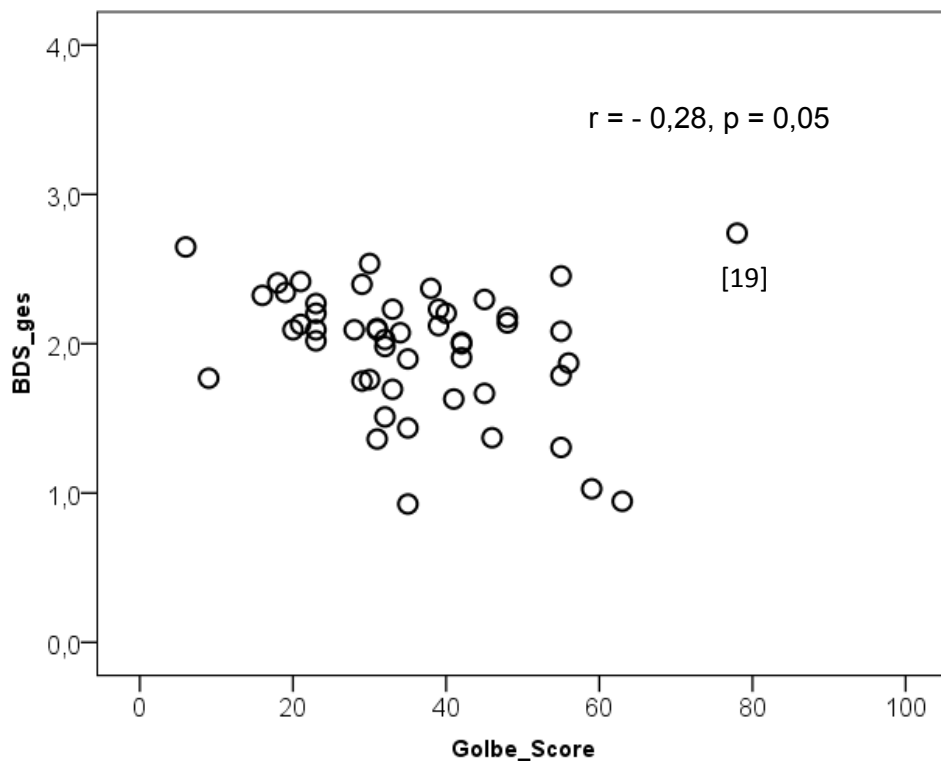


Abb. 13 Schweregrad der Erkrankung und Schweregrad der Dysarthrie.

10.1.2 Diskussion

Die Patientin [19] wurde auch nachfolgend zum größten Teil nicht in die Korrelationsanalysen einbezogen, da sie gemessen an einer beinahe maximalen Schwere der Grunderkrankung (Golbe Score = 78), einer Erkrankungsdauer von 38 Monaten und einer Dysarthriedauer von 30 Monaten (vgl. Anhang A, Tabelle 6) nur eine mittlere Ausprägung der Dysarthrie zeigte. Die Einbeziehung der Daten dieser Patientin hätte aufgrund der fraglichen Differentialdiagnose einer CBD die Aussage hinsichtlich der Korrelation der verschiedenen Variablen verfälschen können und erschien daher im Rahmen der subtypenspezifischen Betrachtung nicht sinnvoll. Bei Ausschluss dieser Patientin korrelierten also der Schweregrad der Dysarthrie und der Schweregrad der Grunderkrankung signifikant, wie in Kapitel 10.1.1 beschrieben. Das bedeutet zunächst, dass sich die Dysarthrie in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung entwickelt, derart dass mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung offenbar der Grad der Ausprägung der Dysarthrie zunimmt.

10.2 Korrelation zwischen dem Schweregrad der Dysarthrie, der Erkrankungsdauer und der Dysarthriedauer

10.2.1 Ergebnisse

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer (ZsE) und dem Schweregrad der Dysarthrie ($r = -0,06$, n.s. vgl. Abb. 14).

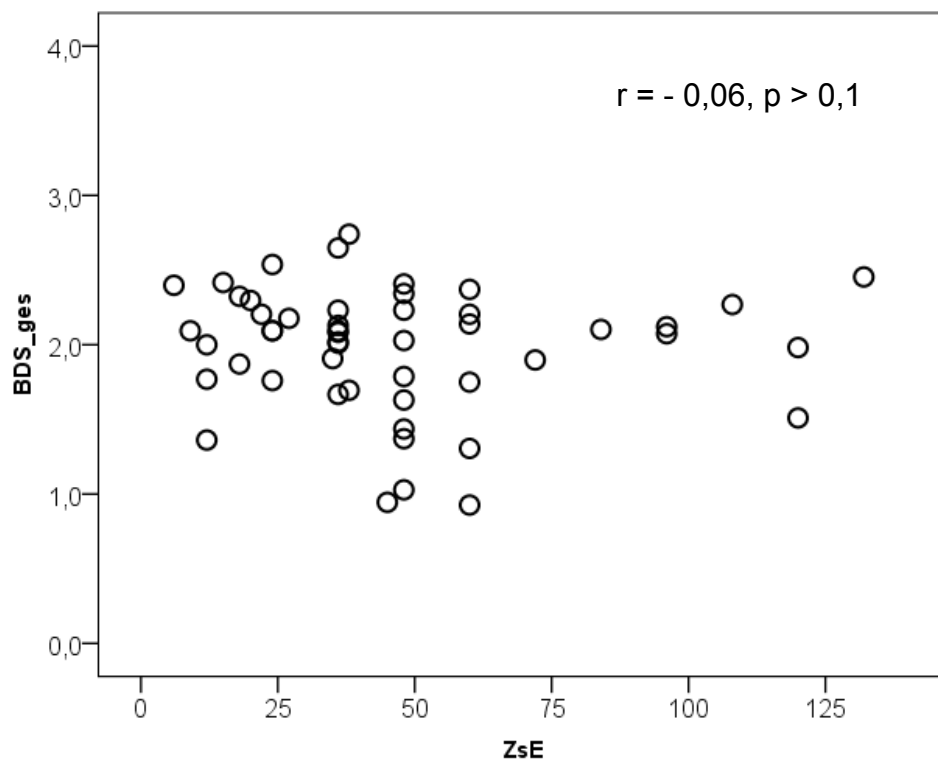


Abb. 14 Erkrankungsdauer und Schweregrad der Dysarthrie in Monaten.

Hinsichtlich der Korrelation zwischen dem Schweregrad der Dysarthrie (BoDyS-Score) und der Dysarthriedauer (ZsDys) ergab sich eine negative Korrelation ($r = -0,34$, $p < 0,05$), wie aus Abb. 15 hervorgeht, d.h. dass mit längerer Dysarthriedauer die Profilhöhe des Bodys-Score abnahm. Die mittlere Profilhöhe der BoDyS betrug dabei 0,9 bis 2,8. Die Dysarthriedauer innerhalb der gesamten Stichprobe bewegte sich im Bereich von 6 bis 60 Monaten (vgl. Anhang A, Tabelle 6).

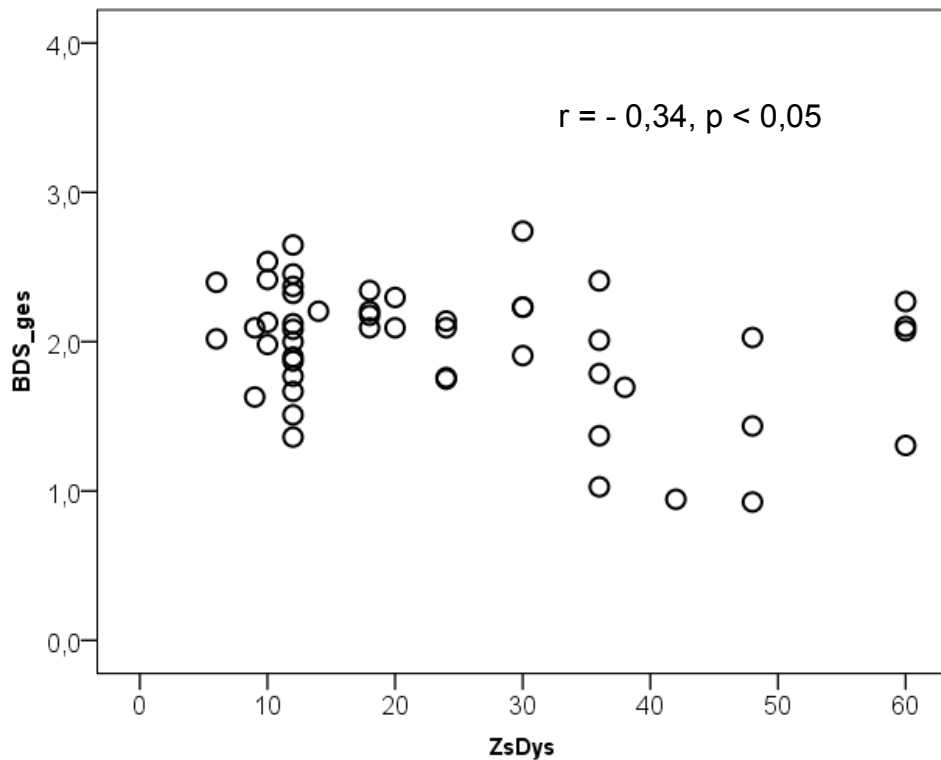


Abb. 15 Dysarthriedauer in Monaten und Schweregrad der Dysarthrie.

10.2.2 Diskussion

In der vorliegenden Stichprobe ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Dysarthrie und der Erkrankungsdauer ermitteln - der Schweregrad der Dysarthrie (BoDyS-Score) entwickelte sich unabhängig zur Erkrankungsdauer. Jedoch ergab die Korrelation des Schweregrades der Dysarthrie und der Dysarthriedauer einen signifikanten Zusammenhang, obwohl sich der Schweregrad der Dysarthrie nicht in allen Fällen analog zur Dysarthriedauer entwickelte. Die Patienten der gesamten Stichprobe zeigten eine große Streuung bezüglich der Schweregrade der Dysarthrie. Dabei fällt jedoch auf, dass überhaupt keine leichten Dysarthrien vorkamen. Die Patienten hatten bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Erkrankung relativ schwere Dysarthrien (max. BoDyS-Score: 2,8). Die Dynamik der Dysarthrie ist aufgrund der „Momentaufnahmen“, die eine Querschnittstudie leisten kann, anhand der vorliegenden Daten nicht zu beurteilen⁸⁴.

⁸⁴ Es wäre daher sinnvoll, die Progression und Dynamik der Dysarthrie bei PSP in einer Längsschnittstudie zu untersuchen.

10.3 Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Dysarthrie und der Klinischen Diagnose

10.3.1 Ergebnisse

Im Folgenden wurde der Zusammenhang zwischen der Klinischen Diagnose der *wahrscheinlichen* PSP (n=28) und *möglichen* PSP (n=22) und dem Schweregrad der Dysarthrie geprüft. Mittels eines t-Tests bei unabhängigen Stichproben konnte kein signifikanter Zusammenhang ($t = 1,2$, n.s.) ermittelt werden (vgl. Abb. 16).

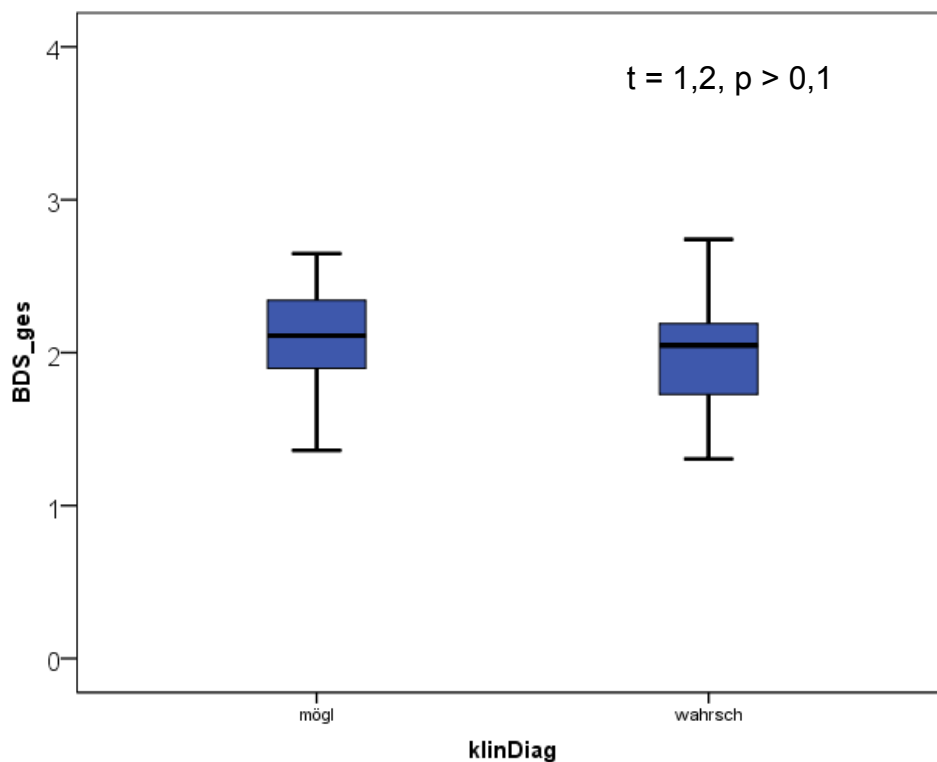


Abb. 16: Klinische Diagnose und Schweregrad der Dysarthrie.

10.3.2 Diskussion

Die Daten ergaben keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Klinischen Diagnose einer PSP und dem Schweregrad der Dysarthrie. Das bedeutet, dass offenbar nicht von der Klinischen Diagnose auf die Ausprägung einer Dysarthrie geschlossen werden kann und dass im Rückschluss der Schweregrad einer Dysarthrie auch nicht die Klinische Diagnose vorhersagt.

10.4 Störungsschwerpunkte im BoDyS-Profil

10.4.1 Skalen

In einem nächsten Schritt wurden die Störungsschwerpunkte im BoDyS-Profil betrachtet. Die sogenannte „Nulllinie“ in der Grafik (vgl. Abb. 17) zeigte dabei den Mittelwert der Skalen an, wonach die Abweichungen der einzelnen Skalen vom Skalenmittelwert abgelesen und die Störungsschwerpunkte der Dysarthrie bestimmt werden können. Die folgende Abbildung veranschaulicht, ob Patienten in den einzelnen Skalen eher besser (oberhalb 2) oder eher schlechter (unterhalb 2) als der Gesamtmittelwert der Skalen (~ 1,9) sind.

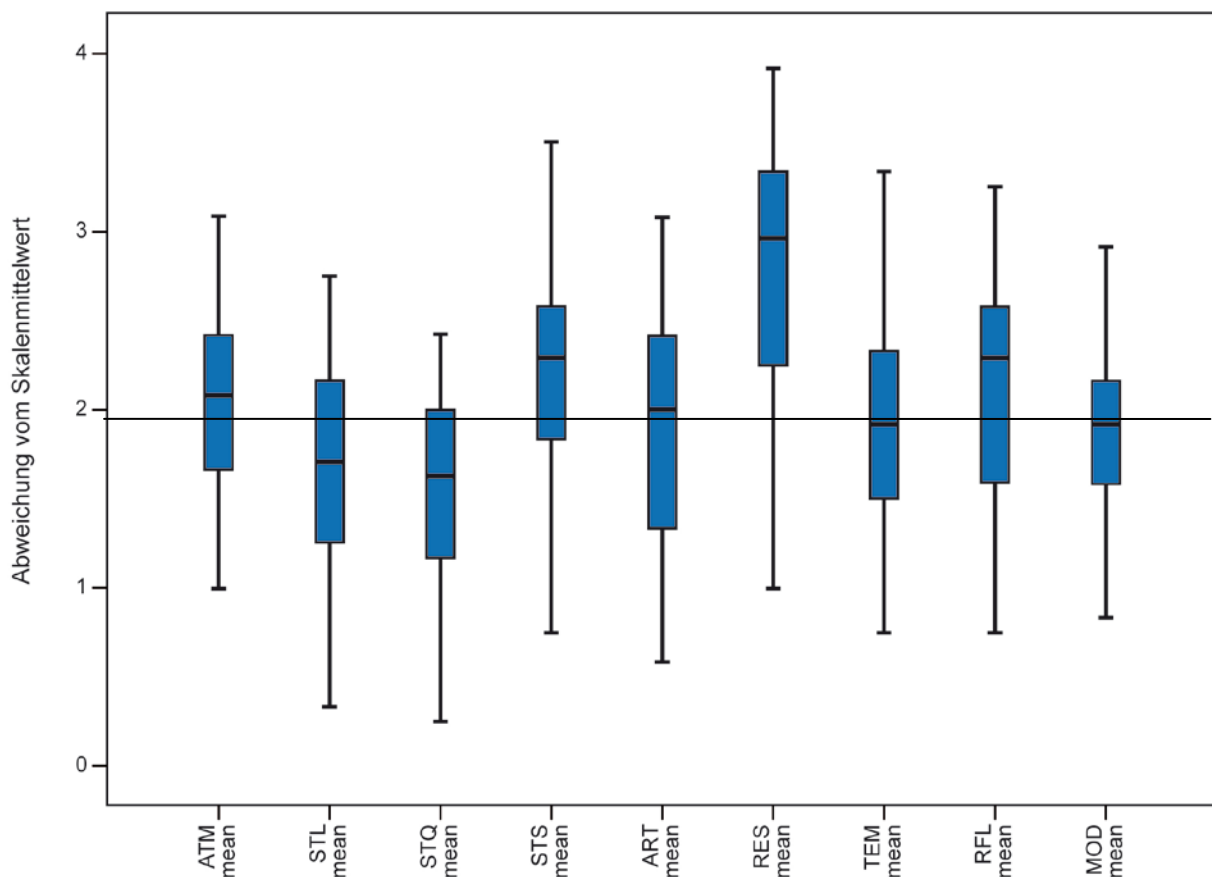


Abb. 17: Störungsschwerpunkte im BoDyS-Profil.

Legende zu Abbildung 17:

ATM: Atmung/ STL: Stimmlage/ STQ: Stimmqualität/ ST: Stimmstabilität/ ART: Artikulation/
RES: Resonanz/ TEM: Tempo/ RFL: Redefluss/ MOD: Modulation/ mean: Mittelwert

Die neun Skalen wiesen eine hohe Varianz auf und zeigten ein deutliches Profil der Störungsschwerpunkte. Die Skala *Atmung* wurde gut vom Skalenmittelwert repräsentiert, mit Tendenz einer leichten positiven Abweichung. In der Skala *Stimmlage* waren nahezu 75% der Patienten schlechter als der Skalenmittelwert, in der Skala *Stimmqualität* lagen fast alle Patienten unterhalb des Skalenmittelwertes. Die Skala *Stimmstabilität* zeigte als einzige der drei Stimmskalen eine positive Abweichung, wobei 90% der Patienten oberhalb des Skalenmittelwertes lagen. Die Skala *Artikulation* wurde gut vom Skalenmittelwert repräsentiert, da der Median dieser Skala mit dem Skalenmittelwert fast übereinstimmte, ebenso die Skalen *Tempo* und *Modulation*. Die klarste positive Abweichung vom Skalenmittelwert zeigte die Skala *Resonanz*. Die Skala *Redefluss* zeigte ebenfalls eine positive Abweichung vom Skalenmittelwert bei mehr als der Hälfte aller Patienten.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Skalen *Stimmlage* und *Stimmqualität* eine negative Abweichung vom Skalenmittelwert zeigten, die Skalen *Stimmstabilität*, *Resonanz* und *Redefluss* hingegen eine positive Abweichung. Eine ungefähre Übereinstimmung mit dem Skalenmittelwert zeigten dabei die Skalen *Artikulation*, *Tempo* und *Modulation*.

10.4.2 Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, dass die Dysarthrie der Gesamtstichprobe der PSP-Patienten offenbar hauptsächlich von Auffälligkeiten im Bereich der *Stimmlage* sowie der *Stimmqualität* geprägt ist. Desweiteren weichen die Skalen *Stimmstabilität* und *Redefluss*⁸⁵ sowie insbesondere die Skala *Resonanz* in der Form vom Gesamtmittelwert der Skalen ab, dass hier möglicherweise ein Hinweis auf subtypenspezifische Besonderheiten innerhalb der Gesamtstichprobe zu vermuten wäre. Die Skalen lassen jedoch keine genaue Differenzierung zu, da solche distinktiven Merkmale, wie „hypernasal“ oder „hyponasal“ bzw. wie „zu langsam“ oder „zu schnell“ fehlen. Diese Spezifizierung erfolgt daher im folgenden Kapitel im Rahmen der Analyse der Merkmalsausprägungen (vgl. Kap. 10.5).

⁸⁵ Tempo und Redefluss wurden im Rahmen der Skalenauswertung getrennt dargestellt, werden aber nachfolgend bezüglich der Analyse der Merkmalsausprägungen zu einer prosodischen Einheit zusammengefasst.

10.5 Merkmalsausprägungen im BoDys-Profil

Nachfolgend wird die Merkmalsausprägung der einzelnen, mittels der BoDys untersuchten Störungsmerkmale beschrieben. Hier zeigt der Wert 0 an, dass dieses Merkmal nicht vorkam. Ein Wert von 12 gibt an, dass das Merkmal in allen Sprechproben beobachtet wurde.

10.5.1 Merkmale

Die Ergebnisse der Merkmalsanalyse der jeweiligen Sprechparameter sind in Abbildung 18 dargestellt und werden nachfolgend zunächst für die Gesamtstichprobe analysiert.

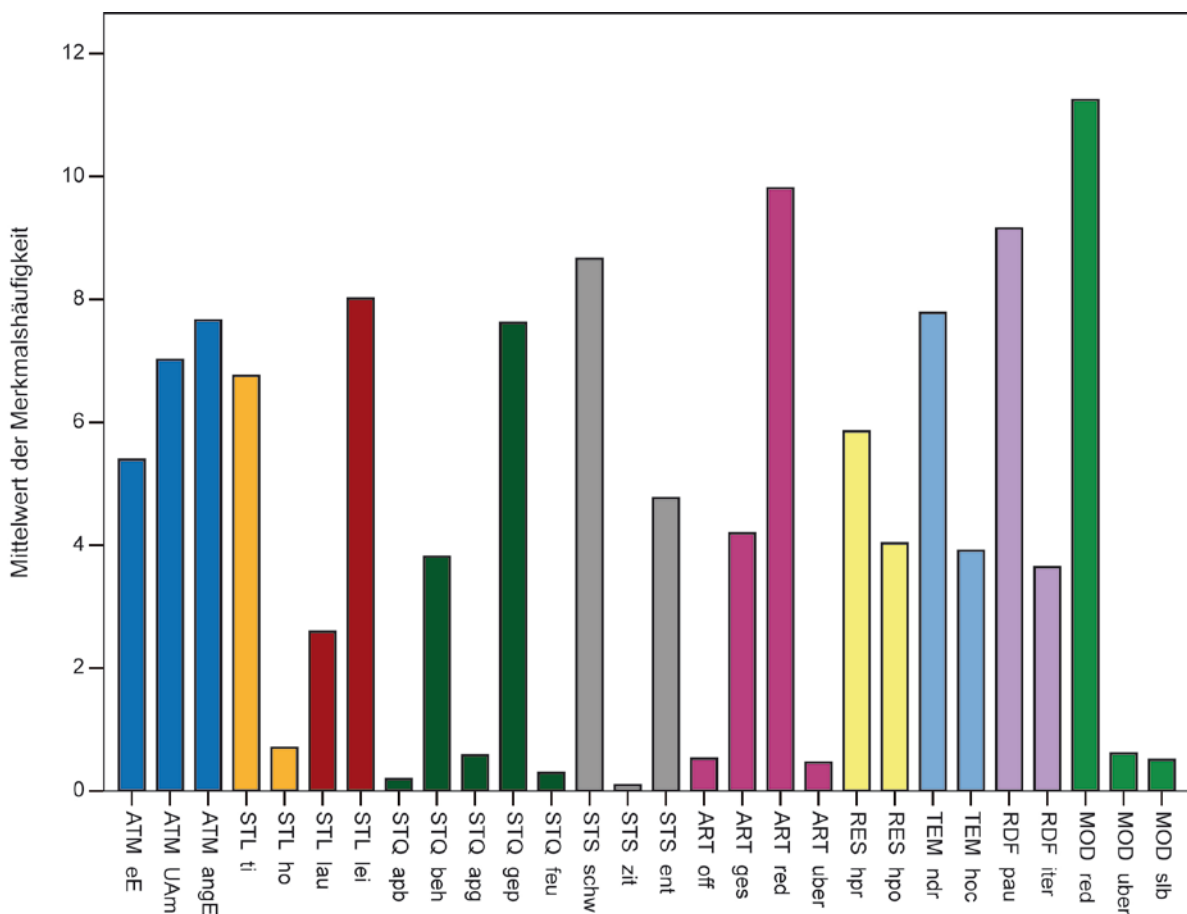


Abb. 18: Merkmalsausprägungen der einzelnen Sprechparameter.

Legende zu Abbildung 18:

ATM (Atmung) ae: erhöhte Einatmungshäufigkeit/ ATM UAmI: Überziehen der Atemmittellage/ ATM ange: hör/-sichtbar angestrengte Einatmung/ STL (Stimmlage) ti: zu tief/ STL ho: zu hoch/ STL lau: zu laut/ STL lei: zu leise/ STQ (Stimmqualität) apb: Aphonie hauchend/ STQ beh: behaucht-heisere Phonation/ STQ gep: gepresst rauhe/ heisere Phonation/ STQ feu: feucht-gurgelnde Phonation/ STS (Stimmstabilität) schw: Tonhöhen- und Lautstärkeschwankungen/ STS zit: Stimmzittern/ STS ent: Entstimmungen/ Stimmchwund/ Stimmabbruch/ ART (Artikulation) off: offen/ ART ges: geschlossen/ ART red: reduziert/ ART über: übersteigert/ RES (Resonanz) hpr: Hypernasalität/ RES hypo: Hyponasalität/ TEM (Tempo) ndr: niedrig/ TEM hoc: hoch/ RFL (Redefluss) pau: Pausen/ RDF iter: Iterationen/ MOD (Modulation von Tonhöhe und Lautstärke) red: eingeschränkt / MOD über: übersteigert/ MOD slb: silbisches Sprechen

10.5.1.1 *Atmung*

Zunächst wurden die Merkmalsausprägungen für den Parameter *Atmung* betrachtet. Die Streuung der Häufigkeit des Merkmals „erhöhte Einatmungshäufigkeit“ war geringer als die der Merkmale „Überziehen der Atemmittellage“ sowie „hör-/sichtbar angestrengte Einatmung“, welche bei mehr als der Hälfte der Patienten stark ausgeprägt war.

Demnach war der Parameter *Atmung* bei den PSP-Patienten vor allem durch eine „hör/sichtbar angestrengte Einatmung“ sowie das „Überziehen der Atemmittellage“ gekennzeichnet. Weniger betroffen war das Merkmal „erhöhte Einatmungshäufigkeit“.

10.5.1.2 *Stimm Lage*

Im Rahmen des Parameters *Stimm Lage* konnten die Merkmale „zu leise“ sowie „zu tief“ bei manchen Patienten durchgängig beobachtet werden, bei anderen hingegen schwankte die Beobachtungshäufigkeit. Das Merkmal „zu tief“ streute nahezu über den gesamten Bereich. Bei der Hälfte der Patienten wurde es mit einer Häufigkeit von mehr als 6 beobachtet. Demzufolge zeichnete sich der Parameter *Stimm Lage* der untersuchten PSP-Patienten v.a. durch eine zu tiefe Stimme aus. Allerdings gab es auch Patienten, bei denen das Merkmal „zu hoch“ beobachtet wurde, jedoch mit einer sehr geringen Häufigkeit.

Auch das Merkmal „zu leise“ streute über den gesamten Bereich. Mehr als die Hälfte der Patienten sprach zu leise bei einer mittleren Vorkommenshäufigkeit von 8. Aber auch das Merkmal „zu laut“ konnte beobachtet werden, jedoch deutlich geringer ausgeprägt.

Die hohe Varianz der Merkmalshäufigkeiten weist auf eine gewisse Heterogenität bezüglich der *Stimm Lage* der Stichprobe hin, die im Rahmen der subtypenspezifischen Analyse detaillierter zu untersuchen wäre.

10.5.1.3 *Stimmqualität*

Im Parameter *Stimmqualität* streute bei den Patienten der Stichprobe die Häufigkeit des Merkmals „behaucht/heiser“ in einem Bereich von 0-4. Eine „gepresst-raue bzw. gepresst-heisere“ Stimmqualität wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten in annähernd allen Sprechproben beobachtet, allerdings gab es auch Patienten, die dieses Merkmal geringer ausgeprägt zeigten.

So war für die *Stimmqualität* der Patienten der vorliegenden Stichprobe v.a. eine „gepresst-raue bzw. gepresst-heisere“ Stimme charakteristisch, nachdem dieses Merkmal mit einer sehr ausgeprägten Merkmalshäufigkeit beobachtet werden konnte. Das Merkmal „behaucht/heiser“ wurde zwar seltener beobachtet, jedoch bei manchen Patienten sehr stabil. Diese Merkmalsverteilung kann als weiteres Indiz für die Heterogenität der Gruppe gewertet werden und weist auf eine subtypenspezifische Unterscheidung hin.

Die Merkmale „Aphonie/angestrengt“, „Aphonie/behaucht“ sowie „feucht/gurgelnde Stimme“ wurden nur bei sogenannten „Ausreißern“ beobachtet bei einer mittleren Merkmalshäufigkeit von unter 1. In der Stichprobe waren zwei Patienten ([21]/ [50]) durchgehend aphon, andere Patienten zeigten dieses Merkmal zeitweilig und zwar ausnahmslos vom angestrengt-gepressten Typ. Die feucht-gurgelnde Stimmqualität, die vor allem bei zwei Patienten ([15]/ [46]) mehrmals beobachtet wurde, könnte ein Hinweis auf eine Dysphagie sein.

10.5.1.4 *Stimmstabilität*

Das Merkmal „Tonhöhen- und Lautstärkeschwankungen“ konnte hinsichtlich des Parameters *Stimmstabilität* bei über der Hälfte der Patienten häufig und stark ausgeprägt beobachtet werden. Instabilitätsmerkmale, vor allem „Entstimmungen“, waren bei einigen Patienten ebenfalls recht häufig zu beobachten, allerdings – wie aus Abb. 18 hervorgeht – in offenbar nur geringer Ausprägung. Das Merkmal „Stimmzittern“ dagegen war zu vernachlässigen. Die Merkmale des Parameters *Stimmstabilität* waren in der vorliegenden Stichprobe vor allem hinsichtlich des Merkmals „Tonhöhen- und Lautstärkeschwankungen“ sehr stark ausgeprägt. Hinsichtlich der Instabilitätsmerkmale zeigten die Patienten allerdings eine größere Varianz.

10.5.1.5 *Artikulation*

Hinsichtlich des Parameters *Artikulation* wurden die Merkmale „offen“, „geschlossen“, „reduziert“ und „übersteigert“ betrachtet. Das Merkmal „reduzierte Artikulationsschärfe“ streute über den gesamten Bereich und konnte bei mehr als der Hälfte der Patienten in fast allen Sprechproben beobachtet werden mit einer mittleren Merkmalshäufigkeit von 9,5. Mehr als die Hälfte der Patienten wies dieses Merkmal durchgehend auf. Das Merkmal „geschlossen“ streute im Bereich von 0 bis 4 und wurde bei der Hälfte der Patienten überhaupt nicht beobachtet. Eine „übersteigerte Artikulation“ war nur in sehr geringem Umfang zu beobachten.

Die *Artikulation* der Gesamtstichprobe war demzufolge v.a. geschlossen und reduziert. Beide Merkmale konnten mit einer hohen Auftretenshäufigkeit beobachtet werden. Das Merkmal einer offenen Artikulation trat bei der Mehrheit der Patienten kaum auf. Eine übersteigerte Artikulation wurde bei den meisten Patienten der Stichprobe, bis auf zwei ([16]/ [33]) Patienten, die dieses Merkmal beinahe durchgängig zeigten, nicht beobachtet.

10.5.1.6 *Resonanz*

Im Parameter *Resonanz* streuten die Merkmale „Hypernasalität“ und „Hyponasalität“ in einer großen Varianz über den gesamten Bereich mit einer leichten Überlegenheit des Merkmals „Hypernasalität“. Die Hälfte der Patienten wies dieses Merkmal mit einer Häufigkeit von mehr als 6 auf. Das Merkmal „Hyponasalität“ zeigte sich mit einer mittleren Merkmalshäufigkeit von 4.

Die *Resonanz* ist bei einem Großteil der Patienten durch eine Hypernasalität geprägt. Eine Hyponasalität hingegen trat in geringerem Umfang auf.

10.5.1.7 *Tempo und Redefluss*

Hinsichtlich des Sprechparameters der *Prosodie* wurden einerseits *Tempo und Redefluss* und andererseits die *Modulation* betrachtet. Bezüglich des *Tempos* trat das Merkmal „zu langsam“ bei 2/3 der Patienten mit einer Häufigkeit von mehr als 7 auf, davon wurde das Merkmal bei einem Viertel der Patienten durchgängig beobachtet. Das Merkmal „zu schnell“ wurde mit einer mittleren Häufigkeit von 4 bei 1/3 der Patienten beobachtet. Hinsichtlich des *Redeflusses* konnte das Merkmal „Pausen“ bei ungefähr der Hälfte der Patienten mit einer Häufigkeit von 9 beobachtet werden. Das Merkmal „Iterationen“ zeigte 1/3 der Patienten überhaupt nicht. Bei einem anderen Drittel der Patienten konnte es mit einer mittleren Häufigkeit von weniger als 4 beobachtet werden, zwei Patienten ([14]/ [50]) zeigten dieses Merkmal durchgängig.

Zusammenfassend war das *Sprechtempo* der Patienten demnach eher stark verlangsamt. Pausen zeigten sich häufiger als Iterationen, wobei die Werte v.a. beim Merkmal „Pausen“ streuten und so eine deutliche Varianz bezüglich dieses Merkmals innerhalb der Patientengruppe anzeigten, was auf eine subtypenspezifische Verteilung hinweisen könnte (vgl. Kap. 12.4.1.7).

10.5.1.8 *Modulation*

Bezüglich der *Modulation* konnte das Merkmal „eingeschränkte Tonhöhen- und Lautstärkemodulation“ mit einer Häufigkeit von 0 bis 11 beobachtet werden, wobei mehr als 2/3 der Patienten dieses Merkmal in allen Sprechproben zeigten. Die Merkmale „übersteigerte Tonhöhen- und Lautstärkemodulation“ und „silbisches Sprechen“ wurden kaum beobachtet.

Kennzeichnend für die *Modulation* der untersuchten PSP-Patienten war nicht eine übersteigerte, sondern eine eher eingeschränkte Tonhöhen- und Lautstärkemodulation. Silbisches Sprechen war nur sehr selten zu beobachten und demnach nicht kennzeichnend für die Dysarthrie der vorliegenden PSP-Stichprobe.

10.5.2 Diskussion

Zusammenfassend konnte für die gesamte Stichprobe der PSP-Patienten gezeigt werden, dass Störungsschwerpunkte in den Bereichen *Stimmlage*, *Stimmqualität*, *Artikulation*, *Resonanz* sowie *Tempo* und *Redefluss* auftraten. Somit konnte die Analyse der BoDyS-Skalen weitgehend bestätigt werden (vgl. Kap. 10.4.2). Allein die Werte für die *Stimmstabilität* der Patienten waren trotz positiver Abweichung vom Skalenmittelwert im Rahmen der BoDyS-Skalen recht stark ausgeprägt, die größte Streuung zeigte sich hier für das Merkmal „Entstimmungen/Stimmschwund/Stimmabbruch“.

Es zeigen sich hinsichtlich der quantitativen sowie der qualitativen Analyse der Störungsparameter deutliche Zeichen einer z.T. recht ausgeprägten Varianz bzw. Streuung der Merkmale, die es in der subtypenspezifischen Analyse der Gesamtstichprobe zu untersuchen gilt (vgl. Kap. 12.5).

11 Kommunikationsbezogene Aspekte der Sprechstörung

Die transkribierte Verständlichkeit (V_Trans)⁸⁶ sowie die Natürlichkeit des Sprechens wurden in der vorliegenden Datenanalyse von „Nicht-Experten“ (Testhören) im Rahmen kommunikativen Verhaltens beurteilt. Diese Aspekte der Sprechstörung stellen daher kein „Expertenrating“ dar, wie es beispielsweise die „Bogenhausener Dysarthrieskalen – BoDyS“ (Nicola et al. 2004) sind.

11.1 Verständlichkeit

11.1.1 Vergleich der Verständlichkeitsmessungen

11.1.1.1 Ergebnisse

Die Werte beider Verständlichkeitsmessungen (V_MVP und V_Trans) korrelierten höchstsignifikant ($r = 0,62$ und $p < 0,001$), wie in Abbildung 19 dargestellt. Das bedeutet, dass Patienten, die einen hohen Verständlichkeitswert unter Anwendung des Transkriptionsverfahrens (V_Trans) erzielten, auch einen hohen V_MVP-Wert erreichten. Bei der Ermittlung der Verständlichkeit anhand des Transkriptionsverfahrens (V_Trans) entsprachen 0,00 einer stark eingeschränkten Verständlichkeit, d.h. es konnte keine Silbe richtig gewertet werden. Ein Wert von 1,00 entsprach einer nicht eingeschränkten Verständlichkeit, d.h. dass die vom Hörer transkribierten Silben mit allen vom Patienten gesprochenen Silben übereinstimmten. Die Einschätzung der Werte der Verständlichkeitsmessung mittels des MVP (V_MVP) untergliedert sich wie folgt: 0-74% = stark eingeschränkte Verständlichkeit, 75-87% = eingeschränkte Verständlichkeit, 88-95% = leicht eingeschränkte Verständlichkeit und 96-100% = keine eingeschränkte Verständlichkeit.

