

EKP-Befunde subkortikaler Syntaxverarbeitung

Michael Wahl

Charité - Universitätsmedizin Berlin

1. Einleitung

Aphasien sind variable Sprachstörungen, die auf umschriebene Hirnläsionen zurückführbar sind und die Produktion und Verständnis separat oder kombiniert betreffen (Weniger 2003). Hierbei wird das klinische Syndrom oft mit der Lokalisation der morphologischen Gehirndefekte (z. B. durch Hirninfarkte oder -blutungen oder Tumoren) korreliert. Sprachkompetenz gilt in erster Linie als eine Leistung des Kortex, jedoch wurden v. a. im Zuge sich verbessernder bildgebender Verfahren aphasische Syndrome auch nach Läsionen subkortikaler Hirnregionen, insbesondere der Basalganglien und des Thalamus nachgewiesen (Wallesch & Papagno 1988; Friston et al. 1993; Nadeau & Crosson 1997; Zoppelt & Daum 2003; DeWitte et al. 2006; Wahl in Druck). Diese Strukturen liegen in der Tiefe des Gehirns und kommunizieren über weit gefächerte Faserverbindungen mit dem Kortex.

In erster Linie werden den Basalganglien senso-motorische Kontrollfunktionen zugewiesen (Alexander et al. 1986). Diverse Erkrankungen, die durch Störungen physiologischer Bewegungsabläufe gekennzeichnet sind (z. B. Morbus Parkinson, Chorea Huntington), werden auf Funktionsdefekte dieser Strukturen zurückgeführt. Hierbei wurde der Thalamus häufig als Relais-Station des Informationsaustauschs zwischen anatomisch entfernten Arealen des Nervensystems aufgefasst. Basalganglien und Thalamus jedoch können darüber hinausgehende Funktionen, z. B. zur Bereitstellung, Aufrechterhaltung und Auslenkung von Aufmerksamkeit bei der Bearbeitung kognitiver Aufgaben, zugesprochen werden (Cavedini et al. 2006; Piguet et al. 2006; Klostermann et al. 2006; Marzinzik et al. 2008).

In diesem Beitrag wird eine Studie vorgestellt, die mit elektrophysiologischen Methoden untersucht, ob auf der Ebene von Thalamus und Basalganglien kognitive Sprachleistungen, spezifisch der syntaktischen Verarbeitung, nachgewiesen werden können und in wieweit sich eventuell subkortikale von kortikaler Sprachverarbeitung unterscheidet.

2. Methoden

Die Untersuchung spezieller kognitiver Funktionen der Basalganglien und des Thalamus ist im Rahmen der operativen Behandlung bewegungsgestörter Patienten mit der sog. Tiefenhirnstimulation (*deep brain stimulation*, DBS) möglich. Hierbei werden Patienten mit Morbus Parkinson Stimulationselektroden in den Nucleus subthalamicus (STN) implantiert. Bei Patienten mit generalisierten Dystonien erfolgt die Implantation in den Globus pallidus internus (GPI) und bei Patienten mit essentiellen Tremor in den Nucleus ventralis intermedius (VIM). STN und GPI sind Kernareale der Basalganglien, der VIM ist Teil des motorischen Systems. Nach der Implantation besteht die Möglichkeit, direkt von diesen Elektroden elektroenzephalographische (EEG)-Signale abzuleiten und diese mit simultan abgeleiteten Oberflächen-EEG zu vergleichen (Klostermann et al. 2006).

