



Laryngopharyngeale Symptome
der
Multisystematrophie
—
Möglichkeiten zur
Verbesserung der Diagnose

Dr. med. Florin Gandor

Aus der Universitätsklinik für Neurologie
(Direktor: Prof. Dr. med. H.–J. Heinze
und
Nachfolger Prof. Dr. med. A. Haghikia)
der Medizinischen Fakultät
der Otto–von–Guericke–Universität Magdeburg

Laryngopharyngeale Symptome der Multisystematrophie

—

**Möglichkeiten zur
Verbesserung der Diagnose**

Habilitationsschrift
zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. habil.

(doctor medicinae habilitatus)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto–von–Guericke–Universität Magdeburg

vorgelegt von

Dr. med. Florin Gandor

aus

Berlin

Magdeburg, den

28. September 2020

Inhaltsverzeichnis

Erklärung	V
Danksagung	VI
Abkürzungen	VII
1. Die Multisystematrophie	1
1.1. Eine kurze Geschichte der Multisystematrophie	2
1.2. Die aktuell gültigen Konsensus-Kriterien zur Diagnose der Multisystematrophie	5
1.3. Die Therapie der Multisystematrophie	8
1.3.1. Symptomatische Therapie	8
1.3.2. Erkrankungs-modifizierende Therapieansätze	11
2. Das diagnostische Dilemma der Multisystematrophie	13
3. Zielsetzung	15
4. Laryngopharyngeale Symptome der Multisystematrophie	16
4.1. Laryngeale Symptome bei MSA	18
4.1.1. Die Anatomie und Physiologie des Larynx	18
4.1.2. Inspiratorischer Stridor	22
4.1.3. Stimmlippenbewegungsbeeinträchtigungen	22
4.1.4. Paradoxe Stimmlippenbewegungen	23
4.1.5. Irreguläre Aryknorpelbewegungen	23
4.1.6. Laryngeale Bewegungsstörungen bei differentialdiagnostischen Erkrankungen	24
4.1.6.1. bei idiopathischem Parkinson-Syndrom	24
4.1.6.2. bei spinozerebellären Ataxien	25
4.2. Pharyngeale Symptome bei der Multisystematrophie	25
4.2.1. Anatomie und Physiologie des Pharynx	25
4.2.2. Dysphagie bei der Multisystematrophie	30
5. Studie zur systematischen Erfassung laryngopharyngealer Symptome bei Patienten mit MSA durch Entwicklung des MSA-FEES Untersuchungsprotokolls	34
5.1. Methoden	34

5.2. Entwicklung des MSA-FEES Untersuchungsprotokolls	35
5.3. Ergebnisse	39
6. Studien zur Untersuchung laryngealer Symptome bei Patienten mit Multisystematrophie	46
6.1. Endoskopische Charakteristika laryngealer Bewegungsstörungen bei Patienten mit MSA und IPS	46
6.1.1. Methoden	46
6.1.2. Ergebnisse	48
6.2. Elektromyografische Charakteristika laryngealer Bewegungsstörungen bei Patienten mit MSA	54
6.2.1. Methoden	54
6.2.1.1. Laryngeales EMG des M. thyroarytenoideus	56
6.2.1.2. Laryngeales EMG des M. cricoarytenoideus lateralis	57
6.2.1.3. Laryngeales EMG des M. cricoarytenoideus posterior	58
6.2.1.4. Laryngeales EMG des M. cricothyroideus	59
6.2.2. Ergebnisse	60
6.3. Endoskopische Charakteristika der Dysphagie bei Patienten mit Multisystematrophie	70
6.3.1. Methoden	70
6.3.2. Ergebnisse	71
6.4. Charakteristika subjektiv wahrgenommener dysphagischer Symptome und deren Korrelation mit endoskopisch nachweisbarer Dysphagie bei Patienten mit MSA	76
6.4.1. Methoden	76
6.4.2. Ergebnisse	79
7. Diskussion	84
7.1. Laryngeale Symptome	85
7.2. Pharyngeale Symptome	93
8. Zusammenfassung und Ausblick	99
9. Abbildungs-, Video- und Tabellenverzeichnis	102
10. Literaturverzeichnis	108

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät zur Habilitation eingereichte Habilitationsschrift mit dem Titel „Laryngopharyngeale Symptome der Multisystematrophie – Möglichkeiten zur Verbesserung der Diagnose“ in der Klinik für Neurologie mit Unterstützung der in der Danksagung berücksichtigten Personen ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Habilitationsschrift sind Rechte Dritter nicht verletzt worden. Ich habe die Habilitationsschrift bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule/Universität zur Habilitation eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität das Recht, weitere Kopien meiner Habilitationsschrift herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 28. September 2020

Dr. med. Florin Gandor

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jochen Heinze und Herrn Prof. Dr. med. Aiden Haghikia ausdrücklich, dass sie mir als externen Gastwissenschaftler die Habilitation an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg ermöglicht.

Herrn Prof. Dr. med. Georg Ebersbach möchte ich ausdrücklich für die Unterstützung bei meinem Habilitationsvorhaben und die Schaffung der Freiräume und Motivation zum eigeninitiierten wissenschaftlichen Arbeiten danken.

Insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. med. Tobias Warnecke für die fortwährende erfolgreiche Kollaboration, dauerhafte Motivation und Unterstützung, Forschungsvorhaben in diesem Nischengebiet der Neurologie voranzubringen.

Darüber hinaus danke ich Frau M.Sc. Annemarie Vogel für die exzellente Zusammenarbeit und nahtlose Vernetzung ärztlicher und sprechtherapeutischer Gebiete, deren Überführung in die wissenschaftliche Auswertung und die ausgezeichnete internationale Präsentation der Forschungsergebnisse.

Ich danke meiner lieben Frau Kathryn und meinen fantastischen Kindern Lorenz und Anna-Louise für die Liebe und wichtige Ablenkung.

Abkürzungen

biPAP	bilevel Positive Airway Pressure – Überdruckbeatmung mit zwei Druck – Niveaus
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure – kontinuierliche Überdruckbeatmung
CGP	Central Pattern Generator – zentraler Mustergenerator
CT	Musculus cricothyroideus
DRG	Dorsal Respiratory Group – dorsale respiratorische Gruppe
DSG	Dorsal Swallowing Group – dorsale Schluck-Gruppe
DVN	Nucleus dorsalis nervi vagi
EMG	Elektromyografie
FDG-PET	Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomografie
FR	Formatio reticularis
IA	Musculus interarytenoideus
iACM	irregular arytenoid cartilages movements – irreguläre Aryknorpelbewegungen
IQR	interquartile range – Interquartilsabstand
IPS	idiopathisches Parkinson-Syndrom
LCA	Musculus cricoarytenoideus lateralis
MRT	Magnetresonanztomografie
MSA	Multisystematrophie
MSA-C	Multisystematrophie vom zerebellären Phänotyp
MSA-P	Multisystematrophie vom Parkinson-Phänotyp
MUAP	Motor Unit Action Potential – Aktionspotential einer motorischen Einheit
MW	Mittelwert
NAmb	Nucleus ambiguus
NTS	Nucleus tractus solitarii
OÖS	obere Ösophagussphinkter
OPCA	olivo-ponto-cerebellar atrophy – olivo-ponto-zerebelläre Atrophie

PreBötC	Pre–Bötzinger–Complex – Prä–Bötzinger–Komplex
PSP	progressive supranuclear palsy – progressive supranukleäre Blickparese
PVFM	paradoxical vocal fold motions – paradoxe Stimmlippenbewegungen
SCA	spinocerebellar atrophy – spinozerebelläre Atrophie
SDQ	Swallowing Disturbance Questionnaire – Dysphagie–Fragebogen
SND	striato–nigrale Degeneration
SPECT	Single–Photon–Emission–Computer–Tomografie
STABW	Standardabweichung
TA	Musculus thyroarytenoideus
UPDRS	Unified Parkinson’s disease Rating Scale
VFF	vocal fold fixation – Stimmlippenfixierung
VFMI	vocal fold motion impairment–Stimmlippenbewegungsbeeinträchtigung
VRG	Ventral Respiratory Group–ventrale respiratorische Gruppe
VSG	Ventral Swallowing Group–ventrale Schluckgruppe

We desperately need
better diagnosis of MSA
if we are to seek the cause,
and hence a preventive or retardant
treatment, for this terrible affliction.

In the meantime, we need to draw
on all our skills and compassion
to help and comfort those
who are struck by
this disease.

Niall Quinn, 1989

1. Die Multisystematrophie

Bei der Multisystematrophie (MSA) handelt es sich um eine sporadische progrediente neurodegenerative Erkrankung, die auf einer Akkumulation von α -Synuklein in Oligodendrozyten und einem hieraus resultierenden Nervenzellverlust und Astrozytose beruht (Ahmed et al. 2012; Wenning et al. 2008). Dieser Zellverlust betrifft vornehmlich das nigro-striatale, zerebelläre und autonome System, sodass die klinische Präsentation eine Kombination aus Parkinson-Syndrom, zerebellärem Syndrom und autonomer Dysregulation darstellt (Fanciulli und Wenning 2015). In Abhängigkeit der führenden phänotypischen Präsentation motorischer Beeinträchtigungen wird die Krankheit in einen Parkinson-Typ (MSA-P) und einen zerebellären Typ (MSA-C) unterteilt. In einem Verhältnis von 2:1 bis 4:1 ist der MSA-P Phänotyp in Nord- und Südamerika, Europa und Korea häufiger anzutreffen (Gilman et al. 2005; Kim et al. 2011; Köllensperger et al. 2010), in Japan hingegen der MSA-C Phänotyp prävalenter (Watanabe et al. 2002). Aufgrund der klinisch ähnlichen Präsentation kann insbesondere zu Beginn der Erkrankung die Abgrenzung der MSA-P vom idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) oder der MSA-C von spät-beginnenden zerebellären Ataxien schwierig sein (Fanciulli und Wenning 2015). Denn das mediane Erkrankungsalter der MSA liegt wie beim IPS in der sechsten Lebensdekade, und Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen (Fanciulli und Wenning 2015; Watanabe et al. 2002). Im Gegensatz zum IPS ist die MSA hingegen eine rasch fortschreitende Erkrankung, bei der die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung 6 bis 10 Jahre beträgt (Ben-Shlomo et al. 1997; Wenning et al. 2013).

1.1. Eine kurze Geschichte der Multisystematrophie

Die wissenschaftliche Erkenntnisgeschichte dieser Erkrankung beginnt im Jahr 1900 am Hôpital de la Salpêtrière in Paris, wo J. Déjerine und A. Thomas über die klinischen und Autopsiebefunde von zwei Patienten berichteten (Déjerine und Thomas 1900). Beide Patienten, zwei Männer mittleren Alters, hatten an einem zerebellären Syndrom mit Ataxie und zerebellärer Dysarthrie, zusätzlich einem akinetisch-rigiden Syndrom und einer Urininkontinenz, gelitten. Beide verstarben innerhalb von drei Jahren nach initialer Konsultation, und die Autopsie ergab eine den Erkrankungsnamen zunächst definierende olivo-ponto-zerebelläre Atrophie. Trotz der klinischen Präsentation eines akinetisch-rigiden Syndroms wurde zum nigro-striatalen System in den Autopsiebefunden nicht Stellung bezogen. Damit war der für die nächsten Dekaden bestimmende Name olivo-ponto-zerebelläre Atrophie, kurz OPCA, geboren. 1960 erschien die Niederschrift von G. Shy und G. Drager, die in ihrem Artikel das Nebeneinander einer eindrucksvollen autonomen Dysregulation und einer akinetisch-rigiden Bewegungsstörung bei zwei Patienten, ebenfalls mittleren Lebensalters, beschrieben. Weitere Symptome umfassten auch zerebelläre Ausfälle mit zerebellärer Dysarthrie, einer Koordinationsstörung und einem Ruhe- und Aktionstremor (Shy und Drager 1960). Die Autopsie ergab einen neuronalen Zellverlust und Gliose des Zerebellums, des Pons und der Olive, ähnlich wie 1900 von Déjerine und Thomas beschrieben. Zusätzlich wurden jedoch selbe Veränderungen auch in der Substantia nigra und Striatum aufgeführt. Für die nächsten neun Jahre wurde dieser Symptomkomplex nun als Shy-Drager-Syndrom bezeichnet. Es schlossen sich mehrere Fallberichte und -sammlungen an, die allesamt das klinische Bild eines Nebeneinanders aus Parkinson-Syndrom, zerebellärem Syndrom und autonomer Fehlregulation, also mehrerer zentralnervöser Systeme, in unterschiedlicher Ausprägung aufwiesen. 1969 fassten J. Graham und D. Oppenheimer diese Berichte zusammen und schlugen aufgrund der klinischen Präsentation und Autopsiebefunde mit neuronalem Zellverlust und Gliose in multiplen zentralnervösen Struktursystemen zur Vereinfachung der Nomenklatur den Begriff

Multisystematrophie vor. Das Verständnis, dass pathophysiologisch diesen klinisch mannigfaltigen Symptomenkonstellationen ein und derselbe Mechanismus zugrunde lag wuchs mit dem klinischen Verständnis um diese Erkrankung und die sich anschließenden neuropathologischen Untersuchungen, sodass N. Quinn 1989 die ersten Diagnosekriterien vorschlug (Quinn 1989). Er differenzierte die Multisystematrophie in die Untergruppen striato-nigralen-Degeneration (SND), also mit klinisch führend hypokinetisch-rigidem Phänotyp, und olivo-ponto-zerebelläre Atrophie (OPCA), also klinisch führend zerebellärem Phänotyp. Die Diagnosesicherheit unterteilte er klinisch in möglich, wahrscheinlich und definitiv, wobei die definitive Diagnose nur post mortem histopathologisch belegt werden kann. Zur klinisch möglichen Diagnosesicherheit listete Quinn beim striato-nigralen Typ eine fehlende oder schwache Levodopa-Responsivität des Parkinson-Syndroms auf. Für eine wahrscheinliche Diagnosesicherheit forderte er zusätzlich zum möglichen nigro-striatalen Phänotyp eine autonome Dysregulation und/oder zerebelläre Symptome und/oder Pyramidenbahnzeichen. Für den olivo-ponto-zerebellären Phänotyp forderte Quinn ein im adulten Lebensalter beginnendes zerebelläres Syndrom mit autonomer Funktionsstörung in Form einer sonst nicht erklärbaren orthostatischen Dysregulation und/oder Harninkontinenz. Eine sichere Diagnose sollte nur post mortem gestellt werden können. Aufgrund dieser sehr unscharfen Kriterien ergänzte Quinn eine Liste von Warnsymptomen, sog. Red Flags, die als zusätzlicher Hinweis auf das Vorliegen eines nicht-idiopathischen Parkinson-Syndroms herangezogen werden sollten. Diese umfassten u.a. einen irregulären Tremor der Hände, sog. "jerky tremor", eine schwere Dysarthrie und/oder Dysphagie und einen Antecollis, um nur einige zu nennen.

1998 folgte eine Konsenskonferenz der nun mittlerweile ins Leben gerufenen MSA Study Group, und es wurden die ersten Kriterien für die Diagnose der MSA beschlossen. Diese bestanden aus einer Liste von Merkmalen (Features) und Kriterien (Gilman et al. 1999). Gefordert wurde, dass für eine mögliche Diagnosesicherheit neben einem Merkmal zwei Kriterien erfüllt sind, für eine wahrscheinliche Diagnosesicherheit neben einer autonomen Funktionsstörung auch ein schlecht Levodopa-responsives Parkinson-Syndrom oder ein

zerebelläres Syndrom vorliegen muss. Eine sichere Diagnosestellung war erneut nur post mortem möglich. Wie Quinn bereits 1989 vorschlug beinhalteten die ersten Diagnosekriterien nun eine genaue Definition der autonomen Funktionsstörung und forderten für eine orthostatische Hypotonie einen Abfall des systolischen Blutdruckes von mindestens 30 mmHg oder diastolisch mindestens 15 mmHg. Ferner wurden die urogenitalen autonomen Funktionsstörungen als Harnblaseninkontinenz, inkomplette Harnblasenentleerung und erektile Dysfunktion präzisiert. Zudem wurde vorgeschlagen, die MSA in Abhängigkeit von der klinisch führenden motorischen Beeinträchtigung in eine Parkinson-Variante (MSA-P) und eine zerebelläre Variante (MSA-C) zu unterteilen. In den nächsten zehn Jahren wurde deutlich, dass diese Kriterien zwar eine hohe Vorhersagegenauigkeit hatten, jedoch gerade in frühen Erkrankungsstadien eine zu niedrige Sensitivität aufwiesen (Osaki et al. 2002). Insbesondere die Abgrenzung der Parkinson-Variante der MSA von der idiopathischen Parkinson-Erkrankung gestaltete sich im Frühstadium der Erkrankung weiterhin als schwierig. Um die Diagnosesicherheit zu verbessern erarbeitete beispielsweise die Europäische MSA Forschungsgruppe eine Liste von Red Flags und überprüfte deren Aussagekraft an 57 MSA-Patienten und 116 Parkinson-Patienten. Die Anwendung der Red-Flag-Liste zusammen mit den Diagnosekriterien führte dazu, dass die korrekte Diagnose um 15 Monate früher hätte gestellt werden können (Köllensperger et al. 2008). Aufgrund der geringen Sensitivität der ersten Diagnosekriterien fand 2007 eine zweite Konsenskonferenz statt, in der die bis heute gültigen zweiten Diagnosekriterien aufgestellt wurden.

1.2. Die aktuell gültigen Konsensus–Kriterien zur Diagnose der Multisystematrophie

Diese behalten die drei Stufen der Diagnosesicherheit bei und fordern nach wie vor für eine sichere Diagnosestellung den histopathologischen Nachweis charakteristischer α -Synuklein-Pathologie. Für die wahrscheinliche MSA ist nun der Nachweis einer autonomen Dysfunktion, also entweder einer orthostatischen Dysregulation in bereits vordefiniertem Ausmaß oder eine urogenitale Funktionsstörung zusammen mit einem schlecht Levodopa-responsivem Parkinson-Syndrom oder einem zerebellären Syndrom gefordert (Tab. 1). Eine mögliche MSA liegt dann vor, wenn neben einem schlecht Levodopa-responsiven Parkinson-Syndrom oder einem zerebellären Syndrom die autonome Dysregulation noch nicht das für eine wahrscheinliche MSA geforderte Ausmaß zeigt und mindestens ein Zusatzmerkmal vorliegt (Tab. 2) (Gilman et al. 2008). Zudem wurden unterstützende Merkmale, Red Flags, definiert, die die Diagnose einer MSA zusätzlich unterstützen (Tab. 3).

Tabelle 1: Kriterien für die Diagnose einer wahrscheinlichen MSA, nach (Gilman et al. 2008)

Kriterien für die Diagnose einer wahrscheinlichen MSA		
Eine sporadische progressive Erkrankung mit Beginn > 30. Lebensjahr, charakterisiert durch		
Eine autonome Funktionsstörung mit		
Urininkontinenz (Unfähigkeit, Harn zu halten oder die Blase zu entleeren, bezieht eine erektile Dysfunktion beim Mann mit ein)	ODER	eine orthostatische Dysregulation mit einem Abfall des systolischen Blutdruckes um mind. 30 mmHg oder dem diastolischen Blutdruck um mind. 15 mmHg
UND		
Schlecht Levodopa-responsivem Parkinson-Syndrom mit Rigor, Tremor oder posturaler Instabilität	ODER	Zerebellärem Syndrom mit Gangataxie, zerebellärer Dysarthrie, Extremitätenataxie oder zerebellärer Okulomotorikstörung

Tabelle 2: Kriterien für die Diagnose einer möglichen MSA, nach (Gilman et al. 2008)

Kriterien für die Diagnose einer möglichen MSA		
Eine sporadische progressive Erkrankung mit Beginn > 30. Lebensjahr, charakterisiert durch ein		
schlecht Levodopa-responsives Parkinson-Syndrom mit Rigor, Tremor oder posturaler Instabilität	ODER	zerebelläres Syndrom mit Gangataxie, zerebellärer Dysarthrie, Extremitätenataxie oder zerebellärer Okulomotorikstörung
UND		
eines der folgenden Symptome als Zeichen einer autonomen Funktionsstörung		
<ul style="list-style-type: none"> – anderweitig unerklärter Harndrang, Harninkontinenz oder inkompletter Harnblasenentleerung – erektile Dysfunktion beim Mann – orthostatischer Blutdruckabfall, jedoch nicht im Ausmaß wie bei wahrscheinlicher MSA gefordert 		
UND		
mindestens eines der folgenden Zusatzmerkmale		
<p><u>mögliche MSA-P oder MSA-C</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Babinski-Zeichen mit Hyperreflexie – inspiratorischer Stridor <p><u>mögliche MSA-P</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – schnell fortschreitendes Parkinson-Syndrom – schlechte Levodopa-Responsivität – posturale Instabilität innerhalb von drei Jahren nach Beginn motorischer Symptome – Gangataxie, zerebelläre Dysarthrie, Extremitätenataxie oder zerebelläre Okulomotorikstörung – Dysphagie innerhalb von fünf Jahren nach Beginn motorischer Symptome – im MRT Nachweis einer Atrophie von Putamen, mittlerem Kleinhirnstiel, Kleinhirn oder Pons – im FDG-PET Nachweis eines Hypometabolismus im Putamen, Hirnstamm oder Kleinhirn <p><u>mögliche MSA-C</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Parkinson-Syndrom (Bradykinese und Rigor) – im MRT Nachweis einer Atrophie von Putamen, mittlerem Kleinhirnstiel oder Pons – im FDG-PET Nachweis eines Hypometabolismus im Putamen – präsynaptische nigro-striatale dopaminerge Denervation im SPECT oder PET 		

Tabelle 3: „Red Flag“ Symptome, nach (Gilman et al. 2008)

unterstützende Symptome	nicht–unterstützende Symptome
<ul style="list-style-type: none"> - orofaziale Dystonie - dysproportionierter Antecollis - Kamptokormie und/oder Pisa–Syndrom - Kontrakturen an Händen oder Füßen - inspiratorischer Stridor - schwere Dysphonie - schwere Dysphagie - schwere Dysarthrie - neu aufgetretenes oder verstärktes Schnarchen - kalte Hände oder Füße - pathologisches Lachen oder Weinen - irregulärer myokloner posturaler oder Aktionstremor 	<ul style="list-style-type: none"> - klassischer Pillendreher–Tremor - klinisch signifikante Neuropathie - nicht medikamentös induzierte Halluzinationen - Beginn nach dem 75. Lebensjahr - Positive Familienanamnese für Parkinson–Syndrom oder Ataxie - Demenz - im MRT Hinweise von white matter lesions wie bei Multipler Sklerose

1.3 Die Therapie der Multisystematrophie

Gegenwärtig existiert keine kausale Therapie der MSA, sodass die Behandlung auf symptomatische pharmakologische und nicht-pharmakologische Ansätze limitiert ist (Fanciulli und Wenning 2015; Levin et al. 2016; Perez-Lloret et al. 2015).

1.3.1 symptomatische Therapie

Zur Behandlung der Parkinson-Symptome bei MSA sollte ein Therapieversuch mit Levodopa erfolgen, da bis zu 40 % aller Patienten mit MSA-P initial eine Levodopa-Responsivität der motorischen Symptome angeben (Köllensperger et al. 2010). Zur ausreichenden Beurteilung des Therapieerfolges sollte der Therapieversuch über mindestens drei Monate mit einer oralen Tagesdosis von 1000 mg durchgeführt werden (Gilman et al. 2008). Bis zu 10 % der MSA-Patienten zeigen zu Beginn der Erkrankung eine exzellente Levodopa-Responsivität der motorischen Symptome, welche teilweise auch mit Fluktuationen der Medikamentenwirkung einhergehen kann (Kim et al. 2012; Wenning et al. 2000a) und damit die Abgrenzung der MSA-P vom IPS zusätzlich erschwert. Ob ein therapeutischer Effekt unter Levodopa eingetreten ist lässt sich nicht immer während der Eindosierung der Medikation feststellen, und erst eine abrupte Reduktion der Tagesdosis oder Pause der oralen Substitution demaskiert eine Wirkung. In der Regel lässt die Levodopa-Responsivität der Parkinson-Symptome mit zunehmender Erkrankungsdauer nach (Wenning et al. 2013) und sollte bei fehlendem therapeutischen Effekt aufgrund möglicher Verstärkung autonomer Funktionsstörungen dann abgesetzt werden. Der Einsatz von Amantadin, einem N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor-Antagonisten, wird kontrovers diskutiert, denn obwohl eine kleine Placebo-kontrollierte Studie an acht MSA-Patienten unter Amantadin eine Tendenz der Verbesserung der motorischen Beeinträchtigung gezeigt hatte war diese nicht signifikant (Wenning et al. 2005). Zudem ist bei Amantadin-Gabe eine

Harnblasenentleerungsstörung als mögliche unerwünschte Nebenwirkung zu berücksichtigen, was die autonomen urologischen Symptome der MSA zusätzlich verstärken kann.

Medikamentöse Optionen zur Behandlung der Ataxie bei MSA existieren nicht, sodass sich die Therapie auf physiotherapeutische Maßnahmen konzentriert (Ilg et al. 2014). Therapieversuche mit Cholinergika, Amantadin, 5-Hydroxytryptophan, Isoniazid, Propranolol oder Baclofen hatten wenn überhaupt nur einen geringen und dann transienten Effekt bei wenigen Patienten und blieben bei der überwiegenden Zahl der Betroffenen ohne Wirkung (Wenning et al. 2003).

Bei fokalen dystonen Symptomen sollte Botulinumtoxin eingesetzt werden (Rivest et al. 1990; van de Warrenburg et al. 2007; Yoon 2018).

Zur Behandlung einer Dranginkontinenz sollten Anticholinergika wie Solifenacin, Darifenacin, Trospium oder Oxybutynin unter regelmäßiger Kontrolle der Restharnwerte erwogen werden (Ogawa et al. 2017). Bei inkompletter Harnblasenentleerung wird der intermittierende Selbstkatheterismus, bei zu starker motorischer Beeinträchtigung die Anlage eines transurethralen oder suprapubischen Blasenkatheters empfohlen, um rezidivierenden Harnwegsinfekten vorzubeugen (Ogawa et al. 2017).

Zur Behandlung einer symptomatischen orthostatischen Hypotonie sollten zunächst physikalische Maßnahmen wie die Anwendung von Stützstrümpfen, Oberkörperhochlagerung und ausreichender Trinkmenge zum Einsatz kommen, bevor Midodrin oder Fludrocortison als medikamentöse Optionen herangezogen werden (Perez-Lloret et al. 2015).

Zur Behandlung eines inspiratorischen Stridors konnte in mehreren Studien die Wirksamkeit von kontinuierlicher Überdruckbeatmung (engl. Continuous Positive Airway Pressure-CPAP) gezeigt werden (Cortelli et al. 2019; Ghorayeb et al. 2005; Iranzo et al. 2004; Iranzo et al. 2000; Isono et al. 2001). Als nicht-invasive Behandlungsoption sollte CPAP daher die erste Wahl sein. Druckwerte von 5–10mbar scheinen ausreichend, um nächtlichen inspiratorischen Stridor zu behandeln (Iranzo et al. 2004). Wenn CPAP den inspiratorischen Stridor im

Kehlkopfbereich nicht reduziert, sollte eine bilevel-Druckbeatmung (bilevel Positive Airway Pressure – biPAP) in Betracht gezogen werden (Nonaka et al. 2006). Eine minimal-invasive Option zur Behandlung des inspiratorischen Stridors bei MSA ist die Injektion von Botulinumtoxin in den Stimmlippen-Adduktorkomplex, bestehend aus M. thyroarytenoideus und M. cricoarytenoideus lateralis (LCA / TA-Komplex). Merlo zeigte eine Verbesserung des laryngealen Stridors und der Stimmlippenabduktion bei 3 / 4 MSA-Patienten (Merlo et al. 2002). Die Injektion von Botulinumtoxin zur Behandlung der dystonen laryngealen Symptome sollte jedoch auf Patienten ohne Dysphagie beschränkt werden. Wenn nicht-invasive Maßnahmen zur Behandlung des inspiratorischen Stridors nicht ausreichen, sollte eine Tracheotomie in Betracht gezogen werden (Silber und Levine 2000; Williams et al. 1979). Diese wird ferner empfohlen, wenn zusätzlich zum Stridor die Stimmlippenbewegung deutlich eingeschränkt und die Stimmlippenposition in einer paramedianen Position fixiert ist (Iranzo et al. 2004).

Mit einer Laterofixation der Stimmlippen, einer Arytenoidektomie oder partiellen Chordektomie stehen zudem drei chirurgische Optionen zur Vergrößerung der Glottis zur Verfügung. Kenyon und Umeno berichteten nach Laterofixation der Stimmlippen eine Verbesserung des nächtlichen Stridors bei MSA-Patienten. In diesem Zusammenhang heben die Autoren allerdings hervor, dass diese Methode wegen des signifikant erhöhten Aspirationsrisikos aufgrund einer möglichen Verschlechterung der Schluckfunktion sorgfältig evaluiert werden sollte (Kenyon et al. 1984; Umeno et al. 2000). Darüber hinaus birgt der Eingriff selbst Risiken mit unerwartetem postoperativen respiratorischen Versagen, wie z.B. Kehlkopfödem nach Chordektomie oder einem Verrutschen der Ligatur nach Laterofixierung der Stimmlippe (Shiba et al. 2007). Dieser Eingriff wird in der Regel bei Patienten mit einer Stimmlippenparese durch Denervierung durchgeführt. Bei MSA-Patienten muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Stimmlippen-Adduktoren noch innerviert und aktiviert sind und durch Kontraktion Kraft auf die Ligatur ausüben, was zur Nahtinsuffizienz führen kann (Shiba et al. 2007). Bei einigen MSA-Patienten wurde eine Arytenoidektomie mit widersprüchlichen Ergebnissen durchgeführt (Chitose et al. 2012; Umeno et al. 2000).

Für die Therapie der MSA-bedingten Dysphagie gibt es bis heute keine klaren Behandlungsleitlinien, da hierzu nur wenige Studien vorliegen. Zunächst sollte jedoch die Levodopa-Responsivität der Dysphagie evaluiert werden, denn bei bis zu 40 % der MSA-Patienten lassen sich zumindest zum Erkrankungsbeginn Parkinson-Symptome mit Levodopa beeinflussen (Köllensperger et al. 2010). Da die Anpassung der dopaminergen Therapie die am wenigsten invasive Behandlungsoption ist, sollte ein strukturierter FEES-Levodopa-Test zur Beurteilung des Schluckens im Zustand optimaler Levodopa-Wirkung (On-Zustand) und ohne Levodopa (Off-Zustand) durchgeführt werden (Warnecke et al. 2016; Warnecke et al. 2010). Liegt keine Levodopa-Responsivität der Dysphagie vor, kann eine leichte bis mittelschwere Schluckstörung mit Haltungsmanövern behandelt werden (Warnecke et al. 2016). Darüber hinaus sollten Verhaltensänderungen wie langsames Essen, kleinere Mahlzeiten oder Änderung der Nahrungsmittelkonsistenz in Betracht gezogen werden (Suttrup und Warnecke 2016). Wenn eine schwere Dysphagie mit wiederholter Aspiration und Aspirationspneumonie vorliegt, sollte zur Vermeidung der oralen Nahrungsaufnahme eine nasogastrale Sonde oder eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)-Sonde erwogen werden, um eine angemessene Ernährung und Flüssigkeitszufuhr zu gewährleisten (Palma und Kaufmann 2018).

1.3.2. Erkrankungs-modifizierende Therapieveruche

Randomisierte kontrollierte klinische Studien zur Neuroprotektion bei MSA durch Wachstumshormon zur Verbesserung der Überlebensrate (Holmberg et al. 2007), Minocyclin zur Inhibition mikroglialer Aktivierung (Dodel et al. 2010), Riluzol als Radikalfänger mit antiexzitotoxischen Eigenschaften (Bensimon et al. 2009), Rifampicin als Inhibitor der Bildung von α -Synuklein-Fibrillen (Low et al. 2014), Rasagilin als Monoaminoxidase-B-Inhibitor (Poewe et al. 2015), Epigallocatechingallat (EGCG) als Inhibitor der α -Synuklein-Aggregation (Levin et al. 2019), AZD3241 als Myeloperoxidase-Inhibitor (Mullen et al. 2018) und Fluoxetin

als Serotonin–Wiederaufnahme–Inhibitor (Rascol et al. 2012) fielen allesamt negativ aus. Die bisher einzige Studie, die positive Auswirkungen auf das Fortschreiten der MSA zeigte war eine randomisierte Placebo–kontrollierte Studie zur intravenösen und intraarteriellen Injektion von mesenchymalen Stammzellen. Haupteinschränkungen dieser Studie waren die ausschließliche Rekrutierung von Patienten mit MSA–C und Sicherheitsbedenken wegen im MRT nachgewiesener kleiner ischämischer zerebraler Läsionen bei einem Drittel der Studienteilnehmer (Lee et al. 2012).

Aktuell konzentriert sich die Therapieforschung zur Behandlung der MSA auf spezifische aktive Immuntherapien. Studien mit den Affitopen PD01A/PD03A und dem α –Synuklein–Aggregationsinhibitor Anle 138b sind kürzlich in die klinische Entwicklung eingetreten. Darüber hinaus läuft derzeit eine einzentrische Studie mit Sirolimus, von dem angenommen wird, dass es den Abbau von α –Synuklein durch Förderung der Autophagie verstärkt (Limanaqi et al. 2020; Ramalingam et al. 2019).

2. Das diagnostische Dilemma der Multisystematrophie

Insbesondere in der Frühphase der Erkrankung kann die Diagnose der MSA anhand der aktuell gültigen Konsensus-Kriterien zur Diagnose der MSA (Gilman et al. 2008) eine Herausforderung darstellen (Hughes et al. 2002; Koga et al. 2015; Levin et al. 2016; Wenning et al. 1994), da sich die klinische Erstmanifestation der Erkrankung sehr unterschiedlich gestaltet (Köllensperger et al. 2010), was letztlich schon allein durch die langwierige Namensfindung unterstrichen wird (Quinn 1989). Vor allem die klinische Abgrenzung der MSA vom idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) ist in den ersten Erkrankungsjahren nach wie vor schwierig, was die Dauer bis zur korrekten Diagnosestellung hinauszögert. 2019 hatte die MSA-Studiengruppe der Movement Disorders Society daher eine Kritik an den aktuell gültigen Diagnosekriterien veröffentlicht und die Bedeutung der Entwicklung wertvoller diagnostischer Instrumente zur frühen Sicherung der Diagnose bei MSA-Patienten unterstrichen, letztlich nicht nur zur Abschätzung der Krankheitsprognose, sondern auch, um eine frühzeitige Einleitung neuer, möglicherweise krankheitsmodifizierender Behandlungen im Rahmen klinischer Studien zu ermöglichen (Stankovic et al. 2019). Diese Kritik beruht insbesondere auf einer Validierungsstudie an 59 MSA-Patienten, an denen die klinische Diagnosesicherheit anhand der zweiten Konsensuskriterien (Gilman et al. 2008) mit der histopathologischen Diagnose verglichen wurden (Osaki et al. 2009). Dabei lag im Frühstadium der Erkrankung die Diagnose-Sensitivität für eine mögliche MSA bei 41 %, für eine wahrscheinliche MSA bei nur 18 %. Die Diagnosesicherheit stieg im Laufe der Erkrankung an und lag zum Ende (während der letzten klinischen Untersuchung) bei 92 % für eine mögliche MSA und 63 % für eine wahrscheinliche MSA. Eine weitere Hirnbank-Studie verglich die retrospektive klinische Diagnose einer möglichen oder wahrscheinlichen MSA anhand der zweiten Konsensus-Kriterien (Gilman et al. 2008) mit den histopathologischen Befunden von 134 Hirnspendern. Bei nur 62 % der Patienten, bei denen retrospektiv klinisch eine MSA diagnostiziert wurde, lagen auch histopathologische Kriterien einer MSA vor (Koga et al. 2015).

