

Aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften
und Medizinische Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

**Der Einfluss der Tiefen Hirnstimulation
auf die sensomotorische Sprachkontrolle
bei Morbus Parkinson**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Bahne Hendrik Bahners

2021

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. rer. nat. Markus Butz

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Rüdiger Seitz

Für meine Eltern

Diese Arbeit basiert auf der folgenden Publikation:

Bahners, B.H., Florin, E., Rohrhuber, J., Krause, H., Hirschmann, J., van de Vijver, R., Schnitzler, A., Butz, M., 2020.

Deep Brain Stimulation Does Not Modulate Auditory-Motor Integration of Speech in Parkinson's Disease.

Front. Neurol. 11, 655. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00655>

Zusammenfassung

Der *Morbus Parkinson* (MP) ist eine neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch den Untergang dopaminerger Neurone in der *Substantia nigra* verursacht wird. Neben einem akinetisch-rigiden Syndrom entwickeln bis zu 90 % der Parkinson Patient*innen (PP) im späteren Verlauf ihrer Erkrankung schwere Sprach- oder Schluckbeschwerden. Es wird angenommen, dass auch sensomotorische Defizite zu diesen Sprachsymptomen beitragen. Die neuronalen Mechanismen der sensomotorischen Sprachkontrolle können in Perturbationsexperimenten untersucht werden. Im Rahmen dieser Untersuchungen wird die Frequenz des auditiven Feedbacks in Echtzeit verändert, um eine Kompensation auf diese Feedback-Veränderung zu provozieren. PP kompensieren dabei stärker auf frequenzverändertes Feedback als gesunde Proband*innen. Diese Beobachtung könnte mit einem Ungleichgewicht zwischen dem somatosensorischen und dem auditiven Feedback Kontrollsystem assoziiert sein, welches zu einer Überschätzung des auditiven Feedbacks beim MP führt. Über die Wirkung der Tiefen Hirnstimulation (THS) auf Sprache herrscht Uneinigkeit und die Effekte scheinen von bisher nicht identifizierten individuellen Faktoren abzuhängen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob die THS im *Nucleus subthalamicus* (STN) sensomotorische Defizite moduliert und somit vokale Antworten sowie akustisch evozierte Antworten auf das frequenzveränderte Feedback beeinflusst.

Zu diesem Zweck wurden 20 PP mit THS im STN im ersten Versuchsteil darum gebeten, mehrmals hintereinander einen Vokal zu singen. Zeitgleich wurde die eigene Stimme auf Kopfhörern präsentiert und während jeder Vokalisation mehrmals in der Frequenz verändert. Für den zweiten Versuchsteil wurden die PP instruiert, der Audioaufnahme des ersten Versuchsteils samt frequenzveränderter Passagen passiv zuzuhören. Für beide Versuchsteile wurde die Hirnaktivität mittels Magnetenzephalographie (MEG) aufgezeichnet. Das Experiment wurde jeweils bei ein- und ausgeschalteter Stimulation durchgeführt.

Eine positive Korrelation zwischen der Größe der vokalen Antworten und der Tonhöhenvariabilität der Stimme lag sowohl bei ein- als auch bei ausgeschalteter Stimulation vor. Es wurden jedoch keine Unterschiede der vokalen Antworten zwischen ein- und ausgeschalteter Stimulation gefunden. Die P200m Amplituden der akustisch evozierten Antworten des linken und rechten auditorischen Kortex und *Gyrus temporalis superior* waren für das passive Zuhören signifikant größer.

Defizite der sensomotorischen Sprachkontrolle bei PP führen zu größeren vokalen Antworten in Perturbationsexperimenten, wobei offenbar kein wesentlicher Einfluss der THS auf die vokalen Antworten bei PP besteht. Die THS scheint somit keinen modulatorischen Einfluss auf die sensomotorische Sprachkontrolle bei PP zu haben.

Summary

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder of the central nervous system caused by the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. Besides an akinetic-rigid syndrome, up to 90 % of patients with PD (PP) develop severe speech or swallowing difficulties in the later course of their disease. Sensorimotor deficits are thought to also contribute to these speech symptoms. To examine the neural mechanisms underlying sensorimotor speech control, perturbation experiments were used in earlier studies. In these experiments, the frequency of auditory feedback can be altered artificially in real-time and a vocal compensation to these alterations is provoked. PP compensate stronger to frequency altered feedback than healthy individuals. This observation may be associated to a dysequilibrium of somatosensory and auditory feedback control, that results in an overestimation of auditory feedback in PP. Research on the effects of deep brain stimulation (DBS) on speech is rather inconclusive and the effects seem to critically depend on unidentified individual factors. The aim of the present study was to assess whether subthalamic DBS can modulate deficits of sensorimotor speech control and therefore change vocal responses as well as auditory evoked responses to frequency altered feedback.

In the first part of the experiment 20 PP with subthalamic DBS were asked to vocalize a vowel several times. Simultaneously, their voice was played back over earphones in real-time and altered in frequency during each of the vocalizations. The second part consisted in a passive listening task, in which the audio recording of part one, including the sequences with altered feedback, was played back to the patients. For both experiments brain activity was recorded using magnetoencephalography (MEG). The experiment was performed with the stimulation switched ON and OFF.

A positive correlation between vocal response magnitude and pitch variability was seen for both, stimulation ON and OFF. However, no differences of vocal responses between ON and OFF were found. P200m amplitudes of auditory evoked responses of left and right auditory cortex and superior temporal gyrus were significantly larger during listening.

Deficits in sensorimotor speech control in PD contribute to larger vocal responses in perturbation experiments, although there is apparently no significant effect of DBS on vocal responses among PP. Overall, DBS seems to be limited in modulating sensorimotor speech control in PD.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Summary.....	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Morbus Parkinson	1
1.2 Epidemiologie und Gesundheitskosten	2
1.3 Klinische Symptomatik.....	3
1.3.1 Akinese.....	3
1.3.2 Rigor.....	4
1.3.3 Ruhetremor.....	4
1.3.4 Posturale Instabilität	4
1.3.5 Präklinische Symptome	5
1.3.6 Andere nicht-motorische Symptome	6
1.3.7 Diagnose	6
1.4 Sprache	7
1.4.1 Hypokinetische Dysarthrie.....	7
1.4.2 Akustische Objektivierung	7
1.4.3 Pathophysiologie.....	8
1.4.4 Sensomotorische Sprachkontrolle	8
1.4.5 Das DIVA-Modell	9
1.4.6 Sensomotorische Sprachkontrolle beim Morbus Parkinson.....	10
1.4.7 Perturbationsexperimente	11
1.5 Therapie	12
1.5.1 Medikamentöse Therapie.....	13
1.5.2 Nicht-Medikamentöse Therapie	13
1.5.3 Tiefe Hirnstimulation.....	14
1.5.4 Tiefe Hirnstimulation und Sprache.....	14
1.6 Ethikvotum.....	15
1.7 Ziele der Arbeit	16

2	Bahners et al. 2020. <i>Deep Brain Stimulation Does Not Modulate Auditory-Motor Integration of Speech in Parkinson’s Disease</i>. <i>Front. Neurol.</i> 11, 655.	17
3	Diskussion	18
3.1	Vokale Antworten: Verhaltensdaten.....	18
3.2	Akustisch Evozierte Antworten: Magnetenzephalographie	19
3.3	Ergebnisdiskussion	21
3.3.1	Vokale Antworten	21
3.3.2	Vokale Antworten und Tonhöhenvariabilität	22
3.3.3	Akustisch evozierte Antworten	23
3.3.4	Aufgaben bezogene Unterschiede	24
3.3.5	Lateralisation.....	24
3.4	Methodendiskussion.....	25
3.4.1	Klinische Aspekte.....	25
3.4.2	Tiefe Hirnstimulation.....	25
3.4.3	Sprechparameter.....	26
3.4.4	Perturbationsexperiment	26
3.4.5	Tiefe Hirnstimulation und Magnetenzephalographie	27
3.5	Klinischer Bezug und Relevanz der Arbeit	28
3.6	Ausblick.....	29
4	Schlussfolgerung.....	31
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	32

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Neuropathologische Stadien nach Braak	5
Abb. 2: Schema der Sprachkontrolle im DIVA-Modell.....	9
Abb. 3: DIVA-Modell der Sprachproduktion	11
Abb. 4: Ergebnisse der Bayes'schen Statistik	20
Abb. 5: N100m Latenzen.....	21
Abb. 6: Akustisch Evozierte Antworten ON vs. OFF	28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien Idiopathisches Parkinsonsyndrom (<i>UK Brain Bank Criteria</i>).....	7
Tabelle 2: Therapiebereiche und -ziele in der Behandlung des <i>Morbus Parkinson</i>	12

Abkürzungsverzeichnis

AC	Auditorischer Kortex, <i>auditory cortex</i>
AR	Akinetisch-rigider Typ
ÄT	Äquivalenztyp
BG	Basalganglien
COMT	Catechol-Ortho-Methyl-Transferase
DALYs	<i>Disability-adjusted life years</i>
DIVA	<i>Directions into Velocities of Articulators</i>
DM	DIVA-Modell
FBC	Feedback Kontrollsystem
FFC	<i>feedforward</i> Kontrollsystem
H₀	Nullhypothese
H₁	Alternativhypothese
HKD	Hypokinetische Dysarthrie
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
KI	Konfidenzintervall
LCMV	<i>Linearly Constrained Minimum Variance</i>
LSVT	<i>Lee Silverman Voice Treatment</i>
M1	Motorischer Kortex
MAO-B	Monoaminoxidase-B
MEG	Magnetenzephalographie
MP	<i>Morbus Parkinson</i>
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMS	Nicht-motorische Symptome
PDQ-39	<i>Parkinson's Disease Questionnaire</i>
PP	Parkinson Patient*innen
QALYs	<i>Quality-adjusted life years</i>
RBD	REM Schlaf Verhaltensstörung, <i>REM sleep behaviour disorder</i>
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
SMA	Supplementär-motorische Area
SNC	<i>Substantia nigra, pars compacta</i>
STG	<i>Gyrus temporalis superior</i>
STN	<i>Nucleus subthalamicus</i>
TD	Tremor-dominantes Parkinsonsyndrom
THS	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
vs.	<i>versus</i>

1 Einleitung

1.1 Morbus Parkinson

Der *Morbus Parkinson* (MP) ist eine neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems, die auf dem Untergang dopaminergener Neurone in der *pars compacta* der *Substantia nigra* (SNc) beruht (Mullin and Schapira, 2015). Die Erstbeschreibung der Erkrankung erfolgt 1817 durch James Parkinson, der in seinem Artikel über die *shaking palsy* ein Kollektiv von Patient*innen mit einem neurologischen Syndrom bestehend aus Ruhetremor, Brady- und Akinese beschreibt (Parkinson, 1817). Der französische Neurologe Jean-Martin Charcot gibt dem Syndrom später seinen heutigen Namen und relativiert den Begriff *shaking palsy*, da die Patient*innen seiner Meinung nach weder eine Schwäche (*palsy*) noch notwendigerweise einen Tremor (*shaking*) zeigten (Goetz, 1986). Er ist auch derjenige, der darauf basierend eine erste Einteilung in ein Parkinsonsyndrom mit Tremor sowie ein Parkinsonsyndrom ohne Tremor mit betontem Rigor vornimmt (Goetz, 1986). Der von Blocq und Marinescu 1893 beschriebene Fall eines Patienten mit organischem Ruhetremor, welcher mit einem tuberkulösen Granulom der SNc in Verbindung gebracht wurde, liefert den ersten Hinweis darauf, dass die SNc eine betroffene Hirnstruktur beim MP sein könnte (Del Rey et al., 2018). Die neuropathologischen Veränderungen in der SNc, bestehend aus dem Abbau von Melanin sowie eosinophilen zytoplasmatischen Einschlüssen (Lewy-Körperchen), werden einige Jahre später von Trétiakoff und Lewy untersucht und beschrieben (Del Rey et al., 2018). Erst 1960 weisen die Wiener Pharmakologen Ehringer und Hornykiewicz einen Dopaminmangel im *Striatum* der Gehirne von Parkinson Patient*innen (PP) nach und ermöglichen so die ersten klinisch-pharmakologischen Studien mit Levodopa (Ehringer and Hornykiewicz, 1960; Birkmayer and Hornykiewicz, 1961; Del Rey et al., 2018). 1983 berichten Langston *et al.* über vier Fälle eines akut aufgetretenen schweren Parkinsonsyndroms im Norden Kaliforniens (Langston et al., 1983). Alle diese Patient*innen hatten zuvor eine neu synthetisierte intravenöse Droge konsumiert, die den Stoff 1-Methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) enthielt (Langston et al., 1983). Schon in der ersten Publikation verweist Langston auf die Möglichkeit des Einsatzes dieser Substanz zur Generierung eines Tiermodells, was bereits im selben Jahr von Burns *et al.* umgesetzt wird (Burns et al., 1983; Langston et al., 1983). Dieses Modell ebnet den Weg für chemische Läsionsstudien des *Nucleus subthalamicus* (STN) in MPTP behandelten nicht-humanen Primaten (NHP) (Bergman et al., 1990). Das durch MPTP induzierte schwere Parkinsonsyndrom der NHP konnte dabei durch eine chemische Läsion des STN rückgängig gemacht werden (Bergman et al., 1990).

1.2 Epidemiologie und Gesundheitskosten

Der *Morbus Parkinson* ist nach der Alzheimer Erkrankung die häufigste neurodegenerative Erkrankung (Kalia and Lang, 2015). 2016 waren weltweit etwa 6,1 Millionen (95%- KI: 5,0–7,7 Mio.) Menschen an Parkinson erkrankt (Dorsey et al., 2018). In Deutschland waren es im selben Jahr 126.246 Menschen (95%- KI: 126.397–203.964) (Dorsey et al., 2018). Im Vergleich zu 1990 ist die Prävalenz damit um 14,5% gestiegen. Dieser Anstieg kann vermutlich nicht alleine durch eine veränderte Altersstruktur der Bevölkerung erklärt werden (Dorsey et al., 2018). Die *disability-adjusted life years* (DALYs) liegen für Patient*innen mit MP bei 96.66 (95%-KI: 73.05–127.11). Damit ist der MP – in Bezug auf Prävalenz und DALYs – die am schnellsten zunehmende neurologische Erkrankung (Dorsey et al., 2018). Eine der häufigsten Todesursachen im Rahmen des MP stellt die Aspirationspneumonie dar, für die erkrankungsassoziierte Schluckstörungen den bedeutendsten Risikofaktor darstellen (Jones and Ciucci, 2016). Im Laufe der Erkrankung treten bei bis zu 90 % der Patient*innen eine Sprach- oder Schluckstörung auf (Sapir et al., 2008). Im Hinblick auf die logopädische Versorgung von Patient*innen mit MP gibt es bislang nur wenige Studien. Lübecker Forscher stellten fest, dass nur 6 der 74 untersuchten Patient*innen (8%) im Laufe ihrer Erkrankung eine logopädische Behandlung erhalten hatten (Vieregge and Dethlefsen, 1992). In einer rezenten Analyse der Gesundheitsdaten einer Krankenversicherten-Kohorte wurde die Verschreibungen von Logopädie in einer Gruppe von mehr als 20 Tausend PP im Jahr 2015 mit 4% beziffert (Heinzel et al., 2018). Neben dem geringen Anteil der Verschreibungen, kann diese Unterversorgung vermutlich auch auf eine mangelnde flächendeckende Versorgung sowie die fehlenden subjektiven Beschwerden vieler Patient*innen (68%) zurückgeführt werden (Vieregge and Dethlefsen, 1992). Neuere Untersuchungen zeigen, dass auch bei fehlender subjektiver Beeinträchtigung häufig schon relativ früh dysfunktionales Schlucken und Mikroaspiration auftreten können (Bird et al., 1994; Jones and Ciucci, 2016).

Die steigende Zahl an Parkinson erkrankter Menschen in Europa spielt eine große finanzielle Rolle für unsere Gesundheitssysteme. So lagen die Gesundheitskosten für die Behandlung des *Morbus Parkinson* 2010 europaweit bei etwa 13,9 Milliarden € (Gustavsson et al., 2011). In Deutschland lagen die Behandlungs- und Gesundheitskosten pro PP bei 12.762 € im Jahr. Diese Kosten sind vergleichbar mit den entsprechenden Kosten bei Demenz (12.178 €) und Epilepsie (10.246 €) (Gustavsson et al., 2011). Die durchschnittlichen Lebenszeitkosten der medikamentösen Therapie wurden in einer deutschen Studie auf etwa 126.200 €, die Kosten der Tiefen Hirnstimulation (THS) auf 133.200 € geschätzt (Dams et al., 2013).

Bezüglich der medikamentösen Therapie betrug die Effektivität gemessen in *quality-adjusted life years* (QALYs) 10.6, die THS kam auf 11.6 QALYs. Das inkrementelle Kosten-Nutzen Verhältnis betrug 6.677 €/QALY, bei früher Implantation des THS Systems lag sie sogar bei 3.443 €/QALY (Dams et al., 2013). Das bedeutet, dass bei Einsatz der THS anstelle der medikamentösen Therapie etwa 6.700 € mehr pro QALY ausgegeben werden müssen (Dams et al., 2013; Deuschl et al., 2016). Insgesamt stellt die THS – gerade bei langer Batteriehaltbarkeit und früher Implantation – im Vergleich zur alleinigen Medikamentengabe eine kosteneffektive Therapie dar (Dams et al., 2013).

1.3 Klinische Symptomatik

Das Parkinsonsyndrom umfasst definitionsgemäß die klinische Triade von Akinese, Rigor und Ruhetremor, meist ergänzt durch die posturale Instabilität (Clarke et al., 2016). Die häufigste Manifestationsform stellt das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) dar. Es bildet eine sehr heterogene klinisch-syndromale Gruppe, da die Ausprägung der jeweiligen oben genannten Symptome sowie der Krankheitsverlauf individuell stark unterschiedlich sind (Foltynie et al., 2002). Die bereits von Charcot vorgeschlagene Einteilung (siehe Kap. 1.1) in ein Tremor-dominantes (TD) und nicht Tremor-dominantes Parkinsonsyndrom mit betontem Rigor oder auch akinetisch-rigider Typ (AR) wird neben einem sogenannten Äquivalenztyp (ÄT) mit gleichzeitigem Auftreten von ausgeprägtem Tremor und Rigor nach wie vor in Klinik und Forschung verwendet (Deuschl et al., 2016; Iijima et al., 2011; Goetz, 1986). Patient*innen, bei denen sich das IPS initial mit einem Ruhetremor manifestiert, zeigen einen langsameren Krankheitsverlauf, als Patient*innen mit einer anderen Erstmanifestation der Erkrankung (Hoehn and Yahr, 1967). Diese Beobachtung suggeriert, dass eine Einteilung anhand klinischer Symptome eine gewisse prognostische Relevanz hat. Anhand großer Datenbanken sind daher schon mehrere Versuche einer prognostischen Klassifikation erfolgt (Fereshtehnejad et al., 2017; Rajput et al., 2017; Rooden et al., 2011). Allerdings ist die Reproduzierbarkeit dieser Analysen fraglich und Gegenstand des aktuellen wissenschaftlichen Diskurses (Mestre et al., 2018; van Rooden et al., 2019).

1.3.1 Akinese

Die Akinese ist das definierende und gleichzeitig am meisten beeinträchtigende Symptom des Parkinsonsyndroms (Clarke et al., 2016). Akinese bezeichnet einen Symptomkomplex von Bewegungsverlangsamung (Bradykinese), allgemeiner Bewegungsarmut und klein-amplitudigen Bewegungen (Hypokinese) sowie Schwierigkeiten bei der Bewegungsinitiation (Clarke et al., 2016). Am spezifischsten für die Akinese ist die Ermüdbarkeit und Amplitudenabnahme bei repetitiven Bewegungen, die sie von pyramidal-motorisch- oder zerebellär

bedingter Verlangsamung unterscheidet (Clarke et al., 2016). In der klinischen Untersuchung werden dazu repetitive Bewegungen der oberen Extremität begutachtet: wiederholte Zeigefinger-Daumenkontakte, Supinations- und Pronationsbewegungen sowie Faustöffnung und -schluss (Deuschl et al., 2016).

1.3.2 Rigor

Ein Symptom, welches fast alle Betroffenen im Rahmen eines Parkinsonsyndroms zeigen, ist die muskuläre Steifigkeit bei passiver Bewegung eines Gelenks (Clarke et al., 2016). Ein Rigor unterscheidet sich von der Spastik in erster Linie dadurch, dass er in Extensoren und Flexoren gleich stark ausgeprägt und unabhängig von der Geschwindigkeit der Bewegung ist (Deuschl et al., 2016). Wenn der Untersucher das rigide Gelenk durchbewegt, kann es sich so anfühlen, als biege er ein Bleirohr (Clarke et al., 2016). Ein gleichzeitiger leichter Ruhetremor kann den Rigor gewissermaßen durchbrechen und führt bei dieser Untersuchung zum sogenannten Zahnradphänomen (Deuschl et al., 2016).

1.3.3 Ruhetremor

Der Ruhetremor ist definiert als rhythmische, unwillkürliche und oszillatorische Bewegung eines Körperteils, welches – während der Tremor auftritt – nicht willkürlich muskulär angesteuert wird und vollständig gegen die Schwerkraft abgestützt ist (Deuschl et al., 1998). Für die Diagnose eines IPS ist der Ruhetremor nicht obligatorisch, wobei etwa 80% der Patient*innen im Laufe der Erkrankung einen Tremor entwickeln (Clarke et al., 2016). Dieser Ruhetremor manifestiert sich klassischerweise mit einer Frequenz von 4 - 6 Hz und tritt oft in Form eines Pillendreher-Tremors auf, welcher einen distal auf den Daumen betonten Ruhetremor beschreibt (Clarke et al., 2016). Typisch ist eine Aktivierbarkeit des Tremors durch kognitive oder emotionale Anstrengung (Deuschl et al., 2016). Weiterhin können Tremorformen wie der Halte- und Aktionstremor auftreten, die allerdings seltener zum Erkrankungsbild des IPS gehören und durch eine höhere Frequenz und eine Aktivierung durch Willkürmotorik charakterisiert sind (Deuschl et al., 2016).

1.3.4 Posturale Instabilität

Die Posturale Instabilität wird oft als viertes der drei Kardinalsymptome des Parkinsonsyndroms aufgelistet (Clarke et al., 2016). Dabei handelt es sich um einen Verlust der posturalen Stellreflexe, der eher im späteren Verlauf der Erkrankung auftritt und häufig mit Stürzen assoziiert ist (Deuschl et al., 2016).

1.3.5 Präklinische Symptome

Neben den definierenden motorischen Symptomen des IPS treten im Laufe der Erkrankung auch nicht-motorische Symptome (NMS) auf, die oft stark beeinträchtigend für PP sein können (Clarke et al., 2016). Der neuropathologische Prozess, der zum Parkinsonsyndrom führt und in der Bildung von proteinreichen intraneuronalen Einschlusskörpern, den sog. *Lewy bodies*, besteht, beginnt viele Jahre vor der motorischen Erstmanifestation der Erkrankung (Braak et al., 2002). Basierend auf neuropathologischen Untersuchungen mit besonderer Betrachtung der *Lewy bodies* einer großen Zahl von Gehirnen mit und ohne Parkinson wurden sechs verschiedene Stadien des IPS (Abb. 1) definiert (Braak et al., 2002). Diese Stadien sind durch einen stereotypen Befall prädisponierter Neuronenpopulationen charakterisiert. Beginnend im Hirnnervenkern des *Nervus vagus* (X. Hirnnerv) sowie dem *Bulbus olfactorius*, setzt sich die Pathologie über den *Locus coeruleus* bis zur SNc fort (Abb. 1). Sobald 60 bis 80 % der nigrostriatalen Dopaminreserve durch das Fortschreiten der Neurodegeneration aufgebraucht sind, kommt es zur motorischen Erstmanifestation der Erkrankung (Clarke et al., 2016). Das präklinische Intervall der Stadien 1 und 2 nach Braak ist demnach durch neurologische Ausfälle gekennzeichnet, die nicht den klassischen motorischen Symptomen des Parkinsonismus entsprechen. Dazu können Obstipation, Dysphagie, Anosmie, autonome kardiovaskuläre Symptome sowie die *rapid eye movement* (REM)-Schlaf Verhaltensstörung (RBD) zählen.