⁸⁶ Die Auswertung des MVP-Online (V_MVP) stellt im Gegensatz zur Messung der Verständlichkeit mittels des Transkriptionsverfahrens (V_Trans) ein Expertenrating dar.

Es fällt auf, dass die Werte von V_MVP erst bei ca. 65 Prozent beginnen, während die Werte von V_Trans das gesamte Spektrum (0,00 bis 1,00) umfassen. Anhand dieser Ergebnisse zeigte sich, dass einige Patienten, deren V_MVP Werte im Normbereich (96-100%) lagen, hinsichtlich V_Trans deutlich geringere Verständlichkeitswerte aufwiesen (vgl. Abb. 19).

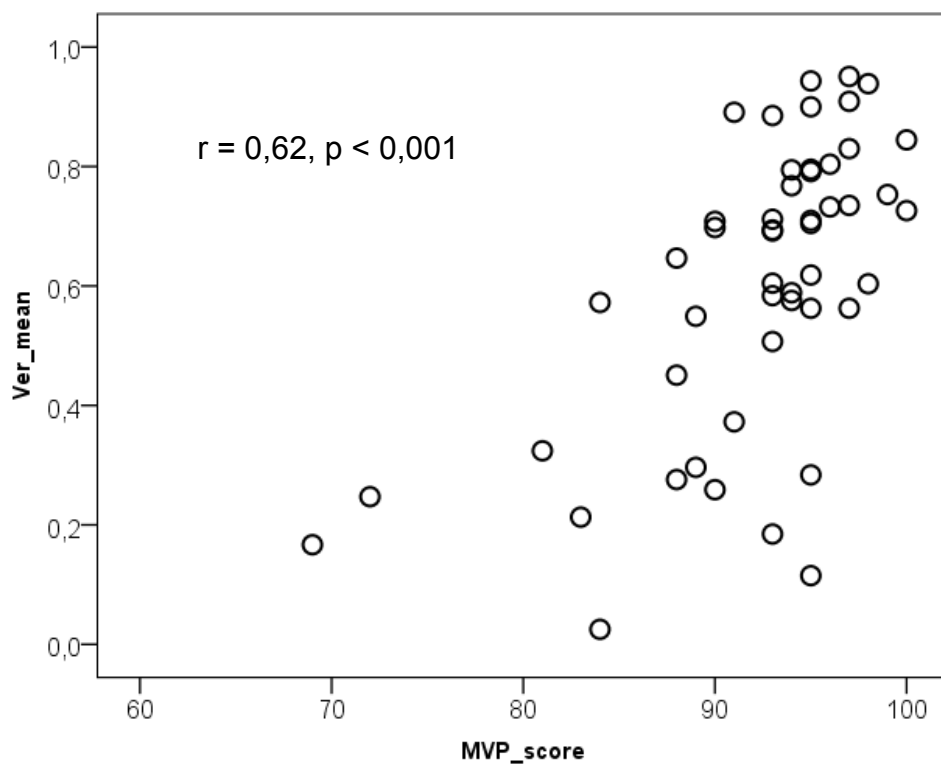


Abb. 19 Verständlichkeitsmessung mittels MVP (V_MVP) und des Transkriptionsverfahrens (V_Trans).

11.1.1.2 Diskussion

Diese Ergebnisse bestätigten die in Kap. 9.2.4.1 beschriebene Annahme, dass die Verständlichkeitswerte von V_MVP und V_Trans teilweise differieren. So wiesen einige Patienten, deren V_MVP-Werte im Normbereich (96-100%) lagen, hinsichtlich V_Trans deutlich geringere Verständlichkeitswerte auf (vgl. Abb. 19).

Eventuelle modalitätenspezifische Einflüsse des Lesens bzw. Nachsprechens auf die beiden Verständlichkeitsmessungen V_MVP und V_Trans konnten ausgeschlossen werden (Zimmermann, unveröff.). Es zeigte sich, dass weder die Modalität Lesen noch die Modalität Nachsprechen einen Einfluss auf die unterschiedlichen Werte von V_MVP und V_Trans hatte. Die Ergebnisse zeigten hingegen eine signifikante Korrelation zwischen den Werten von V_MVP und V_Trans sowohl beim Nachsprechen als auch beim Lesen ($r = 0,78$, $p < 0,01$). Beide Modalitäten korrelierten also signifikant miteinander, d.h. dass hohe Verständlichkeitswerte beim Lesen mit hohen Verständlichkeitswerten beim Nachsprechen einhergingen und umgekehrt.

Ein t-Test mit verbundenen Stichproben ergab desweiteren keinen signifikanten Mittelwertunterschied zwischen den Verständlichkeitswerten der Lese- und der Nachsprechaufgabe (Zimmermann, unveröff.). Die höhere Sensitivität des Transkriptionsverfahrens gegenüber dem MVP-Online kann also nicht auf die Modalität des Lesens, welche nur im Transkriptionsverfahren eingeschlossen war, zurückgeführt werden, was die höhere Sensitivität des Transkriptionsverfahrens gegenüber dem MVP-Online unterstreicht.

Zusammenfassend liegt aufgrund der hohen Korrelation beider Verständlichkeitsmessungen (vgl. Kap. 11.1.2) der Fokus der statistischen Analyse nachfolgend hauptsächlich auf dem sensitiveren Parameter, nämlich auf der mittels des Transkriptionsverfahrens gemessenen Verständlichkeit ($V_Trans = V_mean$).

11.1.2 Korrelation zwischen der Verständlichkeit und dem Schweregrad der Dysarthrie

Die Ergebnisse in Bezug auf die Übereinstimmung hinsichtlich der beiden Verständlichkeitsmessungen (V_MVP/ V_Trans) zeigten eine höchstsignifikante Korrelation zwischen dem Sprechparameter Verständlichkeit und dem Schweregrad der Dysarthrie (vgl. Abb. 20a/b). Dieser signifikante Zusammenhang besteht zwischen dem Schweregrad der Dysarthrie und V_MVP ($r = 0,60$, $p < 0,001$) sowie zwischen dem Schweregrad der Dysarthrie und V_Trans ($r = 0,77$, $p < 0,001$). Die Annahme der hoch signifikanten Korrelation beider Verständlichkeitsmessungen wird durch diese Resultate bestätigt.

Es zeigte sich, dass die Mehrzahl der Patienten im Rahmen der Verständlichkeitsmessung mittels des MVP einen Wert von über 90% erreichte, jedoch hinsichtlich des Schweregrades der Dysarthrie bereits eine ausgeprägte Dysarthrie zeigte (BoDyS = 1 – 3; vgl. Abb. 20a). Es gab lediglich zwei „Ausreißer“ (Patienten [6]/ [50]; vgl. Abb. 20a), die bei einem hohen MVP-Score bereits eine sehr schwere Dysarthrie aufwiesen.

Zusammenfassend bestätigt die Messung der Verständlichkeit die signifikante Korrelation zwischen der Verständlichkeit und dem Schweregrad der Dysarthrie dahingehend, dass mit Abnahme der Verständlichkeit der Schweregrad der Dysarthrie zunimmt (vgl. Abb. 20b).

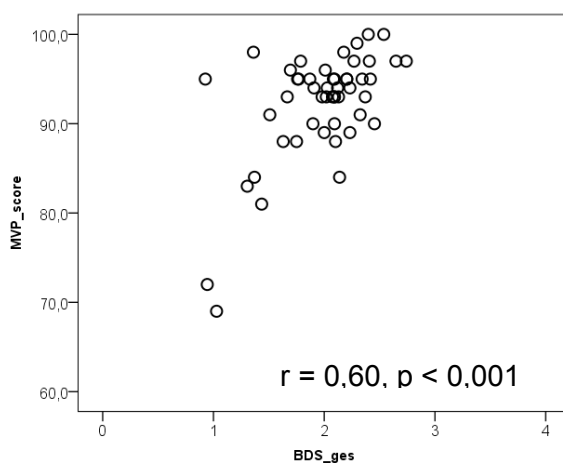


Abb. 20a: Schweregrad der Dysarthrie und V_MVP.

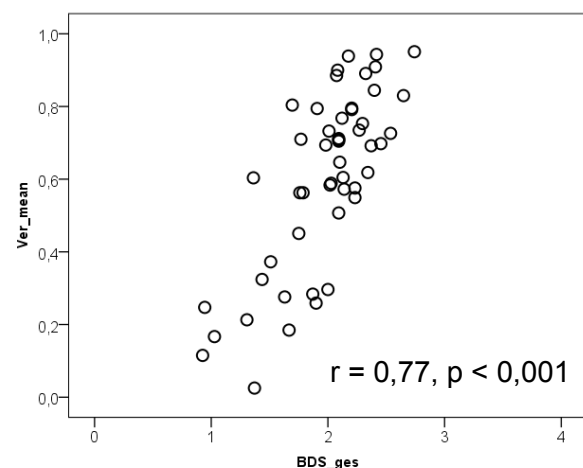


Abb. 20b: Schweregrad der Dysarthrie und V_Trans⁸⁷

⁸⁷ Synonym für V_Trans wird in den Diagrammen V_mean verwendet.

11.1.3 Korrelation zwischen der Verständlichkeit und dem Schweregrad der Erkrankung

Desweiteren ergab sich eine Korrelation zwischen der Verständlichkeit (V_mean) und dem Schweregrad der Erkrankung, gemessen anhand des PSP-sensitiven „Golbe-Score“. Mit $r = -0,29$ und $p < 0,05$ wurde ein signifikanter, inverser Zusammenhang zwischen der Verständlichkeit und dem Schweregrad der Erkrankung ermittelt (Abb. 21).

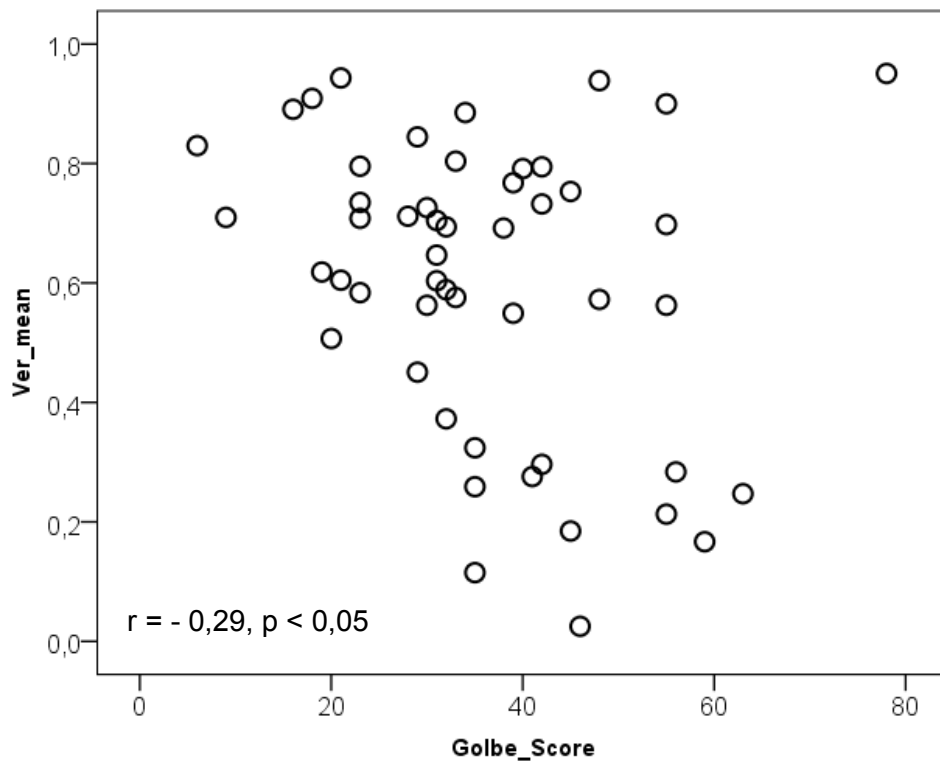


Abb. 21 Schweregrad der Erkrankung und Verständlichkeit (V_mean).

Eine auffällige „Ausreißerposition“ hinsichtlich der Verständlichkeit (vgl. Abb. 21) des Sprechens besetzte abermals Patientin [19] in Bezug auf den Schweregrad der Erkrankung (vgl. Kap. 10.1.2). Die Patientin zeigte bei einer Erkrankungsdauer von 38 Monaten eine bereits früh einsetzende Dysarthrie. Der Schweregrad der Erkrankung, gemessen anhand des Golbe-Scores, war mit einem Wert von 78/ 100 bereits sehr weit fortgeschritten. Jedoch entsprachen die Verständlichkeitswerte der Patientin einer nicht sprechgestörten Person. So war ihre Verständlichkeit sowohl im Wortidentifikationsverfahren (V_MVP: 97%) als auch im Transkriptionsverfahren (V_Trans: 95%) nahezu ungestört. Die Differentialdiagnose einer CBD erscheint unter Berücksichtigung dieser Daten weiterhin am meisten plausibel.

11.1.4 Zusammenhang zwischen Verständlichkeit und Erkrankungsdauer

Im Gegensatz zu dem starken Zusammenhang von Verständlichkeit und dem Schweregrad der Erkrankung zeigte sich in den Ergebnissen mit $r = -0,09$ und $p > 0,5$ kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verständlichkeit und der Erkrankungsdauer (vgl. Abb. 22).

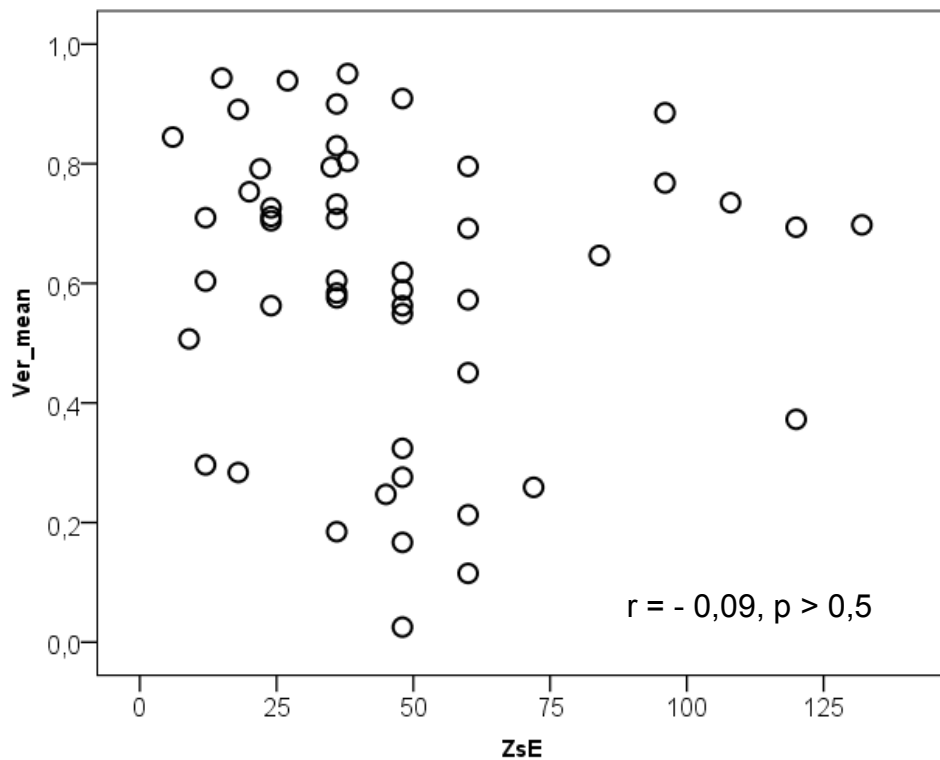


Abb. 22 Dauer der Erkrankung in Monaten und Verständlichkeit.

11.1.5 Korrelation zwischen Verständlichkeit und Dysarthriedauer

Desweiteren konnte auch keine signifikante Korrelation zwischen der Verständlichkeit und der Dysarthriedauer ($r = 0,17$, n.s.) ermittelt werden, wie Abbildung 23 zu entnehmen ist.

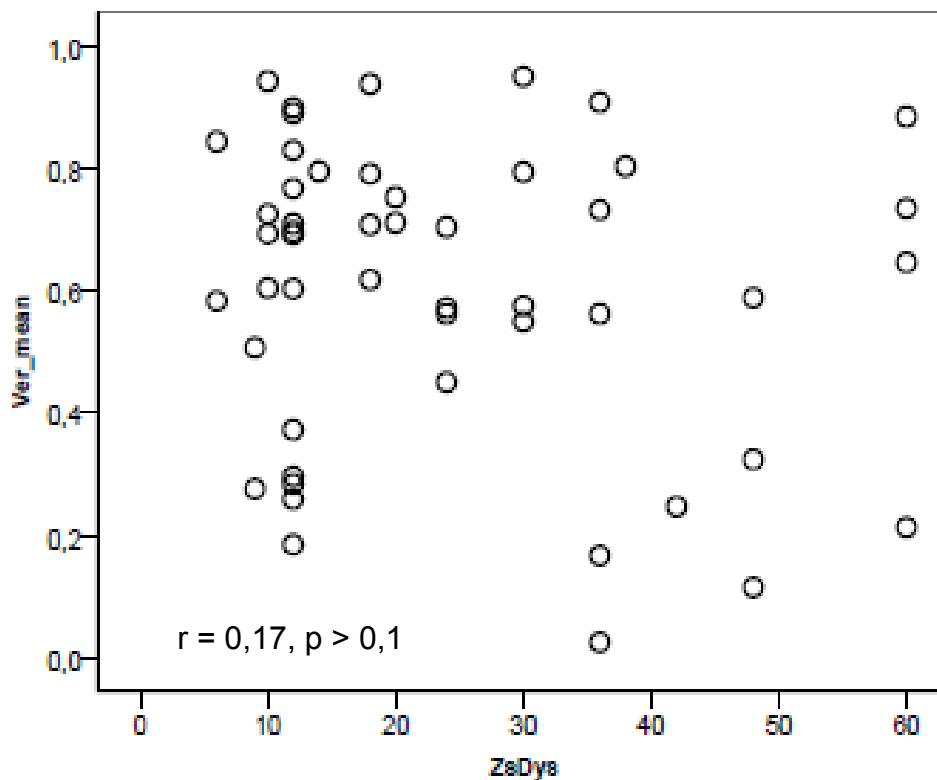


Abb. 23 Dysarthriedauer in Monaten und Verständlichkeit.

11.1.6 Ergebnis

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Sprechparameter Verständlichkeit und dem Schweregrad der Dysarthrie sowie dem Schweregrad der Erkrankung. Hingegen konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verständlichkeit sowie den Variablen Erkrankungs- und Dysarthriedauer ermittelt werden.

11.2 Natürlichkeit

11.2.1 Vergleich von Verständlichkeitsmessung und Natürlichkeitsschätzung

Wie bereits ausführlich in Kapitel 9.2.4 beschrieben, erscheint der Parameter Verständlichkeit allein als unzureichend zur Beschreibung der Einflüsse bestimmter Sprechparameter auf die Kommunikationsfähigkeit dysarthrischer Patienten. Die Einschätzung der Natürlichkeit des Sprechens mittels einer Partitionsskala diene als probate Grundlage für die nachfolgende Erhebung und Analyse der Daten und soll die Aussage über kommunikationsbezogene Aspekte der Sprechstörung ergänzen. Dabei entspricht ein Wert von 1 einer natürlichen Sprechweise, ein Wert von 5 einer völlig unnatürlichen Sprechweise.

11.2.2 Korrelation zwischen Natürlichkeit und Schweregrad der Erkrankung

Es ergab sich ein höchstsignifikanter Zusammenhang ($r = 0,45$, $p < 0,001$) zwischen der Natürlichkeit des Sprechens und dem Schweregrad der Erkrankung (vgl. Abb. 24). Die Abnahme der Natürlichkeit des Sprechens ging offenbar einher mit einer Zunahme des Schweregrades der Erkrankung.

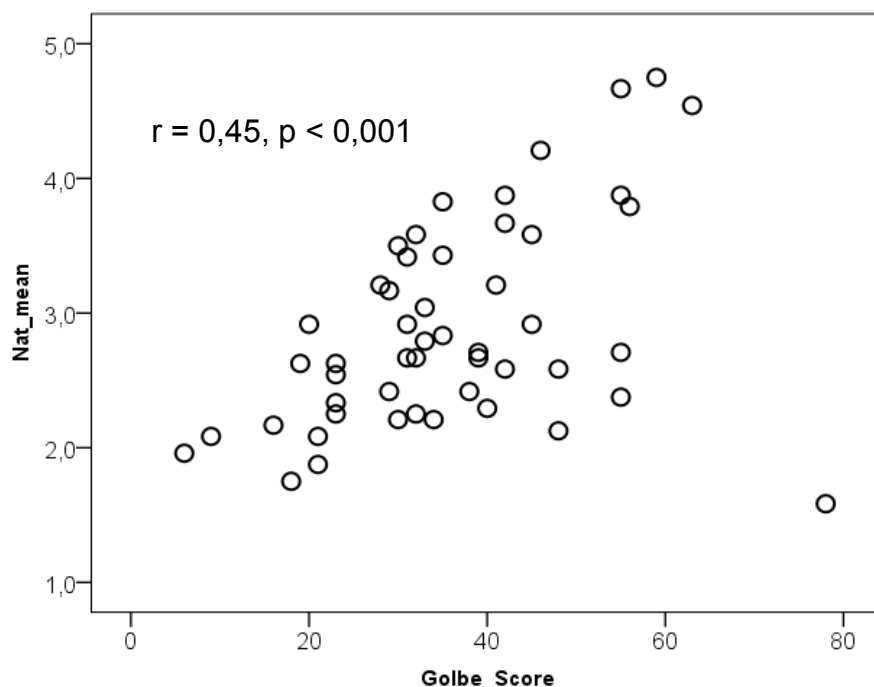


Abb. 24 Schweregrad der Erkrankung und Natürlichkeit.

11.2.3 Korrelation zwischen Natürlichkeit und Schweregrad der Dysarthrie

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Natürlichkeit des Sprechens und dem Schweregrad der Dysarthrie konnte mit $r = -0,79$ und $p < 0,001$ ebenfalls eine höchst signifikante, stark inverse Korrelation ermittelt werden (vgl. Abb. 25). Das bedeutet: je unnatürlicher die Sprechweise eines PSP-Patienten, desto niedriger die BoDyS-Profilhöhe und desto ausgeprägter der Schweregrad der Dysarthrie.

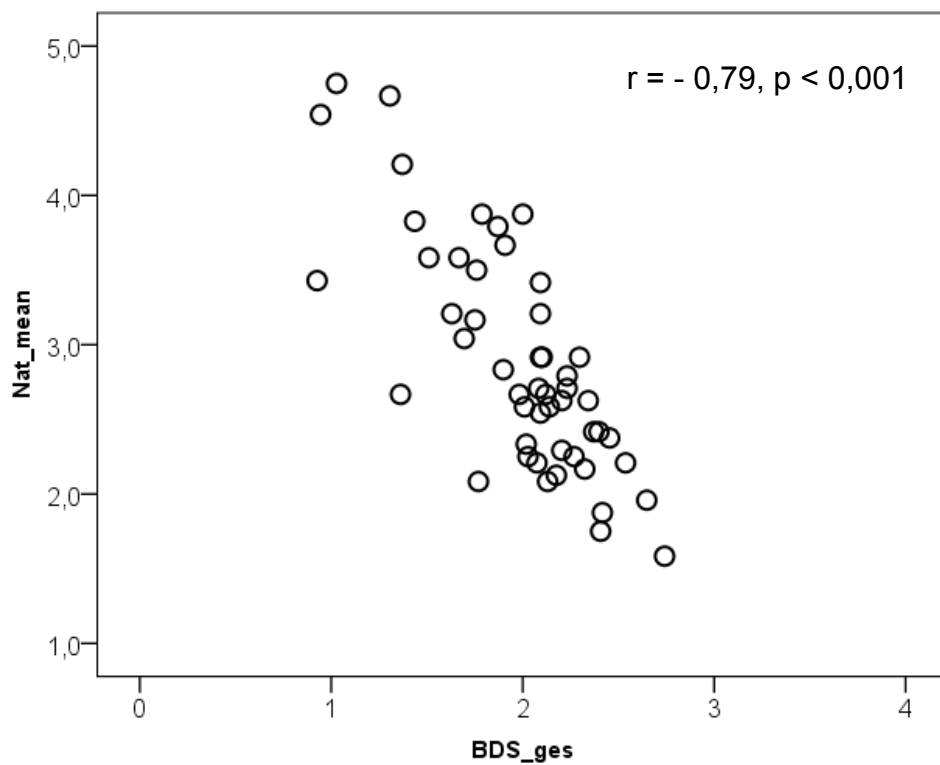


Abb. 25 Schweregrad der Dysarthrie und Natürlichkeit.

11.2.4 Korrelation zwischen Natürlichkeit, Erkrankungsdauer sowie Dauer der Dysarthrie

Hinsichtlich des Zusammenhangs von Natürlichkeit und Erkrankungsdauer bezogen auf die Gesamtstichprobe wurde kein signifikanter Zusammenhang ermittelt ($r = 0,01$, n.s.). Jedoch ergab die Korrelation von Natürlichkeit und Dauer der Dysarthrie, wie in Abbildung 26 dargestellt, eine signifikante Korrelation ($r = 0,29$ und $p < 0,05$). Dieses Ergebnis weist daraufhin, dass bei zunehmender Dauer der Dysarthrie die Natürlichkeit des Sprechens offenbar abnimmt.

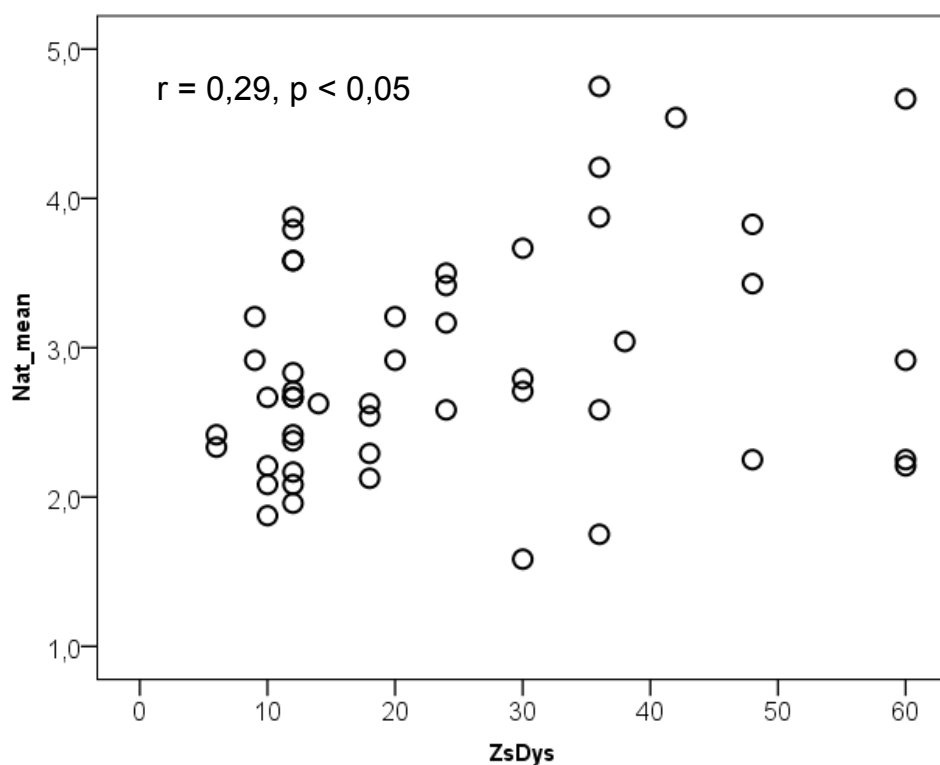


Abb. 26 Dysarthriedauer in Monaten und Natürlichkeit.

11.2.5 Diskussion

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der Zusammenhang der Natürlichkeit mit den verschiedenen Variablen unerwartet hoch war. Bis auf die Erkrankungsdauer konnte für alle Variablen, wie Schweregrad der Erkrankung, Schweregrad der Dysarthrie sowie Dysarthriedauer, ein hochsignifikanter Zusammenhang ermittelt werden.

Offenbar erweist sich die Natürlichkeit des Sprechens neben der Verständlichkeit und dem BoDyS-Gesamtscore als der am meisten sensitive Parameter für die Beschreibung der unterschiedlichen Aspekte des Schweregrades der Dysarthrie bei PSP.

11.3 Verständlichkeit und Natürlichkeit im Vergleich zur Klinischen Diagnose

Im Folgenden wird der Einfluss der Sprechparameter Verständlichkeit und Natürlichkeit auf die Klinische Diagnose einer *wahrscheinlichen* bzw. *möglichen* PSP geprüft.

11.3.1 Einfluss der Klinischen Diagnose auf die Verständlichkeit

Für die Beziehung von Verständlichkeit und Klinischer Diagnose einer PSP konnten im Mittelwertevergleich anhand eines t-Tests ($t = 0,65$, n.s.) keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. In der zugrunde liegenden Stichprobe waren die Medianwerte fast identisch. Sie bewegten sich zwischen 0,65 bei der möglichen PSP und 0,61 bei der wahrscheinlichen PSP. Die Verständlichkeitswerte streuten bei der *möglichen* PSP von ca. 0,59 bis 0,8 und bei der *wahrscheinlichen* PSP von ca. 0,05 bis 0,79, demnach deutlich weiter über die gesamte Skalenbreite (vgl. Abb. 27). Das impliziert jedoch, dass die Verständlichkeit der Patienten mit der Klinischen Diagnose einer wahrscheinlichen PSP offenbar weitaus schlechter war.

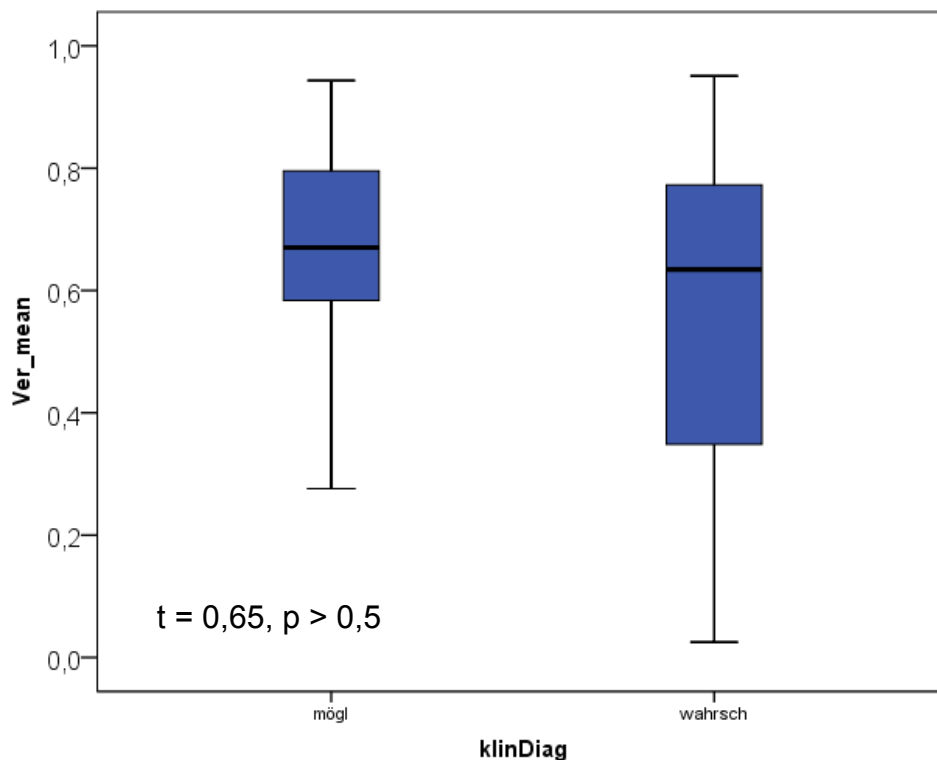


Abb. 27

Klinische Diagnose und Verständlichkeit.

11.3.2 Einfluss der Klinischen Diagnose auf die Natürlichkeit

Der Mittelwertevergleich zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen der Klinischen Diagnose der PSP und der Natürlichkeit hingegen ergab ein hoch signifikantes Resultat ($t = 3,1$ und $p < 0,01$). Hier stellten sich unterschiedliche Medianwerte dar. Die mittlere Natürlichkeit bei der *möglichen* PSP bewegt sich auf einem Niveau von 2,5, der Median für die *wahrscheinliche* PSP hingegen lag bei einem Wert von 3,0. Die Natürlichkeitswerte streuten bei der *möglichen* PSP in nur geringem Umfang, nämlich von ca. 2,2 bis 2,9. Bei der *wahrscheinlichen* PSP zeigte sich, wie in Abbildung 28 dargestellt, eine deutlich stärker ausgeprägte Streuung im Bereich von 2,6 bis 3,9.

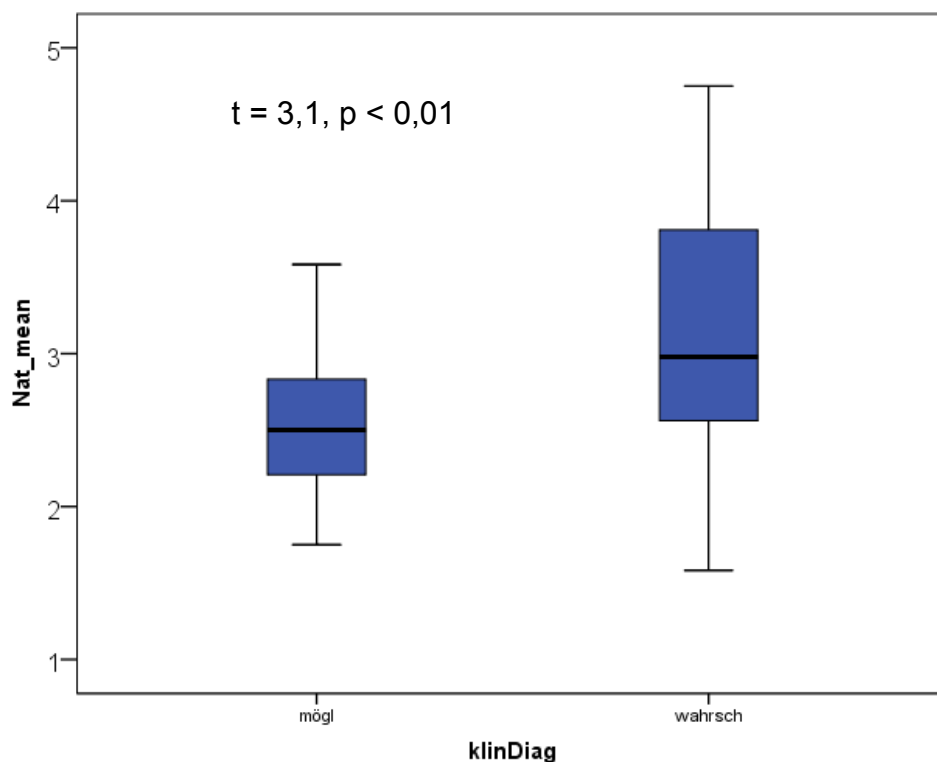


Abb. 28 Klinische Diagnose und Natürlichkeit.

11.3.3 Diskussion

Es ist zusammenfassend festzustellen, dass ausschließlich der Zusammenhang zwischen der Natürlichkeit des Sprechens und der Klinischen Diagnose eine Signifikanz ergab, nicht so der Zusammenhang zwischen Verständlichkeit und Klinischer Diagnose. Diese Daten unterstreichen abermals die besondere Sensitivität des Sprechparameters Natürlichkeit.

12 Subtypenspezifische Analyse der Dysarthrie bei PSP

Im Folgenden wird die Gesamtstichprobe nun hinsichtlich einer subtypenspezifischen Ausprägung der Dysarthrie untersucht. Dabei ist zu klären, ob und welche der folgenden Variablen (Schweregrad der Erkrankung, Erkrankungsdauer, Dysarthriedauer, Verständlichkeit und Natürlichkeit) sich in Abhängigkeit vom jeweiligen Subtyp der PSP (PSP-RS vs. PSP-P) unterscheiden.

12.1 Schweregradunterschiede der beiden Subtypen

12.1.1 Mittlerer BoDyS-Score

Mittels eines t-Tests bei unabhängigen Stichproben wurde nachfolgend überprüft, ob sich eine subtypenspezifische Ausprägung des Schweregrades der Dysarthrie für den PSP-RS-Typ bzw. den PSP-P-Typ zeigte. Mit einem hochsignifikanten Ergebnis ($t = 1,78$ und $p < 0,01$) konnte diese Annahme bestätigt werden (vgl. Abb. 29). Die entsprechenden Werte sind der Tabelle im Anhang zu entnehmen (vgl. Anhang H6, Tabelle 20).

