

Aus dem  
CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie CC 15

Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. M. Endres

## **Habilitationsschrift**

# **Charakterisierung sprachlicher Veränderungen bei Bewegungsstörungen**

Zur Erlangung der Lehrbefähigung

Für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von

**Dr. med. Hannes Ole Tiedt**

|                      |                                    |
|----------------------|------------------------------------|
| <b>Eingereicht:</b>  | <b>Februar 2022</b>                |
| <b>Dekan:</b>        | <b>Prof. Dr. med. Axel Pries</b>   |
| <b>1. Gutachter:</b> | <b>Prof. Dr. med. Thomas Münte</b> |
| <b>2. Gutachter:</b> | <b>Prof. Dr. med. Karsten Witt</b> |

# INHALTSVERZEICHNIS

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 1   | EINLEITUNG .....  | 5  |
| 1.1 | Neurobiologische Grundlagen von Sprache .....   | 5  |
|     | Lokalisation sprachlicher Funktionen im Gehirn .....  | 5  |
|     | Sprachproduktion und -verarbeitung .....  | 6  |
|     | Modelle zur Beteiligung subkortikaler Strukturen an sprachlichen Prozessen .....  | 8  |
|     | Weitere Forschungsansätze: DBS.....   | 10 |
| 1.2 | Effekte der Tiefen Hirnstimulation (DBS) auf Sprachliche Leistungen .....   | 10 |
|     | Sprachliche Veränderungen bei Patienten und Patienten mit DBS .....   | 11 |
| 1.3 | Darstellung der eingesetzten Methoden .....   | 12 |
|     | Lexikalische Entscheidungsaufgabe (LDT).....  | 12 |
|     | Ereigniskorrelierte Potentiale: N400-Effekt .....   | 13 |
|     | Wortflüssigkeit (Verbal Fluency) .....  | 13 |
|     | Analyse von Spontansprache .....  | 14 |
| 1.4 | Ziele der wissenschaftlichen Arbeiten.....  | 15 |
| 2   | EIGENE ARBEITEN .....   | 16 |
| 2.1 | “Differential impact of thalamic versus subthalamic deep brain stimulation on lexical processing” .....                 | 16 |
| 2.2 | “Age-related dissociation of N400 effect and lexical priming” .....   | 27 |
| 2.3 | ”Subcortical roles in lexical task processing: inferences from thalamic and subthalamic event-related potentials“ ..... | 38 |
| 2.4 | “Thalamic but not subthalamic neuromodulation simplifies word use in spontaneous language” .....                        | 53 |
| 2.5 | “Increased conceptual switching by dopaminergic treatment in patients with Parkinson's disease” .....                   | 65 |
| 3   | DISKUSSION .....  | 74 |
| 3.1 | Elektrophysiologische Studien zur Wortverarbeitung.....   | 74 |
|     | Der N400-Effekt als Index lexiko-semantischer Verarbeitung .....  | 75 |
|     | Modulation des N400-Effekts durch Kognitives Altern.....  | 77 |
|     | Thalamische und Subthalamische EKPs im N400-Zeitfenster.....  | 78 |

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 3.2 | Untersuchungen zur Sprachproduktion .....                             | 80  |
|     | Eine Störung lexikalischer Aktivierung bei VIM DBS .....              | 81  |
|     | Veränderter Wortgebrauch bei VIM DBS .....                            | 82  |
|     | Die Beeinflussung sprachrelevanter Exekutivfunktion bei STN DBS ..... | 84  |
|     | Dopaminerge Modulation von Sprachfunktionen.....                      | 85  |
| 4   | Zusammenfassung der Ergebnisse.....                                   | 88  |
|     | 4.1 Limitationen .....  | 88  |
|     | 4.2 Ausblick.....   | 89  |
| 5   | LITERATURANGABEN.....   | 91  |
|     | Danksagung .....  | 103 |
|     | Erklärung .....   | 104 |

## ABKÜRZUNGEN

|       |   |
|-------|---|
| DA    | Dopamin   |
| DBS   | Deep Brain Stimulation (Tiefe Hirnstimulation)                            |
| EEG   | Elektroenzephalographie   |
| EKP   | Ereigniskorreliertes Potential  |
| ET    | Essenzieller Tremor   |
| FBF   | Fused Bousfieldian Function   |
| fMRT  | funktionelle Magnetresonanztomographie                                    |
| LDT   | Lexical decision task (Lexikalische Entscheidungsaufgabe)                 |
| MRT   | Magnetresonanztomographie   |
| OFF   | Klinischer Zustand ohne medikamentöse Therapie oder Neuromodulation       |
| ON    | Klinischer Zustand mit medikamentöser Therapie oder Neuromodulation       |
| PANDA | Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment                           |
| PD    | Parkinson's Disease (M. Parkinson)  |
| RT    | reaction time (Reaktionszeit)   |
| STN   | subthalamic nucleus (Nucleus subthalamicus)                               |
| TCA   | Temporal Cluster Analysis   |
| UPDRS | Unified Parkinson's Disease Rating Scale                                  |
| VF    | Verbal Fluency (Wortflüssigkeitsaufgabe)                                  |
| VIM   | ventral intermediate nucleus (Nucleus ventralis intermedius des Thalamus) |

# 1 EINLEITUNG

Die bis in die Gegenwart einflussreichen Publikationen zur neurobiologischen Grundlage von Sprache gehen auf die Arbeiten von Paul Broca und Carl Wernicke (um die beiden Autoren mit der stärksten und längsten Wirkung zu nennen) in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts zurück. Diese Arbeiten fallen in eine Zeit, in welcher die Analyse von Sprache ein zunehmendes wissenschaftliches Interesse erfährt; die weitere Entwicklung von Philosophie, Linguistik, Psychologie und Literaturwissenschaft im frühen 20. Jahrhundert und der zentralen Rolle von Sprachanalyse wird daher auch als Linguistische Wende (*linguistic turn*) bezeichnet [1]. Die medizinische Perspektive der Neurologie hat sich seitdem vor allem auf ein genaueres Verständnis der neuropsychologischen und anatomischen Grundlagen von Sprache und vor allem aphasischen Symptomen konzentriert; die Untersuchung spezifischer Sprachstörungen und ihrer Ursachen in umschriebenen Läsionen birgt dabei auch die Möglichkeit, das Verständnis sprachlicher Funktionen des Gehirns zu fördern. Zu diesem Zweck lassen sich, wie in dieser Habilitationsschrift dargestellt werden soll, verschiedene Methoden der Sprachwissenschaften (insbesondere der Psycholinguistik) in Ergänzung zu klinischen, bildgebenden oder elektrophysiologischen Untersuchungstechniken einsetzen.

## 1.1 Neurobiologische Grundlagen von Sprache

### *Lokalisation sprachlicher Funktionen im Gehirn*

Die in den letzten Jahren ausgearbeiteten Modellvorstellungen zur neurobiologischen Grundlage von Sprache postulieren, dass sprachliche Funktionen auf einem teils voneinander separatem, teils überlappenden Netzwerk verteilter Hirnstrukturen beruhen, in dem vor allem verschiedene frontale, temporale und parietale Strukturen organisiert sind [2-4]. Die früheste Vorstellung zu einer Netzwerkfunktion als Grundlage von Sprache formulierten allerdings bereits Wernicke und Lichtheim [5, 6], basierend auf einer Abstraktion, die auf der Korrelation von klinischen Beobachtungen und postmortal erhobenen pathologischen Befunden beruhte. Die Spracherkennung wurde dabei wesentlich mit dem Gyrus temporalis superior (sog. Wernicke-Areal) und die Sprachproduktion mit dem Gyrus frontalis inferior (sog. Broca-Areal) verknüpft; ebenso wichtig war die reziproke Verbindung der beiden Strukturen über den Fasciculus arcuatus. Sowohl eine Läsion der kortikalen Strukturen als auch der subkortikal verlaufenden Verbindung wurde dem Modell entsprechend mit einem charakteristischen aphasischen Syndrom (z.B. Leitungsaphasie) assoziiert [7]. Die Relevanz der Konnektivität zwischen funktionell spezialisierten Kortexarealen wurde durch moderne technische Verfahren wie die Traktographie bestätigt und weiter differenziert, z.B. in eine ventralen und dorsalen Verbindung fronto-temporaler Areale für unterschiedliche Aspekte von Sprachverarbeitung [8]. Allerdings zeigten Korrelationen von aphasischen Symptomen und der Lokalisation der bildgebend nachgewiesenen Hirnläsionen keinen derartig engen Zusammenhang wie die klassischen Modelle vorhersagen würden [9], sodass von einer multiplen und verteilten Repräsentation sprachlicher

Funktionen im Gehirn ausgegangen werden muss. Neben der kortikalen oder durch Läsion der Assoziationsfasern bedingten Aphasien wurden als Hinweis auf eventuelle sprachliche Funktionen subkortikaler Kerngruppen außerdem in den 1960er Jahren Fallberichte und -serien publiziert, die durch elektrische Stimulation des Thalamus hervorgerufene Sprachstörungen (v.a. Anomie) berichteten [10, 11]. Hinzu kamen mit zunehmender Verfügbarkeit von zerebraler Bildgebung mittels Computertomographie und Magnetresonanztomographie seit den 1980er Jahren zahlreiche Berichte aphasischer Symptome bei basalganglionären [12-14] und thalamischen Infarkten oder Blutungen [15-17], die als Hinweise auf subkortikale Sprachfunktionen gewertet wurden.

Die kausale Beziehung zwischen den betroffenen subkortikalen Kerngruppen (in Abgrenzung zur Läsion von Assoziationsfasern) und den linguistischen Störungen blieb allerdings häufig uneindeutig: Zum Beispiel wurden Sprachstörungen bei basalganglionären Infarkten als Ausdruck einer über die (als demarkierter Infarkt sichtbare) subkortikale Ischämie hinausgehenden Minderperfusion frontaler Kortexareale und nicht als Disruption von in den Basalganglien lokalisierten sprachrelevanten Prozessen interpretiert [18-20]. Andererseits wurden diese Berichte von anderen Autoren und Autorinnen durchaus als Evidenz für eine Beteiligung dieser Strukturen an sprachlichen Prozesse gedeutet, z.B. [21-23]. Die Rolle thalamischer Kerne spielt in diesen Überlegungen eine besondere Rolle [24], auch weil die vaskuläre Versorgung des Thalamus [25] eine begleitende kortikale Hypoperfusion als alternative Erklärung aphasischer Symptome anders als im Falle striato-kapsulärer Läsion weniger plausibel macht [21, 26]. Aufgrund des im Vergleich häufigeren Auftretens von Sprachstörungen bei thalamischen Läsionen wurde auch von einer sog. „thalamischen Aphasie“ gesprochen [17], welche durch die Korrelation von morphologischem und klinischen Befund, weniger durch ein spezifisches Muster linguistischer Ausfälle definiert wird. Dennoch ließen sich bestimmte linguistische Störungen häufiger beobachten, so z.B. Benennstörungen (Dysnomie oder Anomie), reduzierte semantische und phonematische Wortflüssigkeit und semantische Paraphasien [15, 17, 27, 28]. Für das Verständnis der angenommenen Störung kortiko-thalamo-kortikaler Aktivität sind möglichst detaillierte Sprachanalysen bei aphasischen Patienten und Patientinnen somit von Bedeutung, um die vorhandenen Modellvorstellungen zu subkortikalen Sprachfunktionen weiter zu entwickeln [29, 30]. Dabei spielen die aktuellen psycholinguistischen Modelle zur Produktion und zum Verständnis von Sprache eine wesentliche Rolle, z.B. [31], und sollen daher nachfolgend vorgestellt werden.

### ***Sprachproduktion und -verarbeitung***

Der Zugriff auf die Wortrepräsentationen des (im sog. Mentalen Lexikon) gespeicherten Wissens stellt sowohl bei der Produktion als auch Verarbeitung von Sprache einen zentralen Schritt in einem inkrementalen Prozess dar. Die Sprachproduktion wird mit einer je nach theoretischem Modell unterschiedlichen Zahl von Einzelschritten erklärt, die als voneinander getrennt, d.h. diskret, oder

mehr als fließend ineinander übergehender Prozess betrachtet werden können. Im Wesentlichen übereinstimmend stellen die Sprachmodelle an den Beginn dieses Vorgangs die Konstruktion der Aussage (*message*) in einer semantischen, d.h. präverbalen Phase, welche in die Auswahl der geeigneten Worte übergeht; mit der korrekten Phonologie versehen müssen diese Worte noch in die passende Syntax strukturiert werden, um als Sätze in der Sprache formuliert werden zu können [31-33]. Dem Wortabruf werden dabei typischerweise zwei Aspekte zugewiesen: Auswahl des richtigen Lemmas (d.h. der Wortbedeutung) und die Anpassung der phonologischen Struktur des Wortes. Beides kann ebenfalls als voneinander separate Schritte, jedoch auch als interaktiver und fluider Prozess betrachtet werden [34]. Der Zugriff auf die Wortform (der sog. *lexical access*), bzw. die Wortrepräsentation von semantischen Konzepten, lässt sich mit der Theorie von Collins und Loftus [35] zur Organisation des semantischen Netzwerks verbinden: in der sog. *spreading activation theory of semantic processing* werden die gespeicherten Informationen wie oben beschrieben als Knotenpunkte in einem untereinander verbundenen Netzwerk konzeptualisiert. Jeder Knotenpunkt repräsentiert ein semantisches Konzept (z.B. HUND) und die damit verknüpften Informationen wie bestimmte Eigenschaften (z.B. FELL oder KNOCHEN); in Bezug auf den Wortabruf stellen in Analogie dazu einzelne Knotenpunkte die dazugehörigen lexikalischen Informationen wie Lemma, Wortform, etc., dar [36]. Beim Zugriff auf einen Knotenpunkt wird eine fortschreitende Aktivierung (*spreading activation*) entlang der Verbindungen zu anderen Knoten im Netzwerk ausgelöst. Die Stärke dieser Aktivierung in den verbundenen Knotenpunkten ist umso stärker, je näher die semantischen (und lexikalischen) Konzepte miteinander verbunden sind (wie z.B. HUND und KATZE im Gegensatz zu HUND und STERN). Neben semantischer Nähe ist auch die Häufigkeit des Abrufs ein weiterer Aspekt, der die Stärke oder Schwäche von Verbindungen zwischen den Knotenpunkten determiniert [37, 38]. Die *spreading activation* beschleunigt und erleichtert den Zugriff auf näher miteinander verwandte bzw. semantische ähnlichere Einträge und stellt die Grundlage für schnellere lexikalische Entscheidungen beim Priming dar [39]. In Analogie zur *spreading activation* beim Zugriff auf semantische Konzepte wird auch der Wortabruf beim Sprechen und der Verarbeitung von Sprache als automatisch fortschreitende Aktivierung von untereinander in mehreren Schichten verknüpften lexikalischen Repräsentationen von gespeichertem Wissen betrachtet [36, 40]. Das Phänomen der *spreading activation* beim lexikalischen Zugriff ist also eine Gemeinsamkeit bei Sprachverarbeitung und -produktion.

Als ubiquitäres Phänomen beim Zugriff auf abgespeicherte Inhalte im mentalen Lexikon spielt diese *spreading activation* auch eine wesentliche Rolle bei formalen Sprachtests wie der sog. Wortflüssigkeitstests (engl. Verbal Fluency, VF). Die Tests wurden erstmalig bei Patienten und Patientinnen mit Läsionen der Frontallappen eingesetzt und daher zunächst als Tests frontaler und v.a. exekutiver Leistungen bezeichnet, z.B. [41-43]. Neuere Arbeiten zeigen dagegen, dass sowohl exekutive Leistungen ebenso wie sprachliche Prozesse der Wortproduktion während VF Aufgaben zugrunde liegen und diese mehr als multimodale Testprozeduren gelten können [44]. Neben frontalen

Arealen zeigen Studien mittels funktioneller Bildgebung dementsprechend auch weitere, z.B. temporale Aktivierungen während der Wortsuche und -generierung [45-47]. Eine Methode zur Differenzierung dieser verschiedenen kognitiven Prozesse während VF bietet die Analyse sog. lexikalischer Cluster und Switches [48]. Als Cluster werden Gruppen von Wörtern bezeichnet, die in Folge produziert werden und durch eine höhere semantische Verwandtschaft und Ähnlichkeit untereinander gekennzeichnet sind. Diese Cluster sollen die automatische Aktivierung lexikalischer Felder (z.B. Haustiere, Zirkus-Tiere, Wasserlebewesen, etc.) innerhalb der übergeordneten lexiko-semantischen Kategorie des jeweiligen semantischen VF-Tests (z.B. Tiere) reflektieren [49]. Eine Bildung von in sich semantisch stärker untereinander verwandten Wortgruppen in Clustern findet tatsächlich auch in phonematischen VF Aufgaben (bei denen Worte mit gleichem Anfangsbuchstaben produziert werden sollen) statt, obwohl eine übergeordnete semantische Kategorie in diesem Fall fehlt [50, 51]. Dies kann im Sinne einer Dominanz semantisch geführter Suchstrategien während der Wortproduktion in VF Aufgaben interpretiert werden. Switches stellen dagegen die Übergänge zwischen Wortclustern und der darin reflektierten Aktivierung einzelner lexikalischer Feldern dar und werden daher als bewusste und aufmerksamkeitsabhängige, d.h. im Wesentlichen exekutive und mit frontalen Hirnstrukturen assoziierte Prozesse gesehen [46]. Mittels einer Analyse von Clustern und Switches lassen sich somit Aussagen treffen, ob eine eingeschränkte Wortproduktion in VF-Aufgaben eher als Störung der automatischen semantischen Aktivierung (Cluster) oder der exekutiven Funktion (Switches), bzw. einer Kombination aus beiden kognitiven Operationen charakterisiert werden kann.

### ***Modelle zur Beteiligung subkortikaler Strukturen an sprachlichen Prozessen***

Im Kontext der klinisch-pathologischen Korrelation von Bildbefunden und Aphasien sowie der Modellvorstellungen zu den sprachlichen Funktionen zugrundeliegenden Prozessen wurden verschiedene Theorien zur subkortikalen Beteiligung an diesen Vorgängen formuliert. Als Modell für kognitive und speziell sprachliche Funktion thalamischer Kerne und thalamo-kortikaler Netzwerke wurde das sog. *selective engagement model* vorgeschlagen [21, 22], siehe auch [29]. Grundlage für diese Betrachtung ist die multiple Konnektivität thalamischer Kerne mit kortikalen Arealen, über die neuronale Aktivität sowohl übermittelt als auch verstärkt werden kann [52]. Thalamische Kerne spielen in dieser Vorstellung eine wesentliche Rolle für die Stabilität kortikaler Aktivität und der Aufrechterhaltung von Aktivität in kortiko-thalamo-kortikalen Netzwerken. Dem Thalamus kommt darin eine Art Monitorfunktion [53] für die spezifischen, in diesem Fall sprachlichen Prozesse zu. In einer aktuellen Arbeit von Bruce Crosson [29] wurde diese Funktion auch in Bezug auf die linguistischen Prozesse genauer charakterisiert: Der Zugriff auf lexikalische Repräsentationen semantischer Konzepte involviert eine Schnittstelle zwischen beiden Sphären der Repräsentation. Der Übergang einer Vielzahl von semantischen Konzepten zu ihren lexikalischen Repräsentationen (in der englischen Sprache auf 17.000 geschätzt) bedarf aufgrund dieser Komplexität einer Stabilisierung, welche durch den Thalamus unterstützt wird [29]. Die besondere computationale Komplexität der

lexiko-semantischen Schnittstelle soll auch das häufigere Auftreten lexiko-semantischer Fehler oder semantischer Paraphasien, z.B. [15, 54] erklären. Im Gegensatz dazu werden phonematische Fehler seltener beobachtet, z.B. [55], was Crosson auf die geringere Komplexität der Schnittstelle zwischen ca. 17.000 Wortformen und etwa 40 Phonemen im Englischen zurückführt [29].