Die Kritik der MSA–Studiengruppe forderte daher eine Überarbeitung der zweiten Konsensus–Kriterien zur Diagnose einer MSA (Gilman et al. 2008), um die derzeit geringe diagnostische Sensitivität und suboptimale Spezifität insbesondere in den frühen Krankheitsstadien zu verbessern. Daher wurde eine Task Force gegründet, um die aktuell gültigen MSA–Diagnosekategorien zu revidieren und idealerweise mit den angepassten Kriterien dann eine frühere Diagnosestellung zu ermöglichen (Stankovic et al. 2019).

Mangels bisher zielführender Therapieoptionen zur Erkrankungsmodifikation und vor dem Hintergrund aktueller vielversprechender Studien zur spezifischen aktiven Immuntherapie bei MSA (siehe Kapitel 1.3.2), die kurz vor oder bereits in die Phase der klinischen Erprobung eingetreten sind (Meissner et al. 2019), sind valide und belastbare Diagnosekriterien für eine frühestmögliche Diagnosestellung mit hoher Diagnosesicherheit umso wichtiger.

3. Zielsetzung

Vor diesem Hintergrund befasst sich die hier vorgelegte monografische Habilitationsarbeit mit der Verbesserung der Abgrenzbarkeit der Multisystematrophie vom idiopathischen Parkinson–Syndrom anhand laryngopharyngealer Symptome durch

(1) Entwicklung eines systematischen und strukturierten Untersuchungsprotokolls, das alle relevanten MSA–spezifischen laryngopharyngealen Symptome aufdeckt,

(2) systematische endoskopische Charakterisierung laryngealer Bewegungsstörungen und Identifizierung klinischer Biomarker, welche eine Abgrenzung der MSA mit hoher Sensitivität und Spezifität zum IPS zulassen,

(3) systematische elektromyografische Charakterisierung dieser laryngealen Bewegungsstörungen,

(4) systematische endoskopische Charakterisierung pharyngealer Symptome und

(5) Korrelation dieser mit subjektiv wahrgenommenen dysphagischen Beschwerden unter Adaptation eines Dysphagie-Fragebogens für Patienten mit MSA.

4. Laryngopharyngeale Symptome der Multisystematrophie

2008 analysierte die Europäische MSA–Studiengruppe Symptome, die klinisch mit MSA–Patienten assoziiert sind und die Abgrenzbarkeit der Parkinson–Variante der MSA von der idiopathischen Parkinson–Erkrankung vereinfachen sollten (Köllensperger et al. 2008). Dabei wurden 17 klinische Merkmale herausgearbeitet, die eine hohe Prävalenz in der MSA–Kohorte aufwiesen. Durch eine Faktoranalyse wurde die Anzahl der notwendigen Symptome zur Diagnose einer wahrscheinlichen MSA auf 13 reduziert und die Symptome in sechs Symptom–Kategorien unterteilt (Tab. 4). Das Vorhandensein von Symptomen aus zwei der sechs Kategorien ermöglichte im Vergleich zur alleinigen Anwendung der bis dahin gültigen Diagnosekriterien (Gilman et al. 1998) schließlich eine frühere Diagnosestellung mit hoher Sensitivität und Spezifität (Köllensperger et al. 2008).

Interessanterweise betreffen fünf dieser 13 Red Flag Symptome laryngopharyngeale Funktionen (Tab. 4). Dieser Umstand unterstreicht umso mehr, dass eine Untersuchung der laryngopharyngealen Funktion zum diagnostischen Portfolio gehören muss, wenn differentialdiagnostisch eine MSA erwogen wird (Warnecke et al. 2019; Williams et al. 1979). Obwohl diese Kategorien als zusätzliche Merkmale einer möglichen MSA und unterstützende Symptome zur Diagnose der MSA in die aktuell gültigen zweiten Diagnosekriterien (Gilman et al. 2008) implementiert wurden, und obwohl laryngopharyngeale Funktionsstörungen bei MSA mit einer verkürzten Lebenserwartung und reduzierteren Lebensqualität einhergehen (Silber und Levine 2000), gab es bisher kaum systematische Untersuchungen dieser Funktionen bei MSA–Patienten.

Bisher existieren wenige Studien in kleinen Kohorten, die sich auf einzelne laryngopharyngeale Funktionsstörungen bei MSA–Patienten konzentrierten.

Tabelle 4: Sechs red flag Kategorien mit 13 Symptomen zur Differenzierung einer MSA–P vom IPS, nach (Köllensperger et al. 2008)

[§] Symptome laryngopharyngealer Funktionsstörungen

Kategorie	Symptome
frühe posturale Instabilität	
rasche Erkrankungsprogredienz	
Haltungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> – Pisa–Syndrom – dysproportionaler Antecollis und/oder – Kontrakturen der Hände oder Füße
bulbäre Funktionsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> - Schwere Dysphonie[§] - Schwere Dysarthrie[§] - Schwere Dysphagie[§] - orofaziale Dystonie
respiratorische Funktionsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> - Inspiratorischer Stridor am Tage[§] und/oder in der Nacht[§] - Inspiratorische Seufzer
emotionale Inkontinenz	<ul style="list-style-type: none"> - Situations–inadäquates Lachen und/oder Weinen

4.1 Laryngeale Symptome bei der Multisystematrophie

4.1.1. Die Anatomie und Physiologie des Larynx

Das Skelett des Larynx besteht aus dem Ringknorpel (Cartilago cricoidea), dem Schildknorpel (Cartilago thyroidea) und den paarig angelegten Stell- oder Aryknorpeln (Cartilagine arytenoideae). Die zwischen diesen Strukturen liegenden Gelenke (Articulatio cricothyroidea und Articulatio thyroarytenoidea) sorgen mit den laryngealen Muskeln und Sehnen dafür, dass einerseits die Glottis, der Spalt zwischen beiden Stimmlippen, erweitert bzw. verengt und andererseits die Stimmlippen in ihrer Längsspannung moduliert werden können, was zusammen die Grundlage für die Phonation darstellt (Abb. 1 und Abb. 2).

Die Larynxmuskulatur wird in Stellmuskeln und Spannmuskeln unterteilt. Die Stellmuskeln regulieren die Weite der Glottis, die Spannmuskeln den Tonus der Stimmlippen. Zu den Stellmuskeln werden die inneren Larynxmuskeln M. cricoarytenoideus posterior (PCA) als einziger Glottis-Öffner, M. cricoarytenoideus lateralis (LCA), M. thyroarytenoideus (TA) pars medialis, was dem M. vocalis entspricht, M. interarytenoideus (IA), unterteilt in den M. arytenoideus transversus und obliquus, und der M. aryepiglotticus gezählt. Zu den Spannmuskeln der Stimmlippen gehören der M. vocalis als Feinspanner und der M. cricothyroideus (CT) als Grobspanner und einziger äußerer Larynxmuskel.

Die Aktivierung der laryngealen Muskeln unterliegt sowohl willkürlicher als auch unwillkürlicher Innervation, sodass die neurophysiologische Steuerung des Larynx aus einem komplexen neuronalen Netzwerk gewährleistet wird. Diese neuronalen Netzwerke haben konzeptionell eine drei-Ebenen-Struktur: (1) die afferente Ebene, (2) die efferente Ebene und (3) die koordinierende Ebene.

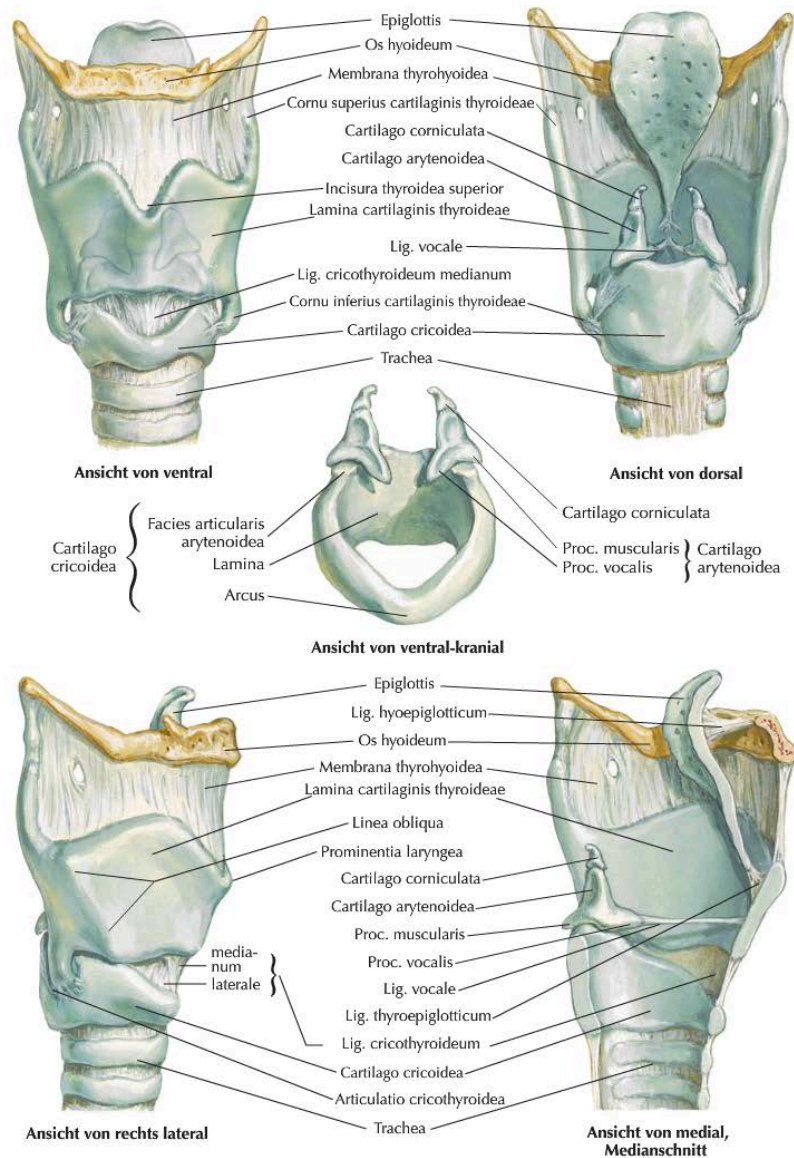


Abbildung 1: Das Larynx-Skelett, aus Atlas der Anatomie, Frank H. Netter (Frank H. Netter 2011)

Afferente sensorische Signale von pulmonalen Mechano-Rezeptoren, Chemo-Rezeptoren und trigeminalen und laryngealen Afferenzen vereinigen sich über den N. trigeminus, Ramus internus des Nn. laryngei und autonomen afferenten Nervenfasern im Nucleus tractus solitarii

(NTS), welcher damit die primäre Relaisstation für medulläre Reflexe, die die Atmung und damit zusammenhängende Funktionen wie Husten oder Niesen steuern, darstellt (Jordan 2001). Der NTS wird in Bezug auf die Atmungsregulation als dorsales Atemzentrum (Dorsal Respiration Group – DRG) bezeichnet (Bianchi et al. 1995).

Die efferente Ebene und damit Innervation der laryngealen Muskulatur erfolgt aus den Kerngebieten des N. vagus. Dabei gewährleistet der Ncl. dorsalis n. vagi (DVN) somatotopisch geordnet über cholinerge präganglionäre Neurone die parasympathische Innervation des Gastrointestinaltraktes bis zum Colon transversum. Der ventraler gelegene Ncl. ambiguus (NAmb) ist im Gegensatz zum DVN eine diffuse Struktur, und dessen intranukleäre Organisation immer noch nicht gut definiert. Die aktuelle Nomenklatur basiert auf morphologischen Unterschieden zwischen den subnukleären Gruppen und der Zielorgan-orientierten somatotopischen Anordnung (Bieger und Hopkins 1987). Der dorsale Anteil, bestehend aus einer kompakten, halbkompakten und losen Formation, enthält die Neurone zur Innervation des Pharynx, Larynx, der Atemhilfsmuskulatur und der quergestreiften Muskulatur des Ösophagus, allen voran des oberen Ösophagussphinkters (OÖS). Der ventrale Anteil enthält vagale präganglionäre parasympathische Neurone, die die intrathorakalen Organe innervieren (Taylor et al. 1999). Sie sind Teil des ventralen Atemzentrums (Ventral Respiration Group–VRG), die aus einer bilateral vorhandenen longitudinalen Säule aus Neuronen besteht und rostral knapp unterhalb des Ncl. n. facialis beginnt und sich nach kaudal bis etwa zur Höhe C1 des zervikalen Rückenmarkes erstreckt (Bianchi et al. 1995; Feldman et al. 2003).

Für die Regulation der Atmung ist die Integration sowohl der Afferenzen über die DRG als auch der Efferenzen über die VRG notwendig. Diese integrative Ebene stellt der respiratorische zentrale Mustergenerator (Central Pattern Generator – CPG) dar. Studien legen nahe, dass dieses integrative neuronale Netzwerk neben dem Prä-Bötzinger-Komplex (eng. Pre-Bötzinger-Complex – PreBötC) Verbindungen aus der DRG mit dem PreBötC und Neuronengruppen knapp unterhalb der ventralen Oberfläche der Medulla oblongata umfasst

(Bianchi et al. 1995; Feldman et al. 2003; Onimaru und Homma 2003; St-John und Paton 2004).

Hillel untersuchte die elektromyografische (EMG) Aktivität der laryngealen Muskeln während der Durchführung phonatorischer Aufgaben, indem er bei Probanden parallel bis zu sieben laryngeale EMG-Elektroden platzierte. Dabei zeigte er, bei welchen Manövern welche laryngealen Muskeln aktiviert werden (Hillel 2001). Bei Ruheatmung kommt es während der Inspiration zu einer leichten Glottisöffnung, wobei der PCA, der einzige Glottis-Öffner, innerviert wird. Bei Expiration relaxiert der PCA, wohingegen TA, LCA, und geringer ausgeprägt IA kurz innerviert werden. Ebenso wird bei der forcierten Inspiration durch den offenen Mund oder durch die Nase der PCA selektiv innerviert, um eine maximale Glottis-Öffnung zu ermöglichen. Für die Phonation eines „i“ [i:] werden TA, LCA und IA innerviert. Für die Tonhöhenregulation bedarf es der Larynxelavation. Entsprechend spannt sich bei Phonation eines hohen „i“ [i:] der CT an, bei einem tiefen „i“ [i:] relaxiert dieser (Abb. 2) (Hillel 2001).

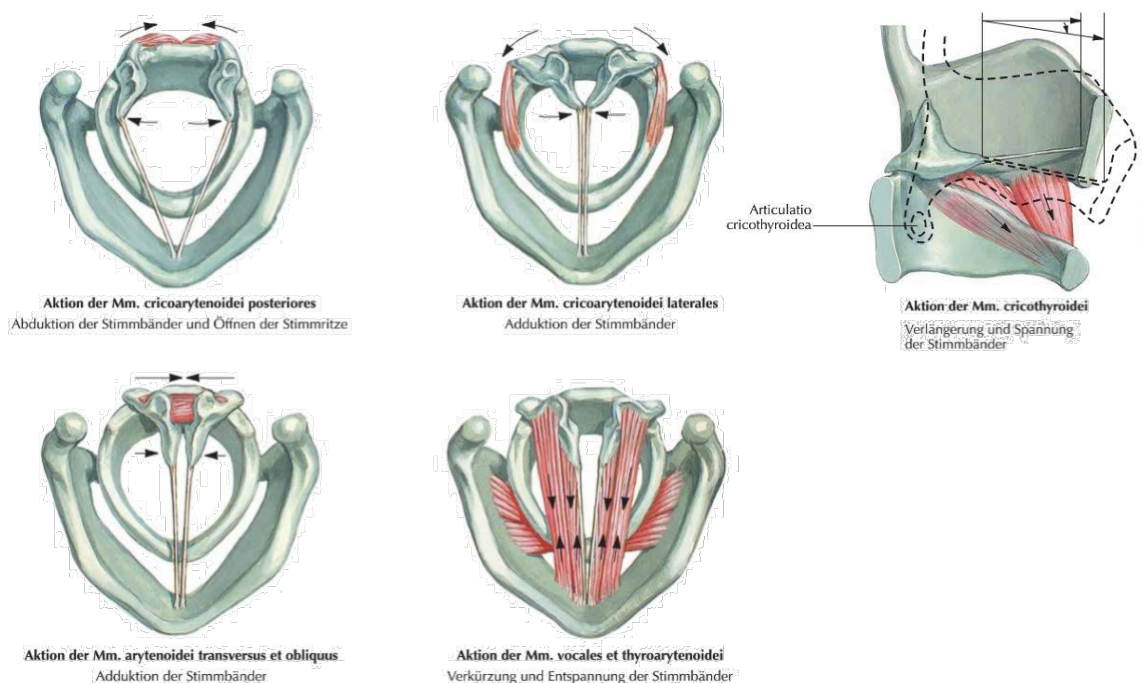


Abbildung 2: Funktion der inneren und äußeren laryngealen Muskulatur, aus Atlas der Anatomie, Frank H. Netter (Frank H. Netter 2011)

4.1.2 Inspiratorischer Stridor

Beim inspiratorischen Stridor handelt es sich um ein akustisches Phänomen während der Einatmung, welches bei der MSA zum überwiegenden Teil auf einer während der Inspiration zu engen Glottis basiert. Typischerweise tritt inspiratorischer Stridor in den fortgeschrittenen Erkrankungsstadien der MSA auf (Ozawa et al. 2016; Yamaguchi et al. 2003), kann sich letztlich aber in jeder Phase der Erkrankung manifestieren (Giannini et al. 2016; Wenning et al. 2000b; Wenning et al. 1994), in Einzelfällen als Erstsymptom (Glass et al. 2006; Martinovits et al. 1988) oder sogar einziges Symptom einer MSA (Kew et al. 1990; Uzawa et al. 2005). Inspiratorischer Stridor kann im Tagesverlauf, in der Nacht oder durchgehend vorhanden sein (Köllensperger et al. 2008) und wird bei bis zu einem Drittel aller MSA-Patienten beschrieben (Wenning et al. 2000b; Wenning et al. 1994; Yamaguchi et al. 2003). Aufgrund der Schwierigkeit, inspiratorischen Stridor zu detektieren, wird allerdings davon ausgegangen, dass die Dunkelziffer weitaus höher liegt (Cortelli et al. 2019). Das Auftreten eines inspiratorischen Stridors geht mit einer verkürzten Lebenserwartung einher (Silber und Levine 2000) und kann ein Prädiktor für einen plötzlichen nächtlichen Tod sein (Papapetropoulos et al. 2006; Wenning et al. 1997), dessen zugrundeliegender Mechanismus letztlich ungeklärt bleibt und eine multifaktorielle Genese angenommen wird (Shimohata et al. 2007).

4.1.3 Stimmlippenbewegungsbeeinträchtigungen

Stimmlippenbewegungsstörungen können sich als reduzierte (engl. vocal fold motion impairment – VFMI) oder fehlende Beweglichkeit (engl. vocal fold fixation – VFF) einer oder beider Stimmlippen manifestieren. Eine retrospektive Untersuchung von 38 MSA-Patienten, die einer otolaryngologischen Untersuchung unterzogen wurden, ergab eine bilaterale Stimmlippenbewegungsbeeinträchtigung (VFMI) bei 32 Patienten und eine einseitige VFMI

bei 6 Patienten (Lalich et al. 2014). Eine weitere laryngoskopische Untersuchung an 36 MSA-Patienten ergab bei 17 Patienten eine VFMI. Vierzehn davon wiesen eine mäßige bis schwere beidseitig reduzierte Stimmlippenabduktion während der Inspiration auf, zwei eine einseitige Stimmlippenfixierung (VFF), ein Patient sogar eine beidseitige VFF (Higo et al. 2003a).

4.1.4 Paradoxe Stimmlippenbewegung

Bei paradoxen Stimmlippenbewegungen (paradoxical vocal fold motion – PVFM) wird bei Abduktionsmanövern eine Stimmlippen-Adduktion und vice versa beobachtet. Aragane beschrieb 1989 erstmals paradoxe Stimmlippenbewegungen bei MSA-Patienten (Aragane et al. 1989). Elektromyografische Untersuchungen durch Isono und Kollegen wiesen eine tonische Aktivierung des TA während der Inspiration bei MSA-Patienten nach (Isono et al. 2001). Umeno beschrieb einen MSA-Patienten mit normaler Stimmlippenbewegung und normaler EMG-Aktivität der Kehlkopfmuskeln im Wachzustand, aber PVFM im Schlaf mit inspiratorischer Stimmlippenadduktion und -abduktion während der Expiration, was zu einem nächtlichen Stridor führte (Umeno et al. 2000). Shiba initiierte mehrere Studien, in denen die Aktivierung der Kehlkopfadduktoren während der Inspiration dargestellt wurde (Shiba et al. 2007; Shiba et al. 2004; Shiba und Isono 2006).

4.1.5 Irreguläre Aryknorpelbewegungen

Als erster beschrieb Ward 1979 irreguläre Aryknorpelbewegungen (irregular arytenoid cartilages movements-iACM) bei zwei laryngoskopierten MSA-Patienten, und beobachtete "...zittrige Tonizität, pseudomyoklonische Bewegungen der aryepiglottischen Falten mit unregelmäßiger und unwillkürlicher Adduktion oder Abduktion der Stimmlippen..." und

"...feine zitternde, tremulöse Bewegungen sowohl der Aryknorpel als auch der aryepiglottischen Falten..."(Ward et al. 1981). In einer weiteren Fallserie wurden bei 3 / 6 MSA–Patienten "...flimmernde Bewegungen der Stimmlippen..." während der Laryngoskopie beobachtet (Simpson et al. 1992). Shimohata et al. beobachteten beidseitige zittrige Bewegungen der Aryknorpel bei 6 / 21 laryngoskopierte MSA–Patienten während der Ruheatmung (Shimohata et al. 2007). Eine zusätzliche Studie fand bei 18 / 28 MSA–Patienten unregelmäßige zittrige Bewegung der Aryknorpel, jedoch bei keinem der 14 untersuchten gesunden Kontrollpersonen (Ozawa et al. 2010).

4.1.6 Laryngeale Bewegungsstörungen bei differentialdiagnostischen Erkrankungen

4.1.6.1 Beim idiopathischen Parkinson–Syndrom

Ein charakteristischer laryngoskopischer Befund bei Patienten mit IPS stellt das sog. „vocal fold bowing“ dar, also eine Volumenminderung der Stimmlippen, und wird in 80–93 % beobachtet (Blumin et al. 2004; Hanson et al. 1984; Perez et al. 1996). Diese Volumenminderung resultiert in einer zunehmenden Heiserkeit, da die Stimmlippen nicht mit suffizientem Druck aneinandergelegt werden können. Des Weiteren tritt bei bis zu 50 % aller IPS–Patienten ein vokaler Tremor auf, der durch einen vertikalen Tremor des Larynx verursacht wird (Blumin et al. 2004; Perez et al. 1996). Insgesamt treten Bewegungsstörungen der Stimmlippen bei IPS jedoch sehr selten auf. In einer Fallserie wurden in einem Screening–Zeitraum von 14 Jahren nur sieben Parkinson–Patienten identifiziert, die eine Stimmlippen–Abduktionsdefizit mit paradoxen Stimmlippenbewegungen zeigten und klinisch einen inspiratorischen Stridor aufwiesen (Isozaki et al. 1995).

4.1.6.2 Bei spinozerebellären Ataxien

Spinozerebelläre Ataxien (engl. spinocerebellar ataxia – SCA) können sich, ähnlich wie die MSA, mit zerebellären, pyramidalen, extrapyramidalen und autonomen Symptomen präsentieren (Klockgether et al. 2019). In einer Studie wurden laryngeale Befunde von MSA-C-, SCA1- und SCA3-Patienten verglichen. VFMI traten bei Patienten mit SCA1 (29 %) und SCA3 (16 %) deutlich seltener als bei Patienten mit MSA (82 %) auf (Isozaki et al. 2002). Irreguläre Aryknorpelbewegungen wurden bei SCA-Patienten nicht erwähnt.

4.2 Pharyngeale Symptome bei der Multisystematrophie

4.2.1 Anatomie und Physiologie des Pharynx

Als Pharynx wird der Raum bezeichnet, der sich an die Nasen- und Mundhöhle anschließt und bis zum oberen Ösophagus sphinkter (OÖS) in Höhe des Ringknorpels reicht. Er bildet den gemeinsamen Eingang des Atem- und Speiseweges. Er wird in den Epi- oder Nasopharynx (Pars nasalis), den Meso- oder Oropharynx (Pars oralis) und den Hypo- oder Laryngopharynx (Pars laryngea) unterteilt.

Die Innervation des Pharynx erfolgt über den N. glossopharyngeus und N. vagus. Die sensible Versorgung des naso- und oropharyngealen Schleimhaut wird durch den N. glossopharyngeus sichergestellt, der auch die motorische Innervation des M. constrictor pharyngis superior gewährleistet. Die sensible Versorgung des Laryngopharynx wird über den N. laryngeus superior aus dem N. vagus übernommen, der auch die motorische Innervation des medialen und inferioren Anteils des M. constrictor pharyngis übernimmt (Abb. 3).

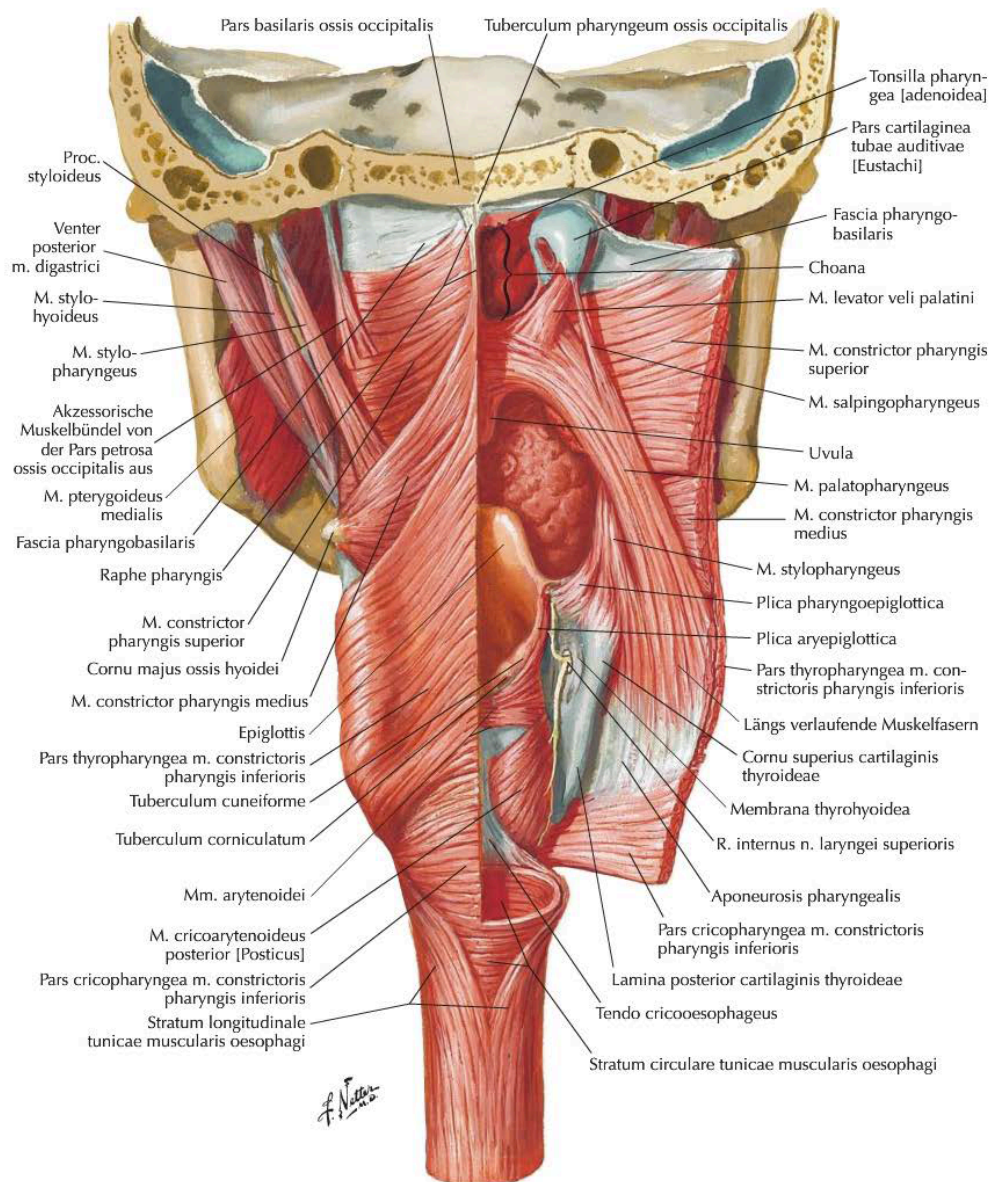


Abbildung 3: Muskulatur des Pharynx: Ansicht von dorsal, teilweise eröffnet. aus Atlas der Anatomie, Frank H. Netter (Frank H. Netter 2011)

Der Schluckakt ist ein komplexes sensomotorisches Verhalten, das die koordinierte Kontraktion und Hemmung der Muskulatur des Mundes, der Zunge, des Kehlkopfes, des Rachens und der Speiseröhre umfasst. Neurophysiologisch sind während des Schluckens verschiedene Ebenen des zentralen Nervensystems von der Großhirnrinde bis zur Medulla oblongata beteiligt, und viele der von den Hirnnerven innervierten quergestreiften Muskeln werden nacheinander erregt und/oder gehemmt, um die Boluspassage vom Mund zum Magen auszuführen. Analog zur dreietagigen Architektur der neurophysiologischen Steuerung der Atmung (siehe 4.1.1.) wird auch der Schluckakt über einen CPG reguliert.

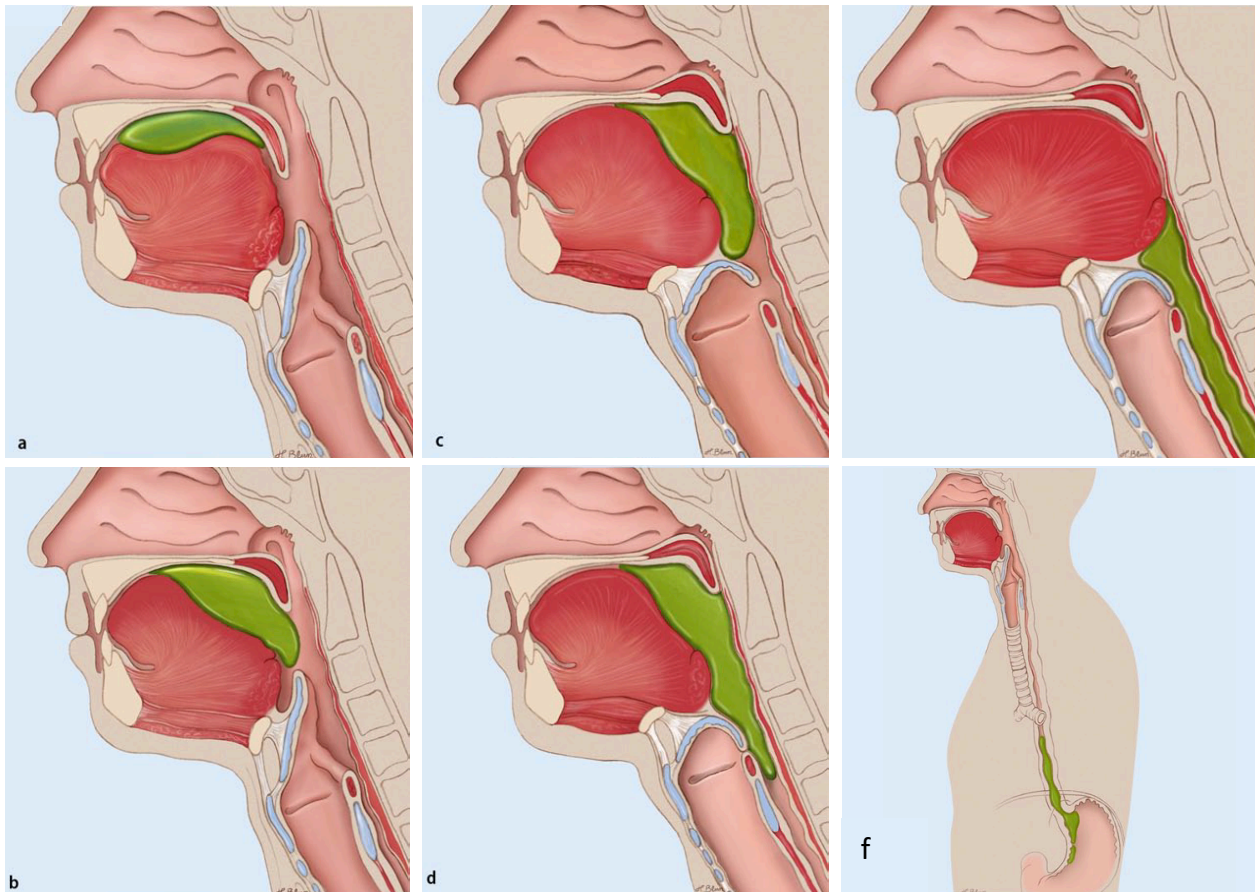


Abbildung 4: Phasen des Schluckaktes: **a** orale Vorbereitungsphase, **b** orale Phase, **c** Auslösung des Schluckreflexes am Beginn der pharyngealen Phase, **d** pharyngeale Phase, **e** Ende der pharyngealen Phase kurz vor Verschluss des oberen Ösophagusphinkters, **f** ösophageale Phase. Illustration H. Blum 2012, aus (Muhle et al. 2015)

Der Schluckakt wird in vier Phasen unterteilt (Abb. 4). Während der oralen Vorbereitungsphase wird der Nahrungsbolus, der geschluckt werden soll, geformt. Damit umfasst diese Phase das Zerkleinern der Nahrung durch Kauen und Durchmischen mit Speichel (Abb. 4a). Hiernach schließt sich die orale Transportphase an (Abb. 4b). Nach Lippenschluss werden die Wangenmuskeln angespannt und die Zunge an den harten Gaumen gepresst. Über eine wellenförmige Bewegung wird der Nahrungsbolus in den Pharynx vorgeschoben. In dieser Phase ist die Kontraktion der N. facialis-innervierten Lippen- und Wangenmuskeln entscheidend, um das Austreten von Nahrung aus der Mundhöhle zu verhindern. Dieses Stadium wird durch die Auslösung der pharyngealen Phase des Schluckens beendet, die beginnt, sobald der Bolus oder der Zungengrund die Pharynxhinterwand berühren und der eigentliche Schluckreflex ausgelöst wird (Abb. 4c). Die afferenten Fasern, die an der Schluckinitiierung beteiligt sind, verlaufen mit dem N. maxillaris, dem N. glossopharyngeus und dem N. laryngeus superior des N. vagus (Miller 1986; Miller 1972). Auf der Ebene des Hirnstamms laufen alle afferenten Fasern, die an der Einleitung oder Erleichterung des Schluckens beteiligt sind, im Tractus solitarius zusammen und enden im NTS. Daher stellt der NTS die wichtigste afferente Struktur dar, die am Schluckakt beteiligt ist (Jean 2001). Der NTS empfängt nicht nur die wichtigsten sensorischen Fasern aus den oropharyngealen und laryngealen Regionen. Auch kortikale absteigende Signale erreichen den NTS, welche die Schwelle zur Initiierung des Schluckaktes modulieren können (Perlman und Schulze-Delrieu 1997; Thexton und Crompton 1998).

Die sich anschließende pharyngeale Transportphase (Abb. 4d) beginnt mit der Auslösung des Schluckreflexes. Wie oben erwähnt wird dieser über (1) eine afferente Ebene, (2) eine efferente Ebene und (3) eine Organisationsebene, den CPG, der aus einem interneuronalen Netzwerk von "prämotorischen" Neuronen besteht und sowohl mit der afferenten als auch der efferenten Ebene im Austausch steht, gewährleistet. Denn obwohl die oropharyngealen sensorischen Inputs variieren können, ändert sich die Kaskade der sequentiellen Muskelaktivierung nach Schluckbeginn nicht wesentlich, was eine der grundlegenden Erklärungen für die Existenz des CPG darstellt (Jean 2001). Elektrophysiologische Studien und

axoplasmatische Tracing-Techniken haben gezeigt, dass die den Schluckakt koordinierenden prämotorischen Neurone innerhalb des NTS, der *Formatio reticularis* (FR) um den NTS und der FR um den NAmb liegen (Broussard und Altschuler 2000; Jean 2001). Daher werden sie, ebenfalls analog zum Atemzentrum, in eine ventrale Gruppe (ventrale Schluckgruppe-VSG, den NAmb umgebend) und eine dorsale Gruppe (dorsale Schluckgruppe – DSG, den NTS umgebend) unterteilt. Zusätzlich besteht eine Seitenzugehörigkeit, sodass eigentlich zwei Hemi-CPG für den Schluckakt existieren, die über die Mittellinie kreuzende Interneurone miteinander in Verbindung stehen (Jean et al. 1983).