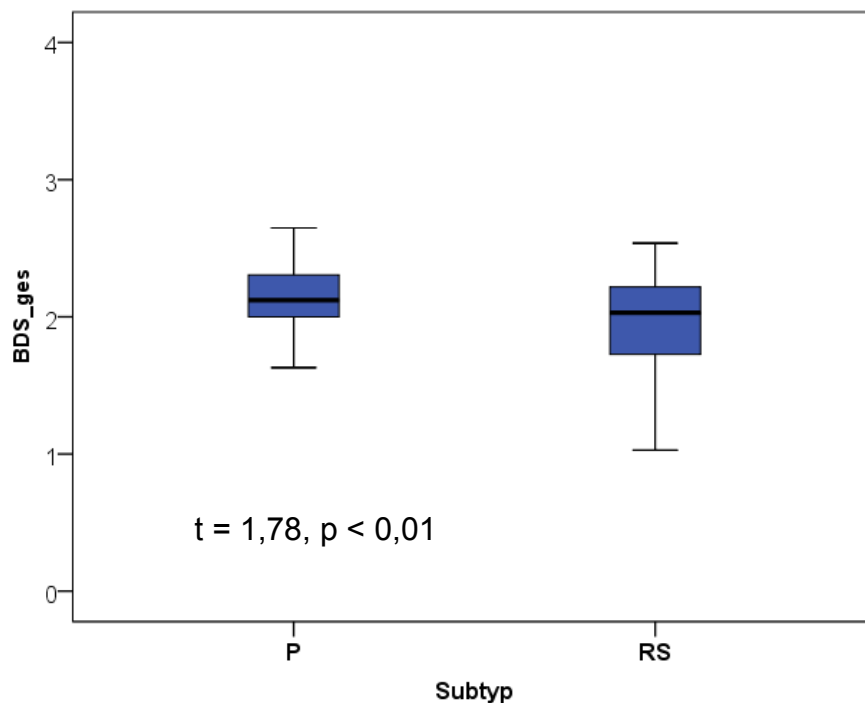


Abb. 29 Subtypen PSP-P und PSP-RS und Schweregrad der Dysarthrie.

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen dem Schweregrad der Dysarthrie und der Erkrankungsdauer war das Ergebnis subtypenspezifisch verschieden, da sich für den Subtyp PSP-RS mit $r = -0,59$, $p < 0,001$ ein höchst signifikanter Zusammenhang zeigte. Für den Subtyp PSP-P hingegen konnte keine Signifikanz ermittelt werden ($r = -0,14$, n.s.). In der PSP-RS-Gruppe zeigte sich also trotz eines kürzeren Erkrankungszeitraumes (6 – 60 Monate) als bei der vergleichbaren PSP-P-Gruppe (36 – 132 Monate) eine deutlich schwerer ausgeprägte Dysarthrie (vgl. Abb.30).

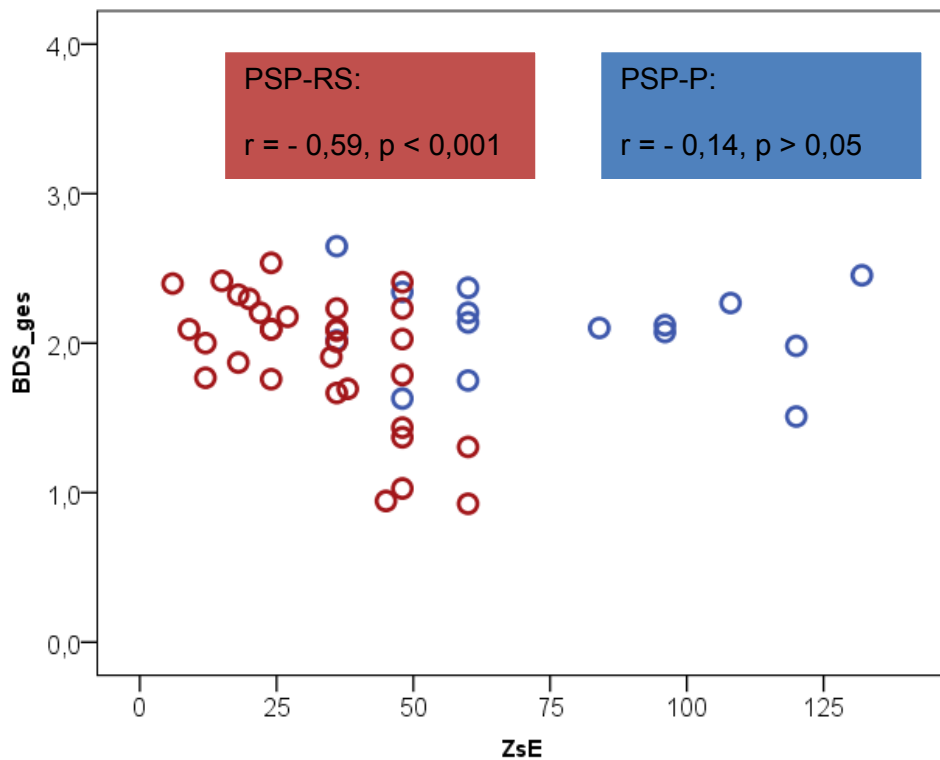


Abb. 30 Subtypenspezifische Erkrankungsdauer (ZsE) in Monaten und Schweregrad der Dysarthrie.

Das gleiche Ergebnis findet sich im Vergleich des subtypenspezifischen Schweregrades der Dysarthrie mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Dysarthriedauer. Für den Subtyp PSP-P ergaben sich wiederum keine signifikanten Korrelationen, für den Subtyp PSP-RS hingegen waren sie durchweg hoch signifikant, wie den nach Subtypen geordneten Korrelationstabellen im Anhang zu entnehmen ist (vgl. Anhang H7, Tabellen 21/22).

12.1.2 Verständlichkeit

Im Rahmen der Analyse der Gesamtstichprobe zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Verständlichkeit und der Erkrankungsdauer (vgl. Kap. 11.1.4). Diese Beobachtung zeigte sich mit $r = 0,14$ und $p > 0,05$ auch für den Subtyp PSP-P. Hingegen ergab die subtypenspezifische Betrachtung hinsichtlich des Subtyps PSP-RS einen inversen Zusammenhang beider Variablen. Somit zeigte sich für die PSP-RS-Gruppe eine signifikante Korrelation ($r = -0,43$, $p < 0,05$) zwischen der Dauer der Erkrankung und der Verständlichkeit (vgl. Abb. 31).

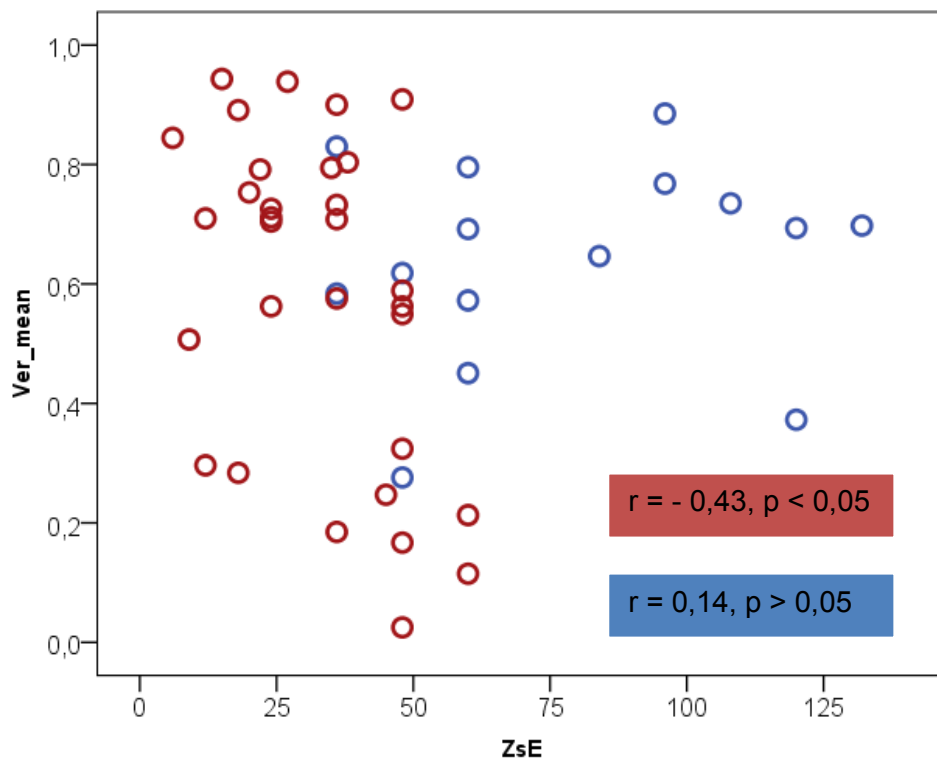


Abb. 31 Subtypenspezifische Erkrankungsdauer (ZsE) in Monaten und Verständlichkeit.

Ein ergänzender t-Test zur Analyse des unterschiedlichen Zusammenhangs der Verständlichkeit mit beiden Subtypen konnte als signifikant beschrieben werden ($t = 0,88$, $p < 0,05$), wie aus Abbildung 32 hervorgeht. Es zeigte sich, dass zwar die Mittelwerte beider Gruppen nahezu identisch waren, sich jedoch beim Subtyp PSP-RS eine deutlich stärkere Streuung zeigte (0,32-0,8) als beim Subtyp PSP-P (0,58-0,75).

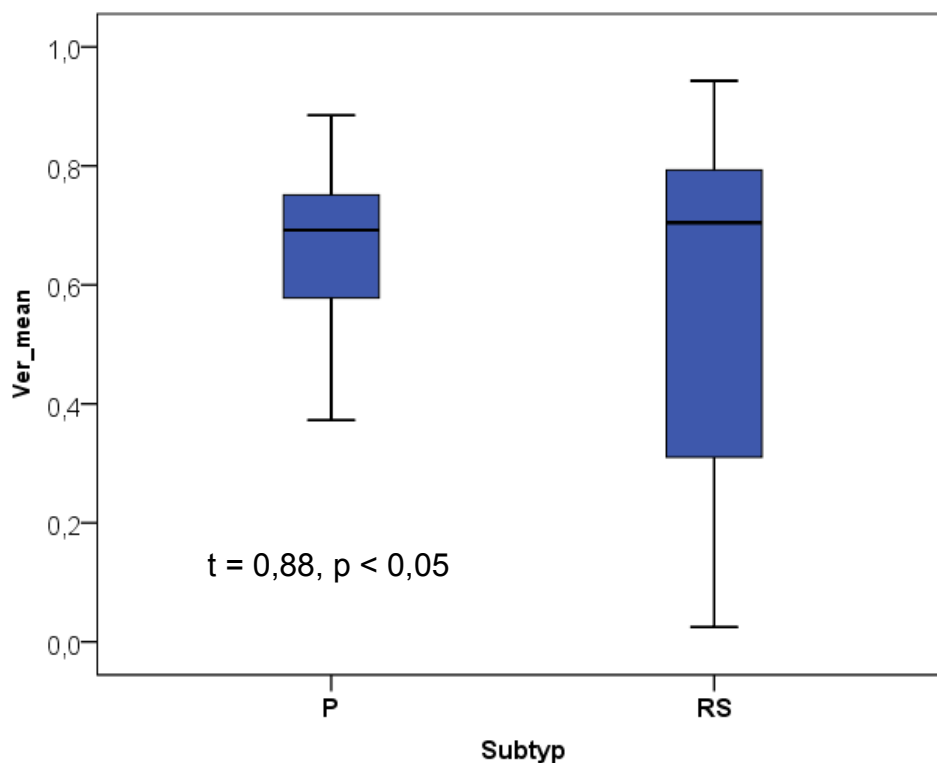


Abb. 32 Subtypenspezifische Ausprägung der Verständlichkeit.

12.1.3 Natürlichkeit

Auch hinsichtlich des Zusammenhangs von Natürlichkeit und Erkrankungsdauer konnte das Ergebnis aus der Betrachtung der Gesamtstichprobe (vgl. Kap. 11.2.4) für den Subtyp PSP-P dahingehend bestätigt werden, dass für diese Gruppe mit $r = 0,15$ und $p > 0,05$ kein signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Variablen zu ermitteln war (vgl. Abb. 33).

Für den Subtyp PSP-RS hingegen konnte, wie in Abbildung 33 dargestellt ist, ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der Erkrankung und der Natürlichkeit ermittelt werden ($r = 0,42$, $p < 0,05$). Ein nachfolgend durchgeführter t-Test bestätigt dieses Ergebnis (vgl. Abb. 34) mit einer ebenfalls hoch signifikanten subtypenspezifischen Ausprägung bzw. einem, die beiden Subtypen signifikant voneinander unterscheidenden Störungsmaß der Natürlichkeit ($t = -2,39$, $p < 0,01$). Daraus ist zu schlussfolgern, dass die Natürlichkeit als Schweregradaspekt der Dysarthrie eindeutig zur Unterscheidung der PSP-Subtypen beitragen kann (vgl. Kap. 12.5.1).

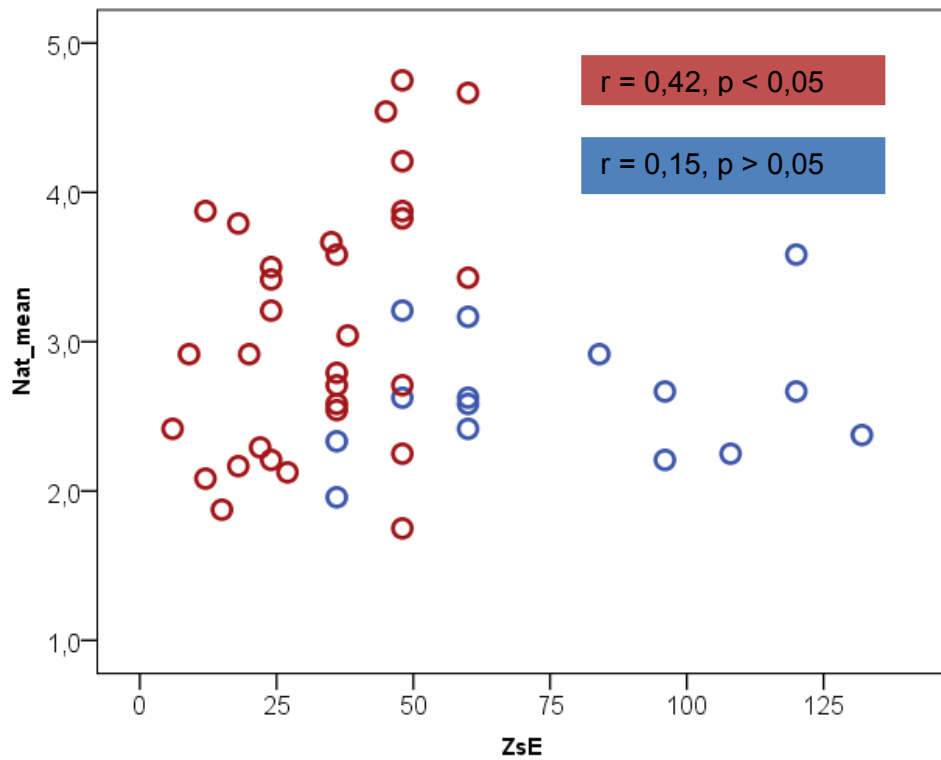


Abb. 33 Subtypenspezifische Erkrankungsdauer (ZsE) in Monaten und Natürlichkeit.

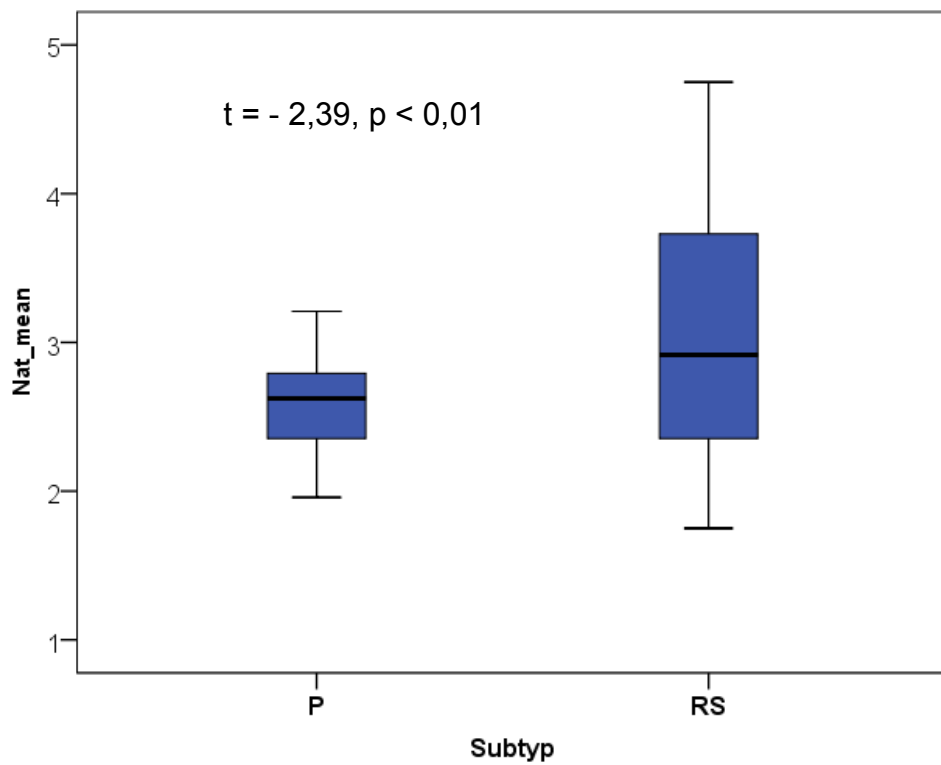


Abb. 34 Subtypenspezifische Ausprägung der Natürlichkeit.

12.1.4 Diskussion

Die Frage nach der subtypenspezifischen Verständlichkeit sowie Natürlichkeit konnte anhand der vorliegenden Ergebnisse positiv beantwortet werden. Beide Subtypen zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Verständlichkeit und Natürlichkeit des Sprechens und dem Schweregrad der Dysarthrie. Dabei zeigten sich für den Subtyp PSP-RS stärker ausgeprägte, aber auch breiter gestreute Defizite hinsichtlich beider Schweregradaspekte. Desweiteren konnten für die PSP-RS-Gruppe signifikante Korrelationen der Parameter Verständlichkeit sowie Natürlichkeit in Bezug auf die Erkrankungsdauer ermittelt werden. Für den Subtyp PSP-P hingegen ergaben sich diesbezüglich keine signifikanten Korrelationen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sowohl die Verständlichkeit als auch die Natürlichkeit des Sprechens in Bezug auf die verschiedenen Variablen signifikant korrelierten. Allerdings konnte ausschließlich für den Subtyp PSP-RS für *alle* Variablen, wie Schweregrad der Erkrankung, Schweregrad der Dysarthrie, Dysarthriedauer sowie Erkrankungsdauer ein signifikanter, subtypenspezifischer Zusammenhang ermittelt werden.

12.2 Vergleich der BoDyS – Profile für die Subtypen PSP-RS und PSP-P

12.2.1 Skalen

Ergänzend zur Betrachtung der Störungsschwerpunkte der gesamten PSP-Stichprobe in Kapitel 10.4.1 sollen nun die Störungsschwerpunkte der Dysarthrie entsprechend der beiden Subtypen für die PSP-RS-Gruppe sowie für die PSP-P-Gruppe dargestellt und analysiert werden (vgl. Abb. 35).

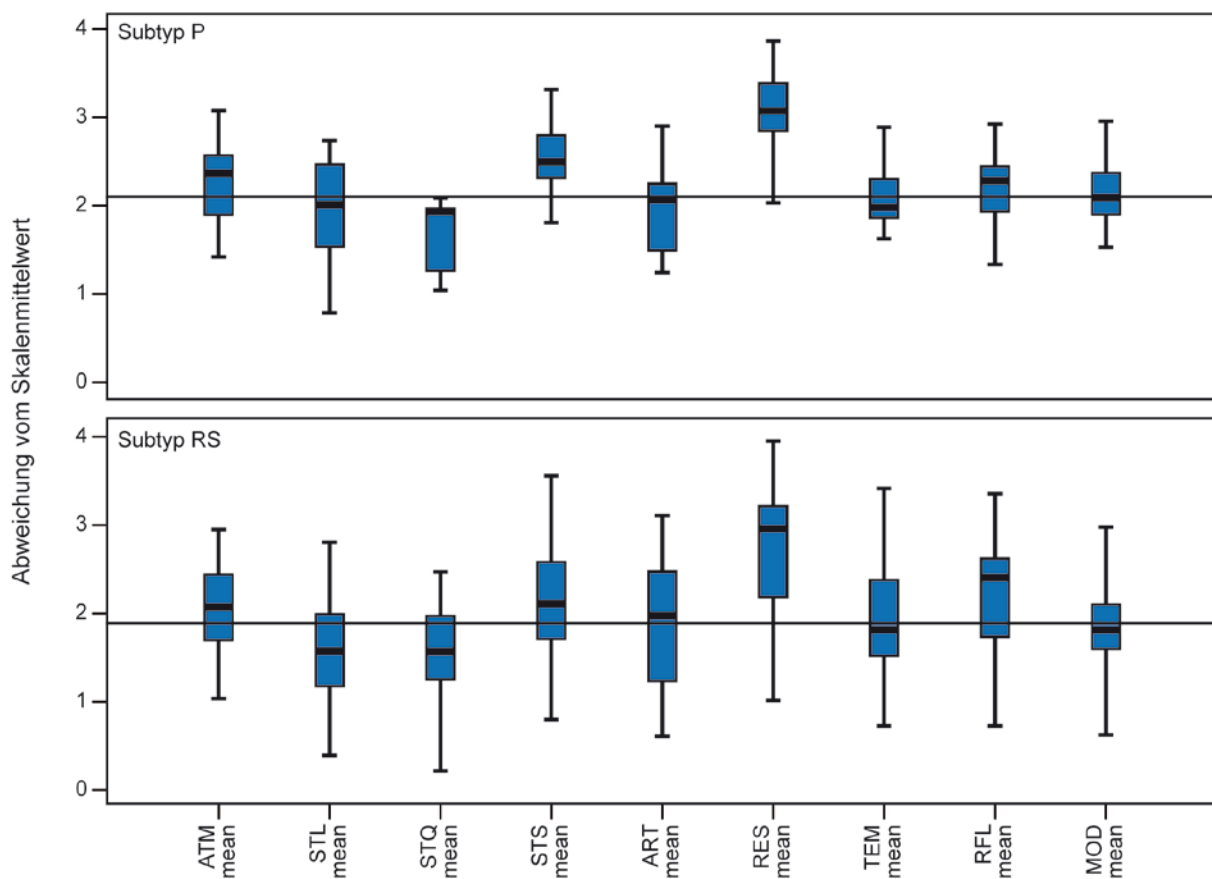


Abb. 35 Subtypenspezifische Störungsschwerpunkte im BoDyS-Profil (vgl. Legende zu Abbildung 17, Kap. 10.4.1).

12.2.1.1 PSP-P-Subtyp

Die neun Skalen für den Subtyp PSP-P im oberen Abschnitt der Abbildung 35 weisen eine mäßig ausgeprägte Varianz auf, zeigen aber dennoch ein deutliches Profil der Störungsschwerpunkte.

Die Skala *Atmung* wurde mit der Tendenz einer leichten positiven Abweichung gut vom Skalenmittelwert repräsentiert, ebenso die Skala *Stimmlage*, in der sich eine leicht negative Abweichung vom Skalenmittelwert zeigte. In der Skala *Stimmqualität* lagen ausnahmslos alle Patienten unterhalb des Skalenmittelwertes. Die Skala *Stimmstabilität* zeigte als einzige der drei Stimmskalen eine deutliche positive Abweichung, da alle Patienten dieses Subtyps oberhalb des Skalenmittelwertes lagen. Die Skala *Artikulation* wurde gut vom Skalenmittelwert repräsentiert, wenngleich eine negative Abweichung vom Skalenmedian zu erkennen war. Desweiteren wurden die Skalen *Tempo und Modulation* gut vom Skalenmittelwert abgebildet da der Median dieser Skalen mit dem Skalenmittelwert fast übereinstimmte. Die klarste positive Abweichung zeigte die Skala *Resonanz*, nachdem hier alle Patienten deutlich besser als der Skalenmittelwert waren. Die Skala *Redefluss* zeigte ebenfalls eine deutliche positive Abweichung vom Skalenmittelwert.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass beim Subtyp PSP-P die Skalen *Stimmlage* und *Stimmqualität* eine zum Teil sehr ausgeprägte negative Abweichung vom Skalenmittelwert zeigten, die Skalen *Atmung*, *Stimmstabilität*, *Resonanz* und *Redefluss* hingegen eine eher positive Abweichung. Eine ungefähre Übereinstimmung mit dem Skalenmittelwert zeigten dabei die Skalen *Artikulation*, wenngleich mit leicht negativer Tendenz, sowie die Skalen *Tempo und Modulation*.

12.2.1.2 PSP-RS-Subtyp

Die Skalen für den Subtyp PSP-RS im unteren Abschnitt der Abbildung 35 weisen hingegen bezüglich der meisten Parameter eine deutlich stärker ausgeprägte Varianz der Störungsschwerpunkte auf. Die Skala *Atmung* wurde mit der Tendenz einer leichten positiven Abweichung gut vom Skalenmittelwert repräsentiert, jedoch bei geringer ausgeprägter Streuung der Häufigkeit der Störungsmerkmale.

Bei der Skala *Stimmlage* zeigte sich eine ausgeprägte negative Abweichung vom Skalenmittelwert, d.h. dass 90% der Patienten dieses Subtyps unterhalb des Skalenmittelwertes lagen. Die gleiche Abweichung in fast noch stärker ausgeprägtem Maße fand sich hinsichtlich der *Stimmqualität*. Die Skala *Stimmstabilität* zeigte auch hier als einzige der drei Stimmskalen eine eher positive Abweichung vom Skalenmittelwert, da die meisten Patienten dieses Subtyps oberhalb des Skalenmittelwertes lagen. Die Skala *Artikulation* wurde gut vom Skalenmittelwert repräsentiert, wobei sich sogar eine leichte positive Abweichung vom Skalenmittelwert abbildete. Die Skalen *Tempo und Modulation* wurden stabil sowohl für die Betrachtung der Gesamtstichprobe als auch bezüglich der subtypenspezifischen Analyse gut vom Skalenmittelwert abgebildet, da der Median dieser Skalen mit dem jeweiligen Skalenmittelwert fast übereinstimmte. Eine deutliche positive Abweichung zeigte auch hier die Skala *Resonanz*, wobei sich hier eine deutlich größere Varianz als beim Subtyp PSP-P zeigte. Die Skala *Redefluss* wich ebenso positiv vom Skalenmittelwert ab, auch mit einer vergleichsweise recht ausgeprägten Streuung.

Abschließend ist für den Subtyp PSP-RS festzustellen, dass die Skalen *Stimmlage* und *Stimmqualität* eine sehr stark ausgeprägte negative Abweichung vom Skalenmittelwert zeigten. Für die Skalen *Atmung*, *Stimmstabilität* und *Redefluss* hingegen ließ sich eine eher positive Abweichung abbilden. Eine ungefähre Übereinstimmung mit dem Skalenmittelwert zeigten die Skalen *Artikulation*, mit dezent positiver Tendenz, sowie die Skalen *Tempo und Modulation*, allerdings mit negativer Abweichung vom Skalenmedian. Auch beim Subtyp PSP-RS ließ sich eine deutliche positive Abweichung vom Skalenmittelwert für die *Resonanz* nachweisen.

12.2.1.3 Diskussion

Den Ergebnissen der Skalenanalyse zufolge sind die subtypenspezifischen Störungsschwerpunkte der Dysarthrie offenbar hauptsächlich in den Bereichen *Stimmlage*, *Stimmqualität*, *Resonanz* sowie *Tempo/ Redefluss* zu finden. Jedoch ist im Rahmen der BoDyS-Skalenanalyse nur eine Betrachtung der Abweichung vom Skalenmittelwert für beide Subtypen möglich. Unterschiede zwischen den Subtypen hinsichtlich der einzelnen Funktionsbereiche des Sprechens können nur anhand der Beschreibung der Merkmalsprofile identifiziert werden, die sich im nächsten Kapitel anschließt.

12.2.2 Merkmale

Die Ergebnisse der Analyse der Merkmalshäufigkeiten der jeweiligen Sprechparameter sind in Abbildung 36 dargestellt und werden nachfolgend im Hinblick auf die beiden Subtypen PSP-P sowie PSP-RS analysiert. Ziel ist es, die Ergebnisse der quantitativen Analyse hinsichtlich des Vorhandenseins bestimmter Störungsmerkmale qualitativ zu konsolidieren. Auch hier gibt im BoDyS-Profil (vgl. Abb. 36) der Wert 0 an, dass ein bestimmtes Merkmal nicht vorkam. Ein Wert von 12 gibt hingegen an, dass das Merkmal in allen Sprechproben beobachtet wurde.

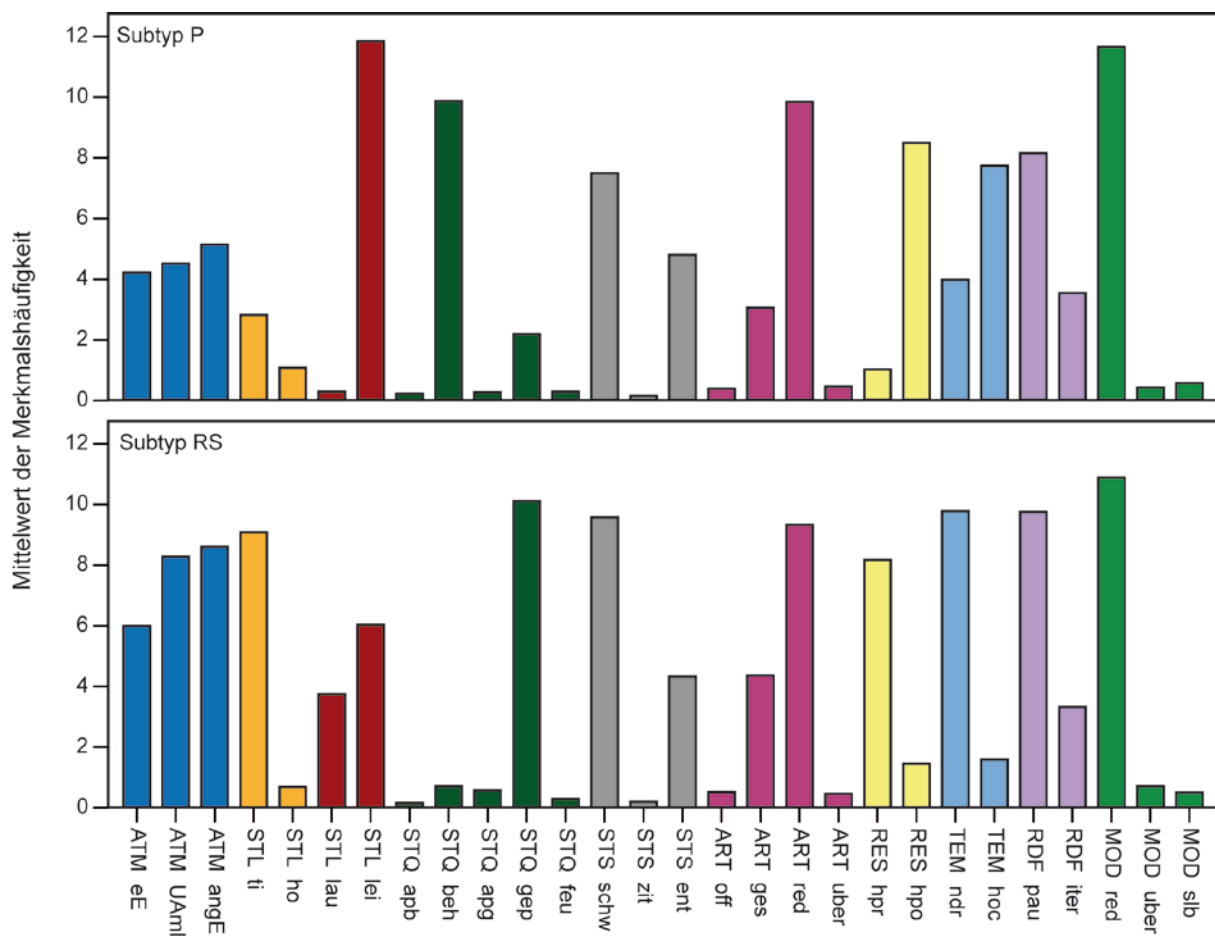


Abb. 36 Subtypenspezifische Merkmalsausprägungen der einzelnen Sprechparameter (vgl. Legende zu Abbildung 18, Kap. 10.5.1).

12.2.2.1 *Atmung*

Zunächst wurden die Merkmalsausprägungen für den Parameter *Atmung* verglichen. Beim Subtyp PSP-P (vgl. Abb. 36 oben/ blaue Balken) streute die Häufigkeit der Merkmale „erhöhte Einatmungshäufigkeit“, „Überziehen der Atemmittellage“ sowie „hör-/sichtbar angestrengte Einatmung“ ungefähr gleich und über den gesamten Bereich mit einer leichten Überlegenheit des zuletzt genannten Merkmals. Die mittlere Vorkommenshäufigkeit lag jedoch eher im unteren Bereich, zwischen 4 und 5.

Beim Subtyp PSP-RS (vgl. Abb. 36 unten/ blaue Balken) war die Streuung der Häufigkeit des Merkmals „erhöhte Einatmungshäufigkeit“ geringer als die der Merkmale „Überziehen der Atemmittellage“ und „hör-/sichtbar angestrengte Einatmung“. Der Grad der Vorkommenshäufigkeit insbesondere der Parameter „Überziehen der Atemmittellage“ sowie „hör-/sichtbar angestrengte Einatmung“ lag im Mittel zwischen 5 und 9 und war damit deutlich höher angesiedelt als beim Subtyp PSP-P.

Die Daten zeigen, dass bezüglich des Sprechparameters *Atmung* alle drei Störungsmerkmale repräsentiert werden, jedoch deutlich stärker ausgeprägt beim Subtyp PSP-RS. Insbesondere das häufige Vorkommen der Merkmale „Überziehen der Atemmittellage“ sowie „hör-/sichtbar angestrengte Einatmung“ kennzeichnen den Subtyp PSP-RS und ermöglichen so eine Differenzierung gegenüber dem Subtyp PSP-P.

12.2.2.2 Stimmlage

Hinsichtlich dieses Parameters wird neben der *Stimmlage* insbesondere auch die Stimmlautstärke analysiert. So zeigte sich beim Subtyp PSP-P eine große Streuung des Merkmals „zu tief“ bzw. „zu hoch“. Bei den meisten Patienten dieses Subtyps konnte das Merkmal „zu tief“ mit einer mittleren Häufigkeit von über 3 ermittelt werden, wohingegen sich das Merkmal „zu hoch“ bei weitaus weniger Patienten in einem Bereich von unter 1 ansiedelte. Beim Subtyp PSP-RS zeigte sich ein völlig anderes Bild: so war hier das Merkmal „zu tief“ mit einer mittleren Häufigkeit von über 8 vertreten, wohingegen das Merkmal „zu hoch“ zu vernachlässigen war.

Als exklusives Störungsmerkmal bezüglich des Parameters Stimmlautstärke konnte für den Subtyp PSP-P das Merkmal „zu leise“ ermittelt werden, bei einer mittleren Häufigkeit von über 11 – wie in Abbildung 37 dargestellt. Das Merkmal „zu laut“ konnte für diesen Subtyp, die PSP-P, kein einziges Mal vergeben werden. Für den Subtyp PSP-RS hingegen zeigte sich, dass die Stimme vieler Patienten dieses Subtyps eher „zu laut“ war, wenngleich auch hier das Merkmal „zu leise“ vergeben wurde, jedoch bei einem weitaus niedrigeren Häufigkeitsmedian von 5.

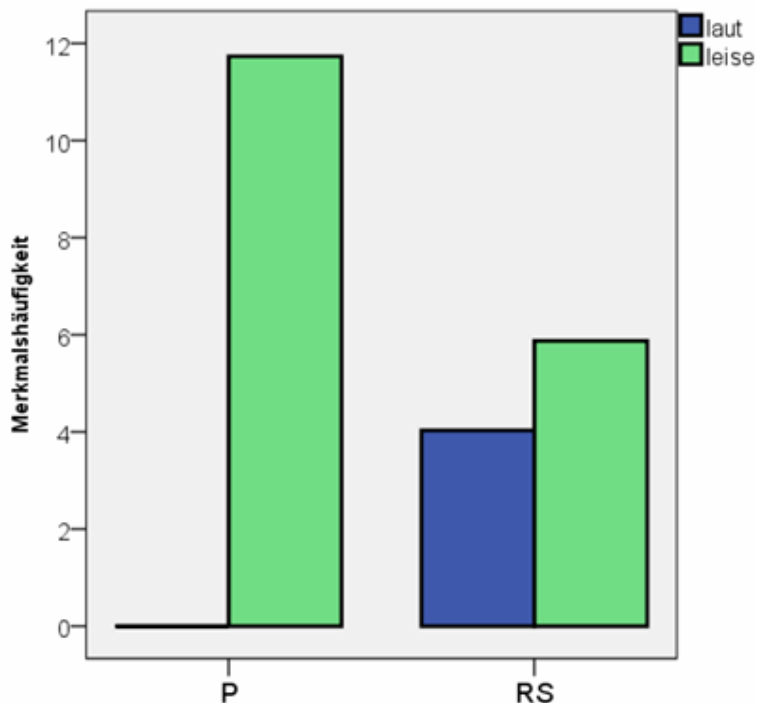


Abb. 37

Subtypenspezifischer Vergleich des Parameters Stimmlage.

