

Aus der Neurologischen Klinik der  
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf  
Direktor: Professor Dr. H.-P. Hartung

**Untersuchungen zu orofacialen und  
Extremitätenbewegungen bei Morbus Wilson**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
vorgelegt von

Carsten Freitag

2003

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab  
Dekan

Referent: Prof. Dr. Hefter

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Germing

# Inhaltsverzeichnis

## I. Einleitung **01**

I.1. Morbus Wilson.....	02
I.1.1. Die „Geschichte“ der Wilsonschen Erkrankung.....	02
I.1.2. Pathogenes des Morbus Wilson.....	03
I.1.3. Die Rolle des Kupfers.....	04
I.1.4. Das Wilson-Gen.....	05
I.1.5. Diagnosestellung.....	05
I.1.6. Klinisch neurologische Symptome.....	06
I.1.7. Die Theorie des oxidativen Stresses.....	08
I.2. Therapieansätze.....	09
I.2.1. Diätetischer Ansatz.....	09
I.2.2. Medikamentöser Ansatz.....	09
I.2.3. Chirurgischer Ansatz.....	10
I.2.4. Gentherapie.....	11
I.3. Erfassung orofacialer Bewegungen.....	11
I.3.1. Untersuchungsmethoden.....	11
I.3.2. Der Articulograph 100.....	11
I.3.3. Die Elektromagnetische Articulographie (EMA) .....	13
I.4. Zusammenfassung.....	14

## II. Patienten, Material und Methoden **16**

II.1. Patienten- und Normalpersonenkollektiv .....	16
II.1.1. Patienten.....	16
II.1.2. Der Dysarthriescore.....	16
II.1.3. Vergleichsprobanden (Normalpersonen).....	16
II.2. Aufzeichnung der orofacialen Bewegungen.....	17
II.2.1. Mögliche Fehlerquellen der Messung.....	17
II.2.2. Die Kalibrierung des Systems.....	19
II.2.3. Der Messaufbau.....	20
II.2.4. Die Durchführung einer Messung.....	21
II.2.5. Die Aufgabenstellungen (Untersuchungseinheiten).....	25
II.2.6. Festlegung charakteristischer Markierungen.....	25
II.2.6.1. Das Vokalviereck.....	25
II.2.6.2. Die Extrempunkte.....	26

II.3. Erfassung der Fingerbewegungen.....	28
II.3.1. Messung des Fingertremors.....	28
II.3.2. Messung des Unterkiefertremors.....	28
II.3.3. Messung der MRA.....	28
II.3.4. Messung der Zeigefingerextensionen.....	28
II.4. Anmerkungen zur Statistik.....	30

### **III. Ergebnisse** **31**

III.1. Vorversuche.....	31
III.2. Untersuchungsergebnisse der Sprechmotorik.....	33
III.2.1. Die Untersuchung zeitlicher verbaler Parameter.....	33
III.2.1.1. Das Sprechen einzelner Silben (Block 3).....	33
III.2.1.2. Die Silben und der Dysarthriescore.....	34
III.2.2. Die MSPR (maximal syllable production rate).....	38
III.2.2.1. Die MSPR und der Dysarthriescore.....	38
III.2.3. Das Sprechen des Satzes „Fabian saß im Cafe“ .....	39
III.2.3.1. „Fabian“ und der Dysarthriescore.....	41
III.2.4. Analyse der Extrempunkte der Zungenbewegungen.....	41
III.2.4.1. Die Extrempunktfrequenz.....	41
III.2.4.2. Die Extrempunkte und das relative Timing.....	42
III.2.5. Die räumliche Variabilität der Sprechbewegungen.....	44
III.2.6. Die zeitliche Variabilität des akustischen Musters.....	45
III.2.7. Korrelationen der Sprechmotorikparameter.....	45
III.2.7.1. Alter und MSPR.....	45
III.2.7.2. MSPR und Zungenspitzen­geschwindigkeit.....	45
III.2.7.3. Artikulation und Phonationsdauer.....	45
III.3. Untersuchungsergebnisse der Extremitätenmotorik.....	47
III.3.1. Kontraktionszeiten.....	47
III.3.1.1. Einfache Kontraktionszeit (CT).....	47
III.3.1.2. Standardisierte Kontraktionszeit (SKZ).....	49
III.3.1.3. Variation der Kontraktionszeiten (KZV).....	49
III.3.1.4. Korrelationen der Kontraktionsparameter.....	49

III.3.2. Reaktionszeit(RT).....	49
III.3.3. Schnell alternierende Fingerbewegungen (MRA).....	50
III.3.4. Tremor.....	51
III.4. Korrelationen sprech- und skeletomotorischer Parameter.....	52
III.4.1. Korrelationen der Parameter des Wilsonkollektivs.....	52
<b>IV. Diskussion</b>	<b>55</b>
IV.1. Sprechmotorik .....	56
IV.1.1. Störungen auf elementarer Ebene.....	56
IV.1.1.1. Störungen einzelner Bewegungen.....	56
IV.1.1.2. Störungen der Bewegungsreproduktion.....	58
IV.1.2. Störungen beim Sprechen von Wörtern und Sätzen.....	58
IV.1.2.1. Störungen beim Sprechen eines Satzes.....	58
IV.1.2.2. Störungen beim wiederholten Sprechen.....	60
IV.1.2.3. „Verschleifen“ von Silben.....	61
IV.2. Extremitätenmotorik.....	61
IV.2.1. Störungen elementarmotorischer Bewegungen.....	61
IV.2.1.1. Störungen der Einzelbewegungen.....	61
IV.2.1.2. Störungen der Einzelbewegungsreproduktion...	62
IV.2.1.3. Störungen der Bewegungsrepetition.....	62
IV.2.1.4. Veränderungen des Tremors.....	63
IV.3. Korrelationen sprech- und skeletomotorischer Parameter.....	64
IV.4. Schlussfolgerungen und Perspektiven.....	65
<b>V. Bildnachweis</b>	<b>66</b>
<b>VI. Literaturliste</b>	<b>67</b>
<b>VII. Danksagung</b>	<b>75</b>

## **I. Einleitung**

Sprechen dient der Kommunikation und Beziehungsaufnahme, Extremitätenbewegungen dienen der Fortbewegung, Mund- und Extremitätenbewegungen unterstützen die Versorgung menschlicher Individuen. Bewegungen der Extremitäten können aber ebenfalls, wie das Schreiben, Gestikulieren und die Gehörlosensprache zeigen, zur Kommunikation eingesetzt werden. Kommunikative Extremitätenbewegungen und das Sprechen selbst erfordern eine sehr präzise Ausführung der Bewegung und damit eine gute motorische Kontrolle der Erfolgsorgane, um den intendierten Inhalt mitteilen zu können.

Nun gibt es Personen, die eine ausgeprägte Sprechstörung, wie auch eine ausgeprägte Störung der Extremitätenmotorik aufweisen. Diese Personen bzw. Patienten sind in ihren Ausdrucks- und kommunikativen Möglichkeiten schwer gestört bzw. stark eingeschränkt.

In der vorliegenden Arbeit wird der Frage nachgegangen, ob das Ausmaß der Schädigung der Sprechbewegungen einerseits und das der Extremitätenbewegungen andererseits miteinander korrelieren, was ein Hinweis darauf wäre, dass beide Bewegungstypen einer gemeinsamen motorischen Kontrolle unterliegen. Dazu müssen das Ausmaß der Störungen der Sprechbewegungen einerseits und das der Extremitätenbewegungen andererseits quantifiziert und schließlich miteinander korreliert werden.

Als Patientengruppe, in der diese Korrelation von Sprech- und Extremitätenbewegungsstörungen untersucht wurde, wurde ein Kollektiv von 12 Wilsonpatienten ausgewählt, die unterschiedlich starke Ausprägungen der Krankheitssymptomatik aufwiesen. Die breite Streuung der Ausprägung von Symptomen schien sinnvoll, wenn eine Korrelation im oben genannten Sinne nachgewiesen werden sollte. Da sich die Dysarthrie und die Extremitätenbewegungsstörungen bei Wilsonpatienten behandeln lassen, finden sich bei unterschiedlich lang behandelten und therapierten Patienten unterschiedliche Ausmaße von Bewegungsstörungen der Sprechmotorik und der Motorik des Bewegungsapparates. Bisher sind nur wenige Untersuchungen zur Dysarthrie bei Wilsonpatienten durchgeführt worden, so dass alleine schon die bloße Quantifizierung der Sprechbewegungen der Wilsonpatienten einen wissenschaftlich lohnenden Ansatz darstellt.

Für die Gewinnung der Daten der Sprechbewegungen wurde ein relativ neues Verfahren, die Elektromagnetische Articulographie (EMA) benutzt, welche seit Mitte der 80´er Jahre in einigen Kliniken Deutschlands routinemäßig zur Erfassung von Bewegungen und Bewegungsstörungen im oropharyngealen Bereich eingesetzt wird.

Die Untersuchung der Sprech- und Extremitätenbewegungsstörungen gliedert sich in der vorliegenden Arbeit in drei Teile:

1. Quantifizierung von Sprechbewegungen bei Wilsonpatienten
2. Quantifizierung von Extremitätenbewegungen bei Wilsonpatienten
3. Korrelation des Ausmaßes der Störungen von Sprech- und Extremitätenbewegung

Zunächst sollen aber das Krankheitsbild des Morbus Wilson näher geschildert und eine Auswahl der bisherigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen zum allgemeinen Krankheitsbild selbst, sowie zu den Sprech- und Extremitätenbewegungen bei Wilsonpatienten vorgestellt werden. Abgeschlossen wird die Einleitung durch eine kurze Vorstellung der Elektro-magnetischen Articulographie (EMA).

## **I.1. Morbus Wilson**

### I.1.1. Die „Geschichte“ der Wilsonschen Erkrankung

Über klinische Befunde und einige Eigenarten dieser Erkrankung wurde schon zum Ende des 19. Jahrhunderts erstmalig berichtet (Westphal, 1883; Cowers, 1888; Strümpell, 1899). Bereits 1883 veröffentlichte Westphal erste klinische Beobachtungen über Patienten, die an einer „der cerebrospinalen grauen Degeneration ähnlichen Erkrankung des zentralen Nervensystems ohne anatomischen Befund“ erkrankt waren und berichtete über deren auffällige motorische Symptomatik. Kayser und Fleischer berichteten zu Beginn des 20. Jahrhunderts über Fälle von grünlicher Verfärbung der Cornea (Kayser, 1902; Fleischer, 1903). Der britische Neurologe Samuel Alexander Kinnier Wilson charakterisierte das klinische Bild der Erkrankung 1912 erstmalig umfassend, nachdem er bei betroffenen Patienten eine Verbindung zwischen neurologischer Symptomatik und auftretender Leberzirrhose gefunden hatte und bezeichnete diese Erkrankung als „progressive hepatolentikuläre Degeneration“ (Wilson, 1912). 1921 veröffentlichte Hall seine Arbeit über die hepatolentikuläre Degeneration, in der er ein autosomal rezessives Vererbungsmuster für die Krankheit postulierte. Diese Vermutung wurde fast ein halbes Jahrhundert später durch Bearn's Veröffentlichung von 1960 gefestigt, welche ebenfalls einen solchen Vererbungsgang nahe legte (Hall, 1921; Bearn, 1960).

Nachdem schon zuvor bei Wilsonpatienten das Auftreten von Kupferansammlungen beschrieben worden war (Rumpel, 1913; Vogt, 1929), vermutete Cumings in der

Konzentrationserhöhung dieses Spurenelementes die Ätiologie der Erkrankung (Cumings, 1948). Weitere laborchemische Charakteristika, wie ein verminderter Coeruloplasminspiegel (Bearn und Kunkel 1952; Scheinberg und Gitlin, 1952) und eine erniedrigte Kupferausscheidung in die Galle (Bush et al., 1955) wurden in den 50´er Jahren bekannt. Die verminderte Kupferausscheidung über die Galle wurde zuerst aufgrund von verminderter Kupferkonzentrationen im Stuhl von Wilsonpatienten vermutet (Bush et al., 1955), später durch indirekte (Strickland et al., 1969; O´Reilly et al., 1971; Frommer, 1974) und direkte (Gibbs und Walshe, 1980) Messungen bestätigt.

1985 veröffentlichte Frydman eine Untersuchung über die mögliche Lokalisation des Wilson-Gens, welche einen Locus auf dem langen Arm von Chromosom 13 nahe legt (Frydman et al., 1985). Weitere Untersuchungen bestimmen auf Chromosom 13 das Band 13q14-q21 (Bowcock et al., 1987; Houwen et al., 1992; Bull et al., 1993) als Lokalisation.

Schließlich wurde das Gen von drei Gruppen gleichzeitig beschrieben. Das Wilson-Gen codiert eine für den Kupfertransport essentielle ATPase vom P-Typ (Bingham et al., 1998) und zeigt sehr große Übereinstimmung mit dem Gen für das Menkes-Syndrom (Mercer et al., 1993; Vulpe et al., 1993), einem nach dem zeitgenössischen Pädiater J. H. Menkes benannten, auch als „kinky-hair syndrome“ bekannten Krankheitsbild, dem ebenfalls ein X-chromosomal rezessiv vererbter Kupferstoffwechseldefekt zugrunde liegt und welches sich klinisch unter anderem durch pigmentarme Spindelhaare, Minderwuchs, psychomotorische Entwicklungsstörung, Ataxie und letalen Ausgang im 1. bis 2. Lebensjahr äußert, wobei auch eine seltenere Variante bekannt ist, die eine Lebenserwartung von mehr als 15 Jahren aufweist.

### I.1.2. Pathogenese des Morbus Wilson

Die Symptomatik der Wilsonschen Erkrankung resultiert aus einem Defekt der Bindung von Kupfer an Transportproteine, so dass bei insgesamt vermindertem Serumkupfer der Serumspiegel des freien, nicht gebundenen Kupfers erhöht ist. Bei ca. 95 % aller Wilsonpatienten lässt sich eine verminderte Konzentration des Transportproteins Coeruloplasmin finden (Cumings, 1948; Gibbs und Walshe, 1979). Als Folge des erhöhten, nicht gebundenen Kupfers kommt es zu unselektiven Kupferablagerungen im gesamten Körper. Wegen ihrer erhöhten Affinität zu Kupfer und der starken Cytotoxizität desselben werden Funktionsstörungen vor allem in Leber und Gehirn beobachtet. Wird die Erkrankung nicht

therapiert, führt sie unweigerlich zum Tode, bei nur unzureichender Therapie entstehen schwere Defekte.

### I.1.3. Die Rolle des Kupfers

Das Kupferion ist ein essentieller Bestandteil einiger menschlicher Enzyme (Cytochrom a/a<sub>3</sub>, Monoaminoxidase, Superoxid-Dismutase). 1 bis 2 mg Kupfer werden täglich unbedingt benötigt. Der Körper nimmt im Mittel aber (sicherheitshalber) 3 bis 4 mg täglich auf, so dass 1 bis 2 mg täglich ausgeschieden werden müssen, soll es nicht zu einer Kupferanreicherung kommen.

Freies Kupfer besitzt eine hohe Cytotoxizität, da es Proteine und Membranlipide oxidiert, an Proteine und Nukleinsäuren bindet und freie Radikale hervorruft (Brewer und Yuzbasiyan-Gurkan, 1992). Der Stoffwechsel des Kupfers unterliegt daher bei physiologischen Bedingungen einer exakten Steuerung. Bei Patienten, die an Morbus Wilson erkranken, liegt ein gestörter Einbau des Kupferions in das Coeruloplasmin (Sternlieb et al., 1961) vor, woraus eine Störung des Transportes und eine verminderte Ausscheidung des Kupfers in die Galle resultieren. Es wurde die Vermutung aufgestellt, dass das Produkt des Wilson-Gens für die Exkretion des Kupfers aus der (Leber-) Zelle, entweder über die Zellmembran selbst oder über ein dem Golgi-Apparat ähnliches Kompartiment, verantwortlich ist (Tanzi et al. 1993). Durch die verminderte Ausscheidung in die Galle akkumuliert das Kupfer intrazellulär und die Kupferbilanz wird positiv (Brewer et al., 1990; Brewer und Yuzbasiyan-Gurkan, 1992).

Das intrazelluläre Kupfer wird an Metallothionin, dessen vermehrte Synthese wiederum durch Kupfer induziert wird, gebunden und in seiner toxischen Wirkung herabgesetzt. Auf diese Weise kann eine positive Kupferbilanz für einen langen Zeitraum kompensiert werden. Dieser Kompensationsmechanismus erklärt, warum die Erkrankung häufig erst nach Jahren symptomatisch wird (Scheinberg und Steinlieb, 1984), wenn die „Pufferkapazität“ des Metallothionins erschöpft ist. Das intrazellulär eingelagerte Kupfer wird dann in die Lysosomen verschoben und wird unlöslich, wodurch die Kupferabgabe weiter reduziert wird. In der Zelle schädigt es die Zellmembranen und andere intrazelluläre Strukturen. In der Leber von Betroffenen können bereits zu einem frühen Zeitpunkt in der Krankheitsgeschichte mikrostrukturelle Veränderungen des endoplasmatischen Retikulums, der Mitochondrien, der Peroxisomen und der Zellkerne festgestellt werden (Sternlieb, 1990). Ein Teil des cytoplasmatischen Kupfers bleibt löslich, diffundiert verstärkt durch bereits geschädigte

Zellmembranen in das Serum, wird zum Teil mit dem Schweiß oder im Urin ausgeschieden, oder lagert sich in andere Organe ein. Die Expressivität des Wilson-Gens besonders in Leber, Niere, Gehirn und in der Plazenta zeigt, welche Organe in besonderem Maße von der Erkrankung betroffen sein können.

#### I.1.4. Das Wilson-Gen

Die Wilsonsche Erkrankung, die einem autosomal rezessiven Erbgang folgt, hat eine Prävalenz von 1/30.000 Lebendgeburten mit einer Inzidenz von ca. 15 bis 30/ Million. Der Genlocus befindet sich im Bereich von Band 13q14-q21. Die gesamte DNA-Sequenz kodiert für eine ATPase vom P-Typ, welche für den Kupferionentransport essentiell ist (Bingham et al., 1998). Bis heute wurden über 150 verschiedene Mutationen des Gens gefunden, wobei in den meisten Fällen eine Punktmutation vorliegt (Shah et al., 1997). In Westdeutschland liegt in mehr als 50% der Fälle die H1069Q Mutation vor.

#### I.1.5. Diagnosestellung

Das Alter, in dem der Morbus Wilson zum ersten Mal diagnostiziert wird, kann extrem schwanken, liegt für gewöhnlich aber in den ersten drei Lebensjahrzehnten (Fitzgerald et al., 1975; Marsden, 1987) und hängt von den medizinischen Standards eines Landes ab. Leider führt die Vielfalt der Mutationen dazu, dass eine perinatale Diagnostik zurzeit nicht möglich ist. Daher erfolgt die Diagnosestellung in den meisten Fällen aufgrund klinischer und laborchemischer Befunde, wobei mehrere klinische und chemische Parameter in Kombination den Hinweis erbringen müssen.

Den Kriterien von Schoen und Sternlieb entsprechend (Schoen und Sternlieb, 1990), müssen bei einem unbehandelten Patienten mindestens zwei der folgenden Punkte erfüllt sein, um die Diagnose eines Morbus Wilson zu stellen:

- 1. die Präsenz von Kayser-Fleischer-Ringen (der Cornea),
- 2. eine Verminderung des Coeruloplasmins,
- 3. eine erhöhte Kupferkonzentration der Leber,
- 4. eine exzessive Kupferausscheidung im 24h-Urin,
- 5. eine niedrige Bindung von radioaktiv markiertem Kupfer an Coeruloplasmin oder
- 6. eine veränderte Histologie der Leber (Glykogenüberschuss, Steatosis und erhöhte Kupferkonzentration), wobei dieser keine pathognomonisch spezifische Veränderung zugeordnet werden kann (Gitlin, 1998).

Die einfachsten Untersuchungen für die Diagnosestellung sind die Untersuchung der Cornea mit der Spaltlampe, Messungen des Serumcoeruloplasmins und der Kupferkonzentration im Urin, sowie die Bestimmung der Transaminasen (ALT, AST). Wenn bei der Untersuchung eines neurologisch auffälligen Patienten mit der Spaltlampe Kayser-Fleischer-Ringe diagnostiziert werden und der Spiegel des Coeruloplasmins unter 20mg/dl (Normwerte zwischen 20 und 40 mg/dl) liegt, ist das Vorliegen einer Wilsonschen Erkrankung sehr wahrscheinlich. Ist der Patient ohne neurologische Symptome und weist keine Leber- oder Cornea-Zeichen auf, sind der Nachweis von mehr als 250 µg Kupfer pro Gramm Trockengewicht der Leber und ein erniedrigter Coeruloplasminspiegel für die Diagnosestellung maßgebend. Der Nachweis einer Hypocoeruloplasminämie per se ist kein hinreichendes Kriterium für die Diagnose, obgleich ca. 90 % der Wilsonpatienten eine solche Veränderung aufweisen. Bei den restlichen Patienten kann ein normaler Coeruloplasminspiegel nachgewiesen werden, wohl bedingt durch eine vermehrte Produktion unter der ablaufenden (Kupfer-) Hepatitis, da Coeruloplasmin selbst ein Protein der Akut-Phase-Reaktion ist (Scott und Gollan, 1983), oder bedingt durch eine hormonelle Substitution z. B. im Rahmen einer Antikonzeption. Die normale Kupferkonzentration der Leber schwankt zwischen 15 und 55 µg/g. Leicht erhöhte Werte sind bei einer Reihe von Lebererkrankungen (primäre biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis etc.) zu verzeichnen und gelten als nicht pathognomonisch für die Wilsonsche Krankheit (Gitlin, 1998). Die Urinausscheidung von Kupfer liegt bei Wilsonpatienten in der Regel über 100 µg/d (Normwert < 40 µg/d). Bei Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung mit ablaufender Lebernekrose kann die Ausscheidung über 1000 µg/d ansteigen, da das in der Leber gespeicherte Kupfer dann in die allgemeine Zirkulation gelangt. Auch für die im Urin gemessenen erhöhten Kupferkonzentrationen gilt, dass ihr Nachweis alleine nicht hinreichend für die Diagnose der Erkrankung ist. Eine Untersuchung zum Einbau von schwach radioaktiv markiertem Kupfer in Coeruloplasmin wird in einigen Zentren der Leberbiopsie vorgezogen (Sternlieb und Scheinberg, 1979).

#### I.1.6. Klinisch neurologische Symptome

Von allen Zentren des ZNS scheinen die Basalganglien die höchste Affinität zu Kupfer zu haben oder in stärkeren Maßen vulnerabel gegenüber Kupfer zu sein. Jedenfalls führen in der neurologischen Symptomatik von Wilsonpatienten die Symptome der Basalganglienstörung.

Krankhafte Veränderungen in den Basalganglien führen in aller Regel zu einer schweren und dramatischen Beeinträchtigung der Motorik des Betroffenen. Es kommt zu Veränderungen bzw. Defiziten automatisierter, rhythmischer Bewegungsabläufe, einer Reduktion des motorischen Antriebs, der Willkürmotorik und der emotionalen Ausdrucksmotorik. Generell lassen sich die neurologischen Symptome in Minus- und Plus-symptome einteilen: Hypo- bzw. Akinese einerseits und erhöhter Muskeltonus (Rigor), Athetosen (wurmartige Bewegungen), Chorea (ruckartige Zuckungen einzelner Muskeln) und Tremor (alternierende Zuckungen antagonistischer Muskelgruppen) treten auf. Neurologische Symptome treten bei 45-60 % der Patienten in Erscheinung. Dysarthrie, Dystonie, Bradykinesie und Tremor treten häufiger auf als Kleinhirnzeichen (Gangstörungen, Ataxie), Störungen der Augenmotilität oder anomale Reflexe. Ebenfalls treten neuropsychologische Symptome häufig auf (bis zu 90% der Fälle). Hierzu zählen vor allen Dingen Stimmungsschwankungen bzw. Stimmungsstörungen, Persönlichkeitsveränderungen, manifeste Depressionen und Psychosen, wobei die angegebene Häufigkeit der Symptome sehr stark von der Sensitivität der Nachweismethode abhängt. Bei einigen Patienten beginnt die Erkrankung mit rein psychiatrischer Symptomatik z.B. einer Psychose. Meistens liegen jedoch neurologische und psychiatrische Symptome parallel vor.

Im ZNS gibt es keine Struktur, die das Kupfer in besonders hoher Konzentration speichert. Kortex und Basalganglien, sowie das Kleinhirn weisen in der Regel ähnliche Konzentrationen an freiem Kupfer auf (Walshe und Gibbs, 1987), wobei die hierdurch entstehende funktionelle Beeinträchtigung der Strukturen unterschiedlich ist. Die neurologischen Hauptsymptome Bradykinesie, Dysarthrie und Tremor (Hefter et al., 1993a) werden im Wesentlichen durch die Basalganglienstörung hervorgerufen. Eine Dystonie tritt in ungefähr der Hälfte der Fälle auf und kann sich, z.B. bei Patienten mit spastischer Dysphonie, zum dominanten Symptom entwickeln (Hefter et al., 1993b). Geringe Störungen der Augenmotilität sind bei ca. 2/3 der Patienten festzustellen, ohne jedoch größere Defizite, wie z.B. Doppelbilder hervorzurufen (Stremmel et al., 1991; Hefter et al., 1993a). Zeichen einer Kleinhirnbeteiligung, wie breitbeiniger Gang oder Ataxie, sind in ca. einem Viertel der Fälle zu beobachten. Auch kann sich die Wilsonsche Krankheit durch einen isoliert in Erscheinung tretenden Armtremor bemerkbar machen (Frucht et al., 1998). Die Angaben zur Manifestationshäufigkeit des Tremors schwanken zwischen 13% (Saito, 1987) und 32% (Walshe, 1986; Starosta-Rubinstein et al., 1987). Mit Hilfe von MRT-Aufnahmen lassen sich bei Wilsonpatienten strukturelle Veränderungen in den Basalganglien, Kleinhirn, Kortex, Hirnstamm und weißer Substanz nachweisen (Starosta-Rubinstein et al., 1987; Prayer et al., 1990; Gollan und Gollan,

1998). PET-Untersuchungen weisen nicht nur in den Basalganglien, sondern im gesamten Hirn einen reduzierten Glucoseumsatz nach (Hawkins et al., 1987; Kuwert et al., 1992), wobei die Basalganglien aber am stärksten betroffen zu sein scheinen (Anzil et al., 1974; Kuwert et al., 1992). Unter der Therapie mit D-Penicillamin konnte in PET-Studien eine Verbesserung des Glucoseumsatzes im Bereich der Basalganglien mit einer einhergehenden Besserung des klinischen Bildes festgestellt werden (Hefter et al., 1993c).

Ein für die Diagnostik wichtiges, aber sonst klinisch nicht relevantes Zeichen bei neurologisch betroffenen Wilsonpatienten ist der braungrüne Kayser-Fleischer-Ring, der eine Kupferablagerung in den limbusnahen Bereichen der Descemet-Membran der Cornea ist (Liu et al., 2002). Ferner kann es in weit fortgeschrittenen Fällen zum Auftreten von „Sonnenblumen“-Katarakten kommen, welche heutzutage allerdings kaum noch beobachtet werden. Wie bereits erwähnt, sind Kayser-Fleischer-Ringe an sich ohne klinische Relevanz, für die Diagnose der Erkrankung jedoch sehr hilfreich, wobei ein Fehlen dieser Symptome eine Erkrankung nicht ausschließt (Demikiran et al., 1996).

Aufgrund der Expression des Wilson-Gens in der Leber ist dieses Organ in den meisten Fällen stark von der Kupferablagerung betroffen. Die klinischen Lebersymptome umfassen eine Leberzirrhose, eine akute oder chronische Hepatitis, Ödeme, Ösophagusblutungen und Splenomegalie (Dabrowska et al., 2001). Ein fulminantes Leberversagen tritt in weniger als 5% der Fälle auf. Portale Hypertension, Hypoalbuminämie, hämolytische Anämie, Aszites und Gerinnungsdefekte können bei fortgeschrittener Leberzirrhose auftreten. Wegen der erhöhten Kupferausscheidung in den Urin finden sich Nierenveränderungen, vor allem des proximalen und distalen Tubulus mit einhergehender Aminoazidurie, Hyperphosphaturie, Hypercalcurie, Glucosurie, Azidose und Nierenverkalkungen. Auch das Herz kann im Rahmen einer Wilsonschen Erkrankung strukturell und funktionell betroffen sein. Kardiale Todesursachen (ca. 5% der Fälle) können maligne Arrhythmien und Kardiomyopathien sein (Factor et al., 1982; Hlubocka et al., 2002). Ferner können das Blut, die Gelenke, die Haut, sowie das hormonelle System bei Wilsonpatienten geschädigt sein.