Der Schluckreflex dient dazu, den Nahrungsbolus in den Ösophagus zu transportieren, nicht jedoch ohne die oberen Luftwege zu schützen. Hierbei werden zunächst die Luftwege nach oben (über das *Velum palatinum*, also die *Mm. tensor* und *levator veli palatini*) und über einen dreifachen Schutzbarriere auch nach unten ((1) Epiglottisschluss über den *M. aryepiglotticus* und Glottisschluss über die (2) Stimmlippen-Adduktoren und (3) Verschluss der Taschenfalten) abgedichtet, um einen Übertritt des Bolus in die Nasenhöhle bzw. die Trachea zu unterbinden. Zudem wird der Atemreflex im Sinne einer sog. Schluck-Apnoe inhibiert, um die reflektorische Öffnung der Glottis zu unterbinden. Der *M. constrictor pharyngis superior* kontrahiert sich und bildet einen Muskelwulst, der sich gegen das kontrahierte *Velum* presst und damit den Weg in die Nasenhöhle komplett abdichtet. Über eine nun folgende Larynxelation wird der Schluss der Epiglottis verdichtet und der OÖS inhibiert, womit er sich relaxiert und somit öffnet. Es kontrahieren sich nun *Mm. constrictor pharyngis medius* und *inferior*, um den Nahrungsbolus in den Ösophagus zu transportieren (Abb. 4e).

Abschließend folgt die ösophageale Transportphase (Abb. 4f). Nach Übertritt des Nahrungsbolus vom Hypopharynx in den Ösophagus kontrahiert sich der OÖS wieder und bleibt bis zum nächsten Schluckakt tonisch kontrahiert. Eine peristaltische Welle der Ösophagus-Muskulatur transportiert den Bolus zum Magen, wohin der Bolus dann nach Öffnung des unteren Ösophagussphinkters gelangt. Parallel öffnet sich nun wieder der obere Atemweg.

4.2.2. Dysphagie bei der Multisystematrophie

Obwohl Dysphagie ein häufiges Symptom der MSA darstellt und in engem Zusammenhang mit der Krankheitsprognose steht (Müller et al. 2001), wurden die spezifischen Merkmale der Dysphagie bei MSA bisher nur in einer überschaubaren Anzahl klinischer Studien untersucht. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die meisten dieser Studien in Japan durchgeführt wurden, wo im Gegensatz zu Europa, Amerika und Korea der zerebelläre Phänotyp der MSA häufiger auftritt als der Parkinson-Phänotyp (Watanabe et al. 2002).

Mehr als 70 % der MSA-Patienten entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine neurogene Dysphagie (Higo et al. 2005; O'Sullivan et al. 2008). Über den Beginn dysphagischer Symptome bei MSA gibt es unterschiedliche Angaben. Müller und Kollegen beschrieben den Beginn dysphagischer Symptome 5,5 Jahre nach Erstdiagnose der Erkrankung (Müller et al. 2001), Isono et al. gaben den klinischen Beginn einer Dysphagie bei einer kleinen Kohorte von sieben MSA-C-Patienten mit $4,6 \pm 3,5$ Jahre nach Krankheitsbeginn an (Isono et al. 2015). Eine rezentere Studie an einer größeren Kohorte mit 59 koreanischen MSA-Patienten zeigte den klinischen Beginn der Dysphagie in einem ähnlichen Zeitraum an (MSA-P: $2,94 \pm 1,43$ Jahre, MSA-C: $3,05 \pm 1,24$ Jahre) (Lee et al. 2018). Die neuronalen Mechanismen innerhalb des Schlucknetzwerkes, die zu einer MSA-bedingten Dysphagie führen, sind nach wie vor nur unzureichend verstanden (Fernagut und Tison 2012).

Da der Schluckakt aus vier Phasen besteht (Lang 2009) stellt sich natürlich die Frage, ob bei der MSA eine bestimmte Phase typischerweise gestört ist, um eine differentialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Erkrankungen zu vereinfachen. Interessanterweise gibt es bisher keine systematischen Studien, welche die Dysphagie bei MSA endoskopisch untersucht haben. Die wenigen verfügbaren Untersuchungen basieren auf videofluoroskopischen, also einer radiologischen Analyse des Schluckens von Röntgen-dichten Nahrungsbolus verschiedener Konsistenzen und manometrischen Befunden.

Taniguchi untersuchte videofluoroskopisch 13 MSA-C- und 3 MSA-P-Patienten. Alle 16 MSA-Patienten wiesen nach einer mittleren Erkrankungsdauer von $5,3 \pm 2,5$ Jahren eine

gestörte ösophageale Transportphase mit intraösophagealer Nahrungsstagnation auf (Taniguchi et al. 2015). Eine weitere Studie videofluoroskopische Untersuchung an 22 MSA-C- und 7 MSA-P-Patienten ergab nach einer mittleren Erkrankungsdauer von $5,2 \pm 3,1$ Jahren in 72,7 % Störungen der oralen Transportphase mit einem verzögertem Bolustransport, bei 54,5 % reduzierte Zungengrundbewegungen und bei 48,5 % aller MSA-Patienten eine gestörte orale Boluskontrolle. Eine verlangsamt Abwärtsbewegung des Nahrungsbolus in den Larynx wurde bei 39,3 % detektiert. Weniger häufig wurden eine insuffiziente Pharynxkontraktion (33,3 %), pharyngeale Residuen nach Beendigung des Schluckaktes (27,2 %) und eine Öffnungsstörung des OÖS beobachtet. Bei 25 % der Patienten lag zudem anamnestisch eine Aspirationspneumonie vor. Interessanterweise wurde als Risikofaktor für eine Aspirationspneumonie nur der Schweregrad der Erkrankung, nicht jedoch das Alter der Patienten oder die Erkrankungsdauer, identifiziert (Higo et al. 2003b). Diese Ergebnisse sind mit anderen Berichten vergleichbar, in denen der Schweregrad der pharyngealen Dysphagie nicht mit der Krankheitsdauer korreliert war (Isono et al. 2015). Eine dritte videofluoroskopische Studie an 31 MSA-P und 21 MSA-C-Patienten im frühen Erkrankungsstadium (Alter bei MSA-Symptombeginn $59,5 \pm 8,1$ Jahre, Alter bei Videofluoroskopie $62,9 \pm 8,1$ Jahre) zeigte, dass pharyngeale dysphagische Symptome häufiger auftraten als orale dysphagische Symptome. 89,8 % der MSA-Patienten zeigten vallekuläre Residuen nach dem Schlucken. Symptome einer Aspiration traten bei 72,9 % aller MSA-Patienten auf und waren in der MSA-C-Kohorte signifikant häufiger. Ein verzögerter Pharynx-Schluck wurde bei 57,6 % der MSA-Patienten beobachtet. Im Gegensatz zu den pharyngealen Symptome wurden als orale Symptome eine unzureichende Kaukraft bei 32 % und ein vorzeitiges posteriores Leaking bei 23,7 % beobachtet. Insgesamt wurde im Vergleich zwischen den MSA-Subtypen deutlich, dass dysphagische Symptome nach kurzer Erkrankungsdauer in der MSA-P-Kohorte prävalenter waren (Lee et al. 2018). Eine Folgeuntersuchung an derselben Kohorte bestätigte, dass pharyngeale Apraxie und vallekuläre Residuen bei Patienten mit MSA-P häufiger auftraten und im Vergleich zu den MSA-C-Patienten schwerer ausgeprägt waren, sodass bei MSA-P-Patienten früher eine

Kostanpassung notwendig wurde (Do et al. 2020). Die Latenz bis zur Notwendigkeit einer Nahrungszufuhr über eine nasogastrale Sonde oder perkutane endoskopischen Gastrostomie-Sonde unterschied sich jedoch nicht zwischen MSA-P- und MSA-C-Patienten. Nachdem in der ersten Studie die Prävalenz pharyngealer Symptome der Dysphagie höher war als die oraler Symptome wurde in der Verlaufsuntersuchung festgestellt, dass sich die oralen Symptome der Dysphagie stärker verschlechtert hatten als die pharyngealen.

Interessanterweise fand eine weitere videofluoroskopische Studie der Dysphagie-Charakteristika an 21 Patienten mit primärer MSA-C, dass im Frühstadium der Erkrankung überwiegend ein gestörter oraler Transport durch eine gestörte Zungenkoordination vorlag. Von Störungen der pharyngealen Phase waren die MSA-C-Patienten im Frühstadium hingegen kaum betroffen. Mit fortschreitender Erkrankungsdauer wurden dann zusätzlich eine gestörte Boluskontrolle während der oralen Phase und im weiteren Verlauf eine gestörte Kehlkopfhebung und Pharynxkontraktion festgestellt. Während bei einer Erkrankungsdauer von 4 – 6 Jahren Aspirationsereignisse bei 14,3 % beobachtet wurden, traten diese bei einer Erkrankungsdauer von mehr als sieben Jahren bei 27,3% der MSA-C-Patienten im Spät- bzw. Mittelstadium der Erkrankung auf (Higo et al. 2005).

Manometrische Untersuchungen, also die Messung der Druckverhältnisse des oberen Verdauungstraktes während des Schluckens, liegen in limitierter Zahl vor. Higo und Kollegen untersuchten 13 MSA-Patienten (9 MSA-C, 4 MSA-P, Erkrankungsdauer $5,2 \pm 4,1$ Jahre) mittels Videomanometrie. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe wurden signifikant verminderte oropharyngeale und hypopharyngeale Drücke während des Schluckens gemessen. 3 / 5 (60 %) MSA-Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als fünf Jahren (alle MSA-C-Patienten) zeigten eine unvollständige Relaxation des OÖS (Higo et al. 2003b). Diese Ergebnisse wurden von einer weiteren Studie bestätigt, im Rahmen derer an 25 MSA-Patienten (18 MSA-C, sieben MSA-P) eine hochauflösende Manofluorografie durchgeführt wurde. 14 / 25 (68 %) Patienten zeigten pathologische Kontraktionen des proximalen Ösophagus. Bei 8 / 25 (32 %) wurden eine zu kurze Relaxation des OÖS, bei

3 / 25 (12 %) eine insuffiziente Relaxation und bei 1 / 25 (4 %) ein zu hoher Ruhedruck des OÖS gemessen. Dem gegenüber wurde bei 11 / 25 (44 %) ein zu niedriger Ruhedruck gemessen. Hervorzuheben ist der Konsens bisheriger Studien, dass eine gestörte Öffnung des OÖS als Spätsymptom der MSA–bedingten Dysphagie auftritt (Kurihara et al. 1993).

5. Studie zur systematischen Erfassung laryngopharyngealer Symptome bei Patienten mit MSA durch Entwicklung des MSA-FEES Untersuchungsprotokolls

Im Rahmen dieser Studie wurde vom Autor nach intensiver Literatur-Recherche das MSA-FEES Untersuchungsprotokoll entwickelt, welches alle bisher bei MSA beschriebenen laryngoskopisch erhebbaren Befunde untersucht. Die Durchführbarkeit und Umsetzbarkeit des Protokoll wurde geprüft und an acht MSA–Patienten angewendet (Warnecke et al. 2019).

5.1. Methoden

Diese Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Ärztekammer Brandenburg bewilligt (S21(a)/2017) und in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki (World Medical Association 2013) durchgeführt.

Nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung wurden acht konsekutive Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher MSA nach den zweiten Konsensus–Kriterien zur Diagnose der MSA (Gilman et al. 2008) untersucht. Die Sprachmerkmale wurden mittels auditiver Analyse beurteilt. Alle Patienten erhielten eine flexibel–endoskopische Evaluation des Schluckaktes (FEES), im Rahmen derer ein strukturiertes MSA–FEES Untersuchungsprotokoll (Tab. 5) entwickelt und durchgeführt wurde.

5.2. Entwicklung des MSA–FEES Untersuchungsprotokoll

Bisher konzentrierten sich die wenigen Fallberichte, Fallserien und kleine Studien auf die Erfassung einzelner laryngealer und pharyngealer Symptome bei MSA–Patienten. Basierend auf einer ausführlichen Literaturrecherche entwickelte der Autor daher ein strukturiertes Untersuchungsprotokoll zur Erfassung laryngealer und pharyngealer Funktionen

(Warnecke et al. 2019), welche alle bisher bei MSA-Patienten beschriebenen laryngopharyngealen Symptome erfasst und während einer endoskopischen Schluckuntersuchung (flexibel- oder fiberendoskopische Evaluation des Schluckaktes-FEES) durchgeführt werden kann (Tab. 5).

Nach transnasaler Einführung des Rhinolaryngoskops wird die Optik zunächst im Nasopharynx positioniert und mit einem Trockenschluck und dem Sprechen des Wortes „komm“ der velo-pharyngeale Verschluss geprüft. Anschließend führt man das sog. pharyngeale squeeze-Manöver durch, in dem der Patient gebeten wird, ein hohes und lautes „i“ [i:] zu phonieren. Anschließend wird die Zungengrund-Retraktion durch englische Aussprache des Worts „Paul“ [pɔ:l] geprüft. Hiernach erfolgt die Testung der Stimmlippenbeweglichkeit während der Ruheatmung. Physiologischerweise beobachtet man beim Gesunden bei Inspiration eine leichte Stimmlippenabduktion, bei Expiration eine Stimmlippenrelaxation in die Ausgangsposition. Anschließend wird selektiv die Stimmlippenabduktion geprüft, in dem der Patient aufgefordert wird, schnell und tief einzusatmen. Das erfolgt einmal durch den offenen Mund, gefolgt von einer schnellen und tiefen Einatmung durch die Nase, also einem Schniefen. Beim Gesunden beobachtet man hier eine maximale Abduktion beider Stimmlippen. Anschließend erfolgt die selektive Prüfung der Stimmlippenadduktion. Der Patient wird aufgefordert, ein hohes „i“ [i:] zu phonieren. Dabei wird bei Gesunden die Adduktion der Stimmlippen beobachtet. Gerade zur Beurteilung von irregulären unwillkürlichen Aryknorpelbewegungen, also feinen zitterigen Bewegungen in der Aryknorpelregion wie bei MSA beschrieben, kann die Vibration der Stimmlippen durch die Phonation die Bewertung beeinträchtigen. Außerdem können bei MSA-Patienten durch Halteaufgaben Aktionsmyoklonien auftreten, wie sie bspw. an den Händen durch Vorhalten provoziert werden können und sich dann als irreguläres und unwillkürliches Zittern zeigen. Analog zur Halteaufgabe der Hände wurde also eine Halteaufgabe der Stimmlippen entworfen, während derer sich der Patient das Phonieren eines „i“ [i:] vorstellt und seine Stimmlippen entsprechend einstellt. Alternativ kann der Patient aufgefordert werden, ein „i“ [i:] zu flüstern. Auch hier wird beim Gesunden eine Adduktion der Stimmlippen beobachtet.

Im Anschluss wird der Patient gebeten, das laute „i“ [i:] und Schniefen abwechselnd durchzuführen, um die Diadochokinese der Stimmlippen zu prüfen. Physiologisch ist eine Stimmlippen–Abduktion beim Schniefen, eine Stimmlippen–Adduktion beim Phonieren zu sehen. Anschließend erfolgt das Phonieren eines Glissandos, also, beginnend mit einem tiefen „i“ [i:] eine Phonation mit steigender Tonhöhe. Hierbei wird die Larynxelation geprüft. Beim Gesunden verschiebt sich bei diesem Manöver die Glottis–Ebene langsam nach oben, also in Richtung der Optik. An die Prüfung der laryngealen Funktionen schließt sich eine Schluckuntersuchung nach dem standardisierten FEES–Protokoll an (Dziewas et al. 2016) und umfasst einen trockenen Schluck, 11 aufeinanderfolgende standardisierte Testboli und mindestens einen Schluck zur Durchführung eines individuellen therapeutischen Manövers. Die Konsistenzen werden in folgender Reihenfolge angereicht: 1) drei Teelöffel halb feste Konsistenz (z.B. grünes Gelee, je ca. 8 ml), 2) ein Teelöffel flüssige Konsistenz (z.B. blau gefärbte Flüssigkeit, ca. 5 ml) zum Test der oralen Boluskontrolle, 3) drei Teelöffel flüssige Konsistenz (z.B. blau gefärbte Flüssigkeit, ca. 5 ml), 4) ein Schluck flüssige Konsistenz aus einem Glas, 5) drei Stück feste Konsistenz (z.B. Weißbrot mit Butter, ca. 3cm²), 6) ein Schluck einer Placebo–Tablette, die entweder mit Flüssigkeit oder halbfester Nahrung eingenommen wird. Je nach individuellem Befund wird am Ende ein spezifisches therapeutisches Schluckmanöver durchgeführt. Die Bewertung der Schluckfunktion erfolgt anhand von 5–stufigen Skalen (0–4, 0: bester Wert, 4: schlechter Wert) nach Warnecke (Warnecke et al. 2016) mit zusätzlicher Dokumentation der fragmentierten Schlucke, d.h. mehr als ein Schluck war erforderlich, um den Bolus aus der Mundhöhle abzugeben. Der Schweregrad einer vorhandenen Dysphagie wird anhand einer 4–stufigen (0–3, 0: bester Wert, 3: schlechter Wert) endoskopischen Dysphagie–Skala, die für Patienten mit idiopathischem und atypischen Parkinson–Syndromen entwickelt wurde, bestimmt (Tab. 6) (Warnecke et al. 2010). Ein Score ≥ 1 zeigte das Vorliegen einer endoskopisch festgestellten Dysphagie an.

Tabelle 5: das systematische MSA–FEES–Untersuchungsprotokoll,
nach (Warnecke et al. 2019)

MSA–FEES Untersuchungsprotokoll			
	Aufgabe	Physiologische Funktion	Mögliche Symptome
laryngeale Aufgaben	normale Atmung	Inspiration: leichte Stimmlippen– Abduktion Expiration: leichte Stimmlippen– Adduktion in die Ausgangslage	<u>reduzierte Stimmlippenbewegung – VFMI</u> uni– oder bilateral reduzierte Stimmlippen– Bewegung während Inspiration und/oder Expiration <u>fixierte Stimmlippe – VFF</u> uni– oder bilateral fehlende atmungsgebundene SL– Bewegung mit fixierter Stimmlippen <u>paradoxe SL–Bewegungen – PVFM</u> während Inspiration Stimmlippen– Adduktion mit Glottiseinengung <u>irreguläre Aryknorpelbewegungen – iACM</u> uni– oder bilaterale irreguläre Bewegungen Aryknorpelregion
	schnelle und tiefe Inspiration	SL–Abduktion	VFMI PVFM iACM während und/oder nach dem Manöver
	Schniefen durch die Nase	SL Abduktion	VFMI PVFM iACM während und/oder nach dem Manöver
	Phonation von “i:“ (langes i)	SL Adduktion	VFMI iACM während und/oder nach dem Manöver
	Vorstellen der Phonation eines “i:“ (langes i)	SL Adduktion ohne Phonation	iACM während und/oder nach dem Manöver
	Schnief – “i:“ – Schnief – “i:“	SL Abduktion und SL Abduktion, SL Diadochokinese	VFMI PVFM iACM während und/oder nach dem Manöver
Schluckspezifische Aufgaben	Trockenschluck	Reinigen von Sekretion	pharyngeale Residuen Penetration / Aspiration
	orale Boluskontrolle	Bolushalten in der Mundhöhle ohne sichtbaren Übergang in den Larynx	vorzeitiges Herablaufen in den Larynx
	Schlucken von (1) breiigen (2) flüssigen (3) festen Konsistenzen (4) Placebo Tablette	Schluckfunktion bei unterschiedlichen Konsistenzen	fraktioniertes Schlucken vorzeitiges Herablaufen in den Larynx pharyngeale Residuen Penetration / Aspiration
	Therapeutische Manöver z.B.: Anteflexion des Kopfes beim Schlucken	potentielle Verbesserung des gestörten Schluckaktes	Verbesserung der Schluckfunktion keine Veränderung der Schluckfunktion

Tabelle 6: Endoskopische Bewertungsskalen für pharyngeale Symptome,
nach (Warnecke et al. 2010)

Endoskopische Bewertungsskalen für pharyngeale Symptome		
Leaking	Penetration / Aspiration	Pharyngeale Residuen
0 = Zunge	0 = keine	0 = keine
1 = Valleculae	1 = mit Schutzreflex	1 = Schleimhaut benetzt
2 = Spitze/seitlich neben Epiglottis	2 = Penetration ohne Schutzreflex	2 = < 50 % der Spalträume gefüllt
3 = Sinus piriformis	3 = Aspiration mit Schutzreflex	3 = > 50 % der Spalträume gefüllt
4 = Larynxeingang	4 = Aspiration ohne Schutzreflex	4 = Überlauf in den Larynxeingang

Tabelle 7: endoskopische Skala der Dysphagie–Schwere, nach (Warnecke et al. 2010)

Endoskopische Skala der Dysphagie–Schwere	
0	keine relevante Dysphagie
1	leichte Dysphagie (vorzeitiges posteriores Leaking und / oder Residuen jedoch keine Penetration / Aspiration)
2	mäßige Dysphagie (Penetration / Aspiration bei einer Nahrungskonsistenz)
3	schwere Dysphagie (Penetration / Aspiration bei zwei oder mehr Nahrungskonsistenzen)

Die FEES–Ausrüstung bestand aus einem flexiblen fiberoptischen Rhinolaryngoskop mit einem Endoskop–Durchmesser von 3,9 mm (Olympus ENF–VH), einem Videoprozessor (Olympus CV–170) und einer Verarbeitungssoftware (rpSzene 10), die auf einem Panel–PC–226/227) installiert wurde. Des Weiteren wurde ein flexibles fiberoptisches Rhinolaryngoskop mit einem Endoskop–Durchmesser von 2,9 mm (Storz CMOS) mit einem tragbaren Videoprozessor (Storz CMAC) verwendet. Das Bild wurde auf einem 19–Zoll–Flachbildschirm (Storz 9519NB) visualisiert, mit dem der Videoprozessor verbunden war.

5.3. Ergebnisse

Es wurden acht MSA–Patienten konsekutiv rekrutiert. Die Kohorte bestand aus vier Frauen und vier Männern im Alter von $MW \pm STABW$ $59,9 \pm 6,9$ Jahren. Sieben der Patienten litten an einer Multisystematrophie vom prädominanten Parkinson–Phänotyp, ein Patient an einer Multisystematrophie vom prädominant zerebellären Phänotyp. . Alle acht Patienten tolerierten die Durchführung der fiberendoskopischen Schluckuntersuchung und die Durchführung des MSA–FEES Untersuchungsprotokolls problemlos. Mit einer Dauer von 20 Minuten war das Protokoll zudem gut umsetzbar und damit gut in die Routineversorgung zu integrieren.

In der klinischen Untersuchung gaben nur zwei von acht MSA–Patienten (25 %) an, einen inspiratorischen Stridor zu haben. Vier der acht MSA–Patienten (50 %) zeigten in der klinisch–logopädischen Untersuchung eine brüchige Stimme mit fluktuierenden Tonhöhen. Nur ein MSA–Patient zeigte in der klinisch–logopädischen Untersuchung eine MSA–charakteristische hochtönige Stimme (engl. „high pitched voice“). Bei der Beurteilung der Dysarthrie zeigten fünf der acht MSA–Patienten in der klinisch–logopädischen Untersuchung eine hypokinetisch–rigide Dysarthrie unterschiedlichen Schweregrades. Der MSA–Patient mit dem prädominant zerebellären Phänotyp zeigte in der klinisch–logopädischen Untersuchung eine ataktische Dysarthrie. Ein weiterer MSA–Patient

mit einem prädominanten Parkinson-Phänotyp zeigte in der klinisch-logopädischen Untersuchung eine Mischform der Dysarthrie, die sich sowohl aus zerebellären als auch hypokinetisch-rigiden Symptomen zusammensetzte (Tab. 8).

Tabelle 8: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika				
#	Alter m/f	Erkrankungs- dauer (Jahre)	MSA- Phänotyp	Hoehn & Yahr Stadium
1	51, f	4	MSA-P	4
2	61, f	4	MSA-P	2
3	58, f	3	MSA-P	5
4	63, f	2	MSA-P	5
5	54, m	4	MSA-P	4
6	57, m	1	MSA-C	3
7	74, m	2	MSA-P	4
8	61, m	4	MSA-P	3

Im Gegensatz zu den rein klinisch und logopädisch erhobenen Untersuchungsbefunden zeigten während der fiberendoskopischen Untersuchung und Beurteilung des MSA-FEES Untersuchungsprotokolls alle acht Patienten irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen. Bei sechs der acht MSA-Patienten (75 %) wurden irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen endoskopisch während der Ruhebeobachtung, also ohne die Durchführung von provozierenden Manövern, während der normalen In- und Expiration beobachtet (Video 1). Während der Durchführung eines Provokationsmanövers, dem laryngealen Haltemanöver (siehe 5.1.2 und Tabelle 5) konnten bei den zusätzlichen beiden MSA-Patienten, die in der Ruhebeobachtung keine irregulären unwillkürlichen

Aryknorpelbewegungen zeigten, entweder während oder nach Beendigung der Halteaufgabe diese in der endoskopischen Beurteilung beobachtet werden (Video 2).

Tabelle 9: Sprechcharakteristika

Sprechcharakteristika				
#	Hypophonie	Stimmhöhe ("Pitch")	Stridor	Dysarthrie-Typ
1	+	fluktuierend	–	schwer hypokinetisch–rigid
2	+	fluktuierend	+	normal
3	+	normal	–	schwer gemischt
4	+	fluktuierend	–	moderat hypokinetisch–rigid
5	+	fluktuierend	+	moderat hypokinetisch–rigid
6	+	hoch	–	schwer ataktisch
7	+	normal	–	moderat hypokinetisch–rigid
8	+	normal	–	schwer hypokinetisch–rigid

Des Weiteren wurde bei allen MSA–Patienten in der endoskopischen Beurteilung während der Durchführung des MSA–FEES Untersuchungsprotokolls eine reduzierte Stimmlippen–Beweglichkeit entweder während der Ruhebeobachtung oder nach Provokationsmanövern gesehen. Das bedeutet, dass während der Ruheatmung die physiologische Abduktions– und Adduktionsbewegung der Stimmlippen entweder ein– oder beidseitig reduziert war. Traten reduzierte Stimmlippenbewegungen während der Provokationsmanöver auf, dann wurde eine reduzierte Stimmlippenadduktion während der Durchführung eines Adduktionsmanövers (der Phonation eines "i:") oder eine reduzierte

Abduktion während der Durchführung eines Abduktionsmanövers (der tiefen Einatmung durch die Nase; Schniefen) beobachtet. Bei drei der acht MSA-Patienten (37,5 %) wurde eine Fixierung der Stimmlippen detektiert, also das gänzliche Fehlen der physiologischen Stimmlippenbewegungen sowohl während der Ruhebeobachtung als auch während der Durchführung von provozierenden Abduktions- oder Adduktionsmanövern. Bei einem MSA-Patienten wurden paradoxe Stimmlippenbewegungen beobachtet (Abb. 5). Das bedeutet, dass sowohl in der Ruhebeobachtung als auch während der Durchführung der Provokationsmanöver eine Adduktion beobachtet wurde, wenn physiologisch eine Abduktion hätte eintreten sollen, also während der Inspiration und während der raschen und tiefen Einatmung durch die Nase.



Videobeispiele zu irregulären Aryknorpelbewegungen. Aus Warnecke et al. 2019 (Warnecke et al. 2019) (zum Abspielen der Videos entweder den QR-Code einscannen oder bei bestehender Internetverbindung auf den QR-Code klicken)

Video 1: Irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen (iACM) während der Ruheatmung bei einem MSA-Patienten

Video 2: laryngeale MSA-charakteristische Stimmlippenbewegungsbeeinträchtigung (VFMI) und irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen (iACM) bei verschiedenen laryngealen Aufgaben bei MSA-Patienten

Teil 1: Ruheatmung: Stimmlippenbewegungsbeeinträchtigung (VFMI) ohne irreguläre Aryknorpelbewegungen während der Ruheatmung bei einem MSA-Patienten

Teil 2: Phonation eines „i“: irreguläre unwillkürliche Bewegungen der Aryknorpel (iACM), der Stimmlippen und der falschen Stimmlippen während Phonation eines „i“

Teil 3: laryngeales Haltemanöver: irreguläre unwillkürliche Bewegungen der Aryknorpel (iACM), der Stimmlippen und der falschen Stimmlippen während Durchführung des laryngealen Haltemanövers

Teil 4: nach dem laryngealen Haltemanöver: Verstärkung der irregulären unwillkürlichen Aryknorpelbewegungen nach Beendigung des laryngealen Haltemanövers

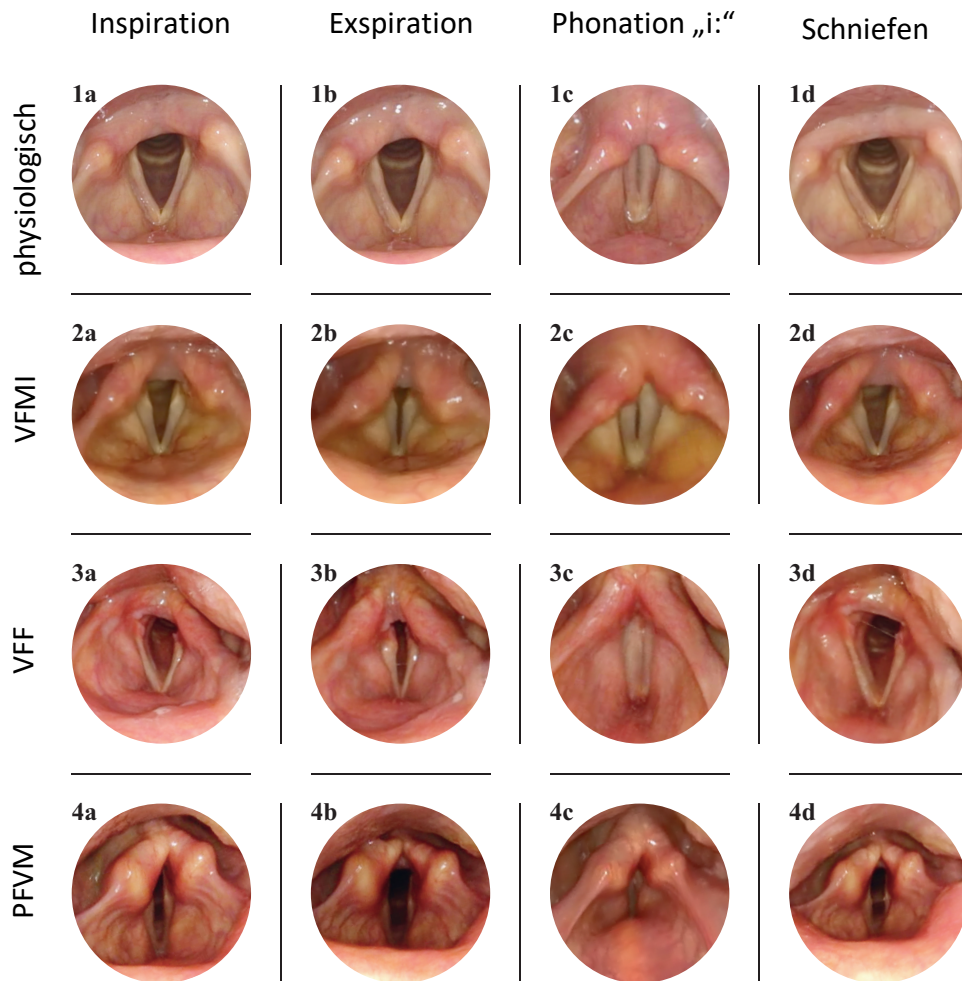


Abbildung 5: Stimmlippenpositionen während normaler Inspiration (a), normaler Expiration (b), Phonation eines normal hohen „i:“ (c) und Schniefen (d) bei einem gesunden Probanden (1) und MSA-Patienten (2,3,4); aus (Gandor et al. 2020)

(1) Normale Stimmlippenbewegungen mit Abduktion während der Inspiration (1a), leichter Adduktion während der Expiration (1b), nahezu kompletter Adduktion während der Phonation (1c) und nahezu maximaler Abduktion während des Schniefens (1d). (2) Beispiel einer Stimmlippenbewegungsbeeinträchtigung (VFMI) bei einem MSA-Patienten mit reduzierter Stimmlippen-Abduktion während der Inspiration (2a), deutlicher Stimmlippen-Adduktion während der Expiration (2b), insuffizienter Stimmlippen-Adduktion während der Phonation (2c) und insuffizienter Stimmlippen-Abduktion während des Schniefens (2d). (3) Beispiel einer Stimmlippen-Fixierung (VFF) bei einem MSA-Patienten mit fehlender Bewegung der linken Stimmlippe während der Inspiration (3a), während der Expiration (3b), während des Schniefens (3d) und normaler Stimmlippen-Adduktion während der Phonation (3c). (4) Beispiel einer paradoxen Stimmlippenbewegung (PFVM) bei einem MSA-Patienten mit paradoxer Stimmlippen-Adduktion während der Inspiration (4a), paradoxer Stimmlippen-Abduktion während der Expiration (4b), inkompletter Stimmlippen-Adduktion während der Phonation mit konsekutiver Aktivierung der falschen Stimmlippen (4c) und paradoxer Stimmlippen-Adduktion während des Schniefens (4d).

Die Auswertung der schluckspezifischen Befunde ergab bei allen acht MSA-Patienten in der endoskopischen Beurteilung während der Durchführung des MSA-FEES Untersuchungsprotokolls eine gestörte orale und pharyngeale Phase des Schluckaktes. Eine Störung der oralen Phase lag bei sieben der acht MSA-Patienten vor, indem ein Leaking des Nahrungsbolus in den Larynx bei der oralen Halteaufgabe beobachtet wurde. Während der oralen Phase sind gesunde Personen in der Lage, den Nahrungsbolus, egal welcher Konsistenz, in der Mundhöhle zu halten. Ein Leaking, also ein vorzeitiger Eintritt des Nahrungsbolus in den Larynx als Zeichen einer gestörten oralen Phase wurde bei sieben der acht MSA-Patienten beobachtet. Zusätzlich zeigten fünf der acht MSA-Patienten einen fragmentierten Schluckakt. Als Zeichen der gestörten pharyngealen Phase wurden bei sechs der acht MSA-Patienten pharyngeale Rückstände nach Abschluss des Schluckaktes nachgewiesen. Bei drei der acht MSA-Patienten wurde eine Penetration, also der Eintritt von Teilen des Nahrungsbolus in den Aditus laryngis, beobachtet. Zwei der acht MSA-Patienten aspirierten Anteile des Nahrungsbolus, d.h. es wurde eine Passage von Teilen des Nahrungsbolus unterhalb des Stimmlippen-Niveaus in den oberen Teil der Trachea beobachtet. (Tab. 9).

Tabelle 10: Bewertung der pharyngealen Symptome während FEES
nach den Bewertungsskalen pharyngealer Symptome

#	Leaking	Pharyngeale Residuen	Penetration (1–2)/ Aspiration (3–4)	Dysphagie Schweregrad
1	3	0	0	1
2	3	2	1	2
3	4	2	3	2
4	3	0	3	2
5	0	0	0	1
6	4	0	1	2
7	2	2	2	3
8	2	2	0	1

6. Studien zur Untersuchung laryngealer Symptome bei Patienten mit Multisystematrophie

6.1. Endoskopische Charakteristika laryngealer Bewegungsstörungen bei Patienten mit MSA und IPS

Der zuvor beschriebenen Pilotstudie (Warnecke et al. 2019) schloss sich eine zweizentrische prospektive nicht-interventionelle Beobachtungsstudie an 57 MSA-Patienten an. Die laryngeale Ergebnisse aus der endoskopischen Evaluation des MSA-FEES Untersuchungsprotokolls wurden mit den laryngealen Befundergebnissen einer Alters-gematchten Kohorte von 57 Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom verglichen (Gandor et al. 2020).