Eine Beteiligung der Basalganglien an Sprache wird (im Kontrast zum Thalamus) wird dagegen anders charakterisiert; typischerweise werden keine konkrete Funktion für semantische oder lexikalische, sondern mehr für prozedurale, d.h. aufmerksamkeitsbezogene und intentionale Aspekte sprachlicher Prozesse angenommen [56]. Im *declarativ / procedural model* von Michael Ullmann [23] werden die Basalganglien beispielsweise mit der Anwendung grammatikalischer Regeln oder der hierarchischen Gliederung von Wörtern in der Bildung einer kohärenten Sprachsyntax assoziiert. Diese Interpretation verknüpft sich mit den Modellvorstellungen zur Konnektivität basalganglionär-thalamo-kortikaler Strukturen, denen primär eine Funktion für die Initiierung und Kontrolle motorischer Prozesse [57], in weiterem Verlauf aber auch eine analoge Kontrollfunktion für kognitive Vorgänge zugeschrieben wurde [58]. Eine besondere Rolle spielt in diesem Kontext die Modulation von Aufmerksamkeitsprozessen durch fronto-striatale dopaminerge Neurotransmission und Depletion von Dopamin (DA) bei der Parkinson-Erkrankung (PD) [59]. Dieser Sicht liegt einerseits das Verständnis dopaminerger Transmission im präfrontalen Kortex als Basis bestimmter kognitiver Prozesse (wie Arbeitsgedächtnis) und exekutiver Funktionen zugrunde [60, 61], andererseits das Vorhandensein charakteristischer kognitiver und sprachlicher Veränderungen bei Morbus Parkinson (PD). Diese Erkrankung ist durch die Neurodegeneration dopaminerger Neurone in der Substantia Nigra des Hirnstamms und daraus folgend einem Mangel der Ausschüttung von Dopamin (DA) am Ort der frontalen Projektionen dieser Neurone im ventralen Striatum gekennzeichnet. Die typischen Symptome umfassen Rigor, Bradykinesie, posturale Instabilität und Tremor mit variabler Ausprägung in Form eines Tremor-dominanten oder bradykinetisch-rigiden Typs mit ebenfalls möglicher Kombination beider Formen im Sinne eines Äquivalenz-Typs. Die zunehmende Häufigkeit kognitiver Störung über den Krankheitsverlauf korreliert mit der aus früher betroffenen Hirnstammstrukturen aufsteigenden Neurodegeneration in eher später betroffene Kortexareale [62]. Diese dementsprechend typischerweise später auftretende Parkinson-Demenz [62-64] wird neben kortikaler Neurodegeneration auch mit einer zunehmend prävalenten cholinergen Dysfunktion verknüpft [65].

Dagegen zeigen sich auch bei Patienten und Patientinnen in frühen Krankheitsstadien oder zum Zeitpunkt der Diagnose bereits nachweisbare kognitive als auch sprachliche Veränderungen; dies betrifft vor allem exekutive Funktionen mit gestörtem Arbeitsgedächtnis, reduzierter Wortflüssigkeit (Verbal Fluency, VF) und reduzierter kognitive Flexibilität [66-70]. In Analogie zu den motorischen Symptomen zeigten diese Symptome häufig eine Verbesserung durch dopaminerge Medikation [71-75]. Auch die Korrelation von bildgebenden, bzw. nuklearmedizinischen Zeichen der striatalen DA-Depletion mit früher kognitiver Störung legt eine kausale Beziehung zur dopaminergen Dysfunktion

im Sinne eines dysexekutivem Syndrom von frontalen Typus nahe [73, 76-78]. Der konsistente Befund einer verminderten Wortproduktion während Wortflüssigkeits-Aufgaben wurde ebenfalls als Zeichen dieser exekutiven Störung interpretiert; siehe die Meta-Analyse von Henry et al. [79]. Insbesondere die bereits weiter oben beschriebenen lexikalischen Switches als aufmerksamkeitsabhängige Aspekte von Wortsuche und –abruf zeigten sich (im Gegensatz zu semantischen Prozessen) bei Patienten und Patientinnen mit PD betroffen [80, 81]. Gleichwohl bieten einzelne Studien auch Hinweise für bei PD betroffene sprachliche Funktionen, die nicht allein mit exekutiver Dysfunktion erklärbar sind: Darunter sind u.a. semantische Prozesse [77, 82] ebenso wie Sprachgebrauch (Pragmatik) wie z.B. Metaphernverständnis [83, 84] oder eine spezifische Störung der Verbproduktion [85].

### ***Weitere Forschungsansätze: DBS***

Aus den obengenannten Arbeiten geht hervor, dass ein wesentlicher Teil der Untersuchungen zu kognitiven und speziell sprachlichen Funktionen subkortikaler Strukturen auf der Korrelation von linguistischen Defiziten und morphologisch darstellbaren ischämischen oder hämorrhagischen Läsionen subkortikaler Strukturen beruht. In Bezug auf die Basalganglien basiert ein großer Teil der Literatur auf Studien bei Patienten und Patientinnen mit PD zur Analyse der Effekte von DA-Depletion und dopaminerger Therapie. Eine weitere Möglichkeit zum Verständnis subkortikaler kognitiver und sprachlicher Funktionen besteht im Zusammenhang mit der Neuromodulation durch Tiefe Hirnstimulation (*Deep Brain Stimulation*, DBS): einerseits erlaubt die Untersuchung sprachlicher Leistungen unter dem Einfluß der jeweiligen Neuromodulation ggf. Rückschlüsse auf die Beteiligung thalamischer oder basalganglionärer Zielstrukturen der DBS an diesen Prozessen; andererseits besteht im zeitlichen Kontext der Elektrodenimplantation eine Möglichkeit einer Ableitung elektrophysiologischer Aktivität während kognitiver und sprachlicher Aufgaben aus den jeweiligen Zielgebieten.

## **1.2 Effekte der Tiefen Hirnstimulation (DBS) auf Sprachliche Leistungen**

Seit den ersten publizierten klinischen Anwendungen in den 1980er Jahren [86, 87] hat sich die tiefen Hirnstimulation insbesondere für Tremor als Zielsymptom bei (v.a. tremor-dominanten) PD als auch Essentiellem Tremor (ET) als effiziente Therapieoption etabliert. Als neuroanatomische Zielgebiete werden mittlerweile besonders häufig der Nucleus subthalamicus (STN) in der Behandlung von PD sowie der thalamische ventro-intermediäre Kern (englisch *ventral intermediate nucleus*, VIM) bei ET stimuliert [88]. Der ET ist ebenfalls eine neurodegenerative Erkrankung ungeklärter Ätiologie, bei der jedoch im Gegensatz zu PD eine Dysfunktion der über  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) vermittelten Transmission und eine Dysfunktion cerebello-thalamo-kortikaler Netzwerke angenommen wird [89]. Typisches klinisches Merkmal ist ein langsam über Jahre langsam progredienter Halte- und Aktionstremor der Extremitäten, der auf geringe Mengen von Alkohol eine deutliche Verbesserung

zeigt. In der Regel manifestiert sich die Erkrankung im mittleren Alter, und es besteht in vielen Fällen eine familiäre Häufung [90]. Non-motorische Symptome treten auch beim ET relativ häufig in variabler Form auf und umfassen kognitive Veränderungen unterschiedlicher Ausprägung, neuropsychiatrische Auffälligkeiten (z.B. Depression und Angstsymptome) und Schlafstörungen und Hörminderung [91]. Die genannten kognitiven Veränderungen umfassen schlechtere Leistungen in Tests für exekutive Funktionen wie z.B. Wortflüssigkeit, Arbeitsgedächtnis oder mentale Flexibilität [92-95] und weisen damit gewisse Ähnlichkeiten mit den kognitiven Symptomen bei PD auf.

### ***Sprachliche Veränderungen bei Patienten und Patienten mit DBS***

Die Risiken der DBS hängen in erster Linie mit der operativen Prozedur zur Elektrodenimplantation zusammen und sind zeitlich auf den Eingriff und das unmittelbare postoperative Intervall beschränkt. Zu diesen Risiken gehören eher selten auftretende intrazerebrale Einblutungen oder Wundinfektionen mit Fortleitung nach intrakraniell. Das jenseits davon bestehende Risiko für kognitive Verschlechterungen als Nebenwirkung sowohl der Elektrodenimplantation als auch der eigentlichen Stimulation stellt sich in postoperativen neuropsychologischen Vergleichsuntersuchungen zum präoperativen Zustand sowie in längerfristigen Nachbeobachtungen sowohl für STN-DBS als auch VIM-DBS als insgesamt niedrig dar [96-102]. Was diese Arbeiten jedoch recht konsistent zeigen ist eine bereits postoperativ nachweisbare und unabhängig von der Stimulation bestehende Verschlechterung der Wortproduktion bei Patienten und Patientinnen mit subthalamischer und thalamischer Elektrodenpositionierung. Als mögliche Ursache wurden Mikrotraumatisierung entlang der Elektrodentrajekte im frontalen Marklager während der Implantation und Positionierung der Elektroden vorgeschlagen [103-106]. Im Fall von STN DBS ist die reduzierte Wortflüssigkeit möglicherweise weniger mit typischen frontalen kognitiven Symptomen als mit einer weniger spezifischen kognitiven Verlangsamung und neuropsychiatrischen Symptomen wie Apathie assoziiert [107]. Jenseits des für beide Zielstrukturen ähnlichen postoperativen VF-Defizits bei thalamischer oder subthalamischer Elektrodenpositionierung lässt sich ein unterschiedlicher Effekt der eigentlichen Neuromodulation auf sprachliche Leistungen demonstrieren. STN DBS führte bei Personen mit PD neben der deutlichen motorischen Verbesserung in einigen Untersuchungen eher zu einer subtilen Verbesserung sprachlicher Leistungen sowohl in VF-Aufgaben als auch anderen Sprachuntersuchungen [108-112]. Andere Studien zeigten dagegen auch Verschlechterungen linguistischer Funktionen, z.B. [113], die möglicherweise mit höheren Stimulationsfrequenzen zusammenhängen könnten [114]. Dagegen zeigen verschiedene Untersuchungen bei Patienten und Patientinnen mit thalamischer VIM DBS bei ähnlicher Ausgangslage eine weitere Verschlechterung verschiedener sprachlicher Funktionen durch die aktive Stimulation [109, 115-119]. Aus diesen Daten ergibt sich die Frage, welche kognitive Operation durch Elektrodenimplantation und die eigentliche Stimulation beeinflusst wird und welcher Bezug zu den involvierten neuroanatomischen Strukturen oder vielmehr der Aktivität weiter verteilter Netzwerke, siehe z.B. [120, 121], besteht. In Betracht

kommen im Licht der weiter oben aufgeführten Untersuchungen und Theorien Störungen konkreter Sprachfunktionen (z.B. semantischer oder lexikalischer Prozesse), aber auch weniger spezifische übergeordnete kognitive Beeinträchtigungen (z.B. reduziertes Arbeitsgedächtnis oder dysexekutives Syndrom). Detaillierte Untersuchungen mittels linguistischer Methoden bei Patienten und Patientinnen mit DBS unterschiedlicher Zielstrukturen mit aktiver und inaktiver DBS könnten darüber weiteren Aufschluss geben.

### **1.3 Darstellung der eingesetzten Methoden**

Nachfolgend sollen die Methoden der in dieser Habilitationsarbeit vorgestellten Untersuchungen dargestellt werden. Für eine detaillierte Darstellung wird jeweils auf die zitierten Originalarbeiten verwiesen.

#### ***Lexikalische Entscheidungsaufgabe (LDT)***

Die lexikalische Entscheidungsaufgabe (*lexical decision task*, LDT) beruht auf der Klassifikation von echten Wörtern und Pseudowörtern (d.h. wortähnlichen, aussprechbaren Neologismen). Als Erweiterung des LDT wird Priming durch semantische oder phonematische Verwandtschaft eingesetzt. Dabei geht den zu klassifizierenden Zielreizen (Wörtern / Pseudowörtern) ein echtes Wort als Prime voraus. Besteht zwischen den so entstehenden Wortpaaren eine semantische oder phonematische Verwandtschaft, wird die Worterkennung im Vergleich zu Wortpaaren ohne Assoziation deutlich beschleunigt [122, 123]. Gemessen wird typischerweise die Reaktionszeit (RT) vom Beginn der Präsentation des Ziel-Reizes bis zur verlangten Reaktion (z.B. Tastendruck). Diese kann entweder nur auf echte Wörter, oder als differenzierte Reaktion je nach Zielreiz als Druck jeweils verschiedener Tasten verlangt werden. Eine detaillierte Beschreibung des verwendeten LDT und der Konstruktion der verwendeten Stimuli findet sich darüber hinaus in den Methodenteilen der hier zitierten eigenen Publikationen [124-126] sowie in [127]. Den Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen wurden die Stimuli akustisch über Kopfhörer präsentiert (nach individueller Adjustierung der Lautstärke). Jeder Durchgang (*trial*) bestand aus der Präsentation eines prime-Wortes und nach einem Interstimulus-Intervall von 100 ms folgenden Ziel-Reiz. Das Erste dieser Worte (Prime) war stets ein echtes Wort (z.B. DIEB), der zweite Stimulus (Ziel-Reiz) konnte dagegen (i) ein damit nicht verwandtes Wort sein (z.B. WOLKE), (ii) ein semantisch verwandtes Wort sein (z.B. RÄUBER), (iii) ein phonematisch verwandtes Wort sein (z.B. SIEB), (iv) ein phonematisch verwandtes Pseudowort sein (z.B. MIEB) oder (v) ein unverwandtes Pseudowort sein (z.B. DÄBER). Die Teilnehmer und Teilnehmerinnen bekamen vor dem Test die Instruktion, auf alle Zielreize, die ein echtes Wort erkannt wurden, eine Taste zu drücken; Pseudowörter verlangten keine Reaktion. Analysiert wurden die jeweilige RT von Beginn der Präsentation der Ziel-Reize bis zum Tastendruck sowie semantisches und phonematisches Priming als Beschleunigung der RT im Vergleich zu Wortpaaren ohne Assoziation, berechnet durch Subtraktion beider RT. Neben der Gesamt-Fehlerrate

wurden neben den Fehlerraten pro Kategorie der Zielreize sog. *comission errors* (falscher Tastendruck auf Pseudowort) und *omission errors* (ausgelassener Tastendruck auf echtes Wort) unterschieden.

### ***Ereigniskorrelierte Potentiale: N400-Effekt***

Bei drei der hier vorgestellten eigenen Arbeiten [124-126] wurde neben den Verhaltensergebnissen des LDT auch EEG eingesetzt, um das aus der Literatur bekannte N400-Potential zu analysieren. Dieses ereignis-korrelierte Potential (EKP) tritt als negative und langsam verlaufende Aktivität an zentralen bis posterior gelegenen Elektroden, mit typischerweise maximaler Ausprägung an der Lokalisation Cz, zwischen 300-800 ms nach Stimuluspräsentation auf. Es gilt üblicherweise als Index der semantischen Integration von sprachlichen Reizen und zeigt eine Amplitudenreduktion auf Worte, die in einen semantisch sinnvollen Kontext eingebettet sind [128]. Ein klassisches experimentelles Paradigma [129] beinhaltet die Präsentation von Satzfragmenten (z.B. *Ich trinke meinen Kaffee mit Milch und ...*), deren letztes Wort entweder semantisch kongruent (... *Zucker*) oder inkongruent (... *Hund*) sein können. Der N400-Effekt wird dabei durch das jeweils letzte Wort hervorgerufen. Auch Wort-Priming wie hier im LDT verwendet evoziert einen N400-Effekt [130], welcher dem durch sprachliche Information in Satzfragmenten gleicht [131]. In der Originalarbeit von 2017 [126] wurde die an Oberflächenelektroden gemessene N400 durch intrazerebrale Messungen ergänzt und diente als Bezugspunkt für die simultan subkortikal gemessenen EKP. In den jeweiligen Arbeiten [124-126] finden sich im jeweiligen Methodenteil detaillierte Darstellungen der EEG-Ableitung und der eingesetzten Verfahren zur Analyse von Amplitude und Latenz der N400.

### ***Wortflüssigkeit (Verbal Fluency)***

Die in den in dieser Habilitationsschrift dargestellten Forschungsarbeiten eingesetzten VF-Aufgaben basierten auf dem Manual des Regensburger Wortflüssigkeits-Test [132]; detaillierte Darstellungen der verwendeten Tests und Analyseverfahren findet sich im Methodenteil der zitierten Originalarbeit [133]; siehe auch eine weitere Arbeit als Ko-Autor [134]. Nachfolgend wird eine kürzere Darstellung unter besonderer Beachtung der Analyse von Clustern und Switches gegeben.

Die jeweilige Untersuchung umfasste jeweils eine semantische oder phonematische Kondition sowie für jede dieser Konditionen jeweils eine alternierende und nicht-alternierende Aufgabe. Daraus resultierten insgesamt vier Versuchsbedingungen, die entsprechende semantische Kategorie oder phonematische Aufgabe steht in Klammern: (i) semantisch nicht-alternierend (Gemüse), (ii) semantisch alternierend (Tiere / Möbel), (iii) phonematisch nicht-alternierend (S-Wörter), und (iv) phonematisch alternierend (G- /R-Wörter). Jede der Aufgaben dauerte 2 Minuten, als Fehler wurden falsche (d.h. nicht zur Kategorie gehörende) Wörter, Eigennamen, Zahlwörter, Wiederholungen (von Einzelwörtern sowie Bildung von Komposita mit gleichem Stamm) und Wechselfehler definiert. Fehler wurden gleichwohl in die weitere Analyse einbezogen, da sie für die zugrundeliegenden

kognitiven Operationen informativ sind [48]. Die Wortproduktion wurde digital aufgezeichnet, um die Dynamik der Wortproduktion analysieren zu können. Unabhängig davon wurden VF-Standardparameter in Form der Anzahl genannter Wörter (total / nur korrekte Nennungen) sowie Fehlerraten in Prozent (falsche Nennung pro Gesamtzahl der Worte) erfasst.

Zur Klassifizierung von Wörtern als entweder Cluster oder Switches existieren verschiedene methodische Ansätze: weitverbreitet, aber insbesondere für phonematische VF sehr aufwändig, ist die Beurteilung der semantischen Nähe zwischen aufeinanderfolgend produzierten Worten auf einer vorgegebenen Skala durch eine unabhängige Gruppe von Ratern [48]. In den hier vorgestellten Arbeiten wurde dagegen die sog. Temporal Cluster Analysis (TCA) mittels mathematischer Modellierung der individuellen Wortproduktion eingesetzt [135], siehe auch [50, 133, 134]. Diese Methode beruht darauf, dass die individuelle Wortproduktion während VF-Aufgaben eine charakteristische zeitliche Dynamik mit allmählicher Verlangsamung über die Zeit der Aufgabe zeigt, welche sich mathematisch modellieren lässt [135, 136]. Die tatsächliche individuelle Wortproduktion zeigt in Relation zur modellierten, d.h. „idealen“ Wortproduktion phasenweise Abweichungen (d.h. Beschleunigungen oder Verlangsamungen), die zur Klassifikation von zeitlich definierten Clustern und Switches verwendet werden. Semantisch stärker miteinander verwandte Wörter innerhalb von Clustern zeigen typischerweise eine beschleunigte Wortproduktion, wogegen Switches den Wortabruf verlangsamen [51, 137]. Für die TCA wurden mittels der linguistischen Software PRAAT [138] Beginn und Ende jedes einzelnen artikulierten Wortes markiert. Für die TCA wurde in einer selbstprogrammierten Microsoft Excel Datei mit Makrofunktionen (Visual Basic for Applications, VBA) mittels der sog. Fused-Bousfield-Funktion (FBF) eine individuelle Kurve modelliert [135]. In einem zweiten Schritt wurden zeitlich definierte Cluster und Switches identifiziert, indem der Gradient zwischen aufeinanderfolgenden Worten mit der modellierten Kurve verglichen wurde. Phasen, in denen die Wortproduktion schneller als vorhergesagt war (d.h., die einen steileren Gradienten als die modellierte Kurve aufwiesen), entsprachen Clustern, Phasen mit langsamerer Wortproduktion Switches [137]. Analysiert wurden (i) Cluster-Anzahl, (ii) Cluster-Größe (Wörter pro Cluster), (iii) Cluster-Dauer und (iv) Intra-Cluster Zeit (jeweils in Sekunden) sowie (v) Anzahl und (vi) Dauer der Switches.