#### I.1.7. Die Theorie des oxidativen Stresses

Obwohl in allen Hirnregionen ähnlich hohe Kupferkonzentrationen zu messen sind, werden Patienten neurologisch meist durch Zeichen einer Basalganglienstörung auffällig. Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, dass die Basalganglien durch Noxen wie z.B. Viren, Hypoxie und oxidative Einflüsse (Kupfer) leichter in ihrer Funktion zu stören sind als andere

Hirnanteile (Burns et al., 1983; Langston et al., 1983; Langston et al., 1984; Harris, 2002). Untersuchungen haben gezeigt, dass durch die Kupferablagerungen in den Basalganglien insbesondere das Striatum in Mitleidenschaft gezogen wird. Das Kupfer bedingt eine Inhibition unter anderem der Enzyme, welche die Zellen vor oxidativem Stress schützen und so ihre Funktion nicht mehr wahrnehmen können (Scheinberg und Sternlieb, 1984).

## **I.2. Therapieansätze**

Die frühzeitige Diagnosestellung und eine unmittelbar begonnene, gezielte, konsequente Dauertherapie sind notwendig.

### I.2.1. Diätetischer Ansatz

Kupfer ist ein ubiquitäres, in fast allen Lebensmitteln enthaltenes Spurenelement. Durch diätetische Maßnahmen alleine ist daher eine ausreichende Kupferreduktion kaum zu erreichen. Patienten sollten lediglich vermeiden, besonders kupferhaltige Nahrungsmittel wie Leber, Schokolade und einige Meeresfrüchte zu sich zu nehmen. Auf Wasserenthärter für den häuslichen Gebrauch sollte verzichtet werden, da diese häufig die Kupferkonzentration im Trinkwasser erhöhen.

### I.2.2. Medikamentöser Ansatz

Nachdem die Rolle des Kupfers in der Pathogenese der Erkrankung bekannt war, strebte man eine Therapie durch vermehrte Kupferelimination (Mandlebrote et al., 1948) an. Zunächst wurde Dimercaprol benutzt, um die Kupferausscheidung zu steigern (Cumings, 1951; Denny-Brown und Porter, 1951), allerdings 1956 durch die Penicillamin-Therapie (Walshe, 1956) verdrängt. Eine halbe Dekade später wurde durch Schouwink Zinksulfat bzw. Zinkacetat als Therapeutikum eingeführt (Schouwink, 1961; Hoogenraad et al., 1984). Triäthylen-tetramin-dihydrochlorid (Trientine) wurde 1969 ebenfalls von Walshe für diejenigen Patienten eingeführt, die die Therapie mit D-Penicillamin nicht tolerierten (Walshe, 1969). In neuerer Zeit wird auch Tetrathiomolybdat (TTM) besonders von Brewer zur Therapie des Morbus Wilson eingesetzt (Brewer, 2000).

Die Gabe von D-Penicillamin ist auch vierzig Jahre nach seiner Einführung nach wie vor noch die häufigste medikamentöse Therapie für die Wilsonsche Erkrankung. Es kann bei regelmäßiger Applikation zu einer deutlichen Besserung der hepatischen, neurologischen und psychiatrischen Symptomatik führen. Der genaue Wirkmechanismus des Medikaments wird

nach wie vor kontrovers diskutiert, obwohl die eigentlich vermutete Chelat-Bildung mit Kupfer und die Ausscheidung über die Niere die ursprünglichen Indikationen darstellen (Gollan und Gollan, 1998). Ungefähr 2-6 Monate nach dem Start der Therapie kommt es auch zu einer zunehmenden Entleerung der Kupferspeicher, die sich mit einer allmählichen Erniedrigung der initial sehr hohen Kupferausscheidung im Urin manifestiert. Die Rückbildung der klinischen Symptome beginnt in der Regel erst nach diesem Zeitraum und kann sich auf einen Zeitraum von mehr als 2 Jahren unter konsequent durchgeführter und ausreichend hoch dosierter Therapie erstrecken. Die benötigte Tagesdosis für D-Penicillamin liegt in der Regel bei 900 bis 2400 mg, wobei die exakte Dosierung sich nach der Konzentration des freien Kupfers im Serum ( $<10\mu\text{g/dl}$ ) und der Kupferausscheidung im Urin (nach einer Medikamentenpause von 48 Stunden  $<80\mu\text{g/Tag}$ ) richten sollte. Nebenwirkungen der Therapie mit D-Penicillamin treten bei 10-20% der Patienten auf. Hierzu zählen Überempfindlichkeitsreaktionen (Exanthem und Fieber), welche in der Regel unter Anwendung von Kortisonpräparaten rückläufig sind. Wird D-Penicillamin für lange Zeit verabreicht, können Nieren- und Gelenkschäden, sowie Hautveränderungen (Lupus) auftreten. Das Auftreten dieser Symptome zwingt in der Regel zum Absetzen der Therapie und Umsetzen auf andere Präparate, z.B., Trientine. Unter der Therapie mit Trientine sind bisher außer einer möglicherweise auftretenden Eisenmangelanämie keine weiteren wesentlichen Nebenwirkungen bekannt, wobei diesem Präparat eine schwächere Chelat-Bildung zu Eigen ist.

Außer diesen „klassischen“ Medikamenten zur Therapie des Morbus Wilson existieren eine Reihe weiterer teils kausaler, teils symptomatischer Therapieansätze mit EDTA (Bickel et al., 1957), Retinol (Vitamin A) (DaCosta und DaSilva, 1963), Dopamin (Barbau und Friesen, 1970), anti-cholinergen Medikamenten (Hefter et al., 1993c) und Tocopherol (Vitamin E), die sich klinisch bisher aber nicht durchgesetzt haben und nicht für die generelle Therapie empfohlen werden können. Als viel versprechender neuer Ansatz wird auch TTM (Tetrathiomolybdat), ein weiteres Chelat-bildendes Agens, zur Therapie des Morbus Wilson eingesetzt (Ogra et al., 1999; Brewer, 2000).

### I.2.3. Chirurgischer Ansatz

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass die orthotope Lebertransplantation (OLT<sub>x</sub>) einen klinisch kurativen Therapieansatz des Morbus Wilson darstellt (Hefter et al., 1991), da der Gendefekt sich hauptsächlich in der Leber manifestiert. Durch OLT<sub>x</sub> lässt sich nicht nur die

klinische Manifestation an der Leber verhindern, in den bisher beobachteten Fällen (Groth et al., 1973; Beart et al., 1975; Polson et al., 1987; Bax et al., 1998) besserten sich, mit einer beschriebenen Ausnahme (Guarino et al., 1995), auch bereits bestehende neurologische Symptome nach der Lebertransplantation.

#### I.2.4. Genterapie

In einigen Zentren wird gegenwärtig an einer möglicherweise Erfolg versprechenden Methode gearbeitet, die hepatolentikuläre Degeneration mit Hilfe der Genterapie zu heilen. Hierbei werden Leberzellen gewonnen, genetisch manipuliert und schließlich reappliziert. Gegenwärtig wird dieser Therapieansatz anhand eines Tiermodells an der so genannten LEC-Ratte (Long-Evans Cinnamon rat) (Nakayama et al., 2000) intensiv erforscht.

### **I.3. Erfassung orofacialer Bewegungen**

Sprachliche und nicht sprachliche orofaciale Bewegungen wurden im Rahmen dieser Arbeit mit Hilfe der elektromagnetischen Articulographie untersucht. Diese ist seit Jahren ein etabliertes Verfahren zur Erfassung und Darstellung orofacialer Bewegungen.

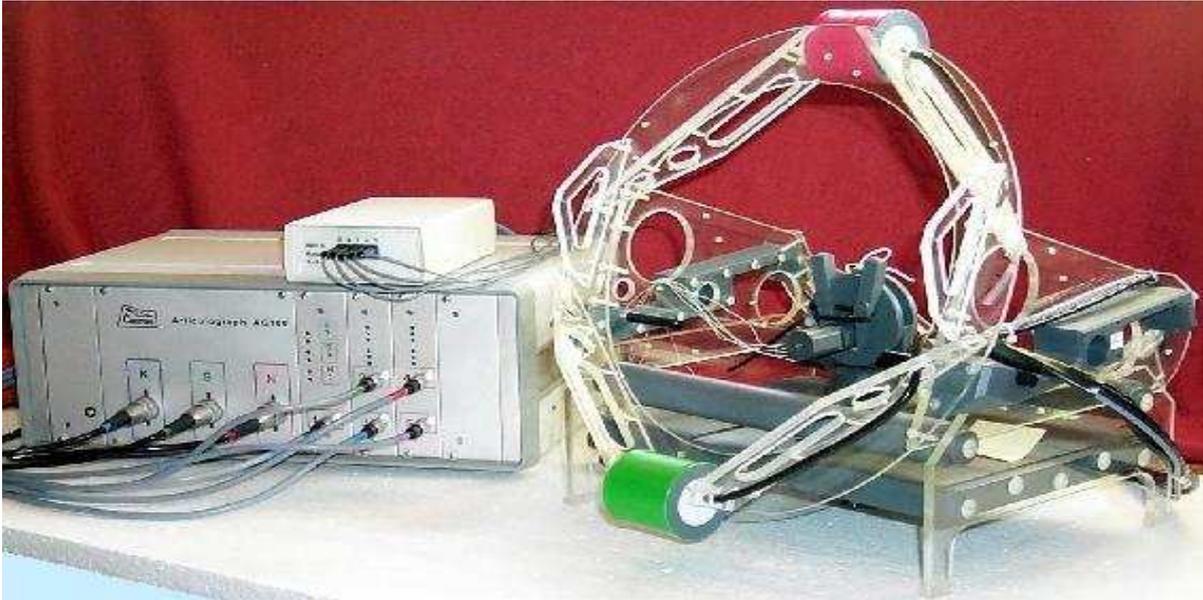
#### I.3.1. Untersuchungsmethoden

Zuverlässige Untersuchungen von Sprache und Sprechstörungen sollten sowohl Analysen des Sprachklanges, als auch der Sprechkinematik umfassen. Die Analyse der letzteren gestaltete sich bisher recht schwierig, da Bewegungen innerhalb der Mundhöhle schlecht zu messen und sichtbar zu machen waren. Zur Registrierung der Lage von Gaumen, Zunge, Lippen und Pharynxanteilen während der Artikulation wurde in der vorliegenden Untersuchung der Articulograph AG100 der Firma „Carstens Medizinelektronik“ benutzt. Mit Hilfe dieses Gerätes können die Messungen von Bewegungen in der Mundhöhle nicht-invasiv und ungefährlich durchgeführt werden. Aufgrund dieser diagnostischen Möglichkeiten ist die Articulographie mittlerweile bei einigen neurologischen, kieferorthopädischen oder pädaudiologischen Untersuchungen zu einem etablierten Routineverfahren herangewachsen (Schönle et al., 1987; Engelke et al., 1990; Schwestka-Polly et al., 1992; Kaburagi und Honda, 2002).

#### I.3.2. Der Articulograph 100

Der Articulograph der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf besteht im wesentlichen aus einem Helm, der Helmhalterung, einer Analogeinheit, fünf

Eingangsverstärker, der Sprachplatine (der „Aubox“) und zwei Mikrofonen. Um diese Geräteeinheit zu betreiben, wird ein 80486/66 MHz Rechner benutzt. Die Helmhalterung dient als Ablage und als Einrichtung zum Justieren der Empfangsspulen (EMS). In der mechanisch festgelegten Ruheposition des Helmes kann der Spulenschlitten (das Kalibrierungsmagazin) an den geometrischen Ort gebracht werden, der zu jeder der drei Sendespulen etwa den gleichen Abstand hat. An dieser Stelle befindet sich das Zentrum des Messbereiches. Mit Hilfe des Spulenschlittens werden die fünf EMS vor jeder Messung hintereinander in diese Position gebracht und eine Kalibrierung durchgeführt. Die EMS sind farbig markiert mit der Analogeinheit verbunden. Hierbei ist darauf zu achten, dass die Kabel der EMS möglichst weit von den Kabeln der Eingangsverstärker geführt werden, um Störsignale und somit Veränderungen der Messdaten zu verhindern. Die Analogeinheit ist mit Hilfe eines IEEE-488-Bus Kabels mit dem Rechner verbunden. An die Analogeinheit sind die Eingangsverstärker angeschlossen. Die Kabel der Eingangsverstärker sind farbig markiert und somit eindeutig einer bestimmten Empfängerspule, die mit der gleichen Farbe markiert ist und auf dem Bildschirm des Rechners durch eine Bewegungskurve gleicher Farbe dargestellt wird, zugeordnet. Das heißt, dass durch Messdaten, die z.B. über den grün markierten Eingangsverstärker geliefert werden, eine grüne Bewegungskurve auf dem Bildschirm erzeugt wird. Auch bei den Eingangsverstärkern ist darauf zu achten, dass ihre Kabel möglichst weit von den Sendespulen und deren Kabel entfernt verlaufen. Um etwaige Störsignale zu vermeiden, wird der Verlauf der Kabel, soweit es die Untersuchungsdurchführung nicht behindert, mit Hilfe von Klebestreifen fixiert. Mit Hilfe von Krokodilklemmen werden die Eingangsverstärker fixiert und durch Anschlussstecker mit den EMS verbunden. Diese bestehen aus einem Stecker, einem etwa 1 m langen Verbindungskabel und den eigentlichen Empfängerspulen. Um eine hygienische Arbeitsweise garantieren zu können, werden die Sensoren nach gründlicher Desinfektion mit ungiftigem Kautschuk überzogen. Um die durchgeführte Messung nicht nur sehen, sondern auch hören zu können, wurde in dem Rechner eine „Artus 962 - 2 Kanal Akustik Platine“ installiert, die ihrerseits mit zwei Mikrofonen verbunden ist, die sich im vorderen Abschnitt des Untersuchungshelms befinden. Auf dem Kunststoffhelm sind außerdem die drei Sendespulen in der Mediosagittalebene montiert. Zur Durchführung der Messungen und für die sich anschließenden Auswertungen fand im Rahmen dieser Arbeit ein Softwarepaket der Firma „Carstens Medizinelektronik“ Verwendung.



**Abb. 1: Versuchsaufbau**

Das Bild zeigt den Versuchsaufbau während einer Kalibrierung. Links ist die Analogeneinheit zu sehen, rechts der Kunststoffhelm auf der Helmhalterung, versehen mit den Sendespulen. In der Mitte des Helmes befindet sich der Spulenschlitten mit den EMS zwecks Kalibrierung.

I.3.3. Die Elektromagnetische Articulographie (EMA)

Der EMA liegt das physikalische Prinzip der elektromagnetischen Induktion zugrunde. Dieses nutzt man dahingehend, dass die Position eines Empfängers bzw. seine Entfernung von der Sendespule anhand der in ihm gemessenen Spannung berechnet werden kann. Die an einem Helm befestigten Sendespulen erzeugen jede für sich ein magnetisches Wechselfeld mit unterschiedlicher Frequenz. Die Spulen bilden durch ihre feste Anordnung im mitgelieferten Helm ein gleichseitiges Dreieck. Die Seiten dieses Dreiecks begrenzen den möglichen Messbereich des Articulograph 100. Einem Transformator ähnlich erzeugt das magnetische Wechselfeld der Sendespulen in den Sensorspulen bestimmte Wechselspannungen. Aus der Größe dieser entstehenden Wechselspannung kann der Abstand der Empfangsspule von jeder der drei Sendespulen berechnet werden, da die Sendespulen mit unterschiedlichen Frequenzen arbeiten und so Einzelberechnungen für jede Empfangsspule ermöglicht werden. Aus diesen drei Abständen kann die X-Y-Koordinate einer Sensorspule in der Ebene, in der die drei Spulen liegen, berechnet werden. Die zweidimensionale Position einer Empfängerspule in der Mediosagittalebene wird durch ihre relative Lage zu den drei Sendespulen bestimmt. Die Berechnung der Abstände aus den Messdaten erfolgt mit Hilfe von Tabellen. Diese Tabellen werden durch die Software des Articulograph 100 bei jeder Kalibrierung aus der definierten Spannung der Sensorspulen und der dazugehörigen Signalspannung berechnet. Die Achse des

Empfangssensors muss für diese Berechnung senkrecht zur Messebene stehen. Die Mittelposition und die regelrechte Ausrichtung der Empfangsspulen werden während der Kalibrierung durch die Kalibrierungseinrichtung gewährleistet.

Die Sendespulen sind beim Articulograph 100 so auf einem leichten Kunststoffhelm montiert, dass sie in einer Ebene liegen. Der Helm wird so ausgerichtet, dass die Helmebene in der Mediosagittalebene des Patientenkopfes zu liegen kommt. Die Empfangsspulen (EMS) werden an den interessanten Stellen des oropharyngealen Raumes mit Hilfe eines ungiftigen Cyanoklebers fixiert. Die Bewegungen der EMS und somit der interessanten Strukturen des oropharyngealen Raumes können in einer Aufnahme Frequenz von bis zu 1000 Hz registriert und aufgezeichnet werden. Die Messgenauigkeit dieses Systems beträgt in der verwendeten Version des Articulographen etwa 0,5 mm. Eine Verkippung bzw. Verdrehung der Elektroden wird bei der Messung berücksichtigt und der daraus resultierende Verdrehungsfehler durch ein iteratives mathematisches Verfahren korrigiert, vorausgesetzt, die Verkippung überschreitet zur Mediosagittalebene nicht die 30-Grad-Marke. Eine Verkippung der Sensoren bedingt durch das Prinzip der Induktion eine Veränderung der Messwerte. Wird der Sensor um einen Winkel zur Parallelachse verdreht, so ist die in ihm induzierte Spannung und somit der hieraus berechnete Abstand um den Kosinus des Verdrehwinkels, dem so genannten Kippwinkel (tilt angle) verfälscht. Der Articulograph 100 bzw. seine Software berücksichtigt diesen möglichen Messfehler.

Die EMA stellt somit ein relativ aufwendiges, aber dafür auch sehr genaues Messprinzip für orofaciale Bewegungen dar, welches bisher bei Wilsonpatienten noch nicht eingesetzt wurde. Welche Maßnahmen im Einzelnen getroffen werden müssen, um eine Messung durchzuführen wird im Methodenteil erläutert.

#### **I.4. Zusammenfassung**

Bei Patienten mit einer Wilsonschen Erkrankung kommt es zu einer chronischen Kupferintoxikation, die im zentralen Nervensystem besonders die Basalganglien schädigt. Da die Basalganglien wichtige, zentrale motorische Kontrollzentren darstellen, sind bei Wilsonpatienten sowohl Sprech- wie auch Extremitätenbewegungen gestört. Durch die Anwendung verschiedener Therapien bilden sich die Bewegungsstörungen der Patienten zurück, wobei aber die Konsequenz der Durchführung der Therapie und die individuelle Response auf die Therapie erheblichen Schwankungen unterliegen.

Um die Korrelationen von Sprech- und Extremitätenbewegungen zu untersuchen, stellen die Wilsonpatienten wegen der breiten Streuung der Ausprägung der Symptome ein ideales Kollektiv dar. Hierzu wurden die orofacialen Bewegungsparameter, die für die vorliegende Arbeit mit Hilfe der Elektromagnetischen Articulographie (EMA) ermittelt wurden, mit den erhobenen Fingerbewegungsparametern verglichen, um zu untersuchen, inwiefern die Ausmaße der Störungen von Sprechbewegungen mit denen der Fingerbewegungen korrelieren und durch eine gezielte Therapie auch gleichzeitig gebessert werden.

## **II. Patienten, Material und Methoden**

### **II.1. Patienten- und Normalpersonenkollektiv**

#### **II.1.1. Patienten**

An den Untersuchungen für die vorliegende Arbeit nahmen zwölf Patienten mit klinisch und laborchemisch gesichertem Morbus Wilson teil, die sich in ambulanter Behandlung der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf befanden. Es handelte sich um 8 Frauen und 4 Männer im Alter zwischen 22 und 40 Jahren, die von der Erkrankung unterschiedlich schwer betroffen waren. Die Patienten werden im Folgenden durch die ihnen zugewiesenen Kennungen (Tabelle 1) identifiziert. Die Ergebnisse der Patienten wurden mit denen von 12 Normalpersonen verglichen, die sich bezüglich des Alters und der Geschlechtszugehörigkeit nicht relevant von jenen unterschieden.

Die Einschlusskriterien für die Patienten waren:

- Alter zwischen 18 und 50 Jahren,
- gesichertes Vorliegen eines Morbus Wilson (klinische/ laborchemische Sicherung),
- geeignete körperliche und geistige Verfassung, um an den Untersuchungen teilnehmen zu können,
- Bereitschaft, an den Untersuchungen teilzunehmen.

#### **II.1.2. Der Dysarthriescore**

Die Sprachaufzeichnungen der Wilsonpatienten wurden zwei Neurologen, die seit längerer Zeit auch Patienten mit Dysarthrie behandeln, vorgespielt und von diesen klinisch nach einem Punktesystem hinsichtlich des Schweregrades der Dysarthrie bewertet, wobei 0 keiner Sprachstörung, 1 einer leichten Sprachstörung mit guter Verständlichkeit, 2 einer mäßigen Störung mit eingeschränkter Verständlichkeit und schließlich 3 einer schweren Sprachstörung mit nur schlechter Verständlichkeit entspricht. Tabelle 1 zeigt die von beiden Untersuchern gemittelten Dysarthriescores für die Wilsonpatienten.

#### **II.1.3. Vergleichsprobanden (Normalpersonen)**

Als Normalkollektiv wurden geschlechtsgemacht zwölf Personen aus der Medizinischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität rekrutiert, die nicht Patienten der Neurologischen

Klinik waren und keine nachweisbaren Sprachstörungen aufwiesen. Die Altersspanne der Normalpersonen (24-56 Jahre) war deutlich breiter als die der Patienten (22-40 Jahre), dennoch unterschieden sich die Altersmittelwerte nicht signifikant.

Die Einschlusskriterien für die Normalpersonen waren:

- Alter zwischen 18 und 60 Jahren,
- Bereitschaft, an den Untersuchungen teilzunehmen,
- Fehlen einer neurologischen Grunderkrankung,
- geeignete körperliche und geistige Verfassung, um an den Untersuchungen teilnehmen zu können.

### **Tabelle 1: Patienten (WD) und Normalpersonen (NP)**

Allen Personen wurde zur Identifizierung je eine Kennung zugewiesen. Ferner sind das Alter aller Probanden und der Dysarthriescore der Patienten angegeben.

Wilsonpatienten			Normalpersonen	
<u>Nummer</u>	<u>Alter (Jahre)</u>	<u>Dysarthriescore</u>	<u>Nummer</u>	<u>Alter (Jahre)</u>
WD 1	22	3	NP 1	24
WD 2	23	2	NP 2	24
WD 3	26	3	NP 3	24
WD 4	28	1	NP 4	25
WD 5	31	2	NP 5	25
WD 6	33	0	NP 6	26
WD 7	35	0	NP 7	29
WD 8	39	0	NP 8	42
WD 9	37	1	NP 9	47
WD 10	37	0	NP 10	55
WD 11	39	3	NP 11	55
WD 12	40	0	NP 12	56
Mittelwert	32,5			36,0
Standardabweichung	6,14			13,24

## **II.2. Aufzeichnung der orofacialen Bewegungen**

### II.2.1. Mögliche Fehlerquellen der Messung

Zur Durchführung einer Messung der orofacialen Bewegungen setzen Probanden bzw. Patienten den Helm des Articulographen auf. Dabei muss darauf geachtet werden, dass die Spulenebene möglichst genau der Mediosagittalebene durch den Kopf der zu untersuchenden Person entspricht. Kippungen der Spulenebene gegen die Mediosagittalebene werden bis zu

einem Kippwinkel von 30 Grad automatisch erkannt (siehe unten). Aber auch andere Lagebeziehungsstörungen von Spulen- und Mediosagittalebene können die Messung erschweren. Sollte ein Empfangssensor zwar achsenparallel, aber außerhalb des durch das Dreieck definierten Messfeldes liegen, so ergeben sich ebenfalls falsche Messwerte. Daher ist es wichtig, vor der Messung die Lage der geklebten EMS im oropharyngealen Raum mit Hilfe der Peileinrichtung am Helm des Articulograph zu überprüfen und bei Bedarf zu korrigieren. Das Rechenprogramm des Articulograph 100 multipliziert die gemessenen Abstände der Empfangsspulen von den Sendespulen mit einem Faktor, der so festgelegt ist, dass sich alle drei Abstände als Radien um die jeweilige Sendespule in der Messebene schneiden. Ist dieser Wert gleich 1, so ist der Sensor achsenparallel ausgerichtet und befindet sich in der Messebene. Die zugeordneten Messwerte für die X- und Y-Position sind in diesem Falle exakt. Wird dieser Faktor kleiner als 1, so ist der gemessene Abstand zwischen Sender und Empfänger zu groß. Beim Vorliegen dieses Fehlers ist es nicht möglich die Größe des Verkippungswinkels zu bestimmen oder festzustellen, wie weit der Empfänger sich außerhalb des Messbereiches befindet. Ist der Faktor größer als 1, so ist der betroffene Sensor nicht richtig kalibriert worden. Dieser Fehler ist durch eine erneute Kalibrierung und Kontrolle vor der eigentlichen Messung zu beheben. Um mit diesem System der Fehlererkennung effektiv arbeiten zu können, wird dieser Faktor in den so genannten Tiltfaktor umgewandelt, mit dessen Hilfe die Güte einer Messung kontrolliert werden kann. Der oben erwähnte Faktor wird in eine Integerzahl umgewandelt und als „Tiltfaktor“ abgespeichert. Der errechnete Abstand vom Sender zum Empfänger wird durch den tatsächlich gemessenen Abstand dividiert, dieser Quotient quadriert und mit 100 multipliziert. Durch dieses Umrechnungsverfahren ist der Tiltfaktor leicht zu gebrauchen. Bei idealer Positionierung der Empfangsspulen nimmt der Tiltfaktor einen Wert von 100 an. Durch die Quadrierung wird die Aussagekraft des Tiltfaktor erhöht, da so schon kleinere Verdrehungen zu einer relativ größeren Zunahme des Wertes führen. Bei einer Messung wird jeder Spule ein Tiltfaktor zugewiesen und mit den Messdaten abgespeichert. Während der Messung ist eine Verkippung der Sensoren auf dem Bildschirm als Kreuz wahrzunehmen, das dem Verkippungsfehler proportional an Größe zunimmt.

Aus den Messdaten der drei Empfangssensoren werden die X-Y-Koordinaten jeder der bis zu fünf im oropharyngealen Raum fixierten EMS berechnet. Voraussetzung hierfür ist die Verwendung eines Rechners, der wenigstens die Fähigkeiten eines 80486/33 MHz Prozessors besitzt. Die Messpunkte jedes einzelnen Sensors werden durch den Articulographen zu einer

farbigen Bewegungskurve zusammengesetzt, wobei jedem Sensor eine für ihn spezifische Farbe zugeordnet ist. Vor jeder Messung werden die fünf Spulen zunächst an einem definierten Koordinatenursprung geeicht. Dieser Koordinatenpunkt wird mit Hilfe des Helmhalterungs-systems räumlich festgelegt, indem der Helm auf der für ihn vorgesehenen Halterung ruht und die Spulen in auf einem hierfür bestimmten Schlitten in das Helminnere vorgeschoben werden.

### II.2.2. Die Kalibrierung des Systems

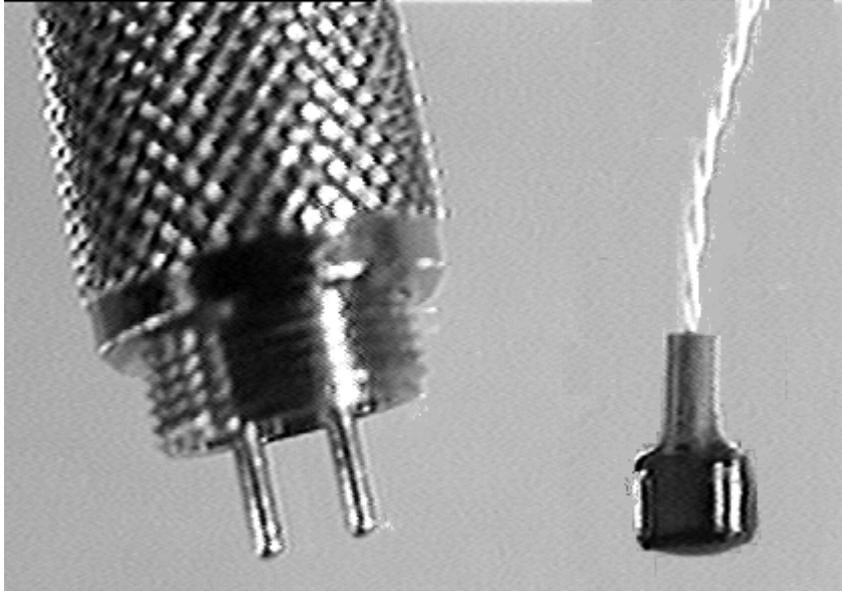
Zunächst wird das System kalibriert. Dazu muss das System die Betriebstemperatur erreicht haben. Den Helm positioniert man so, dass die auf der Helmhalterung angebrachten Stifte in die am Helm vorgesehenen Halterungen einrasten. Die Empfangssensoren werden im Sensorschlitten, dem Kalibriersystem, der Reihe nach eingesetzt, wobei die exakte Reihenfolge entsprechend der Nummerierung der Eingangsverstärker beachtet werden muss (Abbildung 1).