12.2.2.3 *Stimmqualität*

Im Parameter *Stimmqualität* zeigte sich beim Subtyp PSP-P das Merkmal „behaucht“ mit einer mittleren Merkmalshäufigkeit von über 9. Beim Subtyp PSP-RS war dieses Merkmal nur mit einer Häufigkeit von unter 1 zu beobachten (vgl. Abb. 38). Bezüglich des Merkmals „gepresst“ zeigte sich beim Subtyp PSP-RS hingegen eine sehr deutliche Ausprägung bei einer Merkmalshäufigkeit von über 10. Der Subtyp PSP-P dagegen wies hier nur eine Häufigkeit von 2 auf.

Die Merkmale „aphon/ gepresst“ und „feucht/ gurgelnd“ zeigten sich in nur so seltenem Maße, dass sie für die Beschreibung der *Stimmqualität* beider Subtypen zu vernachlässigen sind.

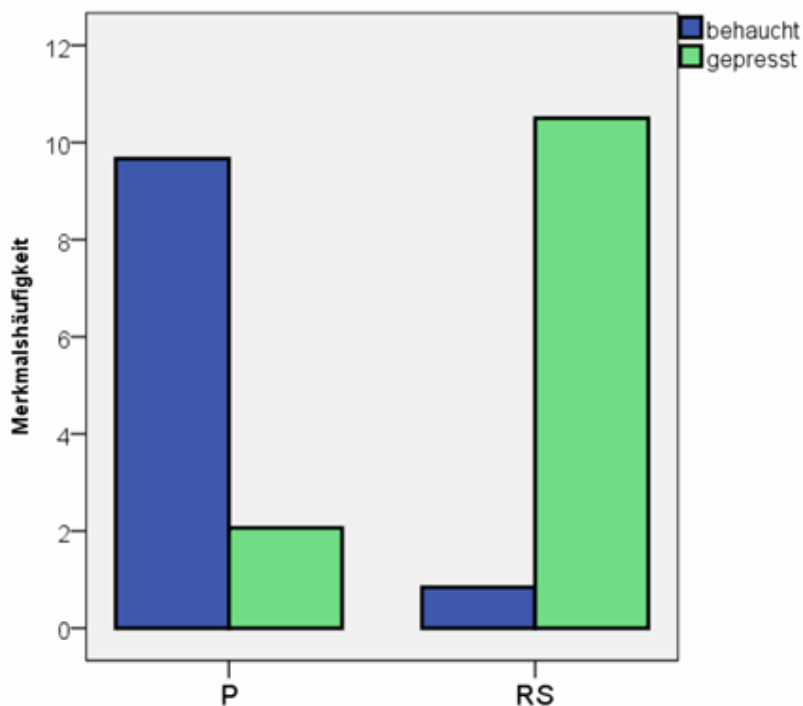


Abb. 38 Subtypenspezifischer Vergleich des Parameters *Stimmqualität*.

Somit lag bezüglich der *Stimmqualität* beim Subtyp PSP-RS in erster Linie eine gepresste Phonation und kaum ausgeprägt eine behauchte Phonation vor. Beim Subtyp PSP-P dagegen zeigte sich das entgegengesetzte Muster: hier stand eine behaucht-heisere *Stimmqualität* im Vordergrund.

12.2.2.4 *Stimmstabilität*

Im Parameter *Stimmstabilität* trat das Merkmal „Tonhöhen- und Lautstärkeschwankungen“ beim Subtyp PSP-P (vgl. Abb. 36 oben/ graue Balken) oft mit einer mittleren Häufigkeit von beinahe 8 auf. Beim Subtyp PSP-RS (vgl. Abb. 36 unten/ graue Balken) konnte dieses Merkmal sogar bei mehr als der Hälfte der Patienten mit einer noch größeren Häufigkeit über den gesamten Bereich hinweg vergeben werden. Das Merkmal „Stimmzittern“ hingegen ist zu vernachlässigen, da es in der PSP-P-Gruppe nie beobachtet wurde, in der PSP-RS-Gruppe lediglich in einem Bereich von unter 0,2. Das Merkmal „Entstimmungen/ Stimmschwund/Stimmabbruch“ zeigte bei beiden Subtypen eine ähnliche Streuung über einen Bereich von 0 – 5, allerdings mit einer größeren Varianz.

Der Sprechparameter *Stimmstabilität* war in der vorliegenden Stichprobe bei beiden Subtypen vor allem hinsichtlich des Merkmals „Tonhöhen- und Lautstärkeschwankungen“ sehr stark ausgeprägt. Das bedeutet, dass die Stabilität der Stimme für beide Subgruppen als konstant instabil beschrieben werden kann. Eine solche Verteilung der Merkmalshäufigkeit zeigt an, dass fast alle Patienten Schwankungen der Lautstärke aber auch der Tonhöhe zeigten, mit einer leichten Überlegenheit dieses Merkmals bei den Patienten des Subtyps PSP-RS.

12.2.2.5 *Artikulation*

Bei der Skala *Artikulation* wurden nun die Merkmale „offen“, „geschlossen“, „reduziert“ und „übersteigert“ unter subtypenspezifischem Aspekt betrachtet (vgl. Abb. 36/ pinkfarbene Balken). Wie sich bereits in der Analyse der Gesamtstichprobe zeigte (vgl. Kap. 10.5.1.5), streute bei beiden Subtypen das Merkmal „reduzierte Artikulationsschärfe“ über den gesamten Bereich und konnte bei mehr als der Hälfte der Patienten in fast allen Sprechproben beobachtet werden mit einer mittleren Merkmalshäufigkeit in einem Bereich von 10 (PSP-P) bis 11 (PSP-RS). Mehr als die Hälfte der Patienten wies dieses Merkmal durchgehend auf. Das Merkmal „geschlossen“ streute im Bereich von 0 bis 3 (PSP-P) bzw. 4 (PSP-RS), wurde jedoch jeweils bei der Hälfte der Patienten überhaupt nicht beobachtet. Die Merkmale für eine „offene“ sowie „übersteigerte“ Artikulation waren für beide Subtypen nur bei wenigen Patienten zu beobachten.

So war auch der Sprechparameter *Artikulation* subtypenübergreifend in erster Linie durch eine geschlossene und reduzierte Artikulation determiniert. Beide Merkmale konnten mit einer ausgeprägten Merkmalshäufigkeit beobachtet werden. Das Merkmal einer offenen Artikulation trat bei der Mehrheit der Patienten kaum auf. Eine übersteigerte Artikulation wurde bei den meisten Patienten der Stichprobe nicht beobachtet, außer bei zwei Patienten ([16]/ [33]), die dieses Merkmal allerdings durchgängig zeigten.

12.2.2.6 Resonanz

Im Parameter *Resonanz* streuten die Merkmale „Hypernasalität“ und „Hyponasalität“ in einer großen Varianz über den gesamten Bereich. Wie bereits im Rahmen der Analyse der gesamten PSP-Stichprobe vermutet (vgl. Kap. 10.5.1.6) wiesen die Merkmale „Hyponasalität“ und „Hypernasalität“ auf eine Unterscheidung der beiden PSP-Subtypen hin (vgl. Abb. 36/ gelbe Balken). Für den Subtyp PSP-P ließ sich fast durchgängig eine Hyponasalität feststellen, beim Subtyp PSP-RS hingegen fand sich bei der Mehrheit der Patienten eine ausgeprägte Hypernasalität, wie Abbildung 39 eindrucksvoll zeigt.

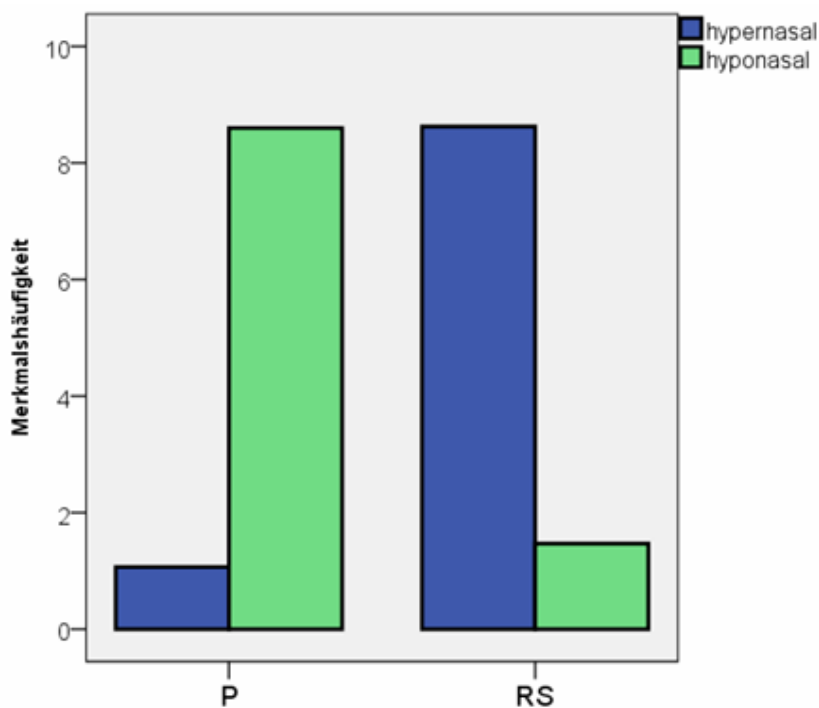


Abb. 39 Subtypenspezifischer Vergleich des Parameters Resonanz.

12.2.2.7 Tempo und Redefluss

Bei der Betrachtung der *Prosodie* wurden hier zunächst die Skalen *Tempo und Redefluss* zusammengefasst betrachtet, wie in Abbildung 40 dargestellt. Beim Subtyp PSP-P trat bezüglich des Tempos das Merkmal „zu langsam“ bei ungefähr 1/3 der Patienten mit einer Häufigkeit von 4 auf, das Merkmal „zu schnell“ hingegen in deutlich größerem Umfang bei einem mittleren Vorkommen von 7. Beim PSP-RS-Subtyp hingegen zeigte sich eine deutliche Überlegenheit des Merkmals „zu langsam“ bei einer Häufigkeit von über 10. Das Merkmal „zu schnell“ wurde mit einer mittleren Häufigkeit von kleiner 2 nur bei sehr wenigen Patienten ermittelt.

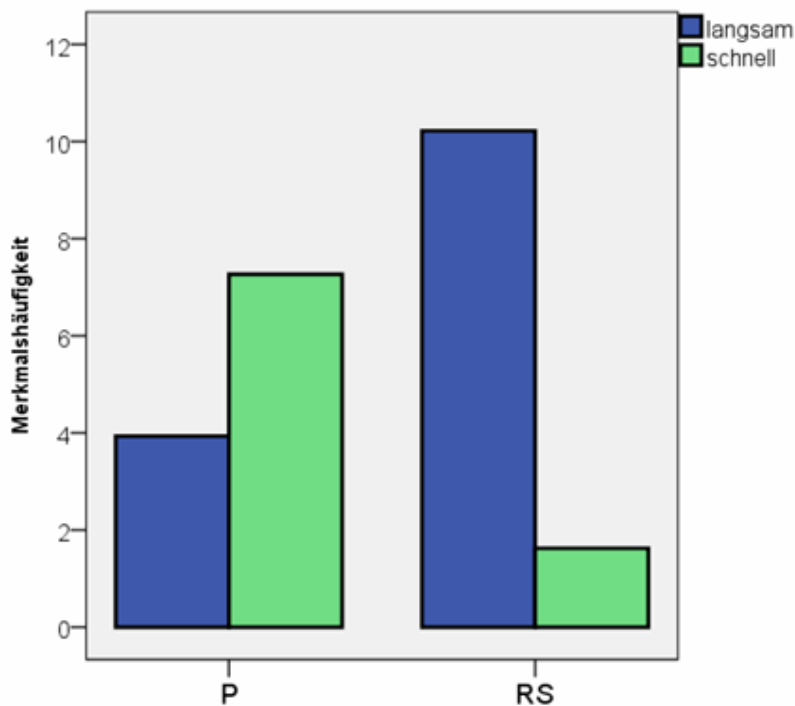


Abb. 40 Subtypenspezifischer Vergleich der Parameter Tempo und Redefluss.

Hinsichtlich des *Redeflusses* zeigte sich für den Subtyp PSP-P (vgl. Abb. 36/ oberer Balken violett), dass das Merkmal „Pausen“ bei ungefähr der Hälfte der Patienten mit einer Häufigkeit von 9 beobachtet wurde. Bezüglich des Merkmals „Iterationen“ zeigte 1/3 der Patienten dieses überhaupt nicht, bei einem weiteren Drittel der Patienten konnte es mit einer mittleren Häufigkeit von knapp 3 beobachtet werden.

Beim Subtyp PSP-RS (vgl. Abb. 36/ unterer Balken violett) trat das Merkmal „Pausen“ bei der Mehrheit der Patienten mit einer großen Häufigkeit von über 10 auf. Das Merkmal „Iterationen“ wurde nur bei knapp 1/3 der Patienten beobachtet, bei zwei „Ausreißern“ dieser Gruppe ([14]/ [50] jedoch durchgängig).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass insbesondere bei der PSP-RS-Gruppe das *Sprechtempo* der Patienten stark verlangsamt und von vielen Pausen durchsetzt war, zum Teil auch geprägt von häufigen Iterationen. Beim Subtyp PSP-P zeigte sich bei 1/3 der Patienten ein eher erhöhtes Sprechtempo. Das eher verlangsamte Sprechtempo der PSP-P-Patienten der vorliegenden Stichprobe, ebenfalls durchsetzt von Pausen und Iterationen, trat vor allem bei Patienten mit einem eher langen Krankheitsverlauf auf. Hinsichtlich der subtypenspezifischen Unterscheidung zeigte sich beim Subtyp PSP-RS das verlangsamte Sprechtempo als *das* entscheidende Störungsmerkmal.

12.2.2.8 *Modulation*

Als weiterer Parameter der *Prosodie* wurde abschließend die *Modulation* betrachtet. Beim Subtyp PSP-P streute das Merkmal „eingeschränkte Tonhöhen- und Lautstärk modulation“ im Bereich von 0 bis nahezu 12, wobei mehr als 2/3 der Patienten dieses Merkmal in allen Sprechproben zeigten. Die Merkmale „übersteigerte Tonhöhen- und Lautstärk modulation“ sowie „silbisches Sprechen“ wurden mit einer Häufigkeit von unter 0,2 beobachtet und sind daher zu vernachlässigen. Beim Subtyp PSP-RS zeigte sich eine ähnliche, wenngleich etwas moderatere Streuung des Merkmals „eingeschränkte Tonhöhen- und Lautstärk modulation“, nämlich in einem Bereich bis 11. Die Merkmale „übersteigerte Tonhöhen- und Lautstärk modulation“ sowie „silbisches Sprechen“ wurden auch bei diesem Subtyp nur mit einer geringen Häufigkeit beobachtet, jedoch in einem Bereich von fast 1 für das Merkmal „übersteigert“ und mit einer Häufigkeit von mehr als 0,2 für das Merkmal „silbisch“.

Kennzeichnend für die *Modulation* war eine stark eingeschränkte Tonhöhen- und Lautstärk modulation für beide Subtypen. Silbisches Sprechen sowie eine übersteigerte Modulation waren in der PSP-P-Gruppe nicht zu beobachten, hingegen zeigte die PSP-RS-Gruppe durchaus Tendenzen übersteigerten und silbischen Sprechens.

12.2.3 Diskriminanzanalyse

Es würde nun überprüft, ob sich die nach klinischen Kriterien (vgl. Kap. 9.1.2, Abb.3) klassifizierten Patienten-Subgruppen auf der Grundlage auditiver Dysarthriemerkmale re-klassifizieren lassen. Für diese Analyse wurde die Auftretenshäufigkeit der Merkmale verwendet, die im Rahmen der Merkmalsanalyse (vgl. Kap. 12.2.2) für beide Gruppen deutlich unterschiedliche Werte ergeben hatten. Dazu zählten beim Parameter *Stimmlage* die Merkmale „zu leise“ vs. „zu laut“ (vgl. Abb. 37), beim Parameter *Stimmqualität* die Merkmale „behaucht-heiser“ vs. „gepresst-heiser“ (vgl. Abb. 38), hinsichtlich der *Resonanz* zeigte sich eine deutliche Unterscheidung hinsichtlich der Verteilung der Merkmale „hyponasal“ vs. „hypernasal“ (vgl. Abb. 39), wie auch bezüglich des Parameters *Sprechtempo* für die Merkmale „zu langsam“ vs. „zu schnell“ (vgl. Abb. 40). Letztlich wurden in einer schrittweisen Diskriminanzanalyse aus diesen Merkmalen vier Störungsmerkmale identifiziert, die einen signifikanten Beitrag zur Trennung der beiden Subgruppen leisteten ($c = 0,912$ und $p < 0,001$), aufgelistet in Tabelle 6.

Sprechparameter	Merkmal	Charakteristisch für Subtyp
<i>Stimmlage</i>	zu leise	PSP-P
<i>Stimmqualität</i>	behaucht-heiser	PSP-P
<i>Resonanz</i>	Hypernasal	PSP-RS
<i>Tempo</i>	zu niedrig	PSP-RS

Tab. 6 Distinktive subtypenspezifische Störungsmerkmale.

Dabei gelang es, 97,9% der ursprünglich gruppierten Fälle richtig zuzuordnen. Es wurde lediglich ein Patient [9] falsch klassifiziert. Ein weiterer Patient [11] wurde zwar korrekt klassifiziert, jedoch mit einer geringeren Klassifizierungswahrscheinlichkeit (vgl. Anhang H9, Tab. 27). Die extrahierten distinktiven Merkmale besitzen also eine große Trennkraft bezüglich beider Subtypen.

Die nachfolgende Abbildung zeigt nun die Werte der Patienten beider Subtypen auf der Diskriminanzfunktion und belegt somit die erfolgreiche Diskrimination von Patienten mit PSP-RS und PSP-P.

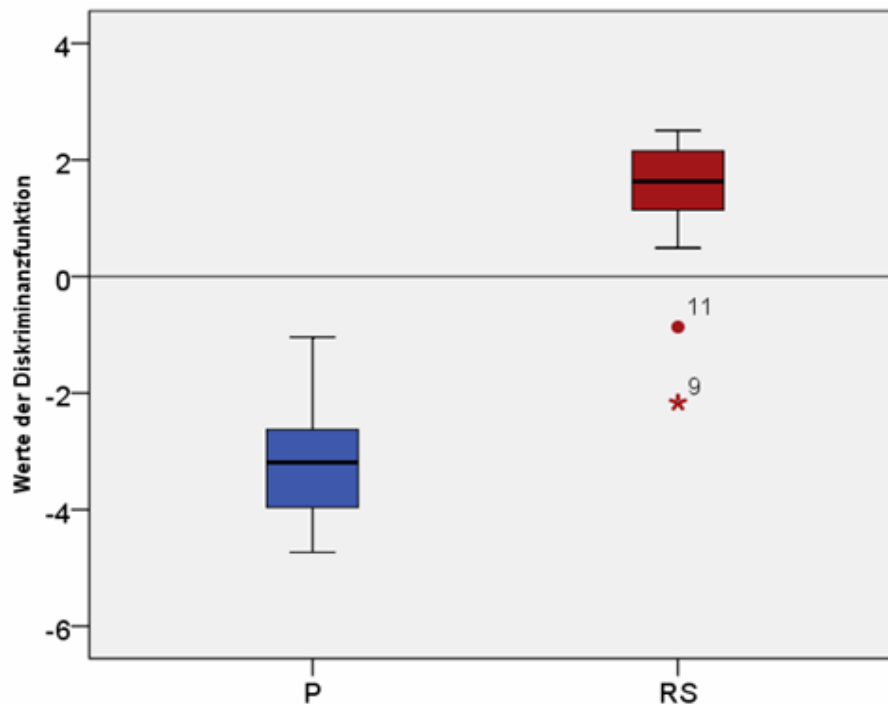


Abb. 41 Subtypenspezifische Diskriminanzanalyse der Parameter Stimmlage, Stimmqualität, Resonanz und Tempo.

Wie sich bereits im Rahmen der Skalen- bzw. Merkmalsanalyse der Gesamtstichprobe (vgl. Kap. 10.4 und 10.5) andeutete, wies die zum Teil große Streuung der Störungsmerkmale bereits auf subtypenspezifische Besonderheiten hin. Diese Annahme konnte im Rahmen der subtypenspezifischen Analysen bestätigt werden. Basierend auf den vier Störungsmerkmalen, die als geeignete distinktive Merkmale ermittelt wurden in Bezug auf eine signifikante Unterscheidung beider Subtypen, ergibt sich folgenden Merkmalsverteilung: die Merkmale „zu leise“ des Sprechparameters *Stimmlage* sowie „behaucht-heiser“ des Sprechparameters *Stimmqualität* sind spezifisch für den Subtyp PSP-P. Das Merkmal „hypernasal“ des Parameters *Resonanz* sowie das Merkmal „zu niedrig“ des Parameters *Tempo* determinieren den Subtyp PSP-RS. Somit ergibt sich anhand spezifischer dysarthrischer Kriterien eine gezielte Unterscheidung von *PSP-RS* und *PSP-P*.

13 Allgemeine Diskussion

Nachfolgend sollen die wichtigsten empirischen Ergebnisse bezüglich eines möglichen subtypenspezifischen Dysarthrie-Profiles bei PSP vor dem Hintergrund der bisherigen Forschungserkenntnisse diskutiert werden. Es soll ebenfalls eine Einschätzung der Natürlichkeit sowie der Verständlichkeit des Sprechens erfolgen. Mit einem Ausblick auf die weitere Forschung sollen abschließend mögliche Kriterien zur Unterscheidung der Dysarthrie bei PSP im Vergleich zum IPS und anderen APS erörtert werden.

13.1 Zusammenfassung der empirischen Ergebnisse

13.3.1 Hintergrund

Ziel der vorliegenden Arbeit war die explorative Erhebung von Daten zur Beschreibung der Dysarthrie bei PSP im Rahmen einer multizentrischen Querschnittstudie. Dabei sollte evaluiert werden, ob sich für die PSP anhand der Art und Ausprägung der Dysarthrie unter Beachtung verschiedener Variablen unterschiedliche Subtypen beschreiben lassen. Im Fokus der Untersuchungen standen dabei die „klassische“ PSP vom Richardson-Typ, *PSP-RS*, und die „atypisch“ verlaufende PSP mit Parkinsonismus, *PSP-P*.

Wie bereits in Kapitel 8.1 ausgeführt, können nach derzeitigem Forschungsstand die Symptome der Dysarthrie bei PSP nicht eindeutig und ausschließlich einem bestimmten Dysarthrie-Syndrom (Ziegler 2002) zugeordnet werden. Eine wesentliche Grundlage für die Entwicklung der Fragestellung der hier vorgelegten Arbeit bildet die Studie von Williams und Kollegen (2005), in der erstmalig das Vorhandensein von mindestens zwei PSP-Subtypen postuliert wurde. Aber auch eine Vielzahl weiterer Studien (Srulijes et al. 2010, Skodda et al. 2010, Stamelou 2010, Williams et al. 2005, 2007; Williams & Lees 2009, 2010) konnte anhand von Daten pathologisch gesicherter Fälle zeigen, dass es sich um verschiedene Subtypen der PSP zu handeln scheint (vgl. Kap. 7). Ob und wie diese Subtypen auch spezifisch in Bezug auf eine Dysarthrie beschrieben werden können, war Ziel der Datenerhebung im Rahmen der vorliegenden Arbeit.

13.1.2 Forschungshypothesen und Methoden

Im Vordergrund der empirischen Evaluation stand dabei zunächst die Beurteilung der gesamten PSP-Stichprobe. Dabei wurden einerseits Aspekte, wie die Abhängigkeit des Schweregrades der Dysarthrie von bestimmten Variablen (Erkrankungsdauer, Schweregrad der Erkrankung, Dysarthriedauer) in Betracht gezogen, andererseits wurde auch der Frage nach dem Zusammenhang von Verständlichkeit und Natürlichkeit des Sprechens mit dem Schweregrad der Dysarthrie nachgegangen. Im zweiten Schritt sollte dann untersucht werden, ob sich Unterschiede hinsichtlich der Dysarthrie beim der PSP-RS und der PSP-P zeigen und ob es spezifische Merkmalsausprägungen gibt, die beide Subtypen voneinander abgrenzen. Dabei wurden folgende Hypothesen basierend auf den Überlegungen zu Art und Ausprägung der Dysarthrie bei PSP unter Beachtung der subtypenspezifischen Besonderheiten überprüft:

1. *Die Symptome der Dysarthrie bei PSP sind subtypenspezifisch, nicht syndromspezifisch.*
2. *Bei der PSP-RS zeigen sich Symptome einer vorrangig spastischen Dysarthrie mit einem verlangsamten Sprechtempo.*
3. *Bei der PSP-P zeigen sich ähnlich der „Parkinsondysarthrie“ eher hypokinetische Anteile mit behaucht-heiserer Hypophonie.*
4. *Die Dysarthriedauer erlaubt im Verhältnis zur Erkrankungsdauer eine Voraussage bezüglich der subtypenspezifischen Zuordnung.*
5. *Es zeigt sich eine Interaktion von Verständlichkeit und Natürlichkeit des Sprechens, wobei mit zunehmender Beeinträchtigung der Verständlichkeit auch die Natürlichkeit des Sprechens abnimmt.*

Zur Untersuchung dieser Fragestellungen wurden in einer unselektierten Stichprobe die Daten von 50 Patienten mit der klinischen Diagnose einer *möglichen* bzw. *wahrscheinlichen* PSP ausgewertet. Die Erhebung der Daten erfolgte im Zeitraum von Juni 2007 bis Mai 2009 am „Neurologischen Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen und Parkinson“ in Beelitz-Heilstätten sowie in der „Interdisziplinären Ambulanz für Bewegungsstörungen“ am Klinikum München-Großhadern.

Die klinische Diagnosestellung einer *möglichen* oder *wahrscheinlichen* PSP erfolgte im Rahmen einer standardisierten neurologischen Untersuchung unter Einbeziehung der PSP-spezifischen Ratingskala zur klinischen Einschätzung des Schweregrades der PSP (PSPRS). Desweiteren wurden zur Dysarthriediagnostik die Bogenhausener Dysarthrieskalen (BoDyS) angewendet, sowie Verständlichkeitsuntersuchungen mittels des Münchner Verständlichkeitsprofils (MVP-Online) und eines weiteren Transkriptionsverfahrens. Diese Verständlichkeitsmessungen wurden ergänzt durch eine Natürlichkeitsschätzung (vgl. Kap. 9.2).

13.1.3 Diskussion

Im Folgenden sollen nun die Ergebnisse der Evaluation in Bezug auf die Forschungsfragen zusammengefasst und diskutiert werden. Eine ausführliche Beschreibung der unterschiedlichen Dysarthriefformen bei PSP-RS und PSP-P schließt sich an.

1. Die Symptome der Dysarthrie bei PSP sind subtypenspezifisch, nicht syndromspezifisch.

Die Annahme, dass sich analog zu den spezifischen klinischen Ausprägungen der PSP in die beiden am häufigsten beschriebenen Subtypen, PSP-RS und PSP-P, auch hinsichtlich der Dysarthrie subtypenspezifische Merkmale zeigen, konnte anhand der vorliegenden Daten bestätigt werden. Mittels einer Diskriminanzanalyse konnte mit hoher Signifikanz ($c = 0,912$ und $p < 0,001$) nachgewiesen werden, dass eine Diskrimination beider Subtypen anhand bestimmter distinktiver Dysarthriemerkmale möglich ist und dass anhand dieser Merkmale eine eindeutige Gruppenzuordnung erfolgen kann. Das bedeutet, dass der PSP nicht genau *eine* Form der bislang beschriebenen Dysarthrien (Ziegler et al. 2002, Ziegler & Vogel 2010) zugeordnet werden kann, sondern dass es sich um vielfältige dysarthrische Ausprägungen handelt, wobei jeder PSP-Subtyp bestimmte distinktive Merkmale zeigt.

2. *Bei der PSP-RS zeigen sich Symptome einer vorrangig spastischen Dysarthrie mit einem verlangsamten Sprechtempo.*

Ausgehend von einer subtypenspezifischen Ausprägung der Dysarthrie bei PSP wurde angenommen, dass es entsprechend des jeweiligen Subtyps hauptsächlich zwei Ausprägungen der Dysarthrie mit diskriminativen Störungsmerkmalen gibt⁸⁸. Diese Annahme konnte signifikant bestätigt werden. Danach ist die Dysarthrie beim Subtyp PSP-RS hinsichtlich des phonatorischen Störungsmusters wie folgt zu charakterisieren: es zeigen sich eine überwiegend gepresst-heisere Stimmqualität, die inadäquate Lautstärkeentgleisungen zeigt⁸⁹, eine eher erniedrigte Stimmlage und eine ausgeprägte Hypernasalität. Hinzu kommt eine enorme Verlangsamung des Sprechens, die möglicherweise durch Spastizität verursacht wird.

Der Subtyp PSP-RS zeigt damit dysarthrische Symptome, die denen einer spastischen Dysarthrie (Ziegler & Vogel 2010) ähneln. Bereits in früheren Studien wurden ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des Vorhandenseins spastischer Symptome bei PSP (Hartelius et al. 2006, Hinterberger et al. 2008, Penner et al. 2007) beschrieben. Es ist aufgrund der Datenlage dieser Studie anzunehmen, dass insbesondere die Spastizität bei PSP-RS zu einer generalisierten Tonuserhöhung führt bei gleichzeitigem Mangel an feinmotorischer Kontrolle. Ein erhöhter Tonus führt zu einer langsamen und kleinamplitudigen Ausführung der Bewegungen, so auch der Bewegung aller an der Sprechaktivität beteiligten Organe⁹⁰. Diese Tonuserhöhung bedingt in Bezug auf die Phonation vermutlich eine Hyperadduktion sowie eine Verdickung und Verkürzung der Stimmlippen (erniedrigte Stimmlage). Eine Tonuserhöhung der pharyngealen Muskulatur kann dann eine velopharyngeale Insuffizienz erzeugen, die dann im Verlauf zu der beschriebenen ausgeprägten Hypernasalität führen kann.

⁸⁸ Ob sich für den PSP-PAGF-Typ auch eine spezifische Dysarthrie beschreiben lässt, kann aufgrund der sehr kleinen Stichprobe (n=3) anhand der Daten dieser Studie nicht beantwortet werden. Jedoch scheint eine Palilalie mit festinierendem Sprechtempo eine charakteristische Besonderheit der Dysarthrie bei PSP-PAGF darzustellen, auch bei den drei Patienten der vorliegenden Stichprobe. Häufig ist dieses das erste Symptom der Erkrankung, meist in Kombination mit einem Freezing beim Gehen (Williams et al. 2007).

⁸⁹ Tonuserhöhung führt zu einer Verengung der Glottis und gleichzeitig zu einem erhöhten Glottiswiderstand. Es ist also mehr Kraft notwendig, um diesen Verschluss zu sprengen und Stimme zu produzieren. Inadäquate Lautstärke kann daher resultieren, dass mit zu viel Expirationskraft versucht wird, diesen Widerstand zu sprengen.

⁹⁰ Inwiefern die bei PSP beschriebene Impulskontrollstörung die zum Teil überschießenden und hypertonen Bewegungen bedingt, sollte Gegenstand der weiteren Forschung sein.

Laut der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit scheint dieses Resonanzmerkmal symptomatisch zu sein für die PSP-RS. Hypernasalität kann darüber hinaus eine Sprechatmungsstörung verstärken. In diesem Zusammenhang konnten anhand der Ergebnisse Atemdefizite mit Auswirkungen auf die Atem-Stimm-Koordination mit ausgeprägten Defiziten hinsichtlich aller Merkmale nachgewiesen werden, insbesondere aber beim Überziehen der Atemmittellage sowie hinsichtlich einer hör- und sichtbar angestregten Einatmung. Diese Defizite resultieren offenbar aus einem reduzierten inspiratorischen Volumen bzw. dem somit verringerten, zum Sprechen verfügbaren Atemvolumen. Diese Beeinträchtigungen könnten neben der Spastizität, möglicherweise aber auch aufgrund der Rigidität der sprechrelevanten Muskulatur, eine weitere Erklärung für die starke Verlangsamung des Sprechtempos bei PSP-RS bieten. All diese Phänomene führen zu der ausgeprägten Sprechanstrengung, die bei nahezu allen Patienten dieses Subtyps beobachtet wurde. Das stark verlangsamte und angestregte Sprechen bei PSP-RS ist vergesellschaftet mit einer nicht flüssigen Sprechweise sowie einer eingeschränkten Tonhöhen- und Lautstärk modulation (Monotonie)⁹¹.

Hinsichtlich der Pathomechanismen, die der Dysarthrie bei PSP-RS offenbar zugrundeliegen, wäre zu vermuten, dass die Anteile einer spastisch betonten Dysarthrie ergänzt werden durch ein gewisses Maß an Rigidität. Um aber zu klären, inwiefern die Rigidität, möglicherweise primär, die Larynxbeweglichkeit beeinträchtigt und so zu einer ausgeprägten Tonuserhöhung führt, bedarf es einer genauen elektrophysiologischen Untersuchung im Bereich des Larynx, insbesondere der Stimmlippen⁹², aber auch im Bereich der Atemmuskulatur. Die vorliegenden Daten ermöglichen zunächst lediglich die Aussage, dass die Dysarthrie beim Subtyp PSP-RS offenbar stark geprägt ist von spastischen Symptomen. So muss die Annahme, dass die Sprechanstrengung bei PSP-RS eine Kombination aus vorrangig spastischen Symptomanteilen mit rigiden Zügen ist, weiter hypothetisch bleiben.

⁹¹ Inwiefern kognitive Defizite bei der PSP-RS aufgrund der Schädigung des Mittelhirns die willentliche Modifikation der Atmung aber auch die Sprachproduktion im Allgemeinen beeinflussen, ist bislang völlig ungeklärt. Auch übergeordnete Fragen nach dem Einfluss der Basalganglien auf kognitive Funktionen bzw. die Sprachverarbeitung, insbesondere die Sprachproduktion, sind nahezu ungelöst.

⁹² Ein sinnvolles und notwendiges Diagnosewerkzeug wäre hierbei eine Stroboskopie, die in diesem Zusammenhang zusätzliche Erkenntnisse zum Schwingungsverhalten der Stimmbänder liefern könnte.

3. *Bei der PSP-P zeigt sich ähnlich der „Parkinsondysarthrie“ eine eher hypokinetische Dysarthrie mit behaucht-heiserer Hypophonie.*

Diese Hypothese kann anhand der vorliegenden Daten bestätigt werden. Patienten mit einer eher „atypisch“ verlaufenden PSP-Erkrankung, der PSP-P, entwickeln erst im Krankheitsverlauf eine Dysarthrie, die zunächst an die Symptome der rigid-hypokinetischen Dysarthrie beim IPS, der sogenannten Parkinsondysarthrie⁹³, erinnert.

Patienten vom Subtyp PSP-P zeigen im Rahmen der Dysarthrie dann zunehmend das Symptom einer „behaucht-heiseren“ Hypophonie, welches nach Datenlage als *das* entscheidende Merkmal gewertet werden muss, das den Subtyp PSP-P vom Subtyp PSP-RS unterscheidet (vgl. Kap. 12.2.2.3). Die Daten bestätigen, dass sich für die PSP-P ein phonatorisches Muster beschreiben lässt, das eine Hypophonie mit einer durchgängig behaucht-heiseren Stimmqualität zeigt. Differentialdiagnostisch interessant ist das Merkmal „heiser“, das die Hypophonie bei PSP-P unterscheidet von der vielfach dokumentierten Hypophonie beim IPS (Countryman et al. 1994, Fox et al. 2002, Liotti et al. 2003, Ramig & Gould 1988, Ramig et al. 2004). Dieser Aspekt der Art und Ausprägung der Hypophonie im Rahmen der Parkinsonsyndrome sollte Gegenstand der weiteren Forschung zur Differentialdiagnose zwischen dem IPS und den anderen APS sein.

Bezüglich der Stimmlage konnte die Annahme, dass sich wie bei der rigid-hypokinetischen Dysarthrie beim IPS (sog. Parkinsondysarthrie) eine überwiegend erhöhte Stimmlage zeigt, nicht bestätigt werden. So zeigte die überwiegende Mehrheit der Patienten des Subtyps PSP-P eine erniedrigte Stimmlage (vgl. Kap. 12.2.2.2), nur bei wenigen Patienten innerhalb dieser Gruppe war die Stimmlage erhöht. In diesem Zusammenhang ist anzunehmen, dass Spastizität ein subtypenübergreifendes Merkmal der PSP darstellt. Es wäre zu vermuten, dass die Stimmlippen generell eher verkürzt und verdickt sind, was eine mögliche Begründung für die eher zu tiefe Stimmlage sein könnte. Dies führt weiter zu der Annahme, dass auch im Rahmen der Dysarthrie bei PSP-P spezifische spastische Störungsanteile vorhanden sind, da die Phonation in *allen* Fällen das Störungsmerkmal „heiser“⁹⁴ zeigt.

⁹³ Flache hastige Atmung, behauchte leise Stimme (Hypophonie) bei zumeist erhöhter Stimmlage und Monotonie; das Sprechtempo ist normal oder erhöht, aber nicht verlangsamt.

⁹⁴ Wenn man davon ausgeht, dass eine Hyperadduktion der Stimmlippen, wie sie v.a. für die spastische Dysarthrie beschrieben wird (u.a. Ziegler & Vogel 2010), vordergründig zu Heiserkeit führt.