In dieser Studie wurden DBS-Patienten aus allen genannten Gruppen in Bezug auf Sprachverständnisleistungen untersucht (VIM, n= 10; GPI, n= 8; STN, n= 6) . Neben korrekten Sätzen wurden den Patienten Sätze mit syntaktischen Fehlern auditiv präsentiert (Bsp. „Die Kuh wurde gefüttert.“ versus „*Die Kuh wurde im gefüttert.“). In verschiedenen Studien wurden an der Skalp-Oberfläche EKP-Komponenten (EKP = ereigniskorrelierte Potentiale) beschrieben, welche mit der Verarbeitung solcher Fehler in Verbindung gebracht werden (Osterhout et al. 1996; Friederici et al. 1993; Hahne & Friederici 2001). Syntaktische Phrasenstrukturverletzungen verursachen eine frühe links-anteriore Negativierung (ELAN; Friederici et al. 1993 u. a.). Dieser Komponente folgt eine späte Positivierung (P600) (Osterhout & Holcomb 1992 u. a.), die mit Reanalyse und Reparaturmechanismen in Verbindung gebracht

wird. Die benannten Potentiale werden in der Regel als Differenz des EEG-Verlaufs der korrekten und inkorrekten Bedingung gebildet und stellen daher sprachspezifische Fehleraktivierungen dar.

3. Ergebnisse

Bei allen Probandengruppen konnten an der Skalp-Oberfläche die benannten Sprach-EKP nachgewiesen werden, d. h. Ergebnisse bereits publizierter Studien wurden repliziert (vgl. Hahne 1998; Friederici et al. 1993; Hahne & Friederici 1999 etc.). Damit konnte gewährleistet werden, dass die erhobenen Skalp-Oberflächen-Daten (i) mit vorpublizierten Befunden und schließlich (ii) den EKP aus Ableitungen von DBS-Elektroden vergleichbar waren.

In den Tiefenableitungen wurden auf thalamischer Ebene Sprach-EKP nachgewiesen: in der Probandengruppe mit DBS-Elektroden im VIM wurden in der syntaktischen Fehlerbedingung zwei EKP-Komponenten identifiziert. Die Amplituden dieser EKP waren im Vergleich der korrekten mit der inkorrekten Bedingung signifikant unterschiedlich. Das erste Fehlerpotential erreichte ~ 80 ms nach der Skalp-ELAN sein Maximum, das zweite ~ 70 ms vor der Skalp-P600. Die thalamisch identifizierten Fehlerpotentiale waren signifikant nach links lateralisiert. Bei den Patienten mit Elektroden in den Basalganglienkernen GPI und STN wurde in den Tiefenableitungen keine sprachspezifische EEG-Aktivität identifiziert.

Im folgenden werden Argumente für eine thalamische Generierung der im VIM gemessenen Signale zusammengetragen vorgestellt:

- 1) In den Basalganglien konnten in den durchgeführten Untersuchungen keine sprachspezifischen Aktivitäten nachgewiesen werden, obwohl es sich um Ableitungen von max. 4cm vom Thalamus entfernten Mittellinienstrukturen handelt (vgl. Schaltenbrand & Wahren 1977). Wäre die thalamisch abgeleitete Aktivität außerhalb des Thalamus generiert, sollten sich vergleichbare EKP auch in den monopolen Ableitungen aus dem Nucleus subthalamicus und Globus pallidus internus darstellen. Dementsprechend konnte auch bei zwei Patientinnen mit jeweils vier

Elektroden, bilateral im VIM und GPI, gezeigt werden, dass in den Ableitungen aus dem Thalamus Sprach-EKP nachweisbar waren, in den Ableitungen aus dem GPI jedoch nicht.

- 2) Für eine thalamische Generierung der gemessenen Aktivität sprechen auch die unterschiedlichen Latenzen der fehlerspezifischen EKP im Thalamus versus der Skalp-Oberfläche: in der syntaktischen Fehlerbedingung konnten zwei Fehlerpotentiale bestimmt werden, die bei den selben Patienten signifikant nach der Skalp-ELAN und signifikant vor der Skalp-P600 gipfelten. Dieser Befund ist nicht mit der Annahme kortikal generierter und volumengeleiteter Fernfeldpotentiale vereinbar, da sich in diesem Fall die Skalp-Potentiale mit gleicher Latenz in den thalamischen Ableitungen abbilden würden.
- 3) In den Tiefenableitungen finden sich linkshemisphärische Lateralisierungen der Kurvenverläufe für die fehlerspezifischen syntaktischen Aktivierungen. Vorbefunde beschreiben lediglich die ELAN als lateralisiertes Potential. Die P600 gilt überwiegend als nicht lateralisiert und wurde auch in dieser Studie als Mittellinienpotentiale identifiziert (vgl. Friederici et al. 1999; Holcomb & Neville 1990).