### ***Analyse von Spontansprache***

In Ergänzung zu formalen Testungen wie VF bieten Analysen von Spontansprache weitere Informationen zu Störungen der Sprachproduktion auf lexikalischer und syntaktischer Ebene; eine Darstellung der hier eingesetzten Auswertemethode findet sich bei [119, 139]. Es wurden semi-strukturierte Interviews mit einem per Zufallsprinzip ausgewähltem Inhalt aus den Themenbereichen Schulzeit, Arbeit, Eltern, Zuhause, Urlaub und Hobbies geführt. Um eine ausreichende Dauer an Sprachaufnahmen zu erhalten wurden ggf. Nachfragen gestellt oder ein anderes Themengebiet

ausgewählt. In der hier vorgestellten Originalarbeit wurden die Interviews zunächst transkribiert [140] und jedes Wort mit einem sog *Part-of-Speech (PoS) tag* annotiert [141], welches die lexikalische Klasse definiert (z.B. Verb, Adjektiv, Substantiv, etc.). Dieser Prozess wurde mittels der Software TreeTagger automatisch durchgeführt und anschließend auf Plausibilität kontrolliert und ggf. korrigiert [142]. Zur Analyse der Wortfrequenz, d.h. der Häufigkeit bestimmter Wort im alltäglichen Sprachgebrauch, wurde die jeweilige Wortfrequenz aus der Datenbank dlexDB (<http://www.dlexdb.de>) [143] abgerufen. Die Datenbank basiert auf dem Kernkorpus des Digitalen Wörterbuchs der deutschen Sprache (DWDS; <https://www.dwds.de>) und umfasst 121 Mio. Wörter (im September 2021); siehe auch [144]. Die Wortfrequenz wurde als normalisierter (absolute Anzahl des Auftretens eines Wortes im Korpus berechnet auf 1 Mio. Einträge im Korpus) und logarithmisch ( $\log_{10}$ ) transformierter Wert abgerufen, um nach Möglichkeit normalverteilte Werte zu erhalten [145]. Analysiert wurden die mittlere Wortfrequenz der ersten 50 Worte nach Entfernung von Wortwiederholungen sowie nach Einteilung in sog. offene oder geschlossene (*open / closed class*) Wörter [146]. Offene Worte kennzeichnen Worte, die semantisch veränderbar sind, z.B. durch die Auswahl von Alternativen, wogegen geschlossene Worte bestimmte Funktionen erfüllen (z.B. Artikel oder Konjunktionen) und in ihrer Verwendung kaum variierbar sind.

#### **1.4 Ziele der wissenschaftlichen Arbeiten**

Die in dieser Habilitationsschrift vorgestellten Forschungsarbeiten beschäftigen sich vorrangig mit kognitiv-sprachlichen Veränderungen bei Patienten und Patientinnen mit PD oder ET, die pharmakologisch oder mittels Neuromodulation (STN DBS und VIM DBS) behandelt wurden. Die Arbeiten verfolgen zwei übergeordnete Ziele:

- (1) Eine genauere Charakterisierung sprachlicher Veränderungen bei PD und ET und des Effekts der bei diesen Erkrankungen eingesetzten Therapieverfahren (pharmakologische Behandlung und DBS). Dabei stellt sich die Frage nach einer Störung lexiko-semantischer und exekutiver Prozesse und einer Abgrenzung gegenüber z.B. altersbezogenen Veränderungen.
- (2) Ein Zugewinn an Erkenntnissen an die Beteiligung subkortikaler Hirnstrukturen an kognitiv-sprachlichen Prozessen. Diese können einerseits durch die Beobachtungen bei Patienten und Patientinnen mit vorwiegend subkortikal lokalisierten Erkrankungen und andererseits auch direkt z.B. durch Ableitung elektrophysiologischer Aktivität aus subkortikalen Strukturen gewonnen werden.

## 2 EIGENE ARBEITEN

### 2.1 “Differential impact of thalamic versus subthalamic deep brain stimulation on lexical processing”

Krugel L.K., Ehlen F., Tiedt H.O., Schoenecker T., Kühn A.A., Klostermann F.: Differential impact of thalamic versus subthalamic deep brain stimulation on lexical processing. *Neuropsychologia* 2015, pp. 175-84, 63.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.08.032>

In dieser Arbeit wurden jeweils eine Gruppe von Patienten und Patientinnen mit PD und STN DBS sowie eine weitere Gruppe mit ET und VIM DBS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen untersucht: Die beiden DBS-Gruppen wurden mit aktiver (ON) und inaktiver (OFF) Stimulation untersucht. Alle Teilnehmer und Teilnehmerinnen bearbeiteten eine lexikalische Entscheidungsaufgabe mit simultaner EEG-Ableitung. Analysiert wurden lexikalisches Priming anhand Reaktionszeiten und der N400-Effekt. Als Hauptergebnis zeigte sich ein unterschiedlicher Einfluss der Neuromodulation auf den N400-Effekt als elektrophysiologisches Korrelat des lexikalischen Primings. Beide DBS-Gruppen zeigten mit inaktiver Stimulation (OFF) ein der Kontrollgruppe vergleichbares Muster mit typischer Amplitudenreduktion der N400 durch lexikalisches Priming. Bei aktiver thalamischer VIM DBS zeigte sich dagegen eine starke Abnahme des N400-Effektes, sodass sich im ON-Zustand kein signifikanter Amplitudengradient zwischen unrelatierten und verwandten Wortpaaren mehr nachweisen ließ. Zugleich verlängerten sich die Reaktionszeiten der Patienten und Patientinnen als Hinweis auf eine Störung der zugrundeliegenden lexikalisch-semantischen Prozesse. STN DBS hatte dagegen keinen wesentlichen Einfluss auf den N400-Effekt und einen gegensätzlichen Effekt auf die Reaktionszeiten, die sich im Zustand aktiver DBS (ON) leicht beschleunigten.





















## 2.2 “Age-related dissociation of N400 effect and lexical priming”

Tiedt H.O., Ehlen F, Klostermann F.: Age-related dissociation of N400 effect and lexical priming. *Scientific Reports* 2020, pp. 20291, 10(1)

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-77116-9>

In dieser Arbeit wurden insgesamt 34 Teilnehmer und Teilnehmerinnen mittels EEG während Wort-Priming in einer Lexikalischen Entscheidungsaufgabe untersucht. Das experimentelle Paradigma war identisch zu [124, 126]. Hintergrund der Arbeit sind einerseits Daten, die auf einen verstärkten Priming-Effekt bei kognitiv gesunden Älteren (üblicherweise >60 Jahre) hindeuten und dies als Zeichen einer verstärkten Abhängigkeit von sprachlichem Kontext für den Wortabruf deuten. Während sprachliche Leistungen über die Lebensspanne recht konstant bleiben, sind Schwierigkeiten beim Wortabruf das häufigste subjektiv wahrgenommene und auch reproduzierbare Problem bei Erwachsenen ab dem 60. Lebensjahr. Kontextuelle Informationen, wie sie beim Priming in der einfachsten Form angeboten werden, können z.B. sensorische Schwierigkeiten durch schlechteres Hören kompensieren. Zugleich zeigen Ältere in EEG-Studien sehr konsistent eine Abnahme des sog. N400-Effektes. In dieser Arbeit wurde erstmals lexikalisches Priming von Worten und Pseudowörtern auf Verhaltensebene und mittels EEG in 2 Altersgruppen untersucht.

Die Ergebnisse zeigen einerseits, dass Ältere ein verstärktes Priming zeigen, welches jedoch am ehesten auf größere Schwierigkeiten mit Wörtern ohne vorherigen Kontext beruhen; so lag die Fehlerrate bei der lexikalischen Entscheidung besonders über der bei Jüngeren für unrelatierte Wortpaare. Auch lässt sich der größere Priming-Effekt auf verlängerte Antwortlatenzen auf eben diese unrelatierten Wortpaare zurückführen, wohingegen sich die Reaktionszeiten auf (semantisch oder phonematisch) geprimte Zielwörter nicht zwischen den Altersgruppen unterscheiden. Die EEG-Resultate zeigten wiederum eine deutliche Abnahme des N400 Effektes bei Älteren, jedoch sowohl für (semantisches und phonematisches Priming von echten Zielwörtern wie auch auf phonematisches Priming von Pseudowörtern).

Der hier beobachtete Alterseffekt lässt sich zusammenfassend so interpretieren, dass Ältere stärker von lexikalischem Kontext profitieren oder diesen sogar verstärkt benötigen, um auf Wortrepräsentationen zugreifen zu können. Die Attenuation des N400 Effektes spiegelt in diesem Zusammenhang am ehesten einen Prozess dieser Kompensation wider, z.B. durch Beteiligung unspezifischer (*domain-general*) Netzwerke, was in der Literatur als *de-differentiation* bezeichnet wird.





















### 2.3 "Subcortical roles in lexical task processing: inferences from thalamic and subthalamic event-related potentials"

\*Tiedt H.O., \*Ehlen F, Krugel L.K., Horn A., Kühn A.A., Klostermann F.: Subcortical roles in lexical task processing: inferences from thalamic and subthalamic event-related potentials. *Human Brain Mapping* 2017, pp. 370-83, 38(1) \*shared authorship

<https://doi.org/10.1002/hbm.23366>

In dieser Arbeit wurden eine Gruppe mit thalamischer und eine zweite Gruppe mit subthalamischer DBS im postoperativen Intervall vor Implantation des Schrittmacheraggregats und Konnektion der Stimulationselektroden untersucht. Dabei wurden über Oberflächenelektroden sowie über die zu diesem Zeitpunkt noch freiliegenden DBS-Elektroden ereigniskorrelierte Potentiale abgeleitet. Die Teilnehmer und Teilnehmerinnen führten dabei eine lexikalische Entscheidungsaufgabe identisch zu [124] durch. Analysiert wurden die elektrophysiologischen Signale von den verschiedenen Ableitungsebenen (d.h. subkortikal abgeleitetes und Oberflächen-EEG). Dabei wurden bei den thalamischen Tiefenableitungen Differenzen zwischen den insgesamt 3 benachbarten Elektrodenkontakten (0–1, 1–2, 2–3) und aufgrund des geringeren Abstandes bei den subthalamischen Ableitungen zwischen den am weitesten kaudal und kranial liegenden Kontakten (0 – 3) gebildet. Auf diese Weise lassen sich Rückschlüsse auf ein lokal generiertes Feld, benachbarte Quellen oder Einstreuung weiter entfernter und summierter Quellen ziehen.

Dabei zeigte sich ein unterschiedliches Muster thalamischer und subthalamischer Aktivierung während der verschiedenen Phasen der lexikalischen Entscheidung. Die thalamischen Ableitungen zeigten in den am meisten kaudalen Elektrodenpaaren (0 – 1) ein langsames negatives Potential, das mit der Präsentation des prime-Wortes beginnend langsam zunahm bis zur Phase der lexikalischen Entscheidung und der Rückkehr zur *baseline*. Bei echten Worten schließt an diese Phase die motorische Aktivierung an, jedoch zeigte sich ein identisches Muster bei Pseudowörtern als Ziel-Reiz, obwohl diese keine motorische Reaktion verlangten. Die subthalamischen Ableitungen dagegen zeigten neben der unmittelbar und a.e. lokal generierten motorischen Aktivierung vor und während der motorischen Antwort ein eher kurz anhaltendes positives Potential zu Beginn der prime-Wörter, jedoch keine erkennbare Reaktion auf die Zielreize.





























## 2.4 “Thalamic but not subthalamic neuromodulation simplifies word use in spontaneous language”

Tiedt H.O., Ehlen F., Wyrobnik M., Klostermann F.: Thalamic but Not Subthalamic Neuromodulation Simplifies Word Use in Spontaneous Language. *Frontiers in Human Neuroscience* 2021, 656188, 15(230)

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.656188>

In dieser Arbeit wurden semi-strukturierte Interviews von einer ET-Gruppe mit thalamischer VIM DBS sowie einer PD-Gruppe mit STN DBS im Vergleich zu einer altersgematchten Kontrollgruppe untersucht. Ausgewertet wurden für jede Gruppe und DBS Stimulationsbedingung (ON / OFF) der Anteil von offenen und geschlossenen Wörtern (*open class words* vs. *closed class words*, berechnet als Ratio zwischen beiden Wortarten) und die Wortfrequenz.

Der Vergleich zwischen den Stimulationsbedingungen ergab bei der Gruppe mit STN DBS keinen signifikanten Kontrast zwischen den Stimulationsbedingungen; bei der Gruppe mit VIM DBS dagegen zeigte sich eine signifikant höhere Wortfrequenz mit aktiver (ON) als mit inaktiver (OFF) Stimulation. Im Gruppenvergleich zu Gesunden produzierten beide DBS-Gruppen signifikant mehr *closed class words* und weniger *open class words*, allerdings hatte die Stimulation auf dieses Muster einen gegensätzlichen Effekt: thalamische VIM DBS verstärkte diesen Gruppenunterschied, wohingegen STN DBS ihn verkleinerte. Aufgrund dieser Verschiebung zu mehr (typischerweise höherfrequenten) *closed class words* durch VIM DBS wurden daher ergänzend die *open class words* bezüglich ihrer Wortfrequenz analysiert. Dabei zeigte sich weiterhin ein signifikanter Kontrast zwischen beiden Stimulationsbedingungen mit höherer Wortfrequenz im ON als im OFF. Dieses letzte Ergebnis spricht gegen einen Effekt auf Ebene der Wortfrequenz, der v.a. durch eine quantitative Verschiebung und anteilig mehr höherfrequenten Wörtern entsteht. Vielmehr scheint es zu einer Substitution von Wörtern durch semantisch ähnliche Wörter mit höherer Frequenz als Ausdruck einer lexikalischen Vereinfachung der Sprache zu kommen.























## 2.5 “Increased conceptual switching by dopaminergic treatment in patients with Parkinson's disease”

Tiedt H.O., Ehlen F., Klostermann F.: Increased conceptual switching by dopaminergic treatment in patients with Parkinson's disease. *Brain & Cognition* 2020, 144: 105611.

<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2020.105611>

In dieser Arbeit wurde die Methode der TCA bei Patienten und Patientinnen mit PD und einer Kontrollgruppe mit gesunden Teilnehmern und Teilnehmerinnen eingesetzt. Die Personen mit PD wurden einmal nach Einnahme ihrer gewohnten dopaminergen Medikation (ON) sowie nach vorübergehend abgesetzter Medikation (OFF) untersucht. Die Absetzphase dauerte zumindest 12 Stunden für dopaminerge Medikamente (bzw. 24 Stunden für retardierte Zubereitungen).

Als Hauptergebnisse zeigte sich eine verringerte Wortproduktion der PD-Gruppe nach abgesetzter Medikation (OFF) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Tendenz zur Normalisierung nach Einnahme dopaminerges Medikation. Die TCA ergab eine höhere Anzahl von lexikalischen Switches im pharmakologischen ON verglichen mit dem OFF innerhalb der PD-Gruppe. Die Dauer der Switches dagegen veränderte sich dabei nicht signifikant. Auf Ebene der Wortcluster zeigte sich nur bei den nicht alternierenden Aufgaben eine Veränderung in der PD-Gruppe mit Bildung kleinerer Cluster im pharmakologischen ON. Da sich keine Korrelation zwischen Switch-Anzahl und Clustergröße ergab, erscheint dieser Effekt unabhängig von der Erhöhung der Switch-Anzahl und Hinweis auf eine Modulation semantischer Prozesse zu sein.

















### 3 DISKUSSION

Ziel der in dieser Habilitationsarbeit vorgestellten Untersuchungen war eine genauere Charakterisierung der kognitiv-sprachlichen Veränderungen bei überwiegend mit motorischen Symptomen assoziierten neurologischen Erkrankungen und der Beteiligung thalamischer und basalganglionärer Strukturen an spezifischen Aspekten von Sprache. Eine besondere Rolle nehmen dabei Studien der Effekte pharmakologischer Therapie und Neuromodulation durch subthalamische oder thalamische DBS ein. Die Ergebnisse der Arbeiten ergeben verkürzt zusammengefasst:

- (i) Bei thalamischer VIM DBS kommt es mit als Effekt der Stimulation zu einer Verschlechterung der Wortproduktion, die sich auf eine Störung des Wortabrufs auf lexiko-semanticischer Ebene beziehen lässt.
- (ii) Patienten und Patientinnen mit STN DBS dagegen zeigen keine vergleichbaren Veränderungen lexikalischer oder semantischer Prozesse durch die Neuromodulation, sondern vielmehr eine (subtile) positive Beeinflussung exekutiver Funktionen und damit korrelierend auch sprachlicher Fähigkeiten.
- (iii) Eine ähnliche Dichotomie subthalamischer und thalamischer Beteiligung an sprachlichen Prozessen zeigt sich auch bei subkortikal abgeleiteten EKPs.
- (iv) der Einfluss von STN DBS auf kognitiv-sprachliche Funktionen zeigt im Vergleich zu Veränderungen durch dopaminerge Medikation sowohl Ähnlichkeiten bezüglich der Verbesserung exekutiver Störungen als auch Unterschiede automatische semantische Aktivierung während der Wortsuche betreffend.

Im ersten Teil der Diskussion soll auf die elektrophysiologischen Untersuchungen zur lexikalischen Verarbeitung eingegangen; der zweite Teil befasst sich mit den Arbeiten zur Wortproduktion, bevor beziehend auf (iii) einige Besonderheiten der fronto-striatalen dopaminergen Neurotransmission im Vergleich zu den beobachteten Effekten der STN DBS auf sprachliche Prozesse erörtert werden.

#### 3.1 Elektrophysiologische Studien zur Wortverarbeitung

Die beiden vorgestellten EEG-Arbeiten bei Patienten und Patientinnen mit VIM DBS und STN DBS [124, 126] befassen sich mit sowohl an Oberflächenelektroden (N400) als auch subkortikal abgeleiteten EKPs während einer lexikalischen Entscheidungsaufgabe. Inwiefern die Ergebnisse Hinweise auf lexikalische und semantische oder vielmehr aufgabenbezogene und exekutive Aspekte bieten soll nachfolgend diskutiert werden. Eine weitere Rolle spielt angesichts des Alters der untersuchten Populationen auch ein ggf. additiver Effekt kognitiven Alterns; letzteres war Gegenstand der dritten hier vorgestellten EEG-Studie [125].

### ***Der N400-Effekt als Index lexiko-semantischer Verarbeitung***

In der ersten hier vorgestellten Arbeit [124] zeigte sich durch thalamische, nicht jedoch subthalamische DBS eine deutliche Suppression der N400-Amplitude, die eine signifikante Verlangsamung der lexikalischen Entscheidung, d.h. der Klassifikation von Worten und Pseudowörtern, begleitete. Etwas vereinfachend zusammengefasst gilt die N400 als Korrelat der semantischen Verarbeitung sensorischer Reize und dem Abruf von Gedächtnisinhalten, z.B. [128, 147]. Die Modulation dieses EKPs soll die Integration sensorischer Informationen in einen entweder kongruenten oder inkongruenten semantischen Kontext reflektieren. Dies können z.B. einzelne Wörter am Ende von Satzfragmenten sein, welche den vorangehenden Text entweder semantisch plausibel oder unpassend komplettieren würden [129]. Insofern ließe sich der Befund einer Modulation der N400-Amplitude (wohlgemerkt nicht des N400-Effektes, d.h. der Amplitudenreduktion zwischen den einzelnen Aufgabenkategorien) durch VIM DBS als ein direkter Hinweis auf eine Störung lexiko-semantischer Prozesse interpretieren. Allerdings zeigt die Literatur zur N400 ein vielseitigeres Bild betreff der diskutierten zugrundeliegenden kognitiven Prozesse. Die Komplexität des linguistischen Kontexts spielt dabei scheinbar eine untergeordnete Rolle für den N400-Effekt. Ein gleichartiger N400-Amplitudengradient lässt sich in Reaktion auf einzelne Worte am Ende von Satzfragmenten und durch Wortpaare beobachten [131], was im Prinzip der Amplitudenreduktion durch semantisches Priming entspricht [130], Andererseits kann der linguistische Kontext auch über die Ebene einzelner Sätze hinausgehen und in längeren Textabschnitten (als sog. *discourse*) präsentiert werden [148]. Dabei können in einem solchen *discourse* auch eigentlich semantisch widersprüchliche Informationen in Form fiktionaler Inhalte einen typischen N400-Effekt erzeugen – wie z.B. eine Textvignette über eine verliebte Erdnuss [149]. Außerdem kann auch sog. Weltwissen einen N400-Effekt erzeugen, obgleich keine strenggenommen semantische Beziehung zwischen den einzelnen Worten besteht. Ein Beispiel dafür wäre die Präsentation der Wortfolge DIRECTOR-BRIBE-DISMISSAL; mit Direktor-Schmiergeld-Entlassung wird eine kausale Folge von Ereignissen umschrieben, deren innere Logik nur durch Weltwissen und nicht durch eine semantische Assoziation der Worte untereinander begründet ist [150].