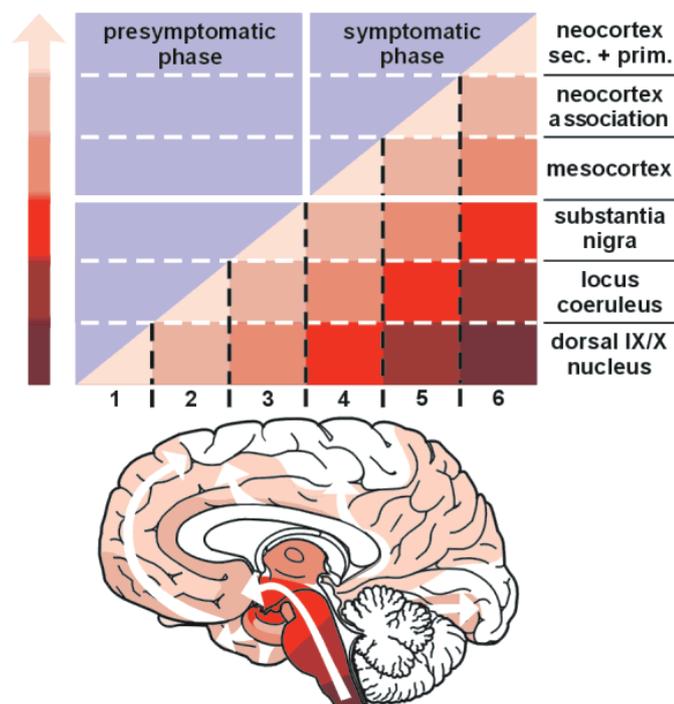


Abb. 1: Neuropathologische Stadien nach Braak

Neuropathologisch lässt sich der präklinische und klinische Verlauf des idiopathischen Parkinsonsyndroms anhand der Verteilung von *Lewy bodies* in verschiedenen Hirnstrukturen (siehe rechte Spalte) in 6 Stadien einteilen. Quelle: Braak et al., 2002.

1.3.6 Andere nicht-motorische Symptome

Einige der NMS treten im Gegensatz zu den präklinischen Symptomen erst im Verlauf der Erkrankung auf (Chaudhuri et al., 2006). Oft sprechen die NMS schlecht auf die dopaminerge Medikation an und führen daher auf lange Sicht zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität von PP (Chaudhuri et al., 2006; Clarke et al., 2016). Fast 40% der PP entwickeln eine leichte depressive Symptomatik, die mit einer Antriebslosigkeit und Abulie (Willenlosigkeit und Unentschlossenheit) überlappt (Clarke et al., 2016). Das Speichellaufen (Sialorrhö) ist ein besonders stigmatisierendes Symptom des späteren Stadiums der Erkrankung und kann mit Anticholinergika oder Botulinumtoxin Injektionen behandelt werden (Clarke et al., 2016). Die beim IPS häufig auftretende Detrusor-Hyperreflexie führt oft zur Steigerung von Harndrang und -frequenz (Panicker and Fowler, 2010). Angst und Schmerzen sind weitere NMS, die weniger gut verstanden werden. Schmerzen können auch schon im frühen Stadium der Erkrankung auftreten und sind häufig mit den motorischen Symptomen assoziiert (Clarke et al., 2016). Auch eine Reihe anderer neuropsychiatrischer Symptome, die auf die Erkrankung selbst oder die Therapie zurückzuführen sind, kann im Verlauf des MP auftreten (Clarke et al., 2016). Dazu zählen unter anderem: kognitive Defizite, psychotische Symptome, Apathie und Alexithymie sowie Impulskontrollstörungen (Hufschmidt et al., 2013).

1.3.7 Diagnose

Die Diagnose des IPS ist in erster Linie eine Verdachtsdiagnose, die anhand der klinischen Symptomatik (Kap. 1.3) sowie in Abgrenzung zu sekundären und atypischen Parkinsonsyndromen gestellt wird (Hufschmidt et al., 2013). Diese klinische Diagnose kann allerdings nur *post mortem* am neuropathologischen Präparat über den Nachweis von *Lewy bodies* (Kap. 1.3.5) gesichert werden (Hughes et al., 1992). Bei Anwendung der diagnostischen Kriterien der *UK Brain Bank* (Tabelle 1) liegt die klinisch-diagnostische Sicherheit bei etwa 80% (Hughes et al., 1992; Hufschmidt et al., 2013).

1. Kriterium	Bradykinese und mindestens eines der folgenden Symptome: Rigor, Ruhetremor, nicht anders erklärbare posturale Instabilität
2. Kriterium	Ausschluss eines sekundären Parkinsonsyndroms : anamnestisch, klinisch, bildmorphologisch
3. Kriterium	Hinweise auf ein atypisches Parkinsonsyndrom : Nichtansprechen auf hohe Dosen L-Dopa, frühzeitige autonome Symptome, zerebelläre Zeichen, Pyramidenbahnzeichen, ausgeprägter Antekollis, deutliche Dysphagie oder Dysarthrie, supranukleäre Blickparese, frühe posturale Instabilität und Stürze, Apraxie oder

	Aphasie, frühe Demenz, fluktuierende Vigilanz und Müdigkeit, frühe visuelle Halluzinationen, symmetrischer Beginn, rasche Progredienz der Erkrankung, okulogyre Krise.
4. Kriterium	Hinweise auf das Vorliegen einer familiären Form
5. Kriterium	Unterstützende Kriterien für ein IPS (>3 der folgenden Eigenschaften): <ul style="list-style-type: none"> ○ Einseitiger Beginn und/oder persistierende Asymmetrie im Krankheitsverlauf, einschließlich L-Dopa induzierter Dyskinesien ○ Ruhetremor ○ Eindeutig positives Ansprechen (>30% des UPDRS III) auf L-Dopa ○ Klinischer Verlauf von 10 oder mehr Jahren ○ Schwere L-Dopa-induzierte Dyskinesien

Tabelle 1: Diagnosekriterien Idiopathisches Parkinsonsyndrom (UK Brain Bank Criteria)

UPDRS-III = motorischer Subscore der Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Quelle: in Anlehnung an Hughes et al., 1992 und Hufschmidt et al., 2013.

1.4 Sprache

1.4.1 Hypokinetische Dysarthrie

Das charakteristische Syndrom der Sprechsymptomatik des MP wird als hypokinetische Dysarthrie (HKD) bezeichnet (Darley et al., 1969a). Dazu zählen Störungen von Stimme (reduzierte Lautstärke, monoton und heiser), Artikulation (unpräzise Konsonanten, Zentralisierung der Vokale) und Stimmrate (erhöht, vermindert oder unverändert) (Ramig et al., 2018). Bereits James Parkinson hatte im Rahmen der Erstbeschreibung des Parkinsonsyndroms eine unterbrochene (*interrupted*) und beschleunigte (*accelerated*) Sprache sowie eine Dysphagie wahrgenommen (Parkinson, 1817). Tatsächlich ist neben den motorischen Kardinalsymptomen Akinese, Rigor und Tremor, bei der Mehrheit der PP (Kap. 1.3) im Laufe der Erkrankung auch der Sprech- und Schluckapparat betroffen (Sapir et al., 2008). Ebenso relevant wie die bereits erwähnten lebenszeitlimitierenden Implikationen der Dysphagie sind die kommunikativen und sozialen Folgen der Sprachsymptomatik, die einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität nehmen können (Darley et al., 1969b; Miller et al., 2006; Sewall et al., 2006; Skodda, 2015).

1.4.2 Akustische Objektivierung

Im Allgemeinen spiegeln die akustischen Eigenschaften der menschlichen Stimme die drei Dimensionen des Klanges wider: Amplitude, Tonhöhe (*pitch*) und Zeitstruktur (Millian-Morell et al., 2018). Charakteristische Veränderungen, wie die reduzierte Stimmlautstärke (Hypophonie) sowie der monotone Klang der Stimme von PP, konnten auch

akustisch objektiviert werden. Dabei war eine Einschränkung der Modulationsfähigkeit von Tonhöhe (*pitch*) und Lautstärke nachweisbar (Darley et al., 1969b; Logemann et al., 1978; Metter and Hanson, 1986; Skodda et al., 2011; Skodda, 2015). Auch das vermehrte Vorkommen von Mikroperurbationen mit konsekutiv rauher und heiserer Stimme sowie eine allgemein erhöhte Tonhöhe ließen sich objektivieren (Hertrich and Ackermann, 1995; Goberman and Coelho, 2002; Skodda, 2015).

1.4.3 Pathophysiologie

Die HKD ist eine multidimensionale Störung und lässt sich nicht auf einen einzelnen pathophysiologischen Aspekt reduzieren (Skodda, 2015). Die verringerte Stimmlautstärke kann teilweise auf die hypokinetische Symptomatik (Kap. 1.3.1) zurückgeführt werden (Ramig et al., 2018). Der Rigor führt zu einer veränderten Kontrolle der Larynxmuskulatur, die zu einer verstärkten laryngealen Spannung führen kann (Harel et al., 2004). Akustisch resultiert dies in einer verringerten Variabilität der Grundfrequenz (F_0 oder auch *pitch*) der Stimme, dem sogenannten *monopitch*, der eine der charakteristischen Eigenschaften der hypokinetisch dysarthrischen Stimme von PP darstellt (Arnold et al., 2014). Neben dem direkten Einfluss der motorischen Symptome auf die Stimme, scheinen auch Defizite der sensomotorischen Sprachkontrolle Einfluss auf die HKD bei PP zu nehmen (Arnold et al., 2014; Skodda, 2015; Ramig et al., 2018). Im Folgenden wird nach einer Einführung in die neuronalen Prozesse, die Rolle der sensomotorischen Sprachkontrolle für die HKD diskutiert.

1.4.4 Sensomotorische Sprachkontrolle

Für die Produktion von Sprache sind Kontrollprozesse essentiell. Die beiden Formen der Sprachkontrolle werden als segmentale Kontrolle und supra-segmentale Kontrolle bezeichnet (Guenther, 2016). Die segmentale Sprachkontrolle steuert die Produktion akustischer Signale, die linguistische Spracheinheiten (=Segmente) wie Silben, Wörter und Phoneme widerspiegeln (Guenther, 2016). Als supra-segmentale Sprachkontrolle wird die Steuerung der prosodischen Sprachproduktion bezeichnet, die – über mehrere Segmente hinweg (=supra-segmental) – den Rhythmus und die Intonation der Stimme beeinflusst (Guenther, 2016). Im Folgenden wird das *Directions into Velocities of Articulators*, kurz DIVA-Modell (DM), vorgestellt, welches die neuronalen Mechanismen der sensomotorischen Sprachkontrolle beleuchtet.

1.4.5 Das DIVA-Modell

Das DM ist ein neuronales Berechnungsmodell (*computational model*) der Sprachproduktion, welches die Integration auditiver, somatosensorischer und motorischer Informationen modelliert (Guenther, 2016). Um Sprachkontrolle zu ermöglichen, bedarf es einem stetigen *monitoring* der Zustände (*states*) dieser drei Systeme (Abb. 2). Dabei repräsentiert der *motor state* M die Position der Artikulatoren und damit den Zustand des Vokaltraktes und seine Repräsentation im motorischen Kortex (M1) (Guenther, 2016). Der *auditory state* A beschreibt die Repräsentation des akustischen Signals mit seinen akustischen Eigenschaften wie F_0 und Formantenfrequenz im Auditorischen Kortex (AC) (Guenther, 2016). Der *somatosensory state* S stellt unter anderem die Repräsentation der propriozeptiven Signale des Vokaltraktes im somatosensorischen Kortex dar (Guenther, 2016).

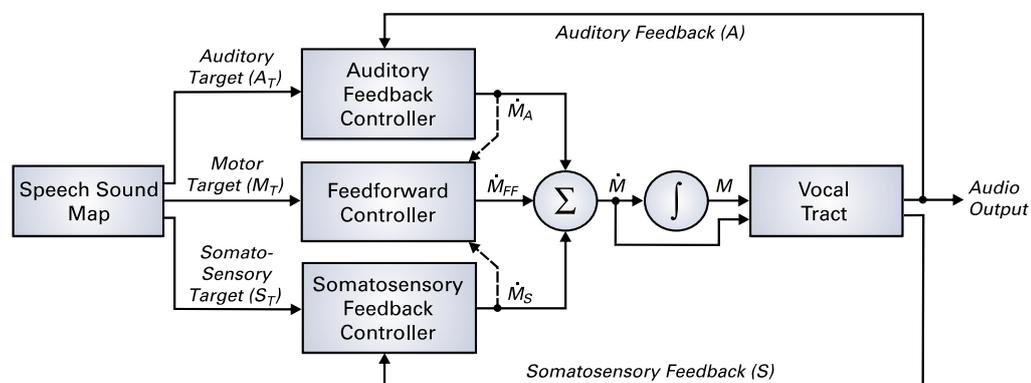


Abb. 2: Schema der Sprachkontrolle im DIVA-Modell

Die Sprachkontrolle gliedert sich in auditives, motorisches (*Feedforward Controller*) und somatosensorisches Feedback Kontrollsystem. Aus dem Vergleich des jeweiligen *Targets* (A_T , S_T) mit dem aktuellen *State* (A , S) ergeben sich *corrective movement commands* (\dot{M}_A , \dot{M}_S , \dot{M}_{FF}), die summiert und anschließend integriert werden ($\int \dot{M}$). DIVA = *Directions into Velocities of Articulators*.

Quelle: Guenther, 2016.

Im DM steht die Aktivierung der so genannten *speech sound map* (Abb. 3) – einer Zellpopulation im Broca Areal – am Beginn der Sprachproduktion (Guenther, 2016). Nach der Aktivierung der *speech sound map* werden drei verschiedene Signale abgelesen, die entsprechende Zielwerte (*targets*) für die oben genannten Zustände (*states*) der drei Systeme definieren (Guenther, 2016). Dabei stellt das *auditory target* (A_T) einen Vektor der gleichen Dimension wie A dar, der die Parameter (bspw. F_0) des gewünschten auditiven *output* beschreibt (Guenther, 2016). Das *somatosensory target* (S_T) definiert dementsprechend die gewünschten somatosensorischen Parameter der Propriozeption sowie der taktilen Informationen aus dem Vokaltrakt (Guenther, 2016). Für beide Systeme vergleicht das Feedback Kontrollsystem (FBC) jeweils den aktuellen Zustand (*state*) mit dem *target* des jeweiligen Systems (Vergleich A mit A_T und S mit S_T) und generiert auf Grundlage dieses Vergleiches *corrective movement commands*

(\dot{M}_A und \dot{M}_S) (Guenther, 2016). Vereinfacht ausgedrückt ergibt sich also ein *corrective movement command* $\dot{M}_{A,S}$ aus:

$$\dot{M}_A = A - A_T \cap \dot{M}_S = S - S_T \quad (1)$$

Das *motor target* (M_T) fungiert als ein Speicher verschiedener *motor commands* (Guenther, 2016). Im Falle des motorischen Systems werden M und M_T durch das so genannte *feedforward* Kontrollsystem (FFC) miteinander verglichen, um ein *feedforward motor command* (\dot{M}_{FF}) zu generieren (Guenther, 2016). Dabei wird der *motor command* Speicher von M_T über die Zeit durch die *corrective movement commands* (\dot{M}_A und \dot{M}_S) erweitert bzw. moduliert (Guenther, 2016). Der definitive *movement command* \dot{M} ergibt sich dann aus der Summe der einzelnen *corrective movement commands* (Guenther, 2016):

$$\dot{M} = \dot{M}_A + \dot{M}_S + \dot{M}_{FF} \quad (2)$$

Da die *corrective movement commands* $\dot{M}_{A,S,FF}$ im weiteren Sinne Geschwindigkeiten ausdrücken, ergibt sich die Veränderung des *motor state* M und damit der Position der Artikulatoren des Vokaltraktes aus dem Integral des *movement commands* \dot{M} über die Zeit (Guenther, 2016):

$$\Delta M = \int \dot{M}(t) \quad (3)$$

Im Vergleich zu anderen Modellen der sensomotorischen Sprachkontrolle liefert das DM eine relativ detaillierte funktionell-anatomische Auflösung der neuronalen Strukturen, die den Komponenten des Modells zugeordnet sind (Abb. 3).

1.4.6 Sensomotorische Sprachkontrolle beim Morbus Parkinson

Die Basalganglien (BG) spielen für die Pathogenese des MP eine wichtige Rolle (Alexander and Crutcher, 1990; Nambu et al., 2000). Auch in Bezug auf Sprachsymptome von PP zeigen sich pathologische Veränderungen der Aktivität der Basalganglien. Eine kürzlich durchgeführte *resting state* fMRT-Studie konnte nachweisen, dass Sprachstörungen beim MP mit einer veränderten Konnektivität zwischen Kortex und linkem Putamen sowie linkem *Globus pallidum* assoziiert sind (Manes et al., 2018). Eine andere Arbeit zeigte sowohl im STN als auch im sensomotorischen Kortex eine erhöhte Aktivität im hohen *Gamma*-Band. Diese Aktivitätserhöhung trat vor Beginn der Artikulation auf und hielt bis zum Ende dieser an (Chrabaszc et al., 2019). Auch im Hinblick auf das zuvor vorgestellte Modell spielen die BG eine Schlüsselrolle. Das FFC baut dabei anatomisch vor allem auf die Konnektivität zwischen BG und dem supplementär-motorischen Areal (SMA) (Abb. 3) (Guenther, 2016). Die Degeneration dopaminerger Neurone beeinträchtigt diese Konnektivität und damit auch die Funktion des FFC

Die kurze Dauer der Feedback-Veränderung dieser Form der Perturbationsexperimente führt dazu, dass keine Anpassungen des FFC stattfinden (Späth, 2018). Um die Funktion des FFC zu untersuchen, kann ein Experiment mit andauernder Perturbation (*sustained perturbation*) durchgeführt werden (Späth, 2018). Das zuvor erwähnte Ungleichgewicht zwischen dem somatosensorischen und dem auditiven FBC kann demnach mit kurzen, unvorhergesehenen Perturbationen objektiviert werden. Tatsächlich fielen im Rahmen von solchen Lautstärke- sowie Frequenz-Perturbationsexperimenten bei PP stärkere vokale kompensatorische Antworten auf das veränderte Feedback auf als bei Gesunden (Liu et al., 2012; Mollaei et al., 2013; Huang et al., 2016). Interessanterweise zeigten PP im gleichzeitig aufgezeichneten EEG größere P200 Amplituden der akustisch evozierten Potentiale als Gesunde (Huang et al., 2016). Diese Veränderungen akustisch evozierter Potentiale stellen vermutlich das neuronale Korrelat des Ungleichgewichtes der beiden FBC dar (Huang et al., 2016).

1.5 Therapie

Auch in der Behandlung des MP spiegelt sich die Komplexität der Symptomatik der Erkrankung wider. Verschiedene Therapieziele (Tab. 2) können von der individuellen Situation der PP abhängen und werden in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zum IPS wie folgt dargestellt (Deuschl et al., 2016).

Therapiebereich	-	+
Primäre Symptomatik	<ul style="list-style-type: none"> ○ Motorisch ○ Autonom ○ nicht-/motor. Komplikationen 	
Psychologische Symptome	<ul style="list-style-type: none"> ○ Erkrankungsbedingt 	
Sekundäre Begleiterkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ○ Internistisch ○ Orthopädisch 	
Alltag /Gesellschaft	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pflegebedürftigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Selbstständigkeit ○ Berufsfähigkeit ○ Lebensqualität

Tabelle 2: Therapiebereiche und -ziele in der Behandlung des Morbus Parkinson

Aufgeführt sind jeweils Therapiebereiche bzw. Behandlungsansätze des *Morbus Parkinson* sowie eine Unterteilung des Therapiebereiches in seine Unterkategorien. Die Spalten deuten die Zielrichtung der Therapieziele an. Behandlungskategorien in der „-“Spalte sollen verhindert und gemindert, Kategorien der „+“Spalte erhalten und gefördert werden.

Quelle: in Anlehnung an Deuschl et al., 2016.

1.5.1 Medikamentöse Therapie

Die Pharmakotherapie des MP setzt auf eine Vielzahl medikamentöser Therapieoptionen, die primär auf die Stimulation dopaminerger Rezeptoren sowie die Verlängerung der Verfügbarkeit des Dopamins im zentralen Nervensystem abzielen (Müller-Rebstein et al., 2017). Folgende Substanzgruppen werden zur Therapie des MP eingesetzt (Deuschl et al., 2016): (1) Levodopa, welches immer in Kombination mit einem Dopamin-Decarboxylase-Hemmer eingesetzt wird, um periphere dopaminerge Nebenwirkungen zu reduzieren (Müller-Rebstein et al., 2017), (2) Dopaminagonisten, (3) Monoaminoxidase-B (MAO-B)-Hemmer, (4) Catechol-Ortho-Methyl-Transferase (COMT)-Hemmer, (5) N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Antagonisten, (6) Anticholinergika. Unter diesen Gruppen ist Levodopa nach wie vor das Mittel der ersten Wahl (Deuschl et al., 2016). Neue Ergebnisse legen nahe, dass der Einsatz von Levodopa schon früh im Laufe der Erkrankung erfolgen kann ohne notwendigerweise die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von motorischen Fluktuationen zu erhöhen (Verschuur et al., 2019). Diese motorischen Fluktuationen in Form eines Wirkverlustes (*wearing off*) oder Levodopa-induzierter Dyskinesien treten bei etwa 30% der PP nach 5 Jahren Levodopa-Therapie auf (Wojtecki et al., 2009). Dieser Symptomatik kann zu Beginn mit weiteren medikamentösen Maßnahmen wie der Gabe eines COMT- oder MAO-B-Hemmers entgegengewirkt werden (Wojtecki et al., 2009). Eine weitere Eskalationsstufe zur Behandlung verkomplizierter motorischer Fluktuationen stellt die kontinuierliche duodenale Verabreichung von Levodopa dar, welche durch die dauerhafte Anlage einer perkutanen Gastrostomie erfolgt (Wojtecki et al., 2009).

1.5.2 Nicht-Medikamentöse Therapie

Allgemein kann und sollte die Behandlung des MP durch den Einsatz nicht-medikamentöser Behandlungen wie Physio-, Ergotherapie und Logopädie ergänzt werden (Deuschl et al., 2016). Die Sturzprävention sowie die Verbesserung und der Erhalt von Mobilität und Selbstständigkeit im Alltag stellen übergeordnete Ziele einer physiotherapeutischen Behandlung bei PP dar (Deuschl et al., 2016). Dazu sind als Schwerpunkte der Behandlung laut Leitlinie das Training von Gang und Gleichgewicht sowie die Verbesserung von Kraft, Bewegungsamplituden und -initiierung zu empfehlen (Deuschl et al., 2016). Ergotherapie bei PP fokussiert vor allem die Alltagsfunktion in Bezug auf Mobilität, Autonomie sowie Berufsfähigkeit (Deuschl et al., 2016). Die zuletzt aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfiehlt PP mit Sprechstörungen eine logopädische Behandlung, die eine Verbesserung von Stimmlautstärke und Tonumfang zum Ziel hat (Deuschl et al., 2016). Dazu wird die Anwendung von Therapieprogrammen wie dem *Lee Silverman Voice Treatment* (LSVT) empfohlen, die das Konzept der

vocal vigilance verfolgen und die Verbesserung der zuvor genannten akustischen Eigenschaften der Stimme forcieren (Fox et al., 2002; Ramig et al., 2018).

1.5.3 Tiefe Hirnstimulation

Eine weitere Stufe der Behandlung therapierefraktärer Symptome der Erkrankung sowie motorischer Fluktuationen ist die Durchführung einer Operation zur THS im STN (Deuschl et al., 2006; Wojtecki et al., 2009). Gleichwohl der STN schon in den 1960er Jahren als effektiver Zielpunkt von Neurostimulation identifiziert werden konnte, lieferten die zuvor genannten Ergebnisse und Modellentwürfe von Bergman et al. (Kap.1.1) die wissenschaftliche Grundlage für erste klinische Studien mit hochfrequenter THS im STN (Gardner, 2013). In einer der ersten Kohorten mit 24 Patient*innen, die mit THS im STN therapiert worden waren, konnte nach einem Jahr eine Verbesserung der motorischen Symptome in der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) um 60% sowie eine Halbierung der Levodopa-Dosis erzielt werden (Limousin et al., 1998). Auch in größeren randomisiert-kontrollierten Studien konnten signifikante Verbesserungen im UPDRS sowie dem *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ-39) gezeigt werden (Deuschl et al., 2006). Heute ist die THS eine etablierte neurochirurgische Therapiemethode und bereits etwa 150.000 PP an über 700 Zentren weltweit sind mit THS Systemen implantiert worden (Harmsen et al., 2020).