6.1.1 Methoden

Diese zweizentrische prospektive nicht-interventionelle Beobachtungsstudie wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg und der Ethikkommission des Universitätsklinikum Münster genehmigt und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2013) durchgeführt.

Die Studienteilnehmer wurden am Neurologischen Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen/Parkinson der Kliniken Beelitz GmbH und der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum Münster rekrutiert. Alle Studienteilnehmer wurden mündlich aufgeklärt und stimmten schriftlich der Studienteilnahme zu. Eingeschlossenen wurden Patienten mit der Diagnose einer möglichen oder wahrscheinlichen Multisystematrophie, diagnostiziert anhand der zweiten Konsensus-Kriterien zur Diagnose der Multisystematrophie (Gilman et al. 2008) Eingeschlossen wurden MSA-Patienten sowohl mit einem vorherrschenden Parkinson-Phänotyp (MSA-P) als auch mit vorherrschendem zerebellären Phänotyp (MSA-C). In die Alters-gematchte Kontrollkohorte wurden Patienten mit der Diagnose eines

idiopathischen Parkinson-Syndroms nach den Diagnosekriterien der Movement Disorders Society (Postuma et al. 2015) eingeschlossen.

Das Auftreten eines inspiratorischen Stridors wurde anhand der Anamnese beurteilt. Der Klang des inspiratorischen Stridors wurde, wie empfohlen (Cortelli et al. 2019), während der Anamneseerhebung imitiert, um das Erkennen eines inspiratorischen Stridors auf Patienten- und Betreuerseite zu verbessern. Zudem wurde inspiratorischer Stridor notiert, wenn er während der klinischen Untersuchung oder im Verlauf des stationären Aufenthaltes auftrat.

Die FEES-Ausrüstung bestand aus einem flexiblen fiberoptischen Rhinolaryngoskop mit einem Endoskop-Durchmesser von 3,9 mm (Olympus ENF-VH), einem Videoprozessor (Olympus CV-170) und einer Verarbeitungssoftware (rpSzene 10), die auf einem Panel-PC-226/227) installiert wurde. Des Weiteren wurde ein flexibles fiberoptisches Rhinolaryngoskop mit einem Endoskop-Durchmesser von 2,9 mm (Storz CMOS) mit einem tragbaren Videoprozessor (Storz CMAC) verwendet. Das Bild wurde auf einem 19-Zoll-Flachbildschirm (Storz 9519NB) visualisiert, mit dem der Videoprozessor verbunden war.

Das MSA-FEES Untersuchungsprotokoll (Tab. 5) wurde in Analogie zur Pilot-Studie (Warnecke et al. 2019) durchgeführt.

Die Datenauswertung erfolgte mit der Software Real Statistics Resource Pack, Version 5.9.2. Die Verteilung wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test berechnet, die Varianz mit dem F -Test. Normalverteilte Werte homogener Varianz wurden unter Verwendung des nicht-gepaarten parametrischen t -Tests verglichen, normalverteilte Werte inhomogener Varianz unter Verwendung des Welshs t -Tests. Nicht normalverteilte Werte wurden mit dem Mann-Whitney U -Test verglichen. Zur Beurteilung der Beziehung zwischen den

laryngo-pharyngealen Befunden bei MSA-Patienten und Alter, Krankheitsdauer oder Stridor wurde der Punkt-biserielle Korrelationskoeffizient r_{pb} berechnet. Ein χ^2 - Test wurde verwendet, um die Häufigkeit der laryngopharyngealen Befunde mit den MSA-Phänotypen (MSA-P oder MSA-C) bzw. dem Grad der diagnostischen Sicherheit (möglich und wahrscheinlich) zu vergleichen. Das Signifikanzniveau wurde bei 95 % festgelegt ($\alpha = 0,05$).

Darüber hinaus wurden zerebrale Magnetresonanztomogramme (MRT) der MSA-Patienten analysiert. Entsprechend den zweiten Konsensuskriterien für die Diagnose der MSA (Gilman et al. 2008) wurden die MRT-Aufnahmen visuell auf das Vorliegen einer Atrophie des Putamens, des Kleinhirns, des Pons oder der mittleren Kleinhirnstiele untersucht.

6.1.2. Ergebnisse

Zwischen September 2017 und Januar 2020 wurden 57 (35 Frauen) konsekutive MSA-Patienten (Alter 64 [59 – 71] Jahre (Median [IQR])) eingeschlossen. Die bei der Durchführung des MSA-FEES Untersuchungsprotokolls erhobenen Befunde wurden mit denen einer alters-gematchten Kohorte von 57 (28 Frauen) Patienten mit idiopathischer Parkinson-Erkrankung (Alter 67 [60 – 73] Jahre) verglichen.

Die MSA-Patienten hatten im Vergleich zur IPS-Kohorte eine kürzere Krankheitsdauer (4 [3 – 5] Jahre in der MSA-Kohorte versus 7 [5 – 10] Jahre in der IPS-Kohorte; $p < 0,0001$), eine höhere Krankheitsschwere, ausgedrückt mit dem Hoehn & Yahr-Stadium (4 [3 – 4] Jahre in der MSA-Kohorte versus 7 [5 – 10] Jahre in der IPS-Kohorte; $p < 0,0001$), und waren körperlich stärker beeinträchtigt, wie durch den motorischen Teil der Unified Parkinson's Disease Rating Scale ausgedrückt ist (35,5 [29,8 – 41,8] in der MSA-Kohorte versus 28 [19 – 36] in der IPS-Kohorte; $p < 0,01$; Tab. 11).

Tabelle 11: Patientencharakteristika der MSA- und IPS-Kohorte

	MSA (n = 57)	IPS (n = 57)	<i>p</i>
Geschlecht (m : f)	0,6	1,0	0,19
Alter (Jahre)	64 [59 – 71]	67 [60 – 73]	0,06
Erkrankungsdauer (Jahre)	4 [3 – 5]	7 [5 – 10]	< 0,0001*
Erkrankungsschwere (Hoehn&Yahr Stadium)	4 [3 – 4]	3 [2 – 4]	< 0,0001*
UPDRS I	3 [2,0 – 4,3]	4 [1 – 7]	0,09
UPDRS II	17,5 [13,8 – 24]	12 [7 – 17]	< 0,0001*
UPDRS III	35,5 [29,8 – 41,8]	28 [19 – 36]	< 0,01*

Um die klinische Diagnose der MSA nach den Konsensus-Kriterien (Gilman et al. 2008) bildmorphologisch zu unterstützen, wurden die zerebralen MRTs der MSA-Patienten analysiert. Bei 49 / 57 MSA-Patienten stand ein zerebrales MRT zur Verfügung. 17 / 49 MSA-Patienten zeigten im MRT keine MSA-assoziierten Veränderungen. 18 / 49 MSA-Patienten hatten einen MSA-charakteristischen MRT-Befund, sodass entweder einer Atrophie des Putamens, Kleinhirns, Pons oder mittleren Kleinhirnstiels vorlag. Drei MSA-Patienten hatten zwei, zehn MSA-Patienten hatten drei, und ein MSA-Patient vier MSA-charakteristische MRI-Veränderungen. Das Auftreten einer pontinen Atrophie im MRT war mit einer längeren Krankheitsdauer korreliert ($r_{pb} = 0,322$, $p = 0,026$), im Gegensatz zu allen anderen MSA-spezifischen MRT-Veränderungen (r_{pb} zwischen $-0,056$ und $0,258$; p zwischen $0,067$ und $0,717$).

25 / 57 (43,9 %) MSA–Patienten zeigten mit einem inspiratorischen Stridor klinische Symptome einer laryngealen Dysfunktion, während dieser Befund bei keinem der IPS–Patienten erhoben wurde. Die Auswertung der laryngealen Befunde des MSA–FEES Untersuchungsprotokolls ergab bei 53 / 57 (93 %) der MSA–Patienten eine laryngeale Bewegungsstörung, während nur 1 / 57 (1,8 %) Parkinson–Patient eine laryngeale Dysfunktion aufwies ($p < 0,0001$). Irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen lagen bei 52 / 57 (91,2 %) der MSA–Patienten vor und wurden in der IPS–Kohorte nicht beobachtet. Damit gelingt die Abgrenzung der MSA von der idiopathischen Parkinson–Erkrankung anhand von irregulären unwillkürlichen Aryknorpelbewegungen mit einer Spezifität von 1,0 und einer Sensitivität von 0,9. Irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen waren während der Ruhebeobachtung bei 46 / 57 (80,7 %) der MSA–Patienten vorhanden und konnten bei weiteren sechs MSA–Patienten durch das laryngeale Haltemanöver provoziert werden. Bei 43 / 57 (75,4 %) der MSA–Patienten lag VFMI vor, davon bei 38 / 57 (66,7 %) MSA–Patienten während der Ruhebeobachtung und bei weiteren fünf während der Durchführung des laryngealen Haltemanövers. 11 / 57 (19,3 %) der MSA–Patienten zeigten VFF (Abb. 6).

Bei 10 / 57 (17,5 %) der MSA–Patienten lag eine dieser vier pathologischen Befunde (irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen, VFMI, PVFM, VFF) während der Endoskopie vor. 19 / 57 (33,3 %) präsentierten zeitgleich zwei laryngeale Auffälligkeiten, weitere 19 / 57 (33,3 %) drei laryngeale MSA–typische Befunde. Bei 5 / 57 (8,8%) der MSA–Patienten lagen zeitgleich vier MSA–typische laryngeale Bewegungsauffälligkeiten vor (Abb. 7).

Der eine IPS–Patient mit einer laryngealen Bewegungsstörung zeigte VFMI.

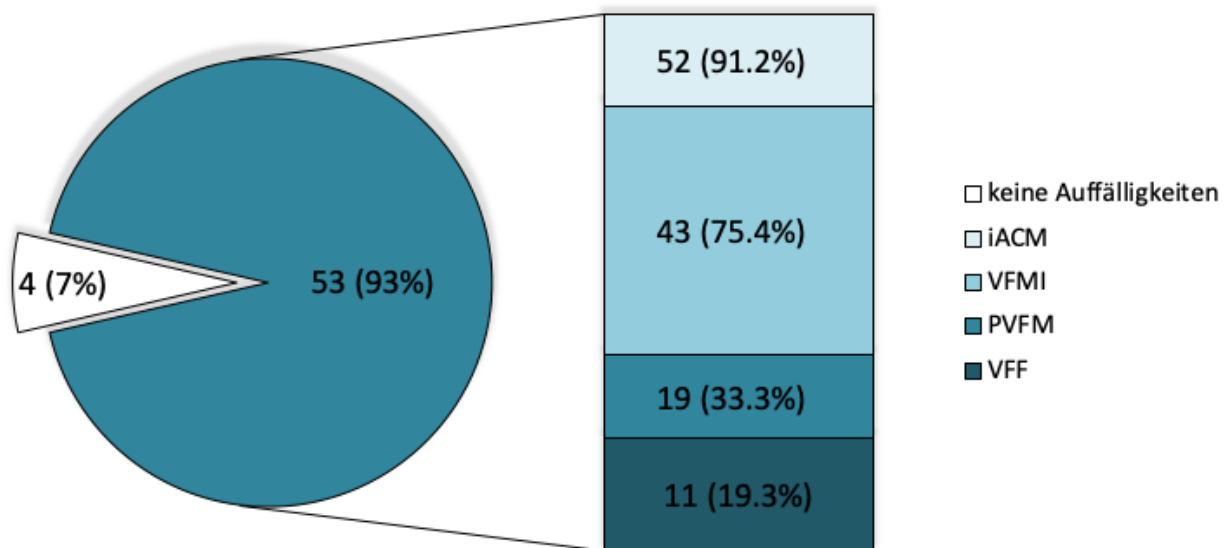


Abbildung 6: Häufigkeit laryngealer Auffälligkeiten bei 57 MSA-Patienten. iACM: unregelmäßige Aryknorpelbewegungen, VFMI: Stimmlippen-Bewegungsbeeinträchtigung, PVFM: paradoxe Stimmlippenbewegung, VFF: Stimmlippenfixierung. Angaben in n (%)

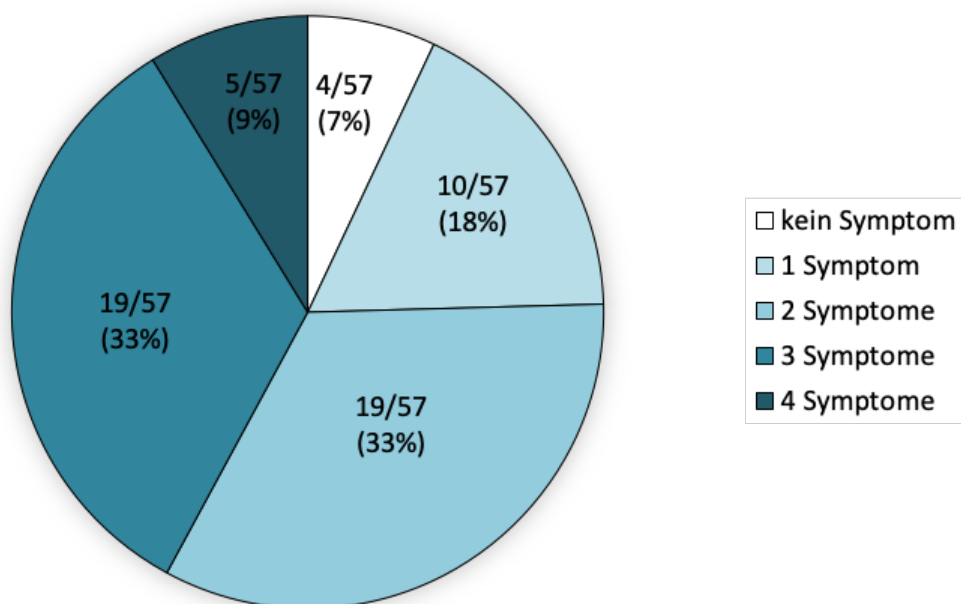


Abbildung 7: Häufigkeit gleichzeitig vorhandener laryngealer Auffälligkeiten bei 57 MSA-Patienten. Angaben in n (%)

Um zu prüfen, ob ggf. eine Korrelation zwischen Patienten–Alter, Erkrankungsdauer, motorischer Beeinträchtigung oder Krankheitsschwere und dem Auftreten laryngealer Auffälligkeiten bestand, erfolgte zunächst eine Subgruppen–Analyse der vier Patienten, die während der Durchführung des MSA–FEES Untersuchungsprotokolls keine MSA–charakteristischen Befunde zeigten. Mit einem Alter von 62 [56,5 – 66] Jahren und einer Erkrankungsdauer von 5 [3,5 – 6] Jahren unterschieden sich die demographischen Daten nicht von der gesamten MSA–Kohorte. Auch die Erkrankungsschwere mit einem medianen Hoehn & Yahr–Stadium von 3,5 [3 – 4] und die motorische Beeinträchtigung mit einem UPDRS–Motor–Score von 32 [28,3 – 36,3] waren ähnlich wie die der gesamten MSA–Kohorte. Auch die Häufigkeit der verschiedenen laryngealen Symptome war weder mit der Erkrankungsdauer (r_{pb} im Bereich von $-0,25$ bis $-0,05$, p von $0,06$ bis $0,92$) noch mit dem Alter der Patienten (r_{pb} im Bereich von $-0,04$ bis $0,12$, p von $0,36$ bis $0,85$) korreliert (Tab. 12).

Tabelle 12: Korrelation der Häufigkeiten laryngealer Symptome mit Erkrankungsdauer und Patientenalter der MSA–Kohorte.

Laryngeales Symptom	Erkrankungsdauer		Alter	
	r_{pb}	p	r_{pb}	p
Irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen - iACM	$-0,05$	$0,70$	$0,12$	$0,36$
Stimm lippenbewegungsbeeinträchtigung VFMI	$-0,1$	$0,45$	$0,08$	$0,57$
paradoxe Stimm lippenbewegungen PVFM	$-0,25$	$0,06$	$-0,03$	$0,85$
Stimm lippenfixierung VFF	$-0,01$	$0,92$	$-0,04$	$0,79$

In einer weiteren Subgruppen-Analyse von MSA-Patienten mit einer sehr kurzen Krankheitsdauer wurden 4 / 57 MSA-Patienten, die seit einem Jahr oder kürzer an der Diagnose erkrankt waren. Hier zeigte sich, dass alle vier Patienten laryngeale Bewegungsstörungen aufwiesen. Bei allen vier Patienten waren irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen zu beobachten. Ebenfalls zeigten alle vier MSA-Patienten VFMI. Bei zwei Patienten wurde eine VFF deutlich, und einer zeigte PVFM.

Darüber hinaus war die Häufigkeit der Kehlkopfbefunde unabhängig vom MSA-Phänotyp ($\chi^2_{(4)} = 3,96, p = 0,41$; Cramérs $\phi_c = 0,15$) und vom diagnostischen Grad der Sicherheit ($\chi^2_{(4)} = 8,87, p = 0,06$; Cramérs $\phi_c = 0,22$).

6.2. Elektromyografische Charakteristika laryngealer Bewegungsstörungen bei Patienten mit MSA

Sowohl aus der Pilotstudie als auch der zweizentrischen nicht-interventionellen Beobachtungsstudie wurde die hohe Prävalenz laryngealer Auffälligkeiten bei MSA-Patienten deutlich. Die Ursache der laryngealen Bewegungsauffälligkeiten ist bisher nicht eindeutig geklärt und wird kontrovers diskutiert. Einige Arbeitsgruppen beschreiben eine nukleäre oder periphere Läsion durch Affektion des NAmb oder Läsion der Nn. laryngei als Ursache (Bannister et al. 1981; Deguchi et al. 2007; Guindi et al. 1981; Hayashi et al. 1997; Isozaki et al. 2000), andere eine pathologische Überaktivierung im Sinne einer dystonen Innervation gegenspielender Larynx-Muskeln (Alfonsi et al. 2016; Merlo et al. 2002; Todisco et al. 2016; Vetrugno et al. 2007).

Daher erfolgte eine Studie zur elektromyografischen Erfassung der Aktivität der Stimmlippen-Adduktoren und -Abduktoren sowohl in Ruhe als auch unter Provokationsmanövern.

6.2.1 Methoden

Diese monozentrische Studie wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg genehmigt und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2013) durchgeführt.

Für diese Studie wurden MSA-Patienten am Neurologischen Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen rekrutiert. Alle Patienten wurden mündlich über den Inhalt der Studie aufgeklärt und stimmten der Studienteilnahme schriftlich zu. Rekrutiert wurden Patienten mit der Diagnose einer möglichen oder wahrscheinlichen Multisystematrophie, diagnostiziert anhand der zweiten Konsensus-Kriterien zur Diagnose der Multisystematrophie (Gilman et al. 2008). Eingeschlossen wurden sowohl MSA-Patienten mit einem vorherrschenden

Parkinson-Phänotyp (MSA-P) als auch MSA-Patienten mit vorherrschendem zerebellären Phänotyp (MSA-C).

Klinische laryngeale Symptome wurden identisch zu den beiden Vorstudien (Gandor et al. 2020; Warnecke et al. 2019) erfasst.

Alle Patienten erhielten eine flexibelendoskopische Untersuchung der laryngopharyngealen Funktion unter Verwendung des MSA-FEES Untersuchungsprotokolls (Warnecke et al. 2019). Die FEES-Ausrüstung bestand aus einem flexiblen fiberoptischen Rhinolaryngoskop mit einem Endoskop-Durchmesser von 3,9 mm (Olympus ENF-VH), einem Videoprozessor (Olympus CV-170) und einer Verarbeitungssoftware (rpSzene 10), die auf einem Panel-PC-226 / 227 installiert wurde.

Die EMG-Untersuchungen erfolgten mit einem digitalen EMG-Gerät (Alpine BioMed Keypoint Portable EMG; Langenfeld, Deutschland), verbunden mit einem Laptop (Lifebook, Fujitsu Siemens, Betriebssystem Microsoft Windows 98) unter Verwendung der Software Keypoint Version 5.11.

Das EMG-Signal wurde bei einer Ablenkgeschwindigkeit von 100 ms / Division analysiert und auf 500 μ V / Division für die Analyse des Stimmlippen-Adduktorenkomplexes aus M. cricoarytenoideus lateralis (LCA) und M. thyroarytenoideus (TA) verstärkt. Für die Analyse des EMG-Signals von M. cricoarytenoideus posterior (PCA) und M. cricothyroideus (CT) erfolgte die Verstärkung mit 100 μ V / Division. Das EMG-Signal wurde zwischen 20 Hz und 5000 Hz gefiltert. Beurteilt wurde die Insertionsaktivität, die Spontanaktivität, das Rekrutierungsverhalten, die Amplitude und Dauer der Aktionspotentiale der motorischen Einheiten (MUAP), die Morphologie der MUAP, und das Vorhandensein pathologischer synkinetischer Aktivität bei antagonistischen Manövern (Heman-Ackah und Barr 2006, Volk et al. 2012, Alfonsi et al. 2016).

Die laryngeale EMG–Untersuchung erfolgte am sitzenden, wachen und nicht anästhesierten Patienten. Zunächst wurden bei um etwa 30 ° rekliniertem Kopf die laryngealen Strukturen am vorderen Hals palpiert und sowohl der Ringknorpel als auch der Schildknorpel und das dazwischen liegende Ligamentum cricothyroideum als Zugangsweg identifiziert. Typischerweise entspricht diese Position der oberen prominenten Hautfalte am vorderen Hals. Nach transkutaner Insertion einer konzentrischen EMG–Nadel (Neuroline Concentric Neurology Needle Electrode, 50 x 0,45 mm, entsprechend 2“ x 26G; Ambu, Ballerup, Dänemark) in der Mittellinie durch das Ligamentum cricothyroideum wurden nachfolgend die einzelnen laryngealen Muskeln sukzessive untersucht (Volk et al. 2012) und mithilfe von phoniatorischen Aufgaben nach Hillel (Hillel 2001) und entsprechend dem laryngealen Untersuchungsteil des MSA–FEES Untersuchungsprotokolls (Warnecke et al. 2019) die Muskeln selektiv angesteuert und identifiziert. Die Erd-Elektrode wurde auf der Pars descendens m. trapezii angebracht.

6.2.1.1. Laryngeales EMG des M. thyroarytenoideus

Zur Aufzeichnung der Aktivität des M. thyroarytenoideus wurde die konzentrische EMG–Elektrode nach Durchdringen des Ligamentum cricothyroideum in der Mittellinie um etwa 30 ° nach lateral und 15 ° nach superior anguliert und dann vorgeschoben. Alternativ wurde das Ligamentum cricothyroideum etwa 2–3 mm paramedian am Unterrand des Schildknorpels durchstoßen und die konzentrische EMG–Nadel dann um etwa 20 ° nach lateral und 15 ° nach superior gelenkt und vorgeschoben (Abb. 8). Nach Insertion in den Muskel wird der Patient aufgefordert, ein “i:“ (langes i) zu phonieren, um den Komplex aus M. cricoarytenoideus lateralis und M. thyroarytenoideus selektiv anzusteuern.

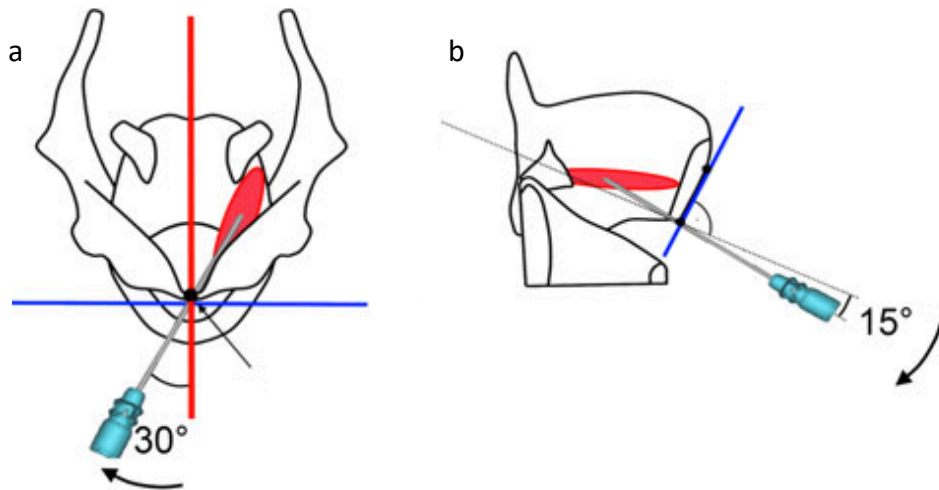


Abbildung 8: Position der EMG-Nadel zur Ableitung des M. thyroarytenoideus (rot) in transversaler (a) und in sagittaler Ansicht (b); aus (Volk et al. 2012)

6.2.1.2. Laryngeales EMG des M. cricoarytenoideus lateralis

Zur Aufzeichnung der Aktivität des M. cricoarytenoideus lateralis wurde die konzentrische EMG-Elektrode nach Durchdringen des Ligamentum cricothyroideum in der Mittellinie um etwa 30° nach lateral und 10° nach superior anguliert und dann vorgeschoben (Abb. 9). Nach Insertion in den Muskel wird der Patient aufgefordert, ein "i:" (langes i) zu phonieren, um den Komplex aus M. cricoarytenoideus lateralis und M. thyroarytenoideus selektiv anzusteuern.

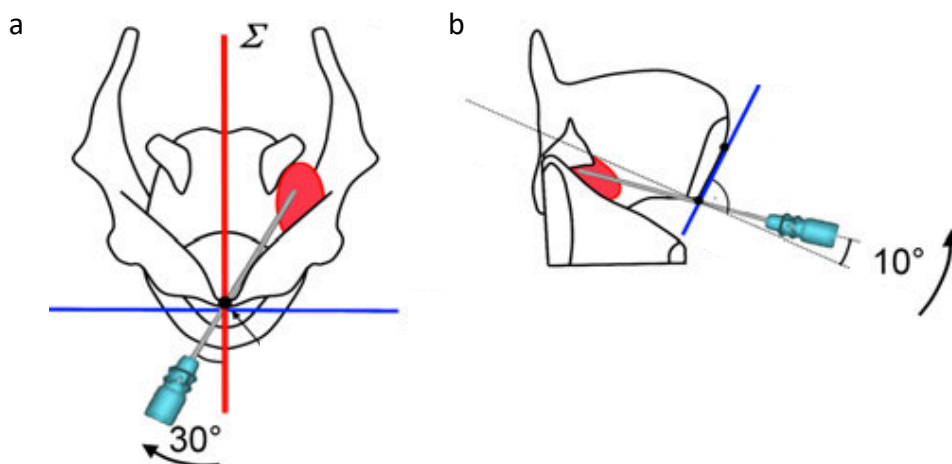


Abbildung 9: Position der EMG-Nadel zur Ableitung des M. cricoarytenoideus lateralis (rot) in transversaler (a) und in sagittaler Ansicht (b); aus (Volk et al. 2012)

6.2.1.3. Laryngeales EMG des M. cricoarytenoideus posterior

Zur Aufzeichnung der Aktivität des M. cricoarytenoideus posterior (PCA) wurde die konzentrische EMG–Elektrode nach Durchdringen des Ligamentum cricothyroideum in der Mittellinie am Unterrand des Schildknorpels um etwa 45° nach superior und um etwa 15 ° nach lateral anguliert und dann vorgeschoben. Bei Kontakt der konzentrischen EMG–Nadelspitze mit der Schleimhaut der Pharynxhinterwand wird oft ein Hustenreiz beim Untersuchten ausgelöst. Daher wurde die EMG–Nadel kurz vor Kontakt mit dem dorsalen Anteil des Larynx rasch vorgeschoben, um die Schleimhaut rasch zu durchstechen und die EMG–Nadel im dorsalen Anteil des Ringknorpels zunächst zu „verankern“, bis der Hustenreiz und ggf. Hustenstoß beendet war. Hiernach wurde die Nadel unter leichten Drehbewegungen durch den dorsalen Anteil des Ringknorpels langsam vorgeschoben (Abb. 10). Der M. cricoarytenoideus posterior (PCA) liegt direkt auf der Hinterseite des Ringknorpels auf, sodass das Muskelsignal sofort nach Durchstechen des dorsalen Anteils des Ringknorpels hörbar wird. War die konzentrische EMG–Nadel im M. cricoarytenoideus posterior (PCA) platziert, wurde der Patient aufgefordert, rasch und tief durch die Nase einzuatmen, womit selektiv dieser Muskel selektiv angesteuert und die Aktivität erfasst werden kann. Ein zu weites Vorschieben der konzentrischen EMG–Nadel kann in einer falschen Position der Nadelspitze im M. constrictor pharyngis resultieren. Da dieser Muskel während des Schluckaktes kontrahiert wurde zur Differenzierung zwischen M. cricoarytenoideus posterior (PCA) und M. constrictor pharyngis der Patient zusätzlich zum tiefen Einatmen durch die Nase aufgefordert, zu schlucken. War hier eine langsame einsetzende Muskelaktivität zu hören wurde die Position der Spitze der konzentrischen EMG–Nadel durch langsamen Rückzug korrigiert, bis während des Schluckens kein EMG–Signal mehr detektierbar war.

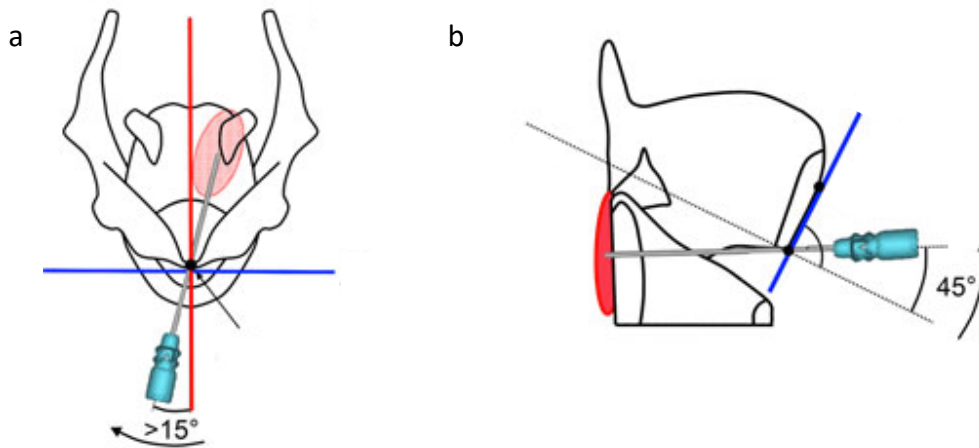


Abbildung 10: Position der EMG-Nadel zur Ableitung des M. cricoarytenoideus posterior (rot) in transversaler (a) und in sagittaler Ansicht (b); aus (Volk et al. 2012)

6.2.1.4. Laryngeales EMG des M. cricothyroideus

Zur Aufzeichnung der Aktivität des einzigen extern gelegenen Larynxmuskels, dem M. cricothyroideus, wurde mit der konzentrischen EMG-Nadelelektrode in der Mitte des Ligamentum cricothyroideum etwa 5 mm lateral der Mittellinie die Haut durchstoßen. Hiernach wurde die EMG-Nadelelektrode um etwa 50° nach lateral und 15° nach superior anguliert, um dann tangential zum Schildknorpel vorgeschoben zu werden (Abb. 11). Da der M. cricothyroideus sowohl für die Larynxelavation als auch Längsspannung der Stimmlippe zuständig ist wurde der Patient nach Aufzeichnung der Ruheaktivität aufgefordert, ein sehr hohes "i:" zu tönen, um diesen Muskel selektiv anzusteuern. Dabei muss jedoch aufgrund der Larynxmobilisation die Dislokation der EMG-Nadelelektrodenspitze verhindert werden.

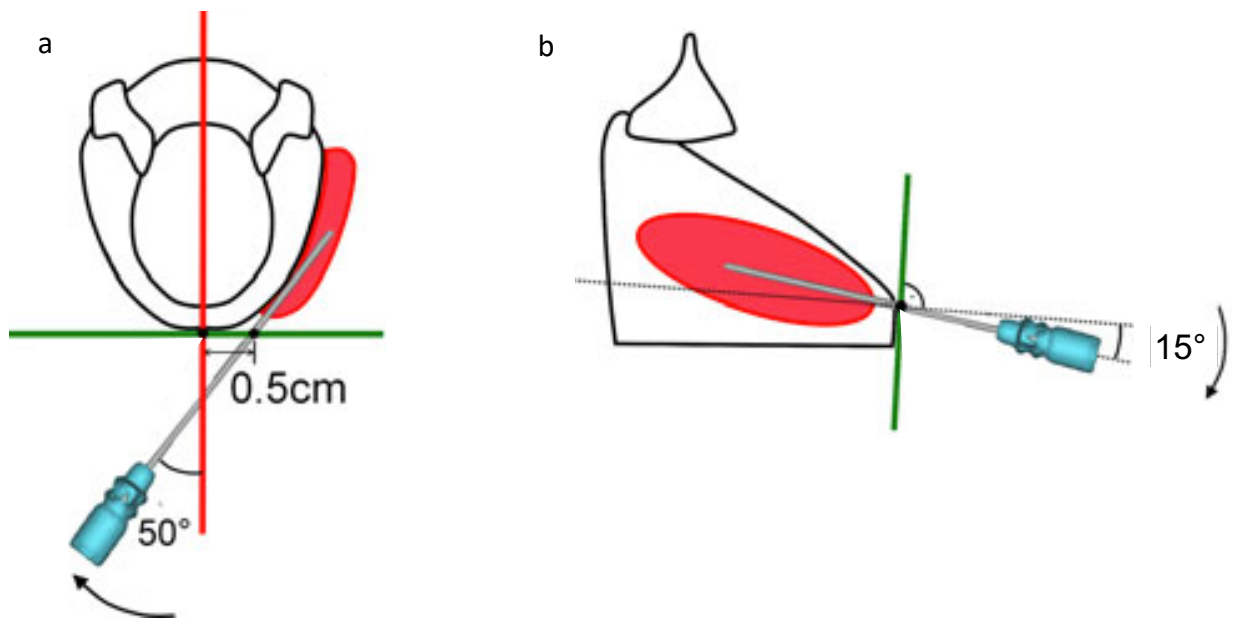


Abbildung 11: Position der EMG-Nadel zur Ableitung des M. cricoarytenoideus lateralis (rot) in transversaler (a) und in sagittaler Ansicht (b); aus (Volk et al. 2012)

6.2.2. Ergebnisse

Zwischen 2019 und 2020 wurden zehn MSA-Patienten für diese Studie rekrutiert. Die Kohorte bestand aus sechs Frauen und vier Männern mit einem Alter von Median [IQR] 66,5 Jahre [63,25 – 71,25]. Die Erkrankungsdauer betrug 4 Jahre [3 – 5]. Neun der Patienten zeigten einen prädominanten Parkinson-Phänotyp der MSA (MSA-P), ein Patient einen führend zerebellären Phänotyp (MSA-C). Zwei der Patienten erfüllten die Diagnosekriterien einer möglichen MSA, sieben die einer wahrscheinlichen MSA. Der mediane UPDRS-Wert für motorische Symptome betrug 39,5 von 108 Punkten [34,5 – 44], und die Erkrankungsschwere, ausgedrückt mit dem Hoehn & Yahr-Stadium, lag bei 3,5 [3 – 5] (Tab. 13).