Die erhobenen Daten legen nahe, dass der Thalamus einen „eigenen“ von der Skalp-Oberfläche differenzierbaren Beitrag bei der Verarbeitung syntaktischer Informationen leistet.

4. Diskussion

Der Thalamus ist eine komplexe Struktur und bildet den größten Teil des Zwischenhirns. Läsionen thalamischer Kerne der sprachdominanten Hemisphäre können zum Teil schwere und anhaltende Sprachstörungen verursachen. Charakterisiert wurden diese Ausfälle als global reduzierte Spontansprache, aber auch als semantisch-lexikalische Defizite bei erhaltenen Sprachverständnis- und Nachsprecheleistungen (Ziegler 1997).

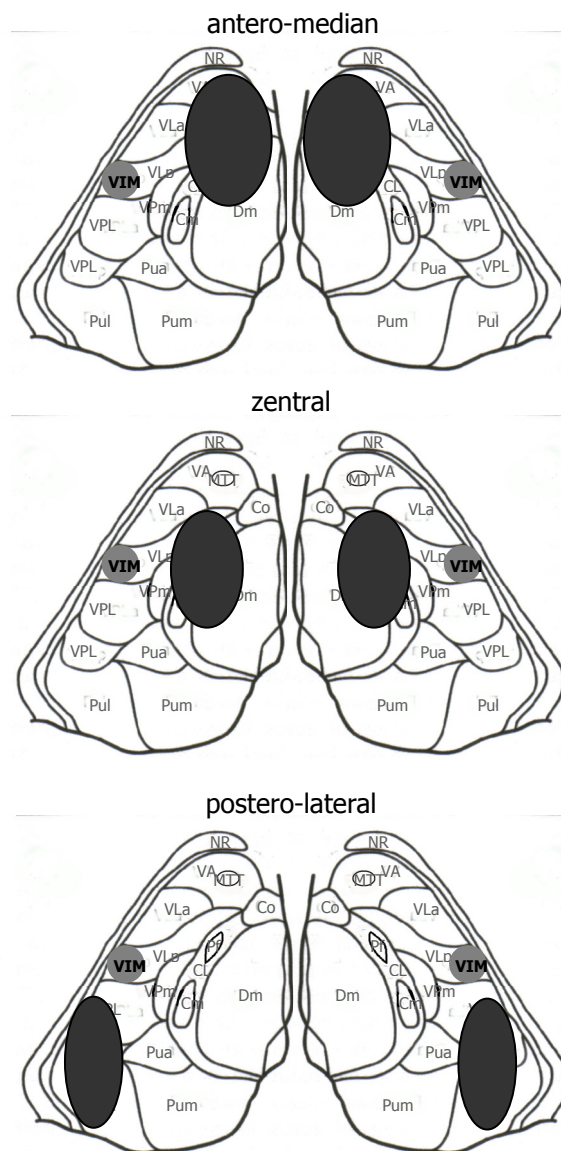


Abb. 1: Einteilung der Regionen in denen nach Läsionen Sprachstörungen auftreten, relativ zur Ableitregion im VIM - modifiziert nach Carrera et al. 2004/2006

Carrera und Mitarbeiter (2004 & 2006) unterschieden drei thalamische Regionen, in denen Infarkte mit konsekutiven Sprachstörungen auftreten können: (i) antero-median, (ii) zentral und (iii) postero-lateral (siehe Abbildung 1).

Zu i) Antero-mediane Infarkte verursachen vor allem Wortfindungsstörungen, reduzierte Wortflüssigkeit, Fehlbenennungen und *Sprachverständnisdefizite*. Sie teilen somit vor allem Merkmale mit der Broca-Aphasie, die nicht nur die Sprachproduktion, sondern auch die Sprachperzeption beeinträchtigt (Friedman 2001; Kerschensteiner et al. 1978).