1.5.4 Tiefe Hirnstimulation und Sprache

Die THS zeigt signifikante Effekte auf die motorischen Symptome bei PP (Deuschl et al., 2006; Benabid et al., 2009). Über die Wirkung der THS auf Sprachsymptome herrscht jedoch Uneinigkeit und die Effekte scheinen von bisher nicht identifizierten individuellen Faktoren abzuhängen (Skodda et al., 2014; Behroozmand et al., 2019). Generell scheint es langfristig zu einer Verschlechterung der Sprachverständlichkeit nach der Operation zur THS zu kommen. Nach 8 Jahren Beobachtungszeitraum reduzierte sich die Sprachverständlichkeit von 91% auf 63% (Aviles-Olmos et al., 2014). Diese Verschlechterung der Verständlichkeit war bei nicht operierten PP geringer (Limousin and Foltynie, 2019). In einer Gruppe von 56 PP, die mit THS implantiert wurden, waren die wichtigsten prädiktiven Faktoren für eine postoperative Verschlechterung der Sprachverständlichkeit; eine präoperativ schlechte Sprachverständlichkeit im medikamentösen ON, eine lange Erkrankungsdauer sowie medial platzierte Elektroden in der linken Hemisphäre (Tripoliti et al., 2014). Auch zuvor konnte in Studien eine Verschlechterung von Sprachsymptomen beobachtet werden, die beispielsweise auf Störungen der Wortflüssigkeit sowie auf selbst berichteten Sprachschwierigkeiten beruhte (Kleiner-Fisman et al., 2006; Wertheimer et al., 2014). Bezüglich dysphagischer Beschwerden zeigt eine rezente Untersuchung keinen Nutzen der

subthalamischen THS für das Schlucken (Pflug et al., 2020). Ein negativer Einfluss der THS auf das Schlucken wurde ebenso wenig beobachtet (Pflug et al., 2020). Andererseits kann die THS im STN spezifische Sprachsymptome wie Hypophonie und Stimmzittern lindern (Klostermann et al., 2008). Auch eine Tendenz zu verbesserter Stimmlautstärke und erhöhter Tonhöhenvariabilität beim flüssigen Sprechen konnte beobachtet werden (Skodda et al., 2014). Ein Einfluss der THS auf die sensomotorische Sprachkontrolle ist allerdings bisher weitgehend unverstanden.

1.6 Ethikvotum

Die Studie wurde vor Beginn der Datenerhebung von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität genehmigt (Studennummer: 6211R) und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt (World Medical Association, 2013). Alle Patienten gaben ihre vorherige informierte schriftliche Zustimmung.

1.7 Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie die THS im STN die sensomotorische Sprachkontrolle beim MP beeinflusst. Zu diesem Zweck wurden vokale Antworten sowie akustisch evozierte Antworten auf frequenzverändertes Feedback mittels Magnetenzephalographie (MEG) im Rahmen eines Perturbationsexperimentes gemessen. Folgende Fragestellungen sollen beantwortet werden:

- (1) Hat die THS einen Einfluss auf die sensomotorische Sprachkontrolle und moduliert dadurch vokale Antworten der PP auf frequenzverändertes Feedback?
- (2) Gibt es einen Zusammenhang zwischen Tonhöhenvariabilität der Stimme und vokalen Antworten auf frequenzverändertes Feedback bei PP?
- (3) Moduliert die THS die Amplituden und Latenzen akustisch evozierter Antworten auf frequenzverändertes Feedback der eigenen Stimme bei aktiver Vokalisierung und passivem Zuhören?
- (4) Unterscheiden sich die Amplituden und Latenzen der akustisch evozierten Antworten auf frequenzverändertes Feedback während aktiver Vokalisierung und passivem Zuhören?

Vor allem bei ausgeschalteter THS wurden eine hohe Tonhöhenvariabilität der Stimme, starke vokale Antworten auf frequenzverändertes Feedback sowie ein Zusammenhang der beiden Parameter bei PP erwartet (Arnold et al., 2014; Huang et al., 2016). Aufgrund der in Vorstudien gezeigten Tendenz einer Verbesserung der Tonhöhenvariabilität durch THS wurde zudem angenommen, dass das Einschalten der THS die vokalen Antworten auf das frequenzveränderte Feedback verringern würde (Skodda et al., 2014; Behroozmand et al., 2019). Zusätzlich wurde die Hypothese aufgestellt, dass die P200m-Amplituden entsprechend reduziert werden, wenn die THS eingeschaltet wird. Diese Amplituden stellen vermutlich ein neuronales Korrelat des Ungleichgewichtes der beiden Feedback Kontrollsysteme und damit indirekt ein Korrelat der Defizite der sensomotorischen Sprachkontrolle bei PP dar (Huang et al., 2016).



Deep Brain Stimulation Does Not Modulate Auditory-Motor Integration of Speech in Parkinson's Disease

Bahne H. Bahners^{1*}, Esther Florin¹, Julian Rohrhuber², Holger Krause¹, Jan Hirschmann¹, Ruben van de Vijver³, Alfons Schnitzler^{1,4} and Markus Butz¹

¹ Institute of Clinical Neuroscience and Medical Psychology, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany, ² Center for Movement Disorders and Neuromodulation, Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany, ³ Institute of Linguistics and Information Science, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany, ⁴ Department of Neurology, Center for Movement Disorders and Neuromodulation, Medical Faculty, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

Muthuraman Muthuraman,
University Medical Center of the
Johannes Gutenberg University
Mainz, Germany

Reviewed by:

Jyrki Mäkelä,
Hospital District of Helsinki and
Uusimaa, Finland
Laura Rizzi,
University of Milano-Bicocca, Italy

*Correspondence:

Bahne H. Bahners
bahne.bahners@uni-duesseldorf.de

Specialty section:

This article was submitted to
Movement Disorders,
a section of the journal
Frontiers in Neurology

Received: 31 March 2020

Accepted: 02 June 2020

Published: 10 July 2020

Citation:

Bahners BH, Florin E, Rohrhuber J,
Krause H, Hirschmann J, van de
Vijver R, Schnitzler A and Butz M
(2020) Deep Brain Stimulation Does
Not Modulate Auditory-Motor
Integration of Speech in Parkinson's
Disease. *Front. Neurol.* 11:655.
doi: 10.3389/fneur.2020.00655

Deep brain stimulation (DBS) has significant effects on motor symptoms in Parkinson's disease (PD), but existing studies on the effect of DBS on speech are rather inconclusive. It is assumed that deficits in auditory-motor integration strongly contribute to Parkinsonian speech pathology. The aim of the present study was to assess whether subthalamic DBS can modulate these deficits. Twenty PD patients (15 male, 5 female; 62.4 ± 6.7 years) with subthalamic DBS were exposed to pitch-shifted acoustic feedback during vowel vocalization and subsequent listening. Voice and brain activity were measured ON and OFF stimulation using magnetoencephalography (MEG). Vocal responses and auditory evoked responses time locked to the onset of pitch-shifted feedback were examined. A positive correlation between vocal response magnitude and pitch variability was observed for both, stimulation ON and OFF (ON: $r = 0.722$, $p < 0.001$, OFF: $r = 0.746$, $p < 0.001$). However, no differences of vocal responses to pitch-shifted feedback between the stimulation conditions were found [$t_{(19)} = -0.245$, $p = 0.809$, $d = -0.055$]. P200m amplitudes of event related fields (ERF) of left and right auditory cortex (AC) and superior temporal gyrus (STG) were significantly larger during listening [left AC P200m: $F_{(1, 19)} = 10.241$, $p = 0.005$, $f = 0.734$; right STG P200m: $F_{(1, 19)} = 8.393$, $p = 0.009$, $f = 0.664$]. Subthalamic DBS appears to have no substantial effect on vocal compensations, although it has been suggested that auditory-motor integration deficits contribute to higher vocal response magnitudes in pitch perturbation experiments with PD patients. Thus, DBS seems to be limited in modulating auditory-motor integration of speech in PD.

Keywords: auditory feedback, subthalamic nucleus, auditory cortex, event related fields, magnetoencephalography (MEG), artifacts

INTRODUCTION

Deep brain stimulation (DBS) is known to have strong beneficial effects on motor symptoms in Parkinson's disease (PD) (1, 2). However, research on the effects of DBS on speech is rather inconclusive and the effects seem to critically depend on unidentified individual factors (3, 4). Untreated, up to 90% of PD patients develop severe speech or swallowing difficulties in the later course of their disease (5). In particular, reduced voice volume (hypophonia) and monopitch (hypoprosodia) are typically part of speech characteristics in PD (6).

Sensorimotor deficits are thought to contribute to speech symptoms in PD like hypophonia and hypoprosodia (7). Many PD patients tend to overestimate their own voices' volume and therefore, reduce their output volume (8, 9). When changing auditory feedback in loudness, PD patients compensate the amplitude of their voices substantially stronger than healthy individuals (10). The reduced ability in modulation of pitch represents a significant component of dysprosody and may be at least partly explained by sensorimotor deficits in auditory-motor integration as well (6, 11).

To scrutinize the neural mechanisms underlying auditory-motor integration of speech, pitch perturbation experiments were used in earlier studies (10, 12, 13). In these experiments, auditory feedback is artificially pitch-shifted in real-time and a vocal compensation to these changes is provoked. PD patients compensated stronger to pitch-shifted feedback than healthy individuals and their vocal response magnitudes correlated with the pitch variability of unaltered vowel vocalizations (12, 13). This suggests, that PD patients rely more on auditory feedback during speech production than healthy individuals, reflecting deficits of auditory-motor integration of speech in PD (13). Interestingly, the amplitude of the P200 event-related potential was larger for patients in this experiment. These P200 responses demonstrated a left-lateralized cortical activation pattern, including superior and inferior frontal gyrus (SFG/IFG), premotor cortex (PMC), inferior parietal lobule (IPL), and superior temporal gyrus (STG) (13).

Recent work suggested that the subthalamic nucleus (STN) is also involved in speech production. Increased activity in the gamma band in the STN was shown before speech onset and during articulation, similar to the sensorimotor cortex (14). In fact, DBS of the STN can alleviate specific speech symptoms like hypophonia and voice tremor (15). A trend toward increasing loudness and pitch variability of fluent speech could also be observed (3). Yet, in some patients DBS can also lead to speech deterioration based on perceptual ratings, acoustical measures of verbal fluency, as well as self-reported speech difficulties (16, 17).

In the present study, we aimed at revealing how DBS of the STN influences the auditory-motor integration of speech. To this end, we studied behavioral and neurophysiological responses in a pitch perturbation experiment using magnetoencephalography (MEG). Due to deficits in auditory-motor integration, we expected PD patients to overestimate auditory feedback changes and therefore, to compensate strongly to pitch-shifted feedback (12, 13), especially when DBS is turned OFF. If increased pitch variability during vocalizations is associated with deficits in auditory-motor integration (13), vocal response magnitudes will correlate with pitch variability. Previous work already demonstrated ameliorating tendencies of DBS on the acoustic measure of pitch variability, representing an improved modulation of pitch in fluent speech (3, 4). Therefore, we expected that turning DBS ON would attenuate vocal response magnitudes, i.e., diminish vocal compensations toward similar magnitudes as in healthy individuals (4, 13). Additionally, we hypothesized that P200m amplitudes would be reduced accordingly when the stimulation is turned ON as P200 amplitudes have been suggested to represent the neural correlate

of auditory-motor integration deficits in speech perturbation experiments (13). Finally, we expected task specific differences of ERF amplitudes, that have been described earlier in pitch perturbation experiments (18, 19).

PATIENTS AND METHODS

Patients

Twenty German speaking PD patients (15 male, 5 female; 62.4 ± 6.7 years) were recruited during their annual DBS control visit at the Center for Movement Disorders and Neuromodulation at the University Hospital Düsseldorf. The mean disease duration was 9.6 ± 4.4 years. All patients were right-handed as assessed by the Edinburgh Handedness Test (20). The patients were implanted with a DBS system targeting the STN 24.9 ± 21.3 months prior to testing and had a significant therapeutic effect with their respective clinically used monopolar stimulation settings regarding motor scores of the unified Parkinson's Disease rating scale (UPDRS III) (ON: 15 ± 6 , $p < 0.001$ vs. OFF: 28 ± 12). UPDRS scores provided in **Table 1** have been rated with monopolar stimulation settings as part of the clinical evaluation of the DBS control visit. To minimize DBS artifacts, stimulation was switched from monopolar to bipolar for MEG recordings (**Table 1**). These bipolar settings were installed and evaluated by a physician trained in DBS programming. Stimulation amplitudes were raised to values below individual side effect thresholds, if the stimulation did not suppress motor symptoms sufficiently. To achieve an equivalent clinical effect and a similar volume of tissue activated (VTA) of bipolar stimulation compared to monopolar stimulation an amplitude increase of about 30% has been suggested earlier (21–23). During MEG recordings patients were in their medication ON state. The levodopa equivalent daily doses (LEDD) can be found in **Table 1**. The study was approved by the local ethics committee (study number: 6211) and performed in accordance with the Declaration of Helsinki (24). All patients gave their prior written informed consent.

Procedure

After turning stimulation OFF for ≥ 30 min, patients were comfortably seated in the MEG scanner, asked to vocalize the German vowel "E" [e] (vocal task) and instructed to hold their tone irrespective of changes in the feedback. Each block consisted of 30 vocalizations. A visible count-down from 3 to 1, lasting 3 s in total, was displayed on a screen to prepare patients for vocalization. Afterwards, a blue circle containing the letter "E" appeared, indicating the beginning of the first vocalization period. The circle disappeared clockwise within 6 s. A white screen indicated a pause including the count-down for the next vocalization period. These pauses increased from 5 to 9 s to prevent vocal fatigue toward the end of the experiment. During each vocalization period, patients' voice was pitch-shifted downwards 200 cents (two semitones) for 200 ms up to 6 times, which resulted in a maximum number of 161 trials (mean OFF = 125.6, 95%-CI [102.1, 149.0]; mean ON = 126.5, 95%-CI [107.3, 145.6]; **Supplementary Table 1**). Thereby, the number of pitch-shifts depended on the consistency and duration of vocalizations. Pitch shifting happened randomly

TABLE 1 | DBS settings, contacts (L, left; R, right), age group, length of DBS treatment, UPDRS III scores, and levodopa equivalent daily dose (LEDD) of all patients.

Patient	Age group	DBS system	Cont L	Cont R	Parameters L	Parameters R	DBS (months)	UPDRS OFF	UPDRS ON	LEDD (mg)
1	61–65	Abbott Infinity	2a-/4+	10b-/12+	1.7 mA, 60 μ s, 130 Hz	1.3 mA, 60 μ s, 130 Hz	15	47	19	360
2	56–60	Abbott Infinity	OFF	11a-/9+	OFF	3.4 mA, 60 μ s, 130 Hz	54	27	5	250
3	56–60	Boston Scientific	4-/8+	12-/16+	2.8 mA, 60 μ s, 130 Hz	3.3 mA, 60 μ s, 130 Hz	62	51	29	400
4	56–60	Abbott Infinity	11-/12+	3-/4+	1.0 mA, 60 μ s, 130 Hz	0.5 mA, 60 μ s, 130 Hz	3	14	11	300
5	50–55	Boston Scientific	4-/5+	12-/13+	1.1 mA, 60 μ s, 130 Hz	4.0 mA, 60 μ s, 130 Hz	34	25	19	400
6	66–70	Abbott Infinity	2a-/4+	10a-/12+	2.2 mA, 50 μ s, 130 Hz	1.8 mA, 50 μ s, 130 Hz	5	27	12	925
7	50–55	Abbott Infinity	10bc-/12+	2bc-/4+	4.0 mA, 60 μ s, 190 Hz	0.5 mA, 60 μ s, 190 Hz	5	16	8	400
8	66–70	Boston Scientific	2-/8+	10-/16+	1.8 mA, 40 μ s, 119 Hz	1.7 mA, 40 μ s, 119 Hz	60	24	22	898
9	66–70	Abbott Infinity	1-/4+	10a-/12+	1.5 mA, 60 μ s, 130 Hz	1.3 mA, 60 μ s, 130 Hz	19	17	15	433
10	76–80	Abbott Infinity	2c-/4+	10bc-, 11b-/12+	0.8 mA, 60 μ s, 130 Hz	4.2 mA, 60 μ s, 130 Hz	24	21	7	515
11	56–60	Abbott Infinity	2c-/4+	10c-/12+	2.3 mA, 60 μ s, 130 Hz	1.5 mA, 60 μ s, 130 Hz	18	9	9	300
12	50–55	Boston Scientific	4,5-/8+	11,12-/16+	2.4 mA, 40 μ s, 130 Hz	3.1 mA, 40 μ s, 130 Hz	62	22	10	859
13	66–70	Abbott Infinity	2a-/4+	10a-/12+	2.7 mA, 40 μ s, 130 Hz	2.1 mA, 40 μ s, 130 Hz	21	22	16	1,743
14	71–75	Abbott Infinity	1-/4+	9-/12+	1.5 mA, 50 μ s, 130 Hz	1.5 mA, 50 μ s, 130 Hz	5	54	19	1,383
15	50–55	Boston Scientific	2, 3-/8+	12-/16+	2.0 mA, 60 μ s, 130 Hz	0.9 mA, 60 μ s, 130 Hz	51	17	6	810
16	56–60	Abbott Infinity	12-/9+	4-/1+	4.0 mA, 50 μ s, 130 Hz	3.4 mA, 50 μ s, 130 Hz	37	32	20	740
17	61–65	Boston Scientific	2-, 4-/8+	10-, 12-/16+	3.2 mA, 60 μ s, 130 Hz	3.2 mA, 60 μ s, 130 Hz	12	32	17	708
18	66–70	Abbott Infinity	3-/4+	11-/12+	3.5 mA, 60 μ s, 130 Hz	3.9 mA, 60 μ s, 130 Hz	4	39	21	300
19	66–70	Abbott Infinity	2-/4+	10ab-/12+	2.0 mA, 60 μ s, 130 Hz	2.5 mA, 60 μ s, 130 Hz	3	28	25	710
20	56–60	Abbott Infinity	10-/12+	2-/4+	3.0 mA, 50 μ s, 130 Hz	3.0 mA, 50 μ s, 130 Hz	4	33	13	675
Mean	62.4				2.12 mA	2.27 mA	24.9	28	15	655.54
SD	6.7				1.08 mA	1.22 mA	21.3	12	6	385.11

Mean age, stimulation amplitudes, UPDRS scores, and LEDD with standard deviations (SD) in the bottom row.

at 500–1,000 ms after speech onset with random inter-stimulus intervals (ISI) of 700–900 ms between subsequent pitch changes to avoid habituation. The mean ISI was 0.798 s (95%-CI [0.795, 0.800], max: 0.905 s; min: 0.699 s). Thus, the mean stimulus delivery rate (SDR) estimates to 1.25 Hz (max: 1.10 Hz; min: 1.43 Hz). The altered as well as the unaltered vocalizations were recorded. Afterwards, the recording—including the pitch-shifted sequences—was played back to the patient (listen task). The entire experiment was repeated after stimulation was turned ON again for ≥ 30 min. The time of each pitch shifting onset was saved in a separate audio file. Subsequently, this information was used to extract the time locked pitch response contours of each trial offline.

Apparatus

An optical microphone (Sennheiser MO 2000, Wedemark, Germany) was installed at a distance of 5 cm to the patients' mouth. After the signal was processed on the computer's built-in audio interface (SoundMX integrated Digital HD, Intel Corporation®, 64 bits; 33 MHz), a pitch-shifted signal was played back to the participant through insert earphones (ER-1, Etymotic Research Inc., Illinois, USA) via a mixing console (Behringer® XENYX 502 PA). The built-in audio interface had a hardware delay of 5.4 ms and recordings were sampled at 96 kHz. The audio system was calibrated, so that the feedback channel was more than 10 dB louder than

the input channel of patients' voice (18). A dummy head microphone (Neumann KU100, Berlin, Germany), typically used for binaural audio recordings, was utilized to calibrate the system. Additionally, a visual presentation with the experimental instructions was executed on another computer independent from sound-processing and displayed using a rear projection system.

Pitch Shifting

The experiment required a small change in pitch of a voice signal in real-time without changing its intraspectral relations. Not changing these relations allows us to largely preserve the voice signal's natural sound, thereby avoiding possible dynamic artifacts and assuring that the patients still recognize their own voice. To this end, we employed a novel custom-made setup for real-time speech perturbation experiments (25). The speech signal was recorded online into a 4 s buffer pre-allocated to allow for the maximal duration of the pitch shift. During the pitch shifting, its play-back rate was reduced to $0.891 \approx 2^{-200/1,200}$ using cubic interpolation, effectively lowering the signal's pitch by 200 cents. This modified signal replaced the live signal for 200 ms. It was cross-faded back to the live signal over a period of 100 ms. This simple method is easily replicable and adjustable in SuperCollider (26) using our source code, which is publicly available online under the GNU general public license, version 3 (<https://github.com/musikinformatik/pspeech>).

MEG Acquisition

During the experiment, neuromagnetic activity was measured using MEG (Elekta Oy, Helsinki, Finland). Prior to this, patients' head shape and head position indicator coils (HPI) were digitized by means of a 3D-digitizer (Fastrak Digitizer, Polhemus®, Vermont, USA). Eye movements (EOG) and heart activity (ECG) were monitored throughout the measurements. Additionally, the audio signal played-back to the patients was taken from the 2-track output of the mixing console to record it synchronously with the MEG data via one of the miscellaneous channels of the MEG system. Larynx accelerations were acquired the same way. These were measured by the use of a MEG compatible accelerometer to monitor vocalization periods independently from sound (27). To mark pitch shifting events in the MEG data, we sent transistor-transistor logic (TTL) pulses via a parallel port from the experimental computer to the MEG acquisition computer. The pulses were generated with a simple shell script activated by SuperCollider. Each vocalization on- and offset as well as pitch shifting on- and offset was encoded as a specific TTL trigger pulse. Precision of TTL pulses was adjusted with the help of the miscellaneous channels of larynx acceleration monitoring and the original audio signal with a hardware induced jitter of ± 1 ms. The combined audio delay of hardware and software components was measured with a SuperCollider script resulting in 9 ms delay. Taking the microphone as well as the ear insert headphones into account, the total delay amounted to 10 ms.

Vocal Response Analysis

To analyze vocal compensating responses to pitch-shifted feedback, we extracted the individual pitch contours of every patient's recording in PRAAT, a free computer software package for speech analysis in phonetics (28). The pitch contours were transferred to the cent scale (4). We then extracted the responses time locked to the pitch shifting onset, using voice fundamental frequency (f_0) values 100 ms before and 500 ms after the onset. By rejecting trials with negative response magnitude values (following responses), we assured that only opposing, i.e., compensating responses, were considered for the response analysis (12). The mean downward response magnitudes were: OFF: 6.05 cents and ON: 8.77 cents. In average 3.9% of trials in OFF and 3.8% of trials in ON were rejected due to following (downward) responses. We also excluded trials that were omitted in MEG preprocessing, so that the number of averaged trials was the same for vocal response and MEG analysis (**Supplementary Table 1**). We calculated the response magnitude by subtracting the mean baseline f_0 (100 ms before pitch shifting onset) from the maximum f_0 value in a time window of 100–300 ms after the pitch shifting (13). We made this calculation for each trial and averaged the response magnitudes. The standard deviation of f_0 in the baseline period (see above) was calculated as a measure for pitch variability. Also, voice intensity and voice jitter (f_0 cycle-to-cycle perturbation) were extracted from the vocalization sequences before pitch shifts to assess overall voice quality. Voice jitter was calculated as the average absolute difference between voice f_0 of consecutive cycles (4). After extraction, all further processing was conducted in MATLAB (2018b, MathWorks Inc.).