Tabelle 13: Patientencharakteristika

#	Alter m/f	Erkrankungsdauer (Jahre)	MSA- Phänotyp	Hoehn & Yahr Stadium
1	63, f	6	wahrscheinliche MSA-P	5
2	69, f	5	wahrscheinliche MSA-P	3
3	74, m	3	wahrscheinliche MSA-C	5
4	51, m	1	mögliche MSA-P	3
5	64, f	2	mögliche MSA-P	3
6	75, m	3	wahrscheinliche MSA-P	5
7	67, f	6	wahrscheinliche MSA-P	3
8	63, f	4	wahrscheinliche MSA-P	4
9	66, m	5	wahrscheinliche MSA-P	3
10	72, w	4	wahrscheinliche MSA-P	4

Bei fünf der zehn MSA-Patienten (50 %) lag anamnestisch ein inspiratorischer Stridor vor. Während der Durchführung des MSA-FEES Untersuchungsprotokolls (Warnecke et al. 2019) zeigten alle zehn MSA-Patienten (100 %) irreguläre unwillkürliche Bewegungen der Aryknorpel. Bei einem Patienten (#4) traten irreguläre Aryknorpelbewegungen nur unter Durchführung der laryngealen Halteaufgabe auf. Acht der zehn MSA-Patienten (80 %) wiesen eine beeinträchtigte Stimmlippenbeweglichkeit entweder in Ruhe oder unter Provokationsmanövern auf. Ein MSA-Patient (10 %) zeigte einen einseitige fixierte Stimmlippe, einer (10 %) paradoxe Stimmlippenbewegungen.

Tabelle 14: Laryngeale Bewegungsstörungen während Durchführung des
MSA–FEES Untersuchungsprotokolls

[§] iACM nur während Durchführung der Halteaufgabe beobachtet

#	Stridor	iACM	VFMI	VFF	PVFM
1	+	+	–	–	–
2	+	+	+	–	–
3	+	+	+	+	–
4	–	+ [§]	+	–	–
5	+	+	–	–	–
6	+	+	+	–	+
7	–	+	+	–	–
8	–	+	+	–	–
9	–	+	+	–	–
10	–	+	+	–	–

Tabelle 15: Aktivität der Stimmlippenabduktoren und –adduktoren in Ruhe, bei Inspiration und Phonation

#	Ruhe–Beobachtung			Tiefe Inspiration (Stimmlippenabduktion)			Phonation (Stimmlippenadduktion)		
	TA/LCA	PCA	CT	TA/LCA	PCA	CT	TA/LCA	PCA	CT
n	–	–	–	–	+++	–	+++	–	+++
1	+	+	++	++	++	+	+++	++	++
2	+	+	+	++	++	++	+++	++	+++
3	++	+	++	++	++	++	+++	++	+++
4	–	–	–	+	++	+	+++	+	+++
5	++	+	+	++	++	+	+++	++	+++
6	++	++	+	+++	++	+	+++	+	+++
7	+	++	+	++	++	+	+++	+	++
8	++	++	+	++	++	+	+++	+	++
9	+	+	+	++	++	++	+++	++	+++
10	++	++	+	++	++	+	+++	++	++

Beim Gesunden ist in Ruhe ohne Atmung keine Aktivität der laryngealen Muskulatur nachweisbar (n in Tab. 15) (Hillel 2001). Dieser Zustand der elektromyografischen Stille in Ruhe wurde in dieser Untersuchung nur bei einem MSA–Patienten beobachtet (Abb. 12a). Interessanterweise war dieser Patient erst seit einem Jahr erkrankt und hatte somit die kürzeste Erkrankungsdauer in der Kohorte (Tab. 13).

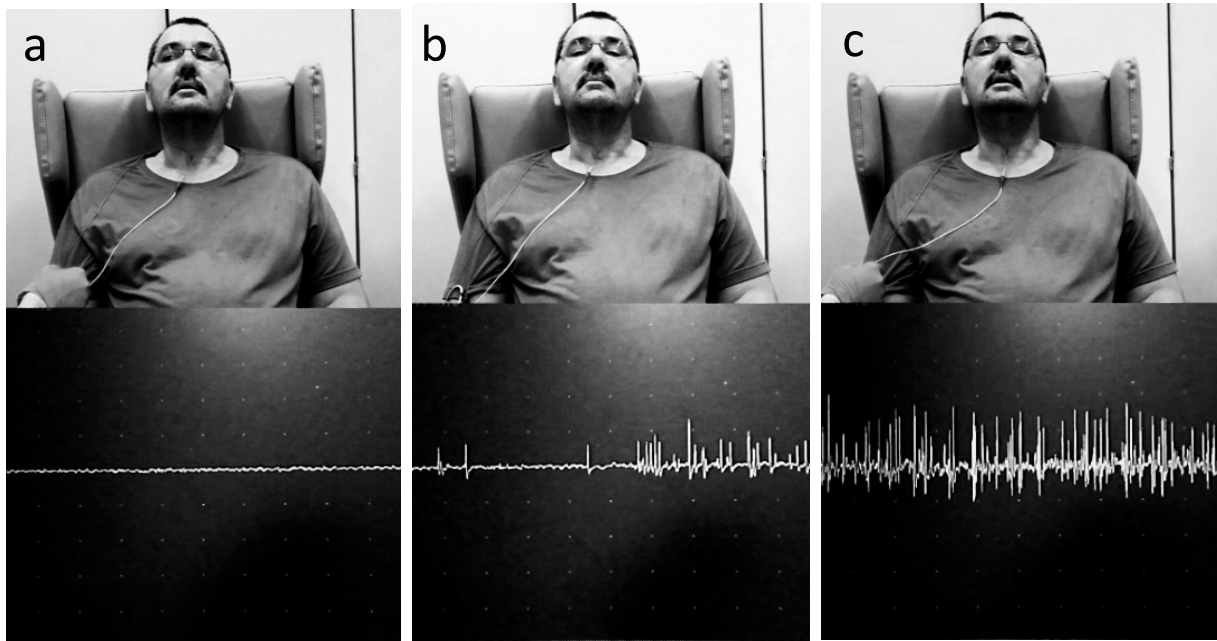


Abbildung 12: exemplarische elektromyografische Untersuchung des linken Stimmlippenabduktor-Komplexes, bestehend aus M. thyroarytenoideus und cricoarytenoideus lateralis (TA/LCA-Komplex) bei Patient #4. Verstärkung 100 μV / Division, Ablenkgeschwindigkeit 100 ms / Division; a: in Ruhe, b: tiefe Inspiration, c: Phonation.

Bei den weiteren neun MSA-Patienten (90 %) wurde bereits in Ruhe ohne Durchführung Stimmlippen-abduzierender oder -adduzierender Aufgaben Muskelaktivität unterschiedlicher Intensität nachgewiesen (Tab. 15, Abb. 14 – 16). Die visuelle Analyse ergab bei allen zehn Patienten normale Aktionspotentiale der motorischen Einheiten (MUAP) mit normaler Amplitude und Dauer.

Bei allen neun Patienten mit detektierter Ruheaktivität der laryngealen Muskeln wurden während der Ruhebeobachtung unter Durchführung des MSA-FEES Untersuchungsprotokolls irreguläre unwillkürliche Bewegungen der Aryknorpel (iACM) nachgewiesen. Bei Patient 4 konnten diese nur während der Durchführung der laryngealen Halteaufgabe beobachtet werden (Tab. 14). Daher erfolgte während der Durchführung dieses Haltemanövers eine sequentielle EMG-Ableitung der Stimmlippen-abduzierenden und -adduzierenden Muskeln.

Korrelierend mit dem visuellen Befund wurde eine irreguläre Aktivität sowohl des Stimmlippen–Adduktorkomplexes (LCA / TA – Komplex) als auch des Stimmlippen–Abduktors, des M. cricoarytenoideus posterior (PCA), aufgezeichnet (Abb. 13).

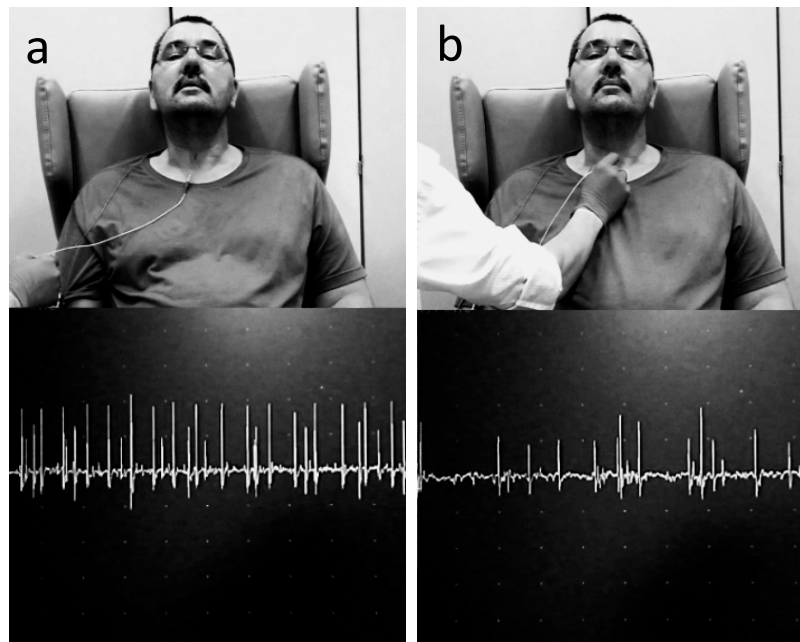


Abbildung 13: sequentielle elektromyografische Untersuchung (a) des linken Stimmlippen–Adduktorkomplexes (LCA / TA – Komplex) und (b) linken M. cricoarytenoideus posterior (PCA) während Durchführung der laryngealen Halteaufgabe bei Patient #4. Verstärkung (a) 100 μV / Division, (b) 500 μV / Division, Ablenkgeschwindigkeit 100 ms / Division;

Während der raschen tiefen Inspiration rekrutiert der Gesunde isoliert den M. cricoarytenoideus posterior (PCA) (Hillel 2001). Im Gegensatz hierzu wurde bei allen zehn MSA–Patienten eine reduzierte Rekrutierung des PCA zum einen (Tab. 15, Abb. 15) und eine Ko–Aktivierung der Stimmlippen–Adduktoren, also eine Aktivierung von M. thyroarytenoideus / cricoarytenoideus lateralis und M. cricothyroideus, nachgewiesen (Tab. 15, Abb. 12, 14–16).

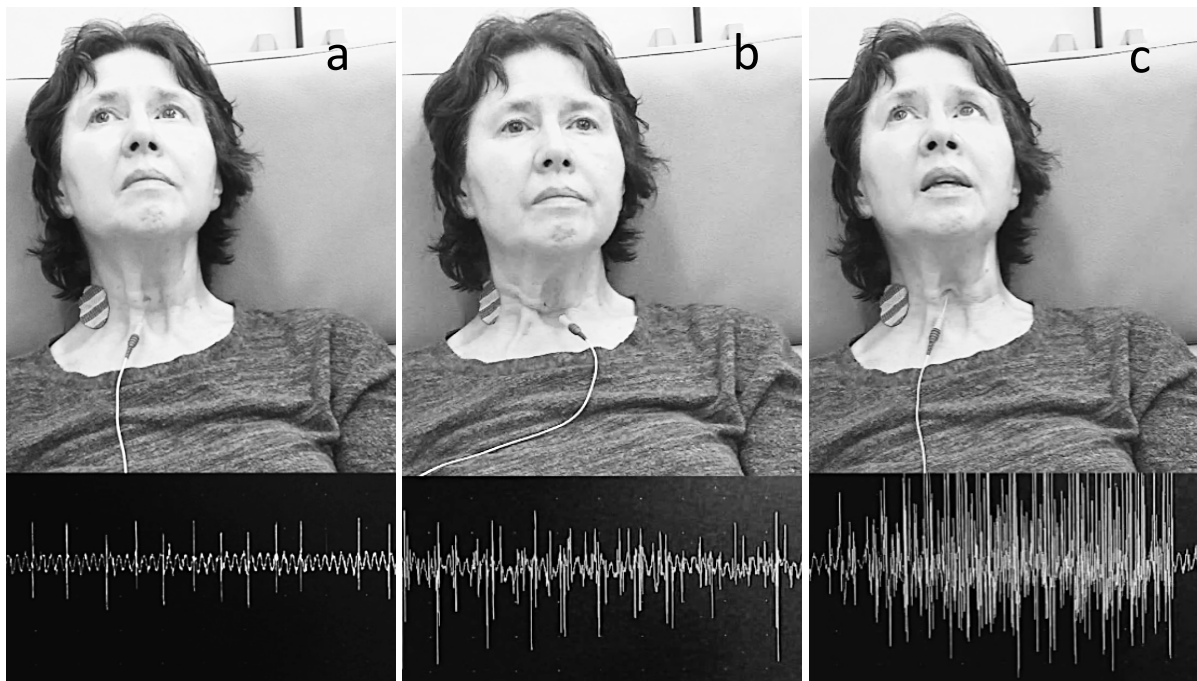


Abbildung 14: exemplarische elektromyografische Untersuchung des rechten (b) und linken (a, c) Stimmlippen-Adduktorkomplexes (LCA / TA - Komplex) bei Patientin #7. Verstärkung 500 μV / Division, Ablenkgeschwindigkeit 100 ms / Division; a: in Ruhe, b: tiefe Inspiration, c: Phonation.

Bei Phonation, also einer Adduktion der Stimmlippen, werden beim Gesunden der Stimmlippen-Adduktorkomplex (LCA / TA-Komplex) und, in Abhängigkeit von der Tonhöhe, auch der M. cricothyroideus (CT) innerviert. Während der Stimmlippen-Adduktion ist der Stimmlippenabduktor, der M. cricoarytenoideus posterior (PCA), nicht aktiv (Hillel 2001).

In der hier untersuchten Kohorte wurde bei allen Patienten eine volle Rekrutierung des Stimmlippen-Adduktorkomplexes (LCA / TA-Komplex) detektiert (Abb. 14c). Als pathologische Abweichung wurde, analog zur Inspiration, eine Ko-Aktivierung des antagonistierenden Stimmlippen-Abduktors, dem M. cricoarytenoideus posterior (PCA), aufgezeichnet (Tab. 15, Abb. 15b).

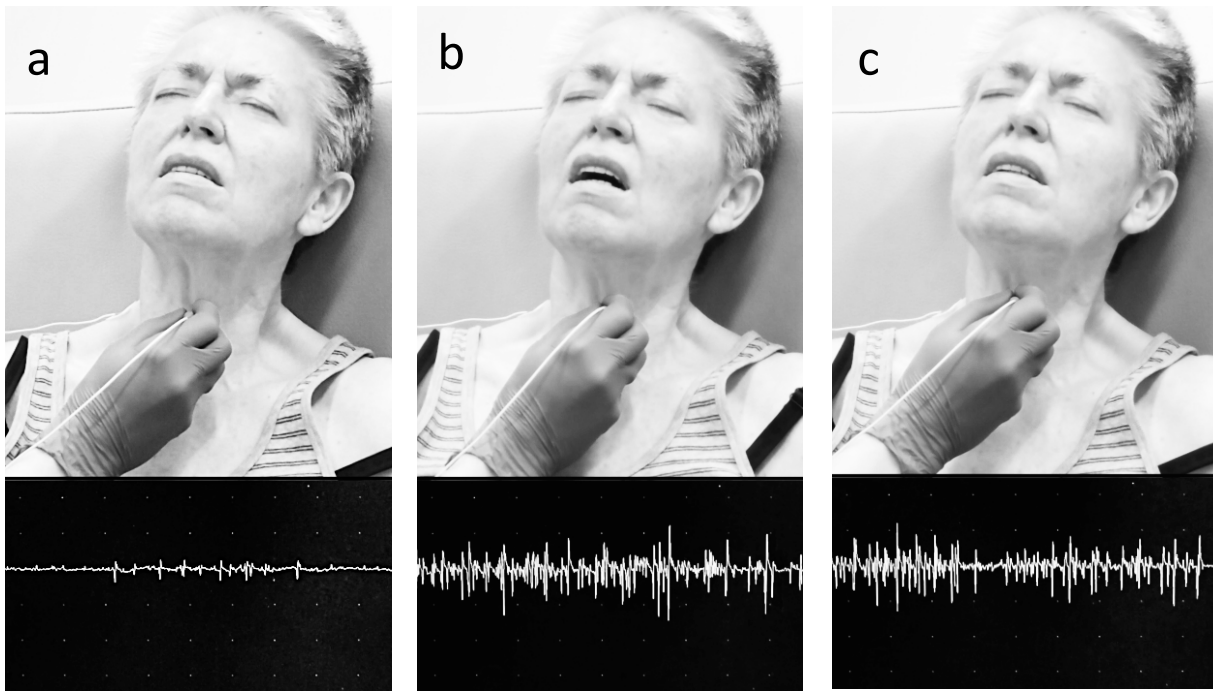


Abbildung 15: exemplarische elektromyografische Untersuchung des rechten M. cricoarytenoideus posterior (PCA) bei Patientin #2. Verstärkung 100 μV / Division, Ablenkgeschwindigkeit 100 ms / Division; a: in Ruhe, b: tiefe Inspiration, c: Phonation.

Der einzige äußere Larynxmuskel, der M. cricothyroideus (CT), wird beim Gesunden während der Phonation aktiviert und reguliert die Längsspannung der Stimmlippen und über den sagittalen Shift des Larynx die Tonhöhe. Während der Inspiration ist dieser Muskel nicht aktiv (Tab. 15) (Hillel 2001).

Bei neun der untersuchten Patienten wurde eine Aktivität des M. cricothyroideus (CT) in Ruhe gemessen (Abb. 16a). Alle Patienten zeigten eine antagonistische Ko-Aktivierung des M. cricothyroideus während der Inspiration (Abb. 16b) und eine irreguläre Aktivität bei Phonation (Abb. 16c und d).

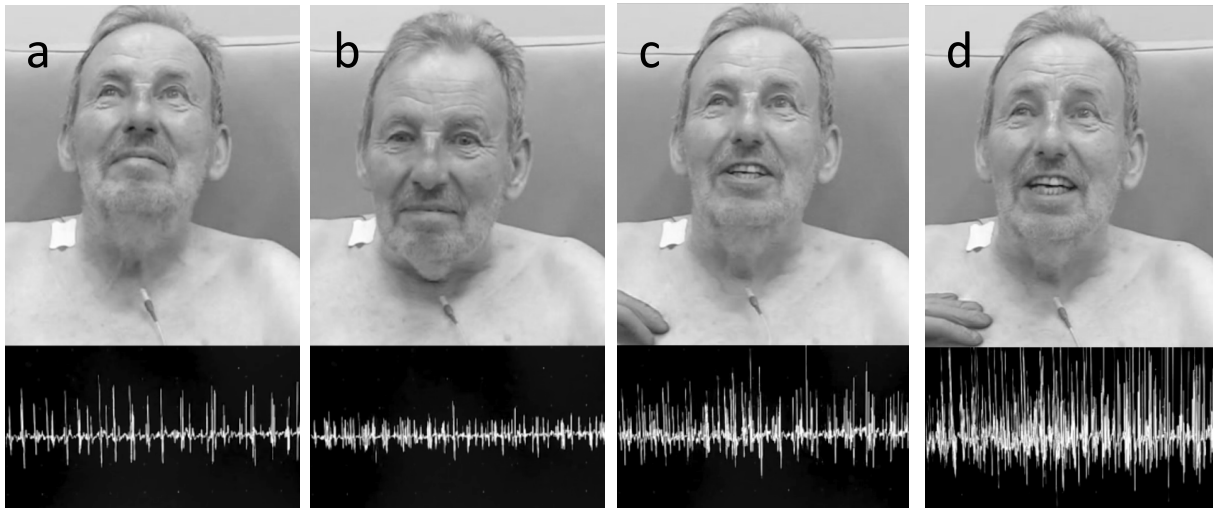


Abbildung 16: exemplarische elektromyografische Untersuchung des rechten M. cricothyroideus (CT) bei Patient #3. Verstärkung 100 μV / Division, Ablenkgeschwindigkeit 100 ms / Division; a: in Ruhe, b: tiefe Inspiration, c: Phonation tiefes "i:", d: Phonation hohes "i:".

Zudem wurden bei einem Patienten (#6) unter Durchführung des MSA-FEES Untersuchungsprotokolls paradoxe Stimmlippenbewegungen (PVFM) nachgewiesen, also eine Stimmlippen-Adduktion bei abduzierenden Aufgaben. Dieser visuelle Befund spiegelt sich auch in der Aktivität der laryngealen Muskulatur wider: bei Inspiration, also Stimmlippen-abduzierender Aufgabe, überwog die Aktivität des Stimmlippen-Adduktorkomplexes (LCA / TA-Komplex) (Tab. 16).

Vergleicht man nun die EMG-Signale und das Muster der pathologischen Ko-Aktivierung antagonistischer Muskeln mit denen von Patienten mit Dystonie (Abb. 17), wurde bei neun der hier untersuchten MSA-Patienten eine pathologische Grundaktivität und persistierende Entladungen motorischer Einheiten detektiert, analog zur erhöhten Ruheaktivität bei Dystonie-Patienten. Zudem wurde bei allen zehn hier untersuchten MSA-Patienten eine pathologische Ko-Aktivierung antagonistischer Muskeln aufgezeichnet.

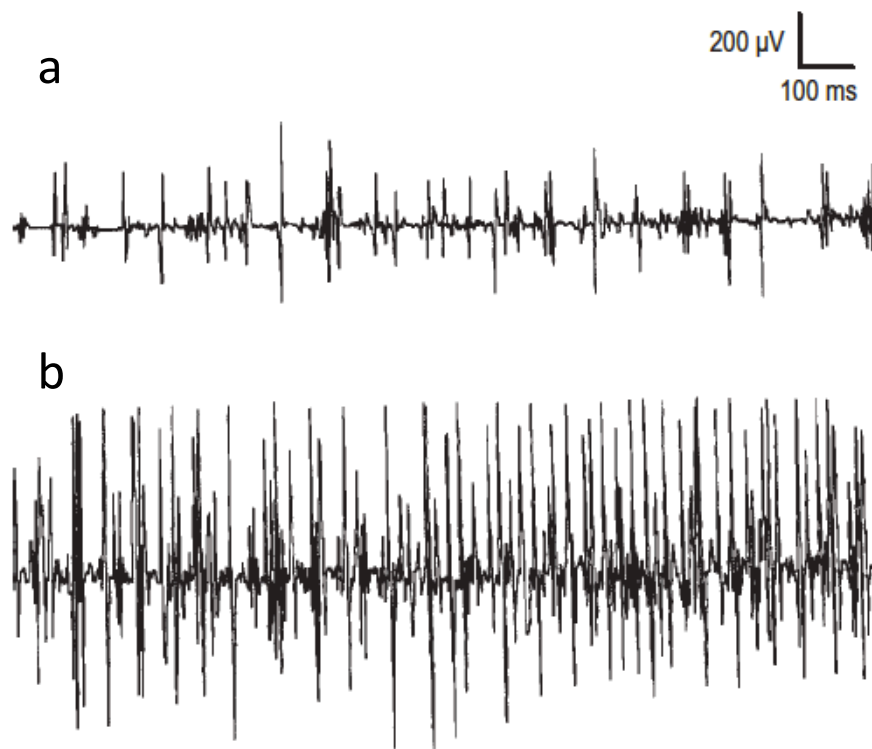


Abbildung 17: dystones Aktivierungsmuster des M. tibialis anterior bei einem Patienten mit Dystonie. a: Muskelaktivität in Ruhe, b: Muskelaktivität während der Plantarflexion, also Aktivierung der antagonistischen Muskeln; aus (Preston und Shapiro 2012).

6.3. Endoskopische Charakteristika der Dysphagie bei Patienten mit Multisystematrophie

Neben den laryngealen Symptomen wurden während der Durchführung des MSA-FEES Untersuchungsprotokolls auch die dysphagischen Symptome in der oben charakterisierten MSA-Kohorte erfasst und mit den Ergebnissen der Alters-gematchten IPS-Kohorte verglichen.

6.3.1. Methoden

Diese zweizentrische prospektive nicht-interventionelle Beobachtungsstudie wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg und der Ethikkommission des Universitätsklinikum Münster genehmigt und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2013) durchgeführt.

Die Studienteilnehmer wurden am Neurologischen Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen/Parkinson der Kliniken Beelitz GmbH und der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum Münster rekrutiert. Alle Studienteilnehmer wurden mündlich aufgeklärt und stimmten schriftlich der Studienteilnahme zu. Eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose einer möglichen oder wahrscheinlichen Multisystematrophie, diagnostiziert anhand der zweiten Konsensus-Kriterien zur Diagnose der Multisystematrophie (Gilman et al. 2008). Eingeschlossen wurden MSA-Patienten sowohl mit vorherrschendem Parkinson-Phänotyp (MSA-P) als auch zerebellärem Phänotyp (MSA-C). In die Alters-gematchte Kontrollkohorte wurden Patienten mit der Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms nach den Diagnosekriterien der Movement Disorders Society (Postuma et al. 2015) eingeschlossen.

Die FEES-Ausrüstung bestand aus einem flexiblen fiberoptischen Rhinolaryngoskop mit einem Endoskop-Durchmesser von 3,9 mm (Olympus ENF-VH), einem Videoprozessor (Olympus CV-170) und einer Verarbeitungssoftware (rpSzene 10), die auf einem Panel-PC-226/227) installiert wurde. Des Weiteren wurde ein flexibles fiberoptisches

Rhinolaryngoskop mit einem Endoskop–Durchmesser von 2,9 mm (Storz CMOS) mit einem tragbaren Videoprozessor (Storz CMAC) verwendet. Das Bild wurde auf einem 19–Zoll–Flachbildschirm (Storz 9519NB) visualisiert, mit dem der Videoprozessor verbunden war.

Das MSA–FEES Untersuchungsprotokoll (Tab. 5) wurde analog wie zuvor beschrieben durchgeführt (Gandor et al. 2020; Warnecke et al. 2019).

Die Datenanalyse erfolgte wie zuvor beschrieben (5.2.1; Gandor et al. 2020).

6.3.2. Ergebnisse

Sowohl die MSA- als auch die IPS-Kohorte entsprechen den zuvor beschriebenen (5.2.2; Tab. 11; Gandor et al. 2020). Eine Dysphagie, also ein Dysphagie–Schweregrad (Warnecke et al. 2010) ≥ 1 , trat in der MSA–Kohorte bei 48 / 57 (84,2 %) Patienten deutlich häufiger auf als in der IPS–Kohorte mit 26 / 57 IPS–Patienten (45,6 %, $p < 0,05$) und war bei MSA–Patienten im Mittelwert höher als bei IPS–Patienten ($1,2 \pm 0,7$ versus $0,5 \pm 0,3$; $p < 0,01$); (Tab. 16).

Tabelle 16: Häufigkeit der Dysphagie–Schweregrade

Dysphagie–Score	MSA–C (n=12)	MSA–P (n=45)	<i>p</i>	MSA gesamt (n=57)	IPS (n=57)	<i>p</i>
0 (keine Dysphagie)	3 (14,3 %)	6 (11,6 %)	0,26	9 (15,8 %)	31 (54,4 %)	< 0,05*
1 (leichte Dysphagie)	6 (42,9 %)	28 (62,8 %)	0,44	33 (57,9 %)	24 (42,1 %)	0,13
2 (mittelgradige Dysphagie)	2 (21,4 %)	8 (18,6 %)	0,93	10 (17,5 %)	2 (3,5 %)	< 0,05*
3 (schwere Dysphagie)	2 (21,4 %)	3 (7,0 %)	0,28	5 (8,8 %)	0	0,06
Summe der Patienten mit Dysphagie (Schweregrad \geq 1)	9 (75,0 %)	39 (86,7 %)	0,35	48 (84,2 %)	26 (45,6 %)	< 0,05*
Mittelwert der Dysphagie–Schweregrade	$1,2 \pm 1,0$	$1,2 \pm 0,7$	0,43	$1,2 \pm 0,7$	$0,5 \pm 0,3$	< 0,01*

Das häufigste dysphagische Symptom in der MSA-Kohorte war ein posteriores Leaking und trat signifikant häufiger als in der IPS-Kohorte auf (91,2 % vs. 33,3 %; $\chi^2 = 40,66$; $\phi_c = 0,58$; $p < 0,001$). Als zweithäufigstes Symptom wurden pharyngeale Residuen beobachtet und trat ebenfalls signifikant häufiger in der IPS-Kohorte auf (78,9 % vs. 50,9 %; $\chi^2 = 9,86$; $\phi_c = 0,29$; $p = 0,002$). Auch fragmentiertes Schlucken (75,4 % vs. 1,8 %; $\chi^2 = 36,03$; $\phi_c = 0,56$; $p < 0,001$) und Penetrations- und Aspirationsereignisse (28,1 % vs. 3,5 %; $\chi^2 = 12,93$; $\phi_c = 0,33$; $p < 0,001$) wurden signifikant häufiger in der MSA-Kohorte beobachtet. Eine gestörte orale Boluskontrolle wurde in der MSA-Kohorte doppelt so häufig beobachtet wie in der IPS-Kohorte, verfehlte jedoch das Signifikanzniveau (28,1 % vs. 14,1 %; $\chi^2 = 3,38$; $\phi_c = 0,17$; $p = 0,07$). Interessanterweise wurden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Symptome zwischen Patienten mit MSA-P und Patienten mit MSA-C festgestellt (χ^2 zwischen 0,21 und 1,79; ϕ_c zwischen 0,06 und 0,18; p zwischen 0,06 und 0,18) (Tab. 17).

Tabelle 17: Häufigkeit endoskopisch nachweisbarer dysphagischer Symptome bei Patienten mit

MSA und IPS						
	MSA (n = 57)		IPS (n = 57)	χ^2	ϕ_c	p
	MSA-c (n = 12)	MSA-p (n = 45)				
Leaking	52/57 (91,2 %)		19/57 (33,3 %)	40,66	0,58	< 0,001*
	12/12 (100 %)	39/45 (86,7 %)		1,79	0,18	0,18
Pharyngeale Residuen	45/57 (78,9 %)		29/57 (50,9 %)	9,86	0,29	0,002*
	8/12 (66,7 %)	36/45 (80,0 %)		0,96	0,13	0,33
Penetration/ Aspiration	16/57 (28,1 %)		2/57 (3,5 %)	12,93	0,33	< 0,001*
	5/12 (41,7 %)	11/45 (24,4 %)		1,39	0,16	0,24
Fragmentiertes Schlucken	43/57 (75,4 %)		11/57 (1,8 %)	36,03	0,58	< 0,001*
	8/12 (66,7 %)	35/45 (77,8 %)		0,63	0,15	0,43
Orale Boluskontrolle	16/57 (28,1 %)		8/57 (14,1 %)	3,38	0,17	0,07
	4/12 (33,3 %)	12/45 (26,7 %)		0,21	0,06	0,65

Differenziert man nun die Betrachtung der dysphagischen Ereignisse und bewertet die verschiedenen Boluskonsistenzen anhand der einzelnen Schlucke separat, dann trat in der MSA-Kohorte posteriores Leaking am häufigsten bei Schlucken flüssiger Boluskonsistenz (45 %), gefolgt von halbfester (26,9 %) und fester Boluskonsistenz (10,5 %) auf. Leaking wurde bei allen Konsistenzen signifikant häufiger in der MSA-Kohorte beobachtet ($p < 0,001$). Pharyngeale Residuen wurden hingegen am häufigsten bei fester Konsistenz (38 %) beobachtet und seltener bei halbfester (11,7 %) oder flüssiger Nahrung (1,2 %). Pharyngeale Residuen traten auch in der IPS-Kohorte auf, sodass ein signifikanter Unterschied nur bei halbfester Konsistenz vorlag (11,7 % vs. 0 %; $p < 0,001$). Penetrations- und Aspirationsereignisse wurden viermal so häufig in der MSA-Kohorte im Vergleich zur IPS-Kohorte beobachtet, am häufigsten bei flüssiger Boluskonsistenz, verfehlten jedoch knapp das Signifikanzniveau (Tab. 18). Dagegen trat fragmentiertes Schlucken bei allen Konsistenzen signifikant häufiger in der MSA-Kohorte auf ($p < 0,001$) und wurde am häufigsten bei fester Nahrung beobachtet. Eine gestörte orale Kontrolle eines flüssigen Bolus wurde bei MSA-Patienten bei doppelt so vielen Schlucken im Vergleich zur IPS-Kohorte beobachtet, blieb jedoch unterhalb des Signifikanzniveaus.

Tabelle 18: Häufigkeit endoskopisch erhobener Symptome anhand der Endoskopischen Bewertungsskalen für pharyngeale Symptome bei verschiedenen Nahrungskonsistenzen

	MSA (n = 57)	PD (n = 57)	<i>p</i>	MSA-C (n = 12)	MSA-P (n = 45)	<i>p</i>
halbfeste Konsistenz	n = 171 Schlucke	n = 171 Schlucke		n = 36 Schlucke	n = 135 Schlucke	
Leaking (Werte 2-4)	46 (26,9)	6 (3,5)	< 0,001*	11 (30,6)	35 (25,9)	0,67
Pharyngeale Residuen (Werte 2-4)	20 (11,7)	0	< 0,001*	8 (22,2)	12 (8,9)	0,39
Penetration (Werte 1-2)	5 (2,9)	3 (1,8)	0,72	1 (2,8)	4 (2,9)	1,00
Aspiration (Werte 3-4)	0	0	1,00	0	0	1,00
Fragmentiertes Schlucken	74 (43,3)	0	< 0,001*	14 (38,9)	60 (44,4)	0,58
Zusätzliche Schluckaufgabe	n = 57 Schlucke	n = 57 Schlucke		n = 12 Schlucke	n = 45 Schlucke	
Leaking bei Haltetest eines flüssigen Bolus	16 (28,1)	8 (14,0)	0,07	4 (33,3)	12 (26,7)	0,51
flüssige Konsistenz	n = 171 Schlucke	n = 171 Schlucke		n = 36 Schlucke	n = 135 Schlucke	
Leaking (Werte 2-4)	77 (45,0)	26 (15,0)	< 0,001*	16 (44,4)	61 (45,2)	0,56
Leaking bei Bolushaltetest	16 (28,1)	8 (14,0)	0,07	4 (33,3)	12 (26,7)	0,51
Pharyngeale Residuen (Werte 2-4)	2 (1,2)	3 (1,8)	0,65	0	2 (1,5)	1,00
Penetration (Werte 1-2)	15 (8,8)	3 (1,8)	0,07	8 (22,2)	7 (5,2)	1,00
Aspiration (Werte 3-4)	8 (4,7)	2 (1,2)	0,10	0	8 (5,9)	0,21
fragmentiertes Schlucken	42 (24,6)	0	< 0,001*	7 (19,4)	35 (25,9)	0,52
feste Konsistenz	n = 171 Schlucke	n = 171 Schlucke		n = 36 Schlucke	n = 135 Schlucke	
Leaking (Werte 2-4)	18 (10,5)	0	< 0,001*	4 (11,1)	14 (10,4)	0,89
Pharyngeale Residuen (Werte 2-4)	65 (38,0)	75 (43,0)	0,32	15 (41,7)	50 (37,0)	0,67
Penetration (Werte 1-2)	4 (2,3)	0	0,12	0	4 (3,0)	1,00
Aspiration (Werte 3-4)	1 (0,6)	0	1,00	0	1 (0,7)	1,00
fragmentiertes Schlucken	86 (50,3)	24 (14,0)	< 0,001*	17 (47,2)	69 (51,1)	0,71
Gesamtschlucke	n = 513 Schlucke	n = 513 Schlucke		n = 108 Schlucke	n = 405 Schlucke	
Leaking (Werte 2-4)	141 (27,5)	32 (6,2)	< 0,001*	31 (28,7)	110 (27,2)	0,81
Pharyngeale Residuen (Werte 2-4)	87 (17,0)	78 (15,2)	0,49	23 (21,3)	64 (15,8)	0,19
Penetration (Werte 1-2)	24 (4,7)	6 (1,2)	0,06	9 (8,3)	15 (3,7)	0,07
Aspiration (Werte 3-4)	9 (1,8)	2 (0,4)	0,08	0	9 (2,2)	
fragmentiertes Schlucken	202 (39,4)	24 (4,7)	< 0,001*	38 (35,2)	164 (40,5)	0,38

In der MSA-Kohorte lag keine positive Korrelation zwischen dem endoskopischen Dysphagieschweregrad und dem Vorhandensein laryngealer Symptome vor (r_{pb} zwischen $-0,085$ und $0,291$, p zwischen $0,06$ und $0,53$). Auch das Vorhandensein eines inspiratorischen Stridors war nicht mit der Dysphagie korreliert ($r_{pb} = 0,106$, $p = 0,52$). Zudem konnte keine Korrelation zwischen dem Vorhandensein einer Dysphagie und dem Patientenalter ($\rho = -0,07$; $p = 0,59$), der Erkrankungsdauer ($\rho = -0,06$; $p = 0,70$) oder dem Hoehn und Yahr-Stadium als Ausdruck der Erkrankungsschwere ($\rho = -0,02$; $p = 0,89$) festgestellt werden.