Eine zu eindeutige Interpretation der N400 als Index semantischer Prozesse wird auch durch Ergebnisse von Studien in Frage gestellt, die einen N400-Effekt durch phonematisches Priming für Reime wie z.B. RAMPE-LAMPE belegt [151]. Phonematisches Priming, vor allem bei Überlappung der letzten Silbe von präsentierten Wortpaaren, wird tatsächlich als prälexikalischer und automatischer Effekt interpretiert, welcher vor dem eigentlichen lexikalischen Zugriff stattfindet [152]. Darüber hinaus lässt sich ein N400-Effekt auch für phonematisches Priming von wortähnlichen Pseudowörtern sowie auch nicht aussprechbaren Buchstabenfolgen (*non-words*) belegen [153-155]. Viele Autoren und Autorinnen haben daher mehr auf die N400 als Index eines Vorhersagefehlers in der Verarbeitung von in einen Kontext eingebetteten sensorischen Reizen fokussiert. Diese Sicht wird durch

entsprechende N400-Effekte durch satz-finale Wörter, die immer semantisch plausibel, aber aufgrund der vorherigen Satzfragmente unterschiedlich durch diese determiniert und damit zu erwarten sind, unterstützt [156]. Anstatt mit semantischer Kongruität besteht ein direkter Zusammenhang der N400-Modulation mit der Vorhersagbarkeit der Stimuli; als quantifizierbares Maß dieser Erwartbarkeit hat sich die sog. *cloze probability* etabliert, die angibt wie häufig Personen ein jeweiliges Wort zur Komplettierung des Satzfragmentes auswählen [157].

Vor diesem Hintergrund stellt sich der N400-Effekt als Index eines auf kontextuellen Informationen basierten Vorhersage-Fehlers als relativ unabhängig vom semantischen Inhalt der verarbeiteten Reize sowie ihrer sensorischen Modalität dar [158-160]. Wie lassen sich also ähnliche N400-Effekte in Reaktion auf derartig semantisch und lexikalisch unterschiedliche und komplexe Inhalte erklären? Bei der Verarbeitung von Worten und auch wortähnlichen Stimuli kommt es möglicherweise zu einer automatischen Ko-Aktivierung von phonologischen Nachbarn, d.h. realen Wörtern mit ähnlichen Klangeigenschaften und hoher Wortfrequenz [161]; eine solche Überaktivierung im semantischen Netzwerk würde auch die beobachtete Amplitudenmodulation der N400 durch semantisch „leere“ Stimuli erklären [162]. Ein Modell, das die Auslösung lexiko-semantischer Verarbeitung unabhängig vom realen lexikalischen Inhalt des Reizes (wie bei Pseudowörtern) enthält, wurde durch Peter Hagoort vorgeschlagen und als *semantic unification* bezeichnet [147, 163]; dies beschreibt einen parallel ablaufenden und inkrementellen Prozess der Evaluation von Sprache unter Einbeziehung aller verfügbaren (z.B. lexikalischen oder syntaktischen) Informationen, der durch die Wahrnehmung eines Wortes ausgelöst wird und in den Abruf der Wortbedeutung einmündet. Dieser Prozess würde auch bei wortähnlichen Reizen ausgelöst werden und bei Pseudowörtern mit nur scheinbarer Bedeutung ins Leere laufen; jedes im sprachlichen Kontext erscheinende Wort löst einen solchen Versuch der semantischen Integration aus, der sich nicht an die Worterkennung in einem hierarchischen Sinne anschließt. Beide Prozesse (Worterkennung und semantische Integration) werden vielmehr parallel angestoßen.

Insofern spricht angesichts der Heterogenität der Literatur die im Rahmen thalamischer DBS auftretende Störung der N400 durchaus für eine Veränderung lexiko-semantischer Prozesse; diese sind jedoch nicht eindeutig abgrenzbar gegenüber übergeordneten, bzw. parallel ablaufenden kognitiven Operationen, die mehr mit einer Antizipation von eintreffenden sensorischen Reizen anhand kontextueller Informationen und kognitiver Kontrolle verknüpft sind. Für solche mehr exekutiven Funktionen thalamischer Kerne gibt es tatsächlich entsprechende Hinweise aus Studien mittels subkortikal abgeleiteter EKPs [164, 165] und der Korrelation von neuropsychologischen und bildgebenden Befunden bei Patienten mit thalamischen Hirninfarkten [166].

Ein weiterer bemerkenswerter Aspekt der hier vorgestellten Arbeit von 2014 ist ein über alle drei Gruppen hinweg fehlender statistisch signifikanter Unterschied der N400 Amplitude zwischen den

Stimuluskategorien (Prime – Target Wortpaare mit semantischer oder phonematischer versus fehlender Assoziation), also des eigentlichen sog. N400-Effekts. Ein deutlich kleinerer oder ganz fehlender N400-Effekt wurde tatsächlich in einigen Arbeiten in älteren (meist > 60 Jahre) Erwachsenen demonstriert und als Korrelat kognitiven Alterns interpretiert [167-170]. Die Amplitude der N400 für Worte, die ohne lexikalischen Kontext präsentiert wurden, zeigte wiederum keine oder nur geringe Abnahme durch das Alter [171, 172], sodass es sich um einen spezifischen Alterseffekt auf die Amplitudenreduktion der N400 durch sprachlichen Kontext zu handeln scheint. Angesichts des Alters der Teilnehmer und Teilnehmerinnen über 60 sind auch altersbezogene Veränderungen bezüglich der Ergebnisse bei Patienten und Patientinnen mit VIM DBS zu diskutieren.

### ***Modulation des N400-Effekts durch Kognitives Altern***

Der Aspekt einer altersbezogenen Veränderung des N400-Effekts wurde wiederum in der zweiten hier vorgestellten Arbeit in einer jungen und älteren Gruppe untersucht [125]. Dabei ließ sich der überwiegend für Worte mit vorangehenden Satzfragmenten demonstrierte Alterseffekt eines geringeren N400-Effekts erstmals auch für semantisches und phonematisches Priming, jedoch auch für phonematisch assoziierte Wort-Pseudowort Paare zeigen. Dieser Aspekt lässt sich vor allem auf die weiter oben diskutierte konzeptuelle Perspektive auf die N400 als Marker lexiko-semantischer Prozesse oder vielmehr prädiktiver Verarbeitung der unspezifischen Assoziation zwischen Stimuli beziehen. Die Abnahme des N400-Effekts mit zunehmendem Alter wurde in früheren Studien als Hinweis auf eine mit der Lebenszeit (insbesondere ab 60 Jahren) abnehmende Fähigkeit, sprachlichen Kontext zur schnelleren Verarbeitung einzelner Wörter nutzen zu können interpretiert [168, 170]. Diese Perspektive ließe sich mit der Abnahme kognitiver Fähigkeiten wie episodischem Gedächtnis oder z.B. geteilter Aufmerksamkeit jenseits des 60. Lebensjahres in Einklang bringen [173, 174]. Der Effekt kognitiven Alterns auf sprachliche Fähigkeiten ist jedoch wesentlich komplexer und umfasst einerseits typische Schwierigkeiten beim Wortabruf mit häufigerem sog. *Tip-of-the-tongue* Phänomenen [175-177] bei zugleich gut erhaltenem semantischem Wissen [178] und unverändertem oder sogar größerem Vokabular [179, 180]; siehe auch die Übersicht von Shafto und Taylor [181]. Aus der alterstypischen Verschlechterung des Hörens ergeben sich insbesondere weniger kognitive als sensorisch bedingte Schwierigkeiten für Ältere bei der Sprachverarbeitung [182, 183], die eine im Vergleich zu Jüngeren größere Abhängigkeit von kontextuellen Informationen bedingt [184, 185]. Tatsächlich zeigten sich in Meta-Analysen, dass Ältere im Vergleich zu Jüngeren einen sogar größeren semantischen Primingeffekt zeigen [186, 187]. Ein solches *hyperpriming* als mögliches Zeichen einer sogar verstärkten Nutzung linguistischen Kontexts in der Sprachverarbeitung widerspräche der obengenannten Interpretation eines fehlenden N400 Effekts als Zeichen einer Störung eben dieser Fähigkeit. In der eigenen Arbeit zu dieser Frage zeigten Ältere im Vergleich zu jungen Erwachsenen ein stärkeres Priming, weil die Reaktionszeiten für Wortpaare ohne jegliche Assoziation deutlich verlängert war; diese Wortpaare wurden auch am häufigsten fehlerhaft zugeordnet. In der Erkennung

semantisch oder phonematisch assoziierter Target-Wörter zeigte sich dagegen kein Unterschied. Somit korrespondiert die Abnahme des N400-Effekts beim Wortpriming vor allem mit einer erhöhten Schwierigkeit bei der Erkennung von Worten, für deren Verarbeitung kein linguistischer Kontext genutzt werden konnte. Vor diesem Hintergrund wäre die geringere N400-Amplitudenmodulation auch als Zeichen einer zunehmenden Rekrutierung anderer funktioneller Netzwerke zur Kompensation der erschwerten Wortverarbeitung zu interpretieren. Dies entspräche dem Konzept der De-Differenzierung (*dedifferentiation*), das mit zunehmendem Lebensalter eine stärkere Beteiligung von weniger durch spezifische, z.B. sprachliche Funktionen definierten (*domain-general*) Netzwerken für kognitive Aufgaben beschreibt [174].

In Bezug auf die beobachteten Veränderungen bei den beiden Gruppen mit DBS sind daher die additiven Effekte von kognitivem Altern, den neurologischen Erkrankungen und der hier untersuchten differenziellen Effekte thalamischer und subthalamischer DBS zu bedenken. Im Zusammenhang mit den alterstypischen Veränderungen des episodischen Gedächtnis und exekutiver Funktionen wurden dementsprechend altersabhängige Gewebeveränderungen in thalamischen Kernen und der frontalen thalamo-corticalen Konnektivität gezeigt [188]. Eine gegenseitige Beeinflussung von kognitiven Prozessen durch altersbedingte Veränderungen und andererseits Neurodegeneration wurde auch ausführlich für die non-motorischen Symptome der Parkinson-Erkrankung diskutiert [189, 190]. Interessanterweise fanden Kutas et al. in einer Studie in einer naturgemäß älteren PD-Gruppe im Vergleich zu den für das Alter gematchten gesunden Kontrollprobanden und -probandinnen einen stärker ausgeprägten N400-Effekt, welcher mehr den Ergebnissen bei Jüngeren ähnelte [191]. Dies unterscheidet sich tatsächlich von den Ergebnissen der eigenen Arbeit [124], die bei der PD-Gruppe mit STN DBS ebenso wie in der Kontrollgruppe eben keinen signifikanten N400-Effekt fand. Diesbezüglich könnten z.B. STN DBS und dopaminerge Medikation additive oder auch konträre Effekte erzeugt haben, welche die Unterschiede zur Studie von Kutas et al. mit nur pharmakologisch behandelten Patienten und Patientinnen erklären mögen.

### ***Thalamische und Subthalamische EKPs im N400-Zeitfenster***

Die Frage nach der Beteiligung thalamischer und subthalamischer Strukturen an lexikalischen oder mehr prozeduralen und exekutiven Prozessen wurde in der dritten hier vorgelegten Arbeit [126] mittels simultaner EEG-Ableitungen über Oberflächenelektroden und subkortikale Elektroden untersucht. Sowohl subthalamische als auch thalamische Ableitungen zeigten dabei eine mutmaßlich lokal generierte elektrophysiologische Aktivierung durch akustisch präsentierte Worte, allerdings in jeweils unterschiedlichen Phase der kognitiven Aufgabe. Die in thalamischen Ableitungen gemessene Aktivität verlief dabei nicht zeitlich parallel zum an Oberflächenelektroden abgeleiteten N400-Potential; vielmehr begann die Aktivität sowohl für Worte als auch Pseudowörter mit dem Ende der Präsentation der prime-Wörter und damit bereits vor dem Beginn der Zielreize. Diesbezüglich käme

eine weniger auf die Lexikalität der Stimuli bezogene prädiktive Aktivierung in Frage, die aufgrund des vorangehenden Prime-Wortes als linguistischem Kontext ausgelöst würde. Diese Interpretation würde die thalamische Aktivität mehr in die Nähe bereits weiter oben genannter exekutiver Prozesse während des LDT rücken [164-166]. Der beobachtete Zeitverlauf der thalamischen EKPs wäre jedoch auch mit der oben beschriebenen Evaluation potentiell bedeutungsvoller sensorischer Reize (in diesem Fall Worte und wortähnliche Stimuli) als inkrementeller, in Bezug auf die multiplen ablaufenden Verarbeitungsschritte parallelen Prozess vereinbar. Nach dem nicht mit einer expliziten Aufgabe verknüpften Prime-Wort würde ein solcher Versuch der lexikalischen Einordnung unmittelbar beginnen, bzw. vorbereitet werden. Dies wäre der Fall, sowohl wenn auf eine semantische Bedeutung Zugriff erlangt wird als auch wenn eine Bedeutung gar nicht vorhanden ist und der Prozess abgebrochen wird (wie bei Pseudowörtern). Dieser letztere Vorgang ist insofern interessant, als dass wortähnliche Pseudowörter auch als neue oder unbekannte Wörter gelten können. Bei der Verknüpfung neuer Wörter mit einer Bedeutung zeigte sich tatsächlich in einer fMRT-Studie Aktivität im medialen Thalamus als Teil eines Netzwerkes verschiedener v.a. frontaler kortikaler Areale, des Nucleus caudatus und Lobulus parietalis inferior [192]. Thalamischen Kernen wird im Zusammenhang mit kognitiven Prozessen häufig eine Bedeutung für die Aufrechterhaltung fronto-thalamischer Netzwerkaktivierung während Vorgängen, die dauerhaft Aufmerksamkeit erfordern oder semantischem Abruf zugesprochen [193-195]. Eine solche Funktion des Thalamus als „Monitor“ für lexiko-semantische Verarbeitung von sprachlicher Information [53] wäre gut mit dem Modell des *selective engagement* und einer Verknüpfung kortikaler Areale über kortiko-thalamo-kortikale Konnektivität vereinbar [21, 29]. Hinsichtlich der Frage, wie sprachspezifisch die beobachtete thalamische Aktivität eingeordnet werden kann, ist bemerkenswert, dass sich eine bihemispherische Aktivierung zeigte, linguistische Defizite aber häufiger bei thalamischen Läsionen in der sprachdominanten Hemisphäre beobachtet werden [15, 24, 28, 196]. Vor dem Hintergrund der Vorstellung des *selective engagement* würde dies jedoch weniger die funktionelle Lateralisierung thalamischer Kerne, sondern vielmehr der beteiligten und durch die thalamische Aktivität verknüpften kortikalen Strukturen reflektieren.

In diesem Zusammenhang stellt sich auch die Frage nach einer Lokalisierbarkeit der beobachteten Aktivität innerhalb der thalamischen Kerngruppen. Die Auswertung der thalamisch abgeleiteten EKPs in Form einer Differenz zwischen benachbarten Elektrodenkontakten spricht für einen Ursprung der Aktivität in räumlicher Nähe zur den kaudalen Elektrodenkontakten. Es zeigte sich keine Phasenumkehr zwischen den einzelnen Elektrodenpaaren wie bei einer lokal generierten Aktivität und auch keine relativ gleichmäßige Einstreuung in allen Elektrodenpaaren wie bei einer ferner liegenden Quelle. Aphasische Symptome wurden besonders konsistent mit Läsionen des anterioren Kernkomplexes in der sprachdominanten Hemisphäre assoziiert [28, 196-198]. Darüber hinaus traten auch andere kognitive (nicht im engeren Sinne linguistische) Defizite mit dysexekutiven oder amnestischen Symptomen bei Läsionen des medialen Thalamus oder des Pulvinars auf [166, 199-202].

Eine Übersichtsarbeit mit Auswertung von 50 fMRT-Studien, in denen eine thalamische Aktivierung im Zusammenhang mit verschiedenen sprachlichen Funktionen beobachtet wurde, beschrieb tatsächlich ebenfalls mittelliniennahe thalamische (und überwiegend linkslateralisierte) Aktivierungen [203]. Der mediale Thalamus umfasst dabei verschiedene Kerngruppen mit jeweils besonderer Konnektivität (in Klammern): der mediodorsale Kern (präfrontaler Kortex), die intralaminären Kerne (fronto-parietaler Kortex) und die Mittellinien-nahen Kerngebiete mit präfrontalen und temporalen Kortexarealen [204]. Die vielseitigen neuropsychologischen Symptome bei Affektion dieser Kerne wurde wie beim sog. *selective engagement* mit der Regulation kortikaler Aktivität über diese cortico-thalamo-corticalen Verbindungen verknüpft [204].

Die im Kontrast zur thalamischen Aktivierung abgeleiteten EKPs aus dem STN begleiteten die Präsentation der Prime-Wörter ohne dass eine Responsivität auf die Zielreize und somit die Phase der lexikalischen Verarbeitung erkennbar war. Diese Muster an subthalamischer Aktivität könnte eine Segmentierung der Trials als Prime – Target Stimuluspaare markieren und auf jeden Trial mögliche motorische Reaktion vorbereiten [205, 206]. Im Tiermodell wurde eine Rolle des STN für den Wechsel zwischen automatischem Verhalten und kontrollierten Reaktionen beschrieben [207], was ebenfalls den Beginn jeweils neuer Trials kennzeichnen könnte. Zugleich wäre die subthalamische Aktivierung auf Prime-Wörter, die in keinem Kontext der Aufgabe eine motorische Reaktion verlangten, auch mit der Hemmung einer im Sinne der Aufgabe unpassenden Reaktion vereinbar. Dem STN wurde tatsächlich eine Relevanz für inhibitorisches Verhalten zugeordnet [208, 209], welche sich wiederum als Störung inhibitorischer Fähigkeiten und erhöhte Impulsivität bei Patienten und Patientinnen mit aktiver STN DBS zeigen könnte [210]; siehe auch [211].

Zusammenfassend deuten die beiden elektrophysiologischen Studien zum Effekt thalamischer und subthalamischer DBS auf lexikalische Prozesse [124, 126] vor dem Hintergrund einer mit zunehmendem Alter stärker werdenden Abhängigkeit von sprachlichem Kontext [125] darauf hin, dass beide Kerngebiete auf verschiedene Weise an kognitiv-sprachlichen Prozessen beteiligt sind. Beim STN sind dies vor allem exekutive oder prozedurale Aspekte wie Trial-Segmentierung, Vorbereitung und ggf. Inhibition von motorischen Reaktionen im Rahmen von Verhaltenskontrolle. Hinsichtlich des Thalamus geben die Arbeiten v.a. Hinweise auf bei sprachlicher Verarbeitung ablaufende übergeordnete kognitive als auch sprachspezifischere lexiko-semantische Prozesse. Über diese Zuordnung geben die nachfolgend diskutierten Untersuchungen der Sprachproduktion weiteren Aufschluss.