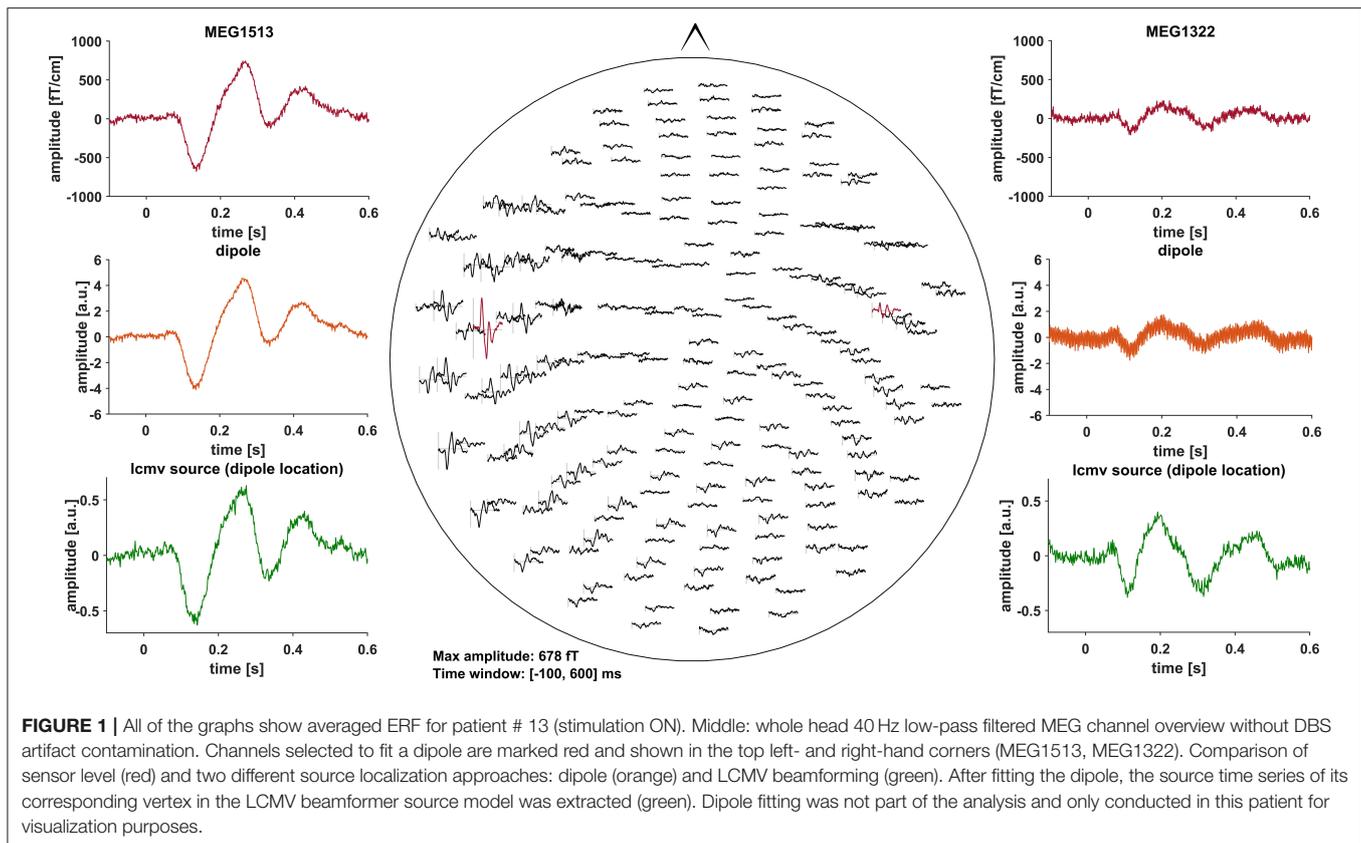
MEG Data Analysis

MEG data was sampled at 1,000 Hz with a high-pass filter of 0.1 Hz and a low-pass filter of 330 Hz. The analyses were restricted to the 204 gradiometers of the MEG system. Data analysis was performed with Brainstorm (29), a documented and freely available toolbox for the analysis of brain signals (<http://neuroimage.usc.edu/brainstorm>).

Event related fields (ERF) were previously demonstrated to be nearly unaffected by DBS induced artifacts, due to the fact that DBS pulses are not time-locked to the stimulus (30). Artifacts induced by the DBS hardware, however, might affect ERF (31). To minimize these artifacts, we pre-selected PD patients with DBS systems using only slightly or non-magnetic hardware components at the skull, i.e., DBS systems by Abbott® with their low-iron extension cable or DBS systems by Boston Scientific® (**Table 1**). Indeed, in most cases, no signs of artifact contamination were visible after averaging and 40 Hz low-pass filtering at the channel level (**Figure 1**). Still, in about 5 patients there were focal low and high frequency artifacts in channels over the right side of the skull, even after averaging (**Figure 2**). Therefore, we worked with Linearly Constrained Minimum Variance (LCMV) beamforming, which was demonstrated to reduce artifacts caused by movements of the magnetic DBS hardware components (32). Even unfiltered, the obtained ERF from the source level presented no signs of artifact contamination after LCMV beamforming (**Figure 2**).

Signal space projection (SSP) as implemented in Brainstorm was used to eliminate cardiac artifacts. Then, we inspected and removed trials affected by eye movement, muscle, and sensor artifacts. Trials resulting in negative response magnitudes in the vocal response analysis were excluded (**Supplementary Table 1**). In total, an average of 25.69% of trials were omitted for OFF and 25.19% of trials for ON. The mean number of averaged trials was 93.3 for OFF stimulation (95%-CI [71.4, 115.2]) and 94.6 for ON stimulation (95%-CI [76.14, 113.1]) also for vocal response analysis (**Supplementary Table 1**). Clean trials were averaged and projected to the individual anatomical source level using LCMV beamformer (33). For source reconstruction, individual anatomical cortical surfaces were used and an overlapping sphere head model was constructed in Brainstorm. The anatomical surfaces were extracted from clinical MRIs, which every patient had received before DBS surgery, using Freesurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). A z-score baseline normalization (–100 to –1 ms) was applied to the individual source level data. Baseline noise of averaged trials before source localization is given in **Supplementary Table 2**. Next, all individual source level data were projected to MNI space using Freesurfer's registered spheres (34).

The analysis focused on four regions of interest in the right and left hemisphere, previously described to relate to P200 changes in PD (13): (i) auditory cortex (left AC, [–54.3, –26.5, 11.6]; right AC, [54.3, –26.5, 11.6]), (ii) superior temporal gyrus (left STG, [–58, –19.8, –6]; right STG, [58, –19.8, –6]), (iii) inferior parietal lobe (left IPL, [–51.2, –43.3, 40.0]; right IPL, [51.2, –43.3, 40.0]), and (iv) premotor cortex (left



PMC, $[-46, 0, 35]$; right PMC, $[46, 0, 35]$). To this end, we used predefined MNI coordinates, representing the respective center of mass and enlarged the region by 15 vertices around the coordinate point (19). To extract individual time series for each region, a principal component analysis (PCA) was conducted. The first principal component was selected, resulting in one time series for each patient and condition. Data was then low-pass filtered (40 Hz) and time series with positive N100m peaks were flipped. Thus, in every acoustically evoked field (AEF), the N100m was a negative peak. Sign flipping was necessary to deal with sign ambiguity of MEG data. Afterwards, we automatically detected the minima of N100m (100–200 ms) and P200m maxima (200–300 ms) and used these for statistical analysis.

Statistics

SPSS (v.25.0) was used for the statistical analyses of both behavioral and neurophysiological data. To test for differences between ON and OFF stimulation, the magnitudes of vocal responses as well as voice jitter and voice intensity were subjected to paired *t*-tests. To explore the relation between vocal response magnitude and pitch variability, we calculated Pearson's *r*, separately for ON and OFF stimulation. Repeated-measures Analyses of Variance (RM-ANOVA) were conducted to analyze differences between ERF amplitudes and latencies (N100m and P200m). Here, task (vocal vs. listen) and stimulation condition (ON vs. OFF) were within-subject factors. Finally,

we calculated Cohen's d_z for each *t*-test and the effect size *f* for each of the RM-ANOVAs using release 3.1.9.4 of G*Power (35).

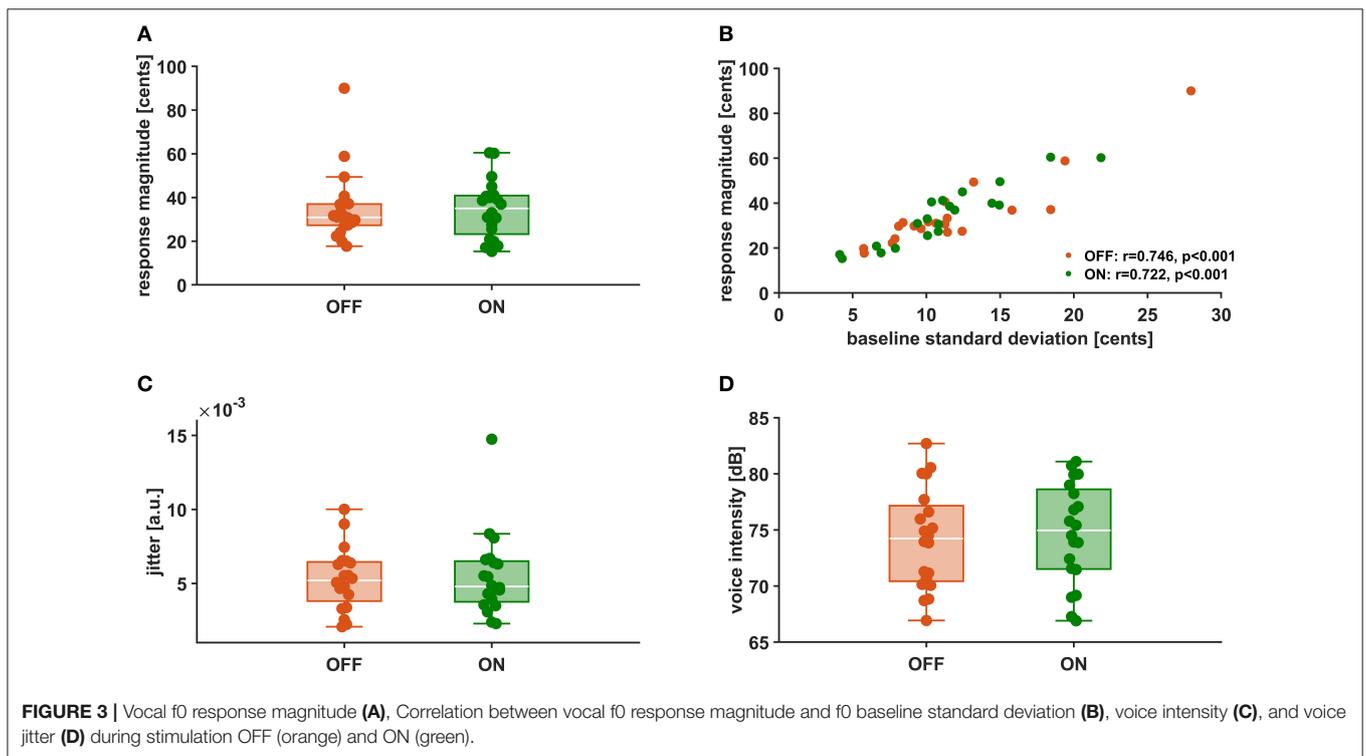
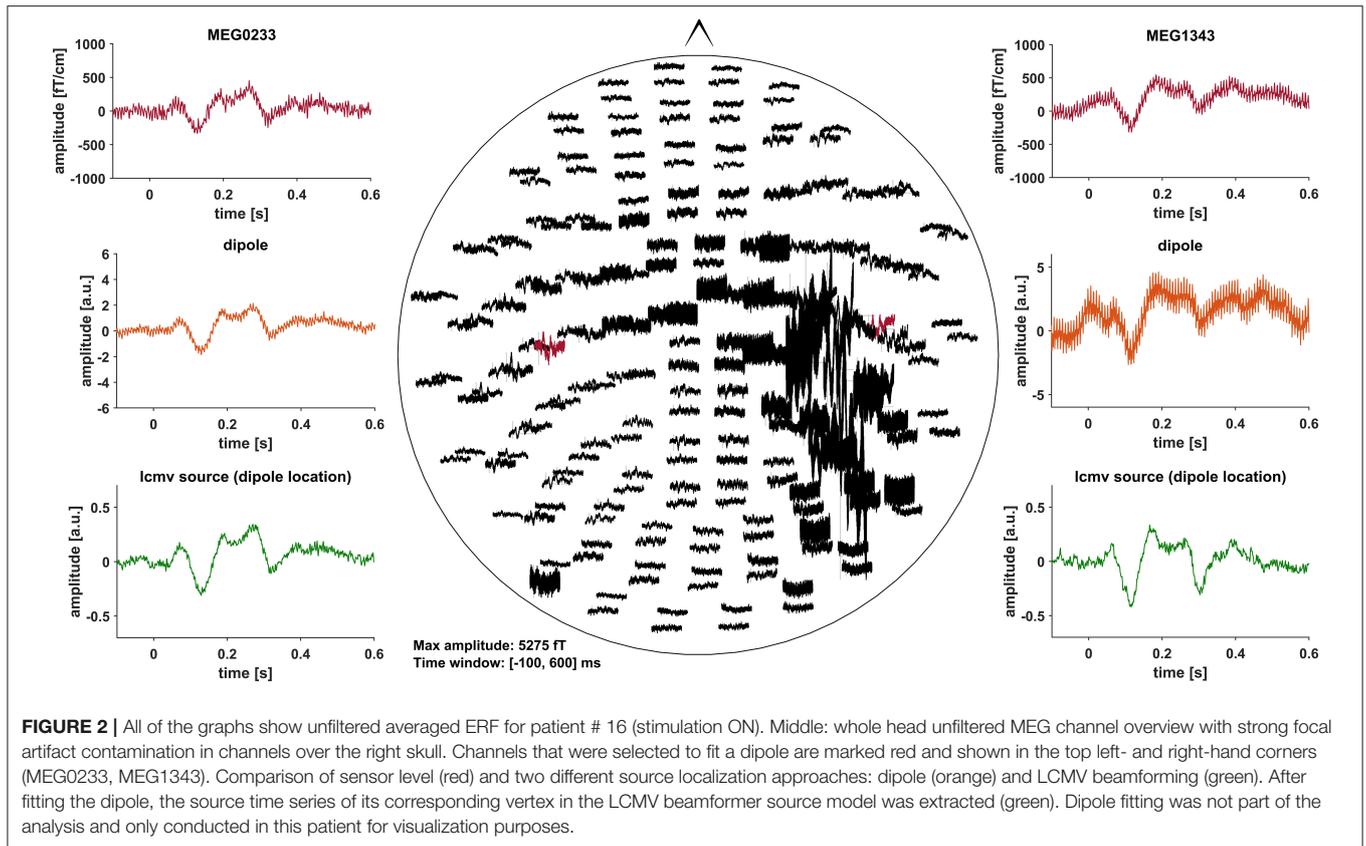
RESULTS

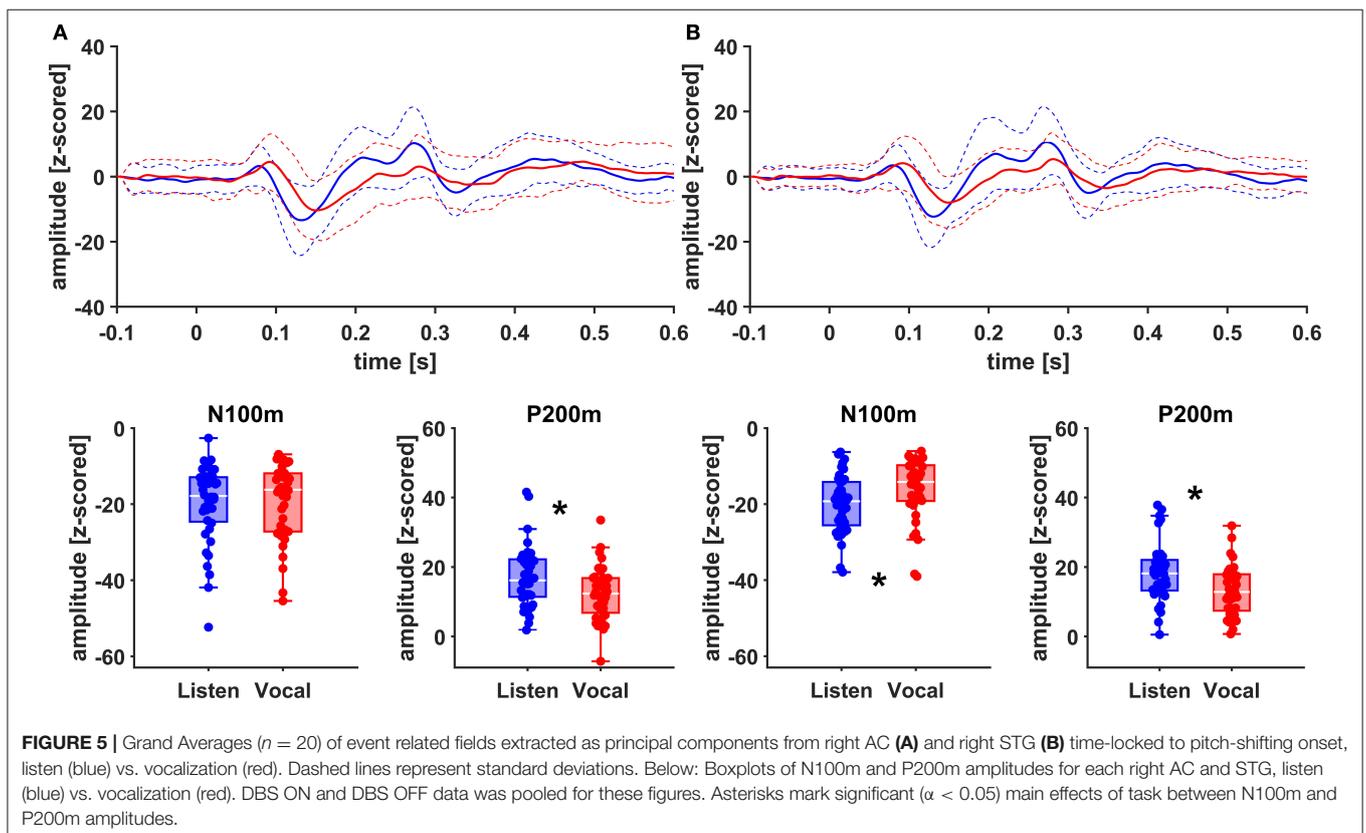
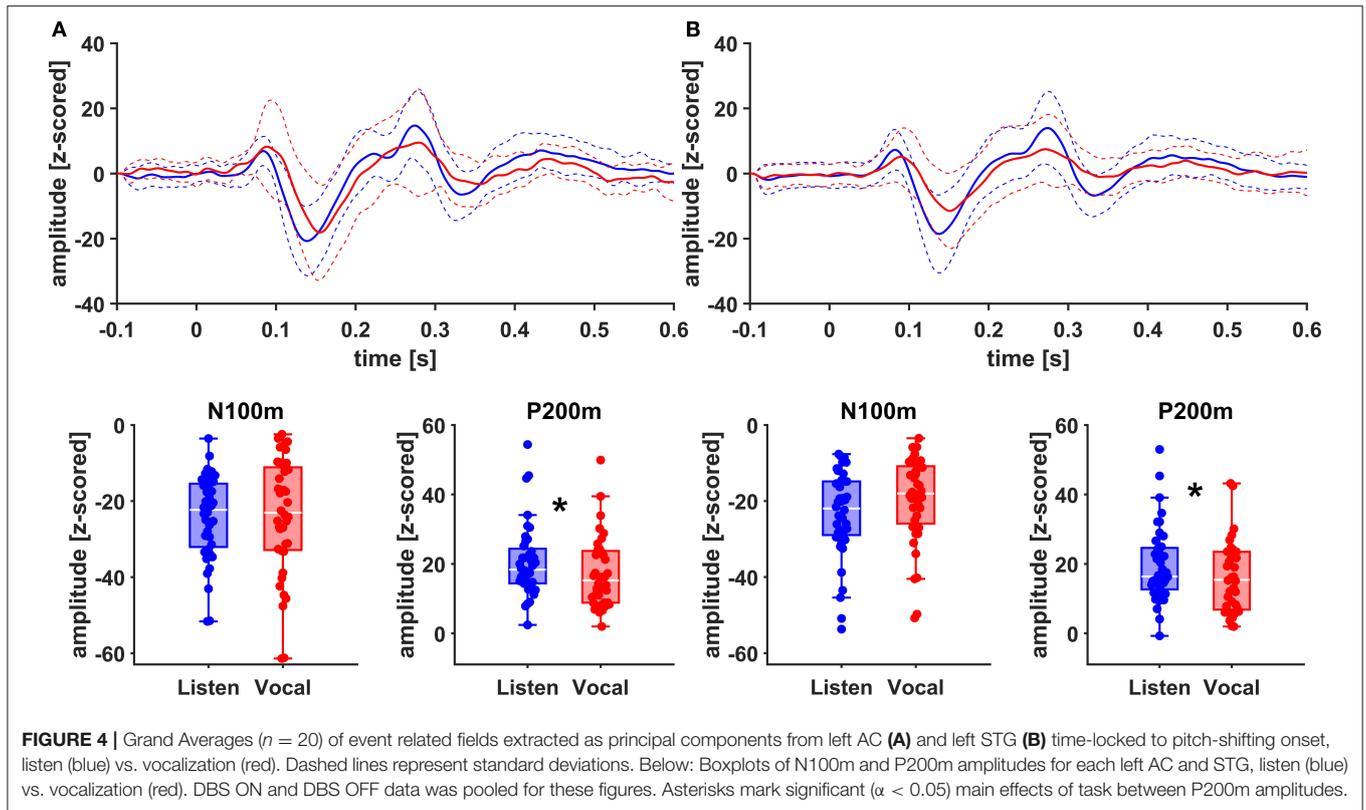
Behavioral Data

In **Figures 3A,C,D** the distributions of mean vocal *f*₀ response magnitudes to pitch-shifted feedback, voice intensity as well as voice jitter are depicted for stimulation ON and stimulation OFF. There was no statistically significant difference between stimulation conditions for vocal response magnitudes [OFF: 23.91 ± 10.44 cents, ON: 24.41 ± 8.11 cents, $t_{(19)} = -0.245$, $p = 0.809$, $d = -0.055$]. Also for voice intensity [OFF: 74.7 ± 4.5 dB, ON: 74.2 ± 4.5 dB, $t_{(19)} = -0.826$, $p = 0.419$, $d = -0.185$] and jitter [OFF: 0.0053 ± 0.0021 , ON: 0.0055 ± 0.0028 , $t_{(19)} = -0.437$, $p = 0.667$, $d = -0.098$] no differences could be observed between stimulation conditions. Though, in both conditions, there was a positive correlation (OFF: $r = 0.746$, $p < 0.001$, ON: $r = 0.722$, $p < 0.001$) between vocal response magnitude and pitch variability (**Figure 3B**).

Neurophysiological Data

There was no significant main effect of stimulation on cortical ERF amplitudes [left AC N100m: $F_{(1, 19)} = 0.337$, $p = 0.586$, $f = 0.133$; left AC P200m: $F_{(1, 19)} = 0.433$, $p = 0.518$, $f = 0.151$].





However, when comparing P200m amplitudes between tasks (vocal vs. listen), significant differences were observed [left AC P200m: $F_{(1, 19)} = 10.241$, $p = 0.005$, $f = 0.734$; right STG P200m: $F_{(1, 19)} = 8.393$, $p = 0.009$, $f = 0.664$; **Figures 4, 5**]. *Post-hoc* paired *t*-tests revealed a significant difference between tasks for P200m amplitudes over right and left STG and AC, when the stimulation was ON [left AC: $t_{(19)} = 2.66$, $p = 0.015$, $d = 0.597$; right STG $t_{(19)} = 6.47$, $p = 0.006$, $d = 0.689$]. Thus, the left and right AC and STG P200m amplitudes were larger in the listen task compared to the vocal task. Additionally, the right STG showed a main effect of task (vocal vs. listen) for the N100m amplitudes as well [N100m: $F_{(1, 19)} = 8.026$, $p = 0.011$, $f = 0.650$]. *Post-hoc*

testing revealed a difference between N100m amplitudes for stimulation ON [$t_{(19)} = -5.25$, $p = 0.009$, $d = -0.649$]. RM-ANOVA evaluating latency differences between task and stimulation conditions showed longer latencies for vocalization than listening over left and right STG and AC as well as left PMC [right AC: N100m: $F_{(1, 19)} = 9.069$, $p = 0.007$, $f = 0.691$; right STG: N100m: $F_{(1, 19)} = 11.210$, $p = 0.003$, $f = 0.768$]. *Post-hoc* analysis revealed longer latencies of the right AC ERF during vocalization, both for stimulation OFF and ON [OFF listen vs. vocal: $t_{(19)} = -0.013$, $p = 0.044$, $d = -0.483$; ON listen vs. vocal: $t_{(19)} = -0.017$, $p = 0.019$, $d = -0.573$]. The RM-ANOVA main effect results for all ROI and the *post-hoc* paired *t*-test results are summarized in **Tables 2, 3**. ERF

TABLE 2 | RM-ANOVA results over all ROI of both hemispheres comparing N100m and P200m ERF amplitudes between the within-subject factors task (vocal vs. listen) and stimulation (ON vs. OFF).