Mit Hilfe der Software werden die Einstellungen überprüft und die angezeigten Werte auf Plausibilität untersucht. Hierbei ist insbesondere auf eine Verpolung der Sensoren zu achten, was zu einem Messwert „0“ führen würde. Zu beachten ist auch, dass die angegebenen Messwerte der fünf Sensoren der Reihenfolge dieser und ihrer Lage in Bezug auf die Sendespulen entsprechen.

Scheint diese erste Messung plausibel, wird die bestehende Systemkalibrierung mit Hilfe der Bildschirmdarstellung überprüft. In der Bildschirmdarstellung müssen alle fünf Empfänger-spulen eine Gerade bilden. Sollte dieses nicht der Fall sein, so ist das System schlecht kalibriert und das so genannte „Offset“ muss eingelesen werden. Hierunter versteht man ein unerwünschtes Ausgangssignal, das ein Verstärker am Ausgang erzeugt, obwohl am Eingang kein Signal vorhanden ist. Nach Bestimmung des Offsets müssen alle Sensoren neu kalibriert werden und eine neue Radiustabelle muss berechnet werden.

Für die vorliegende Patientenuntersuchung wurden die Elektroden (Abbildung 2) vor jeder Messung desinfiziert und mit ungiftigem Kautschuk überzogen. Dieses hatte nicht nur den Vorteil des hygienischen Arbeitens, sondern auch des einfacheren Entfernens des Cyano-Gewebeklebers zur Folge, der zur Fixierung der Sensoren im Mundbereich verwendet wurde. Die Messfrequenz wurde auf 1000 Hz festgelegt und der vom System angebotene Filter wurde ausgeschaltet, um eine exakte Erfassung und Darbietung der Daten zu erreichen. Die Messung wurde stets mit allen fünf Empfangssensoren durchgeführt, wobei Elektrode 1 am Zungen-

grund, Elektrode 2 auf der Zungenmitte, Elektrode 3 auf der Zungenspitze, Elektrode 4 auf der Unterlippe und Elektrode 5 auf der Oberlippe im Bereich der Mediosagittalebene fixiert wurden. Zu den Messdaten wurde zeitgleich die Akustik als Tonspur aufgezeichnet.



**Abb. 2: Sensor und Stecker**

Stark vergrößert sind rechts der Sensor (hier noch ohne Kautschuküberzug) und links der zweipolige Stecker zu erkennen.

### II.2.3. Der Messaufbau

Der Articulograph befand sich in einem separaten, verschließbaren Raum, so dass eine ungestörte Durchführung der Messung möglich war. Der Kunststoffhelm war über ein Rollensystem an der Raumdecke befestigt. Dieses System war so justiert, dass der Helm in jeder Höhe frei schweben konnte und dem Probanden nicht auflag und ihn so behinderte bzw. die Untersuchung beeinflusste. Der Proband bzw. der Patient saß nach hinten gelehnt in einem bequemen Sessel unter dem Helm. Dieser wurde mit Hilfe eines Kopfbandes aus Kunststoff am Kopf des Probanden fixiert. Die Utensilien für die Versuchsdurchführung wurden direkt neben dem Versuchsaufbau positioniert. Hierzu gehörten Pinzetten, Wattebäusche, Nierenschalen aus Pappe, Cyano-Gewebekleber, Vaseline, Handschuhe und ein Glas Wasser. Die Empfangsverstärker wurden in direkter Nähe zum Patienten an einem Unterstellisch fixiert, von dort aus wurden die Sensoren in den Mund des Patienten geführt.

Das Messprinzip des Articulograph 100 erfordert, dass die Empfangsspulen genau in der Mediosagittalebene liegen, da sich in dieser auch die drei Sendespulen, die Kinn-, Stirn- und Nackenspule, befinden. Die Achse der Sensorspule soll bei der Untersuchung möglichst parallel zu den Achsen der Sendespulen liegen. Um dieses sicherzustellen befinden sich am

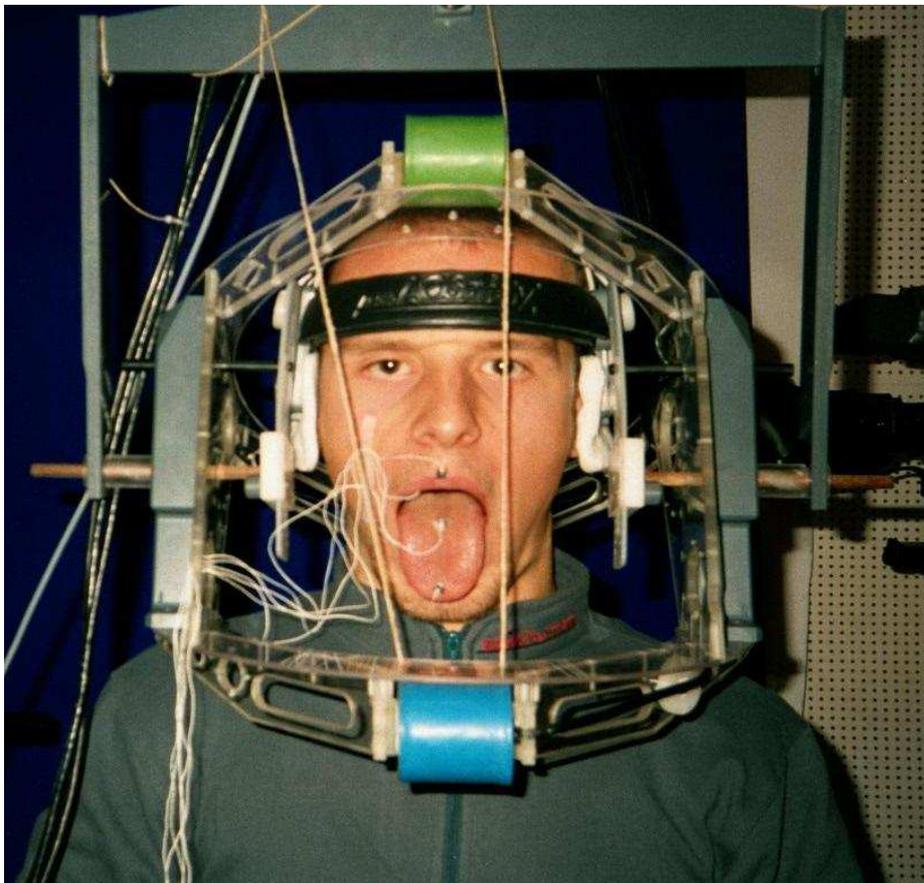
Helm Justierungen, die ein leichtes Verschieben des Helmes in der Transversalebene zulassen. Die Sensoren wurden unter Verwendung eines Cyano-Gewebeklebers auf die Zunge aufgebracht, während zur Schonung von Ober- und Unterlippe dort die Sensoren mit gewöhnlichem Leukoplastband befestigt wurden. Die Klebestellen wurden mit Hilfe von Wattebäuschen getrocknet, der Gewebekleber wurde mit einer Spritze auf die Zunge gebracht. Die Elektrode wurde mit einer in Vaseline getauchten Pinzette gefasst, ebenfalls mit Kleber versehen und auf die gewünschte Stelle gesetzt. Die Kabellänge der Empfangssensoren war so bemessen, dass Artikulationsbewegungen ohne Behinderung durchgeführt werden konnten. Die Kabel der Empfangssensoren wurden so am Patienten entlang zum Empfangsverstärker geleitet, dass sie möglichst weit von den drei Sendespulen entfernt verliefen (Abbildung 3). Nach dem Kleben der Elektroden wurde der Patient aufgefordert, probeweise zu sprechen, um die Funktion des Systems zu testen und den festen Sitz der Sensoren im Mundraum zu kontrollieren.

Generell kann unter Zuhilfenahme der Peileinrichtung am Rande des Kunststoffhelmes die Lage der Empfangsspulen (EMS) nochmals kontrolliert werden. Mit einem Auge wird dazu über die Kante des Helmes, der die Peileinrichtung trägt, geschaut. Diese Kante markiert die Mediosagittalebene, die Sensoren müssen hinter dieser Kante in einer Reihe zu sehen sein. Der Helm kann, falls dieses erforderlich sein sollte, am Kopfband so verschoben werden, dass alle genannten Punkte in einer Flucht liegen. Mit Hilfe der Bildschirmanzeige wird die Position der Sensoren kontrolliert. Kleine Kreuze zeigen hierbei eine optimale Position der EMS an. Zeigt der Bildschirm große Kreuze an, so bedeutete dies, dass die entsprechenden Elektroden verpolt bzw. zu sehr verkippt sind und einer Korrektur Ihrer Lage bedürfen. Für die Bewegungsaufzeichnungen wurde für die vorliegende Arbeit die Software der Firma „Carstens Medizinelektronik“ verwendet.

#### II.2.4. Die Durchführung einer Messung

Für die Untersuchung mit dem Articulograph 100 wurden stets alle 5 möglichen Sensoren benutzt und eine Sampling-Rate von 1000 Hz gewählt. Mit Hilfe der Sprachplatine wurde außer der Aufnahme der Sensorenwerte auch eine Aufzeichnung der Akustik durchgeführt. Um den Articulograph optimal nutzen zu können und eine sinnvolle Kalibrierung durchführen zu können, muss dieser immer seine Betriebstemperatur erreicht haben. Um dieses sicherzustellen, wurde die Analogeneinheit mehrere Stunden vor Messungsbeginn eingeschaltet, um die auf der Festplatte des Rechners gespeicherten Systemparameter an die Analogeneinheit

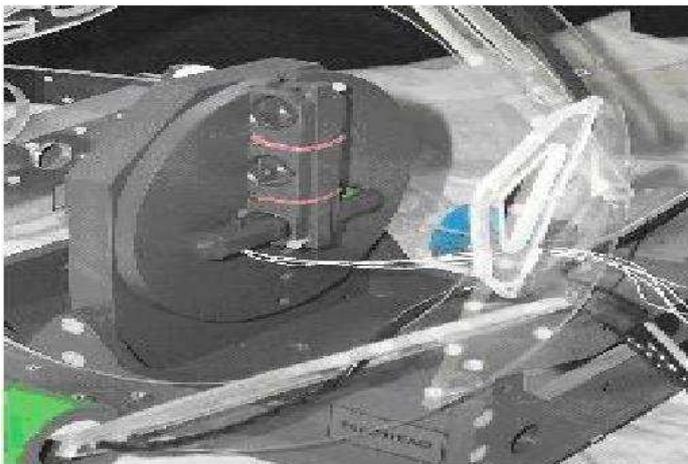
zu übermitteln. Zur Kalibrierung wurde der Helm auf seiner Halterung positioniert. Die Empfangssensoren wurden der Reihe nach in dem Kalibrierungssystem befestigt und ihre Position mit Hilfe der Software auf Plausibilität geprüft. Zeigten einer oder mehrere Kanäle den Wert „Null“ an, so war der entsprechende Kanal verpolt und der Stecker musste um 180 Grad gedreht werden. Sensor 1 befand sich im Kalibrierungssystem an erster Stelle und befand sich so während des Kalibrierungsvorgangs stets im geringsten Abstand zur Nackenspule, der Sendespule, die am Nackenteil des Kunststoffhelmes montiert ist. Dieses bedeutet, dass während der Kalibrierung die Werte der Nackenspule für Kanal 1 bzw. Empfangsspule 1 am größten sein mussten und zum Kanal 5 hin stetig kleiner werden mussten, da Spule 5 die letzte im Kalibrierungsmagazin war. Dementsprechend mussten die Werte der Kinnschule für Kanal 5 am größten sein und zum Kanal 1 hin abfallen. Mit Hilfe der Bildschirmdarstellung der Elektroden konnte ebenfalls deren Lage kontrolliert und zusätzlich eine eventuell aufgetretene Verkippung beurteilt werden. Alle Sensorpositionen mussten bei optimaler Kalibrierung auf einer Linie liegen und durch kleine Kreuze dargestellt werden. Sollte die Kreuzgröße die Größe eines auf dem Bildschirm dargestellten Normkreises übersteigen, so musste das oben schon beschriebene Einlesen des Offsets durchgeführt werden, welches das Rauschen an den Eingangverstärkern misst.



**Abb. 3: Aufbau einer Messung**

Dargestellt ist der endgültige Aufbau einer Messung mit bereits im Mund des Probanden fixierten EMS.

Die erste Spule wurde im Kalibrierungsmagazin befestigt und mit diesem in das Messzentrum des Helminnenen vorgeschoben, bis das Magazin bei der gekennzeichneten Position 1 einrastete. Nun befand sich die Spule im Messzentrum. Mit Hilfe eines Hebels unter der Helmhalterung wurde das Kalibrierungsmagazin um die eigene Längsachse gedreht und somit eine optimale Ausrichtung der in ihm befindlichen Sensoren erreicht. Die Spule wurde als optimal ausgerichtet angesehen, wenn alle 3 Signalspannungen des ersten Kanals im Maximum lagen. Mit den Sensoren 2 bis 5 wurde entsprechend verfahren. Nach der Kalibrierung aller 5 Sensoren wurden die Radiustabellen neu berechnet und unter dem Programmpunkt der Systemparameter abgespeichert. Abschließend kontrollierte man die Kalibrierung noch einmal, indem das Magazin zunächst gerade und anschließend bogenförmig durch das Helmzentrum geführt wurde und diese Bewegung mit der Bildschirmdarstellung verglichen wurde. Auf diese Weise konnten Unstimmigkeiten innerhalb der Kalibrierung erkannt werden (Abbildung 4).



**Abb. 4: Kalibrierung**

Es ist zu erkennen, wie die Sensorkabel durch eine seitliche Helmöffnung geführt wurden. Der Kalibrierungsschlitten mit den Sensoren befindet sich zur Kalibrierung in der Helmmitte.

Ein weiterer wichtiger Parameter zur Durchführung einer Messung ist die Angabe der Messperiode. Diese gibt die Zeit zwischen den aufeinander folgenden Positionsmessungen in Schritten von 0,1 ms an. Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Aufzeichnungen wurden mit einer Messperiode von 10, d.h. einem Messintervall von 1 ms und einer Messfrequenz von 1000 Hz durchgeführt. Auf die Möglichkeit der Filterung der Messdaten wurde zugunsten genauerer Messdaten verzichtet. Die Sensoren wurden vor der Messung mit farbigem Klebeband markiert, damit jeder Stecker eindeutig einem bestimmten Kanal zugeordnet werden konnte. EMS 1 wurde am Zungengrund, EMS 2 in der Zungenmitte, EMS 3 auf der

Zungenspitze, EMS 4 an der Unterlippe und EMS 5 an der Oberlippe fixiert, wobei letztere erst nach Bestimmung der Gaumenkontur als Referenzebene befestigt wurde.

Die Aufzeichnung der Gaumenkontur erfolgte, indem der Untersucher mit der am Zeigefinger befestigten Elektrode am harten Gaumen der Versuchsperson von distal nach proximal entlangfuhr und die Kontur der Schneidezähne mit einschloss. Die Richtigkeit der aufgenommenen Gaumenkontur wurde direkt durch Testbewegungen der Zunge gegen den Gaumen überprüft. Entsprachen die Kontaktpunkte des Zungenkörpers nicht der aufgezeichneten Gaumenkontur, so wurde eine neue Kontur bestimmt. Bevor mit den anderen Messungen bzw. Aufnahmen begonnen wurde, nutzte man die erste Aufzeichnung (Sweep), um eine solche Bezugsebene zu erstellen (Abbildung 5). Die von einigen Autoren als vorteilhaft beschriebene Methode, den Patienten mit der Zunge den eigenen Gaumen abfahren zu lassen, erwies sich als zu ungenau bzw. wäre bei einigen der Patienten motorisch problematisch gewesen.



**Abb. 5: EMS in der Mediosagittalebene mit Darstellung der Gaumenkontur**

Dargestellt ist im Sagittalschnitt oben die Kontur des harten Gaumens, rechts sind die drei auf der Zunge fixierten EMS bzw. deren Spuren während der Aufzeichnung der Gaumenkontur zu erkennen. Zu berücksichtigen ist, dass die Zunge nach hinten gezogen wird, um dem Finger des Untersuchers Platz in der Mundhöhle zu machen. Die untere EMS-Spur entspricht der Position der Unterlippe.

### II.2.5. Die Aufgabenstellungen (Untersuchungseinheiten)

Die eigentliche Untersuchung bestand aus den folgenden Testbewegungen bzw. Aufgaben, die in 3 Blöcke unterteilt wurden.

Block 1: Zu Übungszwecken wurde die Versuchsperson aufgefordert 5-mal langsam die Silbe „pap“ zu sprechen. Die 5 Wiederholungen wurden als eine Aufnahme (Sweep) gespeichert. Genauso wurden dann die Silben „pep“, „pip“, „pop“ und „pup“ aufgezeichnet.

Block 2: Die nächste Untersuchungseinheit bestand aus dem Standardsatz „Fabian saß im Café“. Der Proband wurde aufgefordert diesen Satz im ersten Durchgang einmal in der für ihn „normalen“ Sprechgeschwindigkeit zu sagen (Spontansprache). Dieses wurde als eine Aufnahme (Sweep) gespeichert. Es folgten 4 Wiederholungen dieses Satzes, wobei der Patient aufgefordert wurde, bei jeder Wiederholung das Sprechtempo etwas zu erhöhen, um schließlich mit der fünften Wiederholung des Satzes bei der schnellst möglichen Aussprache zu enden. Für alle Probanden ließen sich beim Sprechen dieses Satzes insgesamt 11 regelmäßig wiederkehrende, charakteristische Extrempositionen (Extrempunkte) der EMS bestimmen. In Abschnitt II.6. wird die Ermittlung dieser Extrempunkte und deren Position erklärt.

Block 3: Als nächster Untersuchungsschritt folgte die Aufnahme der maximalen Aussprachegeschwindigkeit der Silbenfolge „tatata“ (MSPR = maximal syllable production rate), wobei der Proband direkt mit der schnellstmöglichen Aussprache beginnen sollte. Die Aufnahmedauer dieses Sweeps betrug in etwa 4 sec.

### II.2.6. Festlegung charakteristischer Markierungen

Bevor das Vorgehen zur Festlegung der Extrempunkte erklärt werden kann, soll zunächst auf die Eigenschaften des so genannten Vokalviereckes eingegangen werden.

#### II.2.6.1. Das Vokalviereck

Vokale sind orale Öffnungslaute (Mundöffnungslaute). Das Deutsche kennt unter Berücksichtigung aller Varianten insgesamt 16 Vokale und besitzt somit im Vergleich zu anderen Sprachen ein sehr differenziertes Vokalsystem (Stock und Hirschfeld, 1996). Das

Vokalviereck ist eine schematische Wiedergabe des Mundraumes unter Berücksichtigung der Orte, an denen die Vokale gebildet werden (Abbildung 6). Bei der Bildung von Vokalen sind unter anderem die folgenden Faktoren zu berücksichtigen. Der Grad der Zungenhebung kann wie bei A-Lauten flach (Staat), mittelhoch wie bei E- (Beet), Ö- (Höflichkeit) und O-Lauten (Ofen), oder auch hoch sein, wie z.B. bei I- (Mieten), Ü- (Mühlen) oder U-Lauten (Buch). Ferner sind im Vokalviereck die Stellen der Zungenaufwölbung bzw. der maximalen Zungenauslenkung (Extrempunkte) während der Produktion der einzelnen Vokallaute verzeichnet. Zu den Vorderzungenvokalen gehören die I-, Ü-, E- und Ö-Laute, zu den Hinterzungenvokalen die O- und U-Laute. Mit dem Grad der Zungenwölbung steht ferner der Grad des Kieferöffnungswinkels im Zusammenhang. Bei der Produktion der Vokale sind diese beiden hinsichtlich ihrer Ausprägung in der Regel entgegengesetzt, d.h. ein flacher Grad der Zungenhebung geht einher mit einem großen Kieferöffnungswinkel und umgekehrt. Ferner gibt das Vokalviereck Auskunft über die Labialität (Lippenrundung) eines Lautes. Labiale Vokale sind U- und O-Laute (Hinterzungenvokale), sowie Ü- und Ö-Laute (Vorderzungenvokale). Dem gegenüber stehen die ungerundeten, d.h. nicht labialen Vokallaute, die I- und E-Laute. Die Labialität findet im Rahmen dieser Arbeit keine weitere Berücksichtigung.



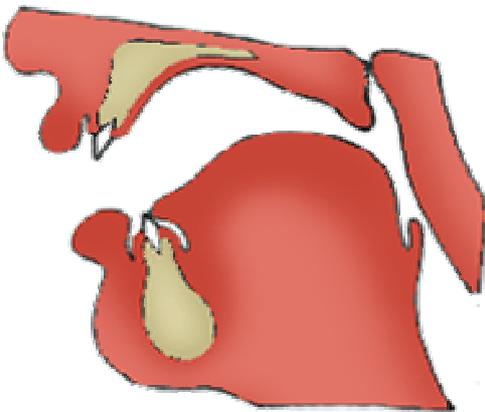
**Abb. 6: Vokalviereck**

Das artikulatorische Vokalviereck zeigt die jeweiligen Kombinationen aus Zungenstellung, Zungenhöhe und Lippenrundung während der Artikulation der verschiedenen Vokale.

### II.2.6.2. Die Extrempunkte

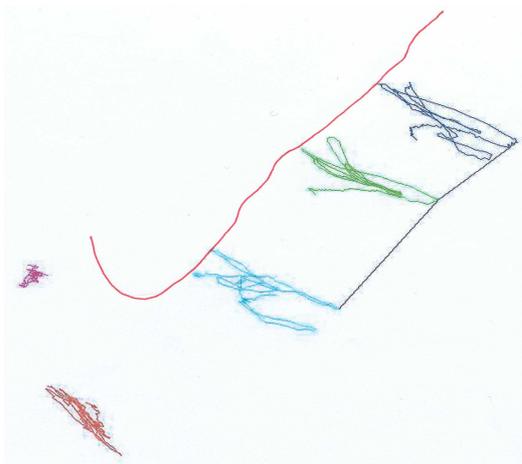
Bei der Analyse des Verlaufs der Spulenkurven für den Testsatz „Fabian saß im Café“ zeigten sich in der Mediosagittalebene verlässlich wiederkehrende, charakteristische Punkte bzw.

maximale Auslenkungen der EMS (siehe Vokalvierecke). Diese Extrempunkte (maximale Auslenkung des betreffenden Zungenabschnitts im Sinne des Vokalviereckes) waren für alle Probanden nachweisbar, unabhängig von einer etwaig vorliegenden Dysarthrie. Für die Phonation des Vokals „a“ etwa ist eine maximale Auslenkung des Zungenkörpers zum Mundboden hin charakteristisch (flache Zungenhebung). So ist z.B. ein Extrempunkt in der Bewegungsspur der Zungenspitze während der Artikulation des Satzes „Fabian saß im Café“ festgelegt durch die maximale Auslenkung der EMS 3 zum Mundboden während der Artikulation des Vokals „a (kurz)“ (Abbildungen 7 und 8).



**Abb. 7 : Sagittalschnitt durch die Mundhöhle**

Der Sagittalschnitt durch Ober-, Unterkiefer und Pharynx zeigt bei mittlerer Kieferöffnung nicht abgerundete Lippen. Die Zunge liegt flach im Unterkiefer. Der weiche Gaumen ist gehoben und verschließt den Nasenraum nicht vollständig.



**Abb. 8: Zungenstellung für Vokal „a“**

Die Abbildung zeigt die gesamten Bewegungsspuren der EMS 1-3 für die Artikulation des Satzes „Fabian saß im Café“. Die Verbindungslinie (EMS 1-3) am Unterrand der Bewegungsspuren zeigt die Position der Zungenoberfläche während der Artikulation des ersten Vokals „a (kurz)“ des Satzes („Fabian...“).

Alle drei Spulen sind zu diesem Zeitpunkt maximal weit vom harten Gaumen entfernt. Maßgeblich ist die flache vordere Zungenhebung, das heißt die maximale Auslenkung der EMS 3 zum Mundboden.

Die anderen Extrempunkte sind ebenfalls durch maximale Auslenkung der EMS auf den harten Gaumen zu bzw. von diesem weg definiert. Verwendung fanden die Extrempunkte

zum einen bei der Bestimmung der Extrempunktfrequenz (Hz) zur Bestimmung der Artikulations-geschwindigkeit, zum anderen, um die Variabilität der Artikulation bzw. der Phonation zu bestimmen. Die Extrempunktfrequenz gibt an, wie viele Extrempunkte eine EMS in einer Sekunde durchläuft. Um das Timing zu untersuchen, wurden die Sweeps 1-5 des Satzes „Fabian saß im Café“ nach der absoluten Dauer (ms) geordnet. Innerhalb eines Sweeps wurden die Zeitpunkte bestimmt, an denen die einzelnen Extrempunkte durchlaufen wurden. Zum einen interessierte das absolute Timing, d.h. die Zeit, die eine Spule benötigte, um von einem definierten Extrempunkt zum nächsten zu gelangen, zum anderen war es nach der Festlegung der Extrempunkte möglich, die relative Dauer der einzelnen Abschnitte (zwischen den Extrempunkten) und die mögliche Änderung dieser Relationen von Sweep zu Sweep zu bestimmen (relatives Timing).

### **II.3. Die Erfassung der Fingerbewegungen**

Nach Abschluss der Articulographie wurden die Extremitätenbewegungen untersucht. Dabei wurden

1. der Haltetremor des Zeigefingers der jeweils dominanten Hand,
2. der Tremor des Unterkiefers bei entspanntem, leicht geöffnetem Mund ,
3. die schnellst möglichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRA) und
4. die schnellst möglich ausführbaren, isometrischen Einzelkontraktionen beider Zeigefinger mit Hilfe eines Accelerometers aufgezeichnet und weiterverarbeitet.

#### **II.3.1. Messung des Fingertremors**

Auf den Fingernagel des Zeigefingers der dominanten Hand des Patienten wurde ein leichtes Accelerometer des Herstellers Philips (PR 9366 E/20) mit Hilfe eines breiten Klebebandstreifens sicher befestigt. Der Patient nahm in einem Lehnstuhl Platz und wurde gebeten, seinen Unterarm mit 90 Grad Beugung im Ellenbogengelenk im rechten Antetorsionswinkel der Schulter auf die Armlehne zu legen. Die Hand wurde in Pronationsstellung und die Finger ausgestreckt gehalten. In Absprache mit dem Patienten wurde der Unterarm mit Hilfe von vorgefertigten Armschlaufen so mechanisch fixiert, dass der Patient zwar die Finger und die Hand frei bewegen konnte, Bewegungen des Unterarmes (von der Lehne weg) aber unterbunden wurden. Zu Beginn der Aufzeichnung des Haltetremors wurde der Patient gebeten, die Finger ohne Überstreckung und möglichst ohne Anspannung gerade ausgestreckt ruhig zu halten. Die Messung wurde über einen Zeitraum

von 25 Sekunden durchgeführt und mit einer Frequenz von 100 Hz mit einem CED 1401 digitalisiert und in einem PC aufgezeichnet. Für die Aufzeichnung und spätere Analyse wurde die Software „Spike2“ der Firma „Science Product Trading GmbH“ verwendet.

### II.3.2. Messung des Unterkiefertremors

Bei der Aufzeichnung des Unterkiefertremors wurde das Accelerometer mit Hilfe eines breiten Klebebandes auf der Spitze des Kinns befestigt. Der Patient wurde gebeten, den Unterkiefer bei leicht geöffnetem Mund entspannt zu halten. Die Datenaufzeichnung erfolgte hier über einen Zeitraum von 10 Sekunden. Die Analyse dieser Daten erfolgte genauso wie die des Zeigefingertremors.

### II.3.3. Messung der MRA

Für die Aufzeichnung der schnellst möglichen, alternierenden Zeigefingerbewegung blieb das Accelerometer wie im vorherigen Abschnitt beschrieben befestigt, wobei die Fixierung des Unterarmes gelöst wurde. Der Patient wurde gebeten, den Zeigefinger gerade ausgestreckt zu halten und mit der anderen Hand das Handgelenk der zu untersuchenden Seite fest zu umgreifen, um dieses so zu stützen. Der Unterarm sollte sich in halber Pronationsstellung befinden und der Ellbogen im rechten Winkel gebeugt sein. In einem Probelauf wurde dem Patienten gezeigt, wie er die alternierenden Extensions- und Flexionsbewegungen im Metacarpophalangealgelenk des ausgestreckten Zeigefingers durchzuführen hatte und wurde aufgefordert, diese Bewegungen alternierend so schnell wie möglich zu wiederholen. Die Datenaufnahme erfolgte mit 60 Hertz über einen Zeitraum von 30 Sekunden.