6.4. Charakteristika subjektiv wahrgenommener dysphagischer Symptome und deren Korrelation mit endoskopisch nachweisbarer Dysphagie bei Patienten mit MSA

Um die endoskopisch während der Durchführung des MSA–FEES Untersuchungsprotokolls diagnostizierte Dysphagie mit der subjektiven Wahrnehmung über dysphagische Symptome zu vergleichen, wurde bei MSA–Patienten der Fragebogen zur Beurteilung der Dysphagie bei Patienten mit Schluckbeschwerden (Swallowing Disturbance Questionnaire–SDQ, Manor et al. 2007) erhoben und mit den Ergebnissen der endoskopischen Diagnostik während der Durchführung des MSA–FEES Untersuchungsprotokolls verglichen.

6.4.1 Methoden

Diese monozentrische Studie wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg genehmigt und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2013) durchgeführt.

Die Studienteilnehmer wurden am Neurologischen Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen/Parkinson der Kliniken Beelitz GmbH rekrutiert. Alle Studienteilnehmer wurden mündlich aufgeklärt und stimmten schriftlich der Studienteilnahme zu. Eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose einer möglichen oder wahrscheinlichen Multisystematrophie, diagnostiziert anhand der zweiten Konsensus–Kriterien zur Diagnose der Multisystematrophie (Gilman et al. 2008). Eingeschlossen wurden sowohl MSA–Patienten mit vorherrschendem Parkinson–Phänotyp (MSA–P) als auch mit vorherrschendem zerebellären Phänotyp (MSA–C). Bei allen Patienten wurden die laryngopharyngealen Funktionen unter Verwendung des MSA–FEES Untersuchungsprotokolls (Warnecke et al. 2019) untersucht. Die FEES–Ausrüstung bestand aus einem flexiblen fiberoptischen Rhinolaryngoskop mit einem Endoskop–Durchmesser von 3,9 mm (Olympus ENF – VH), einem Videoprozessor (Olympus CV – 170) und einer Verarbeitungssoftware (rpSzene 10), die auf

einem Panel-PC-226/227 installiert wurde. Bei allen Patienten wurde die deutsche Version des Fragebogens zur Beurteilung der Dysphagie bei Patienten mit Schluckbeschwerden (Swallowing Disturbance Questionnaire – SDQ, Manor et al. 2007) erhoben (Tab. 19; Simons 2012). Die Antworten zu den Fragen 1 – 14 wurden analog zur Originalpublikation von Manor et al. ordinal skaliert wie folgt gewertet: 0 = Symptom tritt nie auf, 1 = tritt selten auf, 2 = tritt häufig auf, 3 = tritt sehr häufig auf. Die Antwort zu Frage 15 wird dichotom bewertet und für die Antwort „nein“ 0,5 Punkte, für die Antwort „ja“ 2,5 Punkte zum Gesamtwert des SDQ addiert. Zusätzlich wurde eine vereinfachte Auswertung durch Dichotomisierung der Antworten in "ja / nein" in Bezug auf das Auftreten eines Symptoms durchgeführt: war eine Frage mit 0 beantwortet worden wurde diese als „nein“ gewertet, eine Antwort ≥ 1 entsprechender Weise mit „ja“. Manor et al. definierten einen SDQ-Gesamtwert von ≥ 11 als Cut-Off für das hochwahrscheinliche Vorliegen einer Dysphagie bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom, (Manor et al. 2007), sodass dieser Schwellenwert auch hier angewendet wurde. Zur Berechnung der Korrelation zwischen dem endoskopischen Vorliegen einer Dysphagie anhand der ordinalen EDS-Skala und dem SDQ-Gesamtwert wurde der Spearman Rangkorrelationskoeffizient ρ berechnet. Zur Analyse der Korrelation zwischen den ordinalen Antworten zu jeder einzelnen Frage des SDQ und dem endoskopischen Vorliegen einer Dysphagie (EDS-Gesamtwert 0 = keine Dysphagie, EDS-Gesamtwert ≥ 1 = Dysphagie liegt vor) wurde Kendalls Korrelationskoeffizient τ berechnet. Zur Analyse der Korrelation zwischen den jeweiligen SDQ-Fragen und dem endoskopischen Vorliegen einer Dysphagie wurden beide Werte dichotomisiert und χ^2 sowie Cramérs ϕ_c berechnet. Für die Analyse, wie gut der adaptierte SDQ ein einziges, unidimensionales latentes Konstrukt mit dem Vorhandensein einer Dysphagie misst, wurde als Maß der internen Konsistenz Cronbachs α berechnet. Zudem wurden für die Fragen des adaptierten MSA-SDQ Sensitivität und Spezifität berechnet, und eine Grenzwertoptimierungskurve (Receiver Operating Characteristics – ROC-Kurve) für die Berechnung eines Cut-Off-Wertes erstellt. Das Signifikanzniveau wurde bei 95 % festgelegt ($\alpha = 0,05$).

Tabelle 19: Deutsche Version des Swallowing Disturbance Questionnaire (Manor et al. 2007)

nach (Simons 2012)

	Nie	Selten (≤1/Mo)	Häufig (1-7/Wo)	Sehr häufig (>7/Wo)
1. Haben sie Schwierigkeiten beim Kauen fester Nahrung? (z.B. Äpfel, Kekse, Knäcke Brot)				
2. Bleiben nach dem schlucken noch Speisereste im Mund Komma in den Wangen, unter der Zunge oder am Gaumen zurück?				
3. Tritt Speise oder Flüssigkeit aus der Nase, wenn Sie essen oder trinken?				
4. Fließt Speisebrei aus dem Mund?				
5. Haben sie übermäßig viel Speichel im Mund ? Fließt dieser unkontrolliert aus ihrem Mund oder haben sie Schwierigkeiten beim Schlucken des Speichels?				
6. Gelingt das Hinunterschlucken zerkaute Nahrung nicht beim ersten Mal, sondern müssen Sie wiederholt / mehrfach schlucken?				
7. Haben Sie Schwierigkeiten beim Schlucken fester Nahrung? Bleiben zum Beispiel Apfelstücke oder Kekse im Hals stecken?				
8. Haben Sie Schwierigkeiten beim Schlucken pürierte Nahrung?				
9. Haben Sie beim Essen das Gefühl, es steckt ein Speisekloß im Hals fest?				
10. Husten Sie beim Schlucken von Flüssigkeiten?				
11. Husten Sie beim Schlucken fester Nahrung?				
12. Stellen Sie direkt nach dem Essen oder Trinken eine Veränderung ihrer Stimme fest? (z.B. Heiserkeit oder eine abgeschwächte Stimme)				
13. Müssen Sie außerhalb der Mahlzeiten husten oder haben sie Atemschwierigkeiten, weil Speichel in Ihre Luftröhre gelangt?				
14. Haben Sie während der Mahlzeiten Atemschwierigkeiten?				
15. Hatten Sie im letzten Jahr eine Atemwegsinfektion (Lungenentzündung, Bronchitis)?	ja		nein	

6.4.2 Ergebnisse:

Zwischen 2017 und 2019 wurden 29 MSA-Patienten für diese Studie rekrutiert. Die Kohorte bestand aus 19 Frauen und zehn Männern mit einem Alter von Median [IQR] 64 Jahren [59 – 69]. Die Erkrankungsdauer betrug 4 Jahre [3 – 5]. 23 der 29 MSA – Patienten (79 %) zeigten einen Parkinson-Phänotyp der MSA (MSA-P), sechs der 29 Patienten (21 %) einen zerebellären Phänotyp (MSA-C). Sechs der Patienten erfüllten die Diagnosekriterien einer möglichen MSA, 23 die einer wahrscheinlichen MSA. Der mediane UPDRS-Wert für motorische Symptome betrug 40 von 108 Punkten [34 – 49], das Hoehn & Yahr-Stadium 4 [3 – 5] (Tab. 20).

Tabelle 20: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	
Geschlecht (m : f)	10 : 19
Alter (Jahre)	64 [59 – 69]
MSA-P	23
MSA-C	6
Erkrankungsdauer (Jahre)	4 [3 – 5]
Hoehn&Yahr Stadium	4 [3 – 5]
UPDRS III	40 [34–49]

Der mittlere Gesamt-SDQ-Wert in der Kohorte aus 29 MSA-Patienten betrug $MW \pm STAB$ (Range) $11,6 \pm 6,88$ (1,5–27,5), der Mittelwert des EDS $1,1 \pm 0,6$ (0 – 2). Bei drei der 29 MSA-Patienten wurde endoskopisch keine Dysphagie nachgewiesen, resultierend in einem EDS-Wert von 0. 21 von 29 MSA-Patienten (72,4 %) zeigten endoskopisch eine leichte Dysphagie (EDS-Wert von 1), vier der 29 MSA-Patienten (13,8 %) eine mäßige Dysphagie (EDS-Wert von 2) und ein MSA-Patient (3,5 %) eine schwere Dysphagie (EDS-Wert von 3).

Eine Korrelation zwischen dem SDQ-Gesamtwert und dem EDS-Wert lag nicht vor ($p = 0,118$; $p = 0,542$). Überträgt man nun den von Manor et al. in einer IPS-Kohorte definierten Cut-Off des Gesamt-SDQ von 11 Punkten auf die hier untersuchten MSA-Patienten, so liegt zwar mit 100 % eine exzellente Spezifität, mit 53,9 % jedoch eine niedrige Sensitivität vor. Daher wurde untersucht, ob eine Assoziation zwischen der Häufigkeit des Auftretens einzelner SDQ-Unterpunkte und endoskopisch nachgewiesener Dysphagie bei den hier untersuchten MSA-Patienten bestand. Eine signifikante Korrelation lag für Frage 1 ($\tau = 0,36$; $p = 0,04$), Frage 2 ($\tau = 0,49$; $p = 0,01$), Frage 6 ($\tau = 0,35$; $p = 0,04$) und Frage 10 ($\tau = 0,35$; $p = 0,04$) vor (Tab. 21). Hieraus ergibt sich, dass je häufiger ein MSA-Patient Schwierigkeiten beim Kauen fester Nahrung (SDQ-Frage 1), Nahrungsmittelreste in der Mundhöhle nach dem Schlucken (SDQ-Frage 2), fragmentiertes Schlucken fester Nahrung (SDQ-Frage 6) oder Husten beim Schlucken von Flüssigkeiten (SDQ-Frage 10) hat, desto wahrscheinlicher besteht eine endoskopisch nachweisbare Dysphagie.

Auch die Analyse der Korrelation zwischen dem dichotomen Vorhandensein jedes einzelnen SDQ-Unterpunktes und dem endoskopischen Vorhandensein einer Dysphagie bestand ergab signifikante Werte für Frage 1 ($\chi^2 = 5,48$; $\phi_c = 0,43$; $p = 0,02$), Frage 2 ($\chi^2 = 20,91$; $\phi_c = 0,89$; $p < 0,0001$), Frage 6 ($\chi^2 = 5,48$; $\phi_c = 0,43$; $p = 0,02$), Frage 10 ($\chi^2 = 5,73$; $\phi_c = 0,44$; $p = 0,02$) und Frage 13 ($\chi^2 = 4,12$; $\phi_c = 0,38$; $p = 0,04$) (Tab. 22). Daraus geht hervor, dass sobald ein MSA-Patient Schwierigkeiten beim Kauen fester Nahrung (SDQ-Unterpunkt 1), Nahrungsmittelreste in der Mundhöhle nach dem Schlucken (SDQ-Unterpunkt 2), fragmentiertes Schlucken fester Nahrung (SDQ-Unterpunkt 6), Husten beim Schlucken von Flüssigkeiten (SDQ-Unterpunkt 10) oder Husten/Atembeschwerden aufgrund von Speichelpenetration oder -aspiration (SDQ-Unterpunkt 13) unabhängig von der Häufigkeit angibt, eine endoskopisch nachweisbare Dysphagie wahrscheinlich ist.

Tabelle 21. Korrelation zwischen der Häufigkeit des Auftretens der SDQ–Unterpunkte und dem Auftreten einer endoskopisch nachweisbaren Dysphagie

SDQ Frage	τ	p
Frage 1	0,36	0,04*
Frage 2	0,49	0,01*
Frage 3	0,12	0,54
Frage 4	0,02	0,89
Frage 5	0,18	0,31
Frage 6	0,35	0,04*
Frage 7	0,31	0,08
Frage 8	0,15	0,41
Frage 9	0,26	0,14
Frage 10	0,35	0,04*
Frage 11	0,31	0,08
Frage 12	0,01	0,93
Frage 13	0,36	0,07
Frage 14	0,21	0,23

Alle diese Fragen decken Symptome ab, die bei einer gestörten oralen Phase des Schluckaktes auftreten können und korrespondieren damit mit den Ergebnissen des endoskopisch zu beobachtenden Dysphagie–Musters bei MSA-Patienten (Tab. 18), bei dem als Ausdruck der gestörten oralen Phase des Schluckaktes fragmentiertes Schlucken, pharyngeale Residuen und posteriores Leaking die prävalentesten dysphagischen Symptome waren.

Tabelle 22: Korrelation zwischen dem Auftreten eines SDQ–Unterpunktes und einer endoskopisch nachweisbaren Dysphagie

SDQ Fragen	χ^2	ϕ_c	p
Frage 1	5,48	0,43	0,02*
Frage 2	20,91	0,89	< 0,0001*
Frage 3	0,25	0,09	0,62
Frage 4	0,002	0,01	0,96
Frage 5	0,15	0,07	0,69
Frage 6	5,48	0,43	0,02*
Frage 7	3,59	0,35	0,06
Frage 8	0,69	0,16	0,40
Frage 9	2,36	0,29	0,12
Frage 10	5,73	0,44	0,02*
Frage 11	3,59	0,35	0,06
Frage 12	0,03	0,03	0,86
Frage 13	4,12	0,38	0,04*
Frage 14	1,59	0,24	0,21
Frage 15	0,12	0,06	0,73

Aufgrund der signifikanten Korrelation dieser fünf Fragen mit endoskopisch nachweisbarer Dysphagie wurde der SDQ adaptiert und diese fünf Fragen als MSA – SDQ separat betrachtet (Tab. 23). Mit einem Cronbachs α von 0,81 bestand eine sehr gute Reliabilität für diese fünf Fragen.

Tabelle 23: Der MSA – SDQ

	Nie	Selten ($\leq 1/\text{Mo}$)	Häufig (1-7/Wo)	Sehr häufig ($>7/\text{Wo}$)
1. Haben sie Schwierigkeiten beim Kauen fester Nahrung? (z.B. Äpfel, Kekse, Knäckebrot)				
2. Bleiben nach dem schlucken noch Speisereste im Mund Komma in den Wangen, unter der Zunge oder am Gaumen zurück?				
3. (6.) Gelingt das Hinunterschlucken zerkauten Nahrung nicht beim ersten Mal, sondern müssen Sie wiederholt / mehrfach schlucken?				
4. (10.) Husten Sie beim Schlucken von Flüssigkeiten?				
5. (13.) Müssen Sie außerhalb der Mahlzeiten husten oder haben sie Atemschwierigkeiten, weil Speichel in Ihre Luftröhre gelangt?				

Aus der Erstellung der ROC-Kurven wurde als Cut-Off des MSA-SDQ-Gesamtwertes von 15 möglichen Punkten der Wert ermittelt, bei dem sich die Kurven von Sensitivität und Spezifität kreuzen (Abb. 18). Hieraus geht hervor, dass für den MSA-SDQ ab einem Gesamtwert von 4 von 15 Punkten mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine endoskopisch nachweisbare Dysphagie vorliegt.

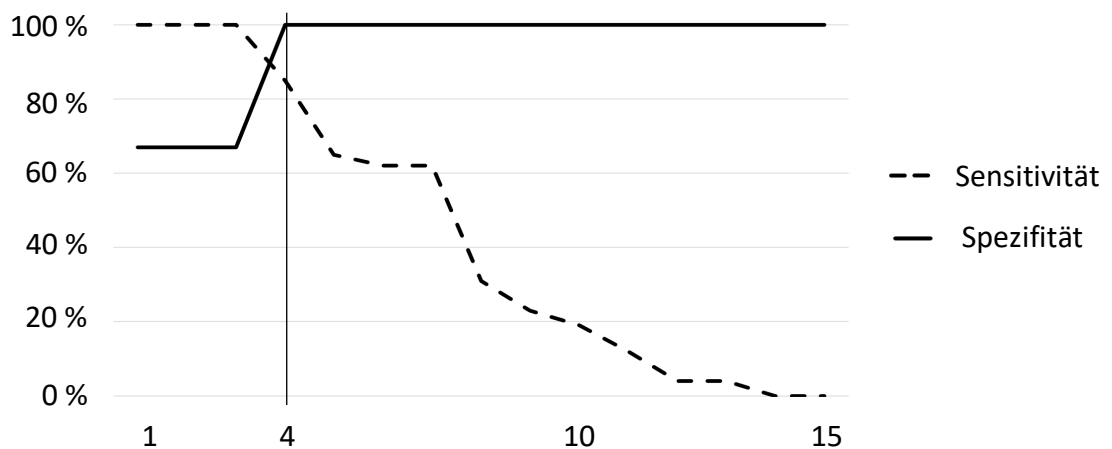


Abbildung 18: ROC-Kurve mit Darstellung der Sensitivität und Spezifität (y-Achse) gegenüber dem MSA-SDQ-Gesamtwert (x-Achse).

7. Diskussion

Laryngopharyngeale Symptome bei MSA treten mit hoher Prävalenz auf und bedürfen aufgrund Ihrer Assoziation mit einer verkürzten Lebenserwartung und reduzierten Lebensqualität bei MSA–Patienten (Silber und Levine 2000) einer besonderen Beachtung. Da bisher nur wenigen Studien den einzelnen laryngeale und pharyngealen Symptomen bei MSA Beachtung schenken, wurde im Rahmen der hier diskutierten Studien vom Autor ein systematisches MSA–FEES Untersuchungsprotokoll entwickelt, welche alle bisher in der Literatur beschriebenen laryngopharyngealen Auffälligkeiten bei MSA in einer Untersuchung berücksichtigt (Warnecke et al. 2019). Eine zweite Studie verglich die bei MSA–Patienten mit diesem MSA–FEES Untersuchungsprotokoll erhobenen laryngopharyngealen Symptome mit den Ergebnissen einer Alters–gematchten Kohorte von Patienten mit idiopathischem Parkinson–Syndrom (Gandor et al. 2020). Zusätzlich wurde in einer weiteren Studie zur Diagnostik der pathophysiologischen Hintergründe der laryngealen Bewegungsauffälligkeiten elektromyografische Untersuchungen durchgeführt. Zur weiteren Untersuchung der Dysphagie erfolgte darüber hinaus eine Korrelationsanalyse subjektiver und objektivierbarer dysphagischer Symptome.

Die Pilot–Studie konnte zeigen, dass die Durchführung des strukturierten MSA–FEES Untersuchungsprotokolls gut toleriert wurde und mit einer durchschnittlichen Untersuchungsdauer von etwa 20 Minuten einfach in die diagnostische Routine zu implementieren ist.

Bereits in der Pilot–Studie wurde deutlich, dass endoskopisch erhobene laryngopharyngeale Symptome bei MSA mit hoher Prävalenz auch dann auftreten, wenn es in der klinischen Untersuchung hierfür (noch) keine Hinweise gibt. Des Weiteren korrelierten weder Frequenz noch Schweregrad der endoskopisch erhobenen laryngopharyngealen Befunde mit den klinisch erhobenen laryngopharyngealen Symptomen. Damit wurde deutlich, dass mit dem MSA–FEES Untersuchungsprotokoll MSA–charakteristische laryngopharyngeale Symptome

detektiert werden können und dies selbst dann, wenn die klinische Untersuchung unauffällige Ergebnisse zeigt.

7.1. Laryngeale Symptome

Irreguläre Aryknorpelbewegungen (iACM) waren in der Pilot-Studie während der Ruhebeobachtung bei 6 / 8 (75 %) der MSA-Patienten vorhanden, was mit Ergebnissen älterer Laryngoskopie-Studien übereinstimmt (Ozawa et al. 2010; Shimohata et al. 2007; Simpson et al. 1992; Ward et al. 1981). Irreguläre unwillkürliche Bewegungen sind bei MSA-Patienten an Händen und Fingern bekannt und lassen sich durch Vorhalten der Arme, provozieren, da sie in Ruheposition oft nicht vorliegen (Salazar et al. 2000). Vor dem Hintergrund dieser klinischen Beobachtung wurde vom Autor dieser Arbeit ein laryngeales Haltemanöver entwickelt und in das MSA-FEES Untersuchungsprotokoll implementiert. Hierbei zeigte sich, dass auch bei den übrigen beiden MSA-Patienten ohne irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen während der Ruheatmung dieses Symptom während bzw. nach Durchführung des laryngealen Haltemanövers auftrat. Die Beobachtung, dass alle MSA-Patienten diese Symptom zeigten, spricht dafür, dass mit irregulären unwillkürlichen Aryknorpelbewegungen ein klinischer Biomarker identifiziert wurde, der eine Abgrenzung der MSA von anderen Bewegungsstörungen, allen voran dem IPS, mithilfe einer einfach durchzuführenden diagnostischen Methode ermöglicht. Denn obwohl in der Pilot-Studie mit VFMI, PVFM und VFF auch andere bei MSA beschriebene laryngeale Symptome nachgewiesen wurden, können diese auf peripher-neurologischen, strukturellen, infektiösen oder traumatischen Ursachen auf zahlreichen anderen zugrunde liegenden Störungen basieren (Reiter et al. 2014). Im Gegensatz hierzu wurden irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen bisher bei keiner anderen Erkrankung als der MSA beschrieben (Ozawa et al. 2010; Shimohata et al. 2007; Simpson et al. 1992; Ward et al. 1981; Warnecke et al. 2019).

Der Pilot-Studie folgte eine prospektive Beobachtungsstudie an einer MSA-Kohorte und einer Alters-gematchten Kohorte von IPS-Patienten, um zu prüfen, ob zum einen die in der Pilot-Studie erhobenen Daten auch mit denen einer großen Kohorte vergleichbar sind und zum anderen, ob laryngeale Symptome, allen voran irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen, eine Differenzierung zwischen MSA und IPS zulassen.

Auch in dieser prospektiven Beobachtungsstudie waren mit 91,2 % irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen das häufigste laryngeale Symptom. Auch hier traten irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen bei 80,7 % aller MSA-Patienten während der Ruheatmung auf und konnten bei zusätzlichen 10,5 % mit der Durchführung des laryngealen Haltemanövers provoziert werden. Im Gegensatz zur MSA-Kohorte traten irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen in der IPS-Kohorte nicht auf. Bringt man die MSA-Kohorten beider Studien zusammen ($n = 65$), traten irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen mit 92,3 % ($60 / 65$) am häufigsten auf, gefolgt von Stimmlippenbewegungsbeeinträchtigungen (VFMI) mit 78,5 % ($51 / 65$), paradoxen Stimmlippenbewegungen (PVFM) mit 30,8 % ($20 / 65$) und Stimmlippenfixierung (VFF) mit 21,5 % ($14 / 65$).

Um die klinische Diagnose der MSA zu unterstützen, wurden zerebrale Magnetresonanztomographien (MRT) gesichtet. Bei 32 / 49 MSA-Patienten lagen MRT-Veränderungen vor, die mit hoher Spezifität bei der MSA auftreten (Brooks und Seppi 2009). Weitere mit der MSA assoziierte MRT-Merkmale sind bspw. ein putaminaler Randsaum, eine Hyperintensität in der T2-Wichtung, angrenzend an die dorsolateralen Ränder des Putamens als Zeichen einer Neurodegeneration und Eisenablagerungen (Matsusue et al. 2008), oder das sog. Hot-Cross-Bun-Zeichen, eine kreuzförmige Hyperintensität in der T2-Wichtung in Höhe des Pons als Zeichen eines selektiven Verlustes myelinisierter pontozerebellärer Querfasern mit selektivem Erhalt des kortikospinalen Traktes (Fanciulli und Wenning 2015; Kasahara et al. 2012). In einer Studie an 53 MSA-Patienten zeigten jedoch nur 35,8 % einen putaminalen Randsaum und nur 24,5 % ein Hot-Cross-Bun-Zeichen. Auch die putaminale Atrophie ist zwar hoch spezifisch (92,3%), aber nur wenig sensitiv (44,4%) für die

Unterscheidung zwischen MSA-P und IPS (Feng et al. 2015). Auch die Kombination mehrerer MRT-Befunde wie eine putaminale T2-Hypointensität in der Gradienten-Echo-Sequenz zusammen mit einer putaminalen Atrophie verbesserte zwar die Spezifität zur Abgrenzung gegen das IPS auf 98%, ohne jedoch die Sensitivität zu verändern (Wadia et al. 2013). Da insgesamt kein einziges MRT-morphologisches Merkmal mit einer hohen Sensitivität und Spezifität vorliegt, wurden MRT-Befunde in den zweiten Konsensuskriterien für die klinische Diagnose der MSA (Gilman et al. 2008) auch nicht berücksichtigt. Damit können MRT-Befunde bei ihrem Vorliegen die klinische Verdachtsdiagnose unterstützen. Das Fehlen MSA-spezifischer MRT-Befunde schließt jedoch aufgrund der geringen Sensitivität die Diagnose nicht aus.

Eine sichere Diagnosestellung der MSA ist nach den aktuell gültigen Zweiten Konsensuskriterien nur histopathologisch möglich, und beiden hier präsentierten Studien fehlt diese post-mortem-Verifizierung. Nichtsdestotrotz stehen die Ergebnisse beider Studien über das Auftreten von irregulären unwillkürlichen Aryknorpelbewegungen, Stimmlippenbewegungsbeeinträchtigungen und Stimmlippenfixierung mit früheren Berichten über einzelne laryngeale Symptome in kleinen MSA-Kohorten im Einklang (Warnecke et al. 2019).

In der Gesamtschau beider Kohorten wiesen insgesamt 93,8 % (61 / 65) aller MSA-Patienten während der Durchführung des MSA-FEES Untersuchungsprotokolls laryngeale Auffälligkeiten auf. Im Gegensatz hierzu zeigte nur ein Patient der Alters-gematchten IPS-Kohorte laryngeale Auffälligkeiten, obwohl in der IPS-Kohorte eine längere Erkrankungsdauer vorlag.

Im Vergleich zu früheren Berichten ist die Prävalenz laryngealer Auffälligkeiten in den hier diskutierten Studien höher, was mit der systematischen Beurteilung der laryngealen Funktionen zusammenhängen könnte, die u.a. eine maximale Amplitude der Stimmlippenbewegung provozieren und dadurch eine Bewegungsstörungen aufzeigen können. Dabei wurde eine beträchtliche Diskrepanz zwischen der Prävalenz klinisch erhobener laryngealer Symptome und der Häufigkeit laryngealer Auffälligkeiten, die während

der Durchführung des MSA–FEES Untersuchungsprotokolls beobachtet wurden, deutlich. In der Pilot–Studie und der Kohorten–Studie litten insgesamt nur 27 /65 (41,5 %) MSA–Patienten an einem inspiratorischen Stridor, jedoch wiesen 61 / 65 (93,8 %) MSA–Patienten laryngeale Auffälligkeiten in der endoskopischen Diagnostik auf. 2019 wurde in einem Konsensus–Artikel zu inspiratorischem Stridor bei MSA auf die Schwierigkeit hingewiesen, dessen Auftreten zu diagnostizieren (Cortelli et al. 2019). Während in den hier diskutierten Studien das Auftreten von Stridor auf der Krankheitsanamnese bzw. klinischen Untersuchung beruhte und keine Video–Polysomnographie zur Detektion eines nächtlichen inspiratorischen Stridors durchgeführt wurde, könnte das Auftreten eines inspiratorischen Stridors in den MSA–Kohorten unterrepräsentiert sein. Ozawa und Kollegen beschrieben jedoch, dass irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen das Auftreten einer schweren Glottisstenose bei MSA–Patienten vorhersagt (Ozawa et al. 2010) und somit wahrscheinlich vor dem klinischen Beginn des inspiratorischen Stridors auftritt, was das Vorhandensein von irregulären unwillkürlichen Aryknorpelbewegungen ohne klinisch vorhandenen inspiratorischen Stridor erklären könnte.

Weder in der Pilot–Studie noch in der Kohorten–Studie wurde eine Korrelation des Auftretens laryngealer Symptome mit der Erkrankungsdauer oder dem Patientenalter gefunden. Darüber hinaus war die Häufigkeit endoskopisch erhobener laryngealer Befunde unabhängig vom MSA–Phänotyp und vom Grad der diagnostischen Sicherheit. Zwei Subgruppenanalysen in der Kohorten–Studie zeigten außerdem, dass zum einen bei MSA–Patienten mit sehr kurzer Erkrankungsdauer von ≤ 1 Jahr laryngeale Bewegungsstörungen ebenso prävalent waren wie bei der Gesamtkohorte und zum zweiten, dass sich die wenigen MSA–Patienten, die in der endoskopischen Diagnostik keine laryngealen Funktionsstörungen aufwiesen, demografisch ebenfalls nicht von der Gesamt–Kohorte unterschieden. Daher sollten laryngeale Funktionen bei Verdacht auf MSA so früh wie möglich endoskopisch beurteilt werden, auch wenn klinische Hinweise auf das Vorhandensein von Bewegungsstörungen des Kehlkopfes zunächst fehlen.

Die pathophysiologischen Ursachen laryngealer Bewegungsstörungen bei MSA werden nach wie vor kontrovers diskutiert (Warnecke et al. 2019). Erste Berichte unterstützten die Hypothese, dass der inspiratorische Stridor zusätzlich zum Bernoulli-Effekt die klinische Manifestation einer Stimmlippenabduktor-Parese darstellt (Bannister et al. 1981; Deguchi et al. 2007; Guindi et al. 1981; Hanson et al. 1983; Hayashi et al. 1997; Hughes et al. 1998; Isozaki et al. 2002; Williams et al. 1979), bei der ein plötzlicher Luftdruckabfall die Glottis verengt, was zu dem charakteristischen akustischen Laut führt (Shiba et al. 2007), ähnlich der infantilen Laryngomalazie (Dion et al. 2012).

Frühe Larynx-EMG-Studien mit Oberflächenelektroden unterstützten die Befunde einer primären Denervation der Stimmlippen-Abduktoren. Williams beobachtete eine bilaterale paretische Stimmlippen-Abduktion bei 8 / 12 MSA-Patienten (Williams et al. 1979). Bannister beschrieb histologisch eine ausgeprägte Atrophie des M. cricoarytenoideus posterior (PCA) bei drei MSA-Patienten mit so stark ausgeprägtem inspiratorischen Stridor, dass eine Tracheotomie erforderlich wurde (Bannister et al. 1981). Eine weitere Studie fand mittels Oberflächen-EMG der Kehlkopfmuskeln bei fünf MSA-Patienten Hinweise auf eine Denervation der PCA (Guindi et al. 1981). Darüber hinaus beschrieb Deguchi zwei Patienten mit reduzierter Stimmlippen-Abduktion und führte den Befund auf eine mögliche periphere Parese des N. laryngeus zurück (Deguchi et al. 2007).

Diese Befunde lassen somit zwangsläufig an eine nukleäre oder periphere Läsion denken, also eine Affektion des N. Amb oder der Nn. laryngei. Eine Studie an zwei obduzierten MSA-Patienten mit einem Stimmlippenabduktionsdefizit ergab neben histopathologischen Zeichen einer neurogenen Atrophie des PCA eine Reduktion der Nervenzellpopulation des Ncl. ambiguus im Vergleich zu einem seziierten Kontroll-Patienten ohne MSA (Isozaki et al. 2000). Zudem wurde bei denselben Patienten ein Verlust dick-myelinisierter Fasern des N. laryngeus festgestellt (Hayashi et al. 1997). Dem widersprechen allerdings mehrere Berichte, die autopsisch keine Veränderungen des N. Amb bei MSA-Patienten mit Stimmlippenbewegungsstörungen aufzeigen konnten. Eduardo Benarroch von der Mayo-Klinik Rochester, der viel zu histopathologischen Veränderungen und

klinisch–pathologischer Korrelation bei MSA forsch, konnte an fünf MSA–Patienten mit inspiratorischem Stridor, dem klinischen Korrelat einer Stimmlippenbewegungsstörung, keinen neuronalen Zellverlust im dorsalen Anteil des NAmb nachweisen (Benarroch 2003; Benarroch et al. 2003b), wohl aber im parasympathischen ventralen NAmb und DNV (Benarroch et al. 2006). Weitere Studien kommen zu demselben Ergebnis und konnten keine Auffälligkeiten des N. laryngeus oder NAmb aufzeigen (Bannister et al. 1981; DeReuck und Van Landegem 1987).

Die hier präsentierten elektromyografischen Daten ergaben ebenfalls keine Hinweise auf das Vorliegen einer nukleären oder peripheren Denervation der laryngealen Muskulatur. Vielmehr wurde, wie für Dystonie typisch, sowohl irreguläre Grundaktivität als auch eine Ko-Aktivierung der Antagonistischen Muskeln gezeigt, was im Einklang mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen steht (Alfonsi et al. 2016; Merlo et al. 2002). Zusätzlich wurde bei allen Patienten eine dezente Minderaktivierung des PCA gezeigt. Der PCA, der einzige Stimmlippen–Abduktor, ist den Stimmlippen–Adduktoren zahlenmäßig bei weitem unterlegen. Diese Dysbalance und das Fehlen des physiologischen Agonist–Antagonist–Gegenspiels trägt daher möglicherweise zur Einschränkung der Stimmlippenbewegung bei MSA bei (Isono et al. 2001; Isozaki et al. 2002).

Die hier elektromyografisch nachgewiesene Ko–Aktivierung der Stimmlippen–Abduktoren und –Adduktoren führt einerseits zu einer Einschränkung der Stimmlippen–Abduktion und reduzierter Stimmlippenbewegung und andererseits zu irregulären unwillkürlichen Aryknorpelbewegungen, entweder in der Ruhebeobachtung oder während der Durchführung des laryngealen Haltemanövers. Im Gegensatz zu Alfonsi et al. wurde in der hier präsentierten MSA-Kohorte bei 100 % elektromyografisch eine pathologische Ko-Aktivierung antagonistischer Larynx-Muskeln nachgewiesen, die sich darüber hinaus in endoskopisch nachweisbaren Bewegungsauffälligkeiten niederschlugen. Diese hohe Sensitivität ist letztlich auch der adaptierten Durchführung laryngealer Aufgaben zur selektiven Aktivierung der Larynx-Muskeln im Rahmen des MSA-FEES Untersuchungsprotokolls zu verdanken. Die dystone Ko–Innervation antagonistischer Larynx-Muskeln erklärt außerdem zum einen

die Bewegungsstörung der Stimmlippen, zum anderen die histopathologischen Befunde eines unversehrten N. Ambrosii und N. laryngei. Außerdem passt das Bild einer dystonen Innervation antagonistischer Muskeln in die klinische Phänomenologie der MSA, die sich mit fokalen oder segmentalen dystonen Symptomen wie Blepharospasmus, orofazialer Dystonie, dystonem Antecollis, Kamptokormie, Pisa-Syndrom oder Kontrakturen an Händen oder Füßen manifestieren kann (Tab. 3; Rivest et al. 1990). Zweifelsohne brächte eine simultane Ableitung dieser Gegenspieler zusammen mit einer endoskopischen Begutachtung der Bewegungsstörungen einen weiteren Vorteil, stellt letztlich für den wachen Patienten jedoch eine extreme Herausforderung dar, die nicht in adäquatem Verhältnis zum zusätzlichen Erkenntnisgewinn steht.