N100m and P200m amplitudes (RM-ANOVA results)

Left hemisphere			Right hemisphere		
Region	Task (vocal vs. listen)	Stimulation (ON vs. OFF)	Region	Task (vocal vs. listen)	Stimulation (ON vs. OFF)
AC	N100m: $F_{(1, 19)} = 0.188$, $p = 0.670$, $f = 0.099$ P200m: $F_{(1, 19)} = 10.241$, $p = 0.005$, $f = 0.734$	N100m: $F_{(1, 19)} = 0.337$, $p = 0.568$, $f = 0.133$ P200m: $F_{(1, 19)} = 0.433$, $p = 0.518$, $f = 0.151$	AC	N100m: $F_{(1, 19)} = 0.032$, $p = 0.860$, $f = 0.045$ P200m: $F_{(1, 19)} = 6.849$, $p = 0.017$, $f = 0.600$	N100m: $F_{(1, 19)} = 0.298$, $p = 0.591$, $f = 0.123$ P200m: $F_{(1, 19)} = 0.319$, $p = 0.579$, $f = 0.132$
STG	N100m: $F_{(1, 19)} = 3.368$, $p = 0.082$, $f = 0.421$ P200m: $F_{(1, 19)} = 5.758$, $p = 0.027$, $f = 0.551$	N100m: $F_{(1, 19)} = 0.002$, $p = 0.969$, $f = 0.009$ P200m: $F_{(1, 19)} = 0.123$, $p = 0.729$, $f = 0.081$	STG	N100m: $F_{(1, 19)} = 8.026$, $p = 0.011$, $f = 0.650$ P200m: $F_{(1, 19)} = 8.393$, $p = 0.009$, $f = 0.664$	N100m: $F_{(1, 19)} = 0.614$, $p = 0.443$, $f = 0.179$ P200m: $F_{(1, 19)} = 0.187$, $p = 0.670$, $f = 0.100$
PMC	N100m: $F_{(1, 19)} = 1.199$, $p = 0.287$, $f = 0.251$ P200m: $F_{(1, 19)} = 0.053$, $p = 0.821$, $f = 0.053$	N100m: $F_{(1, 19)} = 1.095$, $p = 0.309$, $f = 0.240$ P200m: $F_{(1, 19)} = 0.481$, $p = 0.497$, $f = 0.159$	PMC	N100m: $F_{(1, 19)} = 0.343$, $p = 0.565$, $f = 0.135$ P200m: $F_{(1, 19)} = 5.825$, $p = 0.026$, $f = 0.554$	N100m: $F_{(1, 19)} = 1.301$, $p = 0.268$, $f = 0.261$ P200m: $F_{(1, 19)} = 0.017$, $p = 0.897$, $f = 0.032$
IPL	N100m: $F_{(1, 19)} = 0.038$, $p = 0.848$, $f = 0.045$ P200m: $F_{(1, 19)} = 4.399$, $p = 0.050$, $f = 0.481$	N100m: $F_{(1, 19)} = 0.025$, $p = 0.875$, $f = 0.036$ P200m: $F_{(1, 19)} = 1.204$, $p = 0.286$, $f = 0.252$	IPL	N100m: $F_{(1, 19)} = 0.086$, $p = 0.772$, $f = 0.071$ P200m: $F_{(1, 19)} = 2.475$, $p = 0.132$, $f = 0.360$	N100m: $F_{(1, 19)} = 1.724$, $p = 0.205$, $f = 0.301$ P200m: $F_{(1, 19)} = 0.023$, $p = 0.882$, $f = 0.032$
Post-hoc tests			Post-hoc tests		
AC P200m	OFF listen – OFF vocal = 2.66, 95%-CI [-5.67, 10.98], $p = 0.512$, $d = 0.149$ ON listen – ON vocal = 13.28, 95%-CI [2.98, 24.65], $p = 0.015$, $d = 0.597$		AC P200m	OFF listen – OFF vocal = 4.12, 95%-CI [-1.15, 9.40], $p = 0.118$, $d = 0.366$ ON listen – ON vocal = 5.63, 95%-CI [1.59, 9.67], $p = 0.009$, $d = 0.652$	
STG P200m	OFF listen – OFF vocal = 2.31, 95%-CI [-2.04, 6.66], $p = 0.280$, $d = 0.248$ ON listen – ON vocal = 6.14, 95%-CI [0.53, 11.75], $p = 0.034$, $d = 0.512$		STG N100m	OFF listen – OFF vocal = -2.59, 95%-CI [-7.20, 2.01], $p = 0.253$, $d = -0.263$ ON listen – ON vocal = -5.25, 95%-CI [-9.03, -1.46], $p = 0.009$, $d = -0.649$	
			STG P200m	OFF listen – OFF vocal = 4.06, 95%-CI [-1.64, 9.77], $p = 0.153$, $d = 0.333$ ON listen – ON vocal = 6.47, 95%-CI [2.08, 10.87], $p = 0.006$, $d = 0.689$	
			PMC P200m	OFF listen – OFF vocal = 2.96, 95%-CI [-0.04, 5.96], $p = 0.053$, $d = 0.462$ ON listen – ON vocal = 1.61, 95%-CI [-0.86, 4.08], $p = 0.190$, $d = 0.305$	

Post-hoc paired *t*-test results are displayed in the lower parts of the table. Significant *p*-values ($\alpha < 0.05$) in bold.

amplitudes and latencies for all conditions are summarized in **Supplementary Tables 3, 4**.

DISCUSSION

In this study, we investigated the effect of DBS on auditory-motor integration of speech. While we could not find an effect of subthalamic DBS on vocal compensation to pitch-shifted feedback, there was a positive correlation between vocal response magnitudes and pitch variability in both conditions.

In line with the behavioral findings, a difference between ERF amplitudes, comparing ON and OFF stimulation, was not observed. However, when looking at differences between vocalization and listening, amplitudes were larger and latencies shorter for listening over right and left AC and STG.

Auditory-Motor Integration Is Not Modulated by DBS

Analyzing voice recordings in the stimulation ON and OFF, we found vocal response magnitudes opposing the downward

TABLE 3 | RM-ANOVA results over all ROI of both hemispheres comparing N100m and P200m ERF latencies between the within-subject factors task (vocal vs. listen) and stimulation (ON vs. OFF).

N100m and P200m latencies (RM-ANOVA results)

Left hemisphere			Right hemisphere		
Region	Task (vocal vs. listen)	Stimulation (ON vs. OFF)	Region	Task (vocal vs. listen)	Stimulation (ON vs. OFF)
AC	N100m: $F_{(1, 19)} = 5.071$, $p = \mathbf{0.036}$, $f = 0.517$ P200m: $F_{(1, 19)} = 0.363$, $p = 0.554$, $f = 0.138$	N100m: $F_{(1, 19)} = 3.299$, $p = 0.085$, $f = 0.417$ P200m: $F_{(1, 19)} = 0.003$, $p = 0.96$, $f = 0.012$	AC	N100m: $F_{(1, 19)} = 9.069$, $p = \mathbf{0.007}$, $f = 0.691$ P200m: $F_{(1, 19)} = 3.044$, $p = 0.097$, $f = 0.400$	N100m: $F_{(1, 19)} = 0.192$, $p = 0.666$, $f = 0.101$ P200m: $F_{(1, 19)} = 0.359$, $p = 0.556$, $f = 0.139$
STG	N100m: $F_{(1, 19)} = 5.791$, $p = \mathbf{0.026}$, $f = 0.553$ P200m: $F_{(1, 19)} = 0.407$, $p = 0.531$, $f = 0.146$	N100m: $F_{(1, 19)} = 0.356$, $p = 0.558$, $f = 0.135$ P200m: $F_{(1, 19)} = 0.681$, $p = 0.419$, $f = 0.19$	STG	N100m: $F_{(1, 19)} = 11.210$, $p = \mathbf{0.003}$, $f = 0.768$ P200m: $F_{(1, 19)} = 4.327$, $p = 0.051$, $f = 0.476$	N100m: $F_{(1, 19)} = 5.644$, $p = \mathbf{0.028}$, $f = 0.545$ P200m: $F_{(1, 19)} = 7.852$, $p = \mathbf{0.011}$, $f = 0.642$
PMC	N100m: $F_{(1, 19)} = 4.984$, $p = \mathbf{0.038}$, $f = 0.512$ P200m: $F_{(1, 19)} = 0.001$, $p = 0.971$, $f = 0.008$	N100m: $F_{(1, 19)} = 0.312$, $p = 0.583$, $f = 0.128$ P200m: $F_{(1, 19)} = 0.324$, $p = 0.576$, $f = 0.132$	PMC	N100m: $F_{(1, 19)} = 3.161$, $p = 0.091$, $f = 0.408$ P200m: $F_{(1, 19)} = 2.050$, $p = 0.168$, $f = 0.328$	N100m: $F_{(1, 19)} = 0.002$, $p = 0.967$, $f = 0.010$ P200m: $F_{(1, 19)} = 0.972$, $p = 0.337$, $f = 0.227$
IPL	N100m: $F_{(1, 19)} = 0.009$, $p = 0.925$, $f = 0.022$ P200m: $F_{(1, 19)} = 1.139$, $p = 0.299$, $f = 0.245$	N100m: $F_{(1, 19)} = 0.221$, $p = 0.644$, $f = 0.108$ P200m: $F_{(1, 19)} = 0.008$, $p = 0.928$, $f = 0.021$	IPL	N100m: $F_{(1, 19)} = 4.630$, $p = \mathbf{0.044}$, $f = 0.494$ P200m: $F_{(1, 19)} = 4.208$, $p = 0.054$, $f = 0.470$	N100m: $F_{(1, 19)} = 0.529$, $p = 0.476$, $f = 0.167$ P200m: $F_{(1, 19)} = 1.139$, $p = 0.299$, $f = 0.246$
Post-hoc tests			Post-hoc tests		
AC N100m	OFF listen – OFF vocal = -0.021 , 95%-CI [$-0.036, -0.007$], $p = \mathbf{0.007}$, $d = -0.682$ ON listen – ON vocal = -0.008 , 95%-CI [$-0.028, -0.012$], $p = 0.421$, $d = -0.184$		AC N100m	OFF listen – OFF vocal = -0.013 , 95%-CI [$-0.025, -0.0004$], $p = \mathbf{0.044}$, $d = -0.483$ ON listen – ON vocal = -0.017 , 95%-CI [$-0.03, -0.003$], $p = \mathbf{0.019}$, $d = -0.573$	
STG N100m	OFF listen – OFF vocal = -0.01 , 95%-CI [$-0.025, 0.004$], $p = 0.142$, $d = -0.343$ ON listen – ON vocal = -0.013 , 95%-CI [$-0.026, 0$], $p = 0.058$, $d = -0.452$		STG N100m	OFF listen – OFF vocal = -0.013 , 95%-CI [$-0.026, 0.001$], $p = 0.068$, $d = -0.432$ ON listen – ON vocal = -0.026 , 95%-CI [$-0.046, -0.007$], $p = \mathbf{0.010}$, $d = -0.635$ OFF listen – ON listen = -0.001 , 95%-CI [$-0.014, 0.012$], $p = 0.856$, $d = -0.041$ OFF vocal – ON vocal = -0.015 , 95%-CI [$-0.029, -0.001$], $p = \mathbf{0.037}$, $d = -0.500$	
PMC N100m	OFF listen – OFF vocal = -0.008 , 95%-CI [$-0.027, 0.01$], $p = 0.364$, $d = -0.208$ ON listen – ON vocal = -0.018 , 95%-CI [$-0.033, -0.003$], $p = \mathbf{0.024}$, $d = -0.548$		STG P200m	OFF listen – ON listen = -0.009 , 95%-CI [$-0.03, 0.012$], $p = 0.397$, $d = -0.194$ OFF vocal – ON vocal = -0.023 , 95%-CI [$-0.041, -0.005$], $p = \mathbf{0.013}$, $d = -0.614$	
			IPL N100m	OFF listen – OFF vocal = -0.013 , 95%-CI [$-0.028, 0.002$], $p = 0.095$, $d = -0.393$ ON listen – ON vocal = -0.013 , 95%-CI [$-0.03, 0.004$], $p = 0.122$, $d = -0.362$	

Post-hoc paired *t*-test results are displayed in the lower parts of the table. Significant *p*-values ($\alpha < 0.05$) in bold.

pitch-shifted feedback of about +24 cents, which is similar to results of earlier studies with this experimental design (12, 13). In addition, we could replicate the positive correlation between vocal response magnitude and pitch variability (12, 13). This means, the stronger a patient compensated to pitch-shifted feedback, the larger was their own vocal pitch variability. This observation tallies with earlier work and is probably related to deficits in the mechanisms of auditory-motor integration, as it was only observed in patients (12, 13). Noteworthy, the positive correlation of these two parameters— f_0 response and f_0 variability—was similar with DBS ON and OFF (Figure 3B). This suggests that the deficits underlying this relation were not modulated by subthalamic DBS. The fact that we could not find a difference between vocal responses in the stimulation ON vs. OFF supports this notion further.

In a recent study, subthalamic DBS was shown to attenuate compensating vocal response magnitudes to pitch-shifted feedback and also improved voice jitter (4). However, these results were solely based on 10 PD patients. Earlier work already suggested that DBS effects on acoustic parameters are highly individual (3). Thus, Skodda et al. could only find tendencies of amelioration of pitch variability and concluded that DBS effects on Parkinsonian speech differ considerably between patients. With the present findings based on 20 PD patients, we neither observed an effect on vocal nor neurophysiological responses. Additionally, we could not identify any clinical or acoustical parameter predicting individual performances. Thus, DBS might have critical limitations when it comes to influencing the modulation of speech in PD. One parameter, which we did not include in our analysis, however, is electrode placement. A recent study demonstrated that electrode placement in the anterior portion of the STN was associated with an improvement of voice-related outcomes in PD patients (36). Future studies investigating larger patient samples should assess, whether differences in individual speech performance and modulation of speech can be explained by the electrode location.

Vocalization Induced Suppression

In accordance with our behavioral findings, we could not see a significant difference between ERF amplitudes, comparing ON and OFF stimulation. Still, the ERF amplitudes were larger in the listen task than in the vocal task over the right and left AC and STG (Figures 4, 5). These results seem to contradict earlier findings, where a so-called vocalization-induced enhancement of P200 amplitudes was reported for healthy individuals and was even augmented in PD (13, 18). Within a previous EEG experiment, the P200 response for the vocalization task was increased over the Cz electrode (13). The P200 peak for the vocalization task was followed by a sustained amplitude plateau. This plateau might be interpreted as a P300 component combined with an enhanced P200 response. However, MEG normally fails to represent magnetic field P300 equivalents due to the deep localization of their generators (37). Indeed, a MEG study examining vocalization-induced enhancement in 11 healthy individuals could not find an enlargement of P200m amplitudes as clear as in the EEG

experiment (19). To solve the issue of limited comparability between MEG and EEG findings, experiments focusing on late auditory potentials should probably rather be conducted with high-density EEG measurements or a combination of EEG and MEG.

Since we assessed responses to pitch changes in self-generated speech and P200 changes in PD relate to a left-lateralized network (13), we expected changes to be localized mainly to the left hemisphere. Indeed, amplitudes appeared to be higher in the left hemisphere (Figure 4). However, when comparing effect sizes of left and right STG, there is a stronger main effect of task (vocal vs. listen) for the right STG [right STG: P200m: $F_{(1, 19)} = 8.393$, $p = 0.009$, $f = 0.664$; left STG: P200m: $F_{(1, 19)} = 5.758$, $p = 0.027$, $f = 0.551$]. Additionally, there is robust evidence concerning vocalization-induced suppression, especially for N100m amplitudes, probably reflecting auditory cortex sensitivity to self-generated sounds (18, 19, 38). The right AC is known to be especially sensitive to the spectral dimension of sound (39). In line with these observations, N100m amplitudes were suppressed during vocalization at the right STG (Figure 4). Similarly, N100m latencies were longer during vocalization at left and right AC and STG as well as left PMC, which has been described before (13, 38).

DBS Artifacts

Measuring brain activity during active DBS using MEG is an emerging field of research (40). As DBS-MEG recordings are associated with more or less severe artifacts, the use of artifact reduction methods is most often necessary (30, 41). In case it is not necessary, however, these methods should not be applied because they bear the risk of altering brain signals, e.g., amplitude reduction (30). Here, we investigated ERF, which are comparably robust to DBS artifacts (Figure 1). Moreover, using LCMV beamforming, we reduced artifacts caused by the movement of ferromagnetic DBS components additionally (32) (Figure 2). Due to the fact that the source level DBS ON data revealed similar ERFs as DBS OFF data, we can assume that the stimulation artifact itself was sufficiently reduced with that approach. These findings might therefore facilitate and pave the way for further investigations on ERFs during DBS to better understand the cortical effects of DBS. The use of recent more noise-resistant SQUIDS in newer MEG systems might even further improve data quality in future combined MEG-DBS-studies.

CONCLUSION

Auditory-motor deficits play an important role for Parkinsonian speech pathology and are represented by strong pitch compensations to pitch-shifted auditory feedback correlating with pitch variability. Subthalamic DBS appears not to modulate these compensations in PD and therefore seems to have no substantial effect on the auditory-motor integration of speech. Moreover, we were able to demonstrate that it is possible to explore auditory ERFs in DBS patients using LCMV beamforming without additional artifact reduction methods.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Medical Faculty's Ethics Committee Heinrich-Heine University Düsseldorf Germany. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

BB, JR, HK, AS, and MB contributed conception and design of the study. BB, EF, HK, JR, MB, and JH contributed to and developed the methodology and conducted parts of the formal and statistical analysis. RV developed the voice analysis scripts and wrote parts of the methods section. BB, AS, and MB recruited patients and conducted the measurements. BB and HK organized the database. BB wrote the first draft of the manuscript. MB, EF, JH, RV, and JR wrote sections of the manuscript. All authors

contributed to manuscript revision, read, and approved the submitted version.

FUNDING

EF gratefully acknowledges support by the Volkswagen Foundation (Lichtenberg program 89387).

ACKNOWLEDGMENTS

Special thanks to Marika Schulz, Silja Kannenberg, Joseph Baader, and Sebastian Heidelberg for their support. We thank all patients, who participated in this study. For a poster presentation at the 64th annual meeting of the German Society for Clinical Neurophysiology and Functional Imaging (DGKN) an abstract on that work was already published in *Clinical Neurophysiology* (42).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00655/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* (2006) 355:896–908. doi: 10.1056/NEJMoa060281
- Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* (2009) 8:67–81. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70291-6
- Skodda S, Grönheit W, Schlegel U, Südmeyer M, Schnitzler A, Wojtecki L. Effect of subthalamic stimulation on voice and speech in Parkinson's disease: for the better or worse? *Front Neurol.* (2014) 4:218. doi: 10.3389/fneur.2013.00218
- Behroozmand R, Johari K, Kelley RM, Kapnola EC, Narayanan NS, Greenlee JDW. Effect of deep brain stimulation on vocal motor control mechanisms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* (2019) 63:46–53. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.03.002
- Sapir S, Ramig L, Fox C. Speech and swallowing disorders in Parkinson disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* (2008) 16:205–10. doi: 10.1097/MOO.0b013e3282febd3a
- Arnold C, Gehrig J, Gispert S, Seifried C, Kell CA. Pathomechanisms and compensatory efforts related to Parkinsonian speech. *NeuroImage Clin.* (2014) 4:82–97. doi: 10.1016/j.nicl.2013.10.016
- Fox CM, Morrison CE, Raming OL, Shimon S. Current perspectives on the lee Silverman voice treatment (LSVT) for individuals with idiopathic Parkinson disease. *Am J Speech Lang Pathol.* (2002) 11:111–23. doi: 10.1044/1058-0360(2002)012
- Fox CM, Ramig LO. Vocal sound pressure level and self-perception of speech and voice in men and women with idiopathic Parkinson disease. *Am J Speech Lang Pathol.* (1997) 6:85–94. doi: 10.1044/1058-0360.0602.85
- Ho AK, Bradshaw JL, Iansek T. Volume perception in Parkinsonian speech. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* (2000) 15:1125–31. doi: 10.1002/1531-8257(200011)15:6<1125::aid-mds1010>3.0.co;2-r
- Liu H, Wang EQ, Metman LV, Larson CR. Vocal responses to perturbations in voice auditory feedback in individuals with Parkinson's disease. *PLoS ONE.* (2012) 7:e33629. doi: 10.1371/journal.pone.0033629
- MacPherson MK, Huber JE, Snow DP. The intonation-syntax interface in the speech of individuals with Parkinson's disease. *J Speech Lang Hear Res JSLHR.* (2011) 54:19–32. doi: 10.1044/1092-4388(2010)09-0079
- Chen X, Zhu X, Wang EQ, Chen L, Li W, Chen Z, et al. Sensorimotor control of vocal pitch production in Parkinson's disease. *Brain Res.* (2013) 1527:99–107. doi: 10.1016/j.brainres.2013.06.030
- Huang X, Chen X, Yan N, Jones JA, Wang EQ, Chen L, et al. The impact of Parkinson's disease on the cortical mechanisms that support auditory-motor integration for voice control. *Hum Brain Mapp.* (2016) 37:4248–61. doi: 10.1002/hbm.23306
- Chrabaszcz A, Neumann W-J, Stretcu O, Lipski WJ, Bush A, Dastolfo-Hromack CA, et al. Subthalamic nucleus and sensorimotor cortex activity during speech production. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* (2019) 39:2698–708. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2842-18.2019
- Klostermann F, Ehlen F, Vesper J, Nubel K, Gross M, Marzinzik F, et al. Effects of subthalamic deep brain stimulation on dysarthrophonia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (2008) 79:522–9. doi: 10.1136/jnnp.2007.123323
- Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* (2006) 21(Suppl. 14):S290–304. doi: 10.1002/mds.20962
- Wertheimer J, Gottuso AY, Nuno M, Walton C, Duboille A, Tuchman M, et al. The impact of STN deep brain stimulation on speech in individuals with Parkinson's disease: the patient's perspective. *Parkinsonism Relat Disord.* (2014) 20:1065–70. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.06.010
- Behroozmand R, Karvelis L, Liu H, Larson CR. Vocalization-induced enhancement of the auditory cortex responsiveness during voice F0 feedback perturbation. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* (2009) 120:1303–12. doi: 10.1016/j.clinph.2009.04.022
- Kort NS, Nagarajan SS, Houde JF. A bilateral cortical network responds to pitch perturbations in speech feedback. *NeuroImage.* (2014) 86:525–35. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.09.042
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* (1971) 9:97–113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4

21. MacKinnon CD, Webb RM, Silberstein P, Tisch S, Asselman P, Limousin P, et al. Stimulation through electrodes implanted near the subthalamic nucleus activates projections to motor areas of cerebral cortex in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* (2005) 21:1394–402. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.03952.x
22. Eusebio A, Pogosyan A, Wang S, Averbeck B, Gaynor LD, Cantiniaux S, et al. Resonance in subthalamo-cortical circuits in Parkinson's disease. *Brain.* (2009) 132:2139–50. doi: 10.1093/brain/awp079
23. Miocinovic S, de Hemptinne C, Chen W, Isbaine F, Willie JT, Ostrem JL, et al. Cortical potentials evoked by subthalamic stimulation demonstrate a short latency hyperdirect pathway in humans. *J Neurosci.* (2018) 38:9129–41. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1327-18.2018
24. World Medical Association. World medical association declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* (2013) 310:2191–4. doi: 10.1001/jama.2013.281053
25. Bahners BH, Heidelberg S, Baader J, van de Vijver R, Butz M, Rohrhuber J. Opening the black box: real-time speech perturbation experiments reloaded. In: *Proceedings 23rd International Congress on Acoustics Integrating 4th EAA Euregio 2019.* (2019) Available online at: <http://pub.dega-akustik.de/ICA2019/data/articles/001575.pdf> (accessed June 24, 2020).
26. McCartney J. Rethinking the computer music language: supercollider. *Comput Music J.* (2002) 24:61–8. doi: 10.1162/014892602320991383
27. Vitikainen A-M, Mäkelä E, Lioumis P, Jousmäki V, Mäkelä JP. Accelerometer-based automatic voice onset detection in speech mapping with navigated repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods.* (2015) 253:70–77. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.05.015
28. Boersma P. Praat, a system for doing phonetics by computer. *Glott Int.* (2002) 5:341–5. Available online at: https://www.fon.hum.uva.nl/paul/papers/speakUnspeakPraat_glott2001.pdf (accessed June 24, 2020)
29. Tadel F, Baillet S, Mosher JC, Pantazis D, Leahy RM. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Comput Intell Neurosci.* (2011) 2011:879716. doi: 10.1155/2011/879716
30. Abbasi O, Hirschmann J, Schmitz G, Schnitzler A, Butz M. Rejecting deep brain stimulation artefacts from MEG data using ICA and mutual information. *J Neurosci Methods.* (2016) 268:131–41. doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.04.010
31. Airaksinen K, Mäkelä JP, Taulu S, Ahonen A, Nurminen J, Schnitzler A, et al. Effects of DBS on auditory and somatosensory processing in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp.* (2011) 32:1091–99. doi: 10.1002/hbm.21096
32. Litvak V, Eusebio A, Jha A, Oostenveld R, Barnes GR, Penny WD, et al. Optimized beamforming for simultaneous MEG and intracranial local field potential recordings in deep brain stimulation patients. *NeuroImage.* (2010) 50:1578–88. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.115
33. Veen BDV, Drongelen WV, Yuchtman M, Suzuki A. Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Trans Biomed Eng.* (1997) 44:867–80. doi: 10.1109/10.623056
34. Fonov V, Evans A, McKinsty R, Alml C, Collins D. Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *NeuroImage.* (2009) 47:S102. doi: 10.1016/S1053-8119(09)70884-5
35. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* (2007) 39:175–91. doi: 10.3758/BF03193146
36. Jorge A, Dastolfo-Hromack C, Lipski WJ, Kratter IH, Smith LJ, Gartner-Schmidt JL, et al. Anterior sensorimotor subthalamic nucleus stimulation is associated with improved voice function. *Neurosurgery.* (2020). doi: 10.1093/neuros/nyaa024. [Epub ahead of print].
37. Florin E, Vuvan D, Peretz I, Baillet S. Pre-target neural oscillations predict variability in the detection of small pitch changes. *PLoS ONE.* (2017) 12:e0177836. doi: 10.1371/journal.pone.0177836
38. Numminen J, Salmelin R, Hari R. Subject's own speech reduces reactivity of the human auditory cortex. *Neurosci Lett.* (1999) 265:119–22. doi: 10.1016/S0304-3940(99)00218-9
39. Boemio A, Fromm S, Braun A, Poeppel D. Hierarchical and asymmetric temporal sensitivity in human auditory cortices. *Nat Neurosci.* (2005) 8:389–95. doi: 10.1038/nn1409
40. Harmsen IE, Rowland NC, Wennberg RA, Lozano AM. Characterizing the effects of deep brain stimulation with magnetoencephalography: a review. *Brain Stimulat.* (2018) 11:481–91. doi: 10.1016/j.brs.2017.12.016
41. Abbasi O, Hirschmann J, Storz L, Ozkurt TE, Elben S, Vesper J, et al. Unilateral deep brain stimulation suppresses alpha and beta oscillations in sensorimotor cortices. *NeuroImage.* (2018) 174:201–7. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.03.026
42. Bahners BH, Florin E, Rohrhuber J, Krause H, Hirschmann J, van de Vijver R, et al. P75 Deep brain stimulation does not modulate sensorimotor integration of speech in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.* (2020) 131:e215–16. doi: 10.1016/j.clinph.2019.12.076

Conflict of Interest: AS has received consultant/speaker fees from Boston Scientific, Medtronic, and Abbott.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Bahners, Florin, Rohrhuber, Krause, Hirschmann, van de Vijver, Schnitzler and Butz. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

3 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Effekt der THS auf die sensomotorische Sprachkontrolle bei PP untersucht. Zu diesem Zweck wurden 20 PP mit THS im STN zunächst darum gebeten, mehrmals hintereinander einen Vokal zu singen (Vokalisierung). Zeitgleich wurde die eigene Stimme auf Kopfhörern präsentiert und während jeder Vokalisation mehrmals in der Frequenz verändert (Stimmperturbation). Für den zweiten Versuchsteil wurden die PP instruiert, der Audioaufnahme des ersten Versuchsteils samt frequenzveränderter Passagen passiv zuzuhören (passives Zuhören). Begleitend zu beiden Aufgaben wurde die Hirnaktivität mittels MEG jeweils bei ein- und ausgeschalteter Stimulation (ON vs. OFF) aufgezeichnet. Zur Klärung der in Kap. 1.7 formulierten Fragestellungen, wurden sowohl das Verhalten im Rahmen einer Stimmanalyse, als auch die neurophysiologisch erhobenen MEG-Daten ausgewertet. Vokale Antworten sowie akustisch evozierte Antworten der PP wurden zeitgebunden zur Stimmperturbation gemittelt und ausgewertet. Die Amplituden der vokalen Antworten sowie die Amplituden und Latenzen der akustisch evozierten Antworten gingen in die statistische Auswertung ein und wurden mittels parametrisch statistischer Tests ausgewertet (vgl. Bahners et al., 2020). Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertung in Bezug auf die zuvor erwähnten Fragestellungen (Kap. 1.6) erörtert und diskutiert.