Dieses Merkmal kann vermutlich als krankheitsimmanent beschrieben werden und scheint sich im Rahmen der *Dysarthrien* bei PSP sozusagen als „übergeordnetes“ Störungsmerkmal zu entfalten bzw. von Krankheitsbeginn an vorzuliegen. Die Frage, ob man bei PSP-P nicht eher von einer spastisch-hypokinetischen Dysarthrie mit dem Kardinalsymptom der (heiser-behauchten) Hypophonie sprechen sollte, muss Gegenstand der weiteren Forschungsdiskussion sein. Von besonderem Interesse wäre auch hier eine detaillierte Untersuchung der Stimmlippen, um anhand einer kombinierten laryngoskopischen und akustischen Diagnostik eine objektive Aussage hinsichtlich der Heiserkeit zu treffen⁹⁵.

Anhand der Datenlage konnte weiterhin eine deutliche Abnahme der artikulatorischen Präzision nachgewiesen werden, die bei diesem Subtyp in erster Linie determiniert war durch eine geschlossene und reduzierte Artikulation, wobei gleichzeitig die Monotonie der Sprechweise zunahm. Einzig das Sprechtempo blieb beim Subtyp PSP-P, wie es ansonsten exklusiv für die Parkinsondysarthrie beschrieben wurde (Ziegler et al. 2002, Ziegler & Vogel 2010), weitgehend erhalten oder zeigte sich gelegentlich erhöht.

⁹⁵ Die Heiserkeit könnte man z.B. über die Tonhaldedauer eines Vokals messen, z.B. /a/ und mittels eines computergestützten Programmes analysieren, z.B. mit dem „Göttinger Heiserkeitsdiagramm“ (Fröhlich et al. 1998).

4. *Die Dysarthriedauer erlaubt im Vergleich zur Erkrankungsdauer eine Voraussage bezüglich der subtypenspezifischen Zuordnung.*

Die Annahme, dass der zeitliche Abstand zwischen der Diagnosestellung der PSP und dem Auftreten einer Dysarthrie subtypenspezifisch verschieden ist, konnte anhand der vorliegenden Daten für die beiden Subtypen PSP-P und PSP-RS bestätigt werden (vgl. Tabelle 5, Kap. 9.1.2). Dieser zeitliche Abstand zeigte sich in der Form, dass bei einer PSP-RS der Zeitpunkt der Diagnosestellung und das Auftreten einer Dysarthrie zeitgleich sein können oder aber, dass sich die Dysarthrie häufig früh im Krankheitsverlauf manifestiert, spätestens aber 24 Monate nach Diagnosestellung. Für die PSP-P zeigte sich, dass sich die Dysarthrie hier erst zu einem späteren Erkrankungszeitpunkt abbilden ließ, frühestens aber 24 Monate nach der Diagnosestellung.

Dieses zeitliche Kriterium von 24 Monaten erweist sich als eine Art „Schwellenwert“ zwischen beiden Subtypen und kann daher als dysarthrisches Zusatzkriterium hinsichtlich der Subtypenspezifisierung etabliert werden. Dieses Kriterium stellt sich wie folgt dar:

Dysarthrie-Schwellenwert bei PSP

PSP-P:	Abstand zwischen ESdE* und DdD**:	≥ 24 Monate
PSP-RS:	Abstand zwischen ESdE und DdD:	≤ 24 Monate
* Erste Symptome der Erkrankung = Erkrankungsbeginn **Diagnosestellung der Dysarthrie = Dysarthriebeginn		

Abb. 42: Formel für den Dysarthrie-Schwellenwert zur Differenzierung der Subtypen PSP-P und PSP-RS.

5. *Es zeigt sich eine Interaktion von Verständlichkeit und Natürlichkeit des Sprechens, wobei beide Aspekte den Schweregrad der Dysarthrie plausibel abbilden.*

Das Ausmaß der Verständlichkeitseinschränkung lässt sich nicht vom Schweregrad der Dysarthrie ableiten. So kann ein Patient mit uneingeschränkter Verständlichkeit bezüglich seiner Sprechweise sehr unnatürlich wirken. Aus diesem Grund kommt dem Sprechparameter der Natürlichkeit in der vorliegenden Studie eine besondere Bedeutung zu, um so die Aussagekraft der Verständlichkeit eines Sprechers zu ergänzen bzw. zu relativieren (vgl. Kap. 9.2.4). Die Ergebnisse der diese Arbeit ergänzenden Untersuchung zur Natürlichkeit des Sprechens bei PSP⁹⁶ zeigten mit $r = 0,77$ und $p < 0,01$ einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen der Verständlichkeit (V_mean) und der Natürlichkeit (Nat_mean). So wurde im Rahmen der Hörerbeurteilung bei Patienten mit einer nahezu ungestörten Verständlichkeit⁹⁷ zumeist auch die Natürlichkeit hoch eingeschätzt. Ähnlich war bei besonders unverständlichen Patienten häufig auch die Einschätzung der Natürlichkeit eher gering. Die Hypothese, dass Verständlichkeit und Natürlichkeit des Sprechens interagieren kann anhand der Daten bestätigt werden. Beide Aspekte widerspiegeln somit den Schweregrad der Dysarthrie.

Desweiteren ergab die Datenanalyse, dass zum überwiegenden Teil mit sinkender Verständlichkeit auch die Natürlichkeit des Sprechens abnahm. Jedoch zeigten sich insbesondere in Bezug auf die Natürlichkeit des Sprechens sogenannte „Ausreißer“. Die vorliegenden Daten beweisen, dass trotz einer gut erhaltenen Verständlichkeit die Natürlichkeit des Sprechens bei PSP oftmals deutlich beeinträchtigt ist, der umgekehrte Fall zeigte sich jedoch nur bei einem Patienten [29]⁹⁸. Desweiteren sind Verständlichkeit und Natürlichkeit des Sprechens *nicht* modalitätenspezifisch verschieden bzw. modalitätenabhängig, weder hinsichtlich der Gesamtstichprobe noch in subtypenspezifischer Hinsicht (Schwager 2010 unveröff., Zimmermann 2010 unveröff.).

⁹⁶ Schwager, unveröffentlicht

⁹⁷ Die Angaben für die Verständlichkeit beziehen sich ausschließlich auf die Werte der Transkriptionsanalyse (V_Trans), auch als V_mean bezeichnet.

⁹⁸ Dieser Patient hatte die Klinische Diagnose einer PSP-PAGF.

Die Werte beider Verständlichkeitsmessungen (V_MVP und V_Trans) korrelierten mit $r = 0,62$ und $p < 0,001$ höchstsignifikant miteinander. Das bedeutet, dass Patienten, die einen hohen Verständlichkeitswert unter Anwendung des Transkriptionsverfahrens (V_Trans) erzielten, auch einen hohen V_MVP-Wert erreichten. Jedoch zeigte sich in diesem Zusammenhang, dass hinsichtlich der unterschiedlichen Sensitivität der Verständlichkeitsmessungen die Werte teilweise auch differierten. So wiesen einige Patienten, deren Verständlichkeitswerte im MVP-Online im Normbereich (96-100%) lagen, hinsichtlich der „transkribierten“ Verständlichkeit beim Lesen und Nachsprechen (BoDyS) deutlich geringere Verständlichkeitswerte auf. Eventuelle modalitätenspezifische Einflüsse des Lesens bzw. Nachsprechens auf die beiden Verständlichkeitsmessungen konnten aber ausgeschlossen werden (Zimmermann, unveröff.). Die Ergebnisse zeigten hingegen ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen beiden Verständlichkeitswerten ($r = 0,78$, $p < 0,01$). Beide Modalitäten korrelierten also signifikant, d.h. dass hohe Verständlichkeitswerte beim Lesen mit hohen Verständlichkeitswerten beim Nachsprechen einhergingen und umgekehrt. Ein t-Test mit verbundenen Stichproben ergab desweiteren keinen signifikanten Mittelwertunterschied zwischen den Verständlichkeitswerten der Lese- und der Nachsprechaufgabe (Zimmermann, unveröff.). Die höhere Sensitivität des Transkriptionsverfahrens gegenüber dem MVP-Online kann also nicht auf die Modalität des Lesens, welche nur im Transkriptionsverfahren eingeschlossen war, zurückgeführt werden. Daher wurde die Verständlichkeit in erster Linie anhand des Transkriptionsverfahrens beurteilt, da sich diese Messung als sensitiver erwies.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass in Bezug auf die gesamte PSP-Stichprobe ein deutlicher Zusammenhang der Verständlichkeit des Sprechens mit dem Schweregrad der Dysarthrie sowie mit dem Schweregrad der Erkrankung besteht. Jedoch konnte diese Signifikanz für die Dauer der Erkrankung bzw. die Dysarthriedauer nicht bestätigt werden. Die Natürlichkeit des Sprechens hingegen zeigte eine unerwartet hohe Signifikanz in Bezug auf *alle* Variablen, jedoch nur für den Subtyp PSP-RS⁹⁹ (vgl. Kap. 12.1.3). Die Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhangs von Natürlichkeit und Verständlichkeit des Sprechens auf den Schweregrad der Dysarthrie zeigen, dass dieser modalitätenübergreifend mit beiden Schweregradaspekten korreliert, wenngleich es offenbar die Natürlichkeit des Sprechens ist, die bei beiden PSP-Subtypen bereits frühzeitig beeinträchtigt ist und somit als *das* entscheidende differentialdiagnostische Kriterium zur Differenzierung zwischen beiden PSP-Subtypen zu beurteilen ist, möglicherweise auch gegenüber anderen Parkinson-Syndromen.

Anhand statistisch valider Ergebnisse konnten spezifische Störungsmerkmale der Dysarthrie extrahiert werden, die eine signifikante Abgrenzung der PSP-RS gegenüber der PSP-P ermöglichen: eine leise und behaucht-heisere Stimme sowie ein verlangsamtes Sprechtempo und Hypernasalität. Damit können für die hier fokussierten Subtypen der PSP zwei unterschiedliche Dysarthrietypen postuliert werden. Danach wird dem Subtyp PSP-RS eine spastisch betonte Dysarthrie mit ausgeprägter Verlangsamung des Sprechtempos zugeordnet, dem Subtyp PSP-P hingegen eine hypokinetische Dysarthrie mit behaucht-heiserer Hypophonie.

Desweiteren konnte ein „Dysarthrie-Schwellenwert“ als Zusatzkriterium für eine zeitliche Differenzierung beider PSP-Subtypen ermittelt werden. Anhand der Daten zeigte sich die Dysarthrie bei dem Subtyp PSP-RS gleich zu Beginn der Erkrankung, jedoch spätestens 24 Monate danach. Hingegen konnte die Dysarthrie beim Subtyp PSP-P frühestens 24 Monate nach Erkrankungsbeginn festgestellt werden.

⁹⁹ Beim Subtyp PSP-P ergab sich ebenfalls ein signifikanter Einfluss der Natürlichkeit auf nahezu alle Variablen, außer bezüglich der Dauer der Erkrankung.

13.2 Die Dysarthrie-Profile bei PSP

Die Annahme, dass es sich bei der PSP hinsichtlich der Sprechstörung um eine gemischte Dysarthrie mit hypokinetischen, spastischen und ataktischen Anteilen handelt (Duffy 2005, Metter & Hanson 1991, Kluin et al. 1993) konnte nur teilweise bestätigt werden. Ataktische Symptome müssen aufgrund der Ergebnisse dieser Studie zunächst ausgeschlossen werden, wobei anhand der hier durchgeführten Diagnostik nicht eindeutig nachgewiesen werden kann, worauf die Lautstärkeschwankungen bzw. -entgleisungen beruhen. Ein solches Symptom wurde auch für ataktische Dysarthrien beschrieben, jedoch insbesondere nach Läsionen des Kleinhirns (Ziegler & Vogel 2010). Desweiteren wäre eine objektive Analyse der artikulatorischen Diadochokinese notwendig, da die bei nahezu allen Dysarthriesyndromen beeinträchtigt ist, herausragend jedoch bei der ataktischen Dysarthrie (Ziegler & Wessel 1996).

Jedoch zeigten sich vor allem Überlappungen mit der rigid-hypokinetischen Dysarthrie beim IPS, die auch schon von Sachin und Kollegen beschrieben wurden (2008). Eine frühere neuropathologische Studie konnte in diesem Zusammenhang zeigen, dass Substanzminderungen und Gliosen im Bereich der SNpc (vgl. Kap. 4.2) signifikant mit dem Schweregrad der hypokinetischen Komponenten der Dysarthrie bei PSP¹⁰⁰ korrelierten (Kluin et al. 2001). Diese Beobachtung kann durch die Befunde der vorliegenden Studie bestätigt werden. Anhand der Daten kann beiden fokussierten Subtypen eindeutig eine bestimmte Dysarthrieform zugeordnet werden. Somit ist die Frage nach der Existenz von verschiedenen¹⁰¹ Dysarthrie-Profilen bei PSP-Subtypen positiv zu beantworten.

Im Folgenden sollen nun die beiden Dysarthrieprofile anhand der ermittelten distinktiven Merkmale zusammengefasst werden.

¹⁰⁰ Zum damaligen Zeitpunkt wurden noch keine Subtypen der PSP diskutiert. Die Daten der vorliegenden Studie zeigen (vgl. Teil III), dass Patienten mit hypokinetischen Dysarthriesymptomen eher zur Gruppe der PSP-P (vgl. Kap. 7.2) gehören mit dem Kardinalsymptom der Hypophonie.

¹⁰¹ Es ist anzunehmen, dass sich für die anderen PSP-Subtypen (vgl. Kap. 7) ebenfalls eigenständige Dysarthrieprofile, möglicherweise vergesellschaftet mit aphasischen Symptomen, beschreiben lassen. Daher kann anhand der vorliegenden Daten lediglich eine Aussage hinsichtlich der Dysarthrie bei PSP-RS und PSP-P getroffen werden.

In Bezug auf den Dysarthrieverlauf bei PSP ergaben die Daten, dass bereits früh eine schwere Dysarthrie vorkommen kann, hingegen nicht beim Subtyp PSP-P. So konnte ein höchstsignifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der Dysarthrie und dem Schweregrad der Dysarthrie ($r = -0,59$, $p < 0,001$) ermittelt werden, jedoch ausschließlich für den Subtyp PSP-RS. Der Subtyp PSP-P zeigte diese Korrelation nicht. Hier bleibt der Schweregrad der Dysarthrie offenbar über längere Zeit konstant. Diese Unterschiede resultieren offenbar daraus, dass sich bei PSP-RS bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt relativ schwere Dysarthrien zeigten, bei der PSP-P hingegen nicht. Leichte Dysarthrien (BoDyS-Score: 4-3) kamen auch beim Subtyp PSP-P kaum vor, jedoch stellte sich die Dysarthrie hier erst zwei Jahre nach der Diagnosestellung einer PSP ein, war dann aber bereits als mittelschwer zu beschreiben. So gab es sowohl Patienten mit einer frühen mittelschweren Dysarthrie als auch Patienten mit einer späten mittelschweren bis schweren Dysarthrie. Die Ergebnisse könnten auf einen rasch progredienten Verlauf der Dysarthrie innerhalb der ersten zwei Erkrankungsjahre hinweisen, weshalb die Erhebung des Fortschreitens der Dysarthrie bezüglich beider Subtypen im Rahmen einer Längsschnittstudie als notwendig erachtet wird. Frühere Studien bestätigen diese Annahme dahingehend, dass bei PSP bereits innerhalb dieser ersten zwei Jahre nach Erkrankungsbeginn ein hoher Schweregrad der Dysarthrie zu beobachten ist (Metter & Hanson 1991, Müller et al. 2001, Williams et al. 2005). -

Im Gegensatz dazu konnte keine signifikante subtypenspezifische Korrelation zwischen dem Schweregrad der Dysarthrie und dem Schweregrad der Grunderkrankung ermittelt werden. Offenbar können Patienten trotz eines leichten Schweregrades der PSP eine vergleichsweise ausgeprägte Dysarthrie aufweisen. Eine Ursache hierfür könnten die unterschiedlichen Symptombereiche sein, die die PSP-spezifische Schweregradskala (PSPRS) abdeckt (vgl. Anhang B, Tabelle 7). Es wäre also möglich, dass die Dysarthrie bei den Patienten eines der Hauptsymptome der Grunderkrankung darstellt, wenngleich die anderen relevanten Erkrankungsbereiche noch relativ wenig betroffenen sind und sich so ein verhältnismäßig niedriger Schweregrad der Grunderkrankung ergibt (Hinterberger et al. 2008), was man am ehesten für die PSP-P vermuten würde.

13.2.1 Dysarthriotyp der PSP-P

Die Dysarthrie für die PSP-P kann aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit als hypokinetische Dysarthrie mit behaucht-heisere Hypophonie beschrieben werden. Auch in früheren Studien konnten einige Belege für das Vorhandensein hypokinetischer Symptome bei PSP gefunden werden (Auzou et al. 2000, Kluin et al. 1993, 2001), wie ausführlich in Kapitel 6.5.3 diskutiert.

Dabei spielt hinsichtlich des phonatorischen Störungsmusters neben der Behauchtheit der Stimme die Heiserkeit eine entscheidende Rolle, wobei auch bei diesem Subtyp ein gewisses Maß an Spastizität vermutet werden könnte. Bezüglich des Parameters Stimmlage zeigte sich beim Subtyp PSP-P häufiger eine erniedrigte als eine erhöhte Stimmlage, was bislang bei Patienten mit PSP kaum beschrieben wurde und eher einer schlaffen Dysarthrie zugeordnet wird (Duffy 2005). Das kardinale Symptom der Dysarthrie bei PSP-P ist die behaucht-heisere Hypophonie, ein zu leises Sprechen bei unnatürlicher Stimmqualität. Eine behaucht-heisere Stimmqualität wurde bislang nur im Rahmen weniger Studien beschrieben, die ausschließlich Erkrankungen mit rigid-hypokinetischer Dysarthrie zugeordnet wurden, also v.a. dem IPS (Metter & Hanson 1991, Kluin et al. 1993, Sonies 1992). Die Hypophonie ist *das* Kardinalsymptom des Sprechens beim IPS (Fox et al. 2002, Ramig et al. 2004). Als Ursache hierfür wird auch eine Hyperadduktion der Stimmlippen¹⁰² angesehen, jedoch bei gleichzeitig unvollständigem Glottisschluss im medialen Stimmlippenbereich (typischer „Glottisspalt“ in Form einer Wölbung). Dieser Befund führt zu der, für das IPS, typischerweise behauchten und leisen (hypophonen) Stimme und ggf. zu einer Erhöhung der Sprechstimmlage.

Hinsichtlich der Grunderkrankung der PSP wäre nun zu vermuten, dass die Hyperadduktion der Stimmlippen vor allem auf Spastizität beruht, was a) die konstante Heiserkeit und b) die eher erniedrigte Sprechstimmlage erklären könnte. Um jedoch – wie bereits mehrfach erwähnt, den zugrundeliegenden Pathomechanismus für eine Hyperadduktion der Stimmlippen bzw. die damit verbundenen Störungsmerkmale (heiser/ behaucht/ gepresst) zu explorieren, ist eine apparativ gestützte Beurteilung der Stimmlippenbeweglichkeit bzw. eine (geschwindigkeitsbezogene) Messung von Rigidität und Spastizität unabdingbar.

¹⁰² Dieser Stimmlippenstatus der Hyperadduktion zeigt sich häufig bei spastischer Dysarthrie.

Im Zusammenhang damit stehen Auffälligkeiten der Stimmstabilität, die in dieser Form in nur wenigen Studien in Bezug auf die Dysarthrie bei PSP beschrieben wurden (Lundy et al. 2004). Diese Annahme konnte anhand dieser Studie bekräftigt werden: Patienten des Subtyps PSP-P zeigten „Tonhöhen- und Lautstärkeschwankungen“ und zwar konstant sowie zum Teil recht ausgeprägt. Ähnlich der bekannten monotonen Prosodie beim IPS, die am ehesten auf eine verringerte Modulierbarkeit der Stimmlippenspannung zurückgeführt wird (Ziegler & Vogel 2010), zeigt sich offenbar auch bei der Dysarthrie bei PSP-P eine stark reduzierte Modulationsfähigkeit. Vorangegangene Studien zählten Auffälligkeiten der Prosodie, wie reduzierte Tonhöhen- und Lautstärkemedulationen, zu den Kernmerkmalen der Dysarthrie bei PSP (Metter & Hanson 1991), was die Daten dieser Studie bestätigen. Interessanterweise führt dieses Defizit, wie auch beim IPS, nicht zu einer Verlangsamung des Sprechtempos – ganz im Gegenteil zeigte sich dieses in einigen Fällen sogar erhöht, jedoch zu Ungunsten der artikulatorischen Präzision. Desweiteren war bei PSP-P das Sprechen von häufigen Pausen und Iterationen durchsetzt, jedoch war die Intonation nie „bizarri“ oder skandierend. Ataktische Symptome – übrigens auch bezüglich aller anderen Funktionsbereiche des Sprechens¹⁰³, die in einigen Studien für die PSP postuliert wurden (Kluin et al. 1993), müssen anhand der vorliegenden Daten ausgeschlossen werden. Weitere Untersuchungen sind jedoch notwendig, um diese Annahme zu bestätigen.

Bezüglich der Atem-Stimm-Koordination ist anhand der vorliegenden Daten zu schlussfolgern, dass die Atmung bei PSP insgesamt noch stärker beeinträchtigt ist, als bislang vermutet wurde (Abright & Pichler 2010), wobei das Störungsausmaß beim Subtyp PSP-P deutlich geringer ausgeprägt ist als beim PSP-RS. Für die PSP-P zeigte sich am deutlichsten das Merkmal „hör-/sichtbar angestrengte Einatmung“, jedoch in weitaus milderer Ausprägung als bei der vergleichbaren PSP-RS-Gruppe.

¹⁰³ Kennzeichen einer ataktischen Dysarthrie sind: paradoxe Atmung, rau-gepresste Phonation, Lautstärkeschwankungen und Stimmzittern, wechselnde Artikulationsschärfe mit explosiver Artikulation, skandierendes Sprechen und bizarre Intonationen (Ziegler & Vogel 2010).

Weiterhin stellt die Artikulation mit den Merkmalen „geschlossen“ und „reduziert“ einen weiteren Störungsschwerpunkt dar, der konform zu den Berichten in der Literatur zu einer deutlich reduzierten Artikulationsschärfe und zum „Nuscheln“ führt (Lebrun et al. 1986, Sonies 1992). Ursache hierfür könnten sowohl die Rigidität als auch die Spastizität bzw. eine Hypo- und/ oder Bradykinese der Artikulatoren sein. Da das Sprechtempo bei PSP-P, wie auch beim IPS, weitestgehend erhalten ist bzw. leicht erhöht, könnte auch das auf Kosten der Artikulationsgenauigkeit gehen. Die Artikulation gleicht dann einem unverständlichen Lautstrom mit einem Überziehen oder Verwischen von Silbengrenzen (Ziegler & Vogel 2010). Dieses Merkmal ist bezüglich der Subtypisierung jedoch nicht distinktiv.

Hinsichtlich der Resonanz unterscheidet sich die Dysarthrie der PSP-P signifikant von der Dysarthrie bei PSP-RS und zeigte nahezu konstant eine Hyponasalität. Eine Erwähnung der Hyponasalität fand sich bislang für die PSP nicht, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass Patienten vom PSP-P-Typ häufig nicht in eine PSP-Studie eingeschlossen wurden, da man ihre Erkrankung für ein IPS oder ein anderes APS hielt.

Zusammenfassend lassen sich die Merkmale der (rigid) hypokinetischen Dysarthrie bei PSP-P beschreiben mit einer behaucht-heiseren Stimmqualität, wobei die Heiserkeit beinahe auffälliger ist als die Behauchtheit der Stimme. Als Kardinalsymptom zeigt sich weiterhin eine zu leise (hypophone) Stimmlage. Die hyponasale Resonanz, eine geschlossene und unpräzise Artikulation in Kombination mit einer reduzierten Tonhöhen- und Lautstärk modulation und daraus resultierender Monotonie sind weitere Störungsschwerpunkte der Dysarthrie bei PSP-P. Diese dysarthrischen Symptome etablierten sich in dieser Stichprobe spätestens 24 Monate nach der Diagnosestellung der PSP.

Die Natürlichkeit des Sprechens kann bereits zu Beginn der Dysarthrie beeinträchtigt sein, wengleich die Verständlichkeit des Sprechens noch vollständig erhalten ist.

13.2.2 Dysarthriotyp der PSP-RS

Das Dysarthrieprofil des Subtyps PSP-RS lässt sich als spastische Dysarthrie mit einem verlangsamten Sprechtempo beschreiben. Dabei entspricht das phonatorische Störungsmuster der PSP-RS-Patienten der vorliegenden Stichprobe bisherigen Ergebnissen anderer Studien, bei denen auch die spastische Komponente der Dysarthrie vorherrschend war (Kluin et al. 1993). Das Merkmal der „gepresst-heiseren“ Stimmqualität ist in Kombination mit der konstanten Instabilität der Stimme und der häufig zu lauten Stimme, die gelegentlich dem Muster einer Löwenstimme („lions voice“)¹⁰⁴ gleicht, eines der kardinalen Störungsmerkmale der Dysarthrie bei PSP-RS. Auch Metter & Hanson (1991) berichteten von einem gelegentlichen inadäquaten Anschwellen der Lautstärke bei PSP-Patienten bei vornehmlich spastischen Störungskomponenten. Desweiteren charakteristisch für die Dysarthrie bei PSP-RS ist das ausgesprochen verlangsamte Sprechtempo, das bereits ebenfalls in anderen Studien beschrieben wurde (Sonies 1992). Das generell eher hohe Maß an Spastizität zeigt sich im Rahmen der PSP-RS vornehmlich durch die gepresste Stimmqualität und die u.a. dadurch verursachte verlangsamte Sprechgeschwindigkeit. Desweiteren zeigte sich mehrheitlich eine eher erniedrigte Stimmlage.

Auch beim Subtyp PSP-RS zeigten sich hinsichtlich der Atmung deutliche Einschränkungen. Alle atemspezifischen Merkmale, wie „erhöhte Einatmungshäufigkeit“, „Überziehen der Atemmittellage“ sowie „hör-/ sichtbar angestrengte Einatmung“ waren in höchstem Maße beeinträchtigt. Möglicherweise resultieren die Störungen des Redeflusses, gekennzeichnet durch Pausen und Iterationen, maßgeblich aus diesen auffälligen Atemdefiziten.

Die Artikulation stellte, wie bereits erwähnt, auch für den Subtyp PSP-RS einen Störungsschwerpunkt dar, gekennzeichnet durch eine unpräzise Artikulation und in erster Linie repräsentiert durch die Merkmale „geschlossen“ und „reduziert“. Es sei an dieser Stelle darauf verwiesen, dass man im Gegensatz zum Subtyp PSP-P für den Subtyp PSP-RS eigentlich eine für die spastische Dysarthrie typische *offene* und unpräzise (reduzierte) Artikulation (Ziegler & Vogel 2010) erwartet hätte. Die Daten von Hinterberger und Kollegen (2008) konnten diese Störungsmerkmale für eine, wenngleich kleine PSP-Stichprobe (n=9), nachweisen.

¹⁰⁴ Das Hauptmerkmal einer Löwenstimme ist neben der gepresst-heiseren Stimmqualität die inadäquate Entgleisung der Lautstärke – zumeist zu laut, ähnlich dem Brüllen eines Löwen.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten diese Daten zwar hinsichtlich des Merkmals „reduziert“ bestätigt werden, jedoch bei überwiegend „geschlossener“ Artikulation. Eine mögliche Erklärung dafür könnte ein höheres Maß an Rigidität (Muskelsteifigkeit) als an Spastizität (Muskelverkrampfung) der Artikulatoren (Kiefer, Lippen, Zunge) sein, insbesondere aufgrund eines ausgeprägten Rigors im Bereich der orofazialen Muskulatur bei besonderer Beeinträchtigung der Kieferbeweglichkeit. Die PSP-typische Nackensteifigkeit (Retrocollis) sowie der damit verbundene gesamtkörperliche Hypertonus unterstützen diese Defizite vermutlich.

Hinsichtlich der Resonanz zeigt sich bei der PSP-RS vor allem eine *Hyper*nasalität, die beide Subtypen signifikant voneinander unterscheidet. Diese Signifikanz der subtypenspezifischen Merkmalsverteilung „*hyper*nasal“ beim Subtyp PSP-RS und „*hypon*asal“ beim Subtyp PSP-P wurde in der Literatur bislang kaum beschrieben. Etwas geringer ausgeprägt zeigte sich eine *Hyper*nasalität lediglich bei einem kleinen Teil der Patienten in der Studie von Sonies (1992).

Bezüglich der Modulation stellt sich ähnlich wie beim PSP-P-Subtyp eine eingeschränkte Tonhöhen- und Lautstärk modulation dar. Da der PSP-RS eine Störung der Basalganglien zugrundeliegt und damit möglicherweise auch die Sprachverarbeitung betroffen ist, könnten die Redefluss- bzw. Modulationsstörungen möglicherweise auch auf diese Verarbeitungsdefizite zurückzuführen sein (vgl. Kap. 1.4), wobei jedoch weitaus ausführlichere Untersuchungen erfolgen müssten, um dieser Vermutung nachzugehen.

Insgesamt zeigten die Patienten des Subtyps PSP-RS einen höheren Schweregrad der Dysarthrie bei zum Teil sehr kurzer Erkrankungsdauer. Patienten, die zu diesem Subtyp der PSP gehören, zeigten auch hinsichtlich der klinischen Symptome häufig stärker ausgeprägte Defizite. Bezüglich der Schweregradaspekte des Sprechens scheint auch hier insbesondere die Natürlichkeit des Sprechens bereits frühzeitig eingeschränkt zu sein, wobei auch die Verständlichkeit des Sprechens schneller und nachhaltiger betroffen ist als bei der vergleichbaren PSP-P-Gruppe. Die Merkmale der spastischen Dysarthrie bei PSP-RS sind eine gepresst-heisere Stimmqualität bei erniedrigter Stimmlage, *hyper*nasaler Resonanz und ein signifikant verlangsamtes Sprechtempo. Gelegentlich führt die konstante Instabilität der Stimme zu Lautstärkeschwankungen und sogar zu Entgleisungen.

Die Artikulation wird zunehmend geschlossener und reduzierter bei zumeist ausgeprägt Hypertonie der orofazialen Struktur. Sowohl die Natürlichkeit als auch die Verständlichkeit des Sprechens sind häufig bereits nach kurzer Erkrankungsdauer beeinträchtigt.

Anhand statistisch valider Ergebnisse konnten also spezifische Störungsmerkmale der Dysarthrie extrahiert werden, die eine signifikante Abgrenzung der PSP-RS gegenüber der PSP-P ermöglichen: eine leise und behaucht-heisere Stimme sowie ein verlangsamtes Sprechtempo und Hypernasalität.

Damit können für die hier fokussierten Subtypen der PSP zwei unterschiedliche Dysarthrietypen postuliert werden. So wird dem Subtyp PSP-RS eine spastisch betonte Dysarthrie mit ausgeprägter Verlangsamung des Sprechtempos zugeordnet, dem Subtyp PSP-P hingegen eine hypokinetische Dysarthrie mit behaucht-heiserer Hypophonie. Die Daten dieser Studie verdeutlichen, dass der Frage nach einer subtypenspezifischen Ausprägung der Dysarthrie bei PSP eine Längsschnittstudie folgen sollte, um die ermittelten Ergebnisse zu konsolidieren.

Nachdem anhand der Daten dieser Studie die subtypenspezifische Unterscheidung in die PSP-RS und die PSP-P hinsichtlich der Art und Ausprägung einer Dysarthrie nachgewiesen werden konnte, ist weiterhin anzunehmen, dass im Rahmen des Syndromkomplexes der Progressiven Supranukleären Blickparese weitere Dysarthriemischformen zu beschreiben sein könnten, möglicherweise auch vergesellschaftet mit Aphasien.

13.3 Ausblick und Kritik

Die Progressive Supranukleäre Blickparese zählt neben dem IPS (vgl. Kap. 2.1) und den anderen APS (vgl. Kap. 2.3) zu den Basalganglienerkrankungen. Obwohl aus dieser Gruppe der Parkinson-Syndrome nur die PSP zur Gruppe der Tauopathien gehört, gibt es Überlappungen hinsichtlich verschiedener Krankheitssymptome, insbesondere bezüglich der Bewegungsstörungen. Gemeinsamkeiten zwischen den verschiedenen Syndromen zeigen sich aber auch hinsichtlich der Dysarthrie. Nachfolgend sollen im Rahmen eines differentialdiagnostischen Ausblicks Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Dysarthrie bei PSP und IPS bzw. gegenüber anderen APS herausgestellt werden, um so auf Forschungsoptionen hinsichtlich möglicher Unterscheidungsmerkmale verweisen zu können, die die beiden Subtypen PSP-RS und PSP-P vom IPS bzw. von den anderen APS trennen.

13.3.1 Dysarthrie bei PSP im Vergleich zum IPS

Gemeinsamkeiten und Überlappungen der Dysarthrie bei PSP, genauer bei PSP-P, mit der rigid-hypokinetischen Dysarthrie beim IPS wurden bereits in früheren Studien beschrieben (Sachin et al. 2008). Weiterhin wurde konform zu den Berichten in der Literatur (Lebrun et al. 1986, Sonies 1992) bei den PSP-Patienten der vorliegenden Studie eine ebenso stark reduzierte Artikulationsschärfe beobachtet, wie für das IPS (Hinterberger et al. 2008). Subtypenübergreifend konnte in dieser Untersuchung in überwiegenderem Maße eine „geschlossene“ Artikulation beobachtet werden, die ebenfalls typisch ist für das IPS (Ziegler & Vogel 2010). Hingegen zeigten die Daten der o.g. Vergleichsstudie von PSP vs. IPS (Hinterberger et al. 2008) eine Dominanz der „offenen“ Artikulation als Ursache für die Artikulationsstörung, was möglicherweise der kleinen Stichprobe zu schulden ist (n=9). Eine weitere Gemeinsamkeit zum IPS zeigte sich in Bezug auf die Prosodie. Beide Patientengruppen wiesen ein monotones Sprechmuster mit reduzierter Intonationsfähigkeit auf. Auch dies bestätigten die Ergebnisse von Metter & Hanson (1991), welche die hypokinetische PSP-Subgruppe ihrer Studie mit den IPS-Patienten verglichen haben und Übereinstimmungen hinsichtlich dieses Aspektes fanden.

Jedoch ergaben sich auch profunde Unterschiede hinsichtlich der Dysarthrie beider Parkinson-Syndrome. So konnte in dieser Studie, aber auch in zahlreichen früheren Studien nachgewiesen werden, dass sich die Patienten mit IPS und PSP deutlich hinsichtlich des Schweregrades der Dysarthrie und des Verlaufs der Dysarthrie unterscheiden (Müller et al. 2001, Skodda et al. 2010). PSP-Betroffene zeigten bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung eine mittelschwere bis schwere Dysarthrie und erhebliche Verständlichkeitseinschränkungen, während die Patienten der IPS-Vergleichsgruppe auch nach z.T. langen Erkrankungsdauern meist nur vergleichsweise leichte Sprechstörungen hatten (Hinterberger et al. 2008). So scheint insbesondere die Dynamik der Entwicklung einer Dysarthrie bei der PSP und dem IPS unterschiedlich zu sein. Diese Ergebnisse können anhand der vorliegenden Daten mit hoher Signifikanz bestätigt werden, jedoch ausschließlich für den Subtyp PSP-RS. Bezüglich der PSP-P-Gruppe zeigte sich, dass eine mittelschwere Dysarthrie durchaus über einen sehr langen Zeitraum (Pat. [26]: DdD¹⁰⁵ = 132 Monate) konstant bleiben konnte.

Bei näherer Betrachtung der Störungsschwerpunkte der Dysarthrie zeigen sich weiterhin deutliche Unterschiede hinsichtlich der Defizite in den Bereichen Stimmqualität und Stimmlage. Diese Parameter aber auch die Resonanz bieten, wie in Kapitel 13.2 ausführlich dargestellt, diejenigen Störungsmerkmale, die das IPS von der PSP unterscheiden könnten, aber auch die PSP-Subtypen signifikant voneinander abzugrenzen scheinen. In der Literatur wurde für die PSP bislang ein phonatorisches Störungsmuster mit einer eher erniedrigten Stimmlage bei überwiegend gepresster Stimmqualität beschrieben (Hinterberger et al. 2008), während die IPS-Patienten eine eher erhöhte, hypophone Stimmlage zeigten (Metter & Hanson 1991, Ziegler et al. 2002). Diese Resultate konnten anhand der Daten der vorliegenden Studie dahingehend ergänzt werden, dass ein Teil der Patienten (Subtyp PSP-P) zwar eine behauchte, aber gleichermaßen heisere Stimme zeigte. Die ausgeprägte spastische Komponente der Dysarthrien bei PSP könnte neben der frühen Einschränkung der Natürlichkeit des Sprechens offenbar *das* entscheidende Merkmal hinsichtlich der Abgrenzung gegenüber der Dysarthrie bei anderen Parkinson-Syndromen sein. Dabei könnte das Merkmal „heiser“ als eine Art „Alleinstellungsmerkmal“ für die PSP angenommen werden, wobei eine genauere akustische Analyse zeigen müsste, inwiefern die Behauchtheit einer Stimme von Heiserkeit begleitet ist (PSP-P) oder nicht (IPS).