### II.3.4. Messung der Zeigefingerextensionen

Die Rahmenbedingungen zur Untersuchung von möglichst raschen Zeigefingerextensionen stimmten mit denen in den vorherigen Abschnitten beschriebenen überein. Der Unterarm der zu untersuchenden Seite wurde erneut in Pronationsstellung auf der Sessellehne fixiert. Der Zeigefinger der dominanten Hand wurde durch einen Metallring geschoben, dessen Durchmesser so verstellbar war, dass der Finger in ihm fest ruhte und er diesen in Höhe des proximalen Interphalangealgelenkes umschloss. Der Ring war mit der Achse eines auf Zug und Druck sensitiven Kraftaufnehmers („Schäwitz“ FTD +/- 1kp) verbunden, so dass der Zeigefinger fest an die Achse des Kraftaufnehmers gekoppelt war. Den Patienten wurde dann über einen Kopfhörer ein standardisierter Ton dargeboten (Frequenz 1kHz, Dauer 50ms). Der

Patient sollte nun, sobald er den Ton hörte, eine möglichst schnelle, isometrische Extension des Zeigefingers durchführen. Für jeden Patienten wurden im Durchschnitt 30 Kontraktionen im Abstand von 2-5 Sekunden aufgezeichnet (Details auch in Hefter et al., 1987; Arendt et al., 1990).

#### **II.4. Anmerkungen zur Statistik**

Es wurden angesichts der klaren Unterschiede zwischen Patienten und Normalpersonen sehr einfache Statistikmethoden verwendet. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Wilsonpatienten und dem Kollektiv der Normalpersonen wurde nicht parametrisch mit dem Whitney-U-Test errechnet. Die Bestimmung der Korrelationen der Parameter erfolgte nicht parametrisch mit dem Rangkorrelationskoeffizienten.

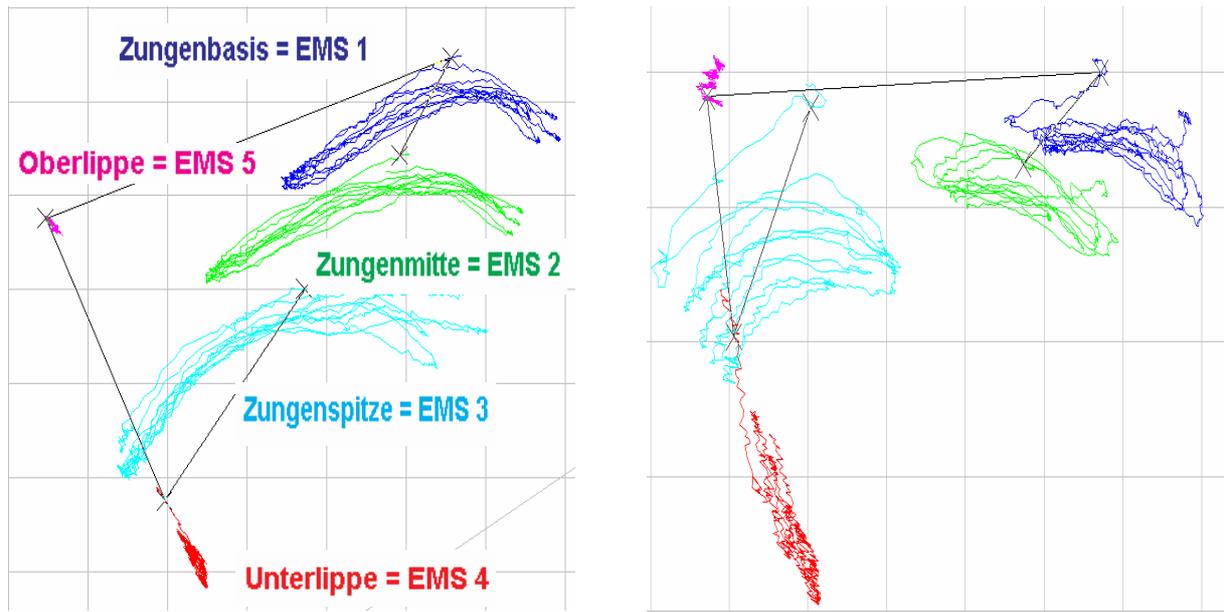
### **III. Ergebnisse**

Sprechbewegungen sind hochkomplexe Bewegungsabläufe, die durch das Zusammenspiel vieler Strukturen (Thorax, Pharynx, Larynx, Mundhöhle, Zunge, Lippen, Kiefer) zustande kommen. Die vorliegende Arbeit beschränkt sich auf die Frage, ob bei Wilsonpatienten die Bewegungen der Zunge normal durchgeführt werden können oder nicht

#### **III.1. Vorversuche**

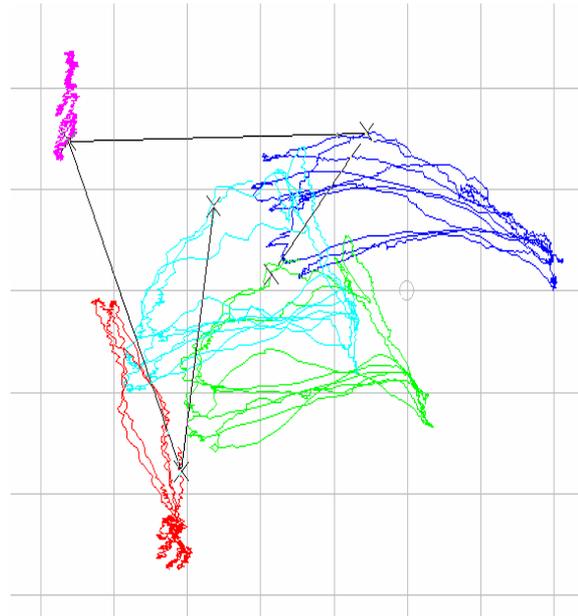
Um dieser Frage nachzugehen wurden einige Vorversuche durchgeführt. Einzelne Patienten mit verschiedenen klinischen Dysarthriescores wurden aufgefordert die Zunge fünfmal hintereinander gerade herauszustrecken. Dabei zeigten sich bei den Wilsonpatienten für diese nonverbale, sehr einfache Zungenbewegung schwere räumliche und zeitliche Koordinationsstörungen. Einige Wilsonpatienten, besonders diejenigen mit einem höheren Dysarthriescore, konnten diese Bewegungen nicht gleichförmig, fließend und reproduzierbar durchführen. Jede einzelne Zungenbewegung dieser Wilsonpatienten war verlangsamt und wies ein sehr variables Bewegungsmuster auf. Es zeigte sich eine eindrucksvolle Störung der aufgezeichneten Bewegungsspuren der auf der Zunge des jeweiligen Patienten fixierten Empfangsspule (Abbildung 9).

Die untersuchten Wilsonpatienten zeigten sich somit nicht nur in der Artikulation und Phonation verlangsamt, sie wiesen ebenso eine Störung der zeitlichen und räumlichen Koordination der Zungenbewegung auf, was sich besonders bei der Ausführung monotoner, repetitiver Bewegungen offenbarte. Diese bekannte „Unruhe“ im motorischen System der Wilsonpatienten schien somit auch die Zungenbewegungen zu stören, und dieses offensichtlich auf einem basalen Level. Diese Veränderungen werden im Folgenden weiter herausgearbeitet. Interessant ist darüber hinaus die Beobachtung, dass sich mit zunehmender Dysarthrie die Zungenspitze der Wilsonpatienten anders gegen die Zungenbasis bewegt als bei Normalpersonen, das heißt die relativen Bewegungen der einzelnen Zungenabschnitte zueinander schienen ebenfalls in Ihrem Ablauf erheblich beeinträchtigt zu sein. Beobachtet man die Aufzeichnungen der Bewegungen der EMS in der Mediosagittalebene, so fallen zum Teil wurmartige Bewegungen der Zunge auf. Dieses Phänomen wird im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter analysiert und bleibt somit zukünftigen Studien überlassen. Ob die hier bloß beobachteten relativen Bewegungsstörungen der einzelnen Zungenabschnitte zueinander zum Beispiel für das häufigere Verschlucken von Wilsonpatienten mitverantwortlich sind, kann hier somit nur vermutet werden.



Person aus dem Normalkollektiv

Wilsonpatient, Dysarthriescore 2



Wilsonpatient, Dysarthriescore 3

### Abb. 9: Herausstrecken der Zunge

Dargestellt sind die Bewegungskurven der Zungenspulen EMS 1-3 und der Lippenspulen EMS 4-5 während des Herausstreckens der Zunge. Mit zunehmender Schwere der Dysarthrie (Dysarthriescore) zeigt sich eine zunehmende Unfähigkeit der Patienten, stereotype Zungenbewegungen in gleichförmiger und reproduzierbarer Form durchzuführen.

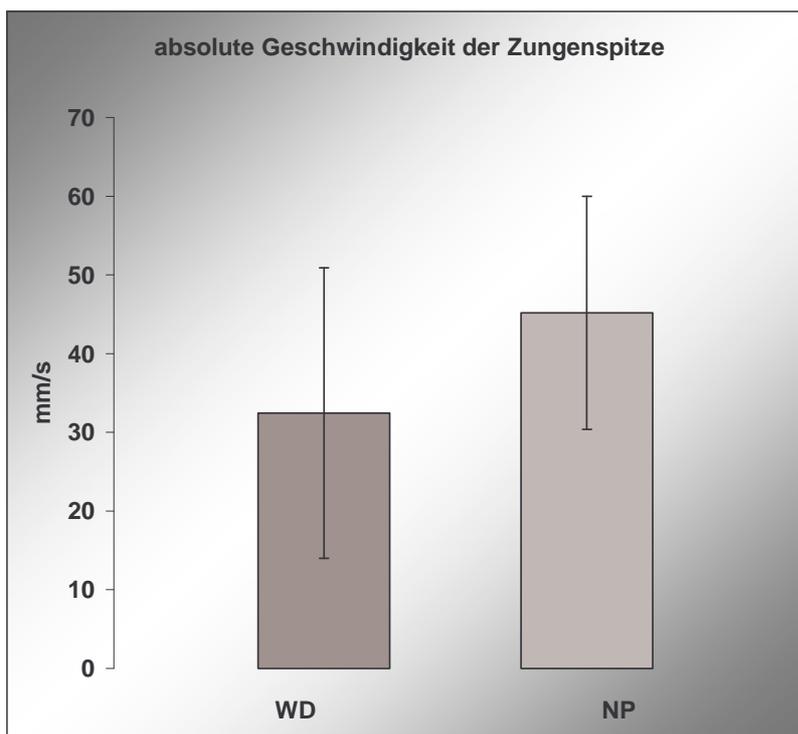
## III.2. Untersuchungsergebnisse der Sprechmotorik

Für das Wilsonkollektiv zeigten sich im Vergleich zum Normalkollektiv signifikant verlangsamte Geschwindigkeiten aller untersuchten Zungenbewegungen (siehe Details unten). Im Folgenden werden die Ergebnisse der untersuchten sprechmotorischen Parameter vorgestellt.

### III.2.1. Die Untersuchung zeitlicher verbaler Parameter

#### III.2.1.1. Das Sprechen einzelner Silben (Block 3)

Für das Normalkollektiv ergaben sich für die schnellst mögliche Phonation der Silbenfolge „ta“ durchschnittliche maximale Geschwindigkeiten der Zungenbasis von  $24,57 \pm 11,85$  mm/s, für die Zungenmitte von  $35,61 \pm 16,96$  mm/s und für die Zungenspitze von  $43,21 \pm 14,80$  mm/s (siehe Tabelle 2). Sowohl für das Normalkollektiv als auch für die Mittelwerte des Kollektivs der Wilsonpatienten zeigte sich eine zunehmende Geschwindigkeit der Zungenbewegung von der Zungenbasis zur Zungenspitze hin. Für das gesamte Kollektiv der Wilsonpatienten ergaben sich folgende Mittelwerte dieser maximalen Geschwindigkeiten:  $24,41 \pm 11,26$  mm/s für die Zungenbasis,  $26,18 \pm 12,84$  mm/s für die Zungenmitte und  $32,44 \pm 18,45$  mm/s für die Zungenspitze. Der Unterschied zwischen den maximal erreichbaren Geschwindigkeiten der Zungenspitze der Wilsonpatienten und der Normalpersonen während der Phonation ist signifikant ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 10).



#### **Abb. 10: Geschwindigkeit der Zungenspitze**

Die absolute Geschwindigkeit der Zungenspitze (mm/s) der Wilsonpatienten ist der des Normalkollektivs gegenüber signifikant ( $p < 0,001$ ) vermindert.

### III.2.1.2. Die Silben und der Dysarthriescore

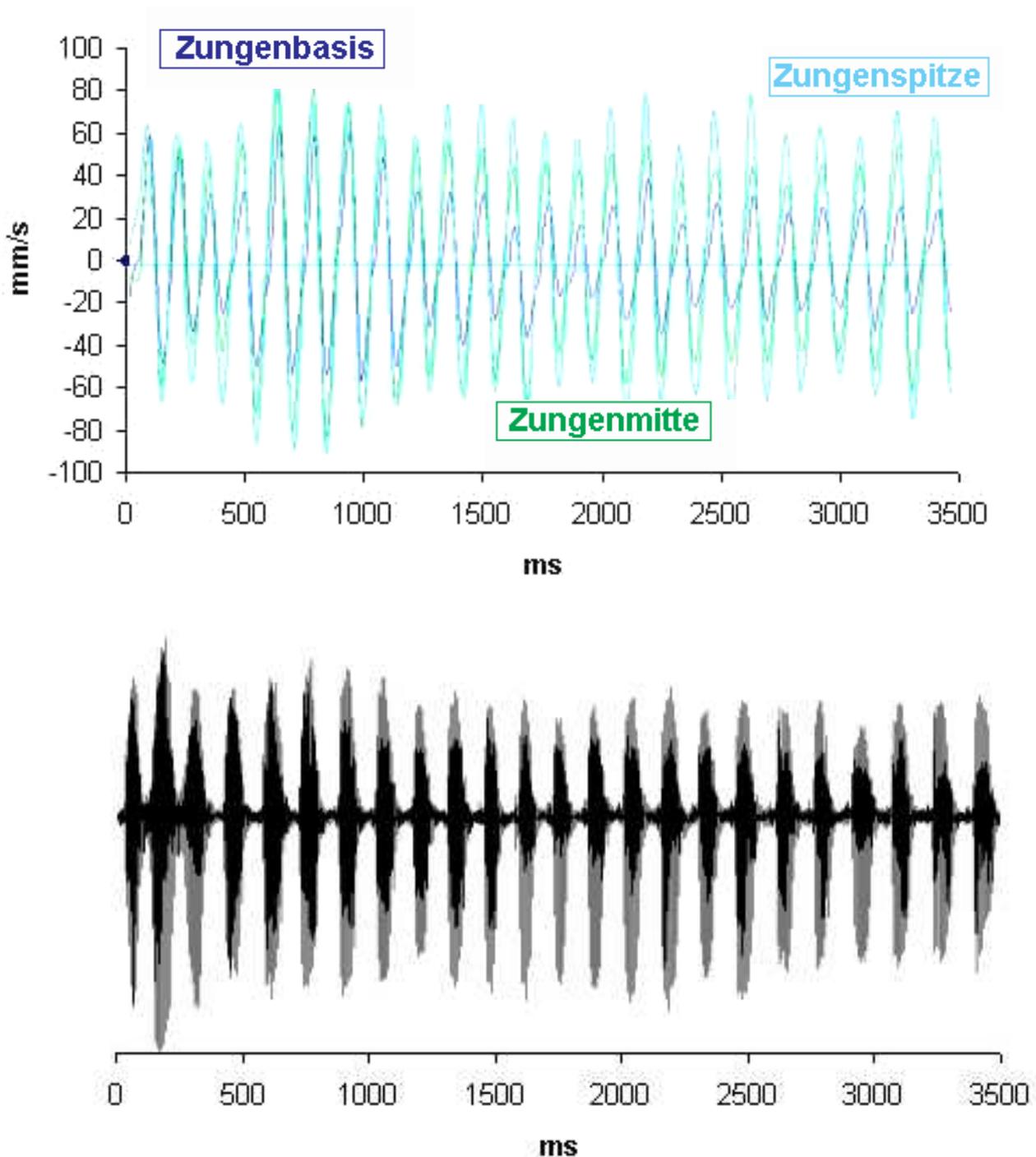
Die „normale“ Zunahme der Geschwindigkeit der einzelnen Zungenabschnitte von proximal nach distal zeigt sich bei den Wilsonpatienten mit steigendem Dysarthriescore zunehmend gestört (Tabelle 2). Die mit Hilfe der Empfangsspulen 1 bis 3 (EMS 1-3) direkt an der Zunge gemessenen Geschwindigkeiten sind bei den Wilsonpatienten mit zunehmendem Dysarthriescore im Vergleich zu einer Normalperson vermindert (Abbildung 11 a-c, jeweils im oberen Teil der Abbildung). Vergleicht man die Abbildungen 11 a-c miteinander, wird deutlich, wie erheblich die Geschwindigkeiten der einzelnen Zungenabschnitte mit steigender Dysarthrie abnehmen. Das entsprechende Phonogramm der Wilsonpatienten (Abbildung 11 a-c, jeweils im unteren Teil der Abbildung) weist zum einen im Vergleich zu dem der Normalperson deutlich verbreiterte „bursts“ auf, was der verlangsamten Aussprache des einzelnen Phonems entspricht, zum anderen ist die Anzahl der bursts im Verhältnis zum gemessenen Zeitintervall insgesamt vermindert, was die absolute Verlangsamung der Aussprache verdeutlicht. Gleiche Veränderungen sind für den Patienten mit dem Dysarthriescore 3 in verstärktem Maße zu beobachten. Für die Wilsonpatienten zeigte die Untersuchung der Geschwindigkeiten der drei Zungenabschnitte untereinander eine relevante Korrelation zwischen Zungenbasis und Zungenmitte ( $r = 0,9121$ ,  $p < 0,01$ ), die aber für Zungenmitte und Zungenspitze nicht mehr gezeigt werden konnte ( $r = 0,5361$ ,  $p > 0,05$ ). Im Gegensatz hierzu zeigten sich für das Normalkollektiv sowohl zwischen Zungenbasis und Zungenmitte, als auch zwischen Zungenmitte und Zungenspitze signifikante Korrelationen ( $r = 0,8779$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = 0,7833$ ,  $p < 0,01$ ).

#### **Tabelle 2: Mittelwerte der maximalen Zungengeschwindigkeiten**

Diese Tabelle enthält die Mittelwerte der maximalen Geschwindigkeiten der 3 gemessenen Zungenabschnitte mit den dazu gehörigen Standardabweichungen zum einen jeweils für das Kollektiv der Normalpersonen und das der Wilsonpatienten, zum anderen die den Dysarthriescores zugeordneten Mittelwerte der Wilsonpatienten.

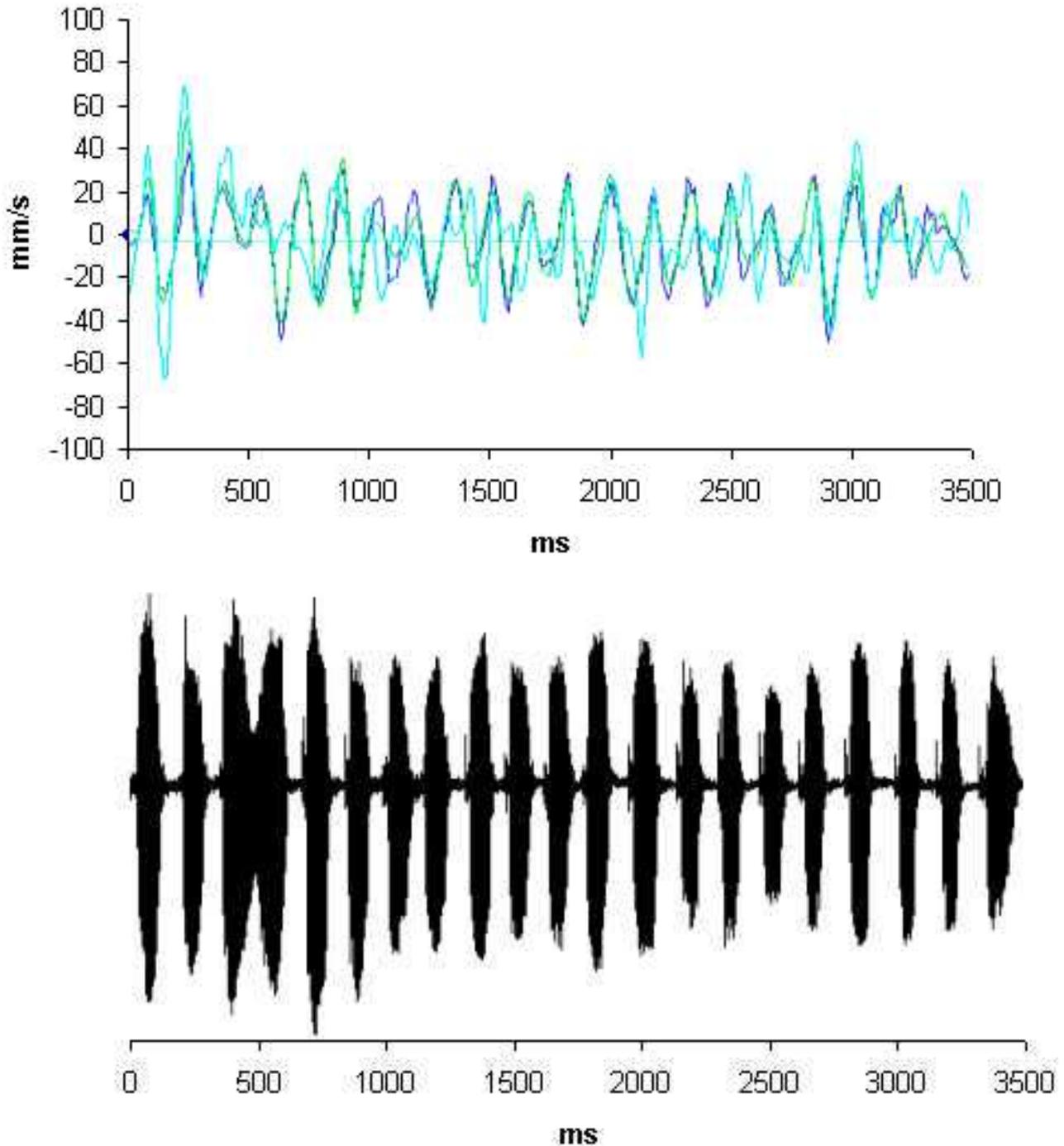
	Zungenbasis (mm/s)(SD)	Zungenmitte (mm/s)(SD)	Zungenspitze (mm/s)(SD)
Normalkollektiv	24,57 (11,86)	35,61 (16,96)	43,21 (14,80)
Wilsonkollektiv	24,41 (11,26)	26,18 (12,85)	32,44 (18,45)
WD Dysarthriescore 0	29,94 (5,28)	33,16 (6,55)	47,4 (6,12)
WD Dysarthriescore 1	30,62 (9,05)	34,24 (9,52)	32,41 (7,65)
WD Dysarthriescore 2	24,67 (7,37)	23,08 (10,04)	12,1 (8,65)
WD Dysarthriescore 3	10,98 (8,54)	10,2 (7,51)	14,32 (9,23)

## Normalperson



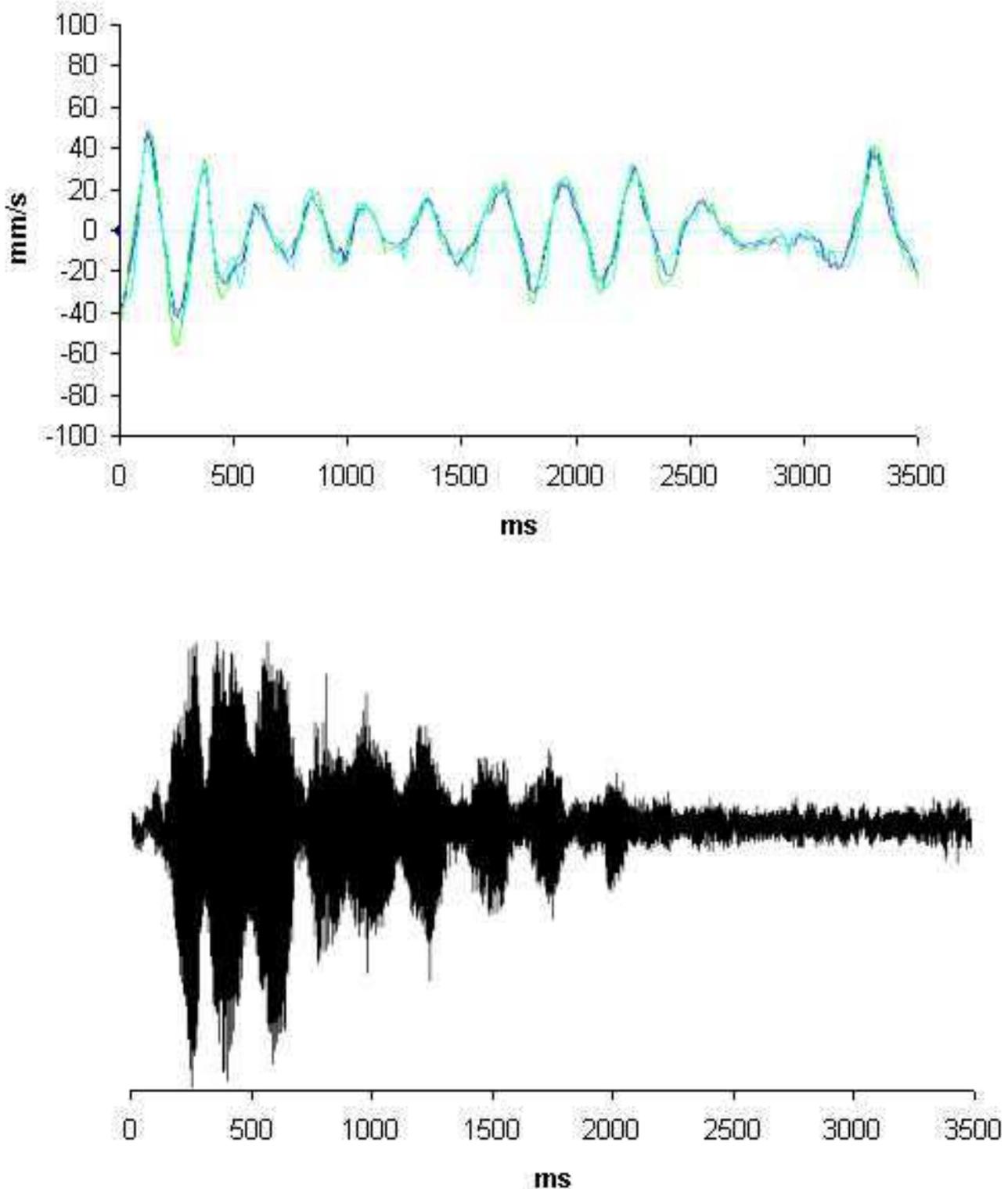
**Abb. 11, Teil a: Zungengeschwindigkeit einer Normalperson**

Oben dargestellt ist die Zungengeschwindigkeit (mm/s) für alle 3 Zungenabschnitte während der Vor- und Zurückbewegung der Zunge bei der schnellst möglichen, repetitiven Artikulation bzw. Phonation der Silbe „ta“. Dieser Abbildungsteil zeigt oben die Kurven für die Zungengeschwindigkeit einer Normalperson. Die Zuordnung einer Kurve zu einem Zungenabschnitt erfolgt farblich (Zungenbasis = dunkelblau, Zungenmitte = grün, Zungenspitze = hellblau). Der untere Bereich zeigt das dazugehörige Phonogramm. Die einzelnen bursts der Tonspur entsprechen einer Silbe „ta“.

**Wilsonpatient, Dysarthriescore 2****Abb. 11, Teil b: Zungengeschwindigkeit eines Patienten, Dysarthriescore 2**

Dieser Abbildungsteil zeigt die Zungengeschwindigkeit und das dazugehörige Phonogramm für einen Wilsonpatienten mit einem Dysarthriescore 2. Die Geschwindigkeitskurven verlaufen insgesamt flacher und näher beieinander als bei der Normalperson. Das Phonogramm zeigt zwar insgesamt weniger bursts als das der Normalperson, das Muster des Phonogramms ist allerdings noch weitgehend erhalten.

### Wilsonpatient, Dysarthriescore 3

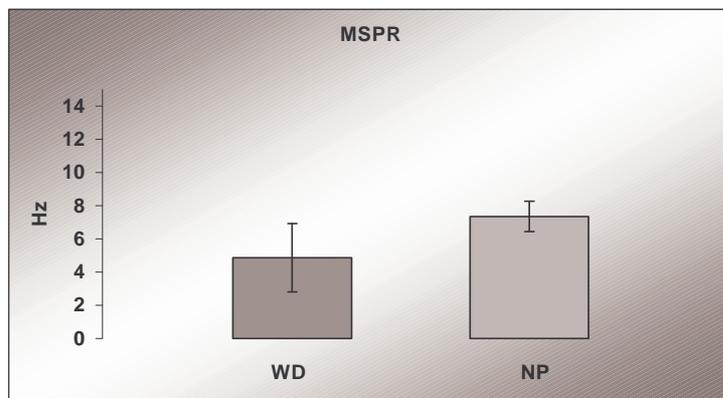


**Abb. 11, Teil c: Zungengeschwindigkeit eines Wilsonpatienten, Dysarthriescore 3**

Die Kurven der Zungengeschwindigkeit dieses Patienten mit schwerer Dysarthrie zeigen einen stark gestörten Verlauf, die Bewegungen sind irregulär und zeigen eine hohe Variabilität der Geschwindigkeit. Die Geschwindigkeiten der 3 Zungenabschnitte sind grafisch kaum noch auszumachen. Dieser Patient bricht die Phonation nach 9 Wiederholungen des Phonems „ta“ (bursts) ab.