Zu ii) Nach Läsionen in zentralen thalamischen Arealen wurden Wortfindungsstörungen beschrieben. Sprachverständnisstörungen konnten bei den untersuchten Patienten nicht nachgewiesen werden.

Zu iii) Die Autoren fanden in ihrer Untersuchung nach postero-lateralen Infarkten ein Störungsbild, das durch Wortfindungsstörungen, Benennstörungen und Defizite beim Nachsprechen gekennzeichnet war. Das Sprachverständnis war ungestört. Diese aphasiologischen Befunde legen nahe, dass die Analyse von Sprachmaterial vorwiegend in antero-medianen Regionen des Thalamus geleistet wird, da nur nach Läsionen in diesem Bereich Sprachverständnisdefizite beobachtet wurden.

Im folgenden Absatz wird ein möglicher kortiko-thalamischer Propagationsweg sprachlicher Information anhand neuro-anatomischer Modellvorstellungen aufgezeigt. Interessanterweise weist die antero-mediane Region des Thalamus zahlreiche Faserverbindungen zu präfrontalen Kortexarealen auf (Crosson 1999; Carrera et al. 2004).

4.1 Konnektivität von Thalamus und Kortex

Crosson (1999) stellte die Hypothese auf, dass thalamische Kerne in multiple Prozesse involviert sind, die kortikale Sprachfunktionen unterstützen. Er stützt sich dabei auf Beobachtungen an Patienten mit Sprachdefiziten nach thalamischen Infarkten. Diese Patienten wurden mit standardisierten Testbatterien (bspw. Benennen von Bildern mit dem ‚Boston Naming Test‘ etc.) untersucht. Der Autor fasst seine Ergebnisse wie folgt zusammen:

„Die erhobenen Daten (der vier Patienten) unterstützen die generelle Annahme, dass der Thalamus selektive Anteile an primär kortikalen Mechanismen aufweist, die notwendig sind, um Sprachaufgaben zu erfüllen. Diese selektiven Anteile werden möglicherweise über ein System gewährleistet, welches den linken Frontallappen, den inferioren Thalamusstiel¹

¹ Es handelt sich beim „thalamic peduncle“ um ein Faserbündel, welches den Frontallappen mit dem Thalamus verbindet.

(engl. *thalamic peduncle*) und den Nucleus reticularis (NR) beinhaltet (Abbildung 2)“ (Crosson 1999).

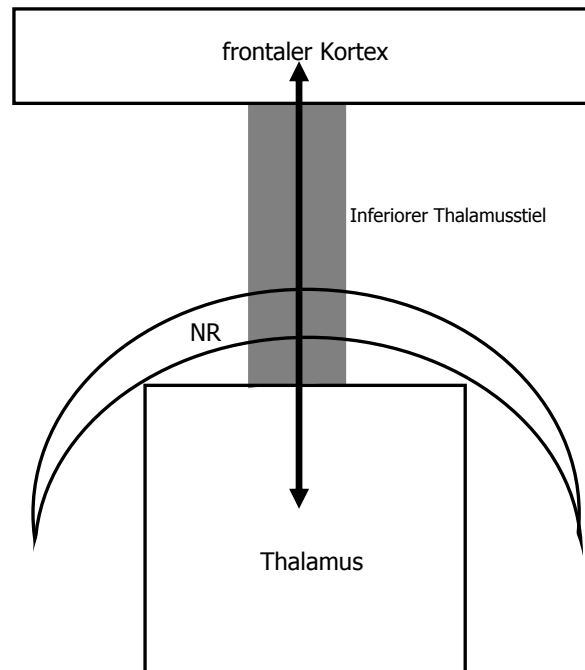


Abb. 2: Vereinfachte schematische Darstellung der anatomischen Grundlagen (NR = nucleus reticularis)

Der NR ist wichtiger Bestandteil neuronaler thalamo-kortikaler Verbindungen. Er umgibt den Thalamus schalenförmig (siehe Abbildung 2) und liegt somit zwischen Thalamus und Kortex. Die meisten Faserverbindungen, die den Thalamus erreichen oder ihn verlassen, geben exzitatorische Kollaterale an NR-Neurone ab. Die so erregten NR-Zellen projizieren inhibitorisch auf diejenigen Relaiskerne des Thalamus, aus denen das erregende Aktionspotential stammt und auf dessen Zielzellen, bspw. im Neokortex. Diese inhibitorische *Feed-forward-/ Feed-back-Funktion* des NR kann als übergeordneter Kontrollmechanismus zur Regulierung des Aktivitätslevels thalamischer Neuronenverbände aufgefasst werden.