3.1 Vokale Antworten: Verhaltensdaten

- (1) Hat die THS einen Einfluss auf die sensomotorische Sprachkontrolle und moduliert dadurch vokale Antworten der PP auf frequenzverändertes Feedback?

Im Rahmen der Analyse der Stimmaufnahmen bei ein- und ausgeschalteter Stimulation (ON vs. OFF) wurden vokale Antworten beobachtet, die dem negativen frequenzveränderten Feedback entgegengesetzt waren und durchschnittlich bei etwa +24 cents (100 cents entsprechen einem Halbtonschritt) lagen (OFF: $23,91 \pm 10,44$ cents, ON: $24,41 \pm 8,11$ cents) (Bahners et al., 2020). Es konnte kein signifikanter Effekt der THS im STN auf diese vokalen Antworten im Rahmen des Frequenz-Perturbationsexperimentes festgestellt werden (Ergebnis der gepaarten T-Test Statistik: $t(19) = -0,245$, $p = 0,809$, Cohen's $d = -0,055$) (Bahners et al., 2020). Die beobachtete Effektgröße von $|d| < 0,2$ spricht gegen das Vorliegen eines Effektes (Ellis, 2010). Auch die im Nachhinein berechnete Bayes'sche Statistik (in Bahners et al., 2020 nicht berichtet) ergab, bei einem Bayes Faktor (BF_{10}) von 0,03, definitionsgemäß eine sehr starke Evidenz für die Nullhypothese (H_0) (Jeffreys, 1961; Morey et al., 2015). Mit großer Wahrscheinlichkeit kann demnach die

H_0 -Hypothese (H_0) und damit das Fehlen eines Effektes der THS auf die sensomotorische Sprachkontrolle angenommen werden (Jeffreys, 1961).

- (2) Gibt es einen Zusammenhang zwischen Tonhöhenvariabilität der Stimme und vokalen Antworten auf frequenzverändertes Feedback bei PP?

Tatsächlich konnte, ähnlich wie in Vorstudien, eine positive Korrelation zwischen der Größe der vokalen Antworten und der Tonhöhenvariabilität beobachtet werden (Ergebnisse der Pearson's Korrelation: OFF: $r = 0,746$, $p < 0,001$, ON: $r = 0,722$, $p < 0,001$) (Liu et al., 2012; Huang et al., 2016; Bahners et al., 2020). Das heißt, je stärker ein*e PP für das frequenzveränderte Feedback kompensierte, desto größer war die eigene Tonhöhenvariabilität. Interessanterweise war die positive Korrelation dieser beiden Parameter bei ein- und ausgeschalteter Stimulation gleichsam vorhanden.

3.2 Akustisch Evozierte Antworten: Magnetenzephalographie

- (3) Moduliert die THS die Amplituden und Latenzen akustisch evozierter Antworten auf frequenzverändertes Feedback der eigenen Stimme bei aktiver Vokalisierung und passivem Zuhören?

Entsprechend den in der vorliegenden Arbeit erhobenen Verhaltensbefunden, zeigte sich in der MEG-Untersuchung kein signifikanter Effekt der THS auf die Amplituden der akustisch evozierten Antworten (ANOVA-Ergebnisse, Amplituden; Effekt der Stimulation: linker AC: N100m: $F(1,19) = 0,337$, $p = 0,586$, $f = 0,133$; P200m: $F(1,19) = 0,433$, $p = 0,518$, $f = 0,151$). Auch hier wurde im Nachgang der Studie für die Faktoren Stimulation (*stim*) und Aufgabe (*task*) der RM-ANOVA der Bayes Faktor gegen die H_0 (BF_{10}) bestimmt (Abb. 4). In diesem Fall betrug der BF_{10} für den Faktor Stimulation 0,25. Damit liegt eine moderate Evidenz für die H_0 vor (Jeffreys, 1961; Morey et al., 2015). Über dem rechten *Gyrus temporalis superior* (STG) zeigten sich signifikante Haupt-Effekte der THS auf die Latenzen der N100m sowie der P200m (RM-ANOVA-Ergebnisse, Latenzen; Effekt der Stimulation: rechter STG: N100m: $F(1,19) = 5,644$, $p = 0,028$, $f = 0,545$; P200m: $F(1,19) = 7,852$, $p = 0,011$, $f = 0,642$). In beiden Fällen (N100m und P200m) handelt es sich definitionsgemäß um große Effekte ($f > 0,4$) (Ellis, 2010). Auch im Bonferroni-korrigierten *post-hoc* T-Test für den Vergleich zwischen aktiver Vokalisierung im ON und OFF (Abb. 5) waren diese Unterschiede signifikant (N100m: OFF *vocal* – ON *vocal* = $-0,015$, 95%-CI [$-0,029$, $-0,001$], $p = 0,037$, $d = -0,500$; P200m: OFF *vocal* – ON *vocal* = $-0,023$, 95%-CI [$-0,041$, $-0,005$], $p = 0,013$, $d = -0,614$). Im Vergleich zwischen ON und OFF während des passiven Zuhörens waren die

Latenz-Unterschiede hingegen in den entsprechenden *post-hoc* Tests nicht signifikant (N100m: OFF *listen* – ON *listen* = -0,001, 95%-CI [-0,014, 0,012], $p=0,856$, $d=-0,041$, P200m: OFF *listen* – ON *listen* = -0,009, 95%-CI [-0,03, 0,012], $p=0,397$, $d=-0,194$). Gleichzeitig wurde kein signifikanter Interaktionseffekt für die Faktoren Stimulation (ON vs. OFF) und Aufgabe (aktive Vokalisierung vs. passives Zuhören) gefunden, die diesen Unterschied erklären würden (Interaktionseffekte Stimulation*Aufgabe: N100m: $F(1,19)=1,562$, $p=0,227$, $f=0,287$; P200m: $F(1,19)=0,943$, $p=0,344$, $f=0,223$).

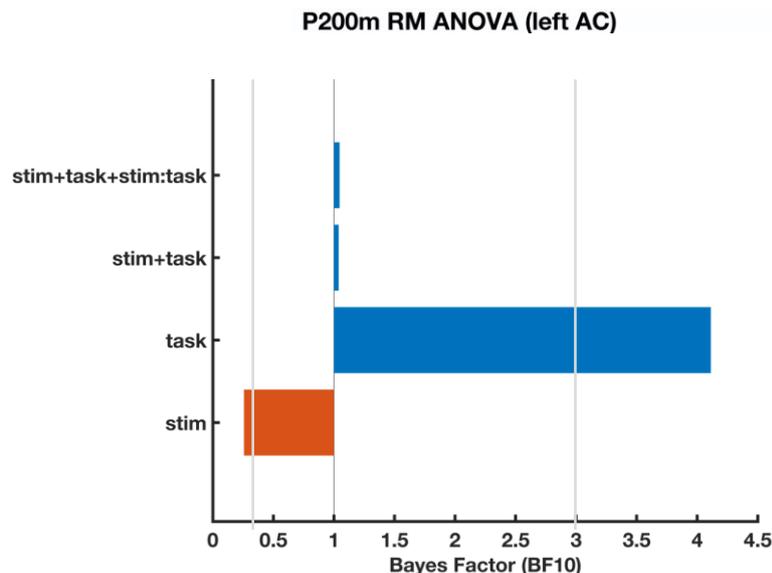


Abb. 4: Ergebnisse der Bayes'schen Statistik

Ergebnisse der Bayes'schen Statistik für die Faktoren Stimulation (stim), Aufgabe (task) und die entsprechenden Interaktionen (stim+task und stim+task+stim:task). Die senkrechten Striche markieren die obere und untere Grenze des nicht-konklusiven Evidenzbereiches (1/3 bis 3) nach Jeffreys, 1961. Ein Wert von 1 markiert den Fall, einer gleich großen Evidenz für H0 und H1.

- (4) Unterscheiden sich die Amplituden und Latenzen der akustisch evozierten Antworten auf frequenzverändertes Feedback während aktiver Vokalisierung und passivem Zuhören?

Im Vergleich der P200m-Amplituden zwischen Vokalisierung und passivem Zuhören wurden tatsächlich signifikante Unterschiede festgestellt (RM-ANOVA Ergebnisse, P200m-Amplituden, linker AC: $F(1,19)=10,241$, $p=0,005$, $f=0,734$; rechter STG P200m: $F(1,19)=8,393$, $p=0,009$, $f=0,664$). Die zuvor erwähnte Bayes'sche Statistik zeigte für den Faktor Aufgabe der RM-ANOVA moderate Evidenz für die Alternativhypothese ($BF_{10}=4,00$) (Abb. 4). Auch in den *post-hoc* T-Tests zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Aufgaben für P200m-Amplituden im rechten und linken STG und AC, wenn die Stimulation eingeschaltet war (linker AC: $t(19)=2,66$, $p=0,015$, $d=0,597$; rechter STG $t(19)=6,47$, $p=0,006$, $d=0,689$). Die Amplituden der P200m waren für das passive Zuhören im linken und rechten AC und STG größer als für die Vokalisierung. Zusätzlich zeigte sich im rechten STG auch für die N100m-

Amplituden ein Haupteffekt der Aufgabe (Vokalisation vs. passives Zuhören) ($F(1,19)=8,026$, $p=0,011$, $f=0,650$). Dieser Effekt blieb in den *post-hoc*-Tests nur bei eingeschalteter Stimulation signifikant ($t(19)=-5,25$, $p=0,009$, $d=-0,649$). Außerdem zeigten sich längere N100m-Latenzen für die Vokalisation als das passive Zuhören über dem linken und rechten STG und AC (rechter AC: N100m: $F(1,19)=9,069$, $p=0,007$, $f=0,691$; rechter STG: N100m: $F(1,19)=11,210$, $p=0,003$, $f=0,768$). In der *post-hoc*-Analyse waren die N100m-Latenzen des rechten AC während der Vokalisation, sowohl bei ein- als auch bei ausgeschalteter Stimulation signifikant länger (OFF listen vs. vocal: $t(19) = -0,013$, $p=0,044$, $d=-0,483$; ON listen vs. vocal: $t(19)=-0,017$, $p=0,019$, $d=-0,573$).

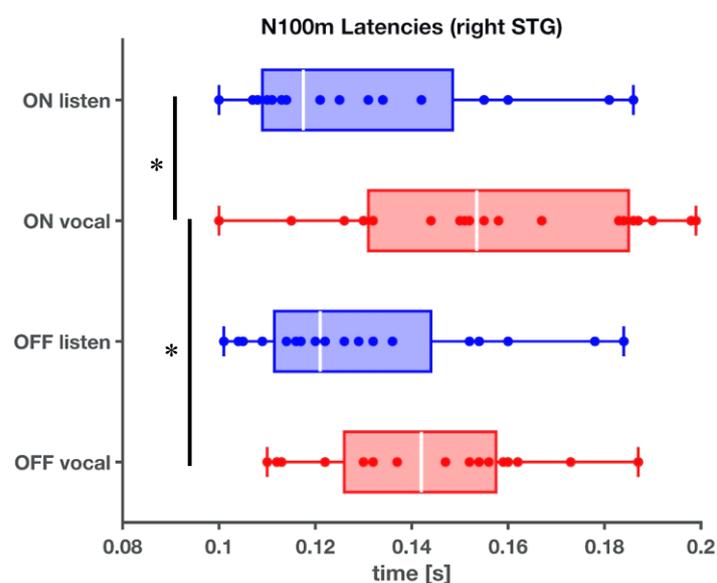


Abb. 5: N100m Latenzen

Latenzen in Sekunden (s) der N100m des rechten *Gyrus temporalis superior* (STG) im Vergleich zwischen den 4 experimentellen Bedingungen (*ON listen*, *ON vocal*, *OFF listen*, *OFF vocal*). Sterne markieren signifikante Unterschiede zum Signifikanzniveau $p = 0,05$ in den *post-hoc* T-Tests.

3.3 Ergebnisdiskussion

3.3.1 Vokale Antworten

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass es im hier genutzten Perturbationsexperiment (Bahners et al., 2019) tatsächlich keinen Effekt der THS auf die sensomotorische Sprachkontrolle dieser Studiengruppe von PP gab ($BF_{10}=0,03$). Zwar wurde in einer aktuellen Studie gezeigt, dass die THS die kompensatorischen vokalen Antworten abschwächt und auch den Stimmjitter verbessert (Behroozmand et al., 2019); diese Ergebnisse basierten jedoch auf einer Untersuchung von lediglich 10 PP. Frühere Arbeiten legten indes bereits nahe, dass die Auswirkungen der THS auf akustische Parameter der Stimme im Allgemeinen sehr individuell sind (Skodda et al., 2014). Skodda und Kollegen konnten nur Tendenzen zur Verbesserung der

Tonhöhenvariabilität gesprochener Sprache feststellen und kamen zu dem Schluss, dass sich die Auswirkungen der THS auf die Sprache der PP erheblich unterscheiden (Skodda et al., 2014). Interessanterweise zeigten sich bei einer Untergruppe von 8 PP, die zuvor bereits im OFF eine deutliche Beeinträchtigung zeigten, auch im ON artikulatorische Defizite (Skodda et al., 2014). In der vorliegenden Arbeit konnten hingegen keine klinischen oder akustischen Parameter identifiziert werden, die die individuell unterschiedlichen vokalen Antworten vorhersagen konnten. Ein weiterer Parameter, der nicht in die Analyse einbezogen wurde, ist die Elektrodenlage. Zum einen hat die mediale Lage der linkshemisphärischen Elektrode eine prädiktive Relevanz für die postoperative Verschlechterung der Sprachverständlichkeit (Tripoliti et al., 2014). Zum anderen zeigte eine kürzlich durchgeführte Studie, dass die Lage der THS Elektroden im vorderen Anteil des STN mit einer Verbesserung stimmbezogener Tests bei PP assoziiert war (Jorge et al., 2020). Auch die Geschwindigkeit der Wort- und Satzproduktion konnte kürzlich mit dem *volume of tissue activated* (VTA) im assoziativen Teil des STN korreliert werden, nicht jedoch mit dem VTA im dorsolateralen motorischen STN (Ehlen et al., 2021). Zukünftige Studien sollten größere Gruppen von PP untersuchen, um zu erörtern, ob Unterschiede in der individuellen Sprachleistung und Sprachmodulation durch die Elektrodenlage erklärt werden können.

3.3.2 Vokale Antworten und Tonhöhenvariabilität

Wie bereits in Vorstudien beschrieben, konnte in der vorliegenden Arbeit eine positive Korrelation zwischen der Größe der vokalen Antworten und der Tonhöhenvariabilität beobachtet werden (Huang et al., 2016; Mollaei et al., 2016, 2013). Diese Beobachtung hängt am ehesten mit den zuvor erläuterten Defiziten der sensomotorischen Sprachkontrolle (Kap. 1.4.6) zusammen (Huang et al., 2016). Die Tatsache, dass bisher nur PP diesen Verhaltensbefund zeigten, unterstützt diese Vermutung (Huang et al., 2016; Mollaei et al., 2016, 2013). Allerdings ist die vorliegende Arbeit diesbezüglich in ihrer Aussagekraft limitiert, da keine Kontrollgruppe eingeschlossen wurde. Die Hinweise auf sensomotorische Sprachdefizite lassen sich daher nur im Vergleich zu den Vorstudien als pathologisch deuten. Gleichzeitig ist diese Arbeit die erste, welche dieses Paradigma mit deutschsprachigen PP durchgeführt hat, sodass der Vergleich zu Vorstudien mit kantonesisch- sowie englischsprachigen Proband*innen und Patient*innen eingeschränkt sein könnte (Huang et al., 2016; Mollaei et al., 2016). Andererseits wurde die hier beobachtete Korrelation auch in den Vorstudien gezeigt und eine Vergleichbarkeit des Perturbationsexperimentes in verschiedenen Sprachen scheint dennoch möglich. Die Korrelation zwischen vokalen Antworten und Tonhöhenvariabilität lag unter beiden Stimulationsbedingungen (ON und OFF) vor. Das deutet außerdem darauf hin, dass die Defizite, die diese Korrelation bedingen, nicht durch die THS moduliert werden. Die Tatsache, dass kein

signifikanter Effekt der Stimulation auf die vokalen Antworten gefunden werden konnte, unterstützt diese Annahme.

3.3.3 Akustisch evozierte Antworten

Das Fehlen eines signifikanten Effektes der THS auf die Amplituden der akustisch evozierten Antworten deckt sich mit den Verhaltensbefunden der Arbeit. Gleichzeitig stellt sich die Frage, ob man im Falle einer Wirksamkeit der THS auf die sensomotorische Sprachkontrolle überhaupt Veränderungen der akustisch evozierten Antworten erwarten würde. Wie zuvor in Kap. 1.4.7 beschrieben, geht man im Falle der Sprachkontrolle bei PP von einem Ungleichgewicht zwischen somatosensorischem und auditivem FBC aus (Huang et al., 2016). Daraus resultiert, dass sich PP mehr auf das auditive FBC verlassen (Hammer and Barlow, 2010; Huang et al., 2016). Das kann sich beispielsweise in einer Überschätzung der eigenen Stimmlautstärke bemerkbar machen (Ho et al., 2000; Huang et al., 2016). Vergrößerte Amplituden der P200m bei PP im Vergleich zu Gesunden stellen vermutlich das neuronale Korrelat dieser Überschätzung dar (Huang et al., 2016). Eine Wirksamkeit der THS auf diese Defizite würde folglich wahrscheinlich auch mit einer Veränderung der entsprechenden Amplituden einhergehen. Gleichwohl kein signifikanter Unterschied der Amplituden der akustisch evozierten Antworten zwischen ON und OFF gefunden werden konnte, zeigte sich ein signifikanter Einfluss der THS auf die Latenzen (Bahners et al., 2020). Ein solcher Einfluss der THS auf Latenzen akustisch evozierter Antworten konnte bereits in einer *auditory-oddball* Studie mit THS Patient*innen gezeigt werden (Naskar et al., 2010). In zwei weiteren Studien, die den Einfluss der THS auf akustisch evozierte Antworten untersucht hatten, zeigten sich entweder keine Effekte auf die akustisch evozierten Antworten oder lediglich Effekte auf die Amplituden der N100 (Airaksinen et al., 2011; Gulberti et al., 2015). Latenzunterschiede der N100 konnten im Rahmen einer früheren Perturbationsstudie mit PP bereits beobachtet werden (Huang et al., 2016). Dabei zeigten PP längere Latenzen für die Vokalisation als das passive Zuhören. Gesunde Proband*innen zeigten diesen Latenzunterschied nicht. Dass die THS in den vorliegenden Untersuchungen längere Latenzen bedingen könnte, ist insofern interessant, als dass diese längeren Latenzen gewissermaßen einen pathologischen Zustand darstellen könnten, der durch die THS verstärkt wird. Gleichzeitig konnten im Verhaltensexperiment keine dieser Modulation entsprechenden Unterschiede beobachtet werden. Eine verlängernde Wirkung der THS auf die Latenzen der N100m könnte entweder im Verhalten kompensiert werden oder im Verhaltensexperiment nicht messbar gewesen sein.

3.3.4 Aufgaben bezogene Unterschiede

Die Amplituden der N100m und P200m unterschieden sich zwischen den beiden Aufgaben (aktive Vokalisierung und passives Zuhören). So zeigten sich für die P200m signifikant größere Amplituden für rechten und linken AC und STG. Dies scheint im Widerspruch zu früheren Ergebnissen zu stehen, bei denen ein so genanntes *vocalization-induced enhancement* der P200-Amplituden bei Gesunden berichtet wurde, das bei PP sogar verstärkt war (Behroozmand et al., 2009; Huang et al., 2016). In der entsprechenden EEG Studie bei PP war die P200 Amplitude dabei für die Vokalisation gegenüber dem passiven Zuhören über der Cz-Elektrode signifikant größer (Huang et al., 2016). Das Maximum der P200 während der Vokalisation wurde dabei von einem anhaltenden Amplitudenplateau gefolgt. Dieses Plateau könnte als P300-Komponente in Kombination mit einer verstärkten P200 interpretiert werden (Bahners et al., 2020). Das MEG kann jedoch die P300 aufgrund der tiefen Lokalisation ihrer Generatoren normalerweise nicht gut darstellen (Florin et al., 2017). Tatsächlich konnte in einer MEG-Studie, in der das *vocalization-induced enhancement* bei 11 Gesunden untersucht wurde, keine so deutliche Vergrößerung der P200m-Amplituden gefunden werden, wie im EEG-Experiment (Kort et al., 2014; Huang et al., 2016). Auf Grund der Tatsache, dass die P200 im Rahmen des in der vorliegenden Arbeit angewandten experimentellen Designs das erste Mal magnetoenzephalographisch gemessen wurde, ist eine Replikation dieser Ergebnisse mittels MEG Studien bei gesunden Proband*innen anzustreben. Um eine abschließende Aussage über die Rolle der magnetoenzephalographischen P200 für sensomotorische Sprachkontrolle zu treffen, wäre der Vergleich mit einer Kontrollgruppe hilfreich gewesen. Der begrenzten Vergleichbarkeit zwischen MEG- und EEG-Ergebnissen, sollte mit *high density* EEG-Messungen oder einer Kombination von EEG und MEG begegnet werden.