¹⁰⁵ Dauer der Dysarthrie

Der wohl auffälligste Unterschied zwischen der PSP zum IPS ergab sich hinsichtlich des Sprechtempos (Hinterberger et al. 2008, Metter & Hanson 1991, Skodda et al. 2010), was die vorliegenden Daten bestätigen. Die PSP-Gruppe zeigte in einigen Studien (Hinterberger et al. 2008, Metter & Hanson 1991) generell ein deutlich verlangsamtes Sprechtempo. Beim IPS hingegen zeigte sich recht einheitlich eine eher normale bis leicht erhöhte Sprechgeschwindigkeit (Ackermann & Ziegler 1992, Schrag et al. 1999, Sonies 1992) mit Akkzelerierung (Skodda et al. 2010).

13.3.2 Dysarthrie bei PSP im Vergleich zu anderen APS

Hinsichtlich der Dysarthrie bei weiteren APS (vgl. Kap. 2.3) zeigt sich, dass eine Dysarthrie innerhalb des ersten Jahres nach Erkrankungsbeginn ein entscheidendes Merkmal für das Vorhandensein eines APS ist. Mit Hilfe dieses Indikators konnten Patienten mit einem APS von Patienten mit einem IPS unterschieden werden. Allerdings scheint der Zeitpunkt des initialen Auftretens einer Dysarthrie nur eindeutig für die Unterscheidung gegenüber einem IPS zu sein, nicht aber für die Unterscheidung der einzelnen APS (Müller et al. 2001). Wie in Kapitel 13.1.3 beschrieben, könnte die Dysarthriedauer im Vergleich zum Beginn der Erkrankung in Kombination mit den spezifischen Dysarthriemerkmalen der PSP eine Abgrenzung gegenüber anderen APS ermöglichen. Desweiteren wäre anzunehmen, dass es sich eher um eine MSA als eine PSP handeln könnte, wenn a) eine Dysarthrie innerhalb des ersten Jahres nach Erkrankungsbeginn vorliegt *und* wenn b) keinerlei PSP-spezifische Symptome wie posturale Instabilität oder eine Fallneigung nach hinten beschrieben werden, wohl aber ausgeprägte vegetative Einschränkungen, wie Orthostase oder Blasenstörungen. Für die MSA wurde, wie auch schon für die PSP, ebenso das Bild einer gemischten Dysarthrie beschrieben (vgl. Kap. 2.3.2). Allerdings sollen bei der MSA die ataktischen gegenüber den spastischen Anteilen überwiegen, vermutlich aufgrund der Läsion des Kleinhirns, insbesondere bei MSA-C, aber auch bei MSA-P (Penner et al. 2007). Es zeigte sich, dass Patienten mit dem Subtyp MSA-P vornehmlich hypokinetische Komponenten und die Patienten mit dem Subtyp MSA-C hauptsächlich ataktische Komponenten in der Dysarthrie aufwiesen (Gilman et al. 1998, Kluin et al. 1996).

Symptome ataktischer Störungsmerkmale waren bei der PSP-Stichprobe im Rahmen dieser Untersuchung kaum¹⁰⁶ zu beobachten. Duffy (2005) konnte zeigen, dass die zum Teil gravierenden Defizite bei den unterschiedlichen Typen der MSA (vgl. Kap. 2.3.2) in einem Mischbild aus hypokinetischen, hyperkinetischen¹⁰⁷, ataktischen und spasmodischen Komponenten resultieren. Von differentialdiagnostischem Interesse könnte auch das Vorhandensein einer meist einseitigen Stimmbandlähmung sein (Greulich et al 2000, Blumin & Berke 2002), die bislang für die PSP nicht beschrieben wurde.

Bezüglich der Unterscheidung von PSP und dem atypischen Parkinson-Syndrom der CBD sollten aufgrund der Beobachtungen anderer Studien (Williams & Lees 2009) auch weitere mögliche PSP-Subtypen (PSP-CBS und PSP-PNFA) in Betracht gezogen werden (vgl. Kap. 7.4/ 7.5). Hierzu können mittels der erhobenen Daten nur sehr begrenzt Aussagen getroffen werden, da weder eine Überprüfung einer möglichen Aphasie (Neary et al. 1998, Gorno-Tempini et al. 2004, Rohrer et al. 2008) noch einer Apraxie (Rivaud-Pechoux et al. 2000) erfolgten, die für diese Syndrome beschrieben wurden. Insbesondere die Sprechapraxie kann ein initiales und prominentes Symptom einer PSP-PNFA sein (Neary et al. 1998, Ziegler & Vogel 2010) und wird im Rahmen der nicht-flüssigen Aphasien diskutiert (Josephs et al. 2006a). Zeigt sich eine weniger stark ausgeprägte Sprechapraxie in Kombination mit den klinischen Zeichen einer CBD dann spricht dies für das bislang definierte Syndrom der CBD (Kap. 2.3.3). Bei Vorhandensein zusätzlicher Marker einer PSP, wie Veränderungen der Blickfolge oder posturaler Instabilität mit Fallneigung nach hinten, wäre eher eine PSP-CBS zu vermuten. Diesbezüglich zeigten die Daten, dass keiner der PSP-Patienten dieser Stichprobe Symptome einer Sprechapraxie aufwies, auch die Patientin mit der Differentialdiagnose einer CBD nicht [19]. Dieses Kriterium könnte so möglicherweise als differentialdiagnostisch relevanter Baustein zur Abgrenzung der Subtypen PSP-RS sowie PSP-P gegenüber der CBD sowie der PSP-CBS und der PSP-PNFA gewertet werden. Weitere Vergleichsstudien mit möglichst *pathologisch gesicherten* Fällen von PSP, MSA und IPS wären jedoch notwendig, um die erhobenen Daten zu bestätigen. Nur auf diese Weise könnten statistisch valide Kriterien im Sinne eindeutiger „red flag signs“ zur Unterscheidung zwischen den einzelnen Parkinson-Syndromen formuliert werden.

¹⁰⁶ Es zeigte sich bei einem Patienten eine dezente silbische Sprechweise, die als ataktisch beschrieben werden könnte neben der Frage nach der Art der Schwankungen bei Lautstärke und Tonhöhe. Weitere, z.B. diadochokinetische Untersuchungen, wäre nötig, um dahingehend eine eindeutige Aussage zu treffen.

¹⁰⁷ Hyperkinetische Symptome zeigen sich in erster Linie bei (dopainduzierten) Hyperkinesien bei MSA.

13.3.3 Kritische Evaluation

Angesichts der in den letzten Jahren deutlich gestiegenen Anzahl von Studien zur Existenz verschiedener Subtypen der PSP (Jellinger 2008, Stamelou et al. 2010, Srulijes et al. 2010, Williams et al. 2005, 2007; Williams & Lees 2009), sollte diese Studie der Beschreibung der Dysarthrie bei PSP dienen. Im Fokus der Betrachtung standen dabei die PSP-RS und die PSP-P, als die prominentesten Vertreter dieses Syndroms, und die Frage danach, ob sich für die jeweiligen Subtypen unterschiedliche Dysarthrieformen beschreiben lassen.

Ein Nachteil dieser explorativen Querschnittstudie ist sicherlich, dass sie lediglich eine „Momentaufnahme“ der Dysarthrie zu einem bestimmten Zeitpunkt sein kann. Das Fortschreiten der Dysarthrie kann daher nicht analysiert werden. Eine Längsschnittstudie wäre daher notwendig, um die Dynamik der subtypenspezifischen Sprechbeeinträchtigung beurteilen zu können. Weiterhin ist bezüglich der Einschlusskriterien der Stichprobe anzumerken, dass die Klinische Diagnose einer *möglichen* oder *wahrscheinlichen* PSP keine *definitive, pathologisch gesicherte* Diagnose ist. So wäre es theoretisch möglich, dass Patienten, die in diese Studie aufgrund der entsprechenden Klinischen Diagnose einer PSP eingeschlossen wurden, an einem anderen Syndrom als der PSP erkrankt sind, was jedoch erst post mortem nachweisbar wäre. Die bis heute geltenden Diagnosekriterien für die PSP wurden bereits im Jahr 1996 auf der Konsensuskonferenz des „National Institute of Neurological Disorders and Stroke“ und der „Society for Progressive Supranuclear Palsy“ festgelegt (Litvan et al. 1996a). Demgegenüber stehen die klinischen Marker, die in den o.g. Studien anhand *gesicherter pathologischer* PSP-Fälle ermittelt wurden. Sie bilden die Grundlage für die Klassifizierung der Patienten zu den einzelnen PSP-Subtypen im Rahmen dieser Studie (vgl. Kap. 9.1.2).

Als Untersuchungsverfahren dienten die BoDyS zur Beschreibung von Art und Ausprägung der Dysarthrie, desweiteren zwei Verständlichkeitsmessungen sowie eine Natürlichkeitsschätzung. Hinsichtlich der Verständlichkeitsmessungen wurden in der Forschung bislang keine Studien über den Vergleich eines Transkriptionsverfahrens (V_Trans) mit einem Wortidentifikationsverfahren (V_MVP) durchgeführt, weshalb auch kein Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur erfolgen kann. Jedoch konnte anhand der Daten hinreichend gezeigt werden, dass beide Verständlichkeitsmessungen signifikant korrelierten.

Desweiteren konnte ebenso ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verständlichkeit und dem Schweregrad der Dysarthrie dahingehend bestätigt werden, dass mit Abnahme der Verständlichkeit der Schweregrad der Dysarthrie zunimmt (vgl. Kap. 11.1.2, Abb. 20a/b). Bezüglich der Durchführbarkeit einer Verständlichkeitsmessung muss trotz der hohen Sensitivität des Transkriptionsverfahrens festgehalten werden, dass das MVP-Online „praxistauglicher“ ist (Zimmermann, unveröff.). Diese Messung liefert außerdem ein Verständlichkeitsprofil, nicht nur einen durchschnittlichen Verständlichkeitswert. Darüber hinaus werden Aussagen über die Fehlerqualität der Verständlichkeit getroffen und es dient neben diagnostischen Zwecken auch der Therapieableitung (Ziegler & Zierdt 2008). Zum anderen ist das MVP-Online in der Praxis ohne großen Aufwand durchführbar und zudem objektiv, reliabel und validiert (Ziegler & Hartmann 1993, Ziegler 1994, Ziegler & Zierdt 2008). Das MVP-Online sollte also in Folgeuntersuchungen ein fester Bestandteil der Dysarthriediagnostik sein.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte eine auditive Analyse, die Rückschlüsse auf einzelne Sprechbewegungsparameter zuließ. Um die ermittelten Beobachtungen zu „objektivieren“ wäre eine ergänzende akustische Analyse (Ziegler et al. 1990) wünschenswert, da auf diese Weise eine objektive Analyse des Fortschreitens einer Dysarthrie möglich wäre. Durch eine apparativ gestützte Schallsignalmessung könnten subjektive Wahrnehmungseffekte ausgeschlossen werden. Desweiteren könnten genauere Angaben zum Einfluss der Pathomechanismen der Spastizität und Rigidität auf die Phonation getroffen werden, um so möglicherweise Rückschlüsse auf die Artikulationsdefizite zu ziehen. Zusätzlich erscheint eine computergestützte Analyse mittels eines Tests zur artikulatorischen Diadochokinese (Ziegler et al. 2002) sinnvoll. Mittels eines solchen Tests könnte eine objektive Beurteilung (ko-)artikulatorischer Abläufe erfolgen sowie eine Schlussfolgerung bezüglich des Sprechtempos getroffen werden. Desweiteren könnten Rückschlüsse auf das Störungsausmaß an Rigidität, Spastik und Ataxie gezogen werden.

Hinsichtlich der Evaluation der Messinstrumente ist weiterhin kritisch festzuhalten, dass kein spezielles Werkzeug zur Verfügung stand, um die kognitiven Fähigkeiten, insbesondere die Exekutivfunktionen¹⁰⁸, genauer analysieren zu können (vgl. Kap. 1.3 und 6.2). Die Einschätzung der Kognition im Rahmen der PSP-sensitiven Ratingskala muss diesbezüglich als unzureichend eingeschätzt werden (vgl. Anhang B, Tabelle 7). Insbesondere hinsichtlich der starken Verlangsamung des Sprechtempos bzw. des Redeflusses aber auch in Bezug auf die in der Spontansprache deutlich reduzierte Verständlichkeitsleistung¹⁰⁹, wäre eine ausführlichere Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit von Interesse. Ein solcher Test stünde mit der „Frontal Assessment Battery – FAB“ (Dubois et al. 2000) zur Verfügung und sollte in Folgestudien, möglichst im Längsschnitt, unbedingt Teil der Diagnostik sein. Anhand verschiedener Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl nicht-sprachliche (Dubois 2005, Kupsch 2002, Pillon et al. 1995) als auch sprachliche Fähigkeiten (Cotelli et al. 2006, Podoll et al. 1991) bei PSP deutlich beeinträchtigt sein können.

Die Beurteilung der sprachlichen Fähigkeiten wäre im Hinblick auf die deutlichen Redeflussdefizite von Interesse. Beim Erzählen der Bildgeschichten im Rahmen der BoDyS (vgl. Anhang C) fiel auf, dass viele Patienten dieser Stichprobe Probleme bei der Wortfindung bzw. dem Wortabruf hatten, die Syntax deutlich reduziert war und häufig die Pointe der Geschichte nicht realisiert werden konnte. Die größten Probleme zeigten dabei Patienten des Subtyps PSP-RS. Um den Anteil möglicher aphasischer Symptome zu beschreiben, sollten auch diesbezüglich geeignete Tests zum Einsatz kommen¹¹⁰.

¹⁰⁸ Zu den Exekutivfunktionen gehören Fähigkeiten, wie a) komplexe Handlungen zu planen und durchzuführen, b) Strategien zu entwickeln, c) logische Probleme zu lösen, c) auf Anforderungen der Umwelt kreativ und flexibel zu reagieren (Otto 2009).

¹⁰⁹ Klinische Beobachtungen zeigen eine enorme Diskrepanz zwischen dem in beiden Verständlichkeitsmessungen ermittelten Verständlichkeitswert und der Verständlichkeit im kommunikativen Alltag.

¹¹⁰ Ein Test für die Wortflüssigkeit ist der Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al. 2000). Hinsichtlich der Aphasiediagnostik ist noch immer der AATP (Huber et al. 1983) weitverbreitet. Für eine modellorientierte Diagnostik aphasischer Störungen stehen inzwischen etablierte psychometrisch abgesicherte Instrumente zur Verfügung, wie z.B. das Diagnostikmaterial LeMo (DeBleser et al. 2004), die ggf. auch in Teilen zur Beurteilung spezifischer Fragestellungen bezüglich der sprachsystematischen Leistungen durchgeführt werden können.

IV FAZIT

Abschließend ist festzustellen, dass mit dieser Arbeit erstmals im Rahmen einer größeren Stichprobe (n=50) alle Aspekte der Dysarthrie bei PSP erfasst und detailliert beschrieben worden sind. Die hier vorgestellten Daten liefern konform zu den zitierten Studien weitere Evidenz für das Vorhandensein der beiden fokussierten Subtypen, *PSP-RS* und *PSP-P*. Es konnte mit hoher Signifikanz nachgewiesen werden, dass sich beide Subtypen hinsichtlich der Art und Ausprägung der Dysarthrie voneinander unterscheiden. Inwiefern bei der PSP weitere Dysarthrieformen existieren, möglicherweise vergesellschaftet mit aphasischen Symptomen, sollte Gegenstand der weiteren Forschung sein. Eine wichtige Voraussetzung dafür wären zunächst Studien, welche die Erkenntnisse zur Existenz weiterer PSP-Subtypen explorieren.

Seit der Initialstudie von Williams und Kollegen (2005) und vielfachen Folgestudien zur Frage nach der Existenz von PSP-Subtypen konnte eindrücklich nachgewiesen werden, dass die Diagnosekriterien für eine *mögliche* oder *wahrscheinliche* PSP offenbar nicht mehr den aktuellen Forschungsergebnissen entsprechen. Eine Revision dieser Kriterien unter Einbeziehung aller bislang erhobenen Daten bezüglich subtypenspezifischer Ausprägungen wäre ein Meilenstein in der PSP-Forschung.

Die vorliegende Studie konnte differenzierende Merkmale herausstellen, die neben Gemeinsamkeiten die Dysarthrien der PSP von der Dysarthrie beim IPS unterscheiden. Es zeigten sich ebenso Unterschiede zu den anderen APS. Weitere differentialdiagnostisch ausgerichtete Studien wären jedoch nötig, um diese möglichen „red flag signs“ im direkten Vergleich zu bestätigen oder zu widerlegen. Ergebnisse einer solchen Vergleichsstudie könnten die Unterscheidung der Parkinson-Syndrome im klinischen Alltag unterstützen – und zwar anhand dysarthrischer Kriterien *und* spezifischer klinischer Marker. Diese Arbeit bietet zudem eine Grundlage zur Entwicklung therapeutischer Strategien für die Dysarthrie bei PSP-Patienten, da einzelne Störungsschwerpunkte herausgearbeitet wurden.

Das mittelfristige Ziel der Forschung sollte darin bestehen, weitere Kriterien zu definieren, um die Diagnose einer PSP in Abgrenzung zu anderen Parkinson-Syndromen aber auch zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen so schnell und sicher wie möglich zu stellen. Nur so haben PSP-Betroffene die Chance, ihr Leben möglichst lange selbstbestimmt zu meistern.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Sagittale Ansicht der Basalganglien	S. 19
Abb. 2:	Thalamo-kortikale Funktionskreise	S. 23
Abb. 3:	Klinische Kriterien für die PPS	S. 41
Abb. 4:	Kerspintomographische Untersuchung des Gehirns eines PSP-Patienten	S. 42
Abb. 5:	Tau-Pathologie im Postmortem-Gehirn eines PSP-Patienten	S. 43
Abb. 6:	[¹⁸ F]DMFP-PET eines Patienten mit PSP	S. 44
Abb. 7	Darstellung eines MAPT = Mikrotubuli-assoziiertes Protein	S. 46
Abb. 8	Darstellung der Blickparese bei PSP	S. 50
Abb. 9	Klinische und pathologische Erscheinungsformen der PSP und die Verteilung der Tauopathie	S. 66
Abb. 10:	Schweregrad der Tauopathie bei PSP in Abhängigkeit von der Lokalisation und dem Maß der Ausbreitung	S. 67
Abb. 11:	In vivo Vergleich des frühen und späten Krankheitsstadiums bei PSP-P und PSP-RS	S. 70
Abb. 12:	Klinische Symptome der PSP-RS, PSP-P, PSP-PAGF, PSP-CBS im Vergleich zum IPS	S. 74
Abb. 13:	Schweregrad der Erkrankung und Schweregrad der Dysarthrie	S. 97
Abb. 14:	Erkrankungsdauer und Schweregrad der Dysarthrie	S. 98
Abb. 15:	Dysarthriedauer und Schweregrad der Dysarthrie	S. 99
Abb. 16:	Klinische Diagnose und Schweregrad der Dysarthrie	S. 100
Abb. 17:	Störungsschwerpunkte im BoDyS-Profil	S. 101
Abb. 18:	Merkmalsausprägungen der einzelnen Sprechparameter	S. 103
Abb. 19:	Verständlichkeitsmessung mittels MVP (V_MVP) und des Transkriptionsverfahrens (V_Trans)	S. 110
Abb. 20a/b:	Schweregrad der Dysarthrie und V_MVP/ V_Trans	S. 112
Abb. 21:	Schweregrad der Erkrankung und Verständlichkeit (V_mean)	S. 113
Abb. 22:	Dauer der Erkrankung und Verständlichkeit	S. 114
Abb. 23:	Dysarthriedauer und Verständlichkeit	S. 115
Abb. 24:	Schweregrad der Erkrankung und Natürlichkeit	S. 117

Abb. 25:	Schweregrad der Dysarthrie und Natürlichkeit	S. 118
Abb. 26:	Dysarthriedauer und Natürlichkeit	S. 119
Abb. 27:	Klinische Diagnose und Verständlichkeit	S. 120
Abb. 28:	Klinische Diagnose und Natürlichkeit	S. 121
Abb. 29:	Subtypen PSP-P und PSP-RS und Schweregrad der Dysarthrie	S. 122
Abb. 30:	Subtypenspezifische Erkrankungsdauer und Schweregrad der Dysarthrie	S. 123
Abb. 31:	Subtypenspezifische Dauer der Erkrankung und Verständlichkeit	S. 124
Abb. 32:	Subtypenspezifische Ausprägung der Verständlichkeit	S. 125
Abb. 33:	Subtypenspezifische Dauer der Erkrankung und Natürlichkeit	S. 126
Abb. 34:	Subtypenspezifische Ausprägung der Natürlichkeit	S. 126
Abb. 35:	Subtypenspezifische Störungsschwerpunkte im BoDyS-Profil	S. 128
Abb. 36:	Subtypenspezifische Merkmalsausprägungen der einzelnen Sprechparameter	S. 131
Abb. 37:	Subtypenspezifischer Vergleich des Parameters Stimmlage	S. 133
Abb. 38:	Subtypenspezifischer Vergleich des Parameters Stimmqualität	S. 134
Abb. 39:	Subtypenspezifischer Vergleich des Parameters Resonanz	S. 136
Abb. 40:	Subtypenspezifischer Vergleich der Parameter Tempo und Redefluss	S. 137
Abb. 41:	Subtypenspezifische Diskriminanzanalyse der Parameter Stimmlage, Stimmqualität, Resonanz und Tempo	S. 140
Abb. 42:	Formel für den Dysarthrie-Schwellenwert zur Differenzierung der Subtypen PSP-P und PSP-RS	S. 148
Abb. 43:	Höreranleitung	S. 203

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Daten der Gesamtstichprobe	S. 83
Tab. 2:	Genderspezifische Verteilung der klinischen Diagnose	S. 83
Tab. 3:	Subtypenzuteilung nach „klinischen“ Markern	S. 84
Tab. 4:	Subtypenspezifische Einteilung der Gesamtstichprobe	S. 85
Tab. 5:	Darstellung des Zusammenhangs von Erkrankungsbeginn und Dysarthriebeginn	S. 86
Tab. 6:	Distinktive subtypenspezifische Störungsmerkmale	S. 139
Tab. 7:	Patientendaten	S. 192 ff.
Tab. 8:	Schweregradeinteilung nach der PSP-Ratingskala (PSP.RS)	S. 194 ff.
Tab. 9:	Matrizen zur Analyse der BoDyS	S. 201 ff.
Tab. 10:	Trägersätze aus dem MVP-Online	S. 202
Tab. 11:	Silbentabelle zur Ermittlung der Verständlichkeit	S. 204
Tab. 12:	Deskriptive Statistik zu Fragestellung 9.1.11	S. 205
Tab. 13:	Ergänzung zu Tabelle 14	S. 205
Tab. 14/15	Korrelationstabellen zu den Fragestellungen 10.1, 10.2, 11.1, 11.2	S. 206
Tab. 16:	t-Test zu Fragestellung 10.3.1	S. 207
Tab. 17:	t-Test zu Fragestellung 11.3.1	S. 207
Tab. 18:	t-Test zu Fragestellung 11.3.2	S. 208
Tab. 19/20:	Deskriptive Statistik zur Subtypenanalyse	S. 209
Tab. 21:	t-Wertetabelle zu Fragestellungen 12.1.1, 12.1.2, 12.1.3	S. 210
Tab. 22/23:	Korrelationstabellen zu Fragestellungen 12.1.1, 12.1.2, 12.1.3	S. 211
Tab. 24:	t-Wertetabelle bei unabhängigen Stichproben zu Fragestellungen 10.4, 10.5, 12.3, 12.4	S. 212
Tab. 25:	Deskriptive Statistik zur Diskriminanzanalyse zu Fragestellung 12.4 (auch ff.)	S. 213
Tab. 26:	Zusammenfassung der kanonischen Diskriminanzfunktion	S. 214
Tab. 27:	Klassifizierungsergebnisse der Diskriminanzfunktion	S. 214
Tab. 28:	Fallstatistiken der Diskriminanzanalyse	S. 215

Literaturverzeichnis

- _Aarsland D, Litvan I, Larsen JP. Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J Neuropsych Clin Neurosci* 2001; 13: 42-49.
- _Abricht C, Pichler K. Atmung und Atemtherapie bei PSP. In: *PSP-Rundschau* 2010; 15 (1): 6-9.
- _Ahmed Z, Josephs KA, Gonzalez J, DelleDonne A, Dickson DW. Clinical and neuropathologic features of progressive supranuclear palsy with severe pallido-nigro-lusial degeneration and axonal dystrophy. *Brain* 2008; 131: 460-472.
- _Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13(7): 266-271.
- _Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, prefrontal and limbic functions. *Prog Brain Res* 1990; 85: 119-46.
- _Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986; 9: 357-381.
- _Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschr f die ges Psychiatr u Neurol* 1911; 4: 356-385.
- _Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW. RWT Regensburger Wortflüssigkeitstest. Testmanual. 2000. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle. Hogrefe.
- _Auzou P, Ozsancak C, Jan M, Ménard JF, Eustache F, Hannequin D. Evaluation of motor speech function in the diagnosis of various forms of dysarthria. *Rev Neurol* 2000, 156: 47-52.
- _Baker M, Litvan I, Houlden H, Adamson J, Dickson D, Perez-Tur J, et al. Association of an extended haplotype in the tau gene with progressive supranuclear palsy. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 711-715.
- _Basso A, Sala SD, Farabola M. Aphasia arising from purely deep lesions. *Cortex* 23; 1987: 29-44.
- _Beiser DG, Houk JC. Model of cortical-basal ganglionic processing: encoding the serial order of sensory events. *J Neurophysiol* 1998; 79: 3168-3188.
- _Belfor N, Amici S, Boxer AL, Kramer JH, Gorno-Tempini ML, et al. Clinical and neuropsychological features of corticobasal degeneration. *Mechan Age Develop* 2006; 127: 203-207.
- _Berardelli A, Sabra AF, Hallett M. Physiological mechanisms of rigidity in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 1983; 46: 45-53.

Berns GS, Sejnowski TJ. A computational model of how the basal ganglia produce sequences. *J Cogn Neurosci* 1998; 10: 108-121.

Bird D, Nochlin D, Poorkaj P, Cherrier M, Kaye J, Payami H, et al. Hological comparison of three families with frontotemporal dementia and identical mutations in the tau gene (P301L). *Brain* 1999; 122: 741–756.

Bird T, Knopman D, VanSwieten J, et al. Epidemiology and genetics of frontotemporal dementia/Pick` disease. *Ann Neurol* 2003; 54(5): 29-31.

Birdi S, Rajput AH, Fenton M, et al. Progressive supranuclear palsy diagnosis and confounding features: report on 16 autopsied cases. *Mov Disord* 2002; 17: 1255-1264.

Bloch F, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Bonneville F, Etchepare F, Welter ML, et al. Parkinson's disease with camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1223-1228.

Block F, Kastrau F. Primär progressive Aphasie. *Der Nervenarzt* 2004; 12: 1167-1171.

Blumin JH, Berke GS. Bilateral vocal fold paresis and multiple system atrophy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002, 128 (12): 1404-1407.

Boeve B, Dickson D, Duffy J, Bartleson J., Trenerry M, Petersen R. Progressive nonfluent aphasia and subsequent aphasic dementia associated with atypical progressive supranuclear palsy pathology. In: *European Neurol.* 2003; 49: 72-78.

Bologna M, Agostino R, Gregori B, Belvisi D, Ottaviani D, Colosimo C, et al. Voluntary, spontaneous and reflex blinking in patients with clinically probable progressive supranuclear palsy. *Brain* 2009; 132(2): 502-510.

Bonner MF, Ash S, Grossmann M. The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10(6): 484-490.

Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurol* 1997; 49: 1284–1288.

Breitenstein C, Van Lancker D, Daum I, Waters CH. Impaired perception of vocal motions in Parkinson's Disease: Influence of speech time processing and executive functioning. *Brain Cogn* 2001; 45: 277-314.

Brown RG. The role of cortico-striatal circuits in learning sequential information. *Advanc Neurol* 1999; 80: 31-39.

Brück A, Portin R, Lindell A, Laihinen A, Bergman J, Haaparanta, et al. Positron emission tomography shows that impaired frontal lobe functioning in Parkinson's disease is related to dopaminergic hypofunction in the caudate nucleus. *Neurosci Lett* 2001; 311: 81-84.

Burn DJ, Sawle GV, Brooks DJ. Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal 18F-dopa PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994; 57: 278-284.

Burn DJ & Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: Where are we now? *Lancet Neurol* 2002; 1: 359-369.

Cambier J, Masson M, Viader F, Limodin J, Strube, E. Le syndrome frontale de la paralysie supranucléaire progressive. In: *Rev Neurol* 1985; 141 (8-9): 528-536.

Canter GJ, Van Lancker. Disturbances of the temporal organization of speech following bilateral thalamic surgery in a patient with Parkinson's disease. *J Commun Dis* 1985; 18: 329-349.

Caparros-Lefebvre D, Elbaz A. Possible relation of atypical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants: a case-control study. Caribbean Parkinsonism Study Group. *Lancet* 1999; 354: 281-286.

Caparros-Lefebvre D, Lees AJ. Atypical unclassifiable parkinsonism on Guadeloupe: an environmental toxic hypothesis. *Mov Disord* 2005; 20: 114-118.

Capitani E, Laiacona M, Mahon B, Caramazza A. What are the facts of semantic category-specific deficits? A critical review of the clinical evidence. *Cogn Neuropsych* 2003; 20: 213-261.

Ceballos-Baumann AO. Idiopathisches Parkinson-Syndrom: Grundlagen, Medikamente, Therapieeinleitung. In Ceballos-Baumann AO & Conrad B (Hrsg.): *Bewegungsstörungen*. Stuttgart. Thieme. 2005: 33-70.

Ceballos-Baumann AO, Conrad B. Pathophysiologie der Bewegungsstörungen. In Ceballos-Baumann AO & Conrad B (Hrsg.): *Bewegungsstörungen*. Stuttgart. Thieme. 2005: 9-32.

Ceballos-Baumann AO, Kurz A. Parkinson-Syndrome mit Demenz. In Ceballos-Baumann AO & Conrad B (Hrsg.): *Bewegungsstörungen*. Stuttgart. Thieme 2005: 105-127.

Ceballos-Baumann AO, Ebersbach G. (Hrsg.) *Aktivierende Therapien bei Parkinson-Syndromen*. Stuttgart. Thieme 2008.

_ **Christ** H, Stamelou M, Höglinger G. Progressive Supranukleäre Blickparese (Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom). In Wagner S & Kotz SA (Hrsg.): Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) Sprechen, Sprache, Kommunikation. Leipzig. Osiris. 2009: 7-23.

_ **Conrad** C, Andreadis A, Trojanowski JQ, Dickson DW, Kang D, Chen X, et al. Genetic evidence for the involvement of tau in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1997; 41: 277–281.

_ **Cotelli** M, Borroni B, Manenti R, Alberici A, Calabria M, Agosti et al. Action and Object Naming in Frontotemporal Dementia, Progressive Supranuclear Palsy, and Corticobasal Degeneration. In: *Neuropsych* 2006; 20 (5): 558-565.

_ **Cordato** NJ, Halliday GM, McCann H et al. Corticobasal syndrome with tau pathology. *Mov Disord* 2001; 16: 656-657.

_ **Countryman** S, Ramig LO, Pawlas A. Speech and voice deficits in Parkinsonian Plus syndromes: Can they be treated? *J. Medical Speech-Language Pathology* 1994; 2(3): 211-225.

_ **Crinion** J, Turner R, Grogan A, Hanakawa T, Noppeney U, Devlin JT, et al. Language control in the bilingual brain. *Scien* 2006; 9 (312): 1537-1540.

_ **Crosson** B. Subcortical functions in language: A working model. *Brain Lang* 1985; 25: 257-292.

_ **Crosson** B, Nadeau SE. The role of subcortical structures in linguistic processes: Recent developments. In: Stemmer B & Whitaker H (eds.). *Handbook of Neurolinguistics*. San Diego, CA. Academic Press. 1998: 431-445.

_ **Darley** FL, Aronson AE, Brown JR. *Motor speech disorders*. Philadelphia. Saunders. 1975.

_ **Davie** CA, Barker GJ, Machado C, Miller DH, Lees AJ. Proton magnetic resonance spectroscopy in Steele-Richardson-Olszewski syndrome. *Mov Disord*. 1997; 12(5): 767-771.

_ **DeBleser** R, Cholewa J, Stadie N, Tabatabaie S. *LeMo – Lexikon modellorientierte Einzelfalldiagnostik bei Aphasie, Dyslexie und Dysgraphie*. 2004. München: Urban & Fischer.

_ **Dejerine** J & Thomas A. L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. *Nouvelle iconographie de la Salpêtrière* 1900, 13: 330-370.

_ **Deuschl** G. Klinik, Pathophysiologie und Therapie des Morbus Parkinson. In: Nebel A & Deuschl G (Hrsg.): *Dysarthrie und Dysphagie bei Morbus Parkinson*. Stuttgart. Thieme 2008: 2-11.

- _ **DeYebenes** JG, Sarasa JL, Daniel SE, Lees AJ. Familial progressive supranuclear palsy. Description of a pedigree and review of the literature. *Brain* 1995; 118: 1095–1103.
- _ **Dickson** DW, Rademakers R, Hutton ML. Progressive supranuclear palsy: pathology and genetics. *Brain Pathol.* 2007; 17(1): 74-82.
- _ **Dubois** B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside *Neurol* 2000; 55:1621-1626.
- _ **Dubois** B, Slachevsky A, Pillon B, Beato R, Villalponda JM, Litvan I. “Applause sign” helps to discriminate PSP from FTD and PD. *Neurol* 2005; 64: 2132-2133.
- _ **Duffy** JR. *Motor speech disorders: Substrates, differential diagnosis, and management (2nd Ed.)* St. Louis, MO. 2005. Elsevier Mosby.
- _ **Ebersbach** G. Langzeitverlauf der Parkinson-Erkrankung. *Nervenheilkunde* 2010; 7: 345-350.
- _ **Esteban** A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. *Neurophysiol Clin* 1999; 29(1): 7-38.
- _ **Factor** SA, Higgins DS, Qian J. Primary progressive freezing gait: a syndrome with many causes. *Neurology* 2006; 66: 411-414.
- _ **Fitzgerald** DB, Drago V, Jeong Y, Chang YL, White KD, Heilman KM. Asymmetrical alien hands in corticobasal degeneration. *Movement Disorders* 2007; 22: 581-584.
- _ **Fox** C, Morrison C, Ramig L, Sapir S. Current perspectives on the Lee Silverman Voice Treatment (LSVT®). *Amer J Speech Lang Pathol* 2002; 11: 111-123.
- _ **Fräile** V, Cohen H. Temporal control of voicing in Parkinson’s disease and tardive dyskinesia speech. *Brain Cogn* 1999; 40: 118-122.
- _ **Freivogel** S. *Motorische Rehabilitation nach Schädel-Hirn-Trauma. Klinik-Grundlagen-Therapie.* München. Pflaum. 1997.
- _ **Friederici** AD, Kotz SA, Werheid K, Hein G, v. Cramon D. Syntactic comprehension in Parkinson’s disease: Investigating early automatic integrational processes using event-related brain potentials. *Neuropsych* 2003; .17(1): 133-142.
- _ **Fröhlich** M, Michaelis DM, Kruse E. Objektive Beschreibung der Stimmgüte unter Verwendung des Heiserkeits-Diagramms. *HNO* 1998; 46: 684-689.

_ **Gainotti** G. What the locus of brain lexion tells us about the nature of the cognitive defect underlying category-specific disorders: A review. *Cortex* 2000; 36: 539-559.

_ **Gainotti** G. The relationship between anatomical and cognitive locus of lesion in category specific disorders. In E.M.E. Forde & G. Humphreys (Eds.). *Category-specificity in mind and brain* 2002. East Sussex, UK. Psychology Press.

_ **Gilman** S, Low P, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. American Autonomic Society and American Academy of Neurology. *Clin Auton Res* 1998; 8: 359-362.

_ **Goetz** CH, Leurgans S, Lang A, Litvan, I. Progression of gait, speech and swallowing deficits in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2003; 60: 917-922.

_ **Golbe** LI. Progressive supranuclear palsy. In: Jankovic J, Tolosa E (eds.). *Parkinson's disease and movement disorders*. 2nd ed. Baltimore; Williams & Wilkins 1993: 145-61.

_ **Golbe** LI, Ohman-Strickland PA. A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain* 2007; 130: 1552–1565

_ **Gorno-Tempini** ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004; 5: 335-346.

_ **Gräber** S, Hertrich I, Daum I, Spieker S, Ackermann H. Speech perception deficits in Parkinson's Disease: Underestimation of time intervals compromises identification of durational phonetic contrasts. *Brain Lang* 2002; 82: 65-74.

_ **Graham** JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969; 32: 28–34.

_ **Graham** K, Simon JS, Pratt KH, Patterson K, Hodges J. Insights from semantic dementia: on the relationship between episodic and semantic memory. *Neuropsych* 2000; 38: 313-324.

_ **Graham** NL, Bak T, Patterson K, Hodges JR. Language function and dysfunction in corticobasal degeneration. *Neurol* 2003; 61:493–499.

_ **Graybiel** AM. The basal ganglia. *Trends Neurosci* 1995; 18: 60-62.

_ **Graybiel** AM. The basal ganglia and cognitive pattern generators. *Schizo Bull* 1997; 23: 459-469.

_ **Graybiel** AM. The basal ganglia and chunking of action repertoires. *Neurobiol Learn Memory* 1998; 22: 119-136.