Faserverbindungen zwischen sprachrelevanten Arealen des Frontallappens, NR und antero-medianen Kernregionen des Thalamus verlaufen über den sog.

inferioren Thalamusstiel (vgl. Crosson 1999; Jones 1985) und stellen daher eine mögliche neuroanatomische Route sprachbezogener Information dar.

Im folgenden Absatz werden die spezifischen EKP-Befunde nach syntaktischen und semantischen Fehlern diskutiert.

4.2 Syntaktische Sprachverarbeitung im Thalamus

Hirnaktivierungen während syntaktischer Sprachverarbeitung wurden in mehreren Studien beschrieben (vgl. Santi & Grodzinsky 2007; Heim et al. 2003; Kuperberg et al. 2003) und finden auf kortikaler Ebene zunächst in zwei linkshemisphärischen Regionen statt: (i) im Bereich des posterioren Abschnitts des Gyrus frontalis inferior (Broca-Areal) und (ii) im Bereich des Gyrus temporalis superior (Wernicke-Areal).

Demnach könnte die nachgewiesene zeitliche Struktur der Skalp- versus Thalamus-Sprach-EKP wie folgt interpretiert werden: Die automatische links frontale kortikale Syntaxanalyse wird über fronto-thalamische Verbindungen zu nachgeordneten Verarbeitungsschritten an primär antero-mediane thalamische Areale weitergeleitet. Diese Verarbeitungsschritte werden durch die ELAN und die erste thalamische Negativierung reflektiert. Da das zweite thalamische Potential unmittelbar vor der Skalp-P600 auftritt, ist vorstellbar, dass die Induktion von syntaktischer Reanalyse eine thalamische Leistung darstellt (Wahl et al. 2006). Diesbezüglich ist anzumerken, dass die inhaltliche Zugehörigkeit von (i) ELAN und erster thalamischer Negativierung und (ii) zweiter thalamischer Negativierung und P600 bislang durch deren zeitliche Beziehung nahe gelegt wird und noch der Bestätigung durch weitere Experimente bedarf.

Zusammenfassend wird folgendes Modell zur Verarbeitung von syntaktischer und Sprachinformation vorgeschlagen (Abbildung 3) (vgl. Wahl 2007):