3.3.5 Lateralisation

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Echtzeit-Perturbationsexperiment für Sprache durchgeführt, sodass in erster Line linkshemisphärische Aktivitätsveränderungen zu erwarten waren. Auch die bisher beobachteten Veränderungen der P200 bei PP waren auf ein links-lateralisiertes Netzwerk beschränkt (Huang et al., 2016). Tatsächlich schienen die linkshemisphärischen Amplituden der akustisch evozierten Antworten größer zu sein. Vergleicht man jedoch die Effektgrößen von linkem und rechtem STG, so zeigt sich für den rechten STG ein stärkerer Haupteffekt der Aufgabe (Vokalisation vs. passives Zuhören) (rechter STG: P200m: $F(1,19)=8,393$, $p=0,009$, $f=0,664$; linke STG: P200m: $F(1,19)=5,758$, $p=0,027$, $f=0,551$). Darüber hinaus gibt es robuste Evidenz bezüglich einer so genannten *vocalization-induced suppression*, insbesondere für N100m-Amplituden, welche wahrscheinlich die Empfindlichkeit des AC für selbst generierte Laute widerspiegelt (Numminen et al., 1999;

Behroozmand et al., 2009; Kort et al., 2014). Es ist auch bekannt, dass der rechte AC besonders empfindlich auf die spektrale Dimension des Schalls reagiert (Boemio et al., 2005). In Übereinstimmung mit diesen beiden Beobachtungen waren die N100m-Amplituden während der Vokalisation für den rechten STG signifikant kleiner. Außerdem waren die N100m-Latenzen während der Vokalisation für den linken und rechten AC und STG länger. Diese Beobachtung konnte auch im Rahmen der EEG-Studie für PP gemacht werden (Huang et al., 2016).

3.4 Methodendiskussion

3.4.1 Klinische Aspekte

Die Patientenrekrutierung erfolgte über das Patient*innenkollektiv des Zentrums für Bewegungsstörungen und Neuromodulation an der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf. Alle PP, die in diese Arbeit eingeschlossen wurden, waren zum Zeitpunkt der Rekrutierung zu Jahres- und Verlaufskontrollen in stationärer Behandlung. PP mit einem THS System der Firma Medtronic® wurden explizit ausgeschlossen, da sich die stark ferromagnetischen Eigenschaften der Hardware-Komponenten negativ auf die Datenqualität im MEG Experiment ausgewirkt hätten. Um Artefakte zu minimieren, wurden daher lediglich PP mit THS Systemen eingeschlossen, die nur wenig- oder nicht-magnetische Hardware-Komponenten direkt im Schädelbereich verwenden, d.h. Systeme der Firma Abbott® mit eisenarmen Verlängerungskabeln oder Systeme der Firma Boston Scientific® (Bahners et al., 2020). Alle PP wurden im *best medical* ON gemessen. Die entsprechenden Levodopa-Äquivalenzdosen sind in Tabelle 1 der Publikation zu finden (Bahners et al., 2020). Von einer zusätzlichen Messung im medikamentösen OFF Zustand wurde aufgrund des sehr zeitaufwendigen Experimentes und der zusätzlichen Belastung der PP abgesehen. Ein Einfluss der Medikation auf die vokalen Antworten oder akustisch evozierten Antworten konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit daher leider nicht untersucht werden. In einer EEG-Studie, die den Einfluss der Medikation sowie der THS auf akustisch evozierte Antworten analysierte, konnte weder für die Stimulation noch für das Absetzen des Levodopas ein Effekt auf die Amplituden oder Latenzen der akustisch evozierten Antworten gefunden werden (Gulberti et al., 2015).

3.4.2 Tiefe Hirnstimulation

Um weitere THS-Artefakte zu minimieren, wurde die Stimulation während der MEG-Messung von monopolar auf bipolar umgestellt. Diese bipolaren Einstellungen wurden von einer*m in der Behandlung von PP mit THS erfahrenen Ärzt*in programmiert und evaluiert. Die Stimulationsamplituden wurden auf Werte unterhalb der individuellen Nebenwirkungsschwellen angehoben, wenn die Amplitude der monopolaren Einstellung die motorischen Symptome in der bipolaren Einstellung nicht ausreichend unterdrückte (Bahners et al., 2020).

Um einen gleichwertigen klinischen Effekt bei bipolarer Stimulation im Vergleich zur monopolarer Stimulation zu erzielen, wird eine Amplitudenerhöhung von etwa 30% empfohlen (MacKinnon et al., 2005; Eusebio et al., 2009; Miocinovic et al., 2018). Die Wahl der bipolaren Stimulationseinstellungen könnte in Bezug auf die klinische Wirksamkeit auch bei kompensatorisch erhöhter Amplitude eine Limitation dieser Arbeit darstellen. Im Alltag wurden alle untersuchten PP mit monopolarer Stimulationseinstellungen therapiert. Die Wahl der bipolaren Stimulation könnte demnach die Realität schlechter abbilden und die eigentliche Wirksamkeit der THS verschleiern. Andererseits wäre die Identifikation eines Effektes auf akustisch evozierte Antworten, bei einer vermutlich deutlichen Beeinträchtigung der Datenqualität im MEG durch die monopolare Stimulation, erschwert gewesen. Gegebenenfalls sollte in zukünftigen Studien eine Replikation des Verhaltensexperimentes mit monopolarer Stimulation erfolgen. Des Weiteren ist nicht auszuschließen, dass die Intervalle von jeweils 30 Minuten zwischen dem Ein- bzw. Abschalten der Stimulation und dem Beginn des Experimentes zu kurz gewählt waren. Es gibt Symptome, die – je nach individueller Wirksamkeit der THS – bei manchen PP erst nach Wochen oder sogar Monaten auf die Stimulation ansprechen (Herrington et al., 2016).

3.4.3 Sprechparameter

Zur Charakterisierung der Stimmqualität wurden im Rahmen der Studie lediglich die Stimmlautstärke, der Stimmjitter sowie die Stärke der vokalen Antworten ermittelt. Außerdem waren weder gesprochene Sprache noch Artikulationsparameter Teil des Paradigmas. Zusätzliche Parameter wie perzeptive Sprach-Scores (z.B. Sprachverständlichkeit) oder andere logopädisch-phoniatrische Testbatterien wurden genauso wenig erhoben (Tripoliti et al., 2014). Gleichzeitig wurde keiner der PP im Vorfeld des Experimentes oder der THS-Operation einem ausführlichen Stimmscreening unterzogen, sodass keine Charakterisierung individueller Sprechdefizite erfolgte. Demnach war die Identifikation von Untergruppen mit zuvor bestehenden Defiziten, wie sie beispielsweise bei Skodda *et al.* erfolgte, nicht möglich (Skodda et al., 2014). In zukünftigen Untersuchungen sollte eine umfangreichere Charakterisierung individueller Sprechdefizite erfolgen, um bei einer heterogenen Gruppe von PP die individuelle Leistung in Bezug auf das Experiment besser deuten zu können.

3.4.4 Perturbationsexperiment

Das verwendete Perturbationsexperiment kam im Kontext dieser Arbeit das erste Mal zum Einsatz. Die Validierung des experimentellen Setups mit Lautstärkeverhältnissen sowie Audio-Latenzen erfolgte lediglich laborexperimentell und technisch ohne zusätzliche Validierungsstudie, beispielsweise mit gesunden Proband*innen (Bahners et al., 2019). Dennoch gelang in der durchgeführten Arbeit die Replikation früherer Ergebnisse, indem gezeigt werden

konnte, dass bei relativ starken vokalen Antworten von durchschnittlich 24 cents auch ein Zusammenhang zwischen Tonhöhenvariabilität und vokalen Antworten besteht (Liu et al., 2012; Huang et al., 2016; Bahners et al., 2019, 2020). Die im Verhaltensexperiment beobachteten Werte der vokalen Antworten entsprechen damit der Größenordnung früherer Ergebnisse bei Feedback-Perturbationsexperimenten mit PP (Mollaei et al., 2013; Huang et al., 2016). Die weitere Validierung des Perturbationsexperimentes könnte auch ohne gleichzeitige neurophysiologische Messungen erfolgen. Aufgrund seiner flexiblen Einsetzbarkeit könnte es in Zukunft auch im Sinne eines *point-of-care testings* auf neurologischen Stationen oder in der Ambulanz eingesetzt werden (Bahners et al., 2019). Auch eine ergänzende Nutzung zur Objektivierung des Sprach-*items* während der Erhebung des UPDRS ist vorstellbar.

3.4.5 Tiefe Hirnstimulation und Magnetenzephalographie

Die Messung von Hirnaktivität bei aktiver THS im MEG ist ein wachsendes Forschungsgebiet (Harmsen et al., 2018). Da THS-MEG-Aufnahmen mit mehr oder weniger starken Artefakten assoziiert sind, ist der Einsatz von Methoden zur Artefaktreduktion häufig notwendig (Abbasi et al., 2016, 2018; Kandemir et al., 2020). Ist dies jedoch nicht notwendig, sollten diese Methoden auch nicht angewendet werden, da sie das Risiko einer Veränderung des Signals bergen und zur Amplitudenreduktion führen können (Abbasi et al., 2016). In der vorliegenden Arbeit wurden akustisch evozierte Antworten untersucht. Akustisch- oder somatosensorisch evozierte Antworten blieben in Vorstudien nahezu unbeeinflusst von THS-Artefakten, da die THS-Impulse nicht zeitgebunden zum akustischen oder somatosensorischen Stimulus auftreten (Abbasi et al., 2016). Tatsächlich sehen sich die akustisch evozierten Antworten der vorliegenden Untersuchung bei an- und ausgeschalteter Stimulation auf der Quellenebene sehr ähnlich (Abb. 6). Es kann daher mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass mögliche Artefakte, die durch die Stimulation selbst bedingt waren, mit diesem Ansatz bereits ausreichend bereinigt wurden. Artefakte, die durch die Bewegung von Hardware-Komponenten des THS-Systems verursacht werden, können jedoch die evozierten Antworten durchaus beeinflussen (Airaksinen et al., 2011). In den meisten Fällen gab es im Rahmen der vorliegenden Arbeit nach Mittelwertbildung und der Anwendung eines 40 Hz Tiefpass-Filters auf der Sensorebene keine Anzeichen einer Kontamination durch Artefakte (Bahners et al., 2020). Dennoch traten auch nach der Mittelung bei etwa 5 PP fokale niedrig- sowie hochfrequente Artefakte in den rechtsseitigen MEG-Sensoren auf (Bahners et al., 2020). Die niedrig-frequenten Artefakte lassen sich am ehesten auf die Bewegung ferromagnetischer Hardware-Komponenten des THS-Systems zurückführen, die bei den PP dieses Zentrums rechtsseitig implantiert werden. Um diese Artefakte zu bereinigen, wurde das so genannte LCMV-*beamforming* (*linearly constrained minimum variance*) genutzt. Dabei handelt es sich um

eine Methode zur Quellenrekonstruktion, welche das Sensor-Signal auf ein individuelles Modell der Kortexoberfläche projiziert (Veen et al., 1997). Im Vorfeld konnte bereits gezeigt werden, dass sich die zuvor erwähnten Bewegungsartefakte mit *LCMV-beamforming* bereinigen lassen (Litvak et al., 2010). Tatsächlich zeigte das rekonstruierte Quellen-Signal des AC und STG selbst ungefiltert keine Anzeichen einer Kontamination durch Artefakte (Bahners et al., 2020).

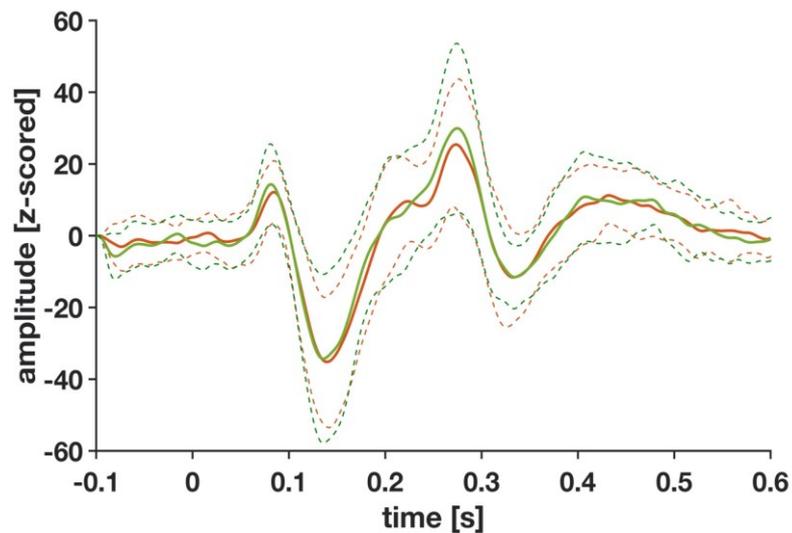


Abb. 6: Akustisch Evozierte Antworten ON vs. OFF

Gruppen-Durchschnitt der akustisch evozierten Antworten bei ein- und ausgeschalteter Stimulation (ON: grün; OFF: orange). Die gestrichelten Linien zeigen die Standardabweichung. Der Mittelwert errechnete sich aus der Mittelung der *principal components* der mit *LCMV beamforming* rekonstruierten und mittels *z-score* normalisierten Signale des linken auditorischen Kortex (AC) der jeweiligen Stimulationsbedingung für alle 20 PP. Zeitangabe in Sekunden (s).

3.5 Klinischer Bezug und Relevanz der Arbeit

Die vorliegende Arbeit gibt mit ihren Ergebnissen einen weiteren Hinweis darauf, dass die THS in ihrer Wirkung auf die HKD bei PP limitiert ist (Kleiner-Fisman et al., 2006; Skodda et al., 2014; Tripoliti et al., 2011; Wertheimer et al., 2014). Defizite der sensomotorischen Sprachkontrolle und die daraus resultierende fehlerhafte Einschätzung des auditiven Feedbacks nehmen Einfluss auf die Lautstärke der Stimme und tragen so maßgeblich zum klinischen Bild der HKD bei (Arnold et al., 2014; Skodda, 2015; Ramig et al., 2018). Diese fehlerhafte Einschätzung führt auch zu einer Unterskalierung von Bewegungsabläufen des Sprechens (Skodda, 2015). Die sogenannte *vocal vigilance* ist ein wirkungsvolles Konzept der logopädischen Therapie, das dieser Unterskalierung entgegenwirken kann und im Rahmen des LSVT LOUD Programmes angewendet wird (Fox et al., 2002; Sapir et al., 2008; Skodda, 2015). Die THS scheint, auf Grundlage der vorliegenden Daten, hingegen keinen zusätzlichen Nutzen für die Therapie dieser Defizite zu besitzen (Bahners et al., 2020). Andererseits konnten bei PP deutliche individuelle Unterschiede des Ansprechens auf die THS bezüglich akustischer

Parameter der Stimme beobachtet werden (Tripoliti et al., 2011; Skodda, 2012; Skodda et al., 2014). Die Faktoren, die den individuellen Unterschieden zu Grunde liegen, gilt es in zukünftigen Studien zu identifizieren, um PP entsprechend ihres Risikos für Nebenwirkungen der THS-Operation zu beraten (Tripoliti et al., 2014) und spezielle logopädische Therapieangebote begleitend zur Implantation anzubieten. Diese Therapieangebote bedürfen vermutlich auch einer systemischen Verbesserung der logopädischen Versorgung. Die Datenlage zur Logopädie von PP in Deutschland ist dünn. Gleichwohl die Sprach- und Schlucksymptomatik ein ernst zu nehmendes, lebenslimitierendes Symptom darstellt (siehe Kap. 1.2), wird laut Schätzungen lediglich ein kleiner Anteil der PP einer logopädischen Behandlung zugeführt (Vieregge and Dethlefsen, 1992; Heinzl et al., 2018). Mikroaspirationen bei PP treten häufig schon früh und unbemerkt auf und können im späteren Verlauf der Erkrankung zu Aspirationspneumonien bis hin zum Tode führen (Bird et al., 1994; Jones and Ciucci, 2016). Glücklicherweise scheint die subthalamische THS keinen negativen Einfluss auf Mikroaspirationen zu haben, wobei sie diese ebenso wenig aufhalten kann (Pflug et al., 2020). Sprache ist ein sozialer Schlüsselfaktor, der nicht nur das soziale Netzwerk sondern auch die berufliche Perspektive entscheidend beeinflusst (Skodda, 2015). Die frühe logopädische Anbindung und konsequente Therapie sind wahrscheinlich gerade für PP, die mit THS behandelt werden, wichtig, um Alltagsfunktionalität sowie soziale Kontakte und die damit verbundene Lebensqualität möglichst lange zu erhalten. Die flächendeckende und konsequente logopädische Versorgung von PP stellt vor dem Hintergrund der steigenden Zahl der an Parkinson erkrankten Menschen in Deutschland eine wichtige Herausforderung für unser Gesundheitssystem dar (Dorsey et al., 2018).

3.6 Ausblick

Aktuell bildet sich ein wachsendes Interesse für individualisierte kortikale Konnektivitätsprofile auf Grundlage der Elektrodenlage im STN und deren potentielle Auswirkungen auf das Wirkungs-Nebenwirkungsverhältnis der THS aus (Horn et al., 2017; Wang et al., 2021). Mit Hilfe neuer Software Lösungen (Horn et al., 2019) und der zunehmenden Standardisierung großer Konnektom-Datenbanken, haben sich im Laufe dieses Dissertationsprojektes viele neue Möglichkeiten der korrelativen Analyse von Verhaltensexperimenten mit den zuvor genannten Konnektivitätsprofilen und VTA ergeben (Lofredi et al., 2020; Ehlen et al., 2021). Für THS Experimente wird die genaue Modellierung der Elektrodenlage sowie das daraus resultierende Konnektom, das stimuliert wird, in Zukunft vermutlich eine immer wichtigere Rolle spielen. Auch in der vorliegenden Arbeit stellt die Elektrodenlage einen Faktor dar, der die Variabilität der vokalen Antworten erklären könnte. Eine Lokalisation der THS-Elektroden und die Berechnung der daraus resultierenden Konnektivitätsprofile lässt sich mittels normativer

Konnektom-Atlanten meist ohne eine zusätzliche individuelle Bildgebung realisieren (Wang et al., 2021). Auch das hier untersuchte Verhaltensexperiment ließe sich mit Hilfe des relativ flexiblen Experimentalsetups aufwandsarm und kostengünstig wiederholen (Bahners et al., 2019). Eine Korrelation individueller Konnektom-Profile mit vokalen Antworten oder anderen Sprachparametern des Verhaltensexperimentes könnte Aufschlüsse über den sogenannten *vocal sweetspot* in Bezug auf sensomotorische Sprachkontrolle bei PP geben (Jorge et al., 2020). Um ein noch differenzierteres Bild der Effekte der THS auf Sprachdefizite einerseits und die Nebenwirkungen der THS andererseits zu erlangen, bedarf es vermutlich der prospektiven Beobachtung einer größeren Population von Patient*innen. Diese sollte standardisiert und in regelmäßigen Abständen vor der eigentlichen THS-Operation sowie im Laufe der Jahre nach Implantation Sprach-, Sprech- und Schluckscreenings unterzogen werden. Dazu bedarf es standardisierter Tests zu Aspekten der exekutiven Sprachfunktionen wie Sprachflüssigkeit (*verbal fluency*) (Wojtecki et al., 2017), Testverfahren der Sprachverständlichkeit (*intelligibility*) (Tripoliti et al., 2014) sowie differenzierter Methoden zur Schluckdiagnostik und dem früh-sensitiven Screening auf Mikroaspirationen (Bird et al., 1994; Jones and Ciucci, 2016; Pflug et al., 2020). Dabei sollte bereits im Laufe der Studie anhand existierender Daten eine Risikoabwägung zur Durchführung einer THS-Implantation erfolgen, insbesondere wenn bereits vor der Operation eine Beeinträchtigung der Sprachverständlichkeit besteht (Limousin and Foltynie, 2019). Im Laufe der Beobachtung könnten zusätzlich neurophysiologische Messungen erfolgen, um die strukturellen Konnektivitätsdaten um funktionelle Konnektivität zu ergänzen. Die MEG bietet sich aufgrund ihrer hohen räumlichen Auflösung für diese Form der funktionellen Konnektivitätsanalyse an (Brookes et al., 2011; Litvak et al., 2021). Neben der Kombination der Messung lokaler Feldpotentiale im STN nach Elektrodenimplantation mittels MEG, ließe sich nach der endgültigen Implantation des Generators dank neuer Methoden zur Artefaktbereinigung auch während aktivierter Stimulation funktionelle Konnektivität mittels MEG messen (Litvak et al., 2021). Mit der neuen Generation von THS Systemen ist sogar eine Aufzeichnung lokaler Feldpotentiale vom STN mittels bereits implantierter THS Systeme möglich, die zeitgleich zu den exekutiven Sprachtests oder den Sprachverständlichkeitstests erfolgen könnte (Paff et al., 2020).

4 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der THS auf die sensomotorische Sprachkontrolle bei 20 PP untersucht. Es konnte weder ein Effekt der THS auf die Amplituden der vokalen Antworten noch auf die akustisch evozierten Antworten der Patient*innen gefunden werden. Lediglich die Latenz der N100m war signifikant länger als bei ausgeschalteter Stimulation. Ein Aufgaben-bezogener Unterschied der P200m stand im Gegensatz zu in der Literatur beobachteten Befunden. In Übereinstimmung mit den Vorstudien zeigten sich hingegen eine verlängerte Latenz sowie eine verringerte Amplitude der N100m bei aktiver Vokalisierung, die auf die Selektivität des AC für selbst generierte Laute hindeuten. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass es möglich ist, akustisch evozierte Antworten bei PP mit THS im MEG zu messen und mittels LCMV *beamforming* von Artefakten zu bereinigen. Die Ergebnisse könnten daher weitere Untersuchungen zu evozierten Antworten während aktiver THS erleichtern und ebnet den Weg für ein besseres Verständnis der kortikalen Effekte der THS. Eine Selektion von PP mit weniger magnetischen THS Systemen ist zur Durchführung von zukünftigen kombinierten THS-MEG Studien sinnvoll. Defizite der sensomotorischen Sprachkontrolle bei PP führen zu größeren vokalen Antworten in Perturbationsexperimenten, wobei offenbar kein wesentlicher Einfluss der THS auf die vokalen Antworten bei PP besteht. Die THS scheint somit keinen modulatorischen Einfluss auf die sensomotorische Sprachkontrolle bei PP zu haben. In Zukunft könnte die Identifikation eines *vocal sweetspots* im STN eine präoperative Planung der Lage von Elektroden und eine Einschätzung der individuellen Wirksamkeit der THS auf die HKD bei PP erlauben. Für eine effektive Therapie der HKD bedarf es bis dahin nach wie vor einer konsequenten logopädischen Behandlung, die vermutlich selbst durch optimierte THS vorerst nicht zu ersetzen sein wird.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abbasi O, Hirschmann J, Schmitz G, Schnitzler A, Butz M (2016) Rejecting Deep Brain Stimulation Artefacts from MEG Data Using ICA and Mutual Information. *J Neurosci Methods* 268:131–141.
- Abbasi O, Hirschmann J, Storzer L, Ozkurt TE, Elben S, Vesper J, Wojtecki L, Schmitz G, Schnitzler A, Butz M (2018) Unilateral Deep Brain Stimulation Suppresses Alpha and Beta Oscillations in Sensorimotor Cortices. *NeuroImage* 174:201–207.
- Airaksinen K, Mäkelä JP, Taulu S, Ahonen A, Nurminen J, Schnitzler A, Pekkonen E (2011) Effects of DBS on Auditory and Somatosensory Processing in Parkinson's Disease. *Hum Brain Mapp* 32:1091–1099.
- Alexander GE, Crutcher MD (1990) Functional Architecture of Basal Ganglia Circuits: Neural Substrates of Parallel Processing. *Trends Neurosci* 13:266–271.
- Alm PA (2004) Stuttering and the Basal Ganglia Circuits: A Critical Review of Possible Relations. *J Commun Disord* 37:325–369.
- Arnold C, Gehrig J, Gispert S, Seifried C, Kell CA (2014) Pathomechanisms and Compensatory Efforts Related to Parkinsonian Speech. *NeuroImage Clin* 4:82–97.
- Aviles-Olmos I, Kefalopoulou Z, Tripoliti E, Candelario J, Akram H, Martinez-Torres I, Jahanshahi M, Foltynie T, Hariz M, Zrinzo L, Limousin P (2014) Long-Term Outcome of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Using an MRI-Guided and MRI-Verified Approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85:1419–1425.
- Bahners BH, Florin E, Rohrhuber J, Krause H, Hirschmann J, Van De Vijver R, Schnitzler A, Butz M (2020) Deep Brain Stimulation Does Not Modulate Auditory-Motor Integration of Speech in Parkinson's Disease. *Front Neurol* 11:655.
- Bahners BH, Heidelberg S, Baader J, van de Vijver R, Butz M, Rohrhuber J (2019) Opening the Black Box: Real-Time Speech Perturbation Experiments Reloaded. In: *Proceedings of the 23rd International Congress on Acoustics, integrating 4th EAA Euregio 2019*.
- Behroozmand R, Johari K, Kelley RM, Kapnola EC, Narayanan NS, Greenlee JDW (2019) Effect of Deep Brain Stimulation on Vocal Motor Control Mechanisms in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 63:46–53.