### **3.2 Untersuchungen zur Sprachproduktion**

Die in dieser Habilitationsarbeit vorgestellten Untersuchungen zur Sprachproduktion umfassen qualitative Analysen formaler Sprachtestung (Verbal Fluency) [133] und Spontansprache [139]. Die

nachfolgend diskutierten Befunde beziehen sich dabei auch wesentlich auf eine weitere als Ko-Autor verfasste Publikation [134].

Inwiefern lassen sich die aus Untersuchungen von kognitiven Prozessen während der Wortverarbeitung gewonnenen Rückschlüsse mit den nachfolgend diskutierten Analysen der Sprachproduktion verknüpfen? Wie in der Einleitung dargelegt stellt der jeweils stattfindende lexikalische Zugang (*lexical access*), d.h. der Abruf der Wortrepräsentationen des dauerhaft gespeicherten semantischen Wissens, und das damit verbundene Konzept der *semantic spreading activation* eine wichtige Gemeinsamkeit von Sprachverarbeitung und -produktion dar. Tatsächlich steht z.B. reduzierte Wortflüssigkeit bei Personen mit PD und STN DBS im direkten Zusammenhang mit verlangsamer Wortverarbeitung und -erkennung [127]. Daraus ergibt sich die Frage, ob solchen Veränderungen eine Störung auf Ebene der *spreading activation* zugrunde liegen könnte, und welche Rolle dagegen aufmerksamkeitsabhängige Prozesse (im Sinne exekutiver Funktionen) spielen.

### ***Eine Störung lexikalischer Aktivierung bei VIM DBS***

Die im ersten Teil der Diskussion erörterte Dynamik der über thalamische Elektroden abgeleiteten Aktivität während lexikalischer Entscheidungen [126] ließe sich durchaus mit einem hypothetischen Verlauf der *spreading activation* während der Verarbeitung von Wortpaaren (bzw. Prime – Target Paaren) verknüpfen. Der Moment der Auslösung dieser automatischen Aktivierung wäre spätestens mit dem Ende der Präsentation der Prime-Wörter zu erwarten, fiel also zusammen mit dem beobachteten Beginn der thalamischen Aktivierung kurz vor den darauffolgenden Stimuli. Diese automatische Aktivierungskaskade würde auch nicht den lexikalischen Status der Zielreize widerspiegeln, sondern durch die vorangehenden Prime-Wörter ausgelöst für reale Worte und Pseudowörter identisch verlaufen. Im Sinne des *selective engagement* Modells würde die Differenzierung von Wörtern und Pseudowörtern ohnehin nicht in den beteiligten thalamischen Kernen stattfinden, sondern in den durch die thalamische Aktivität miteinander verknüpften kortikalen Arealen.

Weitere Rückschlüsse auf eine Modulation der *semantic spreading activation* durch thalamische oder subthalamische DBS lassen sich durch eine Analyse der während der klassischen Wortflüssigkeit ablaufenden kognitiven Operationen gewinnen. Die sog. Cluster können dabei als Korrelat der *spreading activation* auf einer Mikroebene innerhalb des übergeordneten semantischen Netzwerks im Sinne der Aktivierung einzelner lexikalischer Felder gelten [48, 49]. Switches dagegen stellen die Wechsel zwischen diesen einzelnen lexikalischen Feldern im Sinne eines bewusst eingeleiteten und Aufmerksamkeit erfordernden Schrittes während der Wortsuche dar; sie reflektieren den exekutiven Aspekt der VF-Aufgabe (siehe auch die ausführlichere Darstellung in der Einleitung). Patienten und Patientinnen mit VIM DBS zeigten neben der weiteren Reduktion der Wortflüssigkeit im ON eine spezifische Verlangsamung der Wortproduktion innerhalb von Clustern ohne signifikante

Veränderung der Switches zwischen den beiden Stimulationskonditionen [134]. Diese Verlangsamung der Wortproduktion innerhalb lexikalischer Cluster unter thalamischer DBS lässt sich im Kontext der bereits dargestellten Befunde als weiterer Hinweis auf eine Störung semantischer und lexikalischer Prozesse interpretieren. In der genannten Arbeit zeigte sich außerdem eine Korrelation der verlangsamten lexikalischen Aktivierung mit einer weiter anterior gelegenen Elektrodenposition innerhalb der thalamischen Zielstruktur (VIM). Eine Nähe zu anterior gelegenen thalamischen Kernen deckt sich mit den zahlreichen bereits berichteten klinisch-pathologischen Korrelationen bei thalamischer Aphasie durch Hirninfarkte und –blutungen. Dieser spezielle Aspekt lässt sich außerdem mit einer Traktographie-Studie von Patienten und Patientinnen mit thalamischer Aphasie verknüpfen, in der eine Störung cortico-thalamo-corticaler Verbindungen als Korrelat lexikalischer Störungen vorgeschlagen wird [212]. Konkret wurden dabei die dort verlaufenden Faserbahnen und die ventralen anterioren (VA) sowie lateralen anterioren und posterioren Kerne (VL<sub>a</sub> und VL<sub>p</sub>) benannt. An dieser Stelle ist auf die unterschiedliche Nomenklatur der thalamischen Kerne hinzuweisen [213]; interessanterweise sind die als VL<sub>p</sub> (nach Hassler) und VIM (nach Hirai und Jones) benannten Strukturen dabei teilweise überlappend. Die genannten thalamischen Strukturen könnten also durch eine Ausbreitung der DBS-Impulse innerhalb oder nahe des VIM erreicht werden. Die bereits angeführten Beobachtungen linguistischer Störungen und insbesondere Anomie bei intraoperativer thalamischer Stimulation weisen ebenfalls auf die Rolle ventrolateraler Strukturen des Thalamus für lexikalische Prozesse hin [214]; siehe auch die Übersichtsarbeit von Hebb und Ojemann [215]. Die bei anterioren thalamischen Infarkten auftretenden Sprachstörungen werden in der Arbeit von Nishio et al. wiederum nicht als Störung innerhalb des Thalamus lokalisierter Prozesse, sondern vielmehr als Diskonnektion frontaler und temporaler Kortexareale durch eine Disruption cortico-thalamo-corticaler Verbindungen betrachtet [212], siehe auch [216], und können im Sinne des *selective engagement* Modells interpretiert werden.

### ***Veränderter Wortgebrauch bei VIM DBS***

In der vierten vorgestellten Arbeit [139] wurde schließlich im Rahmen semi-strukturierter Interviews produzierte Sprache in einer Gruppe mit ET und VIM DBS, PD und STN DBS und gesunden Kontrollen untersucht. Diese Analyse ist im Kontext der bisher genannten Ergebnisse insofern interessant, da im Vergleich zu VF-Aufgaben oder Wortpriming und lexikalischer Entscheidung die exekutiven Aspekte der experimentellen Aufgabe wie (z.B. Inhibition falscher Reaktionen oder Selbstmonitoring) deutlich geringer sind. Die (relative) Komplexität der neurolinguistischen Analyse von Spontansprache im Vergleich zu formalen Sprachtestungen mittels VF bedingt allerdings auch eine geringere Anzahl verfügbarer Publikationen: Zum Effekt thalamischer DBS auf Spontansprache lassen sich neben der hier vorgestellten Untersuchung [139] sowie einer früheren, inhaltlich unterschiedlichen Analyse in der gleichen Gruppe von Patienten und Patientinnen mit VIM DBS [119] keine weiteren Publikationen mit dieser Methodik finden. Anders verhält es sich zu Veränderungen

der Spontansprache oder des Sprachgebrauchs (Pragmatik), z.B. Verständnis von Ironie oder Metaphern, bei Patienten und Patientinnen mit PD [83, 217-219] und insbesondere PD und STN DBS [108, 110, 112, 113, 220, 221]. Diese Studien ergaben allerdings, wie weiter unten ausgeführt wird, teils inkonsistente Informationen.

Als Hauptergebnis zeigte die hier vorgestellte Arbeit Hinweise auf einen veränderten lexikalischen Zugriff in Form einer Produktion eher höherfrequenter Wörter bei Patienten und Patientinnen mit aktiver im Kontrast zu inaktiver thalamischer VIM DBS. Dieser Befund ließ sich von einem eher *quantitativen* Effekt durch Produktion einer größeren Anzahl höherfrequenter in Relation zu seltener verwendeten Wörtern abgrenzen. Es zeigte sich nämlich tatsächlich eine proportionale Zunahme von sog. *closed-class words*, also semantisch wenig veränderbaren Funktionswörtern wie Konjunktionen, Präpositionen oder Modalverben mit typischerweise hoher Frequenz im Sprachgebrauch. Prinzipiell wäre daher ein höherer Anteil dieser Worte in den analysierten Sprachproben als Ursache des beobachteten Unterschieds der mittleren Wortfrequenz denkbar. Ein auf die sog. *open-class words*, d.h. der Verben, Substantive, Adjektive und Adverbien, beschränkter Vergleich zwischen den Stimulationskonditionen zeigte jedoch weiterhin eine höhere Wortfrequenz mit aktiver VIM. Dieses Ergebnis deutet auf einen *qualitativen* Effekt hin, und zwar durch die Verwendung höherfrequenter Synonyme anstelle von vergleichsweise seltenen Wörtern. Dies lässt sich an einem Beispiel verdeutlichen: In einem beliebigen Satz würde ein Verb wie GEHEN anstelle der Verben LAUFEN, SCHREITEN oder STOLZIEREN verwendet werden. Das Verb GEHEN hat eine normalisierte Wortfrequenz von 214 pM<sup>1</sup>, LAUFEN 37,3 pM, SCHREITEN 6,8 pM oder STOLZIEREN die niedrigste Frequenz mit 0,19 pM. Ein gleicher Effekt ließe sich auch bei Substantiven beobachten, z.B. der Verwendung von HAUS (166 pM) anstelle von VILLA (14 pM). Wie ebenfalls deutlich wird, ginge durch eine solche Substitution zwar die Bedeutung nicht grundsätzlich verloren, es käme jedoch zu einem Verlust an Genauigkeit und Komplexität. Die Verwendung höherfrequenter anstelle von niedrigfrequenten Wörtern wird tatsächlich in der automatisierten Gestaltung möglichst einfacher Texte genutzt und dabei als lexikalische Vereinfachung (*lexical simplification*) bezeichnet [222, 223]. Im klinischen Kontext ist die Verwendung höherfrequenter anstelle von selteneren Wörtern im Sinne einer vereinfachten Sprache eines der Merkmale aphasischer Sprachstörungen durch Hirninfarkte oder demenzielle Syndrome [224-227]. Gleiches gilt für eine vereinfachte Syntax mit einer Tendenz zur Produktion kürzerer Sätze ohne längere Nebensätze mit einer überwiegenden Hauptsatzstruktur (sog. Parataxe im Gegensatz zur Hypotaxe), welche die frühere Analyse in der gleichen Gruppe von Patientinnen und Patienten mit VIM DBS ergab [119]. Bemerkenswert ist dabei, dass die in dieser früheren linguistischen Analyse enthaltenen lexikalischen Aspekte (type-token ratio, Wortklassen, lexikalische Diversität) der Spontansprache keine signifikanten Effekte der Stimulation aufwiesen. Der

---

<sup>1</sup> pM = pro Million Einträge, d.h. die absolute Häufigkeit eines Wortes in einem linguistischen Korpus berechnet (normalisiert) auf 1 Million Einträge im Korpus; abgerufen aus dlexDB. Siehe auch Abschnitt 1.4.

hier beobachtete Effekt auf die Wortfrequenz deutet im Kontrast zur früheren Analyse ggf. spezifischer auf eine Störung der Wortauswahl (*lexical selection*), bzw. dem Zugriff auf die Wortrepräsentationen des Mentalen Lexikons (*lexical access*) während der Sprachproduktion hin [228]. Eine in dieser Hinsicht interessante neuropsychologische Fallsudie von Raymer et al. [15] berichtet von zwei Patienten mit Thalamusinfarkten in der sprachdominanten Hemisphäre, die eine ausgeprägte Benennstörungen für selten verwendete (i.e. niedrigfrequente) Wörter zeigten, welche durch häufiger verwendete und semantisch verwandte Wörter ersetzt wurden. Dieser Aspekt lässt sich mit Ergebnissen linguistischer Analyse von thalamischer Aphasie verknüpfen: dabei wurden besonders oft sog. lexiko-semantische Fehler bei der Sprachproduktion oder Worterkennung gemacht, und es traten besonders häufig semantische Paraphasien und Benennstörungen auf [15, 21, 54]. Basierend auf der Vorstellung eines inkrementellen Prozesses der Sprachproduktion [31] lässt sich mit den gezeigten Befunden anhand der Analyse von VF und Spontansprache eine Störung im Übergang zwischen einer *semantischen* Phase (Konstruktion der sprachlichen Inhalte) und dem *lexikalischen* Zugriff (Wortauswahl) bei thalamischer DBS postulieren [29].

### ***Die Beeinflussung sprachrelevanter Exekutivfunktion bei STN DBS***

Interessanterweise zeigt die Stimulation der lediglich etwas weiter kaudal gelegenen Zielstruktur im STN bei Patienten und Patientinnen mit PD in mehreren Untersuchungen einen qualitativ anderen Effekt als die thalamische VIM DBS. So zeigte die Analyse der Spontansprache in der PD-Gruppe mit STN DBS in [139] keinen Effekt auf die Wortfrequenz als Hinweis auf eine Störung der oben beschriebenen lexiko-semantischen Prozesse. Dagegen zeigte sich mit aktiver STN DBS im Kontrast zur gesunden Kontrollgruppe eine Tendenz zur vermehrten Produktion von sog. *open-class words*, also ein gegenläufiger und rein quantitativer Effekt im Vergleich zu den beobachteten qualitativen Veränderungen durch thalamische DBS. Die verfügbaren Untersuchungen bei Patienten und Patientinnen mit PD zur Veränderungen der Spontansprache zeigen überwiegend v.a. morphosyntaktische Störungen z.B. mit Bildung kürzerer Sätze [220, 229]. STN DBS moduliert vor allem diese Sprachveränderungen und bewirkte in mehreren Studien eine Verbesserung syntaktischer und grammatikalischer Aspekte der produzierten Sprache [108, 111, 112, 230]. Andere Studien zeigten allerdings auch eine Verschlechterung mit aktiver DBS [113] oder einen jenseits der Motorik fehlenden Effekt der Stimulation [220]. Eine weitere Studie wiederum beobachtete eine Verbesserung sprachlicher Funktionen durch STN DBS nur in Abhängigkeit der hemisphärischen Lateralisierung der DA-Depletion bei den Patienten und Patientinnen [110]. Bemerkenswert ist dennoch, dass sich dabei kaum Hinweise für eine Veränderung semantischer / lexikalischer Prozesse oder pragmatischer Sprachfähigkeiten wie dem Gebrauch und Verständnis von Metaphern [231] durch STN DBS bieten.

Auch die Analyse von Clustern und Switches während semantischer und phonematischer VF bei Patienten und Patientinnen mit STN DBS weist ein im Vergleich zur VIM DBS Gruppe in

[134]gegensätzliches Muster auf: Mit aktiver STN DBS produzierten Patienten und Patientinnen eine höhere Zahl von außerdem schnelleren Switches ohne dass sich eine Veränderung auf Ebene der lexikalischen Cluster zeigte [232]. Bereits die postoperative Störung der Wortflüssigkeit bei Patienten und Patientinnen mit STN DBS war mit einerseits reduzierten Switches und andererseits unveränderten Wort-Clustern assoziiert [103]. Auch lokale Ableitungen legen eine Beteiligung des STN an lexikalischen Switches während der Wortsuche und –produktion nahe [233]. Dies lässt sich auch im Kontext übergeordneter exekutiver Funktionen betrachten, zum Beispiel den Wechsel von mehr automatischer zu kontrollierter Verarbeitung während kognitiver Aufgaben [234]. Die Erleichterung von Switching durch STN DBS könnte allerdings auch auf einen ambivalenten Effekt auf Exekutivfunktionen hinweisen, welcher in gesteigerter Form auch eine übermäßige Impulsivität und neuropsychiatrische Symptome mit Disinhibition bedingen könnte [211, 235]. So existieren auch uneindeutige Ergebnisse bezüglich kognitiver und sprachlicher Wirkungen der STN DBS mit fehlenden Effekten auf die Wortproduktion [231, 236], einer signifikanten Verschlechterung sprachlicher Funktionen [113] und, im Gegensatz zur Arbeit von Vonberg et al. [232], einer Reduktion lexikalischer Switches während semantischer VF [237]. Die entweder positive oder negative Beeinflussung sprachlicher Funktionen entsteht allerdings mutmaßlich in Abhängigkeit von der eingesetzten Stimulationsfrequenz mit einer Verschlechterung typischerweise bei hochfrequenten DBS-Pulsen mit z.B. 130 Hz [103, 114]. Eine weitere Studie konnte sowohl eine Verbesserung als auch Verschlechterung der Wortproduktion in VF-Aufgaben mit der modellierten Ausbreitung der DBS Impulse in die verschiedenen Subdivisionen des STN assoziieren [238]. Diese Befunde legen nahe, dass es zumindest bei optimierten Stimulationsparametern zu einer Modulation und Normalisierung der bei PD dysfunktionalen Aktivität in den fronto-basalen Netzwerken kommen könnte [239]. Interessant sind dabei ähnliche Effekte von STN DBS und dopaminergem Medikation zumindest auf der Ebene der beobachteten Phänomene [240], ggf. aber auch im Sinne eines ähnlichen Wirkmechanismus wie z.B. durch die Suppression der bei PD vermehrten subthalamischen  $\beta$ -Aktivität durch beide Therapieverfahren nahegelegt [241, 242]. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass die Patienten und Patientinnen mit PD und STN DBS eine zwar häufig niedriger dosierte, aber fortbestehende dopaminerge Medikation einnehmen, welche die beobachteten Effekte sowohl auf Ebene der Exekutivfunktionen als auch semantischer Aktivierung [79] modulieren könnte.

### ***Dopaminerge Modulation von Sprachfunktionen***

Die fünfte hier vorgestellte Arbeit war eine Untersuchung von Clustern und Switches während VF bei Patienten und Patientinnen mit PD [133], die sich thematisch an die Frage der Wirkung von STN DBS und dopaminergem Medikation auf exekutive und lexiko-semantische Prozesse anschließt. Ähnlich wie die Analyse bei der PD-Gruppe mit STN DBS in [232] zeigte sich dabei als Hauptergebnis eine Zunahme lexikalischer Switches (allerdings ohne signifikante Beschleunigung) unter Einnahme dopaminergem Medikation (ON) im Vergleich zum Zustand nach pausierter Medikation (OFF). Dabei

deuten beide Untersuchungen eine Verbesserung durch die jeweilige Therapie (DBS oder Medikation) an, allerdings ohne Unterschreiten des statistischen Signifikanzniveaus beim direkten Vergleich zwischen den jeweiligen (pharmakologischen oder DBS) ON und OFF Zuständen. Als wesentlicher Unterschied beider Therapieverfahren lässt sich als Ergebnis von [133] die Bildung kleinerer Wortcluster unter dopaminergem Medikation von gänzlich abwesenden Effekten auf die Cluster-Bildung durch STN-DBS [232] abgrenzen. Dieser Effekt zeigte sich jedoch nur in den nicht-alternierenden VF-Aufgaben, dabei jedoch sowohl semantischer als auch phonematischer VF [133]. Obgleich eine Interaktion von Alternieren zwischen semantischen Kategorien oder Buchstaben mit der Clusterbildung an sich naheliegend wäre, zeigte sich in anderen Untersuchungen mittels TCA kein Unterschied zwischen alternierenden versus nicht-alternierenden VF-Aufgaben [134, 135, 232]. Die Bildung kleinerer Wortcluster ist auch nicht als Konsequenz häufigerer lexikalischer Switches erklärbar, da sich weder in der PD-Gruppe noch bei den gesunden Kontrollen eine signifikante negative Korrelation zwischen Cluster-Größe und Switch-Anzahl zeigte (im Gegensatz zu einer solchen gegenläufigen Beeinflussung von Switch-Anzahl und Cluster-Anzahl).