Aber wie lässt sich die Entstehung der laryngealen Dystonie erklären? Letztlich sind die Pathophysiologie und die topografisch-anatomischen Substrate hierfür noch unvollständig verstanden. Neurone des parabrachialen Komplexes und Teil der DRG, der in Höhe des dorsolateralen Pons den oberen zerebellären Pedunkel umschlingt, sind an der Koordination der Atempumpaktivität mit der Aktivität der Muskeln beteiligt, die die oberen Atemwege kontrollieren. Bei MSA-Patienten wird ein neuronaler Verlust von Neuronen im parabrachialen Kernkomplex beobachtet (Benarroch et al. 2013), was laryngeale Bewegungsstörungen zum einen und respiratorischen Rhythmusstörungen zum anderen erklären könnte (Benarroch 2019). Die Beobachtung paradoxer Stimmlippenbewegungen zeigt allerdings, dass zwar eine Ansteuerung der Adduktoren und Abduktoren stattfindet und auch ein Bewegungsausmaß mit voller Amplitude möglich ist, die Koordination der Bewegung jedoch nicht im Einklang mit dem Atemzyklus steht. Damit tritt der respiratorische CPG in den Fokus, der die medullären Strukturen PreBötC, Verbindungen aus der DRG zum PreBötC und Neuronengruppen unterhalb der ventralen Oberfläche der Medulla oblongata beinhaltet. Histopathologisch wurde ein neuronaler Zelluntergang im PreBötC nachgewiesen (Benarroch et al. 2003a; Schwarzacher et al. 2011). Darüber hinaus wurde bei MSA-Patienten ein Verlust serotonerger Neuronen im medullären Ncl. raphe gefunden (Benarroch et al. 2004; Coon et al. 2016) [4, 10], der eine entscheidende Rolle bei der Regulation der respiratorischen

Chemo-Sensitivität und der Modulation der DRG spielt. Dieser Befund zeigt auf, dass auch die supramedulläre Regulation des respiratorischen CPG gestört ist.

Zusätzlich wurde ein Reflex der oberen Atemwegsmuskulatur beschrieben, bei dem die Stimmlippen-Adduktoren während der Inspiration aktiviert werden, wenn die Inspirationsanstrengung gegen einen verengten Glottisspalt zunimmt (Sekita et al. 2004; Shiba et al. 2004). Dies wurde in einer Studie an fünf Patienten ohne MSA gezeigt, von denen vier an einer traumatischen Glottisstenose litten, einer an einer Parese des N. laryngeus recurrens nach Thyreoidektomie. Alle Patienten wiesen einen inspiratorischen Stridor auf, und während der Inspiration wurde eine tonische Aktivierung der Stimmlippen-Adduktoren aufgezeichnet. Zwei Patienten erhielten daher eine Tracheotomie. Interessanterweise sistierte bei der Atmung durch das offene Tracheostoma die tonische Aktivität der Stimmlippen-Adduktoren während der Inspiration, trat allerdings wieder auf, wenn das Tracheostoma verschlossen wurde und der Luftstrom erneut durch den engen Glottisspalt strömen musste (Shiba et al. 2004). Ähnliche Beobachtungen gibt es auch bei einem MSA-Patienten (Shiba und Isono 2006). Darüber hinaus zeigten mehrere Autoren, dass bei MSA-Patienten, die einen nächtlichen inspiratorischen Stridor aufweisen, CPAP die tonische Aktivierung der Stimmlippen-Adduktoren aufheben kann (Iranzo et al. 2004; Iranzo et al. 2000; Isono et al. 2001; Nonaka et al. 2006). Dieser Effekt könnte durch eine Reduktion des intratrachealen Unterdrucks erklärt werden, wodurch der transglottische Druckgradient über der Glottisstenose während der Inspiration reduziert wird und die Wahrscheinlichkeit, dass der Atemwegsreflex ausgelöst wird, sinkt (Shiba et al. 2007).

Mit einer Spezifität von 1,0 und einer Sensitivität von 0,9 können irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen als wertvoller klinischer Marker angesehen werden, der eine Abgrenzung der MSA zum IPS ermöglicht. Nach den hier präsentierten Daten können irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen als diagnostischer Biomarker angesehen werden. Einschränkend ist aber anzumerken, dass diesen Daten keine pathologische Bestätigung der Diagnose zugrunde liegt und die Zunahme der Erkrankungsschwere und

laryngealen Auffälligkeiten bisher nicht longitudinal im zeitlichen Verlauf untersucht wurde. Nichtsdestotrotz könnte der Nachweis von irregulären unwillkürlichen Aryknorpelbewegungen dazu beitragen, die diagnostische Sicherheit der MSA in Abgrenzung zum IPS unter Berücksichtigung anderer klinischer Zeichen zu verbessern, unabhängig vom MSA-Phänotyp, der Krankheitsdauer oder dem Patientenalter.

7.2 Pharyngeale Symptome

Nachdem die mit der Durchführung des MSA-FEES Untersuchungsprotokolls erhobenen laryngealen Befunde bereits eine Abgrenzung der MSA vom IPS mit hoher Spezifität und Sensitivität zulassen stellt sich nun die Frage, ob dysphagische Symptome eine ähnliche Trennschärfe innehaben.

Bereits in der Pilot-Studie wurde mit der Durchführung des MSA-FEES Untersuchungsprotokolls bei allen MSA-Patienten endoskopisch eine Dysphagie diagnostiziert, unabhängig von der Krankheitsdauer oder dem MSA-Subtyp. Am häufigsten war mit einem posterioren Leaking (87,5%) die orale Phase des Schluckaktes gestört, gefolgt von Symptomen der pharyngealen Phase im Sinne pharyngealen Residuen bei 75 % der MSA-Patienten. In der Kohorten-Studie wurde deutlich, dass neben den laryngealen Bewegungsstörungen auch dysphagische Symptome in der MSA-Kohorte prävalenter waren als in der IPS-Kohorte. Trotz längerer Erkrankungsdauer zeigten 54,4 % der IPS-Patienten keine Dysphagie im Gegensatz zu nur 15,8 % in der MSA-Kohorte. Außerdem war die Dysphagie in der MSA-Kohorte schwerer ausgeprägt. Wie in vorherigen Studien war der Schweregrad der pharyngealen Dysphagie nicht mit der Krankheitsdauer korreliert (Isono et al. 2015).

Fragmentiertes Schlucken und posteriores Leaking als Zeichen der gestörten oralen Vorbereitungs- und oralen Transportphase traten in der Beobachtungsstudie am häufigsten auf. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der bisher vorhandenen Literatur, ist zum einen

festzustellen, dass bisher keine strukturierten endoskopischen Untersuchungen zur Dysphagie bei MSA vorlagen und sich die bisherigen Beobachtungen auf videofluoroskopische und manometrische Studien beziehen. Zudem ist erwähnenswert, dass als Ergebnis videofluoroskopischer Untersuchungen bei den verschiedenen MSA-Subtypen in der Frühphase der Erkrankung unterschiedliche Dysphagiemuster vorliegen. Studien mit hohem Anteil an MSA-C-Patienten zeigten in der Frühphase der Erkrankung vorwiegend eine gestörte orale Phase (Higo et al. 2005; Higo et al. 2003b). Mit zunehmender Erkrankungsdauer der MSA-C-Patienten und Zunahme von Parkinson-Symptomen wurden in den fortgeschritteneren Stadien schließlich auch pharyngeale Symptome prävalenter (Higo et al. 2005). Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen finden Studien mit höherem MSA-P-Anteil der Patienten zunächst überwiegend pharyngeale Symptome der Dysphagie (Lee et al. 2018). Mit Fortschreiten der Erkrankung und Zunahme zerebellärer Symptome treten im Verlauf auch orale Symptome auf und nehmen im Zuge der Erkrankung rascher zu (Do et al. 2020). Insgesamt sind jedoch Patienten vom MSA-P-Subtyp früher und schwerer von einer Dysphagie betroffen und bedürfen früher einer Kostanpassung (Do et al. 2020).

Interessant ist nun, dass in den hier präsentierten Untersuchungen mit endoskopischer Evaluation des Schluckens trotz eines Verhältnisses MSA-P zu MSA-C von 4:1 mit fragmentiertem Schlucken und posteriorem Leaking orale Symptome am häufigsten nachgewiesen wurden und eine höhere Prävalenz als pharyngeale Residuen als Zeichen einer gestörten pharyngealen Phase des Schluckaktes aufwiesen. Dabei war die Erkrankungsdauer in der MSA-Kohorte der Kohorten-Studie mit im Median vier Jahren tendenziell sogar kürzer als die vorbeschriebenen Ergebnisse. Somit scheint das endoskopisch detektierbare Dysphagiemuster nicht mit dem bisherigen, durch radiologische Schluckdiagnostik erhobenen, Muster übereinzustimmen. Denn auch Störungen der oralen Phase scheinen früh im Erkrankungsverlauf bei Patienten mit MSA-P aufzutreten. Pharyngeale Residuen sind allerdings auch charakteristisch für die Dysphagie bei IPS (Suttrup und Warnecke 2016) und traten in der IPS-Kohorte der Beobachtungsstudie ähnlich häufig auf wie bei MSA-Patienten.

Zwar werden auch fragmentiertes Schlucken und posteriores Leaking als dysphagische Symptome bei IPS beschrieben, treten dort aber weitaus seltener und dann später im Erkrankungsverlauf auf (Suttrup und Warnecke 2016; Warnecke et al. 2010). Zusätzlich gibt die hier präsentierte differenzierte Betrachtung der dysphagischen Symptome bei unterschiedlichen Nahrungskonsistenzen ebenfalls Aufschluss über das spezifische Störungsmuster: ein posteriores Leaking ist bei gestörter oraler Phase des Schluckaktes bei flüssigen Konsistenzen wahrscheinlicher. Auch ist die Bolusformung bei gestörter oraler Phase für feste Konsistenzen schwieriger und führt konsekutiv bei dieser Kostform häufiger zu fragmentiertem Schlucken.

Unterstützt werden diese endoskopisch nachgewiesenen dysphagischen Symptome durch die mittels des Swallowing Disturbance Questionnaire (SDQ) erhobenen subjektiven dysphagischen Symptome. Lag eine Dysphagie vor, war diese, unabhängig von der Häufigkeit des Auftretens, mit SDQ-Fragen korreliert, die bei einer gestörten oralen Phase des Schluckaktes bejaht werden. Manor et al. validierten den SDQ an einer Kohorte von 57 IPS-Patienten und kalkulierten einen Cut-Off von 11 Punkten des Gesamtwertes für die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins einer Dysphagie. Die Übertragung desselben Cut-Off-Wertes auf die hier untersuchte Kohorte erbrachte zwar eine hohe Spezifität, jedoch geringe Sensitivität. Die Extraktion von mit Dysphagie assoziierten SDQ-Fragen in einen spezifischen MSA-SDQ mit einem möglichen Gesamtwert von 15 Punkten erbrachte schließlich eine sehr gute Reliabilität mit einem Cronbachs α von 0,81. Die Neuberechnung eines Cut-Off Wertes zeigte bei einem MSA-SDQ-Gesamtwert von 4 Punkten eine Sensitivität von 85 % bei einer Spezifität von 100 % und erlaubt somit, MSA-Patienten mit einem reliablen SDQ-Untertest zu identifizieren, die gefährdet sind, an einer Dysphagie zu leiden und somit einer endoskopischen Diagnostik zugeführt werden sollten. Der SDQ wurde an einer Kohorte mit 57 IPS-Patienten validiert (Manor et al. 2007) und im Verlauf an 100 Patienten mit Schluckstörungen unterschiedlicher Ätiologien angewendet (Cohen und Manor 2011). In der hier präsentierten Untersuchung wurde nun erstmals der SDQ an einer großen MSA-Kohorte untersucht.

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten laryngealer Symptome und dem endoskopischen Dysphagieschweregrad lag nicht vor, was mit einer früheren videofluoroskopischen Untersuchung übereinstimmt. Higo et al. konnten keinen statistischen Zusammenhang zwischen einer Stimmlippenbewegungsbeeinträchtigung und neurogener Dysphagie zeigen (Higo et al. 2003a). Im Gegensatz hierzu steht eine Untersuchung von Yamaguchi und Kollegen, die eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten eines inspiratorischen Stridors und einer neurogenen Dysphagie beschreiben (Yamaguchi et al. 2003). Letztlich beruhen diese Angaben jedoch im Gegensatz zu den hier die präsentierten Daten und der Studie von Higo auf anamnestischen Angaben. Dysphagische Symptome können jedoch sowohl videofluoroskopisch wie bei Higo et al., als auch endoskopisch, wie in den hier beschriebenen Studien, schon detektiert werden, bevor sie klinisch apparent werden. In der hier beschriebenen MSA-Kohorte gab es keine Korrelation zwischen der anamnestischen Angabe eines inspiratorischen Stridors und dem endoskopisch diagnostizierte Dysphagieschweregrad. Studien zu histopathologischen Korrelaten der MSA-Dysphagie gibt es nicht. Letztlich lassen sich aber aus den histopathologischen Studien des Hirnstammes und im besonderen NAmb und DNV Schlussfolgerungen ableiten. Denn die Binnenarchitektur aus afferenter Ebene, efferenter Ebene und organisierender Ebene mittels eines CPG ist beiden Netzwerken gleich, und es gibt auf afferenter und efferenter Ebene neuroanatomische Überschneidungen.

Die motorische Innervation des Pharynx erfolgt wie die des Larynx ebenfalls über den NAmb, die Innervation der glattgestreiften ösophagealen Anteile schließlich über den DNV. Der Nachweis eines neuronalen Zellverlustes im DNV (Benarroch et al. 2006) kann daher eine Störung der ösophagealen Transportphase bei der MSA-Dysphagie erklären. NAmb als Kerngebiet auch der motorischen Pharynxinnervation ist allerdings aufgrund der überwiegend unauffälligen histopathologischen Ergebnisse seines dorsalen Anteils bei MSA-Patienten nicht sicher in die Pathogenese der MSA-Dysphagie involviert. Somit wird bei der MSA-Dysphagie einmal mehr deutlich, dass der minutiös aufeinander abgestimmte mehretagige Schluckreflex nicht auf einer Ebene gestört ist, sondern, erneut analog zur Regulation der Atmung und laryngealer Funktionen bei MSA-Patienten, das Zusammenspiel

der verschiedenen Strukturen beeinträchtigt ist. Die koordinierende Ebene, der Schluck-CPG, umfasst prämotorische Neurone innerhalb des NTS, der FR um den NTS und Neurone der FR um den NAmb (Broussard und Altschuler 2000; Jean 2001). Benarroch wies einen Nervenzellverlust im parasympathischen ventralen NAmb nach (Benarroch et al. 2006). Da der Übergang des NAmb in die umliegenden Strukturen nicht klar definiert ist kann hier möglicherweise schon eine Affektion des Schluck-CPG vorliegen. Zudem wurde ein Nervenzellverlust der medullären FR nachgewiesen (Benarroch et al. 2003a; Coon et al. 2016), was die gestörte Koordination des Schluckaktes durch Affektion des Schluck-CPG miterklären kann.

Der alleinige Nachweis einer Dysphagie, unabhängig vom Dysphagiemuster, kann zusammengefasst nicht als spezifischer klinischer Marker zur Abgrenzung der MSA vom IPS eingesetzt werden. Auch bedingen sich laryngeale und pharyngeale Symptome nicht gegenseitig, und MSA-Patienten mit bspw. beidseitiger VFMI leiden nicht notwendigerweise auch an einer schweren Dysphagie.

Nichtsdestotrotz bleibt die Dysphagie ein klinisch relevantes Symptom der MSA, welches mit der Überlebensrate assoziiert ist (Müller et al. 2001; Petrovic et al. 2012). Da auch die Dysphagie bei MSA-Patienten vor der klinischen Erstmanifestation nachweisbar ist (Higo et al. 2003b), ist deren frühestmögliche Diagnose unerlässlich. Dabei sollte als Screening-Untersuchung der hier beschriebene MSA-SDQ Verwendung finden und bei einem Gesamtwert ≥ 4 eine endoskopische Diagnostik unter Durchführung des MSA-FEES Untersuchungsprotokolls zur die Prävention Dysphagie-bedingter Komplikationen erfolgen. Darüber hinaus sollte aufgrund der hohen Prävalenz endoskopisch detektierbarer Störungen der oralen Phase mit posteriorem Leaking und fragmentiertem Schlucken bei deren Vorkommen zusammen mit pharyngealen Residuen als Zeichen einer Störung der pharyngealen Phase bei Patienten mit kurzem Erkrankungsverlauf die Differentialdiagnose einer MSA erwogen werden.

Da die FEES zunehmend Einzug in die Neurologischen Kliniken hält (Dziewas et al. 2017) sollte jeder Patient mit der Verdachtsdiagnose einer MSA dem hier präsentierten MSA–FEES Untersuchungsprotokoll unterzogen werden. Zudem sollten laryngopharyngeale Auffälligkeiten bei MSA stärker bei der Überarbeitung der MSA–Diagnosekriterien (Gilman et al. 2008; Stankovic et al. 2019) berücksichtigt werden.

8. Zusammenfassung und Ausblick

Laryngopharyngeale Symptome haben bei Patienten mit MSA eine hohe Prävalenz. In den vom Autor angefertigten Studien konnte gezeigt werden, dass sich MSA-charakteristische Befunde mit Hilfe eines vom Autor neu entwickelten strukturierten Untersuchungsprotokolls zur systematischen Erfassung laryngopharyngealer Funktionen endoskopisch bereits detektieren lassen, bevor sie klinisch apparent werden. Die Durchführung des neu entwickelten MSA-FEES Untersuchungsprotokolls wird gut toleriert und lässt sich aufgrund der kurzen Dauer einfach in die Routinediagnostik implementieren.

Die Detektion von irregulären unwillkürlichen Aryknorpelbewegungen lässt sowohl während der Ruheatmung als auch während oder nach der vom Autor entworfenen laryngealen Halteaufgabe mit hoher Sensitivität und Spezifität eine Abgrenzung der MSA zum IPS zu, unabhängig von der Erkrankungsdauer, dem Patientenalter, der diagnostischen Sicherheit oder dem führenden MSA-Phänotyp.

Die vom Autor angefertigten elektromyografischen Untersuchungen belegen darüber hinaus eine dystone Genese der laryngealen Bewegungsstörungen mit Nachweis einer Ko-Aktivierung antagonistischer laryngealer Muskeln.

Die Studienergebnisse haben darüber hinaus gezeigt, dass die Kombination aus früh im Erkrankungsverlauf auftretender Dysphagie in der Kombination pharyngeale Residuen mit posteriorem Leaking differentialdiagnostisch an eine MSA denken lassen. Eine Adaptation des bisher nur für das idiopathische Parkinson-Syndrom validierten Swallowing Disturbance Questionnaire (SDQ) zu einem fünf-Fragen MSA-SDQ zeigte eine hohe Testreliabilität. Der für diesen MSA-SDQ ermittelte Cut-Off Wert zeigt das Vorhandensein einer endoskopisch nachweisbaren Dysphagie mit hoher Sensitivität und Spezifität an.

Pathophysiologisch lässt sich zusammenfassend sowohl für die laryngealen Auffälligkeiten, die pharyngealen Befunde, aber auch die gesamte Bandbreite der klinischen Präsentation dieser Erkrankung sagen, dass es sich bei der MSA um den Prototyp einer Erkrankung handelt, bei der die internukleären Verbindungen von Hirnstammarealen gestört sind. Durch diese gestörte Interkonnektivität sind viele lebenswichtige Systeme in ihrer Funktion beeinträchtigt, was letztlich durch den Namen der Erkrankung treffend beschrieben wird.

Da FEES inzwischen weltweit in vielen neurologischen Kliniken Einzug gefunden hat legen die hier präsentierten Ergebnisse nahe, dass alle Patienten, bei denen der Verdacht einer MSA vorliegt, einer systematischen endoskopischen Untersuchung der laryngopharyngealen Funktionen, bspw. mit dem hier präsentierten MSA–FEES Untersuchungsprotokoll, unterzogen werden sollten, um so früh wie möglich spezifische Befunde aufzudecken. Somit kann die Verdachtsdiagnose früh im Erkrankungsverlauf unterstützt und eine frühzeitige Behandlung und Einleitung neuer, möglicherweise krankheitsmodifizierender Therapien im Rahmen klinischer Studien erfolgen. Der MSA–SDQ hilft, das Vorhandensein einer Dysphagie bei Patienten mit MSA anzuzeigen.

Zukünftig werden weitere klinische Studien an größeren MSA–Kohorten mit histopathologischer Bestätigung der Diagnose benötigt, um den Beginn und die Entwicklung laryngopharyngealer Bewegungsstörungen bei MSA–Patienten zu untersuchen. Zudem sollten die bei MSA und IPS erhobenen laryngopharyngealen Befunde mit einer Kohorte von Patienten mit 4–Repeat–Tauopathien verglichen werden, da diese im Frühstadium der MSA aufgrund der ebenfalls reduzierten Levodopa–Responsivität und raschen Erkrankungsprogredienz zu deren differentialdiagnostischen Spektrum zählen.

Ende 2019 wurde auf Initiative des Autors unter der Schirmherrschaft der MSA–Studiengruppe der Movement Disorders Society eine internationale multizentrische Studie zur systematischen Untersuchung laryngopharyngealer Symptome bei MSA–Patienten initiiert, die vom Autor dieser Arbeit geleitet wird. Neben dem Vergleich mit einer IPS–Kohorte

sollen die Ergebnisse auch mit Untersuchungen an Patienten mit 4-R-Tauopathien verglichen werden. Eine Unterstudie wird zudem weitere laryngeale EMG-Daten von MSA-Patienten sammeln und so die Hoffnung wecken, Licht in das Dunkel des MSA-Rachens werfen zu können.

9. Abbildungs-, Video- und Tabellenverzeichnis

- Abb.1 (Seite 19) Das Larynx–Skelett, aus Atlas der Anatomie, Frank H. Netter (Frank H. Netter 2011)
- Abb. 2 (Seite 21) Funktion der inneren und äußeren laryngealen Muskulatur, aus Atlas der Anatomie, Frank H. Netter (Frank H. Netter 2011)
- Abb. 3 (Seite 26) Muskulatur des Pharynx: Ansicht von dorsal, teilweise eröffnet. aus Atlas der Anatomie, Frank H. Netter (Frank H. Netter 2011)
- Abb. 4 (Seite 27) Phasen des Schluckaktes. **a** orale Vorbereitungsphase, **b** orale Phase, **c** Auslösung des Schluckreflexes am Beginn der pharyngealen Phase, **d** pharyngeale Phase, **e** Ende der pharyngealen Phase kurz vor Verschluss des oberen Ösophagus sphinkters, **f** ösophageale Phase. Illustration H. Blum 2012, aus (Muhle et al. 2015)
- Abb. 5 (Seite 44) Stimmlippenpositionen während normaler Inspiration (a), normaler Expiration (b), Phonation eines normal hohen “i:” (c) und Schniefens (d) bei einem gesunden Probanden (1) und MSA–Patienten (2,3,4).
- (1) Normale Stimmlippenbewegungen mit Abduktion während der Inspiration (1a), leichter Adduktion während der Expiration (1b), nahezu kompletter Adduktion während der Phonation (1c) und nahezu maximaler Abduktion während des Schniefens (1d).
- (2) Beispiel einer Stimmlippenbewegungsbeeinträchtigung (VFMI) bei einem MSA–Patienten mit reduzierter Stimmlippen–Abduktion während der Inspiration (2a), deutlicher Stimmlippen–Adduktion während der Expiration (2b), insuffizienter Stimmlippen–Adduktion während der Phonation (2c) und insuffizienter Stimmlippen–Abduktion während des Schniefens (2d).
- (3) Beispiel einer Stimmlippen–Fixierung (VFF) bei einem MSA–Patienten mit fehlender Bewegung der linken Stimmlippe

während der Inspiration (3a), während der Expiration (3b), während des Schniefens (3d) und normaler Stimmlippen–Adduktion während der Phonation (3c).

(4) Beispiel einer paradoxen Stimmlippenbewegung (PVFM) bei einem MSA–Patienten mit paradoxer Stimmlippen–Adduktion während der Inspiration (4a), paradoxer Stimmlippen–Abduktion während der Expiration (4b), inkompletter Stimmlippen–Adduktion während der Phonation mit konsekutiver Aktivierung der falschen Stimmlippen (4c) und paradoxer Stimmlippen–Adduktion während des Schniefens (4d).

- Abb. 6 (Seite 51) Häufigkeit laryngealer Auffälligkeiten bei 57 MSA–Patienten. iACM: unregelmäßige Aryknorpelbewegungen, VFMI: Stimmlippen–Bewegungsbeeinträchtigung, PVFM: paradoxe Stimmlippenbewegung, VFF: Stimmlippenfixierung. Angaben in n (%)
- Abb. 7 (Seite 51) Häufigkeit gleichzeitig vorhandener laryngealer Auffälligkeiten bei 57 MSA–Patienten. Angaben in n (%)
- Abb. 8 (Seite 57) Position der EMG–Nadel zur Ableitung des M. thyroarytenoideus (rot) in transversaler (a) und in sagittaler Ansicht (b); aus (Volk et al. 2012)
- Abb. 9 (Seite 57) Position der EMG–Nadel zur Ableitung des M. cricoarytenoideus lateralis (rot) in transversaler (a) und in sagittaler Ansicht (b); aus (Volk et al. 2012)
- Abb. 10 (Seite 59) Position der EMG–Nadel zur Ableitung des M. cricoarytenoideus posterior (rot) in transversaler (a) und in sagittaler Ansicht (b); aus (Volk et al. 2012)
- Abb. 11 (Seite 60) Position der EMG–Nadel zur Ableitung des M. cricoarytenoideus lateralis (rot) in transversaler (a) und in sagittaler Ansicht (b); aus (Volk et al. 2012)

- Abb. 12 (Seite 64) exemplarische elektromyografische Untersuchung des linken Stimmlippenabduktor–komplexes, bestehend aus M. thyroarytenoideus und cricoarytenoideus lateralis (TA/LCA–Komplex) bei Patient #4. Verstärkung 100 μV / Division, Ablenkgeschwindigkeit 100 ms / Division; a: in Ruhe, b: tiefe Inspiration, c: Phonation.
- Abb. 13 (Seite 65) sequentielle elektromyografische Untersuchung (a) des linken Stimmlippen–Adduktorkomplexes (LCA / TA – Komplex) und (b) linken M. cricoarytenoideus posterior (PCA) während Durchführung der laryngealen Halteaufgabe bei Patient #4. Verstärkung (a) 100 μV / Division, (b) 500 μV / Division, Ablenkgeschwindigkeit 100 ms / Division;
- Abb. 14 (Seite 66) exemplarische elektromyografische Untersuchung des rechten (b) und linken (a, c) Stimmlippen–Adduktorkomplexes (LCA / TA – Komplex) bei Patientin #7. Verstärkung 500 μV / Division, Ablenkgeschwindigkeit 100 ms / Division; a: in Ruhe, b: tiefe Inspiration, c: Phonation.
- Abb. 15 (Seite 67) exemplarische elektromyografische Untersuchung des rechten M. cricoarytenoideus posterior (PCA) bei Patientin #2. Verstärkung 100 μV / Division, Ablenkgeschwindigkeit 100 ms / Division; a: in Ruhe, b: tiefe Inspiration, c: Phonation.
- Abb. 16 (Seite 68) exemplarische elektromyografische Untersuchung des rechten M. cricothyroideus (CT) bei Patient #3. Verstärkung 100 μV / Division, Ablenkgeschwindigkeit 100 ms / Division; a: in Ruhe, b: tiefe Inspiration, c: Phonation tiefes “i:“, d: Phonation hohes “i:“.
- Abb. 17 (Seite 69) dystones Aktivierungsmuster des M. tibialis anterior bei einem Patienten mit Dystonie. a: Muskelaktivität in Ruhe, b: Muskelaktivität während der Plantarflexion, also Aktivierung der antagonistischen Muskeln; aus (Preston und Shapiro 2012).

- Abb. 18 (Seite 83) ROC-Kurve mit Darstellung der Sensitivität und Spezifität (y-Achse) gegenüber dem MSA-SDQ-Gesamtwert (x-Achse).
- Videos (Seite 33) Videobeispiel zu irregulären Aryknorpelbewegungen. aus (Warnecke et al. 2019) (zur Ansicht der Videos entweder den QR-Code einscannen oder bei bestehender Internetverbindung auf den QR-Code klicken)
- Vid. 1 (Seite 33) Irreguläre Aryknorpelbewegungen (iACM) während der Ruheatmung bei einem MSA-Patienten
- Vid. 2 (Seite 33) laryngeale MSA-charakteristische Stimmlippenbewegungsbeeinträchtigung (VFMI) und irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen (iACM) bei verschiedenen laryngealen Aufgaben bei MSA-Patienten
- Teil 1: Ruheatmung:* Stimmlippenbewegungsbeeinträchtigung (VFMI) ohne irreguläre unwillkürliche Aryknorpelbewegungen während der Ruheatmung bei einem MSA-Patienten
- Teil 2: Phonation eines „i:“:* irreguläre unwillkürliche Bewegungen der Aryknorpel (iACM), der Stimmlippen und der falschen Stimmlippen während Phonation eines „i:“
- Teil 3: laryngeales Haltemanöver:* irreguläre unwillkürliche Bewegungen der Aryknorpel (iACM), der Stimmlippen und der falschen Stimmlippen während Durchführung des laryngealen Haltemanövers
- Teil 4: nach dem laryngealen Haltemanöver:* Verstärkung der irregulären unwillkürlichen Aryknorpelbewegungen nach Beendigung des laryngealen Haltemanövers
- Tab. 1 (Seite 5) Kriterien für die Diagnose einer wahrscheinlichen MSA, nach (Gilman et al. 2008)
- Tab. 2 (Seite 6) Kriterien für die Diagnose einer möglichen MSA, nach (Gilman et al. 2008)
- Tab. 3 (Seite 7) „Red Flag“ Symptome, nach (Gilman et al. 2008)

Tab. 4 (Seite 17)	Sechs red flag Kategorien mit 13 Symptomen zur Differenzierung einer MSA–P vom IPS, nach (Köllensperger et al. 2008), [§] Symptome laryngopharyngealer Funktionsstörungen
Tab. 5 (Seite 37)	das systematische MSA–FEES–Untersuchungsprotokoll, nach (Warnecke et al. 2019)
Tab. 6 (Seite 38)	Endoskopische Bewertungsskalen für pharyngeale Symptome, nach (Warnecke et al. 2010)
Tab. 7 (Seite 38)	endoskopische Skala der Dysphagie–Schwere, nach (Warnecke et al. 2010)
Tab. 8 (Seite 40)	Patientencharakteristika
Tab. 9 (Seite 41)	Sprechcharakteristika
Tab. 10 (Seite 45)	Bewertung der pharyngealen Symptome während FEES nach den Bewertungsskalen pharyngealer Symptome
Tab. 11 (Seite 49)	Patientencharakteristika der MSA– und IPS–Kohorte
Tab. 12 (Seite 52)	Korrelation der Häufigkeiten laryngealer Symptome mit Erkrankungsdauer und Patientenalter der MSA–Kohorte.
Tab. 13 (Seite 61)	Patientencharakteristika
Tab. 14 (Seite 62)	Laryngeale Bewegungsstörungen während Durchführung des MSA–FEES Untersuchungsprotokolls; ^{§i} ACM nur während Durchführung der Halteaufgabe beobachtet
Tab. 15 (Seite 63)	Aktivität der Stimmlippenabduktoren und –adduktoren in Ruhe, bei Inspiration und Phonation
Tab. 16 (Seite 71)	Häufigkeit der Dysphagie–Schweregrade
Tab. 17 (Seite 72)	Häufigkeit endoskopisch nachweisbarer dysphagischer Symptome bei Patienten mit MSA und IPS

Tab. 18 (Seite 74)	Häufigkeit endoskopisch erhobener Symptome anhand der Endoskopischen Bewertungsskalen für pharyngeale Symptome bei verschiedenen Nahrungskonsistenzen
Tab. 19 (Seite 78)	Deutsche Version des Swallowing Disturbance Questionnaire (Manor et al. 2007) nach (Simons 2012)
Tab. 20 (Seite 79)	Patientencharakteristika
Tab. 21 (Seite 81)	Korrelation zwischen der Häufigkeit des Auftretens der SDQ-Unterpunkte und dem Auftreten einer endoskopisch nachweisbaren Dysphagie
Tab. 22 (Seite 82)	Korrelation zwischen dem Auftreten eines SDQ-Unterpunktes und einer endoskopisch nachweisbaren Dysphagie
Tab. 23 (Seite 83)	Der MSA – SDQ

10. Literaturverzeichnis

- Ahmed Z, Asi YT, Sailer A, Lees AJ, Houlden H, Revesz T, Holton JL (2012) The neuropathology, pathophysiology and genetics of multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 38:4–24. doi: 10.1111/j.1365-2990.2011.01234.x
- Alfonsi E, Terzaghi M, Cosentino G, Tassorelli C, Manni R, Pozzi N, De Icco R, Bertino G, Todisco M, Alvisi E, Fresia M, Pacchetti C, Zangaglia R, Prunetti P, Moglia A (2016) Specific patterns of laryngeal electromyography during wakefulness are associated to sleep disordered breathing and nocturnal stridor in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 31:104–109. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.07.017
- Aragane N, Katoh O, Yamada H, Kuroda Y, Maeyama T (1989) Respiratory failure due to vocal cord dyskinesia in olivo-ponto-cerebellar atrophy. *Chest* 96:1212–1214.
- Bannister R, Gibson W, Michaels L, Oppenheimer D (1981) Laryngeal abductor paralysis in multiple system atrophy. A report on three necropsied cases, with observations on the laryngeal muscles and the nuclei ambiguus. *Brain* 104:351–68.
- Ben-Shlomo Y, Wenning GK, Tison F, Quinn NP (1997) Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: a meta-analysis. *Neurology* 48:384–93.
- Benarroch EE (2003) Brainstem in multiple system atrophy: Clinicopathological correlations. *Cell Mol Neurobiol* 23:519–526. doi: 10.1023/A:1025067912199
- Benarroch EE (2019) Multiple system atrophy: a disorder targeting the brainstem control of survival. *Clin Auton Res* 29:549–551. doi: 10.1007/s10286-019-00643-7
- Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Parisi JE (2013) Parabrachial nucleus involvement in multiple system atrophy. *Auton Neurosci* 177:170–174. doi: 10.1016/j.autneu.2013.04.007
- Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Parisi JE (2003a) Depletion of ventromedullary NK-1 receptor-immunoreactive neurons in multiple system atrophy. *Brain* 126:2183–2190. doi: 10.1093/brain/awg220
- Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Parisi JE (2004) Involvement of medullary serotonergic

- groups in multiple system atrophy. *Ann Neurol* 55:418–422. doi: 10.1002/ana.20021
- Benarroch EE, Schmeichel AM, Parisi JE (2003b) Preservation of branchiomotor neurons of the nucleus ambiguus in multiple system atrophy. *Neurology* 60:115–7. doi: 10.1212/01.wnl.0000042087.07133.87
- Benarroch EE, Schmeichel AM, Sandroni P, Low PA, Parisi JE (2006) Involvement of vagal autonomic nuclei in multiple system atrophy and Lewy body disease. *Neurology* 66:378–383. doi: 10.1212/01.wnl.0000196638.98781.bb
- Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, Vidailhet M, Payan C, Leigh PN, NNIPPS Study Group (2009) Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. *Brain* 132:156–71. doi: 10.1093/brain/awn291
- Bianchi AL, Denavit-Saubié M, Champagnat J (1995) Central control of breathing in mammals: neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters. *Physiol Rev* 75:1–45. doi: 10.1152/physrev.1995.75.1.1
- Bieger D, Hopkins DA (1987) Viscerotopic representation of the upper alimentary tract in the medulla oblongata in the rat: the nucleus ambiguus. *J Comp Neurol* 262:546–562. doi: 10.1002/cne.902620408
- Blumin JH, Pcolinsky DE, Atkins JP (2004) Laryngeal findings in advanced Parkinson's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 113:253–258. doi: 10.1177/000348940411300401
- Brooks DJ, Seppi K (2009) Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord* 24:949–964. doi: 10.1002/mds.22413
- Broussard DL, Altschuler SM (2000) Brainstem viscerotopic organization of afferents and efferents involved in the control of swallowing. *Am J Med* 108 Suppl:79S-86S. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00343-5
- Chitose SI, Kikuchi A, Ikezono K, Umeno H, Nakashima T (2012) Effect of laser arytenoidectomy on respiratory stridor caused by multiple system atrophy. *J Clin Sleep Med* 8:713–715. doi: 10.5664/jcsm.2272
- Cohen JT, Manor Y (2011) Swallowing disturbance questionnaire for detecting dysphagia. *Laryngoscope* 121:1383–1387. doi: 10.1002/lary.21839