- _ **Greulich** W, Schäfer D. Parkinson: Schlaf und Atmung 2000. Berlin. Wien. Blackwell.
- _ **Grimes** DA, Lang AE, Bergeron CB. Dementia as the most common presentation of corticobasal ganglion degeneration. *Neurology* 1999; 53: 1969-1974.
- _ **Halliday** GM, Hardman CD, Cordato NJ, Hely MA, Morris JG. A role for the substantia nigra pars reticulata in the gaze palsy of progressive supranuclear palsy *Brain* 2000; 123(4): 724-732.
- _ **Hartelius** I, Gustavsson H, Astrand M, Holmberg B. Perceptual analysis of speech in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *JMSLP* 2006; 14: 241:247.
- _ **Hauw** JJ, Daniel SE, Dickson D, Horoupian DS, Jellinger K, Lantos PL et al. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* 1994; 44: 2015–2019.
- _ **Hensler** M, Paul S, Abright C, Lorenzl S. Progressive supranukleäre Blickparese Lebensumstände der Patienten in Deutschland. *Der Nervenarzt* 2010. Springer Verlag. Online.
- _ **Hinterberger** K, Ostwald A, Löper ML, Levin J, Lorenzl S, Ziegler W. Verlauf und Schweregrad der Dysarthrie bei Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese (PSP) und idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS). *Neurologie & Rehabilitation* 2008; 14: 247-253.
- _ **Ho** AK, Jansek R, Marigliani C, Bradshaw JL, Gates S. Speech impairment in a large sample of patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 1998; 11: 131-137.
- _ **Hodges** JR, Garrard P, Patterson K. Semantic Dementia. In: Kertesz A, Munoz DG (eds.): *Pick's Disease and Pick Complex*. New York: Wiley-Liss. 1998: 83-104.
- _ **Hodges** JR, Bozeat S, Lambon Ralph MA, Patterson K, Spatt J. The role of conceptual knowledge in object use Evidence from semantic dementia *Brain* 2000; 123: 1913-1925.
- _ **Hodges** JR, Davies RR, Xuereb JH, Casey B, Broe M, Bak, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2004; 56: 399-406.
- _ **Houghton** DJ, Litvan I. Unraveling progressive supranuclear palsy: from the bedside back to the bench. *Parkinson Rel Disord* 2007; 13 (Suppl. 3): 341-346.
- _ **Huber** W, Poeck K, Weniger D, Willmes, K. *Aachener Aphasie Test*. 1983. Göttingen: Hogrefe.
- _ **Hughes** AJ, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002; 125: 861-870.

_ **Hustad** KC. Estimating the Intelligibility of Speakers with Dysathria. *Folia Phoniatr Logop* 2006; 58: 217-228.

_ **Huw**, M.R., Wood, N.W. & Lees, A.J. (1999): Classic diseases revisited: Progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski disease). *Postgrad Med J* 1999; 75: 579-584.

_ **Imai** H, Narabayashi H. Akinesia - concerning 2 cases of pure akinesia. *Adv Neurol Sci* 1974; 18:787-794.

_ **Jellinger** KA. Different tau pathology pattern in two clinical phenotypes of progressive supranuclear palsy. *Neurodegen Dis* 2008; 5: 339-346.

_ **Josephs** KA, Dickson DW. Diagnostic accuracy of progressive supranuclear palsy in the Society for Progressive Supranuclear Palsy brain bank. *Mov Disord* 2003; 18: 1018-1026.

_ **Josephs** KA, Boeve BF, Duffy JR, Smith GE, Knopman DS, Parisi JE, et al. Atypical progressive supranuclear palsy underlying progressive apraxia of speech and nonfluent aphasia. *Neurocase* 2005; 11: 283–296.

_ **Josephs** KA, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Layton KF, Parisi JE Hauser MF, et al. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain* 2006a; 129: 1385-1398.

_ **Josephs** KA, Petersen RC, Knopman DS, Boeve BF, Whitwell JL, Duffy JR. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology* 2006b; 66: 41–48.

_ **Josephs** KA, Duffy JR. Apraxia of speech and nonfluent aphasia: a new clinical marker for corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 688–692.

_ **Kaat** LD, Boon AJ, Kamphorst W, Ravid R, Duivenvoorden HJ, van Swieten JC. Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurol* 2007; 69: 723–729.

_ **Kaat** LD, Boon AJ, Azmani A, Kamphorst W, Breteler MM, Anar B et al. Familial aggregation of parkinsonism in progressive supranuclear palsy. *Neurol* 2009; 73: 98–105.

_ **Kemp** JM, Powell TP. The cortico-striate projection in the monkey. *Brain* 1970; 93: 525-546.

_ **Kertesz** A & Munoz D. Pick's disease, frontotemporal dementia, and Pick complex. Emerging concepts. *Arch Neurol* 1998; 55: 302-304.

_ **Kertesz** A, Martinez-Lage P, Davidson W, et al. Corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. *Neurol* 2000; 55: 1368-1375.

- _ **Kertesz A.** Pick Complex: an integrative approach to frontotemporal dementia: primary progressive aphasia, corticobasal degeneration, and progressive supranuclear palsy. *Neurologist* 2003; 9(6): 311-317.
- _ **Kim JM,** Lee KH, Choi YL, et al. Levodopa-induced dyskinesia in an autopsy-proven case of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2002; 17: 1089-1090.
- _ **Kleinschmidt-DeMasters BK.** Early progressive supranuclear palsy: pathology and clinical presentation. *Clin Neuropathol* 1989; 2: 79-84.
- _ **Klockgether T,** Oertel WH. Parkinson-Syndrome. In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg.): Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. Stuttgart. Kohlhammer. 2000: 847-880.
- _ **Kluin KJ,** Foster NL, Berent S, Gilman S. Perceptual analysis of speech disorders in progressive supranuclear palsy. *Neurol* 1993; 43: 563-566.
- _ **Kluin K,** Gilman S, Foster N, Sima A, D'Amato C, Bruch L et al. Neuropathological Correlates of Dysarthria in Progressive Supranuclear Palsy. *Archiv Neurol* 2001; 58: 265-269.
- _ **Knels C.** Klinische Linguistik der primär progredienten Aphasie. Ludwig-Maximilians-Universität München (Dissertation), Logos-Verlag. In Vorb.
- _ **Kompoliti K,** Goetz CG, Litvan I, et al. Pharmacological therapy in progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 1998; 55: 1099-1102.
- _ **Kotz SA.** Sprachliche und nicht-sprachliche Funktionen der Basalganglien. In Wagner S & Kotz SA (Hrsg.): Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) Sprechen, Sprache, Kommunikation. Leipzig. Osiris. 2009: 37-53.
- _ **Kotz SA,** Frisch S, v. Cramon DY, Friederici AD. Syntactic language processing: ERP lesion data on the role of the basal ganglia. *J Int Neuropsychol Soc* 2003a; 9(7): 1053-1060.
- _ **Kotz SA,** v.Cramon DY, Friederici AD. Differentiation of syntactic processes in the left and right anterior temporal lobe: Event-related brain potential evidence from lesion patients. *Brain Lang* 2003b; 87(1): 135-136.
- _ **Kotz SA,** Schwartze M, Schmidt-Kassow M. Non-motor basal ganglia functions: A review and proposal for a model of sensory predictability in auditory language perception. *Cortex* 2009; 45: 982-990.
- _ **Kotz SA,** Schwartze M. Cortical speech processing unplugged: a timely subcortico-cortical framework. *Trends Cogn Sci* 2010; 14: 392-399.

_ **Koyama** M, Yagishita A, Nakata Y, Hayashi M, Bandoh M, Mizutani T. Imaging of corticobasal degeneration syndrome. *Neuroradiol* 2007; 49: 905-912.

_ **Kupsch** A. Kognitive Defizite bei idiopathischem Parkinson-Syndrom, Lewy-Körperchen-Erkrankung und Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom. In: Förstl H, Beyreuther K, Einhäupl K, Kurz A (Hrsg.). *Demenz: Grundlagen und Klinik*. Stuttgart. Thieme. 2002: 274-281.

_ **Kußmaul** A. *Die Störungen der Sprache. Versuch einer Pathologie der Sprache*. 1877. Leipzig. Barth.

_ **Laiacona** M, Capitani E. A case of prevailing deficit of nonliving categories or a case of prevailing sparing of living categories? *Cogn Neuropsych* 2001; 18: 39-70.

_ **Lambon Ralph** MA, Graham KS, Ellis AW, Hodges JR. Naming in semantic dementia- what matters? *Neuropsych* 1998; 36: 775-784.

_ **Lambon Ralph** MA, Graham KS, Patterson K. Is a picture worth a thousand words? Evidence from concept definitions by patients with semantic dementia. *Brain Lang* 1999, 70: 309-335.

_ **Lambon Ralph** MA, Patterson K, Garrard P, Hodges JR. Semantic dementia with category-specificity: a comparative case-series study. *Cogn Neuropsych* 2003; 20: 307-326.

_ **Lannuzel** A, Höglinger GU, Verhaeghe S, Gire L, Belson S, Escobar-Khondiker M et al. Atypical parkinsonism in Guadeloupe: a common risk factor for two closely related phenotypes? *Brain* 2007; 130(3): 816–827.

_ **Laplante** D. Function of the basal ganglia in mental activity. In Percheron G, McKenzie JS, Féger J (eds.) *Advances in behavioral biology*, Vol. 41, *The basal ganglia IV: New ideas and data on structure and function*. New York: Plenum Press. 1994: 569-576.

_ **Lebrun** Y, Devreux F, Rousseau J. Language and speech in a patient with a clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy. In: *Brain Lang* 1986; 27: 247-256.

_ **Leigh** RH & Zee DS. The saccadic system. In: Leigh RJ, Zee DS (eds.). *The Neurology of Eye Movements*. 4th edn, Oxford: Oxford University Press. 2006: 108-187.

_ **Ling** H, O'Sullivan S, Holton JL, Revesz T, Massey LA, Williams DR et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 2010; 133(7): 2045-2057.

_ **Liotti** M., Vogel D, Ramig L, New P, Cook C, Ingham RJ, et al. Hypophonia in Parkinson's disease: neural correlates of voice treatment revealed by PET. *Neurol* 2003; 60: 432-440.

_Litvan, I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin, R et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDSS.PSP International Workshop. *Neurology* 1996a; 47: 1-9.

_Litvan I, Hauw JJ, Bartko JJ, et al. Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996b; 55: 97-105.

_Litvan I, Agid Y, Jankovic J, et al. Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *Neurol* 1996c; 46: 922-930.

_Litvan I, Mangone CA, McKee A, et al. Natural history of progressive supranuclear palsy (SRO) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996d; 60: 615-620.

_Litvan I. The clinical and pathologic hallmarks of progressive supranuclear palsy. In: *Current Opinion in Neurol* 1997; 10: 346-350.

_Litvan I, Sastry N, Sonies BC: Characterizing swallowing abnormalities in progressive supranuclear palsy, *Neurol* 1997; 48: 1654 - 1662.

_Litvan I. Recent advances in atypical parkinsonian disorders. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 441–446.

_Litvan I. Update on epidemiological aspects of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2003; 18: 43–50.

_Lorenzl S. Ratgeber für Menschen mit Progressiver Supranukleärer Blicklähmung (PSP). München-Großhadern 2008: 1-29.

_Lu FL, Duffy JR, Maraganore D. Neuroclinical and speech characteristics in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: a retrospective study. Paper presented at the Conference on Motor Speech. Boulder. Colorado. 1992.

_Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psych* 1994; 57: 416-418.

_Lundy DS, Roy S, Xue JW, Casiano RR, Jassir D. Spastic/ spasmodic v.s. tremulous vocal quality: Motor speech profile analysis. *J Voice* 2004; 18: 146-152.

_Macia F, Ballan G, Yekhlef F, Delmer O, Vital C, Lagueny, Tison F. Paralyse supranucléaire progressive: étude clinique, histoire naturelle et progression du handicap. In: *Rev Neurol* 2003; 159(1): 31-42.

_ **Mahapatra** RK, Edwards MJ, Schott JM, Bhatia KP. Corticobasal degeneration. *Lancet Neurol* 2004; 3: 736-743.

_ **Maher** ER, Lees AJ. The clinical features and natural history of the Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurol* 1986; 36: 1005-1008.

_ **Mallien** G. Sprechstörungen bei PSP: In Wagner S & Kotz SA (Hrsg.): Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) Sprechen, Sprache, Kommunikation. Leipzig. Osiris. 2009: 55-63.

_ **Mangels** JA, Ivry RB, Shimizu N. Dissociable contributions of the prefrontal and neocerebellar cortex to time perception. *Cogn Brain Res* 1998; 7: 15-39.

_ **Marsden** CD. The mysterious motor function of the basal ganglia: The Robert Wartenberg Lecture. *Neurol* 1982; 32: 514-539.

_ **Masterman** DJ, Cummings JL. Fronto-subcortical circuits: The anatomic basis of executive, social and motivated behaviors. *J Psychopharm* 1997; 11: 107-114.

_ **Mayr** BJ, Bonelli RM, Niederwieser G, Költringer, P, Reisecker F. Dysarthrie als Erstmanifestation einer progressiven supranukleären Blickparese. In: *Akt Neurol* 2002; 29: 295-297.

_ **Meck** WH. Neuropharmacology of timing and time perception. *Cogn Brain Res* 1996; 3: 227-242.

_ **Mega** MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsych Clin Neurosci* 1994; 6: 358-370.

_ **Meincke** U, Gouzoulis-Mayfrank E, Saß H. Der Startle-Reflex in der Schizophrenieforschung. *Der Nervenarzt* 2001; 72(11): 844-852.

_ **Melquist** S, Craig DW, Huentelman MJ, Crook R, Pearson JV, Baker M, et al. Identification of a novel risk locus for progressive supranuclear palsy by a pooled genomewide scan of 500,288 single-nucleotide polymorphisms. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 769-778.

_ **Mesulam** MM. Primary progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982; 11(6): 592-598.

_ **Mesulam** MM. *Principles of Behavioral Neurology*. Oxford: Oxford University Press 2000.

_ **Mesulam** MM. Primary Progressive Aphasia. *Ann Neurol* 2001; 49(4): 425-432.

_ **Metter** EJ & Hanson, WR. Dysarthria in Progressive Supranuclear Palsy. In: Moore CA, et al. (Hrsg.): *Dysarthria and Apraxia of Speech. Perspectives on Management*. Baltimore. Paul H. Brookes Publishing Co. 1991: 127-136.

_Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: Motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev* 2000a; 31: 236-250.

_Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia output and cognition: Evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn* 2000b; 42: 183-200.

_Mizusawa H, Mochizuki A, Ohkoshi N, Yoshizawa K, Kanazawa I, Imai H. Progressive supranuclear palsy presenting with pure akinesia. *Adv Neurol* 1993; 60: 618–621.

_Morger F, Rügger-Frey B, Geser C, Bopp-Kistler I. Der PRAXIS-Fall - Junge Patientin mit Demenz. *Praxis* 2007; 96: 601–605.

_Moro A, Tettmanti M, Perani D, Donati C, Cappa SF, Fazio F. Syntax and the brain: Disentangling grammar by selective anomalies. *Neuro Imag* 2002; 13: 110-118.

_Morris JC, Cole M, Banker BQ, Wright D. Hereditary dysphasic dementia and the Pick-Alzheimer spectrum. *Ann Neurol* 1984; 16: 455-466.

_Morris HR, Gibb G, Katzenschlager R, et al. Pathological, clinical and genetic heterogeneity in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2002; 125: 969-975.

_Motoi Y, Takanashi M, Itaya M, Ikeda K, Mizuno Y, Mori H. Glial localization of four-repeat tau in atypical progressive supranuclear palsy. *Neuropathol* 2004; 24: 60–65.

_Müller J, Wenning GK, Verny M, McKee A, Chaudhuri KR, Jellinger K, Poewe W, Litvan I. Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Arch Neurol* 2001; 58(2): 259-264.

_Murialdo A, Marchese R, Abbruzzese G, Tabaton M, Michelozzi G, Schiavoni S. Neurosyphilis presenting as progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2000; 15: 730–31.

_Murphy KE, Karaconji T, Hardman CD, Halliday GM. Excessive dopamine neuron loss in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2008; 23: 607-610.

_Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Morris HR, Wood NW, Lees AJ et al. The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. *Brain* 2001; 124: 1438–1449.

_Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Lees AJ, Burn DJ. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study. *Neurol* 2003; 60(6): 910-916.

_Neary D & Snowden J. Fronto-temporal dementia: nosology, neuropsychology, and neuropathology. *Brain Cogn* 1996; 31: 176-187.

_Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998, 51: 1546-1554.

_Neville BG, Lake BD, Stephens R, Sanders MD. A neurovisceral storage disease with vertical supranuclear ophthalmoplegia, and its relationship to Niemann–Pick disease. A report of nine patients. *Brain* 1973; 96: 97-120.

_Nicola F, Ziegler W, Vogel M. Bogenhausener Dysarthrie-Skalen (BoDyS). München. EKN-Entwicklungsgruppe Klinische Neuropsychologie. 2003. unveröffentlicht.

_Nicola F, Ziegler W, Vogel, M. Bogenhausener Dysarthrie-Skalen (BoDyS). Ein Instrument für die klinische Dysarthriediagnostik. In: *Forum Logopädie* 2004; 2(18): 14-22.

_Nowack N, Zwartjes D, Zierdt A, et al. Verständlichkeitsmessung mit MVP-Online: Einflussfaktoren und Validitätsaspekte. *Sprache, Stimme, Gehör* 2008; 32: 1-7.

_Oertel WH, federführend für das KNP: Parkinson-Syndrome. In: Diener HC, Putzki N, Berlit P, Hacke W, Hufnagl A, Hufschmidt A, et al. (Hrsg. der Kommission „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“): *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart Thieme 2005: 48-71.

_Oertel WH. *Parkinsonforschung* 2005. *Arzt & Wissenschaft Edition Med* 2005: 8.

_Oertel WH, Möller JC. Progressive supranukleäre Blickparese (PSP). In Ceballos-Baumann AO, Conrad B (Hrsg.): *Bewegungsstörungen*. Stuttgart. Thieme. 2005a: 95-100.

_Oertel WH, Möller JC. Kortikobasale Degeneration (CBD). In Ceballos-Baumann AO, Conrad B (Hrsg.): *Bewegungsstörungen*. Stuttgart. Thieme. 2005b: 101-104.

_Onari K, Spatz H. Anatomische Beiträge zur Lehre von der Pick’schen umschriebenen Grosshirnrinden-Atrophie (“Pick’sche Krankheit”). *Z Gesamte Neurol Psych* 1926; 101: 470-511.

_Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees AJ, Daniel SE, Colosimo C, Wenning G, et al. Accuracy of clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2004; 19: 181–189.

_Otto J. Neuropsychologische Beeinträchtigungen bei der Progressiven Supranukleären Blickparese (PSP). In Wagner S & Kotz SA (Hrsg.): *Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) Sprechen, Sprache, Kommunikation*. Leipzig. Osiris. 2009: 25-35.

_Ozsancak C, Auzou P, Jan M, Defebvre L, Derambure P, Destee A. The place of perceptual analysis of dysarthria in the differential diagnosis of corticobasal degeneration and Parkinson's disease. *J Neurol* 2006; 253(1): 92-97.

_Ozsancak C, Auzou P, Dujardin K, Quinn N, Destée A. Orofacial apraxia in corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy and Parkinson's disease. *J Neurol* 2004. 251(11):1317-1323.

_Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 1989; 94(1-3): 79-100.

_Papapetropoulos S, Singer C, McCorquodale D, Gonzalez J, Mash DC. Cause, seasonality of death and co-morbidities in progressive supranuclear palsy (PSP). *Park Rel Dis* 2005; 11: 459-463.

_Paviour DC, Lees AJ, Josephs KA, et al. Frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-only-immunoreactive neuronal changes: broadening the clinical picture to include progressive supranuclear palsy. *Brain* 2004; 127: 2441–2451.

_Pastor P, Ezquerra M, Tolosa E, Munoz E, Marti MJ, Valldeoriola F, et al. Further extension of the H1 haplotype associated with progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2002; 17(3): 550-556.

_Penner H, Miller N, Wolters M. Motor speech disorders in three parkinsonian syndromes: a comparative study. In: 16th International Congress of Phonetic Sciences (ICPhS) 2007. Saarbrücken.

_Pick A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prag med Wochenschr* 1892; 17: 165-167.

_Pillon B, Ghoudier-Khouja N, Deweer B, Vidailhet M, Malapani C, Dubois B, et al. Neuropsychological pattern of striatonigral degeneration: Comparison with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *J Neurol, Neurosurg and Psych* 1995; 58: 174-179.

_Pirker W, Asenbaum S, Bencsits G, Prayer D, Gerschlager W, Deecke L et al. [123] beta-CIT SPECT in multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Mov Disord* 2000; 15: 1158-1167.

_Pittman AM, Myers AJ, Abou-Sleiman P, Fung HC, Kaleem M, Marlowe L, et al. Linkage disequilibrium fine mapping and haplotype association analysis of the tau gene in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Med Genet* 2005; 42: 837–846.

- _Podoll K, Schwarz M. & Noth J. Language functions in progressive supranuclear palsy. *Brain* 1991; 114: 1457-1472.
- _Rajput A, Rajput AH. Progressive supranuclear palsy: clinical features, pathophysiology and management. *Drugs Aging* 2001; 18: 913–925.
- _Ramig LO, Gould WL (1988). Speech characteristics in Parkinson's disease. *Neurologic Consultant* 1988; 4(1): 1-8.
- _Ramig LO, Fox C, Sapir S. Parkinson's Disease: Speech and voice disorders and their treatment with the Lee Silverman Voice Treatment. *Semin Speech Lang* 2004; 25: 169-180.
- _Rampello L, Butta V, Raffaele R, Vecchio I, Battaglia G, Cormaci G, et al. Progressive supranuclear palsy: A systematic review. *Neurobiol Disord* 2005; 20: 179-186.
- _Ratcliff A, Coughlin S, Lehman M. Factors influencing Ratings of Speech Naturalness in Augmentative and Alternative Communication. In: *Augmen and Alternat communic* 2002; 18: 11-18.
- _Revesz T, Daniel SE, Lees AJ, Will RG. A case of progressive subcortical gliosis associated with deposition of abnormal prion protein (PrP). *JNNP* 1995; 58: 759–760.
- _Reynolds CH, Utton MA, Gibb GM, Yates A, Anderton BH. Stress-activated protein kinase/c-jun N-terminal kinase phosphorylates tau protein. *J Neurochem* 1997; 68: 1736–1744.
- _Richardson JC, Steele JC, Olszewski J. Supranuclear ophthalmoplegia, pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Trans Am Neurol Assoc* 1963; 8: 25-29.
- _Rinne JO, Portin R, Ruottinen H, Nurmi E, Bergman J, Haaparanta, et al. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson's disease: [¹⁸F]fluorodopa positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2000; 57: 470-475.
- _Rivaud-Pechoux S, Vidailhet M, Gallouedec G, Litvan I, Gaymard B, Pierrot-Deseilligny C. Longitudinal ocular motor study in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurol* 2000; 54: 1029–1032.
- _Rohrer JD, Knight WD, Warren JE, Fox NC, Rossor MN, Warren JD. Word-finding difficulty: a clinical analysis of the progressive aphasia. *Brain* 2008; 131: 8–38.
- _Rohrer JD, Paviour D, Bronstein AM, O'Sullivan S, Lees A, Warren JD. Progressive supranuclear palsy syndrome presenting as progressive nonfluent aphasia: a neuropsychological and neuroimaging analysis. *Mov Disord* 2010; 25(2): 179-188.

- _ **Romano** S, Colosimo C. Procerus sign in progressive supranuclear palsy. *Neurol* 2001; 57: 1928.
- _ **Rösler** A, Billino J, Kleinschmidt A, Steinmetz H. Neuropsychological Diagnosis and Cognitive Profiles on Dementia. *Akt Neurol* 2004; 31: 490-497.
- _ **Ros** R, Gomez Garre P, Hirano M, Tai YF, Ampuero I, Vidal L, et al. Genetic linkage of autosomal dominant progressive supranuclear palsy to 1q31.1. *Ann Neurol* 2005b; 57(5): 634-641.
- _ **Rossor** MN, Revesz T, Lantos PL, Warrington E. Semantic dementia with ubiquitin-positive tau-negative inclusion bodies. *Brain* 2000; 123(2): 267-276.
- _ **Rottach** KG, Riley DE, DiScenna AO, Zivotofsky AZ, Leigh RJ. Dynamic properties of horizontal and vertical eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann Neurol* 1996; 39: 368-377.
- _ **Sachin** S, Shukla G, Goyal V, Singh S, Aggarwal V, Behari M, et al. Clinical speech impairment in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, and multiple system atrophy. *Neurol India* 2008; 56: 122-126.
- _ **Saint-Cyr** JA. Frontal-striatal circuit functions: Context, sequence and consequence. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9: 103-127.
- _ **Saint-Cyr** JA, Taylor AE, Nicholson K. Behavior and the basal ganglia. In: Weiner WJ, Lang AE (eds.). *Advances in Neurol* (65). *Behav Neurol Mov Disord* 1995. New York. Raven Press: 1-28.
- _ **Sanchez-Gonzalez** MA, Garcia-Cabezas MA, Rico B, Cavada C. The primate thalamus is a key target for brain dopamine. *J Neurosci* 2005; 25: 6076-6083.
- _ **Santacruz** P, Uttl B, Litvan I, Grafman J. Progressive supranuclear palsy: a survey of the disease course. *Neurol* 1998; 50: 1637-1647.
- _ **Schirmer** A. Timing speech: A review of lesion and neurimaging findings. *Cogn Brain Res* 2004; 21: 269-287.
- _ **Schrag** A, Ben-Shlomo Y. & Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 354: 1771-1775.
- _ **Schrag** A, Good CD, Miskiel K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, et al. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurol* 2000; 54: 697-702.
- _ **Schröter-Morasch** H. Beurteilung der Sprechorgane und ihrer sensomotorischen Funktionen. In: Ziegler W, Vogel M, Gröne B, Schröter-Morasch H (Hrsg.): *Dysarthrie. Grundlagen-Diagnostik-Therapie*. Stuttgart. Thieme. 2002: 53-72.

_Schulz JB, Skalej M, Wedekind D, Luft AR, Abele M, Klockgether T, et al. Magnetic resonance imaging: a simple and accurate method of differentiating between Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 2001; 58: 1076-1079.

_Schwager V. Dysarthrie bei Patienten mit supranukleärer Blickparese (PSP): Verständlichkeit und Natürlichkeit beim Lesen und Nachsprechen. 2010. Unveröffentlicht.

_Seritan AL, Mendez MF, Silverman DHS, Hurley RA, Taber KH. Functional imaging as a window to dementia: Corticobasal degeneration. *Journal Neuropsych Clin Neurosci* 2004; 16: 393-399.

_Shukla R, Sinha M, Kumar R, Singh D. Hummingbird sign in progressive supranuclear palsy. *Ann Indian Acad Neurol* 2009; 12(2): 133.

_Shy GM, Drager GA. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical-pathological study. *Arch Neurol* 1960; 2: 511-527.

_Sima AA, Defendini R, Keohane C, D'Amato C, Foster NL, Parchi P, et al. The neuropathology of chromosome 17-linked dementia. *Ann Neurol* 1996; 39: 734-743.

_Skodda S, Visser W, Schlegel U. Acoustical Analysis of Speech in Progressive Supranuclear Palsy. *J Voice* 2010. In Press.

_Soliveri P, Monza D, Paridi D, Carella F, Genitrini S, Testa D, Girotti F. Neuropsychological follow up in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration-type multisystem atrophy, and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psych* 2000; 69: 313-318.

_Sonies BC. Swallowing and Speech Disturbances. In: Litvan, I. & Agid, Y (eds.): *Progressive Supranuclear Palsy. Clin Res Appr* 1992. New York. Oxford University Press: 240-253.

_Spillantini MG, Goedert M. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 1998; 21: 428-433.

_Srulijes K, Mallien G, Bauer S, Dietzel E, Gröger A, Ebersbach G, et al. In vivo comparison of Richardson's syndrome and progressive supranuclear palsy-parkinsonism. *J Neural Transm* 2011: 1-7.

_Stamelou M, Pilatus U, Reuss A, Magerkurth J, Eggert KM, Knake S et al. In vivo evidence for cerebral depletion in high-energy phosphates in progressive supranuclear palsy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; 29: 861-870.

_Stamelou M, deSilva R, Arrias-Carrión O, Boura E, Höllerhage M, Oertel WH, et al. Rational therapeutic approaches to progressive supranuclear palsy“. *Brain* 2010; 133(6): 1-13.

- _ **Steele** JC, Richardson CJ, Olszewski J (1964): Progressive Supranuclear Palsy. A Heterogeneous Degeneration Involving the Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum with Vertical Gaze and Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia. *Arch Neurol* 1964; 10: 333-359.
- _ **Testa** D et al. Comparison of natural histories of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Neurol Sci* 2001; 22: 247.
- _ **Tiwari** D & Amar K. A case of corticobasal degeneration presenting with alien limb syndrome. *Age Ageing* 2008; 37: 600-601.
- _ **Trepel** M. Neuroanatomie. Jena. Urban & Fischer. 3. Auflage. 2003.
- _ **Tsuboi** Y, Josephs KA, Boeve BF, Litvan I, Caselli RJ, Caviness JN, et al. Increased tau burden in the cortices of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome. *Mov Disord* 2005; 20: 982–988.
- _ **Van Balken** I, Litvan I. Current and future treatments in progressive supranuclear palsy. *Curr Treat Options Neurol* 2006; 8(3): 211-223.
- _ **Van Gerpen** JA, Ahlskog JE, Petty GW. Progressive supranuclear palsy phenotype secondary to CADASIL. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9: 367–369.
- _ **Verbuch-Heller** L, Paulson GW, Daroff RB, Leigh RJ. Whipple's disease mimicking progressive supranuclear palsy: the diagnostic value of eye movement recording. *JNNP* 1999; 66: 532–535.
- _ **Vidailhet** M, Rothweill JC, Thompson PD, Lees AJ, Marsden CD. The auditory startle response in the Steele-Richardson-Olszewski Syndrome and Parkinson's disease. *Brain* 1992; 115(4): 1181-1192.
- _ **Wagner** S. Zum Erhalt der Kommunikationsfähigkeit bei progressiven neurodegenerativen Erkrankungen am Beispiel der PSP. *Forum Logopädie* 2007; 4: 14-17.
- _ **Wahl** M. Syntaktische und semantische Verarbeitung auditorisch präsentierter Sätze in kortikobasalen Hirnstrukturen: Eine EKP-Studie. Dissertation. 2007. Universität Potsdam.
- _ **Wakabayashi** K, Shibasaki Y, Hasegawa M, et al. Primary progressive aphasia with focal glial tauopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000; 26: 477-481.
- _ **Wakabayashi** K & Takahashi H. Pathological heterogeneity in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Neuropathol* 2004; 24: 79-86.

_ **Warnecke** T, Oelenberg S, Teismann I, Hamacher C, Lohmann H, Ringelstein EB, et al. Endoscopic characteristics and Levodopa responsiveness of swallowing function in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2001; 25(9): 1239-1245.

_ **Weeks** RA, Scaravilli F, Lees AJ, Carroll C, Husain M, Rudge P. Cerebral amyloid angiopathy and motor neurone disease presenting with a progressive supranuclear palsy-like syndrome. *Mov Disord* 2003; 18: 331–336.

_ **Wenning** GK, Litvan I, Jankovic J, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. 1998; 64: 184–189.

_ **Williams** DR, de Silva R, Paviour DC, Pittmann A, Watt HC, Kilford L et al.: Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005; 128: 1247–1258.

_ **Williams** DR. Tauopathies: classification and clinical update on neurodegenerative diseases associated with microtubule-associated protein tau. *Intern Med J* 2006; 36: 652-660.

_ **Williams** DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *JNNP* 2006; 77: 468-473.

_ **Williams** DR, Holton JL, Strand K, Revesz T, Lees AJ.: Pure akinesia with gait freezing: A third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2007; 22: 2235–2241.

_ **Williams** DR, Lees AJ, Wherrett JR, Steele JC: J. Clifford Richardson and 50 years of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2008; 70: 566-573.

_ **Williams** DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009; 8: 270–279.

_ **Williams** DR, Lees AJ. What features improve the accuracy of the clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy-parkinsonism (PSP-P)? *Mov Disord* 2010; 25: 357–362.

_ **Wüllner** U & Klockgether T. Klinik und Therapie der Multisystematrophie. *Deutsches Ärzteblatt*. 2003; 7: 408-415.

_ **Yokoji** I, Nakamura S, Ikeda T. A case of progressive supranuclear palsy associated with bilateral vocal cord abductor paralysis. *Rinsho Shinkeigaku* 1997: 523-525.

_ **Ziegler** W, Hartmann E, Hoole P, von Cramon D. Entwicklung von diagnostischen Standards und von Therapieleitlinien für zentrale Stimm- und Sprechstörungen (Dysarthrophonien). *Forschungsberichte des Projektträgers Gesundheitsforschung GfS* 2/90 1990.

_Ziegler W, Hartmann E, Wiesner I. Dysarthriediagnostik mit dem „Münchener Verständlichkeits-Profil“(MVP) - Konstruktion des Verfahrens und Anwendungen. Nervenarzt 1992; 64, 602-608.

_Ziegler W, Hartmann E. Das Münchener Verständlichkeitsprofil (MVP): Untersuchungen zu Reliabilität und Validität. Nervenarzt 1993; 64: 653-658.

_Ziegler W. Prüfung der Verständlichkeit dysarthrischer Patienten: I. Grundlagen. Sprache Stimme Gehör 1994; 18: 24-28.

_Ziegler W, Wessel K. Speech timing in ataxic disorders. Sentence production and rapid repetitive articulation. Neurol 1996; 47: 208-214.

_Ziegler W. Die Rolle der Stammganglien in der Sprachproduktion. Neurolinguistik 1997; 11(2): 133-166.

_Ziegler W. Auditive Methoden in der Neurophonetik. Neurolinguistik 2002; 16: 5-190.

_Ziegler W, Vogel M, Gröne B, Schröter-Morasch H. Grundlagen der Dysarthrien. In: Ziegler W, Vogel M, Gröne B, Schröter-Morasch H: Dysarthrie. Grundlagen-Diagnostik-Therapie 2002. Stuttgart. Thieme. 1-25.

_Ziegler W, Deger K, Zierdt A (2006). Münchener-Verständlichkeits-Profil. 2006. MVP-Online. www-phonlab.de.

_Ziegler W, Zierdt A. Telediagnostic assessment of intelligibility in dysarthria: A pilot investigation of MVP-online. J Commun Disord 2008; 41: 553-577.

_Ziegler W, Vogel M. Ursachen und Pathomechanismen dysarthrischer Störungen: In Springer L & Schrey-Dern D (Hrsg.). Dysarthrie verstehen-untersuchen-behandeln. Springer Verlag. 2010: 36-64.

_Zimmermann I. Verständlichkeitsuntersuchung von Patienten mit Progressiver Supranukleärer Blickparese. 2010. Unveröffentlicht.

Anhang

Anhang A, Tabelle 7: Patientendaten

Pat. Nr.	Age/TZP	Gender	ZsE	ZsDys	Abstand: EsdE/DdE	Klinische Diagnose*	MVP-Nr.	MVP-Score in %	Golbe Score (PSPRS)	Subtyp**
1	73	W	24	10	14	1	832	100	30	RS
2	69	M	48	36	12	1	968	97	18	RS
3	64	W	60	14	46	1	1076	95	23	P
4	77	W	48	30	18	2	1015	89	39	RS
5	73	W	84	60	24	1	1162	88	31	P
6	80	M	36	36	0	2	1118	96	42	RS
7	67	W	18	12	6	1	1068	91	16	RS
8	62	M	12	12	0	2	967	89	42	RS
9	73	M	22	18	4	2	969	95	40	P
10	71	M	20	20	0	2	940	99	45	RS
11	72	M	18	12	6	2	906	95	56!	RS
12	76	W	60	12	48	2	734	93	38	P
13	69	M	36	10	26	3	1320	93	21	PAGF
14	64	W	36	12	24	2	1007	95	55	RS
15	70	M	38	38	0	2	1006	96	33	RS
16	68	M	15	10	5	1	652	95	21	RS
17	59	M	27	18	9	2	949	98	48	RS
18	60	W	36	18	18	2	737	90	23	RS
19	75	W	38	30	8	2 DD: CBD	973	97	78	RS
20	72	M	48	36	12	2	1023	84	46	RS
21	70	W	96	60	36	1	904	93	34	P
22	70	W	36	12	24	1	1098	97	6	P
23	69	M	60	24	36	2	979	84	48	P
24	59	M	48	48	0	1	927	94	32	RS

25	76	M	24	20	4	2	944	93	28	RS
26	76	W	132	12	120	1	1036	90	55	P
27	65	W	45	42	3	2	948	72	63	RS
28	84	W	60	60	0	2	1074	83	55	RS
29	65	M	72	12	60	3	1184	90	35	PAGF
30	58	W	6	6	0	2	947	100	29	RS
31	69	M	108	60	58	1	1096	97	23	P
32	69	M	120	12	108	2	1044	91	32	P
33	74	M	36	6	30	1	650	93	23	P
34	73	W	48	36	12	2	1045	69	59	RS
35	74	M	36	12	24	1	1165	93	45	RS
36	67	W	24	6	0	2	1039	95	31	RS
37	65	M	48	9	39	1	1005	88	41!	P
39	57	W	48	18	30	1	1047	95	19	P
						DD:MSA				
40	72	W	96	12	84	1	1048	94	39	P
41	67	W	48	36	12	2	864	97	55	RS
42	70	W	36	30	6	2	952	94	33	RS
43	68	W	60	24	36	1	928	88	29	P
						DD:MSA				
44	64	M	35	30	5	2	970	94	42	RS
45	60	W	09	09	0	2	943	93	20	RS
46	74	M	120	10	110	1	1181	93	32	P
47	67	M	12	12	0	2	1066	95	9	RS
48	69	W	48	48	0	2	972	81	35	RS
49	74	M	24	24	0	2	1175	95	30	RS
50	66	M	60	48	12	1	865	95	35	RS
51	63	W	12	12	0	3	887	98	31	PAGF

Legende: EsdE = Erste Symptome der Erkrankung, ZsE: Zeit seit Erkrankung, DdD: Dauer der Dysarthrie, TZP = Testzeitpunkt/ *Klinischen Diagnose : Möglich = 1/ Wahrscheinlich = 2/ PAGF = 3/ **Subtyp: PSP-P = P/ PSP-RS = RS.