Kleinere Wortcluster lassen sich dagegen mit einer möglichen Modulation semantischer Aktivierung durch Dopamin jenseits der vielfältig demonstrierten exekutiven Funktionen verknüpfen. Bei gesunden Probanden und Probandinnen führte die placebokontrollierte Einnahme von dopaminergem Medikation (Levodopa oder Dopaminagonist) zu einer Unterbrechung von sog. indirektem Priming [243, 244]. Bei indirektem Priming basiert die Assoziation zwischen Wörtern üblicherweise auf einem Zwischenschritt (z.B. beim Wortpaar SOMMER-SCHNEE über das semantische Konzept der Jahreszeit) und führt nur bei längeren Zeitintervallen zwischen den Prime-Target Wortpaaren zur Beschleunigung der Worterkennung. Daher wurde als Grundlage der schnelleren lexikalischen Entscheidungen durch indirektes Priming eine prolongierte semantische Aktivierung angenommen [39]. Dieser indirekte Priming-Effekt wurde bei den obengenannten Arbeiten selektiv durch Dopamingabe gestört; direktes Priming (wie beim Wortpaar TIGER-LÖWE) zeigte dagegen keine signifikante Veränderung. Aufgrund der Annahme, dass indirektes Priming eine länger anhaltende und sich innerhalb der semantischen Netzwerke weiter ausbreitenden *spreading activation*, wurden diese Ergebnisse als Zeichen eines schnelleren Zerfalls der Aktivierung gedeutet [243]. Dopaminerge Modulation bewirkt dabei als (unspezifischer) Mechanismus eine Verschiebung der Ratio von Signal und Rauschen verstanden, welcher letztlich zu einer Fokussierung neuronaler Aktivität und der Verstärkung von bekannteren und stärker verknüpften semantischen Konzepten führt [243, 245-247]. Eine dysfunktionale dopaminerge Neuromodulation wie z.B. bei der Schizophrenie mit Überstimulation mesolimbischer und reduzierter Aktivität präfrontaler Netzwerke wurde dementsprechend mit einer Verschiebung des Signal-Rausch Verhältnis und, in diesem Falle, stärkerem Priming (sog. *hyperpriming*) assoziiert [248, 249].

Hinsichtlich der Interpretation von verändertem semantischem Priming oder allgemeiner semantischer Aktivierung bei Patienten und Patientinnen mit PD stellen die potentiell gegensätzlichen Effekte von DA-Depletion und der Wirkung dopaminerger Medikation eine Schwierigkeit dar. Einige Autoren und Autorinnen haben als Korrelat der DA-Depletion eine verlangsamte bzw. verzögerte [250] oder auch verstärkte semantische Aktivierung [251] angenommen, bzw. gar keinen signifikanten Hinweis für eine solche Modulation finden können [252]. Das Ergebnis kleinerer Wortcluster nach Dopaminzufuhr als Korrelat einer verkürzten bzw. schneller zerfallenden semantischen Aktivierung wäre jedoch besser erklärt durch einen ähnlichen Effekt dopaminerger Stimulation bei Patienten und Patientinnen mit PD und gesunden Kontrollen. In dieser Perspektive spielt die DA-Depletion im ventralen Striatum in erster Linie eine Rolle für exekutive Aspekte von Sprachaufgaben wie VF, welche durch die Gabe dopaminerger Medikation analog zur Motorik verbessert wird [73]. Die Modulation semantischer Aktivierung ist vielmehr auf die dopaminerge Stimulation präfrontaler Netzwerke zurückzuführen [243, 248], die zumindest in früheren bis mittleren Stadien von PD noch nicht von DA-Depletion betroffen sind. Durch Gabe dopaminerger Medikation kann es durch diesen hypothetischen Mechanismus [253] zu dissoziierten oder paradoxen Effekten kommen: Neben der motorischen Verbesserung zeigen einige (v.a. mit exekutiver Dysfunktion assoziierte) kognitive Fähigkeiten eine Verbesserung, andere durch Überdosierung präfrontaler Netzwerke eine Verschlechterung [254-256]. Dies würde die gleichartigen Effekte von Dopamin und STN DBS auf lexikalisches Switching als überwiegend exekutiven Aspekt der VF-Aufgabe aufgrund einer gemeinsamen Wirkung auf die gestörte DA-Transmission im ventralen Striatum erklären. Durch STN DBS werden ebenfalls präfrontale Netzwerke in ihrer Aktivität moduliert [257, 258], was sich jedoch nicht auf semantische Aktivierung und der Bildung von Wortclustern auszuwirken scheint. Ebenfalls denkbar ist außerdem, dass bereits durch die Implantation und auch die Stimulation auch gegenläufige Effekte möglich erscheinen. Tatsächlich zeigt eine Untersuchung von Castner et al. eine Störung indirekten semantischen Primings bei Patienten und Patientinnen mit PD unter dopaminerger Medikation und inaktivierter STN DBS [259]. Die eingeschaltete Stimulation normalisierte dieses Muster interessanterweise, d.h. die Ergebnisse des indirekten Primings glichen im ON-Zustand denen bei gesunden Kontrollen. Zusammenfassend erscheint die Beeinflussung semantischer Aktivierung durch dopaminerge Medikation und andererseits STN DBS bei Patienten und Patientinnen mit PD noch in vielen Aspekten unklar. Es ergeben sich aber einige Hinweise auf einen ähnlichen Effekt auf die mit fronto-striataler DA-Depletion assoziierten dysexekutiven Symptome bei unterschiedlichen und ggf. sogar konträrem Einfluss auf automatische semantische Aktivierung.

## **4 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Die hier dargestellten Arbeiten charakterisieren sprachliche Funktionen subkortikaler Strukturen im Kontext von Bewegungsstörungen (ET und PD) und die kognitiv-sprachlichen Effekte der eingesetzten Therapieverfahren DBS und pharmakologischer (v.a. dopaminerger) Therapie. Eingesetzt wurden elektrophysiologische und behaviorale Analysen unter Verwendung linguistischer Methoden zur Untersuchung der Produktion und Verarbeitung von Sprache. Bei Patienten und Patientinnen mit PD kommt es durch Medikation und STN DBS häufig zu einer subtilen Verbesserung von sprachlichen Leistungen durch die positive Beeinflussung exekutiver Prozesse. Dopaminerge Medikation führt außerdem zu einer Modulation der automatischen Aktivierung semantischer Netzwerke, die möglicherweise nicht mit dem Ausgleich fronto-striataler DA-Depletion sondern vielmehr dopaminerger Stimulation prä-frontaler Netzwerke zusammenhängt. Thalamische Kerne scheinen im Gegensatz zu basalganglionären Strukturen und dem STN insbesondere spezifischer in lexiko-semantische Prozesse sowohl während der Worterkennung und der Sprachproduktion eingebunden zu sein. Dies ließ sich in den vorgestellten Arbeiten für lexikalische Verarbeitung sowie im Rahmen formaler Sprachtestung mittels VF und linguistischer Analysen der Spontansprache zeigen. Die Ergebnisse lassen sich im Kontext einer funktionellen Dichotomie subkortikaler Strukturen für Sprache interpretieren: Basalganglionäre Strukturen und der STN insbesondere lassen sich mit vorwiegend exekutiven bzw. prozeduralen Funktionen wie z.B. morphosyntaktischen Aspekten sprachlicher Prozesse verbinden. Thalamische Kerne erscheinen dagegen durch die Modulation kortiko-thalamo-kortikaler Konnektivität mit sprachspezifischeren lexiko-semantischen Prozessen assoziiert zu sein.

### **4.1 Limitationen**

Alle Untersuchungen in Patienten und Patientinnen mit thalamischer oder subthalamischer DBS unterliegen der Einschränkung, dass sich die jeweiligen damit behandelten neurologischen Erkrankungen hinsichtlich ihrer Pathomechanismen als auch der Behandlung unterscheiden. Wie einleitend beschrieben weisen sowohl PD als auch ET neben den charakteristischen motorischen Symptomen weitere Eigenarten auf; die beobachteten kognitiven Veränderungen mögen sich teilweise ähneln, lassen sich aber zugleich auf unterschiedliche pathologische Prozesse zurückführen. Dies betrifft z.B. die Dysfunktion thalamo-zerebellärer Konnektivität (ET) im Vergleich zu fronto-striataler Störung (PD) sowie die Rolle GABAerger (ET) versus dopaminerger (PD) Transmission. Zugleich stellen diese Zuordnungen auch Vereinfachungen hinsichtlich weiterer Neurotransmitter wie z.B. Serotonin und Acetylcholin dar; dennoch wird deutlich, dass die Interpretation der Stimulationseffekte bei unterschiedlichen Zielstrukturen (STN versus VIM) dadurch eingeschränkt wird. Dies betrifft vor allem die Generalisierung in Bezug auf angenommene Funktionen thalamischer oder basalganglionärer Strukturen anhand dieser Beobachtungen an Patienten und Patientinnen mit DBS

aufgrund von verschiedenen Bewegungsstörungen. In diesem Zusammenhang ist auch auf die relative Unschärfe des Stimulationsmechanismus hinzuweisen: Dabei wird zwar ein (je nach Stimulationsparametern variabler) lokaler Effekt innerhalb der Zielstruktur ausgelöst, der oft als dynamische Ablation verstanden wird; zugleich kommt es jedoch auch zur Modulation der Aktivität verschiedener, in einem Netzwerk organisierten Hirnarealen, z.B. [121]. Insofern ist der beobachtete Effekt der DBS auf kognitive und sprachliche Funktionen nicht eindeutig mit der Zielstruktur zu assoziieren, sondern deutet auf die in verschiedenen Modellen postulierte Rolle von Netzwerken hin, welche Basalganglien, Thalamus und v.a. fronto-temporale Kortexareale miteinander verknüpfen, z.B. [23, 29, 56]. Ein weiterer Aspekt betrifft die Rolle kognitiven Alterns; dieser wurde in einer der hier vorgestellten Arbeiten adressiert, die Wechselwirkung mit neurologischen Erkrankungen wie PD [190] bleibt aber hinsichtlich der untersuchten kognitiven und sprachlichen Veränderungen noch unscharf charakterisiert. Schließlich basiert die fünfte Untersuchung auf Testungen bei Patienten und Patientinnen mit PD nach pausierter Medikation. Diesbezüglich wird häufig trotz einer Einnahmepause von 12-24 h kein pharmakologisches OFF erreicht, für das eine längere Auswaschphase notwendig, aber für Teilnehmer und Teilnehmerinnen einer wissenschaftlichen Studie kaum tolerabel wäre [260].

## 4.2 Ausblick

Aus den geschilderten Ergebnissen ergeben sich offene Fragen und damit Anknüpfungspunkte für weitere Untersuchungen; einige sollen hier beispielhaft vorgestellt werden.

(i) Die Hinweise auf eine Disruption lexiko-semantischer Prozesse durch thalamische DBS oder bei Patienten und Patientinnen mit thalamischen Infarkten ließen sich durch detaillierte linguistische Analyse größerer Kohorten weiter differenzieren. In einer kürzlich publizierten Arbeit [28] wurde beispielsweise der Versuch unternommen, einen Phänotyp der thalamischen Aphasie je nach Läsionsort zu charakterisieren; daran anknüpfend ließe sich eine qualitative Analyse der Sprache mittels linguistischer Methoden durchführen und die angenommenen lexiko-semantischen Störungen klarer charakterisieren.

(ii) Bereits weiter oben diskutiert wurde der uneindeutige Effekt dopaminerger Medikation bei Patienten und Patientinnen mit PD auf semantische Aktivierung; diesbezüglich stellt sich die Frage ob dieser Effekt die Wortproduktion neben der Verbesserung exekutiver Aspekte verbessert, eigentlich negativ ist und durch den positiven Effekt auf die Exekutivfunktionen überlagert wird oder es sich um einen Nebeneffekt handelt. Dabei wäre dieser Aspekt hinsichtlich möglicher paradoxer Effekte dopaminerger Medikation [261] interessant.

(iii) Neben den hier angeführten Konzepten zur subkortikalen Beteiligung an sprachlichen Prozessen können kognitive Störungen im Rahmen der sog. *Embodied Cognition* (EC) betrachtet werden. Dabei

wird von einer Funktion sensomotorischer Netzwerke für kognitive Leistungen ausgegangen; diese Sicht steht im Gegensatz zur Vorstellung einer amodalen, d.h. nicht an sensomotorische Bedingungen geknüpften Repräsentation kognitiver Prozesse, z.B. [262]. Eine Störung motorischer Funktionen würde durch die nicht mehr verfügbare Simulation sensomotorischer Prozesse auch eine Störung der kognitiven und sprachlichen Repräsentation bedingen. Ein solcher Prozess wurde z.B. mit einer selektiven Störung der Verbproduktion bei Patienten und Patientinnen mit PD in Verbindung gebracht [263]. Im Kontext teils fundamentaler Kritik an der EC-Theorie [264] wäre ein mögliches Ziel, methodische Ansätze zur Analyse einerseits semantischer und andererseits motorischer Aspekte von Sprache zu entwickeln.

## 5 LITERATURANGABEN

1. Rorty, R., *The linguistic turn: Essays in philosophical method*. 1967, Chicago: University of Chicago Press.
2. Kiefer, M. and F. Pulvermüller, *Conceptual representations in mind and brain: theoretical developments, current evidence and future directions*. *Cortex*, 2012. **48**(7): p. 805-25.
3. Mesulam, M.M., *Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory*. *Ann Neurol*, 1990. **28**(5): p. 597-613.
4. Poeppel, D., et al., *Towards a new neurobiology of language*. *J Neurosci*, 2012. **32**(41): p. 14125-31.
5. Lichtheim, L., *On aphasia*. *Brain*, 1885. **7**: p. 433-484.
6. Wernicke, C., *Der aphasische Symptomenkomplex. Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*. 1874, Breslau: Cohn & Weigert.
7. Geschwind, N., *The organization of language and the brain*. *Science*, 1970. **170**(3961): p. 940-4.
8. Saur, D., et al., *Ventral and dorsal pathways for language*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. **105**(46): p. 18035-40.
9. Willmes, K. and K. Poeck, *To what extent can aphasic syndromes be localized?* *Brain*, 1993. **116** ( Pt 6): p. 1527-40.
10. Ojemann, G.A., P. Fedio, and J.M. Van Buren, *Anomia from pulvinar and subcortical parietal stimulation*. *Brain*, 1968. **91**(1): p. 99-116.
11. Ojemann, G.A., *Language and the thalamus: object naming and recall during and after thalamic stimulation*. *Brain Lang*, 1975. **2**(1): p. 101-20.
12. Wallesch, C.W., *Two syndromes of aphasia occurring with ischemic lesions involving the left basal ganglia*. *Brain Lang*, 1985. **25**(2): p. 357-61.
13. Rusmann, H., et al., *Acute infarction limited to the lenticular nucleus: clinical, etiologic, and topographic features*. *Arch Neurol*, 2003. **60**(3): p. 351-5.
14. Damasio, A.R., et al., *Aphasia with nonhemorrhagic lesions in the basal ganglia and internal capsule*. *Arch Neurol*, 1982. **39**(1): p. 15-24.
15. Raymer, A.M., et al., *Lexical-semantic deficits in two patients with dominant thalamic infarction*. *Neuropsychologia*, 1997. **35**(2): p. 211-9.
16. Bogousslavsky, J., et al., *Unilateral left paramedian infarction of thalamus and midbrain: a clinico-pathological study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1986. **49**(6): p. 686-94.
17. Bogousslavsky, J., et al., *Thalamic aphasia*. *Neurology*, 1988. **38**(10): p. 1662.
18. Hillis, A.E., et al., *Variability in subcortical aphasia is due to variable sites of cortical hypoperfusion*. *Brain Lang*, 2004. **89**(3): p. 524-30.
19. Choi, J.Y., et al., *Subcortical aphasia after striatocapsular infarction: quantitative analysis of brain perfusion SPECT using statistical parametric mapping and a statistical probabilistic anatomic map*. *J Nucl Med*, 2007. **48**(2): p. 194-200.
20. Radanovic, M. and M. Scaff, *Speech and language disturbances due to subcortical lesions*. *Brain Lang*, 2003. **84**(3): p. 337-52.
21. Nadeau, S.E. and B. Crosson, *Subcortical aphasia*. *Brain Lang*, 1997. **58**(3): p. 355-402; discussion 418-23.
22. Crosson, B., *Subcortical functions in language: a working model*. *Brain Lang*, 1985. **25**(2): p. 257-92.
23. Ullman, M.T., *The declarative/procedural model of lexicon and grammar*. *J Psycholinguist Res*, 2001. **30**(1): p. 37-69.

24. Crosson, B., *Role of the Dominant Thalamus in Language - a Review*. Psychological Bulletin, 1984. **96**(3): p. 491-517.
25. Nolte, C.H., M. Endres, and G.J. Jungehulsing, [*Vascular syndromes of the thalamus*]. Nervenarzt, 2011. **82**(2): p. 231-41.
26. Carrera, E. and J. Bogousslavsky, *The thalamus and behavior: effects of anatomically distinct strokes*. Neurology, 2006. **66**(12): p. 1817-23.
27. Bruyn, R.P., *Thalamic aphasia. A conceptual critique*. J Neurol, 1989. **236**(1): p. 21-5.
28. Rangus, I., et al., *Frequency and phenotype of thalamic aphasia*. J Neurol, 2021.
29. Crosson, B., *The Role of Cortico-Thalamo-Cortical Circuits in Language: Recurrent Circuits Revisited*. Neuropsychol Rev, 2021. **31**(3): p. 516-533.
30. Crosson, B., *The Role of the Thalamus in Declarative and Procedural Linguistic Memory Processes*. Front Psychol, 2021. **12**: p. 682199.
31. Levelt, W.J., *Speaking: From intention to articulation*. Speaking: From intention to articulation. 1989, Cambridge, MA, US: The MIT Press. xiv, 566-xiv, 566.
32. Caramazza, A., *How Many Levels of Processing Are There in Lexical Access?* Cognitive Neuropsychology, 1997. **14**(1): p. 177-208.
33. Garrett, M.F., *Sentence processing*, in *Language: An invitation to cognitive science, Vol. 1*. 1990, The MIT Press: Cambridge, MA, US. p. 133-175.
34. Dell, G.S., et al., *Lexical access in aphasic and nonaphasic speakers*. Psychological Review, 1997. **104**(4): p. 801-838.
35. Collins, A.M. and E.F. Loftus, *Spreading Activation Theory of Semantic Processing*. Psychological Review, 1975. **82**(6): p. 407-428.
36. Roelofs, A., *A spreading-activation theory of lemma retrieval in speaking*. Cognition, 1992. **42**(1-3): p. 107-42.
37. Allen, P.A., M. Mcneal, and D. Kvak, *Perhaps the Lexicon Is Coded as a Function of Word-Frequency*. Journal of Memory and Language, 1992. **31**(6): p. 826-844.
38. Crowe, S.F., *Decrease in performance on the verbal fluency test as a function of time: evaluation in a young healthy sample*. J Clin Exp Neuropsychol, 1998. **20**(3): p. 391-401.
39. Degroot, A.M.B., *The Range of Automatic Spreading Activation in Word Priming*. Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior, 1983. **22**(4): p. 417-436.
40. Levelt, W.J., A. Roelofs, and A.S. Meyer, *A theory of lexical access in speech production*. Behav Brain Sci, 1999. **22**(1): p. 1-38; discussion 38-75.
41. Benton, A.L., *Differential Behavioral Effects in Frontal Lobe Disease*. Neuropsychologia, 1968. **6**(1): p. 53-&.
42. Milner, B., *Some effects of frontal lobectomy in man.*, in *The frontal granular cortex and behavior.*, J.M. Warren and K. Akert, Editors. 1964, McGraw-Hill: New York, NY, US. p. 313-34.
43. Perret, E., *The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour*. Neuropsychologia, 1974. **12**(3): p. 323-30.
44. Whiteside, D.M., et al., *Verbal Fluency: Language or Executive Function Measure?* Appl Neuropsychol Adult, 2016. **23**(1): p. 29-34.
45. Birn, R.M., et al., *Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency*. Neuroimage, 2010. **49**(1): p. 1099-107.
46. Hirshorn, E.A. and S.L. Thompson-Schill, *Role of the left inferior frontal gyrus in covert word retrieval: neural correlates of switching during verbal fluency*. Neuropsychologia, 2006. **44**(12): p. 2547-57.
47. Li, Y., et al., *Lexical-Semantic Search Under Different Covert Verbal Fluency Tasks: An fMRI Study*. Front Behav Neurosci, 2017. **11**: p. 131.