### III.2.2. Die MSPR (maximal syllable production rate)

Die MSPR (maximal syllable production rate) ist ein weiteres Maß für die Artikulationsgeschwindigkeit. Während die Zungengeschwindigkeit durch direkte Messung an der Zunge ermittelt wird, ist die MSPR durch die Häufigkeit der Produktion eines Silbenlautes (in diesem Falle der Silbe „ta“) pro Zeiteinheit definiert (siehe Methoden, Untersuchungseinheit 4). Das Normalkollektiv erreichte eine mittlere MSPR-Frequenz von  $7,37 \pm 0,91$  Hz. Für das gesamte Wilsonkollektiv ergab sich ein signifikant niedrigerer Wert ( $p < 0,001$ ) von  $4,86 \pm 2,05$  Hz (Tabelle 3, linke Spalte; Abbildung 12).



**Abb. 12: MSPR**

Die MSPR (Hz) des Wilsonkollektivs ist der des Normalkollektivs gegenüber signifikant vermindert ( $p < 0,001$ ).

#### III.2.2.1. Die MSPR und der Dysarthriescore

Während die mittlere Frequenz des Wilsonkollektivs ohne Dysarthrie (Dysarthriescore 0) bei  $6,64 \pm 0,61$  Hz lag und somit dem Wert des Normalkollektivs nahe kam, nahm die MSPR mit steigendem Dysarthriescore signifikant ab ( $r = -0,862$ ;  $p < 0,001$ ) (Tabelle 3, rechte Spalten).

**Tabelle 3: Mittelwerte der MSPR**

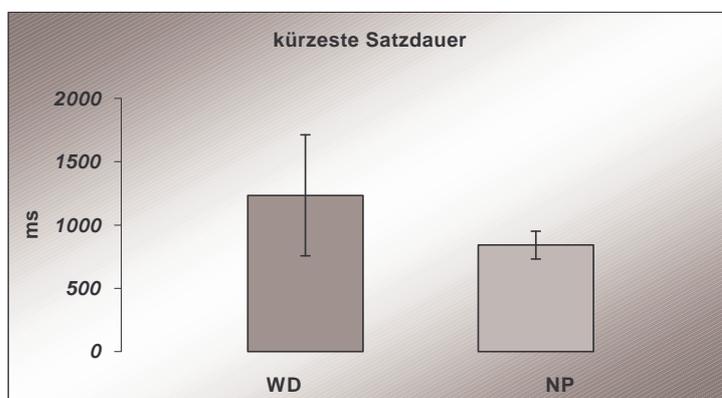
Die Tabelle enthält die Mittelwerte der MSPR (1. Spalte) und die Mittelwerte der Dauer der Phonation des jeweils kürzesten und längsten Satzes „Fabian...“ mit den dazugehörigen Standardabweichungen für das Normalkollektiv und die Wilsonpatienten, sowohl als Gesamtkollektiv, als auch aufgedgliedert nach dem Schweregrad der Dysarthrie.

	MSPR (Hz)(SD)	längster Fabian (ms) (Sweep 1)	kürzester Fabian (ms) (Sweep 5)
Normalkollektiv	7,37 (0,91)	1571 (260)	843 (110)
Wilsonkollektiv	4,86 (2,05)	2165 (1186)	1242 (476)
Dysarthriescore 0	6,64 (0,61)	1506 (192)	894 (150)
Dysarthriescore 1	4,72 (0,79)	1800 (240)	1240 (130)
Dysarthriescore 2	4,62 (1,27)	1765 (355)	1130 (210)
Dysarthriescore 3	2,15 (1,46)	3773 (1390)	1897 (436)

### III.2.3. Das Sprechen des Satzes „Fabian saß im Café“

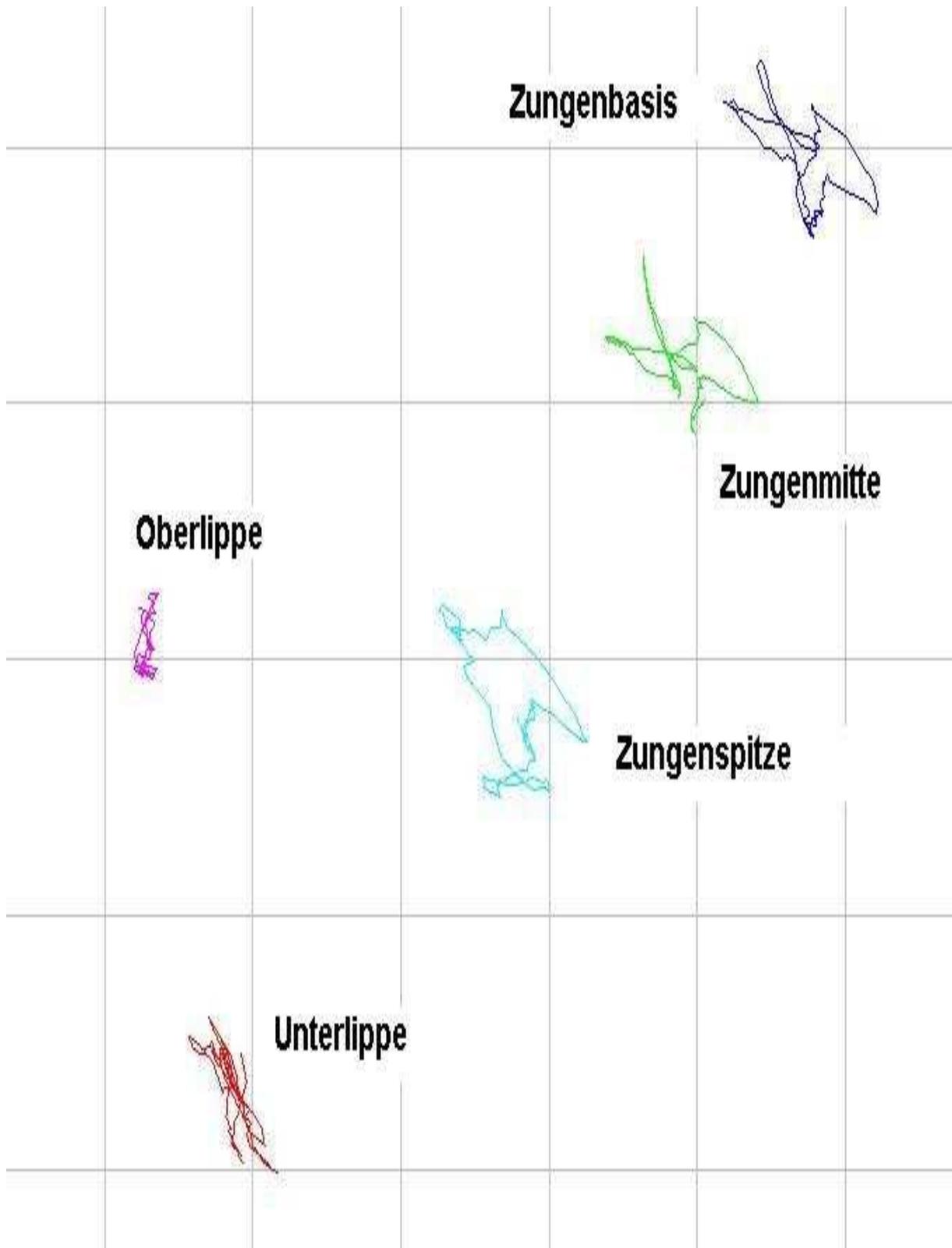
Im Folgenden wird das Sprechen des Satzes „Fabian saß im Café“ mit verschiedenen Geschwindigkeiten analysiert. Es wurden das absolute und das relative Timing der Zungenbewegung bei der Artikulation bzw. Phonation dieses Satzes untersucht. Die Probanden wurden aufgefordert diesen Satz zunächst in für sie „normaler“ Geschwindigkeit (Spontansprache) auszusprechen und in den darauf folgenden 4 Aufzeichnungen schneller zu werden, wobei die letzte Phonation die schnellste sein sollte. Für die Untersuchung der Artikulationsbewegung wurde die Bewegungskurve der mittleren Zungenspule (EMS 2) in zwei Ebenen (vor/ zurück und hoch/ runter) analysiert. Während der Artikulation des Testsatzes durch eine Person aus dem Normalkollektiv führte die Zunge regelmäßige Bewegungen aus (Abbildung 14). Die Extrempunkte innerhalb des Verlaufes der Bewegungskurven begrenzen charakteristische Bewegungsabschnitte, die auch bei einem höheren Grad der Dysarthrie noch erhalten und zu identifizieren sind (siehe II.2.6.2.).

Bei für die Probanden „normaler“ Sprechgeschwindigkeit (Spontansprache) benötigten die Patienten durchschnittlich  $2165,0 \pm 1185,6$  ms für das Aussprechen des Satzes „Fabian saß im Café“. Das Kontrollkollektiv benötigte hierzu durchschnittlich  $1571,67 \pm 260,79$  ms. Es zeigte sich eine klare Tendenz, dass die Spontansprache des Patientenkollektivs langsamer war als die der Normalpersonen. Der Unterschied war aufgrund der extrem hohen Streuung im Wilsonkollektiv nicht signifikant ( $p > 0,14$ ) (Tabelle 3). Erst bei maximaler Sprechgeschwindigkeit zeigte sich die Satzdauer der Patientengruppe gegenüber der Dauer des Normalkollektivs signifikant verlängert. Hierbei ergab sich für das Normalkollektiv ein Mittelwert von  $842,50 \pm 109,93$  ms, für das Wilsonkollektiv insgesamt ein Mittelwert von  $1234,16 \pm 478,86$  ms ( $p < 0,013$ ) (Tabelle 3, Abbildung 13).



**Abb. 13: Satzdauer**

Für das Wilsonkollektiv (WD) zeigt sich bei schnellst möglicher Aussprache des Satzes „Fabian saß im Café“ eine im Vergleich zum Normalkollektiv (NP) signifikant verlängerte Phonationsdauer.



**Abb. 14: Bewegungskurven einer Normalperson, „Fabian saß im Café“**

Die Abbildung zeigt alle Bewegungskurven der 5 Empfangsspulen einer Normalperson für den Satz „Fabian saß im Café“. Die drei Kurven rechts stellen den Bewegungsverlauf für die Zunge (EMS 1-3) dar. Links sind die Bewegungskurven der Lippenspulen (EMS 4-5) zu sehen.

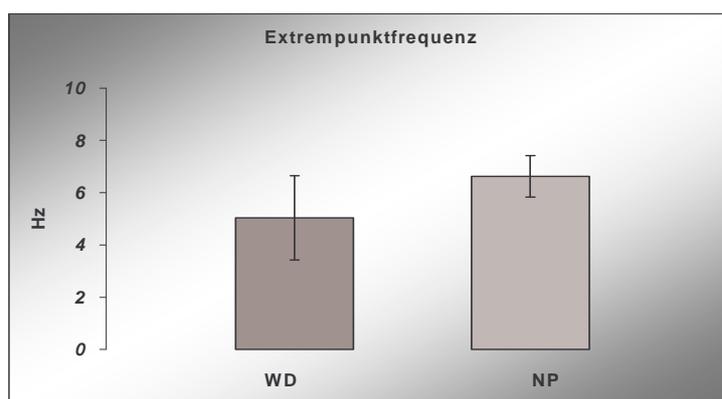
### III.2.3.1. „Fabian“ und der Dysarthriescore

Die Sprechgeschwindigkeit der Spontansprache sank mit steigendem Dysarthriescore. Daraus resultiert, dass die Satzdauer mit Zunahme der Dysarthrie ansteigt, wobei die hier ermittelten Unterschiede zwischen direkt beieinander liegenden Dysarthriescores nicht signifikant waren (siehe Tabelle 3, Spalte „längster Fabian“). Auch bei maximaler Sprechgeschwindigkeit war mit steigendem Dysarthriescore eine Zunahme der Satzdauer zu verzeichnen, wobei die Unterschiede zwischen direkt beieinander liegenden Dysarthriescores ebenfalls statistisch nicht signifikant waren. Allerdings zeigte sich auch hier ein deutlicher Unterschied zwischen den Patienten mit Dysarthriescore 2 und 3 (Tabelle 3, Spalte „kürzester Fabian“).

### III.2.4. Analyse der Extrempunkte der Zungenbewegungen

#### III.2.4.1. Die Extrempunktfrequenz

Ein weiteres Maß für die Geschwindigkeit der Artikulation ist das der Extrempunktfrequenz (siehe II.2.6.2.). Sie quantifiziert, wie oft pro Sekunde die Zunge auf und ab bewegt wird. Für das Normalkollektiv ergaben sich Werte von  $3,59 \pm 0,59$  Hz für Sweep 1 (Spontansprache) und  $6,63 \pm 0,79$  Hz für Sweep 5 (schnellst mögliche Artikulation). Für die Wilsongruppe ergaben sich Werte von  $2,93 \pm 0,94$  Hz (Spontansprache) und  $5,04 \pm 1,61$  Hz (Sweep 5), wobei die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollkollektiv signifikant waren (Sweep 1:  $p = 0,024$ ; Sweep 5:  $p = 0,0166$ ) (Abbildung 15).



#### **Abb. 15: Extrempunktfrequenz**

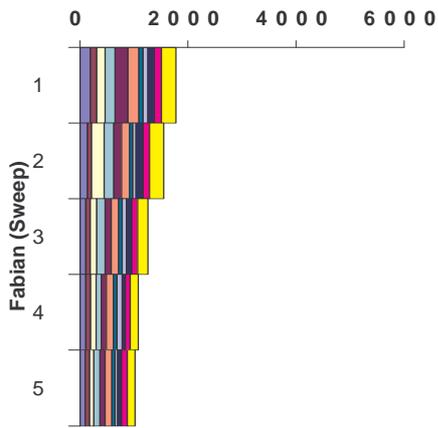
Die Wilsonpatienten (WD) zeigen für die schnellst mögliche Aussprache des Satzes „Fabian saß im Café“ eine im Vergleich zum Normalkollektiv (NP) signifikant verminderte Extrempunktfrequenz.

### III.2.4.2. Die Extrempunkte und das relative Timing

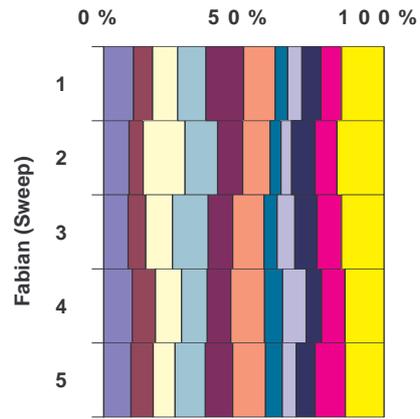
Um bei der Beurteilung des relativen Timings der Artikulationsgeschwindigkeit nicht auf die Tonspur und den Höreindruck alleine angewiesen zu sein, wurden die Extrempunkte der Bewegungskurven EMS 1-3 benutzt, um auf diese Weise den Artikulationsablauf in definierte Abschnitte unterteilen zu können (siehe II.2.6.2.). Dieses Verfahren wurde gewählt, weil die Beurteilung des Phonogramms und des Höreindrucks des Gesprochenen bereits bei Patienten mit Dysarthriescore 2 schwierig und somit nicht eindeutig sein kann. Die Dauer der Abschnitte zwischen den Extrempunkten umschließt sowohl aktive Phonation als auch Sprechpausen und richtet sich nicht etwa nach der Silbenlänge.

Das Sprachmuster des Normalkollektivs war durch eine kontinuierliche Modulation der Abschnittslängen bei zunehmender Sprechgeschwindigkeit gekennzeichnet, d.h. auch bei zunehmender Artikulationsgeschwindigkeit blieb der relative Anteil eines Abschnittes an der Gesamtdauer konstant (Abbildung 16, Teil a). Dieses zeigte sich durch gleich bleibend kleine Standardabweichungen der relativen Anteile der Abschnitte zwischen den Extrempunkten. Mit ansteigendem Dysarthriescore zeigte sich für das Wilsonkollektiv ein zunehmend instabileres Muster, gekennzeichnet durch einen Anstieg der Standardabweichungen der relativen Anteile. Für einen Patienten mit dem Dysarthriescore 3 konnte bei der schnellst möglichen Artikulation des Testsatzes das ursprünglich existierende Muster kaum mehr nachgewiesen werden (die Standardabweichung der relativen Anteile der Sweeps 1-4 lag bei bis zu  $\pm 32,26$  (%), Sweep 5 der betreffenden Person wurde in der Auswertung wegen mangelnder Abgrenzbarkeit der Extrempunkte nicht mit einbezogen).

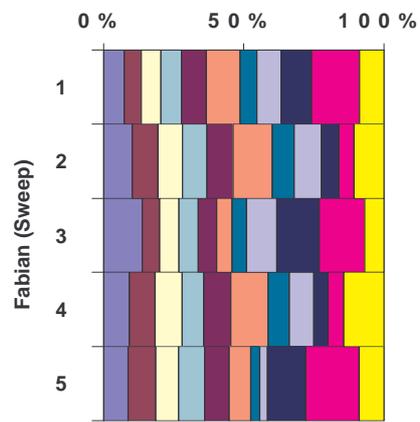
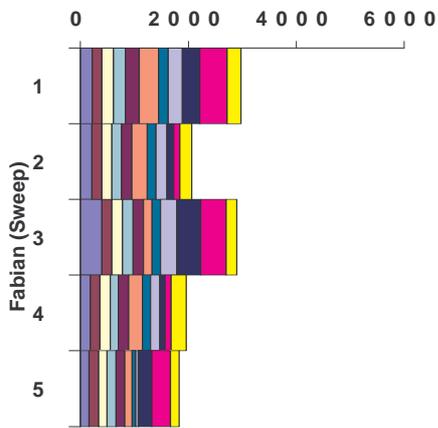
Absolute Dauer (ms) →



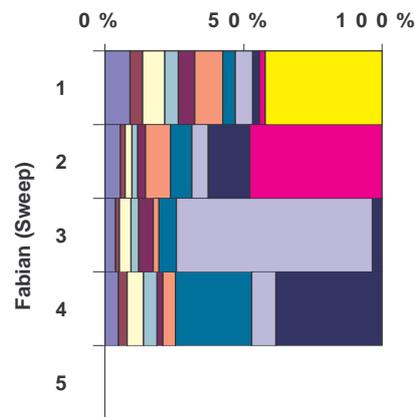
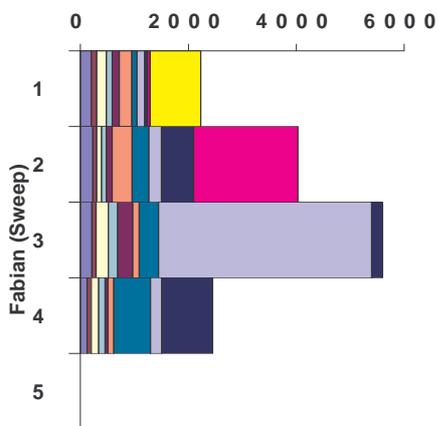
relative Dauer (%) →



a) Person aus dem Normalkollektiv



b) Wilsonpatient, Dysarthriescore 2



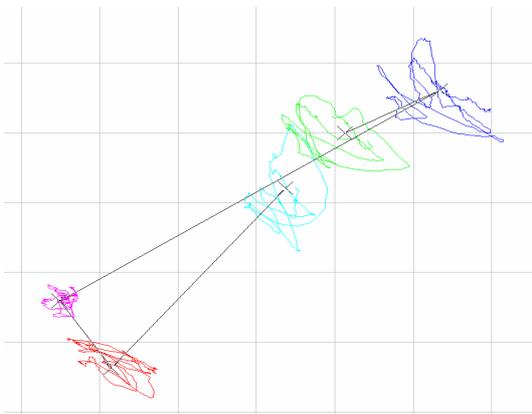
c) Wilsonpatient, Dysarthriescore 3, klinisch am stärksten betroffener Patient

**Abb. 16: absolutes und relatives Sprechtiming**

Dargestellt ist das relative Sprechtiming, links die absolute Dauer der Abschnitte zwischen den Extrempunkten, rechts die prozentuale Verteilung.

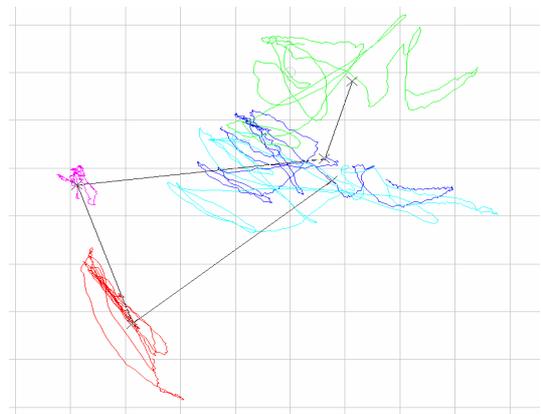
### III.2.5. Die räumliche Variabilität der Sprechbewegungen

Die Variabilität der Artikulation zeigte sich jedoch nicht nur in der Störung des zeitlichen Musters, sondern auch in den räumlichen Veränderungen während der Artikulation. Vergleicht man die Kurven der Empfangsspulen während der Artikulation des Testsatzes „Fabian saß im Café“, zeigt sich für die Wilsonpatienten eine größere „räumliche“ Variabilität für den Kurvenverlauf, d.h. die Zungenbewegungen erfolgten mit steigendem Dysarthriescore räumlich weniger präzise. Dieses ist exemplarisch in Abbildung 17 dargestellt. Dabei wurden mit der in dieser Arbeit verwendeten Methode nur Bewegungen in der Sagittalebene erfasst. Dreidimensionale Bewegungen konnten mit der verwendeten Version des Articulographen nicht erfasst werden. Ferner wurde die räumliche Variabilität der Bewegungen nicht weiter parametrisiert und statistisch ausgewertet.

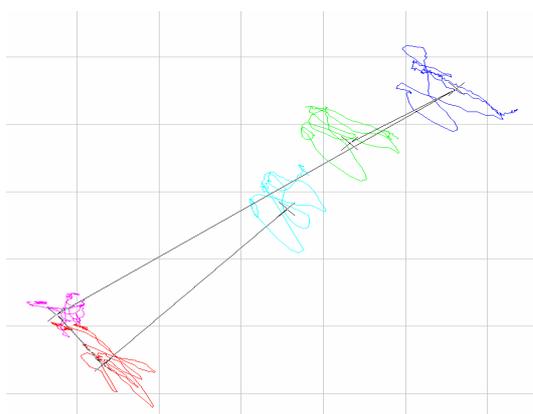


**Normalperson**

langsame Aussprache des Satzes „Fabian saß im Café“, Sweep 1

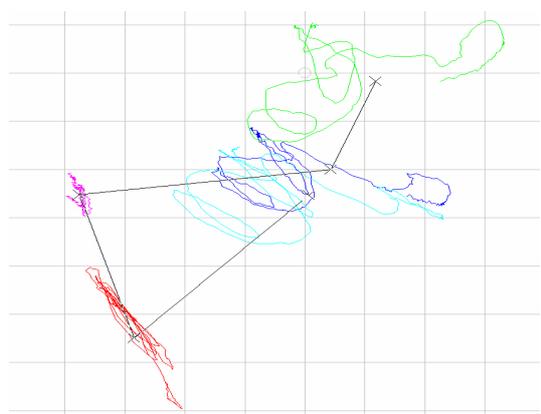


**Wilsonpatient, Dysarthriescore 3**



**Normalperson**

schnellste Aussprache des Satzes „Fabian saß im Café“, Sweep 5



**Wilsonpatient, Dysarthriescore 3**

**Abb. 17: Bewegungsspuren der EMS 1-5, „Fabian saß im Café“, NP und WD**

Die Bewegungsspuren aller 5 Spulen zeigen für Patienten des Wilsonkollektivs (rechts) eine größere Variabilität, exemplarisch an einem Patienten mit einer schweren Dysarthrie gezeigt. Zum direkten Vergleich (links) die Bewegungsspuren einer Normalperson.

### III.2.6. Die zeitliche Variabilität des akustischen Musters

Auch im phonetischen Korrelat des Sprechens fanden sich die für die Artikulationsgeschwindigkeit aufgezeigten Veränderungen: Verlangsamung und Verschiebung der relativen Verhältnisse. Abbildung 18 zeigt die Phonogramme einer Normalperson und eines Wilsonpatienten mit schwerer Dysarthrie während der Aussprache des Testsatzes „Fabian...“. Während bei der Normalperson auch bei erhöhter Sprechgeschwindigkeit das akustische Muster erhalten bleibt, zeigt der Wilsonpatient ein in den Grundzügen verändertes Muster. Als Korrelat der Dysarthrie zeigen sich die einzelnen Abschnitte des Phonogramms des Wilsonpatienten verschliffen.

### III.2.7. Korrelationen der Sprechmotorikparameter

#### III.2.7.1. Alter und MSPR

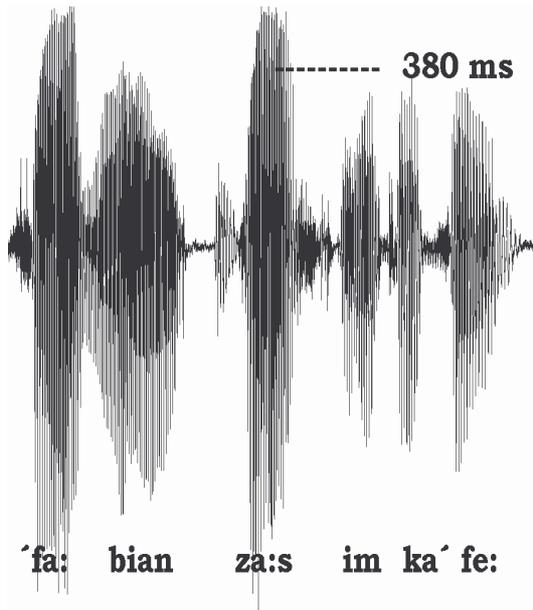
Mit zunehmendem Alter der Kontrollpersonen war eine leichte, nicht signifikante Abnahme der MSPR zu verzeichnen, sie lag im Durchschnitt bei  $-0,028$  Hz/ Lebensjahr ( $r = 0,16$ ). Für das Wilsonkollektiv zeigte sich dagegen ein leichter, aber nicht signifikanter Anstieg der MSPR mit steigendem Lebensalter um  $0,17$  Hz/Lebensjahr ( $r = 0,28$ ). Es muss offen bleiben, ob hier ein Therapieeffekt den Unterschied zwischen Normalpersonen und Patientenkollektiv verursacht.

#### III.2.7.2. MSPR und Zungenspitzen­geschwindigkeit

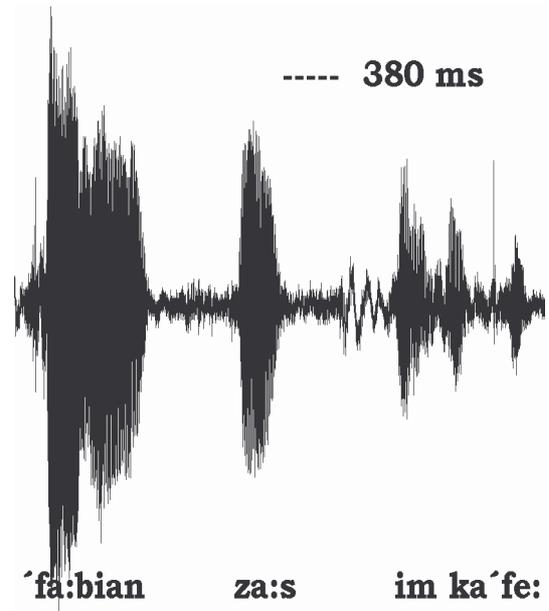
Sowohl für das Normalkollektiv ( $r = 0,841$ ,  $p < 0,01$ ), als auch für das Wilsonkollektiv ( $r = 0,707$ ,  $p < 0,01$ ) fand sich eine signifikante positive Korrelation zwischen MSPR und maximaler absoluter Geschwindigkeit der Zungenspitze.