- Behroozmand R, Karvelis L, Liu H, Larson CR (2009) Vocalization-Induced Enhancement of the Auditory Cortex Responsiveness During Voice F0 Feedback Perturbation. *Clin Neurophysiol* 120:1303–1312.
- Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P (2009) Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus for the Treatment of Parkinson's Disease. *Lancet Neurol* 8:67–81.
- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR (1990) Reversal of Experimental Parkinsonism by Lesions of the Subthalamic Nucleus. *Science* 249:1436–1438.
- Bird MR, Woodward MC, Gibson EM, Phyland DJ, Fonda D (1994) Asymptomatic Swallowing Disorders in Elderly Patients with Parkinson's Disease: A Description of Findings on Clinical Examination and Videofluoroscopy in Sixteen Patients. *Age Ageing* 23:251–254.
- Birkmayer W, Hornykiewicz O (1961) The L-3,4-Dioxyphenylalanine (Dopa)-Effect in Parkinson-Akinesia. *Wien Klin Wochenschr* 73:787–788.
- Boemio A, Fromm S, Braun A, Poeppel D (2005) Hierarchical and Asymmetric Temporal Sensitivity in Human Auditory Cortices. *Nat Neurosci* 8:389–395.
- Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U (2002) Staging of the Intracerebral Inclusion Body Pathology Associated with Idiopathic Parkinson's Disease (preclinical and Clinical Stages). *J Neurol* 249:1–1.
- Brookes MJ, Hale JR, Zumer JM, Stevenson CM, Francis ST, Barnes GR, Owen JP, Morris PG, Nagarajan SS (2011) Measuring Functional Connectivity Using MEG: Methodology and Comparison with fcMRI. *NeuroImage* 56:1082–1104.
- Burns RS, Chiueh CC, Markey SP, Ebert MH, Jacobowitz DM, Kopin IJ (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. *Proc Natl Acad Sci* 80:4546–4550.
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV, Excellence NI for C (2006) Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease: Diagnosis and Management. *Lancet Neurol* 5:235–245.
- Clarke C, Howard R, Rossor M, Shorvon S (2016) *Neurology: A Queen Square Textbook*, 2nd ed. Oxford, UK: Wiley.
- Dams J, Siebert U, Bornschein B, Volkmann J, Deuschl G, Oertel WH, Dodel R, Reese J-P (2013) Cost-Effectiveness of Deep Brain Stimulation in Patients with Parkinson's Disease. *Mov Disord* 28:763–771.

- Darley, Aronson AE, Brown JR (1969a) Differential Diagnostic Patterns of Dysarthria. *J Speech Hear Res* 12:246–269.
- Darley, Aronson AE, Brown JR (1969b) Clusters of Deviant Speech Dimensions in the Dysarthrias. *J Speech Hear Res* 12:462–496.
- Del Rey NL-G, Quiroga-Varela A, Garbayo E, Carballo-Carbajal I, Fernández-Santiago R, Monje MHG, Trigo-Damas I, Blanco-Prieto MJ, Blesa J (2018) Advances in Parkinson's Disease: 200 Years Later. *Front Neuroanat* 12:113.
- Deuschl G, Bain P, Brin M (1998) Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Mov Disord* 13:2–23.
- Deuschl G, Oertel WH, Reichmann H (2016) S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. AWMF-Leitlinien-Registernummer 030-010.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deutschländer A, et al. (2006) A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 355:896–908.
- Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, Ansha MG, Brayne C, et al. (2018) Global, Regional, and National Burden of Parkinson's Disease, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 17:939–953.
- Ehlen F, Al-Fatly B, Kühn AA, Klostermann F (2021) Impact of Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus on Natural Language in Patients with Parkinson's Disease. *PLOS ONE* 15:e0244148.
- Ehringer H, Hornykiewicz O (1960) Distribution of Noradrenaline and Dopamine (3-Hydroxytyramine) in the Human Brain and Their Behavior in Diseases of the Extrapyramidal System. *Klin Wochenschr* 38:1236–1239.
- Ellis PD (2010) *The Essential Guide to Effect Sizes: Statistical Power, Meta-Analysis, and the Interpretation of Research Results*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.
- Eusebio A, Pogosyan A, Wang S, Averbek B, Gaynor LD, Cantiniaux S, Witjas T, Limousin P, Azulay J-P, Brown P (2009) Resonance in Subthalamo-Cortical Circuits in Parkinson's Disease. *Brain* 132:2139–2150.
- Fereshtehnejad S-M, Zeighami Y, Dagher A, Postuma RB (2017) Clinical Criteria for Subtyping Parkinson's Disease: Biomarkers and Longitudinal Progression. *Brain* 140:1959–1976.

- Florin E, Vuwan D, Peretz I, Baillet S (2017) Pre-Target Neural Oscillations Predict Variability in the Detection of Small Pitch Changes. *PLOS ONE* 12:1–19.
- Foltynie T, Brayne C, Barker RA (2002) The Heterogeneity of Idiopathic Parkinson's Disease. *J Neurol* 249:138–145.
- Fox C, Morrison Chris E., Ramig Lorraine Olson, Sapir Shimon (2002) Current Perspectives on the Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) for Individuals With Idiopathic Parkinson Disease. *Am J Speech Lang Pathol* 11:111–123.
- Gardner J (2013) A History of Deep Brain Stimulation: Technological Innovation and the Role of Clinical Assessment Tools. *Soc Stud Sci* 43:707–728.
- Goberman AM, Coelho C (2002) Acoustic Analysis of Parkinsonian Speech I: Speech Characteristics and L-Dopa Therapy. *NeuroRehabilitation* 17:237–246.
- Goetz CG (1986) Charcot on Parkinson's disease. *Mov Disord* 1:27–32.
- Guenther FH (2016) *Neural Control of Speech*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.
- Gulberti A, Hamel W, Buhmann C, Boelmans K, Zittel S, Gerloff C, Westphal M, Engel AK, Schneider TR, Moll CKE (2015) Subthalamic Deep Brain Stimulation Improves Auditory Sensory Gating Deficit in Parkinson's Disease. *Clin Neurophysiol* 126:565–574.
- Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M, et al. (2011) Cost of Disorders of the Brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 21:718–779.
- Hammer MJ, Barlow SM (2010) Laryngeal Somatosensory Deficits in Parkinson's Disease: Implications for Speech Respiratory and Phonatory Control. *Exp Brain Res* 201:401–409.
- Harel B, Cannizzaro M, Snyder PJ (2004) Variability in Fundamental Frequency During Speech in Prodromal and Incipient Parkinson's Disease: A Longitudinal Case Study. *Brain Cogn* 56:24–29.
- Harmsen IE, Elias GJB, Beyn ME, Boutet A, Pancholi A, Germann J, Mansouri A, Lozano CS, Lozano AM (2020) Clinical Trials for Deep Brain Stimulation: Current State of Affairs. *Brain Stimulat* 13:378–385.
- Harmsen IE, Rowland NC, Wennberg RA, Lozano AM (2018) Characterizing the Effects of Deep Brain Stimulation with Magnetoencephalography: A Review. *Brain Stimulat* 11:481–491.

- Haslinger B, Erhard P, Kämpfe N, Boecker H, Rummeny E, Schwaiger M, Conrad B, Ceballos-Baumann A (2001) Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging in Parkinson's Disease Before and After Levodopa. *Brain* 124:558–570.
- Heinzel S, Berg D, Binder S, Ebersbach G, Hickstein L, Herbst H, Lorrain M, Wellach I, Maetzler W, Petersen G, Schmedt N, Volkmann J, Woitalla D, Amelung V (2018) Do We Need to Rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson's Disease in Germany? *Front Neurol* 9:500.
- Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN (2016) Mechanisms of Deep Brain Stimulation. *J Neurophysiol* 115:19–38.
- Hertrich I, Ackermann H (1995) Gender-Specific Vocal Dysfunctions in Parkinson's Disease: Electroglottographic and Acoustic Analyses. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104:197–202.
- Ho AK, Bradshaw JL, Iansek T (2000) Volume Perception in Parkinsonian Speech. *Mov Disord* 15:1125–1131.
- Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: Onset, Progression and Mortality. *Neurology* 17:427–442.
- Horn A, Li N, Dembek TA, Kappel A, Boulay C, Ewert S, Tietze A, Husch A, Perera T, Neumann W-J, Reisert M, Si H, Oostenveld R, Rorden C, Yeh F-C, Fang Q, Herrington TM, Vorwerk J, Kühn AA (2019) Lead-DBS V2: Towards a Comprehensive Pipeline for Deep Brain Stimulation Imaging. *NeuroImage* 184:293–316.
- Horn A, Reich M, Vorwerk J, Li N, Wenzel G, Fang Q, Schmitz-Hübsch T, Nickl R, Kupsch A, Volkmann J, Kühn AA, Fox MD (2017) Connectivity Predicts Deep Brain Stimulation Outcome in Parkinson Disease. *Ann Neurol* 82:67–78.
- Huang X, Chen X, Yan N, Jones JA, Wang EQ, Chen L, Guo Z, Li W, Liu P, Liu H (2016) The Impact of Parkinson's Disease on the Cortical Mechanisms That Support Auditory–Motor Integration for Voice Control. *Hum Brain Mapp* 37:4248–4261.
- Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S (2013) *Neurologie Compact: Für Klinik Und Praxis*. Stuttgart: Thieme.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992) Accuracy of Clinical Diagnosis of Idiopathic Parkinson's Disease: A Clinico-Pathological Study of 100 Cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:181–184.

- Iijima M, Kobayakawa T, Saito S, Osawa M, Tsutsumi Y, Hashimoto S, Uchiyama S (2011) Differences in Odor Identification Among Clinical Subtypes of Parkinson's Disease. *Eur J Neurol* 18:425–429.
- Jeffreys H (1961) *Theory of Probability* (Clarendon, Oxford), p 447.
- Jones CA, Ciucci MR (2016) Multimodal Swallowing Evaluation with High-Resolution Manometry Reveals Subtle Swallowing Changes in Early and Mid-Stage Parkinson Disease. *J Park Dis* 6:197–208.
- Jorge A, Dastolfo-Hromack C, Lipski WJ, Kratter IH, Smith LJ, Gartner-Schmidt JL, Richardson RM (2020) Anterior Sensorimotor Subthalamic Nucleus Stimulation Is Associated with Improved Voice Function. *Neurosurgery* 87:788–795.
- Kalia LV, Lang AE (2015) Parkinson's Disease. *The Lancet* 386:896–912.
- Kandemir AL, Litvak V, Florin E (2020) The Comparative Performance of DBS Artefact Rejection Methods for MEG Recordings. *NeuroImage* 219:117057.
- Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G (2006) Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Summary and Meta-Analysis of Outcomes. *Mov Disord* 21 Suppl 14:290–304.
- Klostermann F, Ehlen F, Vesper J, Nubel K, Gross M, Marzinzik F, Curio G, Sappok T (2008) Effects of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Dysarthrophonia in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:522–529.
- Kort NS, Nagarajan SS, Houde JF (2014) A Bilateral Cortical Network Responds to Pitch Perturbations in Speech Feedback. *NeuroImage* 86:525–535.
- Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I (1983) Chronic Parkinsonism in Humans Due to a Product of Meperidine-Analog Synthesis. *Science* 219:979–980.
- Limousin P, Foltynie T (2019) Long-Term Outcomes of Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease. *Nat Rev Neurol* 15:234–242.
- Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid A-L (1998) Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 339:1105–1111.
- Litvak V, Eusebio A, Jha A, Oostenveld R, Barnes GR, Penny WD, Zrinzo L, Hariz MI, Limousin P, Friston KJ, Brown P (2010) Optimized Beamforming for Simultaneous MEG and Intracranial Local Field Potential Recordings in Deep Brain Stimulation Patients. *NeuroImage* 50:1578–1588.

- Litvak V, Florin E, Tamás G, Groppa S, Muthuraman M (2021) EEG and MEG Primers for Tracking DBS Network Effects. *NeuroImage* 224:117447.
- Liu H, Wang EQ, Metman LV, Larson CR (2012) Vocal Responses to Perturbations in Voice Auditory Feedback in Individuals with Parkinson's Disease. *PLoS One* 7:e33629.
- Lofredi R, Auernig GC, Irmen F, Nieweler J, Neumann W-J, Horn A, Schneider G-H, Kühn AA (2020) Subthalamic Stimulation Impairs Stopping of Ongoing Movements. *Brain* 144:42–52.
- Logemann JA, Fisher HB, Boshes B, Blonsky ER (1978) Frequency and Cooccurrence of Vocal Tract Dysfunctions in the Speech of a Large Sample of Parkinson Patients. *J Speech Hear Disord* 43:47–57.
- MacKinnon CD, Webb RM, Silberstein P, Tisch S, Asselman P, Limousin P, Rothwell JC (2005) Stimulation Through Electrodes Implanted Near the Subthalamic Nucleus Activates Projections to Motor Areas of Cerebral Cortex in Patients with Parkinson's Disease. *Eur J Neurosci* 21:1394–1402.
- Manes JL, Tjaden K, Parrish T, Simuni T, Roberts A, Greenlee JD, Corcos DM, Kurani AS (2018) Altered Resting-State Functional Connectivity of the Putamen and Internal Globus Pallidus Is Related to Speech Impairment in Parkinson's Disease. *Brain Behav* 8:e01073.
- Mestre TA, Eberly S, Tanner C, Grimes D, Lang AE, Oakes D, Marras C (2018) Reproducibility of Data-Driven Parkinson's Disease Subtypes for Clinical Research. *Parkinsonism Relat Disord* 56:102–106.
- Metter EJ, Hanson WR (1986) Clinical and Acoustical Variability in Hypokinetic Dysarthria. *J Commun Disord* 19:347–366.
- Miller N, Noble E, Jones D, Burn D (2006) Life with Communication Changes in Parkinson's Disease. *Age Ageing* 35:235–239.
- Millian-Morell L, Lopez-Alburquerque T, Rodriguez-Rodriguez A, Gomez-Nieto R, Carro J, Meilan JJG, Martinez-Sanchez F, Lopez CS and DE (2018) Relations between Sensorimotor Integration and Speech Disorders in Parkinson's Disease. *Curr Alzheimer Res* 15:149–156.
- Miocinovic S, de Hemptinne C, Chen W, Isbaine F, Willie JT, Ostrem JL, Starr PA (2018) Cortical Potentials Evoked by Subthalamic Stimulation Demonstrate a Short Latency Hyperdirect Pathway in Humans. *J Neurosci* 38:9129–9141.

- Mollaei F, Shiller DM, Baum SR, Gracco VL (2016) Sensorimotor Control of Vocal Pitch and Formant Frequencies in Parkinson's Disease. *Brain Res* 1646:269–277.
- Mollaei F, Shiller DM, Gracco VL (2013) Sensorimotor Adaptation of Speech in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 28:1668–1674.
- Morey R, Rouder J, Jamil T, Urbanek S, Forner K, Ly A (2015) Bayesfactor: Computation of Bayes Factors for Common Designs. R Package "Bayesfactor."
- Müller-Rebstein S, Trenkwalder C, Oertel WH, Culmsee C, Eckermann G, Höglinger GU (2017) Pharmakotherapie des Morbus Parkinson. *Nervenarzt* 88:888–894.
- Mullin S, Schapira AHV (2015) Pathogenic Mechanisms of Neurodegeneration in Parkinson Disease. *Neurol Clin* 33:1–17.
- Nambu A, Tokuno H, Hamada I, Kita H, Imanishi M, Akazawa T, Ikeuchi Y, Hasegawa N (2000) Excitatory Cortical Inputs to Pallidal Neurons Via the Subthalamic Nucleus in the Monkey. *J Neurophysiol* 84:289–300.
- Naskar S, Sood SK, Goyal V (2010) Effect of Acute Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus on Auditory Event-Related Potentials in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 16:256–260.
- Numminen J, Salmelin R, Hari R (1999) Subject's Own Speech Reduces Reactivity of the Human Auditory Cortex. *Neurosci Lett* 265:119–122.
- Paff M, Loh A, Sarica C, Lozano AM, Fasano A (2020) Update on Current Technologies for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *J Mov Disord* 13:185–198.
- Panicker JN, Fowler CJ (2010) The Bare Essentials: Uro-Neurology. *Pract Neurol* 10:178–185.
- Parkinson J (1817) *An Essay on the Shaking Palsy*. London: Sherwood, Neely and Jones.
- Pflug C, Nienstedt JC, Gulberti A, Müller F, Vettorazzi E, Koseki J-C, Niessen A, Flügel T, Hidding U, Buhmann C, Weiss D, Gerloff C, Hamel W, Moll CKE, Pötter-Nerger M (2020) Impact of Simultaneous Subthalamic and Nigral Stimulation on Dysphagia in Parkinson's Disease. *Ann Clin Transl Neurol* 7:628–638.
- Rajput AH, Rajput ML, Ferguson LW, Rajput A (2017) Baseline Motor Findings and Parkinson Disease Prognostic Subtypes. *Neurology* 89:138–143.
- Ramig L, Halpern A, Spielman J, Fox C, Freeman K (2018) Speech Treatment in Parkinson's Disease: Randomized Controlled Trial (RCT). *Mov Disord* 33:1777–1791.

- Rooden van SM, Colas F, Martínez-Martín P, Visser M, Verbaan D, Marinus J, Chaudhuri RK, Kok JN, Hilten van JJ (2011) Clinical Subtypes of Parkinson's Disease. *Mov Disord* 26:51–58.
- Sapir S, Ramig L, Fox C (2008) Speech and Swallowing Disorders in Parkinson Disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 16:205–210.
- Sewall GK, Jiang J, Ford CN (2006) Clinical Evaluation of Parkinson's-Related Dysphonia. *The Laryngoscope* 116:1740–1744.
- Skodda S (2012) Effect of Deep Brain Stimulation on Speech Performance in Parkinson's Disease. *Park Dis* 2012:1–10.
- Skodda S (2015) Die Dysarthrie Des Morbus Parkinson: Klinische Präsentation, Pathophysiologische Und Diagnostische Aspekte. *Sprache· Stimme· Gehör* 39:182–186.
- Skodda S, Grönheit W, Schlegel U, Südmeyer M, Schnitzler A, Wojtecki L (2014) Effect of Subthalamic Stimulation on Voice and Speech in Parkinson's Disease: For the Better or Worse? *Front Neurol* 4:218.
- Skodda S, Visser W, Schlegel U (2011) Gender-Related Patterns of Dysprosody in Parkinson Disease and Correlation Between Speech Variables and Motor Symptoms. *J Voice* 25:76–82.
- Späth M (2018) Dissertation: Auditive Anpassungsprozesse des Sprechens und der Einfluss Rhythmischer Strukturen: Eine Studie mit Patienten mit Kleinhirn- und Basalganglienerkrankung.
- Tripoliti E, Limousin P, Foltynie T, Candelario J, Aviles-Olmos I, Hariz MI, Zrinzo L (2014) Predictive Factors of Speech Intelligibility Following Subthalamic Nucleus Stimulation in Consecutive Patients with Parkinson's Disease: Speech Intelligibility After STN-DBS. *Mov Disord* 29:532–538.
- Tripoliti E, Zrinzo L, Martinez-Torres I, Frost E, Pinto S, Foltynie T, Holl E, Petersen E, Roughton M, Hariz MI, Limousin P (2011) Effects of Subthalamic Stimulation on Speech of Consecutive Patients with Parkinson Disease. *Neurology* 76:80–86.
- van Rooden SM, Verbaan D, Jeukens-Visser M, van Hilten JJ (2019) Studying Reproducibility of Data-Driven Parkinson's Disease Subtypes. *Parkinsonism Relat Disord* 62:251–252.

- Veen BDV, Drongelen WV, Yuchtman M, Suzuki A (1997) Localization of Brain Electrical Activity Via Linearly Constrained Minimum Variance Spatial Filtering. *IEEE Trans Biomed Eng* 44:867–880.
- Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, Post B, Bloem BR, van Hilten JJ, van Laar T, Tissingh G, Munts AG, Deuschl G, Lang AE, Dijkgraaf MGW, de Haan RJ, de Bie RMA (2019) Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson’s Disease. *N Engl J Med* 380:315–324.
- Vieregge P, Dethlefsen J (1992) Krankengymnastik Und Logopädie Beim Parkinson-Syndrom - Eine Bestandsaufnahme. *Fortschritte Neurol · Psychiatr* 60:369–374.
- Wang Q, Akram H, Muthuraman M, Gonzalez-Escamilla G, Sheth SA, Oxenford S, Yeh F-C, Groppa S, Vanegas-Arroyave N, Zrinzo L, Li N, Kühn A, Horn A (2021) Normative Vs. Patient-Specific Brain Connectivity in Deep Brain Stimulation. *NeuroImage* 224:117307.
- Wertheimer J, Gottuso AY, Nuno M, Walton C, Duboille A, Tuchman M, Ramig L (2014) The Impact of Stn Deep Brain Stimulation on Speech in Individuals with Parkinson’s Disease: The Patient’s Perspective. *Parkinsonism Relat Disord* 20:1065–1070.
- Wojtecki L, Elben S, Vesper J, Schnitzler A (2017) The Rhythm of the Executive Gate of Speech: Subthalamic Low-Frequency Oscillations Increase During Verbal Generation. *Eur J Neurosci* 45:1200–1211.
- Wojtecki L, Südmeyer M, Schnitzler A (2009) Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Dtsch Arztebl Int* 1:24.
- World Medical Association (2013) World medical association declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 310:2191–4.

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. Markus Butz, der mir bei der Verwirklichung und Umsetzung meiner Forschungsidee enorme Freiheiten eingeräumt hat und es mir so schon früh ermöglicht hat, sehr selbstständig wissenschaftlich zu Arbeiten. Die Verfolgung einer eigenen Idee hat mich im Laufe des Projektes auch über schwierigere Phasen hinweg motiviert und mir die Möglichkeit gegeben, eigene Entscheidungen zu treffen und eigene Problemlösestrategien zu entwickeln. Dabei war mir Markus Butz immer ein fördernder und gleichsam fordernder Mentor. Die Umsetzung und Realisierung eines Versuchsaufbaus sind eine große Herausforderung, der man alleine selten gewachsen ist. Gerade in den Neurowissenschaften ist ein interdisziplinärer Ansatz essentiell. Ein großer Dank gilt daher Prof. Julian Rohrhuber sowie Joseph Baader und Sebastian Heidelberg, die mich bei der Entwicklung des Stimmperturbationsexperimentes mit ihrer Expertise aus dem Bereich der modernen Musik- und Medienwissenschaften im großen Maße unterstützt haben. Ich möchte meinem Kollegen Dr. Holger Krause danken, der ebenfalls mit sehr viel Engagement und kritischen Überlegungen zur Durchführbarkeit des Experimentes und der Einbindung in das Experimentalsetup des MEG-Labors beigetragen hat. Auch hat er mich in vielerlei Hinsicht beim Erwerb von Programmierkenntnissen sowie dem Data-Management unterstützt. Auch Prof. Dr. Ruben van de Vijver gilt ein großer Dank für die tolle Zusammenarbeit im Rahmen der Stimmanalyse des Verhaltensexperimentes. Ich möchte auch Dr. Jan Hirschmann danken, der mit mir viele Diskussionen über die Ergebnisse der Arbeit geführt hat. Dabei schätze ich vor allem seine kritische Meinung, die maßgeblich zur Qualität des Manuskriptes der Publikation beigetragen hat. Ein weiterer Dank gilt Prof. Dr. Esther Florin, von der ich viele wichtige praktische Kenntnisse in der MEG-Datenanalyse sowie dem Programmieren erlernt habe. In den letzten Jahren meines Promotionsprojektes war sie mir immer eine wichtige Ratgeberin und hat mit ihrer wissenschaftlichen Expertise maßgeblich zum Erfolg des Projektes beigetragen. Ein besonderer Dank gilt auch unserem Institutsdirektor Prof. Dr. Alfons Schnitzler, der sich unermüdlich dafür einsetzt, dass in Düsseldorf ein klinisches MEG-Labor und damit ein Umfeld für die interdisziplinäre Erforschung neurologischer Erkrankungen existiert. Ich danke allen Patient*innen, die an der Studie teilgenommen haben und mich motivieren, mich klinisch und wissenschaftlich weiter für die Behandlung ihrer Erkrankung einzusetzen. Ich danke der Bischöflichen Studienförderung Cusanuswerk, welche mich im Laufe meines Studiums sowie des Freisemesters zur Durchführung der Experimente unterstützt hat. Ein Dank, dem es keiner weiteren Worte bedarf, gilt meiner Familie und meiner Freundin Theresa.