48. Troyer, A.K., M. Moscovitch, and G. Winocur, *Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults*. *Neuropsychology*, 1997. **11**(1): p. 138-46.
49. Meyer, D.J., et al., *Random local temporal structure of category fluency responses*. *Journal of Computational Neuroscience*, 2012. **32**(2): p. 213-231.
50. Ehlen, F., et al., *Small Semantic Networks in Individuals with Autism Spectrum Disorder Without Intellectual Impairment: A Verbal Fluency Approach*. *J Autism Dev Disord*, 2020. **50**(11): p. 3967-3987.
51. Vonberg, I., et al., *The absoluteness of semantic processing: lessons from the analysis of temporal clusters in phonemic verbal fluency*. *PLoS One*, 2014. **9**(12): p. e115846.
52. Sherman, S.M., *Thalamocortical interactions*. *Curr Opin Neurobiol*, 2012. **22**(4): p. 575-9.
53. Munte, T.F. and M. Kutas, *Capitalizing on deep brain stimulation: thalamus as a language monitor*. *Neuron*, 2008. **59**(5): p. 677-9.
54. Crosson, B., *Subcortical mechanisms in language: lexical-semantic mechanisms and the thalamus*. *Brain Cogn*, 1999. **40**(2): p. 414-38.
55. Radanovic, M., et al., *Thalamus and language: interface with attention, memory and executive functions*. *Arq Neuropsiquiatr*, 2003. **61**(1): p. 34-42.
56. Crosson, B., M. Benjamin, and I. Levy, *Role of the basal ganglia in language: Supporting cast*, in *Neural basis of semantic memory* M.A. Kraut, Editor. 2007, Cambridge University Press: New York. p. 219-233.
57. Alexander, G.E., M.R. DeLong, and P.L. Strick, *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex*. *Annu Rev Neurosci*, 1986. **9**: p. 357-81.
58. Alexander, G.E. and M.D. Crutcher, *Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing*. *Trends Neurosci*, 1990. **13**(7): p. 266-71.
59. Chenery, H.J., A.J. Angwin, and D.A. Copland, *The basal ganglia circuits, dopamine, and ambiguous word processing: a neurobiological account of priming studies in Parkinson's disease*. *J Int Neuropsychol Soc*, 2008. **14**(3): p. 351-64.
60. Goldman-Rakic, P.S., *Cellular basis of working memory*. *Neuron*, 1995. **14**(3): p. 477-485.
61. D'Esposito, M. and B.R. Postle, *The cognitive neuroscience of working memory*. *Annu Rev Psychol*, 2015. **66**: p. 115-42.
62. Braak, H., U. Rub, and K. Del Tredici, *Cognitive decline correlates with neuropathological stage in Parkinson's disease*. *J Neurol Sci*, 2006. **248**(1-2): p. 255-8.
63. Aarsland, D., et al., *Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study*. *Arch Neurol*, 2003. **60**(3): p. 387-92.
64. Aarsland, D. and M.W. Kurz, *The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease*. *J Neurol Sci*, 2010. **289**(1-2): p. 18-22.
65. Kehagia, A.A., R.A. Barker, and T.W. Robbins, *Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease*. *Lancet Neurol*, 2010. **9**(12): p. 1200-1213.
66. Lewis, S.J., et al., *Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry*. *J Neurosci*, 2003. **23**(15): p. 6351-6.
67. Lo, R.Y., et al., *Clinical features in early Parkinson disease and survival*. *Arch Neurol*, 2009. **66**(11): p. 1353-8.
68. Owen, A.M., et al., *Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease*. *Brain*, 1992. **115 ( Pt 6)**: p. 1727-51.
69. Stefanova, E., et al., *Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson's Disease Using the Movement Disorder Society Task Force Criteria: Cross-Sectional Study in Hoehn and Yahr Stage 1*. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2015. **40**(3-4): p. 199-209.
70. Cholerton, B.A., et al., *Semantic fluency and processing speed are reduced in non-cognitively impaired participants with Parkinson's disease*. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2021. **43**(5): p. 469-480.

71. Lange, K.W., et al., *Dopaminergic effects on cognitive performance in patients with Parkinson's disease*. J Neural Transm Suppl, 1995. **46**: p. 423-32.
72. Lange, K.W., et al., *L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction*. Psychopharmacology (Berl), 1992. **107**(2-3): p. 394-404.
73. Gotham, A.M., R.G. Brown, and C.D. Marsden, *'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa*. Brain, 1988. **111 ( Pt 2)**: p. 299-321.
74. Herrera, E., F. Cuetos, and R. Ribacoba, *Verbal fluency in Parkinson's disease patients on/off dopamine medication*. Neuropsychologia, 2012. **50**(14): p. 3636-40.
75. Murakami, H., et al., *Improvement in Language Function Correlates with Gait Improvement in Drug-naive Parkinson's Disease Patients Taking Dopaminergic Medication*. J Parkinsons Dis, 2016. **6**(1): p. 209-17.
76. Kübler, D., et al., *Cognitive performance correlates with the degree of dopaminergic degeneration in the associative part of the striatum in non-demented Parkinson's patients*. J Neural Transm (Vienna), 2017. **124**(9): p. 1073-1081.
77. Stögbauer, J., et al., *Striatal dopamine transporters and cognitive function in Parkinson's disease*. Acta Neurol Scand, 2020. **142**(4): p. 385-391.
78. Taylor, A.E. and J.A. Saint-Cyr, *The neuropsychology of Parkinson's disease*. Brain Cogn, 1995. **28**(3): p. 281-96.
79. Henry, J.D. and J.R. Crawford, *Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis*. J Int Neuropsychol Soc, 2004. **10**(4): p. 608-22.
80. Farzanfar, D., M. Statucka, and M. Cohn, *Automated Indices of Clustering and Switching of Semantic Verbal Fluency in Parkinson's Disease*. J Int Neuropsychol Soc, 2018. **24**(10): p. 1047-1056.
81. Troyer, A.K., et al., *Clustering and switching on verbal fluency tests in Alzheimer's and Parkinson's disease*. J Int Neuropsychol Soc, 1998. **4**(2): p. 137-43.
82. Wagner, D., et al., *Lexical-semantic search related to side of onset and putamen volume in Parkinson's disease*. Brain Lang, 2020. **209**: p. 104841.
83. Baraldi, M.A., et al., *Pragmatic abilities in early Parkinson's disease*. Brain Cogn, 2021. **150**: p. 105706.
84. Monetta, L. and M.D. Pell, *Effects of verbal working memory deficits on metaphor comprehension in patients with Parkinson's disease*. Brain Lang, 2007. **101**(1): p. 80-9.
85. Silveri, M.C., et al., *Word selection processing in Parkinson's disease: When nouns are more difficult than verbs*. Cortex, 2018. **100**: p. 8-20.
86. Benabid, A.L., et al., *Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease*. Appl Neurophysiol, 1987. **50**(1-6): p. 344-6.
87. Cooper, I.S., A.R. Upton, and I. Amin, *Reversibility of chronic neurologic deficits. Some effects of electrical stimulation of the thalamus and internal capsule in man*. Appl Neurophysiol, 1980. **43**(3-5): p. 244-58.
88. Krauss, J.K., et al., *Technology of deep brain stimulation: current status and future directions*. Nat Rev Neurol, 2021. **17**(2): p. 75-87.
89. Helmich, R.C., et al., *The pathophysiology of essential tremor and Parkinson's tremor*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2013. **13**(9): p. 378.
90. Louis, E.D., *Essential tremor*. Lancet Neurol, 2005. **4**(2): p. 100-10.
91. Chandran, V. and P.K. Pal, *Essential tremor: beyond the motor features*. Parkinsonism Relat Disord, 2012. **18**(5): p. 407-13.
92. Lombardi, W.J., et al., *Cognitive deficits in patients with essential tremor*. Neurology, 2001. **57**(5): p. 785-90.
93. Pelzer, E.A., et al., *Structural differences in impaired verbal fluency in essential tremor patients compared to healthy controls*. Brain Behav, 2017. **7**(7): p. e00722.

94. Ratajska, A.M., et al., *Cognitive subtypes in individuals with essential tremor seeking deep brain stimulation*. Clin Neuropsychol, 2021: p. 1-23.
95. Pedrosa, D.J., et al., *Time reproduction deficits in essential tremor patients*. Mov Disord, 2016. **31**(8): p. 1234-40.
96. Pahwa, R., et al., *Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus*. J Neurosurg, 2006. **104**(4): p. 506-12.
97. Troster, A.I., et al., *Neuropsychological and quality of life outcome after thalamic stimulation for essential tremor*. Neurology, 1999. **53**(8): p. 1774-80.
98. Contarino, M.F., et al., *Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. **78**(3): p. 248-52.
99. Krack, P., et al., *Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease*. N Engl J Med, 2003. **349**(20): p. 1925-34.
100. Saez-Zea, C., et al., *Cognitive effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a controlled study*. Eur Neurol, 2012. **68**(6): p. 361-6.
101. Heber, I.A., et al., *Cognitive effects of deep brain stimulation for essential tremor: evaluation at 1 and 6 years*. J Neural Transm, 2013. **120**(11): p. 1569-77.
102. Funkiewiez, A., et al., *Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(6): p. 834-9.
103. De Gaspari, D., et al., *Clinical correlates and cognitive underpinnings of verbal fluency impairment after chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2006. **12**(5): p. 289-95.
104. John, K.D., et al., *Deep brain stimulation effects on verbal fluency dissociated by target and active contact location*. Ann Clin Transl Neurol, 2021.
105. Le Goff, F., et al., *Decline in verbal fluency after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a microlesion effect of the electrode trajectory?* J Parkinsons Dis, 2015. **5**(1): p. 95-104.
106. York, M.K., et al., *Relationship between neuropsychological outcome and DBS surgical trajectory and electrode location*. J Neurol Sci, 2009. **287**(1-2): p. 159-71.
107. Houvenaghel, J.F., et al., *Reduced Verbal Fluency following Subthalamic Deep Brain Stimulation: A Frontal-Related Cognitive Deficit?* PLoS One, 2015. **10**(10): p. e0140083.
108. Ehlen, F., et al., *Impact of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on natural language in patients with Parkinson's disease*. PLoS One, 2020. **15**(12): p. e0244148.
109. Ehlen, F., et al., *Differential effects of deep brain stimulation on verbal fluency*. Brain Lang, 2014. **134**: p. 23-33.
110. Batens, K., et al., *Subthalamic nucleus stimulation and spontaneous language production in Parkinson's disease: A double laterality problem*. Brain Lang, 2015. **147**: p. 76-84.
111. Zanini, S., et al., *Language recovery following subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease*. Neuroreport, 2003. **14**(3): p. 511-6.
112. Zanini, S., et al., *Grammar improvement following deep brain stimulation of the subthalamic and the pedunculopontine nuclei in advanced Parkinson's disease: a pilot study*. Parkinsonism Relat Disord, 2009. **15**(8): p. 606-9.
113. Phillips, L., et al., *Subthalamic nucleus deep brain stimulation impacts language in early Parkinson's disease*. PLoS One, 2012. **7**(8): p. e42829.
114. Wojtecki, L., et al., *Frequency-Dependent Reciprocal Modulation of Verbal Fluency and Motor Functions in Subthalamic Deep Brain Stimulation*. JAMA Neurology, 2006. **63**(9): p. 1273-1276.

115. Fields, J.A., et al., *Neuropsychological and quality of life outcomes 12 months after unilateral thalamic stimulation for essential tremor*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003. **74**(3): p. 305-11.
116. Loher, T.J., et al., *Thalamic stimulation for tremor. Subtle changes in episodic memory are related to stimulation per se and not to a microthalamotomy effect*. J Neurol, 2003. **250**(6): p. 707-13.
117. Wang, D., et al., *Lateralized Effect of Thalamic Deep Brain Stimulation Location on Verbal Abstraction*. Mov Disord, 2021. **36**(8): p. 1843-1852.
118. Woods, S.P., et al., *Pulse width is associated with cognitive decline after thalamic stimulation for essential tremor*. Parkinsonism Relat Disord, 2003. **9**(5): p. 295-300.
119. Ehlen, F., et al., *Effects of thalamic deep brain stimulation on spontaneous language production*. Neuropsychologia, 2016. **89**: p. 74-82.
120. Albaugh, D.L. and Y.Y. Shih, *Neural circuit modulation during deep brain stimulation at the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: what have we learned from neuroimaging studies?* Brain Connect, 2014. **4**(1): p. 1-14.
121. Horn, A., et al., *Deep brain stimulation induced normalization of the human functional connectome in Parkinson's disease*. Brain, 2019. **142**(10): p. 3129-3143.
122. Meyer, D.E. and R.W. Schvaneveldt, *Facilitation in Recognizing Pairs of Words - Evidence of a Dependence between Retrieval Operations*. Journal of Experimental Psychology, 1971. **90**(2): p. 227-&.
123. Zwitserlood, P., *Form priming*. Language and Cognitive Processes, 1996. **11**(6): p. 589-596.
124. Krugel, L.K., et al., *Differential impact of thalamic versus subthalamic deep brain stimulation on lexical processing*. Neuropsychologia, 2014. **63**: p. 175-84.
125. Tiedt, H.O., F. Ehlen, and F. Klostermann, *Age-related dissociation of N400 effect and lexical priming*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 20291.
126. Tiedt, H.O., et al., *Subcortical roles in lexical task processing: Inferences from thalamic and subthalamic event-related potentials*. Hum Brain Mapp, 2017. **38**(1): p. 370-383.
127. Ehlen, F., et al., *Intact lexicon running slowly--prolonged response latencies in patients with subthalamic DBS and verbal fluency deficits*. PLoS One, 2013. **8**(11): p. e79247.
128. Kutas, M. and K.D. Federmeier, *Thirty years and counting: finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP)*. Annu Rev Psychol, 2011. **62**: p. 621-47.
129. Kutas, M. and S.A. Hillyard, *Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity*. Science, 1980. **207**(4427): p. 203-5.
130. Bentin, S., G. McCarthy, and C.C. Wood, *Event-related potentials, lexical decision and semantic priming*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1985. **60**(4): p. 343-55.
131. Kutas, M., *In the Company of Other Words - Electrophysiological Evidence for Single-Word and Sentence Context Effects*. Language and Cognitive Processes, 1993. **8**(4): p. 533-572.
132. Aschenbrenner, S., O. Tucha, and K.W. Lange, *Regensburger Wortflüssigkeits-Test*. 2000, Göttingen: Hogrefe, Verlag für Psychologie.
133. Tiedt, H.O., F. Ehlen, and F. Klostermann, *Increased conceptual switching by dopaminergic treatment in patients with Parkinson's disease*. Brain Cogn, 2020. **144**: p. 105611.
134. Ehlen, F., et al., *Thalamic deep brain stimulation decelerates automatic lexical activation*. Brain Cogn, 2017. **111**: p. 34-43.
135. Ehlen, F., et al., *Overcoming duality: the fused bousfieldian function for modeling word production in verbal fluency tasks*. Psychon Bull Rev, 2016. **23**(5): p. 1354-1373.
136. Bousfield, W.A., C.H. Sedgewick, and B.H. Cohen, *Certain temporal characteristics of the recall of verbal associates*. Am J Psychol, 1954. **67**(1): p. 111-8.
137. Gruenewald, P.J. and G.R. Lockhead, *The Free-Recall of Category Examples*. Journal of Experimental Psychology-Human Learning and Memory, 1980. **6**(3): p. 225-240.

138. Boersma, P. and D. Weenink, *Praat: doing phonetics by computer*. 2021.
139. Tiedt, H.O., et al., *Thalamic but Not Subthalamic Neuromodulation Simplifies Word Use in Spontaneous Language*. *Front Hum Neurosci*, 2021. **15**(230): p. 656188.
140. Grande, M., L. Springer, and W. Huber, *Richtlinien für die Transkription mit dem Programm ASPA (Aachener Sprachanalyse)*. *Sprache Stimme Gehör*, 2006. **30**(04): p. 179-185.
141. Schiller, A., et al., *Guidelines für das Tagging deutscher Textcorpora mit STTS (Kleines und großes Tagset)*. 1999, Institut für maschinelle Sprachverarbeitung, Universität Stuttgart: Stuttgart.
142. Schmid, H., *Improvements in Part-of-Speech Tagging with an Application to German*, in *Natural Language Processing Using Very Large Corpora*, S. Armstrong, et al., Editors. 1999, Springer Netherlands: Dordrecht. p. 13-25.
143. Heister, J., et al., *dlexDB – eine lexikalische Datenbank für die psychologische und linguistische Forschung*. *Psychologische Rundschau*, 2011. **62**(1): p. 10-20.
144. Geyken, A., *The DWDS corpus: A reference corpus for the German language of the 20th century*, in *Collocations and Idioms: Linguistic, lexicographic, and computational aspects*, C. Fellbaum, Editor. 2007, Continuum Press: London. p. 23-42.
145. Baayen, R.H., *Word Frequency Distributions*. 2012: Springer Netherlands.
146. Fanselow, G. and P. Staudacher, *Wortsemantik*, in *Semantik / Semantics: Ein internationales Handbuch der zeitgenössischen Forschung. An International Handbook of Contemporary Research*, A.V. Stechow and D. Wunderlich, Editors. 2008, Walter de Gruyter.
147. Hagoort, P., *The fractionation of spoken language understanding by measuring electrical and magnetic brain signals*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2008. **363**(1493): p. 1055-69.
148. Van Berkum, J.J.A., et al., *Anticipating upcoming words in discourse: Evidence from ERPs and reading times*. *Journal of Experimental Psychology-Learning Memory and Cognition*, 2005. **31**(3): p. 443-467.
149. Nieuwland, M.S. and J.J. Van Berkum, *When peanuts fall in love: N400 evidence for the power of discourse*. *J Cogn Neurosci*, 2006. **18**(7): p. 1098-111.
150. Chwilla, D.J. and H.H. Kolk, *Accessing world knowledge: evidence from N400 and reaction time priming*. *Brain Res Cogn Brain Res*, 2005. **25**(3): p. 589-606.
151. Radeau, M., et al., *Semantic, repetition and rime priming between spoken words: behavioral and electrophysiological evidence*. *Biol Psychol*, 1998. **48**(2): p. 183-204.
152. Dufour, S., *Phonological priming in auditory word recognition: when both controlled and automatic processes are responsible for the effects*. *Can J Exp Psychol*, 2008. **62**(1): p. 33-41.
153. Deacon, D. and J. Shelley-Tremblay, *How automatically is meaning accessed: A review of the effects of attention on semantic processing*. *Frontiers in Bioscience*, 2000. **5**: p. E82-E94.
154. Desroches, A.S., R.L. Newman, and M.F. Joanisse, *Investigating the time course of spoken word recognition: electrophysiological evidence for the influences of phonological similarity*. *J Cogn Neurosci*, 2009. **21**(10): p. 1893-906.
155. Tabullo, A., et al., *ERP correlates of priming in language and stimulus equivalence: evidence of similar N400 effects in absence of semantic content*. *Int J Psychophysiol*, 2015. **96**(2): p. 74-83.
156. Kutas, M. and S.A. Hillyard, *Brain potentials during reading reflect word expectancy and semantic association*. *Nature*, 1984. **307**(5947): p. 161-3.
157. Bloom, P.A. and I. Fischler, *Completion norms for 329 sentence contexts*. *Mem Cognit*, 1980. **8**(6): p. 631-42.
158. Bornkessel-Schlesewsky, I. and M. Schlewsky, *Toward a Neurobiologically Plausible Model of Language-Related, Negative Event-Related Potentials*. *Front Psychol*, 2019. **10**: p. 298.
159. Kuperberg, G.R. and T.F. Jaeger, *What do we mean by prediction in language comprehension?* *Language Cognition and Neuroscience*, 2016. **31**(1): p. 32-59.