#### III.2.7.3. Artikulation und Phonationsdauer

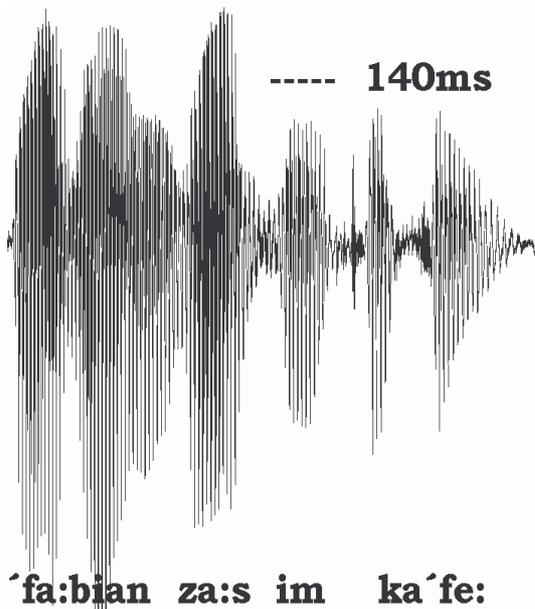
Für beide Kollektive fand sich eine positive Korrelation zwischen der maximalen Artikulationsgeschwindigkeit (gemessen als Bewegungsgeschwindigkeit der Zungenspitze (mm/s)) und der Phonationsdauer (gemessen als Satzdauer des schnellst möglich gesprochenen Testsatzes „Fabian saß im Café“ (Sweep 5) in ms) (NP:  $r = 0,94$ ,  $p < 0,001$ ; WD:  $r = 0,87$ ,  $p < 0,001$ ).



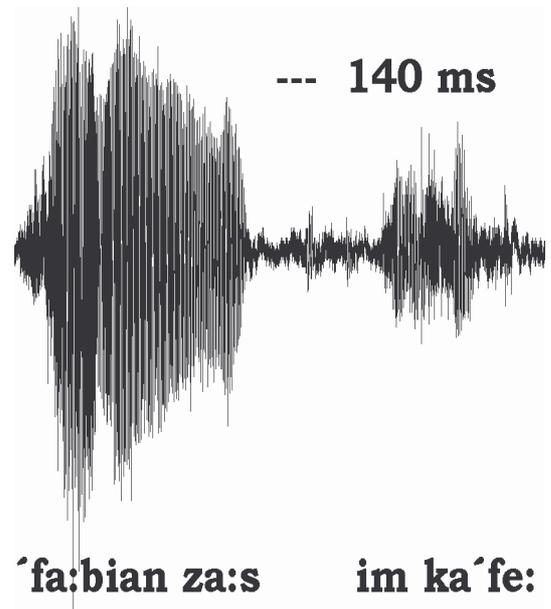
a) Sweep 1: Normalperson



Wilsonpatient, Dysarthriescore 3



b) Sweep 5: Normalperson



Wilsonpatient, Dysarthriescore 3

**Abb. 18: Phonogramme „Fabian saß im Café“, NP und WD**

Dargestellt sind Phonogramme einer Normalperson (links) und eines Wilsonpatienten (rechts). Gezeigt werden eine langsame (Sweep 1) und eine schnelle Aussprache (Sweep 5) des Satzes „Fabian saß im Café“. Der Patient wies eine schwere Dysarthrie auf. Zu beachten ist die für Normalperson und Patienten verschiedene Skalierung der Zeitachse.

### III.3. Untersuchungsergebnisse der Extremitätenmotorik

Auch die Fingerbewegungen der Wilsonpatienten waren gegenüber denen des Normalkollektivs verlangsamt. Dieses wird im Folgenden zunächst für schnellst möglich durchgeführte Einzelkontraktionen des Zeigefingers der dominanten Hand der Testpersonen gezeigt.

#### III.3.1. Kontraktionszeiten

##### III.3.1.1. Einfache Kontraktionszeit (CT)

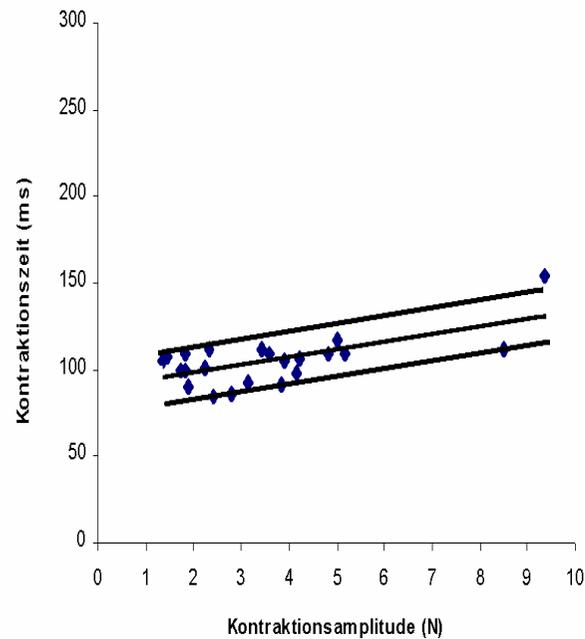
Die Kontraktionszeit CT ist nahezu unabhängig von der Kontraktionsamplitude (AM). Diese Unabhängigkeit, die sich bei allen Normalpersonen, die an der Untersuchung teilnahmen zeigen ließ, war bei den Wilsonpatienten korrelierend mit der Schwere des klinischen Krankheitsbildes bzw. der Schwere der Dysarthrie zunehmend gestört (siehe Tabelle 4, rechte Spalte). Im Wilsonkollektiv waren zum einen die Kontraktionszeiten (CT) an sich verlängert, der Unterschied zum Normalkollektiv war auf dem 5%-Niveau signifikant ( $p = 0,0193$ ), zum anderen stiegen die Kontraktionszeiten (CT) mit Zunahme der Kontraktionsamplituden (AM) weiter an (Abbildung 19). Die Steigung der Ausgleichsgeraden lag für die Normalpersonen im Mittel bei 3,412 ms/N, die Bandbreite der Steigungen erstreckte sich für diese Gruppe von -5,721 ms/N bis zu 12,736 ms/N (Tabelle 4).

Für das Wilsonkollektiv korrelierten die Steigungen der Ausgleichsgeraden und die Höhen der Y-Achsenabschnitte signifikant negativ miteinander ( $r = -0,8762$ ,  $p < 0,001$ ). Auch für das Normalkollektiv zeigte sich für die Steigungen der Regressionsgeraden und die Y-Achsenabschnitte eine signifikant negative Korrelation ( $r = -0,6494$ ,  $p < 0,05$ ).

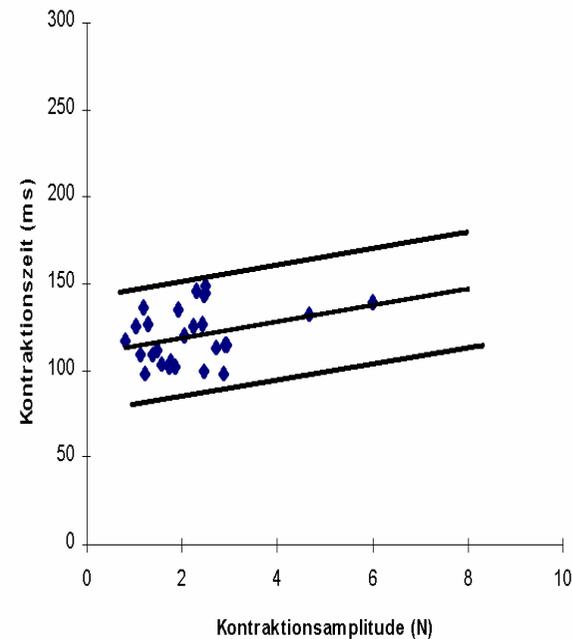
#### **Tabelle 4: Mittelwerte der Kontraktionszeiten**

Die Tabelle enthält die Mittelwerte der Kontraktionszeiten, sowie die mittleren Steigungen der Ausgleichsgeraden aller Gruppen und Untergruppen.

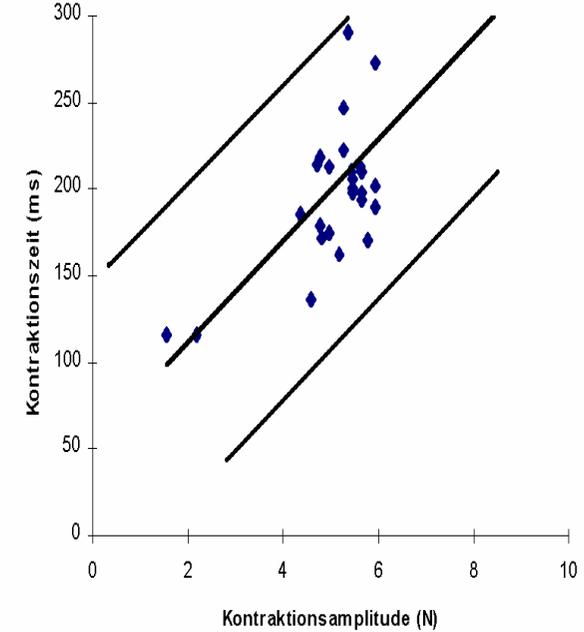
	Dysarthriescore	Kontraktionszeit CT (ms)	Steigung der Ausgleichsgeraden (ms/N)
<b>Normalkollektiv</b>		<b>108,58</b>	<b>3,412</b>
<b>Wilsonkollektiv</b>		<b>134,57</b>	<b>4,514</b>
<b>Wilsonpatienten</b>	<b>0</b>	<b>107,03</b>	<b>3,463</b>
	<b>1</b>	<b>138,49</b>	<b>6,842</b>
	<b>2</b>	<b>139,7</b>	<b>23,604</b>
	<b>3</b>	<b>176,45</b>	<b>38,501</b>



Normalperson



Wilsonpatient, Dysarthriescore 2



Wilsonpatient, Dysarthriescore 3

### Abb. 19: Kontraktionszeit und Kontraktionsamplitude, NP und WD

Aufgetragen ist die Kontraktionszeit in ms (Ordinate) gegen die Kontraktionsamplitude in N (Abszisse). Für eine Normalperson (linker Teil der Abbildung) ist der Verlauf der Ausgleichsgeraden flach, die Messwerte schwanken in einem kleinen Bereich um die Ausgleichsgerade herum. Mit zunehmender Schwere des Krankheitsbildes zeigt sich sowohl eine Zunahme der Steigung der Ausgleichsgeraden, als auch eine größere Streuweite der Kontraktionszeiten um diese Gerade (KZV = Variation der Kontraktionszeiten). Der mittlere Teil der Abbildung zeigt dieses für einen klinisch mäßig betroffenen Patienten, der rechte Teil der Abbildung für einen klinisch schwer betroffenen Wilsonpatienten.

### III.3.1.2. Standardisierte Kontraktionszeit (SKZ)

Für den interindividuellen Vergleich von Kontraktionszeiten verwendet man die SKZ (5N). Dies ist der Wert der Ausgleichsgeraden von Kontraktionsamplitude und Kontraktionszeit für den Wert 5N. Im Gegensatz zum Mittelwert der (einfachen) Kontraktionszeit ist die standardisierte Kontraktionszeit unabhängig vom Mittelwert der Kontraktionsamplitude. Die SKZ des Wilsonkollektivs war mit einem Mittelwert von  $168,47 \pm 54,55$  ms im Vergleich zu der des Normalkollektivs mit einem Mittelwert von  $103,07 \pm 10,39$  ms signifikant verlängert ( $p = 0,0019$ ).

### III.3.1.3. Variation der Kontraktionszeiten (KZV)

Ferner wurde für den Vergleich der Variabilität der Einzelkontraktionen die KZV (Variation der Kontraktionszeiten) berechnet. Die KZV ist der Mittelwert der absoluten Differenzen zwischen den jeweils einzelnen Kontraktionszeiten und den korrespondierenden Werten der dazugehörigen Regressionsgeraden (vgl. Tabelle 4). Für das Normalkollektiv lagen die maximalen Werte der KZV bei 18,3 ms, mit einem Mittelwert von  $12,77 \pm 4,91$  ms. Nur fünf Patienten des Wilsonkollektivs wiesen Werte unter 19 ms auf. Der signifikant erhöhte Mittelwert des Wilsonkollektivs lag bei  $28,81 \pm 16,66$  ms ( $p = 0,009$ ).

### III.3.1.4. Korrelationen der Kontraktionsparameter

Tabelle 5 enthält die Korrelationen der relevanten Einzelkontraktionsparameter untereinander. Besonders hervorzuheben sind hierbei für die Wilsonpatienten die hohe Korrelation der Dysarthriescores und der Standardabweichung der einfachen Kontraktionszeit ( $p = 0,0007$ ), sowie die hohe Korrelation der Kontraktionszeitvariation (KZV) und der Standardisierten Kontraktionszeit (SKZ) ( $p = 0,0002$ ).

### III.3.2. Reaktionszeit (RT)

Während die Kontraktionszeiten der Wilsonpatienten signifikant gegenüber dem Normalkollektiv verlängert waren, ließen sich in der vorliegenden Arbeit keine verlängerten Reaktionszeiten für die Patientengruppe finden ( $p = 0,8880$ ). Die durchschnittliche Reaktionszeit des Normalkollektivs lag bei  $137,82 \pm 37,84$  ms, die des Wilsonkollektivs bei  $129,13 \pm 35,3$  ms. Mit zunehmendem Alter fand sich innerhalb des Normalkollektivs ein leichter Anstieg der Reaktionszeit um durchschnittlich 1,3 ms/ Jahr, innerhalb des Wilsonkollektivs zeigte sich hingegen eine durchschnittliche Abnahme der Reaktionszeit um 0,918 ms/ Jahr. Es gab keinen statistisch belegten Zusammenhang zwischen der Reaktionszeit und der Schwere

der Dysarthrie der Patienten. Einige der Wilsonpatienten mit einem Dysarthriescore 3 wiesen kürzere Reaktionszeiten auf als die älteren Probanden des Normalkollektivs.

**Tabelle 5: Rangkorrelationen der motorischen Parameter untereinander**

Die Tabelle enthält die Rangkorrelationen der relevanten Untersuchungsparameter.

Korrelationen r				
	Normalkollektiv	p-Wert	Wilsonkollektiv	p-Wert
Dysarthriescore/ Kontraktionszeit (CT)			<b>0,534</b>	<b>0,0734</b>
Dysarthriescore/ SD der CT			<b>0,834</b>	<b>0,0007</b>
Dysarthriescore/ Variation der Kontraktionszeiten (KZV)			<b>0,572</b>	<b>0,0519</b>
Dysarthriescore/ Standardisierte Kontraktionszeit (SKZ)			<b>0,341</b>	<b>0,3042</b>
CT/KZV	<b>0,029</b>	<b>0,9331</b>	<b>0,689</b>	<b>0,0133</b>
CT/SKZ	<b>0,857</b>	<b>0,0008</b>	<b>0,67</b>	<b>0,0241</b>
KZV/SKZ	<b>0,006</b>	<b>0,9852</b>	<b>0,898</b>	<b>0,0002</b>

### III.3.3. Schnell alternierende Fingerbewegungen (MRA)

Auch bei der Ausführung möglichst schneller, alternierender Fingerbewegungen (MRA) zeigten die Wilsonpatienten sowohl eine Verlangsamung der Kontraktionsgeschwindigkeit als auch eine Unregelmäßigkeit in der Reproduktion der Bewegungsform. Personen aus dem Normalkollektiv konnten den Zeigefinger ihrer dominanten Hand mit einer durchschnittlichen Frequenz von  $5,96 \pm 1,40$  Hz bewegen. Einige dieser Probanden konnten für wenige Sekunden Frequenzen von annähernd 10 Hz erreichen. Der Unterschied zwischen den maximal und minimal erreichten Frequenzen über den Messzeitraum von ungefähr 35 Sekunden hin, betrug für das Normalkollektiv durchschnittlich 4,42 Hz. Außerdem ließ sich für die Normalpersonen eine Abnahme der Frequenz der MRA mit zunehmendem Alter um 0,0381 Hz verzeichnen.

Das gesamte Wilsonkollektiv zeigte eine dem Normalkollektiv gegenüber signifikant verminderte Durchschnittsfrequenz der MRA von 4,59 Hz ( $p < 0,05$ ). Die höchste von einem Wilsonpatienten für wenige Sekunden erreichte Frequenz lag bei 10,32 Hz. Dieser Patient zeigte sich sowohl klinisch, als auch sprachlich nicht durch die Erkrankung beeinträchtigt (Dysarthriescore 0). Die geringste Frequenz der MRA eines Patienten mit Wilsonscher Erkrankung lag bei 1,88 Hz. Für die schnellst möglichen, alternierenden Fingerbewegungen der jeweils dominanten Hand ließ sich für das Wilsonkollektiv eine Abnahme der Frequenz um 0,4623 Hz / Dysarthriescore feststellen. Jedoch wiesen die Patienten im Gegensatz zum

Normalkollektiv mit steigendem Lebensalter eine Zunahme der Frequenz der MRA von durchschnittlich 0,0129 Hz/Jahr auf. Auch dieses könnte erneut auf den Einfluss der Therapie hinweisen, wird im Rahmen dieser Arbeit aber nicht weiter analysiert.

### III.3.4. Tremor

Außer einer Verlangsamung der willkürlichen Extremitätenmotorik ließ sich mit steigendem Dysarthriescore auch eine Abnahme der Frequenz des Handhaltetremors verzeichnen. Die Tremorfrequenzwerte der Normalpersonen streuten in erheblicher Weise. Bei der Untersuchung des Haltetremors des Normalkollektivs, abgeleitet am ausgestreckten Zeigefinger der jeweils dominanten Hand bei ansonsten ruhendem Arm, ergab sich eine durchschnittliche Frequenz von  $10,08 \pm 2,87$  Hz. Für das Wilsonkollektiv zeigte sich ein signifikant niedrigerer Mittelwert von  $7,57 \pm 1,89$  Hz ( $p < 0,05$ ). Vergleich man die einzelnen Untergruppen der Wilsonpatienten nach Schweregrad der Dysarthrie mit den Normalpersonen, so fand sich ab einem Dysarthriescore von 2 ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 6).

Für die Frequenz des Kinntrémors zeigte das Wilsonkollektiv ( $6,75 \pm 1,59$  Hz) einen nicht signifikanten Trend ( $p = 0,3123$ ) zu niedrigeren Werten als das Kontrollkollektiv ( $8,48 \pm 2,92$  Hz). Wie schon für die Tremorfrequenz des Zeigefingers war auch für die Kinnfrequenz eine tendenzielle Abnahme der Frequenzwerte mit steigendem Dysarthriescore zu verzeichnen (Tabelle 6).

#### **Tabelle 6: Zeigefingertremor- und Kinntrémorfrequenzen**

Es sind jeweils die Mittelwerte der Haltetremorfrequenzen des Zeigefingers der dominanten Hand und des Kinntrémors beider Kollektive aufgelistet

	Haltetremor Zeigefinger			Kinntrémor	
	MW (Hz)	SD		MW (Hz)	SD
<b>Normalkollektiv</b>	<b>10,08</b>	<b>2,87</b>	<b>Normalkollektiv</b>	<b>8,49</b>	<b>2,92</b>
<b>Wilsonkollektiv</b>	<b>7,23</b>	<b>1,59</b>	<b>Wilsonkollektiv</b>	<b>6,73</b>	<b>1,67</b>
<b>Dysarthriescore 0</b>	<b>8,25</b>	<b>1,64</b>	<b>Dysarthriescore 0</b>	<b>7,69</b>	<b>1,74</b>
<b>Dysarthriescore 1</b>	<b>7,35</b>	<b>0,71</b>	<b>Dysarthriescore 1</b>	<b>5,86</b>	<b>1,02</b>
<b>Dysarthriescore 2</b>	<b>6,29</b>	<b>0,43</b>	<b>Dysarthriescore 2</b>	<b>6,18</b>	<b>1,1</b>
<b>Dysarthriescore 3</b>	<b>5,51</b>	<b>0,04</b>	<b>Dysarthriescore 3</b>	<b>5,75</b>	<b>1,1</b>

### III.4. Korrelationen sprech- und skeletomotorischer Parameter

Die untersuchten Wilsonpatienten zeigten sich gegenüber den Normalpersonen sowohl bei der Artikulation, als auch bei der Phonation signifikant verlangsamt. Diese Verlangsamung nahm mit steigendem Dysarthriescore zu. Auch die Extremitätenmotorik war im untersuchten Kollektiv, wie oben gezeigt, verlangsamt. In diesem Abschnitt werden statistische Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen der Untersuchungseinheiten des sprechmotorischen und des skeletomotorischen Systems dargestellt. Tabelle 7 zeigt die p-Werte der Korrelationen für beide Kollektive getrennt. Besondere Berücksichtigung finden in diesem Abschnitt die Werte der Wilsonpatienten, die Daten der Normalpersonen sind Tabelle 7 zu entnehmen und sollen hier zunächst unkommentiert bleiben.

#### III.4.1. Korrelationen der Parameter des Wilsonkollektivs

Für die Verlangsamung schnellst möglich alternierender Fingerbewegungen (MRA) und die Verlangsamung der absoluten Zungengeschwindigkeit bei der Artikulation (maximale Geschwindigkeit der Zungenspitze) ergab sich für das Wilsonkollektiv eine signifikante Korrelation ( $r = 0,773$ ,  $p < 0,01$ ) (Abbildung 20). Die signifikante Abnahme der absoluten Zungenspitzen-geschwindigkeit korrelierte ferner signifikant negativ mit der gleichzeitigen Zunahme der Kontraktionszeit (CT) ( $r = -0,712$ ,  $p < 0,05$ ).

Für die Phonation (MSPR) ergaben sich zum einen eine nicht signifikante positive Korrelation zu den schnell durchgeführten alternierenden Fingerbewegungen (MRA) ( $r = 0,421$ ), zum anderen eine negative Korrelation zur Kontraktionszeit ( $r = -0,659$ ,  $p < 0,05$ ). Sowohl die Frequenz der MSPR, als auch die Frequenz des Haltetremors des Zeigefingers der dominanten Hand fielen signifikant mit steigendem Dysarthriescore ab ( $r = 0,686$ ). Die mit steigendem Dysarthriescore zunehmend verloren gehende Fähigkeit Silben möglichst schnell zu wiederholen (MSPR) korrelierte nicht signifikant positiv mit der abnehmenden Kinn-tremorfrequenz.

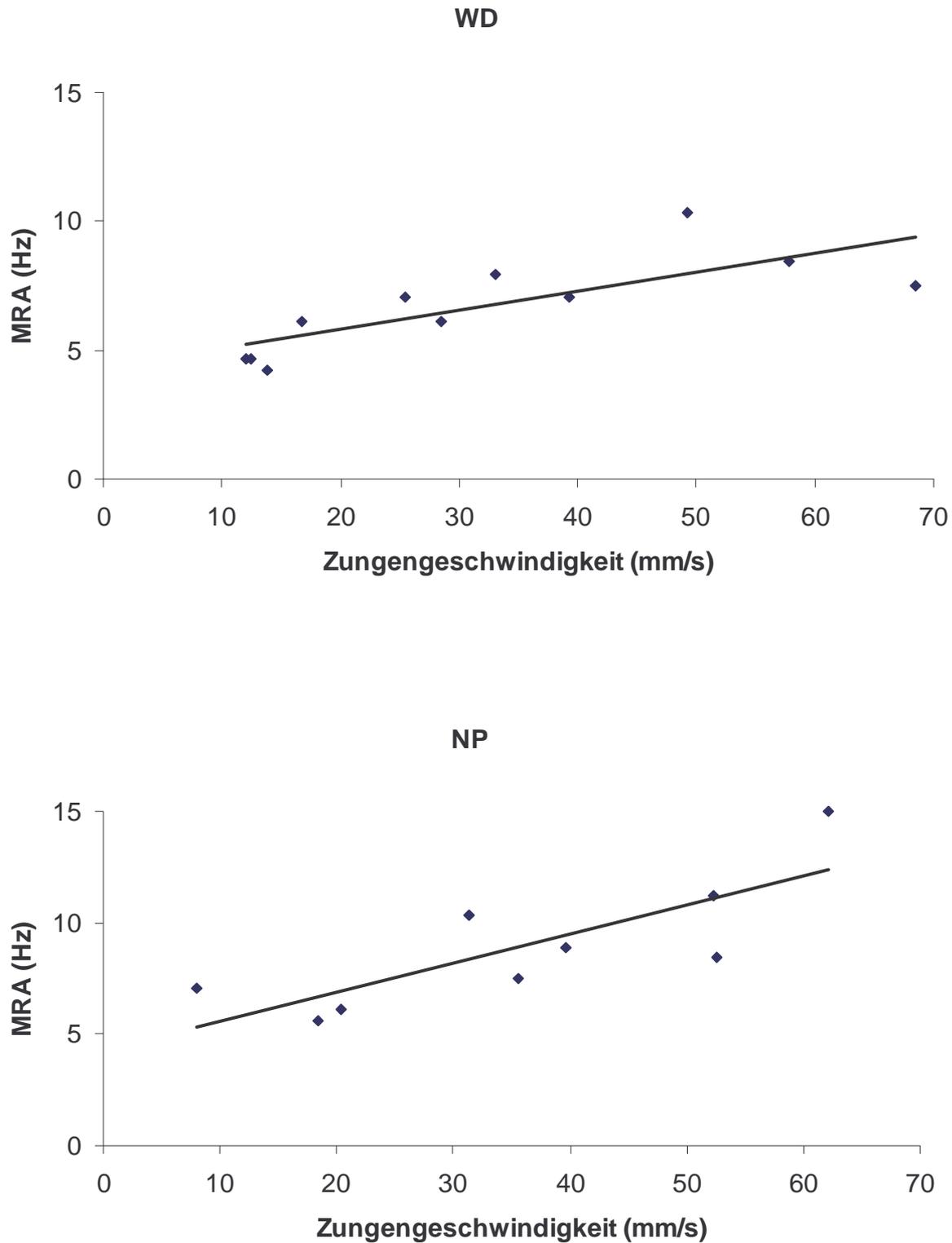
Für das Wilsonkollektiv kann gesagt werden, dass die untersuchten relevanten skeletomotorischen Parameter Haltetremor, MRA, CT und KZV mit den sprechmotorischen Parametern MSPR und der absoluten Zungengeschwindigkeit korrelieren. Keine statistisch relevanten Korrelationen finden sich zwischen den skeletomotorischen Parametern SKZ und Reaktionszeit RT und den relevanten sprechmotorischen Parametern.

**Tabelle 7: Korrelationen der sprech- und skeletomotorischen Parameter, NP und WD**

Aufgelistet sind die Signifikanzen (p-Werte) der Korrelationen der relevanten sprech- und skeletomotorischen Parameter. Der obere Teil enthält die Werte für das Normalkollektiv, der untere die des Wilsonkollektivs. Die hellgrau unterlegten Felder markieren Tendenzen ( $0,1 > p > 0,05$ ), die dunkelgrau unterlegten Felder zeigen eine signifikante Korrelation an ( $p \leq 0,05$ ). „Schnellster Fabian“ ist der schnellst möglich ausgesprochene Satz (Satzdauer) „Fabian saß im Café“ (Sweep 5), „Spontaner Fabian“ (Sweep 1) dementsprechend der in „normaler“ Geschwindigkeit ausgesprochene Testsatz. Die Spalten „V Zungenbasis“, „V Zungenmitte“ und „V Zungenspitze“ enthalten jeweils die Werte der Zungengeschwindigkeit (mm/s) während der schnellst möglichen repetitiven Aussprache des Phonems „ta“.

NP	Schnellster Fabian	Spontaner Fabian	MSPR	V Zungenbasis (mm/s)	V Zungenmitte (mm/s)	V Zungenspitze (mm/s)
Haltetremorfrequenz	0,1891	0,6524	0,9008	0,2946	0,1859	0,0557
MRA (Frequenz)	0,3364	0,5671	0,8013	0,0487	0,0098	0,213
CT (MW)	0,1064	0,4699	0,5971	0,2982	0,333	0,1773
SKZ	0,1378	0,2022	0,2804	0,1073	0,15	0,0571
KZV	0,1047	0,1085	0,5813	0,475	0,442	0,3898
RT (MW)	0,0467	0,3098	0,145	0,3015	0,6042	0,1922

WD	Schnellster Fabian	Spontaner Fabian	MSPR	V Zungenbasis (mm/s)	V Zungenmitte (mm/s)	V Zungenspitze (mm/s)
Haltetremorfrequenz	0,1344	0,2701	0,0573	0,0365	0,0644	0,0888
MRA (Frequenz)	0,1253	0,1044	0,1732	0,0375	0,034	0,0053
CT (MW)	0,106	0,0584	0,0197	0,0102	0,0551	0,014
SKZ	0,3597	0,3068	0,1199	0,4705	0,7336	0,1285
KZV	0,0945	0,0452	0,0218	0,0161	0,0371	0,0522
RT (MW)	0,2408	0,2172	0,3412	0,0875	0,1109	0,977



**Abb. 20: Korrelationen Zungengeschwindigkeit und MRA, NP und WD**

Diese Abbildung zeigt die Diagramme zu den relevanten Korrelationen bzw. p-Werten aus Tabelle 7. Im oberen Teil der Abbildung ist die Korrelation von MRA (Hz) und maximaler Geschwindigkeit der Zungenspitze (mm/s) für das Wilsonkollektiv abgebildet ( $p = 0,0053$ ). Der untere Teil der Abbildung zeigt die Wechselbeziehung von MRA und maximaler Geschwindigkeit der Zungenmitte für das Normalkollektiv ( $p = 0,0098$ ).