- Coon EA, Schmeichel AM, Parisi JE, Cykowski MD, Low PA, Benarroch EE (2016) Medullary neuronal loss is not associated with α -synuclein burden in multiple system atrophy. *Mov Disord* 31:1802–1809. doi: 10.1002/mds.26798
- Cortelli P, Calandra-Buonaura G, Benarroch EE, Giannini G, Iranzo A, Low PA, Martinelli P, Provini F, Quinn N, Tolosa E, Wenning GK, Abbruzzese G, Bower P, Alfonsi E, Ghorayeb I, Ozawa T, Pacchetti C, Pozzi NG, Vicini C, Antonini A, Bhatia KP, Bonavita J, Kaufmann H, Pellecchia MT, Pizzorni N, Schindler A, Tison F, Vignatelli L, Meissner WG (2019) Stridor in multiple system atrophy: Consensus statement on diagnosis, prognosis, and treatment. *Neurology* 93:630–639. doi: 10.1212/WNL.0000000000008208
- Deguchi K, Ikeda K, Shimamura M, Urai Y, Tsukaguchi M, Touge T, Takeuchi H, Sasaki I, Kuriyama S (2007) Assessment of autonomic dysfunction of multiple system atrophy with laryngeal abductor paralysis as an early manifestation. *Clin Neurol Neurosurg* 109:892–895. doi: 10.1016/j.clineuro.2007.07.020
- Déjérine J, Thomas A (1900) L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. *Nouv Iconogr Salpet* 13:330–370.
- DeReuck J, Van Landegem W (1987) The posterior crico-arytenoid muscle in two cases of Shy-Drager syndrome with laryngeal stridor. Comparison of the histological, histochemical and biometric findings. *J Neurol* 234:187–90. doi: 10.1007/bf00314142
- Dion GR, Eller RL, Thomas RF (2012) Diagnosing aerodynamic supraglottic collapse with rest and exercise flexible laryngoscopy. *J Voice* 26:779–84. doi: 10.1016/j.jvoice.2012.01.004
- Do HJ, Seo HG, Lee HH, Oh BM, Kim Y, Kim A, Kim HJ, Jeon B, Han TR (2020) Progression of Oropharyngeal Dysphagia in Patients with Multiple System Atrophy. *Dysphagia* 35:24–31. doi: 10.1007/s00455-019-09990-z
- Dodel R, Spottke A, Gerhard A, Reuss A, Reinecker S, Schimke N, Trenkwalder C, Sixel-Döring F, Herting B, Kamm C, Gasser T, Sawires M, Geser F, Köllensperger M, Seppi K, Kloss M, Krause M, Daniels C, Deuschl G, Böttger S, Naumann M, Lipp A, Gruber D, Kupsch A, Du Y, Turkheimer F, Brooks DJ, Klockgether T, Poewe W, Wenning G, Schade-Brittinger C, Oertel WH, Eggert K (2010) Minocycline 1-year therapy in multiple-system-atrophy:

- effect on clinical symptoms and [(11)C] (R)-PK11195 PET (MEMSA-trial). *Mov Disord* 25:97–107. doi: 10.1002/mds.22732
- Dziewas R, Baijens L, Schindler A, Verin E, Michou E, Clave P, European Society for Swallowing Disorders (2017) European Society for Swallowing Disorders FEES Accreditation Program for Neurogenic and Geriatric Oropharyngeal Dysphagia. *Dysphagia* 32:725–733. doi: 10.1007/s00455-017-9828-9
- Dziewas R, Glahn J, Helfer C, Ickenstein G, Keller J, Ledl C, Lindner-Pfleghar B, G. Nabavi D, Prosiegel M, Riecker A, Lapa S, Stanschus S, Warnecke T, Busse O (2016) Flexible endoscopic evaluation of swallowing (FEES) for neurogenic dysphagia: training curriculum of the German Society of Neurology and the German stroke society. *BMC Med Educ* 16:70. doi: 10.1186/s12909-016-0587-3
- Fanciulli A, Wenning GK (2015) Multiple-System Atrophy. *N Engl J Med* 372:249–263. doi: 10.1056/NEJMra1311488
- Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE (2003) Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci* 26:239–266. doi: 10.1146/annurev.neuro.26.041002.131103
- Feng J-Y, Huang B, Yang W-Q, Zhang Y-H, Wang L-M, Wang L-J, Zhong X-L (2015) The putaminal abnormalities on 3.0T magnetic resonance imaging: can they separate parkinsonism-predominant multiple system atrophy from Parkinson’s disease? *Acta Radiol* 56:322–8. doi: 10.1177/0284185114524090
- Fernagut P, Tison F (2012) Animal Models of Multiple System Atrophy. *Neuroscience* 211:77–82. doi: 10.1016/J.NEUROSCIENCE.2011.09.044
- Frank H. Netter (2011) *Atlas der Anatomie*, 5. Auflage. Urban & Fischer Verlag
- Gandor F, Vogel A, Claus I, Ahring S, Gruber D, Heinze H-J, Dziewas R, Ebersbach G, Warnecke T (2020) Laryngeal Movement Disorders in Multiple System Atrophy - a Diagnostic Biomarker? *Mov Disord*. doi: 10.1002/mds.28220
- Ghorayeb I, Yekhleif F, Bioulac B, Tison F (2005) Continuous positive airway pressure for sleep-related breathing disorders in multiple system atrophy: Long-term acceptance. *Sleep Med* 6:359–362. doi: 10.1016/j.sleep.2004.10.002

- Giannini G, Calandra-Buonaura G, Mastrolilli F, Righini M, Bacchi-Reggiani ML, Cecere A, Barletta G, Guaraldi P, Provini F, Cortelli P (2016) Early stridor onset and stridor treatment predict survival in 136 patients with MSA. *Neurology* 87:1375–1383. doi: 10.1212/WNL.0000000000003156
- Gilman S, Low P, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler C, Kaufmann H, Klockgether T, Lang A, Lantos P, Litvan I, Mathias C, Oliver E, Robertson D, Schatz I, Wenning G (1998) Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 8:359–362. doi: 10.1007/BF02309628
- Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lang AE, Lantos PL, Litvan I, Mathias CJ, Oliver E, Robertson D, Schatz I, Wenning GK (1999) Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 163:94–98. doi: 10.1016/S0022-510X(98)00304-9
- Gilman S, May SJ, Shults CW, Tanner CM, Kukull W, Lee VM-Y, Masliah E, Low P, Sandroni P, Trojanowski JQ, Ozelius L, Foroud T, North American Multiple System Atrophy Study Group (2005) The North American Multiple System Atrophy Study Group. *J Neural Transm* 112:1687–94. doi: 10.1007/s00702-005-0381-6
- Gilman S, Wenning GK, Low P a, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Dürr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees A, Poewe W, Quinn N, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K, Vidailhet M (2008) Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 71:670–6.
- Glass GA, Josephs KA, Ahlskog JE (2006) Respiratory insufficiency as the primary presenting symptom of multiple-system atrophy. *Arch Neurol* 63:978–981. doi: 10.1001/archneur.63.7.978
- Guindi GM, Bannister R, Gibson WPR, Payne JK (1981) Laryngeal electromyography in multiple system atrophy with autonomic failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:49–53. doi: 10.1136/jnnp.44.1.49
- Hanson DG, Gerratt BR, Ward PH (1984) Cinegraphic observations of laryngeal function in Parkinson's disease. *Laryngoscope* 94:348–353.

- Hanson DG, Ludlow CL, Bassich CJ (1983) Vocal Fold Paresis in Shy-Drager Syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 92:85–90. doi: 10.1177/000348948309200121
- Hayashi M, Isozaki E, Oda M, Tanabe H, Kimura J (1997) Loss of large myelinated nerve fibres of the recurrent laryngeal nerve in patients with multiple system atrophy and vocal cord palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62:234–8.
- Heman-Ackah YD, Barr A (2006) Mild Vocal Fold Paresis: Understanding Clinical Presentation and Electromyographic Findings. *J Voice* 20:269–281. doi: 10.1016/j.jvoice.2005.03.010
- Higo R, Nito T, Tayama N (2005) Swallowing function in patients with multiple-system atrophy with a clinical predominance of cerebellar symptoms (MSA-C). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 262:646–50. doi: 10.1007/s00405-004-0883-0
- Higo R, Tayama N, Watanabe T, Nitou T (2003a) Vocal fold motion impairment in patients with multiple system atrophy: evaluation of its relationship with swallowing function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. doi: 10.1136/jnnp.74.7.982
- Higo R, Tayama N, Watanabe T, Nitou T, Ugawa Y (2003b) Videofluoroscopic and manometric evaluation of swallowing function in patients with multiple system atrophy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112:630–636. doi: 10.1177/000348940311200710
- Hillel AD (2001) The study of laryngeal muscle activity in normal human subjects and in patients with laryngeal dystonia using multiple fine-wire electromyography. *Laryngoscope* 111:1–47. doi: 10.1097/00005537-200104001-00001
- Holmberg B, Johansson J-O, Poewe W, Wenning G, Quinn NP, Mathias C, Tolosa E, Cardozo A, Dizdar N, Rascol O, Slaoui T, Growth-Hormone MSA Study Group, European MSA Study Group (2007) Safety and tolerability of growth hormone therapy in multiple system atrophy: a double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 22:1138–44. doi: 10.1002/mds.21501
- Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ (2002) The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 125:861–870. doi: 10.1093/brain/awf080
- Hughes RG, Gibbin KP, Lowe J (1998) Vocal fold abductor paralysis as a solitary and fatal

- manifestation of multiple system atrophy. *J Laryngol Otol* 112:177–8.
- Ilg W, Bastian A, Boesch S, Burciu R, Celnik P, Claaßen J, Feil K, Kalla R, Miyai I, Nachbauer W, Schöls L, Strupp M, Synofzik M, Teufel J, Timmann D (2014) Consensus Paper: Management of Degenerative Cerebellar Disorders. *Cerebellum*. doi: 10.1007/S12311-013-0531-6
- Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E (2000) Continuous positive air pressure eliminates nocturnal stridor in multiple system atrophy. Barcelona Multiple System Atrophy Study Group. *Lancet* (London, England) 356:1329–30.
- Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E, Vilaseca I, Valldeoriola F, Martí MJ, Muñoz E (2004) Long-term effect of CPAP in the treatment of nocturnal stridor in multiple system atrophy. *Neurology* 63:930–932.
- Isono C, Hirano M, Sakamoto H, Ueno S, Kusunoki S, Nakamura Y (2015) Differential Progression of Dysphagia in Hereditary and Sporadic Ataxias Involving Multiple Systems. *Eur Neurol* 74:237–242. doi: 10.1159/000442252
- Isono S, Shiba K, Yamaguchi M, Tanaka A, Hattori T, Konno A, Nishino T (2001) Pathogenesis of laryngeal narrowing in patients with multiple system atrophy. *J Physiol* 536:237–249. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00237.x
- Isozaki E, Matsubara S, Hayashida T, Oda M, Hirai S (2000) Morphometric study of nucleus ambiguus in multiple system atrophy presenting with vocal cord abductor paralysis. *Clin Neuropathol* 19:213–220.
- Isozaki E, Naito R, Kanda T, Mizutani T, Hirai S (2002) Different mechanism of vocal cord paralysis between spinocerebellar ataxia (SCA 1 and SCA 3) and multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 197:37–43. doi: 10.1016/S0022-510X(02)00046-1
- Isozaki E, Shimizu T, Takamoto K, Horiguchi S, Hayashida T, Oda M, Tanabe H (1995) Vocal cord abductor paralysis (VCAP) in Parkinson's disease: difference from VCAP in multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 130:197–202. doi: 10.1016/0022-510X(95)00030-6
- Jean A (2001) Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev* 81:929–969. doi: 10.1152/physrev.2001.81.2.929

- Jean A, Amri M, Calas A (1983) Connections between the ventral medullary swallowing area and the trigeminal motor nucleus of the sheep studied by tracing techniques. *J Auton Nerv Syst* 7:87–96. doi: 10.1016/0165-1838(83)90038-3
- Jordan D (2001) Central nervous pathways and control of the airways. *Respir Physiol* 125:67–81. doi: 10.1016/s0034-5687(00)00205-x
- Kasahara S, Miki Y, Kanagaki M, Kondo T, Yamamoto A, Morimoto E, Okada T, Ito H, Takahashi R, Togashi K (2012) “Hot cross bun” sign in multiple system atrophy with predominant cerebellar ataxia: a comparison between proton density-weighted imaging and T2-weighted imaging. *Eur J Radiol* 81:2848–52. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.12.012
- Kenyon GS, Apps MC, Traub M (1984) Stridor and obstructive sleep apnea in Shy-Drager syndrome treated by laryngofissure and cord lateralization. *Laryngoscope* 94:1106–8.
- Kew J, Gross M, Chapman P (1990) Shy-Drager syndrome presenting as isolated paralysis of vocal cord abductors. *Br Med J* 300:1441.
- Kim H-J, Jeon BS, Lee J-Y, Yun JY (2011) Survival of Korean patients with multiple system atrophy. *Mov Disord* 26:909–12. doi: 10.1002/mds.23580
- Kim H-J, Jeon BS, Lee J-Y, Yun JY, Kim YE, Paek SH (2012) Young-onset multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 319:168–70. doi: 10.1016/j.jns.2012.04.016
- Klockgether T, Mariotti C, Paulson HL (2019) Spinocerebellar ataxia. *Nat Rev Dis Prim* 5:1–21. doi: 10.1038/s41572-019-0074-3
- Koga S, Aoki N, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Josephs KA, Wszolek ZK, Langston JW, Dickson DW (2015) When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: an autopsy study of 134 patients. *Neurology* 85:404–12. doi: 10.1212/WNL.0000000000001807
- Köllensperger M, Geser F, Ndayisaba J-P, Boesch S, Seppi K, Ostergaard K, Dupont E, Cardozo A, Tolosa E, Abele M, Klockgether T, Yekhlef F, Tison F, Daniels C, Deuschl G, Coelho M, Sampaio C, Bozi M, Quinn N, Schrag A, Mathias CJ, Fowler C, Nilsson CF, Widner H, Schimke N, Oertel W, Del Sorbo F, Albanese A, Pallecchia MT, Barone P, Djaldetti R, Colosimo C, Meco G, Gonzalez-Mandly A, Berciano J, Gurevich T, Giladi N, Galitzky M, Rascol O, Kamm C, Gasser T, Siebert U, Poewe W, Wenning GK, EMSA-SG (2010)

- Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord* 25:2604–12. doi: 10.1002/mds.23192
- Köllensperger M, Geser F, Seppi K, Stampfer-Kountchev M, Sawires M, Scherfler C, Boesch S, Mueller J, Koukouni V, Quinn N, Pellecchia MT, Barone P, Schimke N, Dodel R, Oertel W, Dupont E, Østergaard K, Daniels C, Deuschl G, Gurevich T, Giladi N, Coelho M, Sampaio C, Nilsson C, Widner H, Sorbo F Del, Albanese A, Cardozo A, Tolosa E, Abele M, Klockgether T, Kamm C, Gasser T, Djaldetti R, Colosimo C, Meco G, Schrag A, Poewe W, Wenning GK, European MSA Study Group (2008) Red flags for multiple system atrophy. *Mov Disord* 23:1093–9. doi: 10.1002/mds.21992
- Kurihara K, Kita K, Hirayama K, Hara T (1993) Dysphagia in Multiple System Atrophy - Radiological and Manometric Study. *Rinsho Shinkeigaku* 33:271–7.
- Lalich IJ, Ekblom DC, Starkman SJ, Orbelo DM, Morgenthaler TI (2014) Vocal fold motion impairment in multiple system atrophy. *Laryngoscope* 124:730–735. doi: 10.1002/lary.24402
- Lang IM (2009) Brain Stem Control of the Phases of Swallowing. *Dysphagia* 24:333–348. doi: 10.1007/s00455-009-9211-6
- Lee HH, Seo HG, Kim K, Lee SH, Lee WH, Oh B-M, Lee W-W, Kim Y, Kim A, Kim H-J, Jeon B, Han TR (2018) Characteristics of Early Oropharyngeal Dysphagia in Patients with Multiple System Atrophy. *Neurodegener Dis* 18:84–90. doi: 10.1159/000487800
- Lee PH, Lee JE, Kim H-S, Song SK, Lee HS, Nam HS, Cheong J-W, Jeong Y, Park H-J, Kim DJ, Nam CM, Lee JD, Kim HO, Sohn YH (2012) A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Ann Neurol* 72:32–40. doi: 10.1002/ana.23612
- Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger GU (2016) The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int* 5:61–9. doi: 10.3238/arztebl.2016.0061
- Levin J, Maaß S, Schuberth M, Giese A, Oertel WH, Poewe W, Trenkwalder C, Wenning GK, Mansmann U, Südmeyer M, Eggert K, Mollenhauer B, Lipp A, Löhle M, Classen J, Münchau

- A, Kassubek J, Gandor F, Berg D, Egert-Schwender S, Eberhardt C, Paul F, Bötzel K, Ertl-Wagner B, Huppertz H-J, Ricard I, Höglinger GU, André E, Blankenstein C, Canelo M, Düring M, Ebentheuer J, Fricke C, Gerbes A, Groiss S, Gruber D, Hartmann C, Kirchner T, Kroneberg D, Kunz M, Lorenzl S, Moldovan A, Noda A, Pape H, Respondek G, Schäffer E, Schneider M, Schnitzler A, Schulz-Schaeffer W, Schwarz J, Skowronek C, Storch A, Tadic V, Vadász D, Zimmermann B (2019) Safety and efficacy of epigallocatechin gallate in multiple system atrophy (PROMESA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 724–735. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30141-3
- Limanaqi F, Biagioni F, Gambardella S, Familiari P, Frati A, Fornai F (2020) Promiscuous Roles of Autophagy and Proteasome in Neurodegenerative Proteinopathies. *Int J Mol Sci*. doi: 10.3390/ijms21083028
- Low PA, Robertson D, Gilman S, Kaufmann H, Singer W, Biaggioni I, Freeman R, Perlman S, Hauser RA, Cheshire W, Lessig S, Vernino S, Mandrekar J, Dupont WD, Chelimsky T, Galpern WR (2014) Efficacy and safety of rifampicin for multiple system atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 13:268–75. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70301-6
- Manor Y, Giladi N, Cohen A, Fliss DM, Cohen JT (2007) Validation of a swallowing disturbance questionnaire for detecting dysphagia in patients with Parkinson’s disease. *Mov Disord* 22:1917–1921. doi: 10.1002/mds.21625
- Martinovits G, Leventon G, Goldhammer Y, Sadeh M (1988) Vocal cord paralysis as a presenting sign in the Shy-Drager syndrome. *J Laryngol Otol* 102:280–281. doi: 10.1017/S0022215100104724
- Matsusue E, Fujii S, Kanasaki Y, Sugihara S, Miyata H, Ohama E, Ogawa T (2008) Putaminal lesion in multiple system atrophy: postmortem MR-pathological correlations. *Neuroradiology* 50:559–67. doi: 10.1007/s00234-008-0381-y
- Meissner WG, Fernagut PO, Dehay B, Péran P, Traon AP Le, Foubert-Samier A, Lopez Cuina M, Bezard E, Tison F, Rascol O (2019) Multiple System Atrophy: Recent Developments and Future Perspectives. *Mov Disord* 34:1629–1642. doi: 10.1002/mds.27894

- Merlo IM, Occhini A, Pacchetti C, Alfonsi E (2002) Not paralysis, but dystonia causes stridor in multiple system atrophy. *Neurology* 58:649–652. doi: 10.1212/WNL.58.4.649
- Miller AJ (1972) Significance of sensory inflow to the swallowing reflex. *Brain Res* 43:147–159. doi: 10.1016/0006-8993(72)90280-6
- Miller AJ (1986) Neurophysiological basis of swallowing. *Dysphagia* 1:91. doi: 10.1007/BF02407121
- Muhle P, Wirth R, Glahn J, Dziewas R (2015) Schluckstörungen im Alter: Physiologie und Pathophysiologie. *Nervenarzt* 86:440–451. doi: 10.1007/s00115-014-4183-7
- Mullen J, Savage A, Minkwitz C, et al. (2018) Safety, biomarker effects, and efficacy of the myeloperoxidase inhibitor AZD3241 in patients with multiple system atrophy: a 12-week randomized multicenter PET study. *Clin Auton Res* 28:144.
- Müller J, Wenning GK, Verny M, McKee A, Chaudhuri KR, Jellinger K, Poewe W, Litvan I (2001) Progression of Dysarthria and Dysphagia in Postmortem-Confirmed Parkinsonian Disorders. *Arch Neurol* 58:259. doi: 10.1001/archneur.58.2.259
- Nonaka M, Imai T, Shintani T, Kawamata M, Chiba S, Matsumoto H (2006) Non-invasive positive pressure ventilation for laryngeal contraction disorder during sleep in multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 247:53–58. doi: 10.1016/j.jns.2006.03.008
- O’Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, Silveira-Moriyama L, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ (2008) Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain* 131:1362–1372. doi: 10.1093/brain/awn065
- Ogawa T, Sakakibara R, Kuno S, Ishizuka O, Kitta T, Yoshimura N (2017) Prevalence and treatment of LUTS in patients with Parkinson disease or multiple system atrophy. *Nat Rev Urol* 14:79–89. doi: 10.1038/nrurol.2016.254
- Onimaru H, Homma I (2003) A novel functional neuron group for respiratory rhythm generation in the ventral medulla. *J Neurosci* 23:1478–1486. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-04-01478.2003
- Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees A, Wenning G, Quinn N (2009) A Validation Exercise on the New Consensus Criteria for Multiple System Atrophy. *Mov Disord* 24:2272–6. doi:

10.1002/MDS.22826

- Osaki Y, Wenning GK, Daniel SE, Hughes A, Lees AJ, Mathias CJ, Quinn N (2002) Do published criteria improve clinical diagnostic accuracy in multiple system atrophy? *Neurology* 59:1486–91. doi: 10.1212/01.wnl.0000028690.15001.00
- Ozawa T, Sekiya K, Aizawa N, Terajima K, Nishizawa M (2016) Laryngeal stridor in multiple system atrophy: Clinicopathological features and causal hypotheses. *J Neurol Sci* 361:243–249. doi: 10.1016/j.jns.2016.01.007
- Ozawa T, Shinoda H, Tomita M, Shimohata T, Nakayama H, Nishizawa M (2010) Tremulous arytenoid movements predict severity of glottic stenosis in multiple system atrophy. *Mov Disord* 25:1418–1423. doi: 10.1002/mds.23090
- Palma JA, Kaufmann H (2018) Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord* 33:372–390. doi: 10.1002/mds.27344
- Papapetropoulos S, Tuchman A, Laufer D, Papatsoris AG, Papapetropoulos N, Mash DC (2006) Causes of death in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:327–329. doi: 10.1136/jnnp.2006.103929
- Perez-Lloret S, Flabeau O, Fernagut PO, Pavy-Le Traon A, Rey MV, Foubert-Samier A, Tison F, Rascol O, Meissner WG (2015) Current Concepts in the Treatment of Multiple System Atrophy. *Mov Disord Clin Pract* 2:6–16. doi: 10.1002/mdc3.12145
- Perez KS, Ramig LO, Smith ME, Dromey C (1996) The parkinson larynx: Tremor and videostroboscopic findings. *J Voice* 10:354–361. doi: 10.1016/S0892-1997(96)80027-0
- Perlman A, Schulze-Delrieu K (1997) Deglutition and its disorders : anatomy, physiology, clinical diagnosis, and management. San Diego : Singular Pub. Group
- Petrovic IN, Ling H, Asi Y, Ahmed Z, Kukkle PL, Hazrati L-N, Lang AE, Revesz T, Holton JL, Lees AJ (2012) Multiple system atrophy-parkinsonism with slow progression and prolonged survival: A diagnostic catch. *Mov Disord* 27:1186–90. doi: 10.1002/mds.25115
- Poewe W, Seppi K, Fitzer-Attas CJ, Wenning GK, Gilman S, Low PA, Giladi N, Barone P, Sampaio C, Eyal E, Rascol O, Rasagiline-for-MSA investigators (2015) Efficacy of rasagiline in patients with the parkinsonian variant of multiple system atrophy: a randomised,

placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 14:145–52. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70288-1

Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G (2015) MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 30:1591–601. doi: 10.1002/mds.26424

Quinn N (1989) Multiple system atrophy-the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52:78–89. doi: 10.1136/jnnp.52.Suppl.78

Ramalingam M, Huh Y-J, Lee Y-I (2019) The Impairments of α -Synuclein and Mechanistic Target of Rapamycin in Rotenone-Induced SH-SY5Y Cells and Mice Model of Parkinson's Disease. *Front Neurosci* 13:1028. doi: 10.3389/fnins.2019.01028

Rascol O, French MSA-Fluoxetine Study-Group (2012) Preliminary results of the French MSA fluoxetine study. *Eur J Neurol* 19:262.

Reiter R, Hoffmann TK, Rotter N, Pickhard A, Scheithauer MO, Brosch S (2014) Etiology, Diagnosis, Differential Diagnosis and Therapy of Vocal Fold Paralysis. *Laryngo-Rhinotologie* 161–173.

Rivest J, Quinn N, Marsden CD (1990) Dystonia in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 40:1571–8. doi: 10.1212/wnl.40.10.1571

Salazar G, Valls-Solé J, Martí MJ, Chang H, Tolosa ES (2000) Postural and action myoclonus in patients with parkinsonian type multiple system atrophy. *Mov Disord* 15:77–83. doi: 10.1002/1531-8257(200001)15:1<77::AID-MDS1013>3.0.CO;2-N

Schwarzacher SW, Rüb U, Deller T (2011) Neuroanatomical characteristics of the human pre-Bötzing complex and its involvement in neurodegenerative brainstem diseases. *Brain* 134:24–35. doi: 10.1093/brain/awq327

Sekita Y, Shiba K, Nakazawa K, Numasawa T, Isono S (2004) Inspiratory activation of the vocal cord adductor, part II: Animal study in the cat. *Laryngoscope* 114:376–80. doi: 10.1097/00005537-200402000-00037

- Shiba K, Isono S (2006) Tracheostomy abolishes paradoxical activation of the vocal cord adductor in multiple system atrophy. *Auris Nasus Larynx* 33:295–298. doi: 10.1016/j.anl.2005.11.018
- Shiba K, Isono S, Nakazawa K (2007) Paradoxical vocal cord motion: A review focused on multiple system atrophy. *Auris Nasus Larynx* 34:443–452. doi: 10.1016/j.anl.2007.03.006
- Shiba K, Isono S, Sekita Y, Tanaka A (2004) Inspiratory Activation of the Vocal Cord Adductor, Part I: Human Study in Patients with Restricted Abduction of the Vocal Cords. *Laryngoscope* 114:372–375. doi: 10.1097/00005537-200402000-00036
- Shimohata T, Shinoda H, Nakayama H, Ozawa T, Terajima K, Yoshizawa H, Matsuzawa Y, Onodera O, Naruse S, Tanaka K, Takahashi S, Gejyo F, Nishizawa M (2007) Daytime hypoxemia, sleep-disordered breathing, and laryngopharyngeal findings in multiple system atrophy. *Arch Neurol* 64:856–861. doi: 10.1001/archneur.64.6.856
- Shy G, Drager G (1960) A neurologic syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical pathologic study. *Arch Neurol* 511–527.
- Silber MH, Levine S (2000) Stridor and death in multiple system atrophy. *Mov Disord* 15:699–704.
- Simons J (2012) Früherkennung von Dysphagien bei Parkinson (IPS) - Entwicklung und Validierung eines klinischen Patientenfragebogens (Münchener Dysphagie Test – Parkinson’s Disease, MDT-PD) zur Früherfassung von Schluckstörungen bei idiopathischem Parkinson-Syndrom.
- Simpson D, Kaufman H, Sanders I, Wolfe D (1992) Laryngeal dystonia in multiple system atrophy. *Muscle Nerve* 1992;15:1213–5. *Muscle Nerve* 15:1213–15.
- St-John WM, Paton JFR (2004) Role of pontile mechanisms in the neurogenesis of eupnea. *Respir Physiol Neurobiol* 143:321–332. doi: 10.1016/j.resp.2004.05.010
- Stankovic I, Quinn N, Vignatelli L, Antonini A, Berg D, Coon E, Cortelli P, Fanciulli A, Ferreira JJ, Freeman R, Halliday G, Höglinger GU, Iodice V, Kaufmann H, Klockgether T, Kostic V, Krismer F, Lang A, Levin J, Low P, Mathias C, Meissner WG, Kaufmann LN, Palma JA, Panicker JN, Pellecchia MT, Sakakibara R, Schmähmann J, Scholz SW, Singer W, Stamelou

- M, Tolosa E, Tsuji S, Seppi K, Poewe W, Wenning GK (2019) A critique of the second consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord* 34:975–984. doi: 10.1002/mds.27701
- Suttrup I, Warnecke T (2016) Dysphagia in Parkinson's Disease. *Dysphagia* 31:24–32. doi: 10.1007/s00455-015-9671-9
- Taniguchi H, Nakayama H, Hori K, Nishizawa M, Inoue M, Shimohata T (2015) Esophageal Involvement in Multiple System Atrophy. *Dysphagia* 30:669–673. doi: 10.1007/s00455-015-9641-2
- Taylor EW, Jordan D, Coote JH (1999) Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. *Physiol Rev* 79:855–916. doi: 10.1152/physrev.1999.79.3.855
- Thexton AJ, Crompton AW (1998) The control of swallowing. In: Linden RWA (ed) *Sci. Basis Eating*, *Front. Oral Biol.* pp 168–222
- Todisco M, Zangaglia R, Minafra B, Terzaghi M, Alfonsi E, Vitali P, Pacchetti C (2016) Clinical and instrumental features of multiple system atrophy with laryngeal stridor.
- Umeno H, Ueda Y, Mori K, Chijiwa K, Nakashima T, Kotby NM (2000) Management of impaired vocal fold movement during sleep in a patient with Shy-Drager syndrome. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg* 21:344–348. doi: 10.1053/ajot.2000.16174
- Uzawa A, Sakakibara R, Tamura N, Asahina M, Yamanaka Y, Uchiyama T, Ito T, Yamamoto T, Liu Z, Hattori T (2005) Laryngeal abductor paralysis can be a solitary manifestation of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1739. doi: 10.1136/jnnp.2005.068023
- Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Plazzi G, Vicini C, Campanini A, D'Angelo R, Provini F, Montagna P (2007) Sleep-related stridor due to dystonic vocal cord motion and neurogenic tachypnea/tachycardia in multiple system atrophy. *Mov Disord* 22:673–8. doi: 10.1002/mds.21384
- Volk GF, Hagen R, Pototschnig C, Friedrich G, Nawka T, Arens C, Mueller A, Foerster G, Finkensieper M, Lang-Roth R, Sittel C, Storck C, Grosheva M, Kotby MN, Klingner CM,

- Guntinas-Lichius O (2012) Laryngeal electromyography: A proposal for guidelines of the European laryngological society. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 269:2227–2245. doi: 10.1007/s00405-012-2036-1
- Wadia PM, Howard P, Ribeiro MQ, Robblee J, Asante A, Mikulis DJ, Lang AE (2013) The value of GRE, ADC and routine MRI in distinguishing Parkinsonian disorders. *Can J Neurol Sci* 40:389–402. doi: 10.1017/s0317167100014360
- Ward PH, Hanson DG, Berci G (1981) Observations on central neurologic etiology for laryngeal dysfunction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 90:430–441. doi: 10.1177/000348948109000504
- Warnecke T, Oelenberg S, Teismann I, Hamacher C, Lohmann H, Ringelstein EB, Dziewas R (2010) Endoscopic characteristics and levodopa responsiveness of swallowing function in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 25:1239–1245. doi: 10.1002/mds.23060
- Warnecke T, Suttrup I, Schröder JB, Osada N, Oelenberg S, Hamacher C, Suntrup S, Dziewas R (2016) Levodopa responsiveness of dysphagia in advanced Parkinson's disease and reliability testing of the FEES-Levodopa-test. *Parkinsonism Relat Disord* 28:100–106. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.04.034
- Warnecke T, Vogel A, Ahring S, Gruber D, Heinze H, Dziewas R, Ebersbach G, Gandor F (2019) The Shaking Palsy of the Larynx — Potential Biomarker for Multiple System Atrophy : A Pilot Study and Literature Review. *Front Neurol* 10:1–12. doi: 10.3389/fneur.2019.00241
- van de Warrenburg BPC, Cordivari C, Ryan AM, Phadke R, Holton JL, Bhatia KP, Hanna MG, Quinn NP (2007) The phenomenon of disproportionate antecollis in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 22:2325–2331. doi: 10.1002/mds.21634
- Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, Aiba I, Abe Y, Tamakoshi A, Doyu M, Hirayama M, Sobue G (2002) Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 125:1070–1083. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awf117>
- Wenning G, Stefanova N, Jellinger K, Poewe W, Schlossmacher M (2008) Multiple System Atrophy: A Primary Oligodendrogliopathy. *Ann Neurol* 64:239–46. doi: 10.1002/ANA.21465

- Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Hughes A, Daniel SE, Lees A, Quinn NP (2000a) What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:434–440.
- Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Hughes A, Daniel SE, Lees A, Quinn NP (2000b) What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:434–440.
- Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, Köllensperger M, Goebel G, Pfeiffer KP, Barone P, Pellecchia MT, Quinn NP, Koukouni V, Fowler CJ, Schrag A, Mathias CJ, Giladi N, Gurevich T, Dupont E, Ostergaard K, Nilsson CF, Widner H, Oertel W, Eggert KM, Albanese A, del Sorbo F, Tolosa E, Cardozo A, Deuschl G, Hellriegel H, Klockgether T, Dodel R, Sampaio C, Coelho M, Djaldetti R, Melamed E, Gasser T, Kamm C, Meco G, Colosimo C, Rascol O, Meissner WG, Tison F, Poewe W, European Multiple System Atrophy Study Group for TEMSAS (2013) The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol* 12:264–74. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70327-7
- Wenning GK, Geser F, Stampfer-Kountchev M, Tison F (2003) Multiple system atrophy: an update. *Mov Disord* 18 Suppl 6:S34-42. doi: 10.1002/mds.10561
- Wenning GK, Shlomo Y Ben, Magalhães M, Danie SE, Quinn NP (1994) Clinical features and natural history of multiple system atrophy: An analysis of 100 cases. *Brain* 117:835–845. doi: 10.1093/brain/117.4.835
- Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP (1997) Multiple system atrophy: A review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord* 12:133–147. doi: 10.1002/mds.870120203
- Wenning GK, Working Group on Atypical Parkinsonism of the Austrian Parkinson's Society (2005) Placebo-controlled trial of amantadine in multiple-system atrophy. *Clin Neuropharmacol* 28:225–7. doi: 10.1097/01.wnf.0000183240.47960.f0
- Williams A, Hanson D, Calne DB (1979) Vocal cord paralysis in the Shy-Drager syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:151–3. doi: 10.1111/j.1600-0404.1982.tb06873.x

World Medical Association (2013) World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Med Assoc* 310:2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053

Yamaguchi M, Arai K, Asahina M, Hattori T (2003) Laryngeal Stridor in Multiple System Atrophy. *Eur Neurol* 49:154–159. doi: 10.1159/000069077

Yoon W (2018) Comparison of Dystonia Between Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism: The Clinical Usefulness of Dystonia Distribution and Characteristics in the Differential Diagnosis of Parkinsonism. *Neurol Neurochir Pol*. doi: 10.1016/J.PJNNS.2017.11.004

Datenschutzerklärung

Der Autor der Habilitationsschrift „Laryngopharyngeale Symptome der Multisystematrophie – Möglichkeiten zur Verbesserung der Diagnose“ versichert hiermit an Eides statt, dass alle Personen, die in der hier vorgelegten Arbeit abgebildet sind, eine Einverständniserklärung für die Verwendung ihrer Abbildungen unterzeichnet haben.

Dr. med. Florin Gandor