160. Ortu, D., K. Allan, and D.I. Donaldson, *Is the N400 effect a neurophysiological index of associative relationships?* *Neuropsychologia*, 2013. **51**(9): p. 1742-8.
161. Cheyette, S.J. and D.C. Plaut, *Modeling the N400 ERP component as transient semantic over-activation within a neural network model of word comprehension*. *Cognition*, 2016.
162. Laszlo, S. and K.D. Federmeier, *A Beautiful Day in the Neighborhood: An Event-Related Potential Study of Lexical Relationships and Prediction in Context*. *J Mem Lang*, 2009. **61**(3): p. 326-338.
163. Hagoort, P., G. Baggio, and R.M. Willems, *Semantic unification*, in *The Cognitive Neurosciences*, M.S. Gazzaniga, Editor. 2009, MIT Press: Cambridge, MA, USA. p. 819-836.
164. Marzinzik, F., et al., *The human thalamus is crucially involved in executive control operations*. *J Cogn Neurosci*, 2008. **20**(10): p. 1903-14.
165. Nikulin, V.V., et al., *Anticipatory activity in the human thalamus is predictive of reaction times*. *Neuroscience*, 2008. **155**(4): p. 1275-83.
166. Liebermann, D., et al., *A dysexecutive syndrome of the medial thalamus*. *Cortex*, 2013. **49**(1): p. 40-9.
167. DeLong, K.A., et al., *Thinking ahead or not? Natural aging and anticipation during reading*. *Brain Lang*, 2012. **121**(3): p. 226-39.
168. Federmeier, K.D., M. Kutas, and R. Schul, *Age-related and individual differences in the use of prediction during language comprehension*. *Brain Lang*, 2010. **115**(3): p. 149-61.
169. Kutas, M. and V. Iragui, *The N400 in a semantic categorization task across 6 decades*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998. **108**(5): p. 456-71.
170. Wlotko, E.W., K.D. Federmeier, and M. Kutas, *To predict or not to predict: age-related differences in the use of sentential context*. *Psychol Aging*, 2012. **27**(4): p. 975-88.
171. Aerts, A., et al., *Neurophysiological investigation of phonological input: aging effects and development of normative data*. *Brain Lang*, 2013. **125**(3): p. 253-63.
172. Giaquinto, S., F. Ranghi, and S. Butler, *Stability of word comprehension with age. An electrophysiological study*. *Mech Ageing Dev*, 2007. **128**(11-12): p. 628-36.
173. Craik, F.I. and T.A. Salthouse, *The Handbook of Aging and Cognition*. 3. ed. 2008, New York and Hove (USA, Great Britain): Psychology Press.
174. Grady, C., *The cognitive neuroscience of ageing*. *Nat Rev Neurosci*, 2012. **13**(7): p. 491-505.
175. Bowles, N.L., L.K. Obler, and M.L. Albert, *Naming errors in healthy aging and dementia of the Alzheimer type*. *Cortex*, 1987. **23**(3): p. 519-24.
176. Burke, D.M. and M.A. Shafto, *Aging and Language Production*. *Curr Dir Psychol Sci*, 2004. **13**(1): p. 21-24.
177. Kave, G., A. Knafo, and A. Gilboa, *The rise and fall of word retrieval across the lifespan*. *Psychol Aging*, 2010. **25**(3): p. 719-24.
178. Duchek, J.M. and D.A. Balota, *Sparing activation processes in older adults*, in *Adult information processing: Limits on loss*. 1993, Academic Press: San Diego, CA, US. p. 383-406.
179. Verhaeghen, P., *Aging and vocabulary scores: a meta-analysis*. *Psychol Aging*, 2003. **18**(2): p. 332-9.
180. Park, D.C., et al., *Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span*. *Psychology and Aging*, 2002. **17**(2): p. 299-320.
181. Shafto, M.A. and L.K. Tyler, *Language in the aging brain: the network dynamics of cognitive decline and preservation*. *Science*, 2014. **346**(6209): p. 583-7.
182. Schneider, B.A., et al., *Listening to discourse in distracting settings: the effects of aging*. *Psychol Aging*, 2000. **15**(1): p. 110-25.
183. Getzmann, S., et al., *Effects of age on electrophysiological correlates of speech processing in a dynamic "cocktail-party" situation*. *Front Neurosci*, 2015. **9**: p. 341.

184. Benichov, J., et al., *Word recognition within a linguistic context: effects of age, hearing acuity, verbal ability, and cognitive function*. *Ear Hear*, 2012. **33**(2): p. 250-6.
185. Lash, A., et al., *Expectation and entropy in spoken word recognition: effects of age and hearing acuity*. *Exp Aging Res*, 2013. **39**(3): p. 235-53.
186. Laver, G.D. and D.M. Burke, *Why Do Semantic Priming Effects Increase in Old-Age - a Metaanalysis*. *Psychology and Aging*, 1993. **8**(1): p. 34-43.
187. Myerson, J., et al., *General Slowing in Semantic Priming and Word Recognition*. *Psychology and Aging*, 1992. **7**(2): p. 257-270.
188. Fama, R. and E.V. Sullivan, *Thalamic structures and associated cognitive functions: Relations with age and aging*. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015. **54**: p. 29-37.
189. Levy, G., *The relationship of Parkinson disease with aging*. *Arch Neurol*, 2007. **64**(9): p. 1242-6.
190. Hindle, J.V., *Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease*. *Age and Ageing*, 2010. **39**(2): p. 156-161.
191. Kutas, M., et al., *Altered N400 congruity effects in Parkinson's disease without dementia*. *Cognitive electrophysiology of attention: Signals of the mind*, 2013: p. 254-267.
192. Ye, Z., et al., *Two distinct neural networks support the mapping of meaning to a novel word*. *Hum Brain Mapp*, 2011. **32**(7): p. 1081-90.
193. Sarter, M., B. Givens, and J.P. Bruno, *The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up*. *Brain Res Brain Res Rev*, 2001. **35**(2): p. 146-60.
194. Gazzaley, A., J. Rissman, and M. D'Esposito, *Functional connectivity during working memory maintenance*. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2004. **4**(4): p. 580-99.
195. Hart, J., Jr., et al., *Semantic memory retrieval circuit: role of pre-SMA, caudate, and thalamus*. *Brain Lang*, 2013. **126**(1): p. 89-98.
196. Fritsch, M., et al., *"Thalamic aphasia" after stroke is associated with left anterior lesion location*. *J Neurol*, 2020. **267**(1): p. 106-112.
197. Karussis, D., R.R. Leker, and O. Abramsky, *Cognitive dysfunction following thalamic stroke: a study of 16 cases and review of the literature*. *J Neurol Sci*, 2000. **172**(1): p. 25-9.
198. Schmahmann, J.D., *Vascular syndromes of the thalamus*. *Stroke*, 2003. **34**(9): p. 2264-78.
199. Zoppelt, D., et al., *Involvement of the mediodorsal thalamic nucleus in mediating recollection and familiarity*. *Neuropsychologia*, 2003. **41**(9): p. 1160-70.
200. Van der Werf, Y.D., et al., *Neuropsychology of infarctions in the thalamus: a review*. *Neuropsychologia*, 2000. **38**(5): p. 613-27.
201. De Witte, L., et al., *Cognitive, affective and behavioural disturbances following vascular thalamic lesions: a review*. *Cortex*, 2011. **47**(3): p. 273-319.
202. Pergola, G., et al., *The involvement of the thalamus in semantic retrieval: a clinical group study*. *J Cogn Neurosci*, 2013. **25**(6): p. 872-86.
203. Llano, D.A., *Functional imaging of the thalamus in language*. *Brain Lang*, 2013. **126**(1): p. 62-72.
204. Saalman, Y.B., *Intralaminar and medial thalamic influence on cortical synchrony, information transmission and cognition*. *Front Syst Neurosci*, 2014. **8**: p. 83.
205. Oswal, A., et al., *Cognitive factors modulate activity within the human subthalamic nucleus during voluntary movement in Parkinson's disease*. *J Neurosci*, 2013. **33**(40): p. 15815-26.
206. Oswal, A., et al., *Beta reactivity, prospective facilitation of executive processing, and its dependence on dopaminergic therapy in Parkinson's disease*. *J Neurosci*, 2012. **32**(29): p. 9909-16.
207. Isoda, M. and O. Hikosaka, *Role for subthalamic nucleus neurons in switching from automatic to controlled eye movement*. *J Neurosci*, 2008. **28**(28): p. 7209-18.

208. Zavala, B., K. Zaghoul, and P. Brown, *The subthalamic nucleus, oscillations, and conflict*. *Mov Disord*, 2015. **30**(3): p. 328-38.
209. Benis, D., et al., *Subthalamic nucleus activity dissociates proactive and reactive inhibition in patients with Parkinson's disease*. *Neuroimage*, 2014. **91**: p. 273-81.
210. Cavanagh, J.F., et al., *Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold*. *Nat Neurosci*, 2011. **14**(11): p. 1462-7.
211. Frank, M.J., et al., *Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism*. *Science*, 2007. **318**(5854): p. 1309-12.
212. Nishio, Y., et al., *Multiple thalamo-cortical disconnections in anterior thalamic infarction: implications for thalamic mechanisms of memory and language*. *Neuropsychologia*, 2014. **53**: p. 264-73.
213. Mai, J.K. and M. Majtanik, *Toward a Common Terminology for the Thalamus*. *Frontiers in Neuroanatomy*, 2019. **12**(114).
214. Ojemann, G.A. and A.A. Ward, Jr., *Speech representation in ventrolateral thalamus*. *Brain*, 1971. **94**(4): p. 669-80.
215. Hebb, A.O. and G.A. Ojemann, *The thalamus and language revisited*. *Brain Lang*, 2013. **126**(1): p. 99-108.
216. Nishio, Y., et al., *Neuroanatomy of a neurobehavioral disturbance in the left anterior thalamic infarction*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011. **82**(11): p. 1195-200.
217. Grossman, M., et al., *Grammatical and resource components of sentence processing in Parkinson's disease: an fMRI study*. *Neurology*, 2003. **60**(5): p. 775-81.
218. Holtgraves, T., et al., *Linguistic correlates of asymmetric motor symptom severity in Parkinson's Disease*. *Brain and Cognition*, 2010. **72**(2): p. 189-196.
219. Humphries, S., et al., *From action to abstraction: The sensorimotor grounding of metaphor in Parkinson's disease*. *Cortex*, 2019. **121**: p. 362-384.
220. Batens, K., et al., *The effects of subthalamic nucleus stimulation on semantic and syntactic performance in spontaneous language production in people with Parkinson's disease*. *Journal of Neurolinguistics*, 2014. **32**: p. 31-41.
221. Schulz, G.M., et al., *Selective left, right and bilateral stimulation of subthalamic nuclei in Parkinson's disease: differential effects on motor, speech and language function*. *J Parkinsons Dis*, 2012. **2**(1): p. 29-40.
222. Devlin, S. and J. Tait, *The use of a psycholinguistic database in the simplification of text for aphasic readers*. *Linguistic Databases*, 1998. **1**: p. 161-173.
223. Paetzold, G.H. and L. Specia, *A survey on lexical simplification*. *Journal of Artificial Intelligence Research*, 2017. **60**: p. 549-93.
224. Cuetos, F., et al., *Aphasic naming in Spanish: predictors and errors*. *Brain Lang*, 2002. **82**(3): p. 344-65.
225. Faroqi-Shah, Y. and L. Milman, *Comparison of animal, action and phonemic fluency in aphasia*. *Int J Lang Commun Disord*, 2018. **53**(2): p. 370-384.
226. Howard, D., et al., *Variability and consistency in picture naming by aphasic patients*. *Adv Neurol*, 1984. **42**: p. 263-76.
227. Kave, G. and M. Goral, *Word retrieval in picture descriptions produced by individuals with Alzheimer's disease*. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2016. **38**(9): p. 958-66.
228. Navarrete, E., et al., *Does word frequency affect lexical selection in speech production?* *Q J Exp Psychol (Hove)*, 2006. **59**(10): p. 1681-90.
229. Illes, J., *Neurolinguistic features of spontaneous language production dissociate three forms of neurodegenerative disease: Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's*. *Brain Lang*, 1989. **37**(4): p. 628-42.

230. Whelan, B.M., et al., *Beyond verbal fluency: investigating the long-term effects of bilateral subthalamic (STN) deep brain stimulation (DBS) on language function in two cases*. *Neurocase*, 2005. **11**(2): p. 93-102.
231. Tremblay, C., et al., *The effects of subthalamic deep brain stimulation on metaphor comprehension and language abilities in Parkinson's disease*. *Brain Lang*, 2015. **141**: p. 103-9.
232. Vonberg, I., et al., *Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Improves Lexical Switching in Parkinsons Disease Patients*. *PLoS One*, 2016. **11**(8): p. e0161404.
233. Anzak, A., et al., *A gamma band specific role of the subthalamic nucleus in switching during verbal fluency tasks in Parkinson's disease*. *Exp Neurol*, 2011. **232**(2): p. 136-42.
234. Anzak, A., et al., *Subthalamic nucleus gamma oscillations mediate a switch from automatic to controlled processing: a study of random number generation in Parkinson's disease*. *Neuroimage*, 2013. **64**: p. 284-9.
235. Volkmann, J., C. Daniels, and K. Witt, *Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease*. *Nat Rev Neurol*, 2010. **6**(9): p. 487-98.
236. Morrison, C.E., et al., *Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease*. *Arch Clin Neuropsychol*, 2004. **19**(2): p. 165-81.
237. Leimbach, F., et al., *Dissociable effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation surgery and acute stimulation on verbal fluency in Parkinson's disease*. *Behav Brain Res*, 2020. **388**: p. 112621.
238. Mikos, A., et al., *Patient-specific analysis of the relationship between the volume of tissue activated during DBS and verbal fluency*. *Neuroimage*, 2011. **54 Suppl 1**: p. S238-46.
239. Dorval, A.D. and W.M. Grill, *Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus reestablishes neuronal information transmission in the 6-OHDA rat model of parkinsonism*. *J Neurophysiol*, 2014. **111**(10): p. 1949-59.
240. Pilon, B., et al., *Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease*. *Neurology*, 2000. **55**(3): p. 411-418.
241. Tinkhauser, G., et al., *The modulatory effect of adaptive deep brain stimulation on beta bursts in Parkinson's disease*. *Brain*, 2017. **140**(4): p. 1053-1067.
242. Tinkhauser, G., et al., *Beta burst dynamics in Parkinson's disease OFF and ON dopaminergic medication*. *Brain*, 2017. **140**(11): p. 2968-2981.
243. Kischka, U., et al., *Dopaminergic modulation of semantic network activation*. *Neuropsychologia*, 1996. **34**(11): p. 1107-13.
244. Roesch-Ely, D., et al., *Dopaminergic modulation of semantic priming in healthy volunteers*. *Biol Psychiatry*, 2006. **60**(6): p. 604-11.
245. Cepeda, C. and M.S. Levine, *Dopamine and N-methyl-D-aspartate receptor interactions in the neostriatum*. *Dev Neurosci*, 1998. **20**(1): p. 1-18.
246. Le Moal, M. and H. Simon, *Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles*. *Physiol Rev*, 1991. **71**(1): p. 155-234.
247. Servan-Schreiber, D., H. Printz, and J.D. Cohen, *A network model of catecholamine effects: gain, signal-to-noise ratio, and behavior*. *Science*, 1990. **249**(4971): p. 892-5.
248. Spitzer, M., *A cognitive neuroscience view of schizophrenic thought disorder*. *Schizophr Bull*, 1997. **23**(1): p. 29-50.
249. Pomarol-Clotet, E., et al., *Semantic priming in schizophrenia: systematic review and meta-analysis*. *Br J Psychiatry*, 2008. **192**(2): p. 92-7.
250. Arnott, W.L., et al., *Semantic priming in Parkinson's disease: Evidence for delayed spreading activation*. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2001. **23**(4): p. 502-519.
251. Foster, P.S., et al., *Spreading activation of lexical-semantic networks in Parkinson's disease*. *Neuropsychologia*, 2008. **46**(7): p. 1908-14.

252. Zabberoni, S., et al., *Does Dopamine Depletion Trigger a Spreader Lexical-Semantic Activation in Parkinson's Disease? Evidence from a Study Based on Word Fluency Tasks*. *Parkinsons Dis*, 2017. **2017**: p. 2837685.
253. Cools, R. and M. D'Esposito, *Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control*. *Biol Psychiatry*, 2011. **69**(12): p. e113-25.
254. Cools, R., L. Altamirano, and M. D'Esposito, *Reversal learning in Parkinson's disease depends on medication status and outcome valence*. *Neuropsychologia*, 2006. **44**(10): p. 1663-73.
255. Cools, R., et al., *Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands*. *Cereb Cortex*, 2001. **11**(12): p. 1136-43.
256. Cools, R., et al., *L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease*. *Neuropsychologia*, 2003. **41**(11): p. 1431-41.
257. Cilia, R., et al., *Brain networks underlining verbal fluency decline during STN-DBS in Parkinson's disease: an ECD-SPECT study*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007. **13**(5): p. 290-4.
258. Schroeder, U., et al., *Subthalamic nucleus stimulation affects a frontotemporal network: a PET study*. *Ann Neurol*, 2003. **54**(4): p. 445-50.
259. Castner, J.E., et al., *Semantic and affective priming as a function of stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease*. *Brain*, 2007. **130**(Pt 5): p. 1395-407.
260. Hauser, R.A., et al., *Time course of loss of clinical benefit following withdrawal of levodopa/carbidopa and bromocriptine in early Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2000. **15**(3): p. 485-9.
261. Cools, R., et al., *Paradoxical effects of drugs on cognitive function: the neuropsychopharmacology of the dopamine and other neurotransmitter systems*, in *The Paradoxical Brain*, N. Kapur, Editor. 2011, Cambridge University Press: Cambridge. p. 397-417.
262. Barsalou, L.W., *Grounded cognition*. *Annu Rev Psychol*, 2008. **59**: p. 617-45.
263. Cardona, J.F., et al., *Action-verb processing in Parkinson's disease: new pathways for motor-language coupling*. *Brain Struct Funct*, 2013. **218**(6): p. 1355-73.
264. Goldinger, S.D., et al., *The poverty of embodied cognition*. *Psychon Bull Rev*, 2016. **23**(4): p. 959-78.

## ***Danksagung***

Die hier dargestellten Arbeiten wären nicht möglich gewesen ohne die Unterstützung zahlreicher Personen im beruflichen und privaten Kosmos. Für die Unterstützung der wissenschaftlichen Arbeiten, welche den wesentlichen Inhalt dieser Habilitationsarbeit darstellen, bin ich dem Leiter der Arbeitsgruppe Motorik & Kognition Fabian Klostermann sowie den früheren und gegenwärtigen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der AG zu großem Dank verpflichtet: Felicitas Ehlen, Lea Krugel-Engberding, Frank Marzinzik, Michelle Wyrobnik und Isabelle Vonberg. Im Rahmen der Zusammenarbeit im Rahmen der Klinischen Forschergruppe wurde ich außerdem unterstützt durch Andreas Horn und die Leiterin der KliFo Andrea Kühn. In diesem Kontext war es mir durch die Zusammenarbeit mit Gabriel Curio, Vadim Nikulin und Friederike Hohlefeld möglich, weitere interessante Einblicke in die neurophysiologische Forschung zu bekommen. Für die Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit möchte ich mich außerdem beim Leiter des Standortes der Charité-Neurologie in Steglitz, Heinrich Audebert, bedanken. Last but not least hat mir meine Familie die fortgesetzte wissenschaftliche Arbeit durch stetige Ermutigung und Unterstützung erst ermöglicht: dies sind meine Eltern Anna und Wolfgang Tiedt, meine Ehefrau Nicola Tiedt und meine beiden lieben Kinder Alice Klementina und Joris Levin Tiedt.

**Erklärung**

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Hannes Ole Tiedt