## **IV. Diskussion**

Das Phänomen der Dysarthrophonie entsteht durch das gestörte Zusammenspiel mehrerer Komponenten, die möglicherweise zusätzlich in sich selbst gestört sind. Hierzu zählen Störungen der Atmung, der Artikulation, der Phonation, der Intonation und des Sprachrhythmus (Darley et al., 1975). Bisher gab es keine Studie, die die Untersuchung der Dysarthrie und der Bradykinesie ausschließlich von Wilsonpatienten zum Gegenstand hatte. Untersuchungen im Rahmen von Basalganglienstörungen erfolgten bisher meist an Patienten mit einem Parkinson-Syndrom.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen einerseits zum Teil erhebliche Veränderungen bzw. Störungen des Sprechens nach und zeigen andererseits signifikante Korrelationen mit den Abläufen ebenfalls gestörter Extremitätenbewegungen. Die korrelierenden, pathologischen Befunde deuten auf die Existenz einer gemeinsamen, übergeordneten, wahrscheinlich durch den Stoffwechseldefekt geschädigten Kontrollinstanz hin, wie sie die Basalganglien darstellen könnten. In dieser Arbeit wurden erstmalig ausführliche Untersuchungen an Wilsonpatienten mit Hilfe der elektromagnetischen Articulographie durchgeführt, die es im Unterschied zu den meisten bisher bei experimentellen Studien verwendeten Untersuchungsmethoden an Patienten mit Basalganglienstörungen erlaubt, direkte Geschwindigkeitsmessungen an Strukturen des oropharyngealen Raumes durchzuführen. Hierbei wurde bewusst in Kauf genommen, dass trotz der zahlreichen Faktoren, die zu einer Dysarthrophonie führen können, nur die Zungenbewegungen analysiert wurden. Atmung und Schluckbewegungen, die im Rahmen einer Dysarthrophonie wesentliche Aspekte darstellen, blieben unberücksichtigt. Während des Sprechaktes muss sich die Zunge mit einer bemerkenswerten Geschwindigkeit und Präzision bewegen. Die Bewegung der Zunge an sich, ihre zeitlichen und räumlichen Relationen zu den anderen an der Phonation beteiligten Strukturen, sowie die neurophysiologische Steuerung des Sprechaktes stellen sehr komplexe Vorgänge dar, die Gegenstand intensiver Untersuchungen sind. Hier sei auf neuere Ansätze anderer Autoren verwiesen, die aus neurophysiologischer Sicht die neuronale Steuerung der Zunge unter Berücksichtigung von Atmung und Schluckbewegungen erörtern (Sawczuk und Mosier, 2001).

## **IV.1. Sprechmotorik**

### IV.1.1. Störungen auf elementarer Ebene

#### IV1.1.1. Störungen einzelner Bewegungen

Aufgrund Ihrer anatomischen Beschaffenheit und Ihrer neuronalen Verschaltung besitzt die Zungenspitze die größte Bewegungsfreiheit aller Zungenabschnitte. Die zur Spitze hin anwachsenden Bewegungsmöglichkeiten führen dazu, dass in der Regel hier auch die schnellsten Bewegungen der Zunge im Raum abgeleitet werden können. Die Zungenspitze kann sich somit schneller bewegen als die Zungenmitte, diese wiederum schneller als die Zungenbasis. Diese Eigenart des Zungenkörpers konnte für alle Normalpersonen, die an der Untersuchung teilnahmen, nachgewiesen werden. Die physiologische Zunahme der Bewegungsgeschwindigkeit von der Zungenbasis zur Zungenspitze war zwar für das gesamte Wilsonkollektiv, wenn auch in vermindertem Maße, noch nachzuweisen, mit steigendem Dysarthriescore aber zeigten sich die Relationen immer mehr zu Ungunsten der Zungenspitze verschoben. Bei einigen Patienten mit höherem Dysarthriescore bewegte sich die Zungenmitte schneller als die Zungenspitze, zum Teil bewegte sich die Zungenbasis schneller als die Zungenmitte, jedoch wiederum langsamer als die Zungenspitze. Diese Ansteuerungsstörung der verschiedenen Zungenabschnitte führte während der Phonation mitunter zu bizarren Positionen des Zungenkörpers im Mundraum, mit zum Teil verheerenden Folgen für die Phonetik, da der intendierten Phonation die Lage des Artikulationsorgan Zunge nicht entsprach (Kohler, 1977). Ähnliche Beobachtungen nennen auch ältere Analysen der Bewegungsdefizite peripherer Artikulatoren bei Patienten mit Basalganglienstörungen. So findet sich bei Parkinsonpatienten nicht nur eine Verlangsamung der Bewegung der peripheren Artikulatoren, sondern es zeigt sich auch für Ober-, Unterlippe und die Kieferbewegungen ein verändertes räumliches und zeitliches Zusammenspiel (Hermann et al., 1966).

Die im Rahmen von Basalganglienstörungen beobachtete Verlangsamung der Sprech- bzw. Artikulationsgeschwindigkeit wurde bisher meist an Parkinsonpatienten untersucht. Die Studienergebnisse hierzu waren zunächst recht widersprüchlich, da sowohl über eine Steigerung als auch eine Verminderung der Sprechgeschwindigkeit berichtet wurde. Während Maillard (1907) noch über eine Verlangsamung der Sprechgeschwindigkeit im Rahmen der

Erkrankung zu berichten wusste, bezeichneten Seguiet et al. (1974) das Auftreten einer beschleunigten Sprechweise als ein Spezifikum der Parkinson-Dysarthrie. Neuere Untersuchungen der maximalen und bevorzugten Sprechgeschwindigkeit (Volkman et al., 1992) legen jedoch eine generelle Bradykinesie des sprechmotorischen Bereiches bei Parkinsonpatienten nahe (Ludlow et al., 1987). Für die meisten Basalganglienerkrankungen, die Wilsonsche Erkrankung eingeschlossen, gilt mittlerweile eine Verlangsamung der Sprechgeschwindigkeit als gesichert (Berry et al., 1974). Beim spontanen Sprechen wird die maximale Sprechgeschwindigkeit nicht genutzt, so dass es zu dem Phänomen der beschleunigten Spontansprache, dem so genannten „speech hastening“ kommt, das eine Kopplung eines latent wirkenden Tremors mit der eigentlichen Sprechbewegung darstellt (Logigian et al., 1991; Volkman et al., 1992).

Die repetitive Phonation des Phonems „ta“ stellt eine Aneinanderreihung von Einzelbewegungen dar. Für die maximal erreichbare Phonationsgeschwindigkeit (direkt an der Zungenoberfläche als maximale Zungengeschwindigkeit gemessen) zeigte sich in der vorliegenden Arbeit für die Zungenspitze ein signifikanter Unterschied zwischen den Wilsonpatienten und dem Kontrollkollektiv. Die MSPR als „akustisches“ Korrelat zur direkten Messung der Zungengeschwindigkeit wies ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven nach. Die hier vorgelegten Ergebnisse decken sich mit früheren Untersuchungen zu einfachen Zungenbewegungen bei Wilsonpatienten. Hefter et al. (1993b) konnten bei ihrer Untersuchung zur MSPR ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen Wilsonpatienten und Normalpersonen verzeichnen. Klinische Untersuchungen der Artikulomotorik stützen sich häufig auf das Prinzip der sprachlichen bzw. artikulatorischen Diadochokinese, da nach Canter (1965) die Diadochokineserate besser als andere Parameter mit der generellen dysarthrischen Beeinträchtigung korrelieren. Der Patient wird hierzu aufgefordert, eine vorgegebene Silbe („ta“) so rasch wie eben möglich zu wiederholen. Die Diadochokineserate zeigt zwar die Verlangsamung der Sprachproduktion an, kann aber über die artikulatorische Qualität und die Regularität der Wiederholungen keine Aussage treffen. Im Rahmen der allgemeinen Sprechverlangsamung zeigt sich für Wilsonpatienten eine sprachliche Bradydiadochokinese. Die Diadochokineserate der hier untersuchten Patienten korrelierte signifikant mit ihrem klinischen Dysarthriescore.

In der vorliegenden Arbeit wurde der bezüglich seiner Dysarthrie am stärksten betroffene Patient aus der statistischen Auswertung der Diadochokineserate herausgenommen, da er während der Aufzeichnung wiederholt ein Freezing-Phänomen, d.h. statt einer Konsonant-

Vokal-Repetition (/tatatatata/) einen angehaltenen Vokal (/aaaaaaaa/) präsentierte. Dieser Vokal wurde durchschnittlich für eine Sekunde gehalten, bevor nach einer Pause von einer halben bis zu einer Sekunde die nächste Vokalreihe erzeugt wurde. In der articulographischen Darstellung verharrten die Zungenspulen während dieser Vokalproduktionen mit kleinsten Ausschlägen an derselben Stelle. Freezing-Phänomene wurden bisher im Rahmen von Basalganglienstörungen vorwiegend bei Parkinsonpatienten beschrieben (Ackermann et al., 1989).

#### IV.1.1.2. Störungen der Bewegungsreproduktion

Auch eine Störung der räumlichen Reproduzierbarkeit von Bewegungen konnte an den in dieser Studie untersuchten Wilsonpatienten gezeigt werden. Im Rahmen der Vorversuche (III.1.) wurden die Patienten gebeten, ihre Zungen fünfmal hintereinander herauszustrecken. Die Variabilität der Spuren der EMS 1-3 in der Mediosagittalebene (Abb. 9) während der Aufzeichnung des repetitiven Herausstreckens der Zunge unterstreicht diese Beobachtungen eindrucksvoll. Im Rahmen der Vorversuche wurde diese optisch auffällige Variabilität nicht näher quantifiziert. Die Wilsonpatienten wiesen mit steigender Dysarthrie nicht nur eine zunehmend defizitäre räumliche Reproduktion von Zungenbewegungen auf, auch die zeitliche Reproduktion einfacher Bewegungen geschah mit einer hohen Variabilität, was sich in einer sehr hohen Standardabweichung ausdrückte.

Für einzelne Bewegungen zeigte sich somit zum einen eine globale Verlangsamung der untersuchten peripheren Artikulatoren, zum anderen auch eine erhöhte Variabilität der Geschwindigkeit. Neben dieser zeitlichen Komponente fiel besonders die erhöhte räumliche Variabilität bei repetitiven einfachen Bewegungsmustern auf.

#### IV.1.2. Störungen beim Sprechen von Wörtern und Sätzen

##### IV.1.2.1. Störungen beim Sprechen eines Satzes

Auch bei der Phonation komplexerer sprachlicher Gebilde wie Wörtern oder Sätzen zeigte sich eindrucksvoll die globale sprechmotorische Verlangsamung der Wilsonpatienten gegenüber dem Kontrollkollektiv. Die Phonationsdauer für den gesamten Testsatz „Fabian saß im Café“ war insgesamt verlängert, zwischen Normalkollektiv und Wilsonpatienten mit einer schweren Dysarthrie zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Diese Beobachtungen bestätigen frühere Untersuchungen von Volkmann et al. (1992). Patienten mit definierten

Basalganglienstörungen sprachen während dieser Untersuchungen spontan mit bestimmten, bevorzugten Sprechgeschwindigkeiten. Diese lagen für Wilsonpatienten sehr niedrig. Analog zu den Ergebnissen der in dieser Arbeit durchgeführten Analyse der Extrempunktfrequenz konnten sie zeigen, dass Wilsonpatienten eine spontane Sprechgeschwindigkeit im Frequenzbereich zwischen 3 und 4 Hz aufweisen und ihre maximale Sprechgeschwindigkeit auf durchschnittlich 6 Hz (Normalperson 9 Hz) reduziert ist. Hefter et al. (1993b) fanden bei ihren Untersuchungen, dass Wilsonpatienten Schwierigkeiten bei der Reproduktion vorgegebener Sprechfrequenzen ab 5 Hz haben. Unterhalb dieses Wertes gelang es den Patienten, eine vorgegebene Frequenz zu reproduzieren. Ebenso wiesen Hefter et al. (1993b) in ihren Untersuchungen zur Verlangsamung des Sprechens bei Wilsonpatienten einen entsprechenden Frequenzbereich von 3 bis 4 Hertz nach, in dem sich die Geschwindigkeit der spontanen Sprache der Patienten bewegt. Da Frequenzen um 3 Hz typischerweise bei Patienten mit Kleinhirnschädigungen auffällig sind, vermuteten Hefter et al. ein Zusammenspiel der geschädigten Basalganglien und des Kleinhirns im Rahmen der Pathogenese der Dysarthrie.

Wie einige Studien (Goldmann-Eisler, 1956; Malecot et al., 1972; Grosjean und Deschamps, 1973) zeigen, scheint die bevorzugte Sprechgeschwindigkeit bei Normalpersonen unabhängig von der gesprochenen Sprache bei einer Silbenfrequenz von 4,8 bis 5,5 Hz zu liegen. Aufgrund der Beobachtung, dass sprechmotorische wie motorische Leistungen in der Regel bevorzugt in einem vorgegebenen Frequenzbereich ausgeführt werden, wird die Existenz übergeordneter, innerer Schrittmacher bzw. Oszillatoren angenommen.

Die Verlangsamung eines komplexeren sprachlichen Gebildes ließe sich als Summe der Verlangsamung seiner Komponenten deuten. Und tatsächlich zeigen sich für Wilsonpatienten und Normalkollektiv signifikante Korrelationen zwischen der Artikulationsgeschwindigkeit der einfachen repetitiven Bewegung („ta“) und der Dauer des komplexeren Satzes („Fabian...“). Das heißt, dass für die Verlangsamung der Phonation eines Satzes im Wesentlichen die reduzierte absolute Geschwindigkeit der peripheren Artikulatoren, hier der Zunge, verantwortlich zu sein scheint. Diese Beobachtungen stehen zum einen im Widerspruch zu einigen Studien, finden aber auch Zustimmung in anderen: Malecot und Grosjean sahen in ihren Untersuchungen (Malecot et al., 1972; Grosjean und Deschamps, 1973) die Variation der Dauer spontaner Sprache im Wesentlichen durch eine zeitliche Veränderung der Sprechpausen bedingt, wohingegen sie der zeitlichen Variabilität repetitiver Satzteile keine wesentliche Bedeutung zumaßen. Kritik an diesen Beobachtungen übten vor

allen Dingen Miller et al. (1984), die unter experimentellen Bedingungen nachwiesen, dass nicht nur zeitlich veränderte Pausen zu einer Variation der Sprechdauer beitragen, sondern insbesondere intraindividuell erhebliche Variabilitäten hinsichtlich der zeitlichen Gestaltung des Gesprochenen selbst auftreten. Die hierdurch auftretenden Veränderungen in der zeitlichen Gestaltung des Gesprochenen liegen (bei gesunden Probanden) im Bereich von mehreren zehntel Sekunden und sind somit nicht zu vernachlässigen (Miller et al., 1984). Die Articulographie in der vorliegenden Arbeit, die nun eine direkte Messung der Geschwindigkeit der peripheren Artikulatoren ermöglicht, zeigt bei verkürzter Artikulationsdauer nicht nur eine Verkürzung der Sprechpausen, sondern vor allem eine Beschleunigung der Bewegung der Artikulatoren selbst. Personen ohne Dysarthrie kombinieren zeitlich modulierte Sprechpausen und zeitliche Variabilität repetitiver Satzteile in gleichem Maße, um ihre Sprechgeschwindigkeit gezielt zu verändern. Mit steigender Dysarthrie geht den Wilsonpatienten diese Fähigkeit zunehmend verloren. Die sprachliche Äußerung wird somit nicht nur durch eine Verlangsamung der artikulatorisch bedeutsamen Strukturen erschwert, sondern auch durch eine Störung des relativen zeitlichen Ablaufes, wie im nächsten Abschnitt erörtert wird.

#### IV.1.2.2. Störungen beim wiederholten Sprechen

Bei Wilsonpatienten ist das relative Timing mit steigendem Grad der Dysarthrie zunehmend gestört. Während Patienten ohne Dysarthrie ähnliche relative Sprachmuster wie Normalpersonen aufweisen, zeigen sich mit zunehmender Dysarthrie stärkere Abweichungen der relativen Verteilung der einzelnen Satzabschnitte. Volkmann et al. (1992) berichteten in ihren Untersuchungen zum relativen Sprachtiming bei Patienten mit Basalganglienstörungen über eine weitgehend erhaltene globale Zeitstruktur und über die beträchtliche Unfähigkeit der Patienten, in einer Sprachsequenz die relativen Anteile zu modulieren, was letztendlich die monotone und emotionslose Sprache bedinge. Ferner dokumentierten sie bei einigen dysarthrischen Patienten zum Teil „chaotisch“ anmutende relative Sprachmuster. Wie die Untersuchungsergebnisse des Sprachtimings der Wilsonpatienten und anderer Patienten mit Basalganglienstörungen, wie Parkinson-Syndrom oder Morbus Huntington (Volkmann et al., 1992; Hefter et al., 1993b) zeigen, stellen die Störungen des relativen und absoluten Sprachtimings wesentliche Aspekte der Dysarthrie im Rahmen von Basalganglienstörungen dar. Allen (1973) postuliert für die Sprachentstehung zwei verschiedene Typen der zeitlichen Kontrolle. Zum einen sei eine „globale“ Zeitkontrolle nötig, die den zeitlichen Rahmen für

eine bestimmte Anzahl von zu sprechender Silben festlege, und zum anderen fordert er eine Zeitkontrolle „vor Ort“, die das zeitliche Verhältnis dieser Abschnitte untereinander und so genannte Effekte wie Betonung und Intonation regelt. Beide Regelmechanismen scheinen bei Wilsonpatienten mit steigender Dysarthrie zunehmend gestört zu sein. Die Verlangsamung der Artikulation spricht für eine Störung der „globalen“ Zeitkontrolle, die Verschiebungen innerhalb des Musters der relativen Anteile deuten auf eine Störung der Zeitkontrolle „vor Ort“ hin.

#### IV.1.2.3. „Verschleifen“ von Silben

Das „Verschleifen“ von Silben kann als wesentliches Element der Dysarthrie in den Abbildungen der Phonogramme erkannt werden. Während die Normalpersonen einen „burst“ scharf initiieren und scharf terminieren, sind die einzelnen „bursts“ der Phonogramme der Wilsonpatienten mit zunehmender Dysarthrie immer weniger scharf gegeneinander abgrenzbar. Dieses bedeutet im Extremfall, dass akustische Muster nicht mehr eindeutig erkannt werden können, da ihre Begrenzungen aufgehoben sind und sie somit ohne Pause ineinander übergehen, was die Verständlichkeit der Phonation extrem verschlechtert.

Mit Hilfe der Articulographie können bei Wilsonpatienten schwere, elementarmotorische Störungen der Zungenbewegung mit einer deutlich erhöhten zeitlichen und räumlichen Variabilität der Bewegungstrajektorien nachgewiesen werden. Es ist anzunehmen, dass ähnliche Veränderungen auch für die anderen an der Dysarthrophonie potentiell beteiligten peripheren Artikulatoren zu finden sind, der Beweis mit direkten Geschwindigkeitsmessungen an diesen steht noch aus.

### **IV.2. Extremitätenmotorik**

Neben der Dysarthrophonie ist die Existenz motorischer, nicht sprachlicher Defizite vor allem der Extremitäten ein gravierendes Problem der Wilsonpatienten.

#### IV.2.1. Störungen elementarmotorischer Bewegungen

##### IV.2.1.1. Störungen der Einzelbewegungen

Für das Wilsonkollektiv zeigten sich in den Untersuchungen zu dieser Arbeit im Vergleich zum Normalkollektiv signifikant verlängerte Kontraktionszeiten. Dem Isochronie-Prinzip nach Freund entsprechend ist die Kontraktionszeit von schnellst möglich durchgeführten

isometrischen Fingerkontraktionen bei Normalpersonen nahezu unabhängig von der Amplitude der durchgeführten Kontraktionsbewegung (Freund und Büdingen, 1978). Die Kontraktionszeiten der hier untersuchten Wilsonpatienten waren signifikant verlängert und nahmen entgegen der normalen Situation mit steigender Kontraktionsamplitude weiter zu (siehe auch Hefter et al., 1993a). Wie auch schon für Parkinson- (Evarts et al., 1981) und Huntingtonpatienten (Hefter et al., 1987) beschrieben, waren die Reaktionszeiten der Wilsonpatienten in der vorliegenden Arbeit, im Gegensatz zu den Kontraktionszeiten, nicht verlängert. So scheint es ein allgemeines Phänomen der Basalganglienerkrankung zu sein, dass die Bewegungsausführung selbst stärker gestört ist als die Reaktionszeit und somit als die Einleitung der Bewegung. Anderson und Horak (1976), Aldridge et al. (1980), Hallett und Khoshbin (1980), Georgopoulos et al. (1983), sowie Crutcher und DeLong (1984) schreiben den Basalganglien eine führende Rolle bei der Ausführung von Bewegungen zu, sehen deren Einfluss auf den Planungsprozess von Bewegungen und deren Einleitung aber eher als gering an.

#### IV.2.1.2. Störungen der Einzelbewegungsreproduktion

Die Variationen der Kontraktionszeiten der untersuchten Kollektive unterschieden sich signifikant. Der höchste Wert einer KZV lag für das Normalkollektiv bei 19,25 ms, woraus zu entnehmen ist, dass die isometrischen Einzelkontraktionen des Zeigefingers der dominanten Hand bei einer Normalperson sehr gut kontrolliert werden. Nur 5 Personen aus dem Wilsonkollektiv wiesen einen KZV-Wert von unter 20 ms auf. Für die Korrelationen zwischen skeletomotorischen und sprechmotorischen Parametern sind die KZV der Wilsonpatienten von höchster Bedeutung (siehe Abschnitt IV.3. der Diskussion). Für das Wilsonkollektiv wies der Verteilungsraum der KZV-Werte um die Regressionsgerade einen erheblich größeren Schwankungsbereich auf, als das für die Normalpersonen der Fall war. Auch diese Ergebnisse werden in der Literatur durch ähnliche Untersuchungen an Patienten mit Basalganglienstörungen bestätigt (Hefter et al., 1993a).

#### IV.2.1.3. Störungen der Bewegungsrepetition

Bei der Durchführung der schnellst möglichen, alternierenden Fingerbewegungen (motorische Diadochokinese) waren die Wilsonpatienten gegenüber dem Normalkollektiv ebenfalls signifikant verlangsamt, die MRA-Bewegungen schienen außerdem in sich „unruhiger“ als die des Kontrollkollektivs. Diese Veränderungen stiegen mit Zunahme des klinischen

Dysarthriescores an, d.h. auch hier war eine signifikante Korrelation zwischen skeleto- und sprechmotorischem System zu finden. Die alternierenden Fingerbewegungen (motorische Diadochokinese) entsprechen im Prinzip der Durchführung der repetitiven Wiederholung des Phonems „ta“ (sprachliche Diadochokinese). Bezeichnenderweise fand sich von allen berechneten Korrelationen der höchste Wert zwischen MRA und Zungenspitzensgeschwindigkeit. Von besonderem Interesse wäre die Analyse einer komplexeren Armbewegung oder Geste im Vergleich zum schnellen Sprechen ganzer Sätze, eine solche Untersuchung hätte aber den Rahmen der vorliegenden Arbeit gesprengt und bleibt zukünftigen Studien vorbehalten. Für diese Bewegungen lassen sich aber deutlich schlechtere Korrelationen voraussagen.

#### IV.2.1.4. Veränderungen des Tremors

Tremor, als eines der auffälligsten neurologischen Symptome von Basalganglienstörungen, ist häufig untersucht worden. Verschiedene und komplexe Formen des Tremors sind bereits beschrieben worden, für gewöhnlich in Verbindung mit anderen neurologischen Auffälligkeiten. Armtremor tritt in ca. 13-32 % der Fälle als erstes neurologisches Symptom im Rahmen einer Wilsonschen Erkrankung auf (Walshe, 1986; Saito, 1987; Starosta-Rubinstein et al., 1987). Seit den ausgiebigen Motorikuntersuchungen an Parkinsonpatienten ist bekannt, dass im Rahmen von Erkrankungen der Basalganglien die Tremorfrequenz ebenso herabgesetzt ist, wie die Geschwindigkeit der anderen motorischen Leistungen. Ferner gilt, dass die Frequenz des physiologischen Tremors als obere Grenze der maximal erreichbaren Frequenz willkürlich durchgeführter alternierender Bewegung anzusehen ist. Auch bei den Wilsonpatienten der vorliegenden Arbeit zeigte sich der Haltetremor, abgeleitet als Tremorfrequenz des ruhenden Zeigefingers der jeweils dominanten Hand, im Rahmen der allgemeinen Bradykinesie in seiner Frequenz signifikant reduziert. Die Abnahme der Tremorfrequenz korrelierte ferner signifikant mit dem steigenden Dysarthriescore der Betroffenen, gleichgerichtet verhielt sich die Frequenz des Kinnruhetremors, abgeleitet bei leicht geöffnetem Mund, wobei die hier gefundenen Unterschiede zum Normalkollektiv statistisch nicht signifikant waren. Logigian et al. (1991) beschreiben in ihren Untersuchungen von Parkinsonpatienten eine mit der Abnahme der Tremorfrequenz einhergehende signifikante Verlangsamung der maximalen Geschwindigkeit von Fingerbewegungen. Dieses gilt in gleicher Weise für die in dieser Arbeit untersuchten Wilsonpatienten

### **IV.3. Korrelationen sprech- und skeletomotorischer Parameter**

Bei der Auswertung der vorliegenden Daten fanden sich zahlreiche relevante Korrelationen zwischen den untersuchten sprech- und skeletomotorischen Parametern (vgl. Tabelle 7). Die signifikantesten Korrelationen fanden sich für die Parameter, die direkt gemessene Geschwindigkeiten wiedergeben, d.h. Verlangsamung der Extremitätenbewegung im Vergleich zur direkt auf der Zungen gemessenen Geschwindigkeit. KZV, CT und MRA korrelierten im Kollektiv der Wilsonpatienten signifikant mit den direkt gemessenen Geschwindigkeiten der drei Zungenabschnitte. Im Vergleich dazu waren die Korrelationen zwischen den nicht direkt als absolute Geschwindigkeit gemessenen Parametern (Satzdauer, MSPR) und den direkt gemessenen Zungengeschwindigkeiten „weniger“ signifikant. Als möglicher Grund hierfür ist die Einflussnahme weiterer, in der indirekten Geschwindigkeitsmessung nicht berücksichtigter Faktoren wie z.B. der Pausen während der Artikulation und des Atemzyklus anzunehmen. Insgesamt bestätigen die in dieser Studie gefundenen Korrelationen frühere Untersuchungen. Hefter et al. (1993b) fanden bei ihrer Untersuchung der Sprechstörungen von Wilsonpatienten eine signifikante Korrelation zwischen der Reduktion der MSPR (maximal syllable production rate) und der Einschränkung der schnellst möglichen alternierenden Bewegungen. Darüber hinaus zeigte sich eine positive signifikante Korrelation für die Frequenz des Fingertremors und der MSPR (maximal syllable production rate). Wie auch bei anderen extra-pyramidalen Störungen des motorischen Systems sind die motorischen Defizite der Wilsonpatienten zum einen auf die eingeschränkte willkürliche Bewegungsmöglichkeit im Sinne einer Minussymptomatik zurückzuführen (Bradykinesie), zum anderen aber auch auf die Einwirkung unwillkürlicher Bewegungen im Sinne einer Plusssymptomatik (Tremor !), die die willkürlichen Bewegungen zum Teil überlagern. Die relative Beeinträchtigung der willkürlichen Bewegungen durch den Einfluss der für den Patienten nicht steuerbaren unwillkürlichen Bewegungen ist nicht als feste Größe voraussehbar und als individuell verschieden anzusehen (Hefter et al., 1987).

In dieser Arbeit konnten während der direkten Messungen der Zungenbewegungen der Zungen- und der Schlundtremor nicht nachgewiesen werden, d.h. die sicherlich vorhandenen Zitterbewegungen dieser relevanten peripheren Artikulatoren gehen in die gemessene (verlangsamte) Zungengeschwindigkeit ein, ohne eigenständig quantifiziert werden zu können. Einen Anhaltspunkt für die verminderte Tremorfrequenz der peripheren Artikulatoren bietet jedoch die erfasste Kinn-tremorfrequenz, die drauf hinweist, dass mit steigendem Dysarthriescore die Tremorfrequenz auch der peripheren Artikulatoren verlangsamt ist. So ist

es denkbar, dass ein verlangsamer und in seiner Amplitude erhöhter Tremor der Zunge eine hohe Interferenz mit der Spontansprache besitzt, in dem Sinne, dass er diese „zerhackt“. Solche Beobachtungen konnten für Extremitätenbewegungen gemacht werden. Der an einer Extremität direkt zu messende Tremor beeinflusst die willkürlichen Bewegungen der Extremität (Hefter et al., 1987 und 1989).