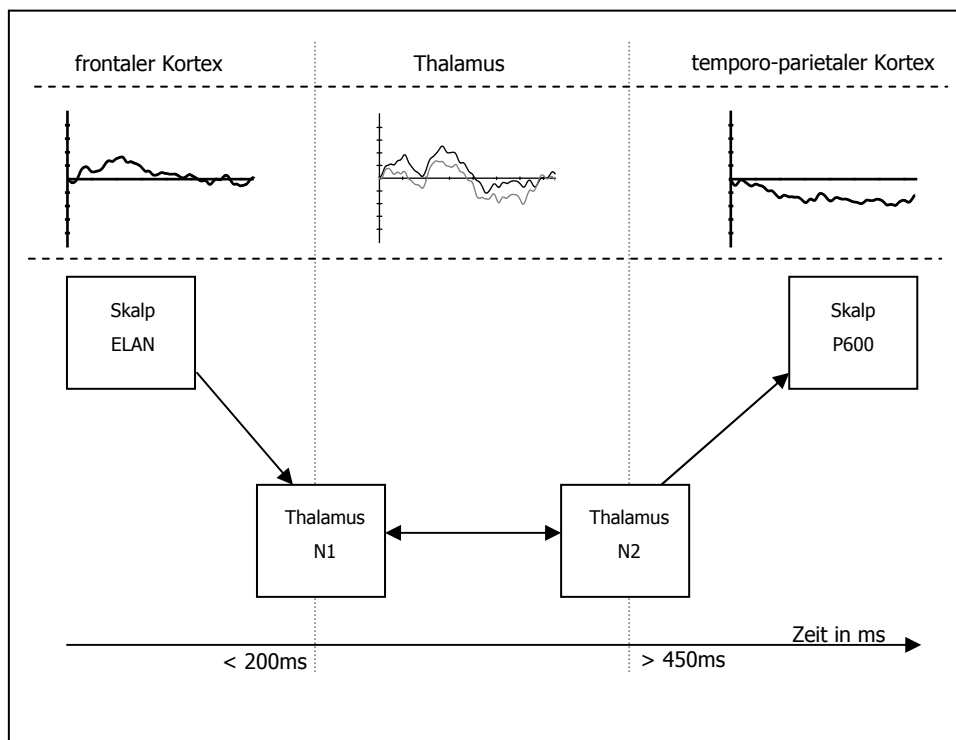


Abb. 3: Modell der Syntaxverarbeitung

Bei der Verarbeitung syntaktischer Fehler wird die Phrasenstrukturverletzung links-kortikal sehr früh und hoch automatisiert erkannt. Es erfolgt eine Propagation dieser Informationen zum Thalamus (möglicherweise über den inferioren Thalamusstiel). Thalamisch wird in einem mehrstufigen Prozess die kontrollierte kortikale Reanalyse der Phrasenstrukturverletzung, die am Skalp als P600 sichtbar wird, vorbereitet. Die Reanalyse erfolgt innerhalb eines thalamo-temporo-parietalen Netzwerkes.

5. Literatur

Alexander, G. E., DeLong, M. R. & Strick, P. L. (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Reviews in Neurosciences*, 9: 357-381.

Carrera, E. & Bogousslavsky, J. (2006) The thalamus and behavior: effects of anatomically distinct strokes. *Neurology*, 66(12): 1817-1823.

- Carrera, E., Michel, P. & Bogouslavsky, J. (2004) Anteromedian, central, and posterolateral infarcts of the thalamus: three variant types. *Stroke*, 35(12): 2826-2831.
- Cavedini, P., Gorini, A. & Bellodi, L. (2006) Understanding obsessive-compulsive disorder: focus on decision making. *Neuropsychology Review*, 16(1): 3-15.
- Crosson, B. (1999) Subcortical mechanisms in language: lexical-semantic mechanisms and the thalamus. *Brain and Cognition*, 40(2): 414-438.
- De Witte, L., Wilssens, I., Engelborghs, S., De Deyn, P. P. & Marien, P. (2006) Impairment of syntax and lexical semantics in a patient with bilateral paramedian thalamic infarction. *Brain and Language*, 96(1): 69-77.
- Friederici, A. D., Pfeifer, E. & Hahne, A. (1993) Event-related brain potentials during natural speech processing: effects of semantic, morphological and syntactic violations. *Cognitive Brain Research*, 1: 183-192.
- Friederici, A. D., von Cramon, D. Y. & Kotz, S. (1999) Language related brain potentials in patients with cortical and subcortical left hemisphere lesions. *Brain*, 12: 1033-1047.
- Friedmann, N. (2001) Agrammatism and the psychological reality of the Syntactic tree. *Journal of Psycholinguistic Research*, 30(1): 71-90.
- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F. & Frackowiak, R. S. (1993) Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 13(1): 5-14.
- Hahne, A. (1998) *Charakteristika syntaktischer und semantischer Prozesse bei der auditiven Sprachverarbeitung*. MPI Series in Cognitive Neuroscience 1.
- Hahne, A. & Friederici, A. D. (1999) Electrophysiological evidence for two steps in syntactic analysis: Early automatic and late controlled processes. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2: 194-205.
- Hahne, A. & Friederici, A. D. (2002) Differential task effects on semantic and syntactic processes as revealed by ERPs. *Cognitive Brain Research*, 13: 339-356.