Anhang B, Tabelle 8: Schweregradeinteilung nach der PSP- Ratingskala (PSPRS: Golbe & Ohman-Strickland 2007: 4-6, table 2)

Item name and score definitions	Comments, instructions
I. History	
1. Withdrawal 0 None 1 Follows conversations in a group, may respond spontaneously, but rarely if ever initiates exchanges	- Relative to baseline personality - Consider lack of conversation due to dementia or bradyphrenia as 'withdrawal'
2. Irritability 0 No increase in irritability 1 Increased, but not interfering with family interactions 2 Interfering with family interactions	- Relative to baseline personality - Ask if patient shouts or loses temper easily
3. Dysphagia for solids 0 Normal; no difficulty with full range of food textures 1 Though foods must be cut into small pieces 2 Requires soft solid diet 3 Requires pureed or liquid diet 4 Tube feeding required for some or all feeding	- Ignore difficulty related to overloading much - If certain foods like bread crusts or leafy vegetables must be avoided, but meats OK, score '2'
4. Using knife and fork, buttoning clothes, washing hands and face 0 Normal 1 Somewhat slow but no help required 2 Extremely slow; or occasional help needed 3 Considerable help needed but can do some things alone 4 Requires total assistance	- Rate the worst of the 3 - If difficulty is related to downgaze, score as if it were purely motor
5. Falls 0 None in the past year 1 <1 per month; gait may otherwise be normal 2 1-4 per month 3 5-30 per month 4 < 30 per month (or chairbound)	- Average frequency if patient attempted to walk unaided - Assume no access to walking aids - Ignore near-falls
6. Urinary incontinence 0 None or a few drops less than daily 1 A few drops staining clothes daily 2 Large amounts, but only when asleep; no pad required during day 3 Occasional large amounts in daytime; pad required 4 Consistent, requiring diaper or catheter awake and asleep	- If daytime pad used as precaution but no recent wetting, score '3'

<p>7. Sleep difficulty 0 Neither 1° nor 2° insomnia 1 Either 1° or 2° insomnia; averages \geq 5 h sleep nightly 2 Both 1° and 2° insomnia; averages \geq 5 h sleep nightly 3 Either 1° or 2° insomnia; averages $<$ 5 h sleep nightly 4 Both 1° and 2° insomnia; averages $<$ 5 h sleep nightly</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 1° insomnia is difficulty falling asleep - 2° insomnia is difficulty remaining asleep - Ignore trips to bathroom after which pt. returns to sleep easily
<p>II. Mentation</p>	
<p>Items 8-11 use this scale: 0 Clearly absent 1 Equivocal or minimal 2 Clearly present, but does not interfere with activities of daily living (ADL) 3 Interferes mildly with ADL 4 Interferes markedly with ADL</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Estimate the degree to which each deficit would interfere with performance of daily cognitive tasks
<p>8. Disorientation</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Use MMSE items 1-10 or history to estimate interference in ADLs
<p>9. Bradyphrenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> - If delayed responses prompt the caregiver to answer for the patient or limit your ability to interview patient, rate at least a '3'
<p>10. Emotional incontinence</p>	<ul style="list-style-type: none"> - If there is a history of inappropriate laughing or crying but none at the time of the examination, rate a '1' or '2', depending on its frequency
<p>11. Grasping/imitative/utilizing behaviour</p>	<ul style="list-style-type: none"> - If none is displayed spontaneously (e.g. grabbing your coat or arm, or the wheelchair arm), ask patient to rest hands on thighs, palms up. Hold your hands 5-10cm above his and say nothing. - If he grabs them, rate a 3 - If he only imitates your actions during the exam, rate a 2
<p>III. Bulbar</p>	
<p>12. Dysarthria 0 None 1 Minimal; all or nearly all words easily comprehensible 2 Definite; moderate; most words comprehensible 3 Severe; may be fluent but most words incomprehensible 4 Mute; or a few poorly comprehensible words</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ignore palilalia, and dysphonia - 'Comprehensible' means to examiner, not caregiver - If generally silent but can be coaxed to speak a few words, rate a '4' no matter how clear those words may be

<p>13. Dysphagia 0 None 1 Single sips, or fluid pools in mouth or pharynx, but no choking/coughing 2 Occasionally coughs to clear fluid; no frank aspiration 3 Frequently coughs to clear fluid; may aspirate slightly; may expectorate frequently rather than swallow secretions 4 Requires artificial measures (oral suctioning, tracheostomy or feeding gastrostomy) to avoid aspiration</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Give 30-50cc of water in a cup, if safe - Do not give water if secretions are audible with breathing, if there is a history of frequent aspiration or if caregivers is apprehensive - 1 cough rates '2'; multiple coughs '3'
IV: Ocular motor	
<p>Items 14-16 use this scale: 0 Saccades not slow or hypometric; 86-100% of normal excursion 2 51-86% of normal excursion 3 16-50% of normal excursion 4 15% of normal excursion or worse</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Use a stationary target and a verbal command - If improves with repetition, use the initial (i.e. worst) result - May hold lids to observe downward saccades - Normal range of gaze is 50° in each direction - Ignore square-wave jerks
<p>14. Voluntary upward command movement</p>	
<p>15. Voluntary downward command movement</p>	
<p>16. Voluntary left and right command movement</p>	
<p>17. Eyelid dysfunction 0 None 1 Blink rate decreased (<15/min) but no other abnormality 2 Mild inhibition of opening or closing or mild blepharospasm; no visual disability 3 Moderate lid-opening inhibition or blepharospasm; causing partial visual disability 4 Functional blindness or near-blindness because of involuntary eyelid closure</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Recruitment of frontalis muscle rates at least '2' - Isolated difficulty of closing lids on command rates at least '2'
V. Limb motor	
<p>18. Limb rigidity 0 Absent 1 Slight or detectable only on activation 2 Definitely abnormal, but full range of motion possible 3 Only partial range of motion possible 4 Little or no passive motion possible</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Rate the worst of the four limbs - Count flexion contracture in advanced pts as dystonia, not rigidity

<p>19. Limb dystonia 0 Absent 1 Subtle or present only when activated by other movement 2 Obvious but not continuous 3 Continuous but not disabling 4 Continuous and disabling</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Rate the worst of the four limbs - When subtle, may be evident only with activating tasks such as sustention task or tapping by other limbs
<p>20. Finger tapping 0 Normal (>14 taps/5s with maximal amplitude) 1 Impaired (6-14 taps/5s or moderate loss of amplitude) 2 Barely able to perform (0-5 taps/5s or severe loss of amplitude)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - If asymmetric, rate worse side
<p>21. Toe tapping 0 Normal (>14 taps/5s with maximal amplitude) 1 Impaired (6-14 taps/5s or moderate loss of amplitude) 2 Barely able to perform (0-5 taps/5s or severe loss of amplitude)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - If asymmetric, rate worse side
<p>22. Apraxia of hand movement 0 Absent 1 Present, not impairing most functions 2 Impairing most functions</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Test for ideomotor apraxia - Two tasks with each hand (e.g. salute, throw ball, hitchhike, V-for-victory)
<p>23. Tremor in any part 0 Absent 1 Present, not impairing most functions 2 Impairing most functions</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Upper extremities extended - Finger-to-nose with each hand
VI. Gait and midline	
<p>24. Neck rigidity or dystonia 0 Absent 1 Slight or detectable only when activate by other movement 2 Definitely abnormal, but full range of motion possible 3 Only partial range of motion possible 4 Little or no passive motion possible</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Rate the resistance to passive antero-posterior rotation - Ignore spontaneous posture (kyphosis, dystonic rotation, retrocollis)
<p>25. Arising from chair 0 Normal 1 Slow but arises on first attempt 2 Requires more than one attempt, but arises without using hands 3 Requires use of hands 4 Unable to arise without assistance</p>	<ul style="list-style-type: none"> - If patient must use hands, do not allow hands to contact arms of the chair - If cane needed, to arise, rate '4' - If patient can arise unassisted but falls forward ('rocket sign'), rate '4'
<p>26. Gait 0 Normal 1 Slightly wide-based or irregular or slight pulsion on turns 2 Must walk slowly or occasionally use walls or helper to avoid falling, especially</p>	<ul style="list-style-type: none"> - If patient staggers across room, using wall or furniture when possible, rate '3'

on turns 3 Must use assistance all or almost all the time 4 Unable to walk, even with walker; may be able to transfer	
27. Postural instability 0 Normal (shifts neither foot or one foot) 1 Must shift each foot at least once but recovers unaided 2 Shifts feet and must be caught by examiner 3 Unable to shift feet; must be caught, but does not require assistance to stand still 4 Tends to fall without a pull; requires assistance to stand still	- If pt. can remain standing unassisted, pull backward by shoulders and be ready to catch him/her - Pull should be hard enough to make normal adult take one step back to retain balance
28. Sitting down 0 Normal 1 Slightly stiff or awkward 2 Easily positions self before chair; but descent into chair is uncontrolled 3 Has difficulty finding chair behind him/her and descent is uncontrolled 4 Unable to test because of severe postural instability	- May use hands to touch seat of chair, but not arms or back of chair

PSP STAGING SYSTEM:

1 2 3 4 5

(Ignore any inability to stand up from the seated position)

- 1 Gait and stability are normal or equivocal.
- 2 Gait is abnormal but stable, requiring only 1-2 steps back on pull test.
- 3 Would fall or retropulse on pull test, may require cane or intermittent assistance.
- 4 Can walk only with walker or continuous assistance.
- 5 No useful gait, but may be able to remain standing unassisted or transfer between chair and bed.

**Anhang C: Ausschnitt aus den „Bogenhausener Dysarthrieskalen – BoDyS“
(Nicola et al. 2003)**

Aufgabenblock I

Spontansprache :

Welchen Beruf haben Sie?

Nachsprechen :

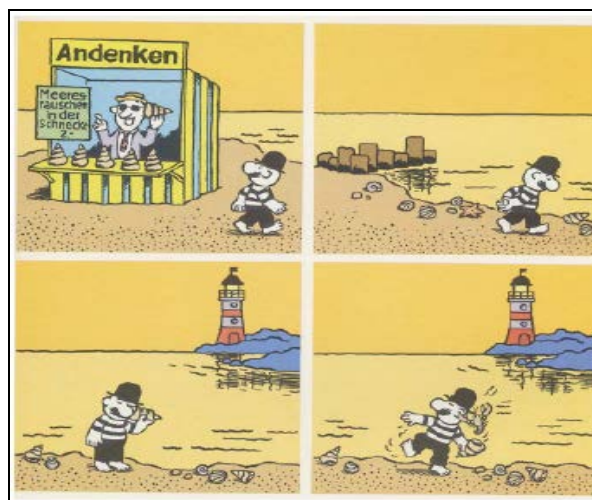
1. Wer lacht hier so?
2. Suse bestellte nichts.
3. Kommt doch alle mit zum Ringkampf!
4. Jan und Hella spielen oft Federball.
5. Keiner kann sagen, ob die Geschichte wahr ist.

Lesetext :

Der Teppichklopfer

Es erstaunt immer wieder, was alles im Laufe der Zeit aus unserem Leben verschwindet. Zum Beispiel das Teppichklopfen. Vor nicht allzu langer Zeit gehörte dieses – zumeist freitags – zu unserem Alltagsgeschehen. Hausfrauen schleppten die Teppiche in den Hof und trieben ihnen mit den Teppichklopfern den Staub aus. Die Industrie jedoch hatte kein sonderliches Interesse am Teppichklopfen. Denn mit Teppichklopfern ließ sich nicht viel verdienen. Somit waren die Weichen für die Erfindung des Staubsaugers gestellt. Und davon profitierte nicht nur die Industrie.

Bildergeschichte



Anhang D, Tab. 9: Matrizen zur Analyse der BoDyS (Nicola et al. 2003, EKN unveröff.)

EKN - Entwicklungsgruppe Klinische Neuropsychologie München

BODYS: Auswertungsblatt Skalierung

	SPONT	NACH	LESEN	BILDER	SPONT	NACH	LESEN	BILDER	SPONT	NACH	LESEN	BILDER	Summe
ATM													
STL													
STQ													
STS													
ART													
RES													
TEM													
RDF													
INT													

Bogenhausener Dysarthrieskalen (BoDyS)

BODYS: Häufigkeit von Dysarthriemerkmalen

Datum: _____

Patient _____

U. vom _____

Beurteiler _____

Merkmal	Beobachtungshäufigkeit (N=12)
erhöhte Einatmungshäufigkeit	
Überziehen der Atemmittellage	
hör-/sichtbar angestrengte Einatmung/Hochatmung	
zu tief	
zu hoch	
zu laut	
zu leise	
Aphonie / hauchend	
behauchte / heisere Phonation	
Aphonie / angestrengt	
gepresst-raue / gepresst heisere Phonation	
feuchte / gurgelnde Phonation	
Tonhöhen-/Lautstärkeschwankungen	
Stimmzittern	
Entstimmungen/Stimmchwund/Stimmabbruch	
offenes Artikulieren	
geschlossenes Artikulieren	
reduziertes Artikulieren	
übersteigertes Artikulieren	
Hypernasalität	
Hyponasalität	
niedriges Sprechtempo	
hohes Sprechtempo	
Pausen	
Iterationen	
eingeschränkte Tonhöhen- / Lautstärk modulation	
Übersteigerte Tonhöhen- / Lautstärk modulation	
silbisches Sprechen	

Bogenhausener Dysarthrieskalen (BoDyS)

Anhang E: Ausschnitt aus dem „Münchner Verständlichkeitsprofil“ (MVP-Online: Ziegler 2002, Ziegler et al. 2006)

Trägersätze, Tabelle 10: (Ziegler 2002: 148)

Anfang	Mitte	Ende
*** als Nummer zwölf.	Hast Du *** gehört?	Wie schreibt man ***?
*** kommt jetzt als nächstes Wort.	Haben Sie *** verstanden?	Als letztes Wort folgt jetzt ***.

Beispiel aus dem MVO-Online: (Ziegler et al. 2006)

„Hier steht nur *Massen* drauf“.

Auswahlmöglichkeiten für den Hörer:

lassen	Hass	fassen	Fass
passen	Tassen	hassen	Bass
Pass	<i>Massen</i>	As	nass

Anhang F: Anleitung für die Testhörer

Sie hören jetzt Aufnahmen verschiedener neurologischer Patienten. Sie haben eine unterschiedlich stark beeinträchtigte Aussprache. Jeder spricht einen anderen Satz.

Hören Sie bitte aufmerksam zu und schreiben Sie dann den Satz möglichst genau so auf, wie Sie ihn verstanden haben. Auch unvollständige Wörter oder Silben sollen mit notiert werden. Nicht verstandene Silben bitte mit einem Querstrich markieren.

Nach jedem Satz beurteilen Sie bitte spontan die Natürlichkeit des Gesprochenen. Der Inhalt des Gesprächs spielt hierbei keine Rolle.

Stellen Sie sich dabei vor, Sie wären in einem vollen Bus und hinter Ihnen unterhalten sich zwei Personen. Der gehörte Satz wäre dabei Teil des Gespräches. Tragen Sie Ihr Urteil auf einer Skala von 1 (natürlich) – 5 (völlig unnatürlich) ab.

Abb. 43 Höreranleitung: Zimmermann: 53.

Anhang G, Tabelle 11: Silbentabelle zur Ermittlung der Verständlichkeit (V_Trans) sowie des Natürlichkeitswertes

PNr	SNr	S_Code	HNr	Nkorr	Nreal	NZiel	Ver	Nat
26	1	T1_S1	51	23	23	23	100,0	1
26	2	T1_S2	1	6	8	8	75,0	3
26	3	T1_S8	2	13	13	13	100,0	1
26	4	T2_S1	3	14	18	15	77,8	2
26	5	T2_S2a	4	18	18	19	100,0	2
26	6	T2_S2b	5	9	13	13	69,2	4
26	7	T3_S1	6	9	10	10	90,0	2
26	8	T3_S2a	7	23	23	23	100,0	2
26	9	T3_S6	8	5	14	14	35,7	2
26	10	NS1_S1	9	4	4	4	100,0	2
26	11	NS1_S2	10	0	6	6	0,0	4
26	12	NS1_S3	11	2	8	8	25,0	3
26	13	NS1_S4	12	3	10	10	30,0	4
26	14	NS1_S5	13	10	12	12	83,3	3
26	15	NS2_S1	14	3	4	4	75,0	3
26	16	NS2_S2	15	5	6	6	83,3	3
26	17	NS2_S3	16	4	8	8	50,0	4
26	18	NS2_S4	17	10	10	10	100,0	1
26	19	NS2_S5	18	9	12	12	75,0	2
26	20	NS3_S1	19	1	4	4	25,0	3
26	21	NS3_S2	20	0	6	6	0,0	2
26	22	NS3_S3	21	8	8	8	100,0	1
26	23	NS3_S4	22	8	10	10	80,0	2
26	24	NS3_S5	23	12	12	12	100,0	1

PNr – Patientenummer
 Nkorr – Anzahl der vom Hörer identifizierten Silben
 SNr – Satznummer
 Nreal – Anzahl der vom Patienten realisierten Silben
 S_Code – Satzcode
 NZiel – Anzahl der vorgegebenen Zielsilben
 HNr – Hörernummer
 Ver – Verständlichkeit
 Nat – Natürlichkeit

Tab. 11 Silbentabelle exemplarisch für Pat. [26]: Zimmermann: 59.

Anhang H: Statistik

Anhang H1, Tabelle 12: Deskriptive Statistik zu Fragestellung 9.1.1.1

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
AGE	50	57,00	84,00	68,9600	5,80977
ZsE	50	6,00	132,00	47,1000	30,00833
ZsDys	50	6,00	96,00	23,6400	17,63318
Golbe_Score	50	6,00	78,00	35,8600	14,28001
MVP_score	50	69,00	100,00	92,1800	6,15676
Ver_mean	50	,03	,95	,6020	,24467
Nat_mean	50	1,58	4,75	2,8893	,76457
BDS_ges	50	,93	2,74	1,9783	,41512
Gültige Werte (Listenweise)	50				

Tab: 12 Deskriptive Statistik: AGE=Alter, ZsE=Erkrankungsdauer, ZsDys=Dysarthriedauer, Golbe-Score=Wert der PSPRS, MVP-Score=Wert von V_MVP, Ver_mean=durchschnittlicher Verständlichkeitswert von V-Trans, Nat_mean=durchschnittlicher Natürlichkeitswert, BDS_ges=durchschnittlicher Wert des Schweregrades der Dysarthrie anhand des BoDyS-Profiles



Ergänzung zu Anhang H2/ Tabelle 13: (vgl. nachfolgende Korrelationstabellen zu/ Fragestellung 10.1: Korrelation des Schweregrades der Dysarthrie mit dem Schweregrad der Erkrankung ohne Patientin [19])

Korrelationen

		Golbe_Score	BDS_ges
Golbe_Score	Korrelation nach Pearson	1	-,444
	Signifikanz (2-seitig)		,001
	N	49	49
BDS_ges	Korrelation nach Pearson	-,444**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,001	
	N	49	49

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Anhang H2/ Tabellen 14/ 15:

Korrelationstabellen zu den Fragen 10.1, 10.2, 11.1, 11.2

(Grundlage für alle Diagramme der o.g. Kapitel)

Korrelationen

		BDS_ges	Ver_mean	Nat_mean	ZsE
Ver_mean	Korrelation nach Pearson	,765	1	-,778	-,089
	Signifikanz (2-seitig)	,000		,000	,539
	N	50	50	50	50
Nat_mean	Korrelation nach Pearson	-,787**	-,778**	1	,013
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,000		,928
	N	50	50	50	50
ZsE	Korrelation nach Pearson	-,061	-,089	,013	1
	Signifikanz (2-seitig)	,676	,539	,928	
	N	50	50	50	50
ZsDys	Korrelation nach Pearson	-,336*	-,172	,289	,296
	Signifikanz (2-seitig)	,017	,233	,041	,037
	N	50	50	50	50
MVP_score	Korrelation nach Pearson	,603**	,619**	-,640**	-,201
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000	,162
	N	50	50	50	50
Golbe_Score	Korrelation nach Pearson	-,275*	-,287*	,449**	,119
	Signifikanz (2-seitig)	★ ,053	,043	,001	,412
	N	50	50	50	50

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Korrelationen

		ZsDys	MVP_score	Golbe_Score
Ver_mean	Korrelation nach Pearson	-,172	,619	-,287
	Signifikanz (2-seitig)	,233	,000	,043
	N	50	50	50
Nat_mean	Korrelation nach Pearson	,289	-,640**	,449**
	Signifikanz (2-seitig)	,041	,000	,001
	N	50	50	50
ZsE	Korrelation nach Pearson	,296	-,201	,119
	Signifikanz (2-seitig)	,037	,162	,412
	N	50	50	50
ZsDys	Korrelation nach Pearson	1	-,308	,220
	Signifikanz (2-seitig)		,030	,125
	N	50	50	50
MVP_score	Korrelation nach Pearson	-,308*	1	-,358
	Signifikanz (2-seitig)	,030		,011
	N	50	50	50
Golbe_Score	Korrelation nach Pearson	,220	-,358	1
	Signifikanz (2-seitig)	,125	,011	
	N	50	50	50

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Anhang H3/ Tabelle 16: t-Test zu Fragestellung 10.3.1

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit	
		F	Signifikanz	T	df
BDS_ges	Varianzen sind gleich	,186	,668	1,216	4
	Varianzen sind nicht gleich			1,221	

Test bei unabhängigen Stichproben

		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz
BDS_ges	Varianzen sind gleich	,230	,14316	,11769
	Varianzen sind nicht gleich	,228	,14316	,11720

Test bei unabhängigen Stichproben

		T-Test für die Mittelwertgleichheit	
		95% Konfidenzintervall der Differenz	
		Untere	Obere
BDS_ges	Varianzen sind gleich	-,09348	,37980
	Varianzen sind nicht gleich	-,09277	,37908

Anhang H4/ Tabelle 17: t-Test zu Fragestellung 11.3.1

Gruppenstatistiken

klinDiag		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Ver_mean	mögl	22	,6275	,23791	,05072
	wahrsch	28	,5820	,25233	,04769

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit	
		F	Signifikanz	T	df
Ver_mean	Varianzen sind gleich	,382	,539	,650	46,8
	Varianzen sind nicht gleich			,654	

Test bei unabhängigen Stichproben

		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz
Ver_mean	Varianzen sind gleich	,519	,04556	,07012
	Varianzen sind nicht gleich	,516	,04556	,06962

Anhang H5/ Tabelle 18:

t-Test zur Fragestellung 11.3.2

Gruppenstatistiken

klinDiag		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Nat_mean	mögl	22	2,5384	,49851	,10628
	wahrsch	28	3,1649	,82975	,15681

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit	
		F	Signifikanz	T	df
Nat_mean	Varianzen sind gleich	7,669	,008	-3,122	45,21
	Varianzen sind nicht gleich			-3,307	

Test bei unabhängigen Stichproben

		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
		Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz
Nat_mean	Varianzen sind gleich	,003	-,62650	,20065
	Varianzen sind nicht gleich	,002	-,62650	,18943

Anhang H5/ Tabellen 19/20:

Deskriptive Statistik zur Subtypenanalyse
(vgl. Kap. 12)

Deskriptive Statistik^a

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
BDS_ges	15	1,51	2,65	2,1074	,30611
Ver_mean	15	,28	,89	,6412	,16961
Nat_mean	15	1,96	3,58	2,6389	,43004
ZsE	15	36,00	132,00	77,6000	32,34811
ZsDys	15	6,00	60,00	23,0000	19,77372
Diff_ED_DD	15	24,00	120,00	54,6000	33,36765
MVP_score	15	84,00	97,00	91,9333	3,71227
Golbe_Score	15	6,00	55,00	31,5333	12,09998
Gültige Werte (Listenweise)	15				

a. Subtyp = P

Deskriptive Statistik^a

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
BDS_ges	31	,93	2,54	1,9089	,43747
Ver_mean	31	,03	,94	,5827	,27427
Nat_mean	31	1,75	4,75	3,0875	,84633
ZsE	31	6,00	60,00	32,5484	15,11696
ZsDys	31	6,00	60,00	25,9032	14,38136
Diff_ED_DD	31	,00	24,00	6,6452	7,36455
MVP_score	31	69,00	100,00	92,0000	7,30297
Golbe_Score	31	9,00	63,00	37,2581	13,63810
Gültige Werte (Listenweise)	31				

a. Subtyp = RS

Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit							95% Konfidenzintervall der Differenz	
	F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	Untere		Obere	
BDS_ges	2,483	,122	1,576	44	,122	,19851	,12593	-0,05528	,45229	-0,05528	,45229
			1,781	38,017	,083	,19851	,11145	-0,02710	,42412	-0,02710	,42412
Ver_mean	5,546	,023	,756	44	,454	,05844	,07732	-0,09739	,21428	-0,09739	,21428
			,887	41,120	,380	,05844	,06591	-0,07466	,19154	-0,07466	,19154
Nat_mean	10,736	,002	-1,928	44	,060	-,44863	,23266	-0,91753	,02028	-0,91753	,02028
			-2,383	43,821	,022	-,44863	,18824	-0,82804	-,06921	-0,82804	-,06921
MVP_score	2,470	,123	-0,033	44	,974	-,06667	2,00774	-4,11301	3,97967	-4,11301	3,97967
			-0,041	43,819	,967	-,06667	1,62455	-3,34111	3,20778	-3,34111	3,20778
ZsE	25,003	,000	6,479	44	,000	45,05161	6,95342	31,03791	59,06532	31,03791	59,06532
			5,130	17,026	,000	45,05161	8,78247	26,52442	63,57880	26,52442	63,57880
ZsDys	,928	,341	-,567	44	,574	-2,90323	5,12417	-13,23031	7,42386	-13,23031	7,42386
			-,507	21,429	,617	-2,90323	5,72175	-14,78778	8,98133	-14,78778	8,98133
Golbe_Score	,892	,350	-1,382	44	,174	-5,72473	4,14170	-14,07178	2,62232	-14,07178	2,62232
			-1,442	31,030	,159	-5,72473	3,96996	-13,82119	2,37173	-13,82119	2,37173

Anhang H7/ Tabellen 22/23:

Korrelationstabellen zu Fragestellung 12.1.1 (Abb. 30),

12.1.2 (Abb. 31), 12.1.3 (Abb. 33)

Korrelationen^a

		BDS_ges	Ver_mean	MVP_score	Nat_mean	ZsE	ZsDys	Golbe_Score
BDS_ges	Korrelation nach Pearson	1	,760**	,475	-,855**	-,141	,068	-,227
	Signifikanz (2-seitig)		,001	,073	,000	,616	,809	,415
	N	15	15	15	15	15	15	15
Ver_mean	Korrelation nach Pearson	,760**	1	,596*	-,815**	,138	,317	-,250
	Signifikanz (2-seitig)	,001		,019	,000	,624	,250	,370
	N	15	15	15	15	15	15	15
MVP_score	Korrelation nach Pearson	,475	,596*	1	-,527*	-,004	-,009	-,672**
	Signifikanz (2-seitig)	,073	,019		,044	,989	,975	,006
	N	15	15	15	15	15	15	15
Nat_mean	Korrelation nach Pearson	-,855**	-,815**	-,527*	1	,153	-,171	,255
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,044		,586	,542	,360
	N	15	15	15	15	15	15	15
ZsE	Korrelation nach Pearson	-,141	,138	-,004	,153	1	,253	,463
	Signifikanz (2-seitig)	,616	,624	,989	,586		,362	,082
	N	15	15	15	15	15	15	15
ZsDys	Korrelation nach Pearson	,068	,317	-,009	-,171	,253	1	-,066
	Signifikanz (2-seitig)	,809	,250	,975	,542	,362		,816
	N	15	15	15	15	15	15	15
Golbe_Score	Korrelation nach Pearson	-,227	-,250	-,672**	,255	,463	-,066	1
	Signifikanz (2-seitig)	,415	,370	,006	,360	,082	,816	
	N	15	15	15	15	15	15	15

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

a. Subtyp = P

Korrelationen^a

		BDS_ges	Ver_mean	MVP_score	Nat_mean	ZsE	ZsDys	Golbe_Score
BDS_ges	Korrelation nach Pearson	1	,791**	,706**	-,790**	-,599**	-,630**	-,501**
	Signifikanz (2-seitig)		,000	,000	,000	,000	,000	,004
	N	31	31	31	31	31	31	31
Ver_mean	Korrelation nach Pearson	,791**	1	,633**	-,803**	-,462**	-,439*	-,478**
	Signifikanz (2-seitig)	,000		,000	,000	,009	,014	,007
	N	31	31	31	31	31	31	31
MVP_score	Korrelation nach Pearson	,706**	,633**	1	-,688**	-,443*	-,454*	-,432*
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,000		,000	,013	,010	,015
	N	31	31	31	31	31	31	31
Nat_mean	Korrelation nach Pearson	-,790**	-,803**	-,688**	1	,421*	,466**	,689**
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000		,018	,008	,000
	N	31	31	31	31	31	31	31
ZsE	Korrelation nach Pearson	-,599**	-,462**	-,443*	,421*	1	,877**	,426*
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,009	,013	,018		,000	,017
	N	31	31	31	31	31	31	31
ZsDys	Korrelation nach Pearson	-,630**	-,439*	-,454*	,466**	,877**	1	,336
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,014	,010	,008	,000		,064
	N	31	31	31	31	31	31	31
Golbe_Score	Korrelation nach Pearson	-,501**	-,478**	-,432*	,689**	,426*	,336	1
	Signifikanz (2-seitig)	,004	,007	,015	,000	,017	,064	
	N	31	31	31	31	31	31	31

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

a. Subtyp = RS

Anhang H8/ Tabelle 24: t-Werttabelle bei unabhängigen Stichproben zu Fragestellungen 10.4, 10.5, 12.3, 12.4

Gruppenstatistiken

Subtyp		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
stl_ti	P	15	2,87	3,091	,798
	RS	31	9,10	3,953	,710
stl_ho	P	15	1,07	1,710	,441
	RS	31	,55	1,060	,190
stl_lau	P	15	,00	,000	,000
	RS	31	3,77	4,492	,807
stl_lei	P	15	11,73	,704	,182
	RS	31	6,06	4,575	,822
stq_beh	P	15	9,67	3,200	,826
	RS	31	,87	2,141	,384
stq_gep	P	15	2,07	2,576	,665
	RS	31	10,45	2,931	,526
art_off	P	15	,40	1,298	,335
	RS	31	,68	2,651	,476
art_red	P	15	10,53	2,167	,559
	RS	31	9,32	3,400	,611
res_hpr	P	15	1,07	3,105	,802
	RS	31	8,52	4,202	,755
tem_ndr	P	15	3,93	2,987	,771
	RS	31	10,29	2,438	,438
tem_hoc	P	15	7,27	3,474	,897
	RS	31	1,68	2,414	,434
mod_red	P	15	11,33	1,496	,386
	RS	31	11,10	1,850	,332
rdf_pau	P	15	8,07	2,764	,714
	RS	31	10,23	1,687	,303
sts_schw	P	15	7,47	2,356	,608
	RS	31	9,42	3,181	,571
sts_ent	P	15	4,93	3,150	,813
	RS	31	4,58	3,128	,562

Anhang H9/ Tabelle 25: Deskriptive Statistik zur Diskriminanzanalyse bei Fragestellung 12.4.2

Gruppenstatistik

Subtyp		Gültige Werte (listenweise)	
		Ungewichtet	Gewichtet
P	stl_lei	15	15,000
	res_hpr	15	15,000
	tem_ndr	15	15,000
	stq_beh	15	15,000
RS	stl_lei	32	32,000
	res_hpr	32	32,000
	tem_ndr	32	32,000
	stq_beh	32	32,000
Gesamt	stl_lei	47	47,000
	res_hpr	47	47,000
	tem_ndr	47	47,000
	stq_beh	47	47,000

Anhang H9/ Tabelle 26: Zusammenfassung der kanonischen Diskriminanzfunktion zu Fragestellung 12.4.2

Eigenwerte

Funktion	Eigenwert	% der Varianz	Kumulierte %	Kanonische Korrelation
1	4,945 ^a	100,0	100,0	,912

a. Die ersten 1 kanonischen Diskriminanzfunktionen werden in dieser Analyse verwendet.

Wilks' Lambda

Test der Funktion(en)	Wilks-Lambda	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
1	,168	76,652	4	,000

Standardisierte kanonische Diskriminanzfunktionskoeffizienten

	Funktion
	1
stl_lei	-,036
res_hpr	,430
tem_ndr	,500
stq_beh	-,730

Anhang H9/ Tabelle 27: Klassifizierungsergebnisse der Diskriminanzfunktion

Klassifizierungsergebnisse^a

Subtyp			Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			P	RS	
Original	Anzahl	P	15	0	15
		RS	1	31	32
	%	P	100,0	,0	100,0
		RS	3,1	96,9	100,0

a. 97,9% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Fallweise Statistiken

Fallnummer	Tatsächliche Gruppe	Höchste Gruppe		
		Vorhergesagte Gruppe	P(D>d G=g)	
			p	df
Original 1	2	2	,599	1
2	2	2	,732	1
3	1	1	,684	1
4	2	2	,317	1
5	1	1	,873	1
6	2	2	,974	1
7	2	2	,925	1
8	2	2	,913	1
★ 9	2	1**	,311	1
10	2	2	,438	1
● 11	2	2	,018	1
12	1	1	,472	1
14	2	2	,888	1
15	2	2	,679	1
16	2	2	,495	1
17	2	2	,519	1
18	2	2	,686	1
19	2	2	,802	1
20	2	2	,366	1
21	1	1	,697	1
22	1	1	,989	1
23	1	1	,692	1
24	2	2	,996	1
25	2	2	,568	1
26	1	1	,557	1
27	2	2	,366	1
28	2	2	,406	1
30	2	2	,725	1
31	1	1	,327	1
32	1	1	,327	1
33	1	1	,207	1
34	2	2	,310	1
35	2	2	,553	1
36	2	2	,742	1
37	1	1	,032	1

** Falsch klassifizierter Fall

Fallweise Statistiken

Fallnummer	Höchste Gruppe		Zweithöchste Gruppe	
	P(G=g D=d)	Quadrierter Mahalanobis-Abstand zum Zentroid	Gruppe	P(G=g D=d)
Original 38	1,000	2,413	2	,000
39	,921	2,704	2	,079
40	1,000	,994	1	,000
41	1,000	,410	1	,000
42	1,000	,077	2	,000
43	1,000	1,031	1	,000
44	1,000	,006	1	,000
45	,998	,724	2	,002
46	1,000	,156	1	,000
47	1,000	,001	1	,000
48	1,000	,149	1	,000
49	1,000	,391	1	,000

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen als solche gekennzeichnet habe.

Diese Arbeit ist bislang keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Potsdam, 11. Juli 2011

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders herzlich bei Herrn Prof. Dr. Wolfram Ziegler sowie Herrn Prof. Dr. Stefan Lorenzl für ihre Tätigkeit als Gutachter dieser Dissertation bedanken. Mein besonderer Dank gilt ebenso Frau Dr. Susanne Wagner, die diese Arbeit auf den Weg gebracht hat sowie der deutschen PSP-Gesellschaft. Außerdem danke ich Frau Prof. Dr. Ria De Bleser für die Annahme der Betreuung der Arbeit.

Auf das Herzlichste danke ich insbesondere den PSP-Betroffenen und ihren Angehörigen, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Für die Unterstützung bei der Datenerhebung danke ich Herrn PD Dr. Georg Ebersbach und Frau Dr. Daniela Edler sowie dem gesamten Ärzte- und Pflorgeteam des „Neurologischen Fachkrankenhauses für Bewegungsstörungen und Parkinson“ in Beelitz-Heilstätten sowie dem Team der „Palliativstation am Klinikum Großhadern“ in München. Einen herzlichen Dank weiterhin meinen Kolleginnen und Kollegen des Therapeutenteams für die inhaltliche und moralische Unterstützung, besonders meiner Kollegin Astrid Richter für ihre „unnachgiebige Beharrlichkeit“. Ines Zimmermann und Verena Schwager danke ich für die vertiefende Analyse der erhobenen Daten.

Besonders herzlich danke ich: Kathrin Hinterberger, Jörg Otto, Annette Sprock, Barbara Amberg-Haubenreiser, Katharina Pichler, Ronald Rosenkranz, Ronny Müller-Kuhle, Gordon Karau von *friedrich*, Tanja Eichhoff, Maike Evers, Andreas Sippel, Dr. Martina Reißmann, Dr. Karin Srulijes, Dr. Walter Maetzler, Dr. Michael Wahl, Dr. Cynthia Fox und Dr. Lorraine Ramig.

Abschließend und von ganzem Herzen danke ich Evelyn Fonfara und meinen Männern - Gunnar, Erik und Max sowie meinen Eltern, Ingrid und Dieter Angermann.