#### **IV.4. Schlussfolgerungen und Perspektiven**

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich hohe relevante Korrelationen zwischen von der allgemeinen Bradykinesie beeinflussten Parametern bei Patienten mit einem Morbus Wilson. So scheint es, als seien die Verlangsamung und die Irregularität der Bewegungen im sprechmotorischen System mit den gleichgerichteten Veränderungen im skeletomotorischen System synchronisiert. Aus dieser Beobachtung heraus stellt sich die Frage nach einer gemeinsamen, übergeordneten und durch den Stoffwechseldefekt beeinträchtigten funktionellen Struktur. Tremor, motorische Unruhe und eine generelle Verlangsamung der Bewegungen sind in beiden Systemen in statistisch signifikanter Weise zu finden. Wie andere Studien zeigen, lässt sich zwischen der Dysarthrie bei Wilsonpatienten und der im Rahmen von PET-Untersuchungen gefundenen reduzierten Glucoseutilisation der Basalganglien bei diesen Patienten (Kuwert et al., 1992; Hefter et al., 1993c), eine signifikante Korrelation finden, die eine ursächliche Beteiligung dieser Strukturen an der Dysarthrie wahrscheinlich macht.

Die vorliegende Situation, dass im Rahmen einer Stoffwechselstörung, die zum einen das gesamte ZNS betrifft, zum anderen aber insbesondere die Basalganglien in ihrer Funktion beeinträchtigt, zwei funktionell verschiedene und zu einem großen Teil neuronal getrennte Systeme in ähnlicher Ausprägung beeinträchtigt sind, wirft die Frage nach einem Modell auf, dass diese gemeinsamen Veränderungen erklären kann. Aufgrund der zentralen Lage der Basalganglien innerhalb der funktionellen Schleifen für Sprechakt und Körpermotorik mag die Störung dieser Zentren einen gemeinsamen Einfluss auf beide Systeme ausüben. Es ist davon auszugehen, dass verschiedene Schleifen parallel vom Kortex zu den Basalganglien und wieder (indirekt) zurück laufen. Die gemeinsame Schädigung dieser parallelen Schleifen könnte erklären, warum Sprech- und Extremitätenbewegungen in einem ähnlichen Ausmaß gestört sind. Vielleicht wird es eines Tages durch MRI-Messungen möglich sein, die einzelnen Schleifen darzustellen und zu demonstrieren, welche Kontrollinstanzen sowohl Sprech- wie auch Extremitätenbewegungen steuern.

## **V. Bildnachweis**

Abbildung 1; Einleitung	Carstens Medizinelektronik, Lenglern
Abbildung 2; Patienten, Material und Methoden	Carstens Medizinelektronik, Lenglern
Abbildung 3; Patienten, Material und Methoden	Institut de la communication parlée, Grenoble, Frankreich
Abbildung 4; Patienten, Material und Methoden	Carstens Medizinelektronik, Lenglern
Abbildung 6; Patienten, Material und Methoden	Media Enterprise, Multimediale Referenz der deutschen Sprachlaute, CD-Rom, Ingolf Franke, Forchheim
Abbildung 7; Patienten, Material und Methoden	Media Enterprise, Multimediale Referenz der deutschen Sprachlaute, CD-Rom, Ingolf Franke, Forchheim

An dieser Stelle möchte ich den Verantwortlichen der oben genannten Institutionen für ihr spontanes Einverständnis zur Verwendung des Bildmaterials in dieser Arbeit recht herzlich danken.

## **VI. Literaturliste**

Ackermann H und Ziegler W (1989) Die Dysarthrophonie des Parkinson-Syndroms. Fortschritte in Neurologie und Psychiatrie, 57, 149-160

Aldridge JW, Anderson RJ und Murphy JT (1980) Sensory-motor processing in the caudate nucleus and globus pallidus: a single-unit study in behaving primates. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 58 (10), 1192-1201

Allen GD (1973) Segmental timing control in speech production. Journal of Phonetics, 1, 219-237

Anderson ME und Horak FB (1976) Changes in firing of pallidal neurons during arm reaching movements in a reaction time task. Society for Neuroscience Abstracts, 7, 241

Anzil AP, Herrlinger H und Blinzinger K (1974) Ultrastructure of the brain and nerve biopsy tissue in Wilson's disease. Archives of Neurology, 31, 94-100

Arendt G, Hefter H, Elsing C, Strohmeyer G und Freund HJ (1990) Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit. Journal of Neurology, 237, 362-368

Barbau A und Friesen H (1970) Treatment of Wilson's disease with L-dopa after failure with penicillamine. Lancet, 1, 1180-1181

Bax RT, Hässler A, Luck W, Hefter H, Krägeloh-Mann I, Neuhaus P und Emmrich P (1998) Cerebral manifestation of Wilson's disease successfully treated with liver transplantation. Neurology, 51, 863-865

Bearn AG und Kunkel HG (1952) Biochemical abnormalities in Wilson's disease. Journal of Clinical Investigation, 31, 616

Bearn AG (1960) A genetical analysis of thirty families with Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). Annals of Human Genetics, 24, 33-43

Beart RW, Putman CW, Porter KA und Starzl TE (1975) Liver transplantation for Wilson's disease. Lancet, 2, 176-177

Berry WR, Darley FL, Aronson AE und Goldstein NP (1974) Dysarthria in Wilson's disease. Journal of Speech and Hearing Research, 17, 169-183

Bickel H, Neale BC und Hall GA (1957) Clinical and biochemical study of hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). Quarterly Journal of Medicine, 26, 527-558

Bingham MJ, Ong TJ, Summer KH, Middleton RB und McArdle HJ (1998) Physiologic function of the Wilson disease gene product, ATP7B. American Journal of Clinical Nutrition, 67, 982-987

- Bowcock AM, Farrer LA und Cavalli-Sforza LL (1987) Mapping the Wilson's disease locus to a cluster of linked polymorphic markers on chromosome 13. *American Journal of Human Genetics*, 41, 27-35
- Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V und Dick R (1990) Zinc therapy in Wilson's disease. VIII. Dose response studies. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 3, 227-234
- Brewer GJ und Yuzbasiyan-Gurkan V (1992) Wilson disease. *Medicine*, 71 (3), 139-164
- Brewer GJ (2000) Recognition, diagnosis and management of Wilson's disease. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 223 (1), 39-49
- Bull PC, Thomas GR und Rommens JM (1993) The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nature Genetics*, 5, 327-337
- Burns RS, Chiueh CC und Markey SP (1983) A primate model of parkinsonism: Selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 80, 4546-4550
- Bush JA, Mahoney JP und Markowitz H (1955) Studies on copper metabolism. XVI. Radioactive copper studies in normal subjects and in patients with hepatolenticular degeneration. *Journal of Clinical Investigation*, 34, 1766-1768
- Canter GJ (1965) Speech characteristics of patients with Parkinson's disease. III. Articulation, diadochokinesis and overall speech adequacy. *Journal of Speech and Hearing Research*, 30, 217-224
- Cowers GW (1888) Tetanoid chorea. In: *A manual of diseases of the nervous system*, Volume 2, London: Churchill, 656
- Crutcher MD und DeLong MR (1984) Single cell studies of the primate putamen. I. Functional organization. *Experimental Brain Research*, 52, 233-243
- Cumings JN (1948) The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepato-lenticular degeneration. *Brain*, 71, 410-415
- Cumings JN (1951) The effects of BAL in hepatolenticular degeneration. *Brain*, 74, 10-22
- Dabrowska E, Jablonska-Kaszewska K, Ozieblowski A und Falkiewicz B (2001) Acute haemolytic syndrome and liver failure as the first manifestations of Wilson's disease. *Medical Science Monitor (International Medical Journal of Experimental and Clinical Research)*, 7(1), 246-51
- DaCosta SFG und DaSilva JAF (1963) Zur Therapie der Wilsonschen Krankheit. *Arzneimittelforschung*, 13, 280-282
- Darley FL, Aronson AE und Brown JR (1975) *Motor speech disorders*. Philadelphia: WB Saunders Company

- Demikiran M, Jankovic J, Lewis RA und Cox DW (1996) Neurological presentation of Wilson disease without Kayser-Fleischer rings. *Neurology*, 46 (4), 1040-1043
- Denny-Brown D und Porter H (1951) The effect of BAL on hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *New England Journal of Medicine*, 245, 917-925
- Engelke W, Schönle PW und Engelke D (1990) 2 objektive Verfahren zur Untersuchung motorischer Funktionen nach Eingriffen an Zunge und Velum. *Deutsche Zeitschrift für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*, 14, 348-358
- Evarts EV, Teräväinen H und Calne DB (1981) Reaction time in Parkinsons disease. *Brain*, 104, 167-186
- Factor SM, Cho S und Sternlieb I (1982) The cardiomyopathy of Wilson's disease. *Virchows Archives*, 397 (3), 301-311
- Fitzgerald MA, Gross JB, Goldstein NP, Wahner HW und McCall JT (1975) Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) of late adult onset. *Mayo Clinic Proceedings*, 50, 438-442
- Fleischer B (1903) Zwei weitere Fälle von grünlicher Verfärbung der Kornea. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 41, 489-491
- Freund HJ und Büdingen HJ (1978) The relationship between speed and amplitude of fastest voluntary contractions of the human arm muscles. *Experimental Brain Research*, 31, 1-12
- Frommer DJ (1974) Defective biliary excretion of copper in Wilson's disease; *Gut*, 15, 125-129
- Frucht S, Sun D, Schiff N, Eidelberg D und Gilliam TC (1998) Arm tremor secondary to Wilson's disease. *Movement Disorders*, 13 (2), 351-353
- Frydman F, Bonn -Tamir B und Farrer A (1985) Assignment of the gene for Wilson's disease to chromosome 13: Linkage to the esterase D locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 82, 1819-1821
- Georgopoulos AP, DeLong MR und Crutcher MD (1983) Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the globus pallidus and subthalamic nucleus of the behaving monkey. *Journal of Neuroscience*, 3, 1586-1598
- Gibbs K und Walshe JM (1979) A study of the ceruloplasmin concentrations found in 75 patients with Wilson's disease, their kinships and various control groups. *Quarterly Journal of Medicine*, 48, 447-463
- Gibbs K und Walshe JM (1980) Biliary excretion of copper in Wilson's disease. *Lancet*, 2, 538-539
- Gitlin N (1998) Wilson's disease: the scourge of copper. *Journal of Hepatology*, 28, 734-739

- Goldmann-Eisler F (1956) The determinants of the rate of speech output and their mutual relations. *Journal of Psychosomatic Research*, 1, 137-143
- Gollan JL und Gollan TJ (1998) Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *Journal of Hepatology*, 28, 28-36
- Grosjean F und Deschamps A (1973) Analyse des variables temporelles du français spontané II. Comparaison du français oral dans la description avec l'anglais (description) et avec le français (interview radiophonique). *Phonetica*, 28, 191-226
- Groth CG, Dubois RS und Corman J (1973) Metabolic effects of hepatic replacement in Wilson's disease. *Transplantation Proceedings*, 5, 829-833
- Guarino M, Stracciari A, Alessandro R und Pazzaglia P (1995) No neurological improvement after liver transplantation for Wilson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 92, 405-408
- Hall HC (1921) La dégénération hepato-lenticular. *Maladie de Wilson - Pseudosclérose*. Paris: Masson et Cie; 361
- Hallet M und Khoshbin SA (1980) A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain*, 103, 301-314
- Harris ZL (2002) The role of multi-copper oxidase in neurodegeneration. *Journal of Neurochemistry*, 81(1), 80
- Hawkins RA, Mazziotta JC und Phelps ME (1987) Wilson's disease studied with FDG and positron emission tomography. *Neurology*, 37, 1707-1711
- Hefter H, Hömberg V, Lange HW und Freund H.J (1987) Impairment of rapid movement in Huntington's disease. *Brain*, 110, 585-612
- Hefter H, Hömberg V und Freund HJ (1989) Quantitative analysis of voluntary and involuntary motor phenomena in Parkinson's disease. In: *Early diagnosis and preventive therapy in Parkinson's disease*. Edited by H. Przuntek and P. Riederer. Wien, New York: Springer Verlag, 65-73
- Hefter H, Rautenberg W und Kreutzpaintner G (1991) Does orthotopic liver transplantation heal Wilson's disease? Clinical follow-up of two liver-transplanted patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 84, 192-196
- Hefter H, Arendt G, Stremmel W und Freund HJ (1993a) Motor impairment in Wilson's disease, I: slowness of voluntary limb movements. *Acta Neurologica Scandinavica*, 87, 133-147
- Hefter H, Arendt G, Stremmel W und Freund HJ (1993b) Motor impairment in Wilson's disease, II: slowness of speech. *Acta Neurologica Scandinavica*, 87, 148-160

- Hefter H, Kuwert T, Herzog H, Arendt G, Stremmel W und Feinendegen LE (1993c) Relationship between striatal glucose consumption and copper excretion in patients with Wilson's disease treated with D-Penicillamine. *Journal of Neurology*, 241, 49-53
- Hermann K, Turner JW, Gillingham FJ und Gaze RM (1966) The effects of destructive lesions and stimulation of the basal ganglia on speech mechanisms. *Confinia Neurologica*, 27, 197-207
- Hlubocka Z, Marecek Z, Linhart A, Kejkova E, Pospisilova L, Martasek P und Aschermann M (2002) Cardiac involvement in Wilson's disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 25(4), 269-77
- Hoogenraad TU, Van den Hammer CJA und Van Hattum J (1984) Effective treatment of Wilson's disease with oral zinc sulphate, two case reports. *British Medical Journal*, 289, 273-276
- Houwen RHJ, Berger R und Cox D (1992) Allelic association for Wilson's disease - D13S31. *Journal of Hepatology*, 16, 15
- Kaburagi T und Honda M (2002) Electromagnetic articulograph based on a nonparametric representation of the magnetic field. *Journal of the Acoustical Society of America*, 111(3), 1414-21
- Kayser B (1902) Über einen Fall von angeborener grünlicher Verfärbung der Kornea. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 40, 22-25
- Kohler K (1977) Einführung in die Phonetik des Deutschen. Berlin: Erich Schmidt
- Kuwert T, Hefter H, Scholz D, Milz M, Weiß P, Arendt G, Herzog H, Loken M, Hennerici M und Feinendegen LE (1992) Regional cerebral glucose consumption measured by positron emission tomography in patients with Wilson's disease. *European Journal of Nuclear Medicine*, 19, 96-101
- Langston JW, Ballard P und Tetrad JW (1983) Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine analogue synthesis. *Science*, 219, 979-980
- Langston JW, Forno LS und Rebert CS (1984) Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the monkey. *Brain Research*, 292, 390-394
- Liu M, Cohen E, Brewer G und Laibson PR (2002) Kayser-Fleischer ring as the presenting sign of Wilson disease. *American Journal of Ophthalmology*, 133(6), 832-4
- Logigian EL, Hefter H, Reiners K und Freund HJ (1991) Does tremor pace the motor system in Parkinson's disease? *Annals of Neurology*, 30, 172-179
- Ludlow CL, Connor NP und Bassich CJ (1987) Speech timing in Parkinson's and Huntington's disease. *Brain and Language*, 32, 195-214

- Maillard G (1907) *Considérations sur la maladie de Parkinson et sur quelques fonctions nerveuses*. Paris: Jules Rousset
- Malecot A, Johnston R und Kizziar PA (1972) Syllabic rate and utterance length in French. *Phonetica*, 26, 235-251
- Mandlebrote BM, Stanier MW und Thompson RHS (1948) Studies on copper metabolism in demyelinating diseases of central nervous system. *Brain*, 71, 212-228
- Marsden CD (1987) Wilson's disease. *Quarterly Journal of Medicine. New Series* 65, 248, 959-966
- Mercer JFB, Livingston J und Hall B (1993) Isolation of a partial candidate gene for Menkes disease by positional cloning. *Nature Genetics*, 3, 20-25
- Miller JL, Grosjean F und Lomanto C (1984) Articulation rate and its variability in spontaneous speech: A reanalysis and some implications. *Phonetica*, 41, 215-225
- Nakayama K, Takasawa A, Terai I, Okui T, Ohyama T und Tamura M (2000) Spontaneous porphyria of the Long-Evans Cinnamon rat: An animal model of Wilson's disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 375, 240-250
- O'Reilly S, Weber PM, Oswald M und Shipley M (1971) Abnormalities of the physiology of copper in Wilson's disease. III. The excretion of copper. *Archives of Neurology*, 25, 28-32
- Ogra Y, Komada Y und Suzuki KT (1999) Comparative mechanism and toxicity of tetra- and dithiomolybdates in the removal of copper. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 75(3), 199-204
- Polson RJ, Rolles K, Calne RY, Williams R und Marsden R (1987) Reversal of severe neurological manifestations of Wilson's disease following orthotopic liver transplantation. *Quarterly Journal of Medicine*, 64, 685-691
- Prayer L, Wimberger D, Kramer J, Grimm G, Oder W und Imhof H (1990) Cranial MRI in Wilson's disease. *Neuroradiology*, 32, 211-214
- Rumpel A (1913) Über das Wesen und die Bedeutung der Leberveränderungen und der Pigmentierungen bei den damit verbundenen Fällen von Pseudosklerose, zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Pseudosklerose (Westphal-Strümpell). *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 49, 54-73
- Saito T (1987) Presenting symptoms and natural history of Wilson's disease. *European Journal of Paediatrics*, 146, 261-265
- Sawczuk A und Mosier KM (2001) Neural control of tongue movement with respect to respiration and swallowing. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 12(1), 18-37
- Scheinberg IH und Gitlin D (1952) Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Science*, 116, 484-485
- Scheinberg IH und Sternlieb I (1984) *Wilson's disease*. Philadelphia: Saunders WB

- Schoen RE und Sternlieb I (1990) Clinical aspects of Wilson's disease. *American Journal of Gastroenterology*, 85, 1453-1457
- Schönle PW, Gräbe K, Wenig P, Höhne J, Schrader J und Conrad B (1987) Electromagnetic Articulography: Use of alternating magnetic fields for tracking movements of multiple points inside and outside the vocal tract. *Brain and Language*, 31, 26-35
- Schouwink G (1961) De hepatocerebral degeneration. Thesis, University of Amsterdam, Arnhem: Van der Weil, GW
- Schweska-Polly R, Engelke W und Engelke D (1992) Bedeutung der elektromagnetischen Artikulographie bei der Untersuchung der motorischen Zungenfunktion im Rahmen kieferorthopädischer Diagnostik. *Fortschritte der Kieferorthopädie*, 53, 3-10
- Scott J und Gollan JL (1983) Wilson's disease, presenting as chronic active hepatitis. *Gastroenterology*, 84, 161-167
- Seguier N, Spira A, Dordain M, Lazar P und Chévrier-Muller C (1974) Etude des relations entre les troubles de la parole et les autres manifestations clinique dans la maladie de Parkinson. *Folia phoniatica*, 26, 108-126
- Shah AB, Chernov I, Zhang HT, Ross BM, Das K und Lutsenko S (1997) Wilson disease gene (ATP7B): population frequencies, genotype-phenotype correlation, and functional analyses. *American Journal of Human Genetics*, 61, 317-328
- Starosta-Rubinstein S, Young AB, Kluin K, Hill G, Aisen AM, Gabrielsen T und Brewer GJ (1987) Clinical assessment of 31 patients with Wilson's disease. Correlations with structural changes on magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology*, 44, 365-370
- Sternlieb I, Morell AG und Bauer CD (1961) Detection of the heterozygous carrier of the Wilson's disease gene. *Journal of Clinical Investigation*, 40, 707-715
- Sternlieb I und Scheinberg IH (1979) The role of radio copper in the diagnosis of Wilson's disease. *Gastroenterology*, 77, 138-142
- Sternlieb I (1990) Perspectives on Wilson's disease. *Hepatology*, 12, 1234-1239
- Stock EI und Hirschfeld U (1996) Phonotheke. Lehrerhandreichungen, München: Langenscheidt
- Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, Hefter H, Kreuzpaintner G und Strohmeyer G (1991) Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Annals of Internal Medicine*, 115, 720-726
- Strickland GT, Beckner WM, Leu ML und O'Reilly,S (1969) Copper - 67 studies in Wilson's disease patients and their families. *Clinical Research*, 17, 396
- Strümpell A (1899) Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der sogenannten Pseudosklerose. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, 14, 348-355

Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer JL, Wasco W und Ross B (1993) The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nature Genetics*, 5, 344-350

Vogt A (1929) Kupfer und Silber aufgespeichert in Auge, Leber, Milz und Nieren als Symptom der Pseudosklerose. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 83, 417-419

Volkman J, Hefter H, Lange HW und Freund HJ (1992) Impairment of Temporal Organization of Speech in Basal Ganglia Diseases. *Brain and Language*, 43, 386-399

Vulpe C, Levinson B und Whitney S (1993) Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper transporting ATPase. *Nature Genetics*, 5, 344-350

Walshe JM (1956) Penicillamine. A new oral therapy for Wilson's disease. *American Journal of Medicine*, 21, 487-495

Walshe JM (1969) Management of Penicillamine nephropathy in Wilson's disease: a new chelating agent. *Lancet*, 2, 1401

Walshe JM (1986) Wilson's disease. In: *Handbook of clinical neurology*. Edited by P.J. Vinken, G.W. Bruyn and H.L. Klawans, New York, N.Y.: Elsevier Publishing, 223-238

Walshe JM und Gibbs KR (1987) Brain copper in Wilson's disease. *Lancet*, 2, 1030

Westphal C (1883) Über eine dem Bilde der cerebrospinalen grauen Degeneration ähnlichen Erkrankung des zentralen Nervensystems ohne anatomischen Befund, nebst einiger Bemerkungen über paradoxe Kontraktionen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 14, 87-134

Wilson SAK (1912) Progressive lenticular degeneration. A familiar nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain*, 34, 295-309

## **VII. Danksagung**

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Dr. Hefter für seine Betreuung und Anleitung danken. Großer Dank gebührt ebenfalls Herrn Dr. Jens Volkmann, ohne dessen Unterstützung mir der Einstieg in die Thematik und insbesondere in die Articulographie nicht so einfach geglückt wäre.

Zum Gelingen der Arbeit haben in besonderem Maße die Wilsonpatienten der Neurologischen Klinik beigetragen. Ich möchte mich recht herzlich für deren Kooperation und Teilnahme an den Aufzeichnungen der Sprech- und Motorikbewegungen bedanken.

Auch meinen Freunden und Bekannten, die sich für meine Übungen und schließlich auch für die „echten“ Aufzeichnungen mit dem Articulographen zur Verfügung gestellt haben, möchte ich an dieser Stelle noch einmal recht herzlich für Ihre Zeit, Geduld und „Überwindung“ danken.

In den vergangenen acht Jahren war es um die Realisation dieser Arbeit nicht immer gut gestellt, so dass ich meinen Freunden, die es verstanden haben, mich auch in diesen schweren Stunden zur Weiterarbeit zu motivieren nun sagen möchte, dass sie Recht behalten haben. Danke dafür!

Besonderer Dank gebührt hierbei Herrn Bernd Katryniak, der es auf seine besondere Art verstanden hat, mich zum Weitermachen zu motivieren und meinen Eltern, die mir stets ein offenes Ohr geschenkt haben und es immer wieder verstanden, mich auf die eine oder andere Art und Weise zu unterstützen.

# Lebenslauf

## **Persönliche Angaben**

Name: Carsten Freitag  
Geburtsdatum: 27.10.1970  
Geburtsort: Gladbeck

## **Schulbildung**

1977 bis 1981 Grundschole Rheinbaben  
in Bottrop-Eigen  
1981 bis 1990 Josef-Albers-Gymnasium  
in Bottrop  
1990 Abitur  
1990 bis 1991 Grundwehrdienst in Lüneburg

## **Hochschulstudium**

10/91 bis 4/98 Studium der Humanmedizin an der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
3/94 Physikum  
3/95 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
6/95 Beginn der wissenschaftlichen Arbeiten im  
Rahmen der Dissertation in der  
Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-  
Universität  
9/95 USMLE STEP 1  
(Amerikanisches Staatsexamen)  
3/97 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
8/97 USMLE STEP II  
(Amerikanisches Staatsexamen)  
4/97 bis 4/98 Praktisches Jahr im Marienhospital

Düsseldorf, Augenheilkunde (Prof. Steinbach)

5/98

3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

18.05.1998

Teilapprobation erteilt von der  
Bezirksregierung Düsseldorf

### **Famulaturen**

2/96 bis 4/96

Hawera Hospital  
Hawera, Taranaki, Neuseeland  
Innere Medizin, Outpatients department

8/96

Neurologische Klinik der Heinrich-Heine-  
Universität, Düsseldorf

9/96

Augenheilkunde, Martinushospital, Düsseldorf

### **Berufstätigkeit**

01.06.98-31.07.98

AiP in der Neurochirurgischen Klinik  
der Stadt Duisburg

01.09.98-31.12.1999

AiP in der Augenklinik Mülheim an der Ruhr

01.01.2000 bis 04.08.2002

Approbation / Assistenzarzt in der  
Augenklinik Mülheim/Ruhr

seit August 2002

Assistenzarzt in einer Augenarztpraxis,  
Düsseldorf

### **besondere Weiterbildungen**

Seit Sommer 2001

Akupunktur-Weiterbildung bei der DÄGfA

Seit April 2002

Medizinische Informatik, Mibeg Consulting,  
Köln

Düsseldorf, den 04. Februar 2003

**Carsten Freitag**

# Untersuchungen zu orofacialen und Extremitätenbewegungen bei Morbus Wilson

## Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht bei 12 Personen mit hepatolentikulärer Degeneration (Morbus Wilson) sprechmotorische und skeletomotorische Parameter und vergleicht diese mit den Ergebnissen der Untersuchung bei Normalpersonen. Der Wilsonschen Krankheit liegt eine schwere Störung des Kupfermetabolismus zugrunde, die zu einer verminderten Kupferausscheidung und somit zu einer Ansammlung des Kupfers im Körper des Erkrankten führt, was hepatische und cerebrale Dysfunktionen nach sich zieht. Im Bereich des ZNS zeigen sich die Basalganglien besonders vulnerabel hinsichtlich des toxischen Effektes des Kupfers. Bei den neurologischen Symptomen stehen Tremor, Dystonie, Dysarthrie und Koordinationsstörungen im Vordergrund. Neben den Störungen der Extremitätenmotorik stellt die Beeinträchtigung des sprechmotorischen Systems eine weitere erhebliche Behinderung im täglichen Leben der Erkrankten dar, da sowohl die sprachliche, als auch die nichtsprachliche Kommunikation durch die Veränderungen in Mitleidenschaft gezogen wird. Untersuchungen zu extra-pyramidal motorischen Störungen wurden bisher hauptsächlich an Parkinsonpatienten durchgeführt. Untersuchungen zu Störungen des sprechmotorischen Systems von Wilsonpatienten beruhten bisher im Wesentlichen auf der Analyse von Tonaufzeichnungen und dazugehörigen Phonogrammen. Die elektromagnetische Articulographie (EMA) als relativ neuartiges, nicht invasives und unschädliches Verfahren ist in diesem Bereich bisher nicht ihren Möglichkeiten entsprechend zum Einsatz gekommen. Die Vorteile der EMA bestehen darin, dass mit ihr im Mundraum direkte Messungen der Geschwindigkeiten peripherer Artikulatoren durchgeführt werden können. Die vorliegende Arbeit ist die erste Studie, in der sprechmotorische und skeletomotorische Parameter von Wilsonpatienten erhoben werden und anschließend mit den Ergebnissen der Untersuchungen eines Kollektivs aus gesunden Probanden korreliert werden. Hierbei zeigt sich, dass die Wilsonpatienten mit steigendem Grad der Dysarthrie zunehmend unter Beeinträchtigungen des skeletomotorischen und des sprechmotorischen Systems leiden. Die Sprechmotorik zeigt sich zum einen in Ihrer absoluten Geschwindigkeit verlangsamt, das relative Timing des Sprechaktes zeigt sich zunehmend gestört, und die Abfolge von Zungenbewegungen weist mit zunehmender Dysarthrie größere Störungen auf. Die Extremitätenmotorik zeigt sich ebenfalls insgesamt verlangsamt, mit einem signifikant verlangsamt Tremor, einer signifikant verlängerten Kontraktionszeit für Einzelkontraktionen und einer signifikanten Abnahme der Frequenz möglichst schnell durchgeführter Zeigefingerbewegungen. Beim Vergleich der untersuchten Parameter zeigen sich viele signifikante Korrelationen zwischen den beiden motorischen Systemen. Die Veränderungen der Tremorfrequenzen, der Einzelbewegungen und der schnellen alternierenden Bewegungen (sprachliche und motorische Diadochokinese) beider motorischer Systeme korrelieren signifikant miteinander, so dass sich die Frage nach einem gemeinsamen, gleichartig durch die erhöhte Kupferkonzentration geschädigtem, übergeordnetem Zentrum stellt, welches sowohl die zeitlichen, als auch die räumlichen Abläufe während der Artikulation bzw. Phonation und der Extremitätenbewegung steuert. Die bisherigen Untersuchungen lassen ein solches gemeinsames Zentrum in den Basalganglien oder einer übergeordneten Struktur vermuten.

Düsseldorf, 5.2.03