- Heim, S., Opitz, B., Friederici, A. D. (2003) Distributed cortical networks for syntax processing: Broca's area as the common denominator. *Brain and Language*, 85(3): 402-408.
- Holcomb, P. & Neville, H. (1990) Semantic priming in visual and auditory lexical decision: a between modality comparison. *Language and Cognitive Processes*, 5: 281-312.
- Jones, E. G. (1985) *The thalamus*. New York: Plenum Press.
- Kerschensteiner, M., Poeck, K., Huber W., Stachowiak, F. J. & Weniger, D. (1978) Broca's aphasia. The clinical picture and a consideration of the neurolinguistic structure (author's transl). *Journal of Neurology*, 217(4): 223-242.
- Klostermann, F., Wahl, M., Marzinzik, F., Schneider, G. H., Kupsch, A. & Curio, G. (2006) Mental chronometry of target detection: human thalamus leads cortex. *Brain*, 129(4): 923-931.
- Kuperberg, G., Holcomb, P., Sitnikova, T., Greve, D., Dale, A. & Caplan, D. (2003) Distinct patterns of neural modulation during the processing of conceptual and syntactic anomalies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15: 272-293.
- Marzinzik, F., Wahl, M., Schneider, G. H., Kupsch, A., Curio, G. & Klostermann, F. (2008) The human thalamus is crucially involved in executive control operations. *Journal of Cognitive Neuroscience*. [Epub ahead of print].
- Nadeau, S. E. & Crosson, B. (1997) Subcortical aphasia. *Brain and Language*, 58: 355-402.
- Osterhout, L., McKinnon, R., Bersick, M. & Corey, V. (1996) On the language specificity of the brain response to syntactic anomalies: Is the syntactic positive shift a member of the P300 family? *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8: 507-526.
- Piguet, O., Bennett, H. P., Waite, L. M., Kril, J. J., Creasey, H., Anthony Broe, G. & Halliday, G. M. (2006) Preserved cognition and functional independence after a large right posterior cerebral artery infarct: longitudinal clinical and neuropathological findings. *Neurocase*, 12(2): 81-90.

- Santi, A. & Grodzinsky, Y. (2007) Taxing working memory with syntax: Bihemispheric modulations. *Human Brain Mapping*, 28(11): 1089-97.
- Schaltenbrand, G. & Wahren, W. (1977) *Atlas for Stereotaxy of the Human Brain*. Stuttgart: Thieme.
- Wallesch, C. W. & Papagno, C. (1988) Subcortical aphasia. In: Clifford, R. F., Whurr, R. & Wyke, M. A. (Hrsg.) *Aphasia*. London: Whurr.
- Wahl, M. (2007) Syntaktische und semantische Verarbeitung auditorisch präsentierter Sätze in kortiko-basalen Hirnstrukturen: Eine EKP-Studie. Dissertation. Universität Potsdam. (<http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:kobv:517-opus-14247>).
- Wahl, M. (im Druck) Thalamus. In: Hogan, P. C. (Hrsg.) *The Cambridge Encyclopedia of the Language Sciences*. Cambridge: University Press.
- Wahl, M., Marzinzik, F., Hahne, A., Kupsch, A., Friederici, A. D., Curio, G., Saddy, D. & Klostermann F. (2006) The thalamus is crucially embedded in language processing. *Klinische Neurophysiologie*, 37(1): 97.
- Weniger, D. (2003) Aphasien. In: Karnath, H. O. & Thier, P. (Hrsg.) *Neuropsychologie*. Heidelberg: Springer, 379-397.
- Ziegler, W. (1997). Die Rolle der Stammganglien in der Sprachproduktion. *Neurolinguistik*, 11(2): 133-166.
- Zoppelt D. & Daum, I. (2003) Exekutive und mnestiche Funktionen. In: Karnath, H. O. & Thier, P. (Hrsg.) *Neuropsychologie*. Heidelberg: Springer, 541-551.

Kontakt

Michael Wahl
michael.wahl@charite.de