

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

**DISSERTATION**

Differentielle Effekte der tiefen Hirnstimulation von STN und VIM auf  
kognitive Komponenten der Wortproduktion

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Isabelle Vonberg

aus Berlin

**Datum der Promotion: 01.03.2019**

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABSTRACT (DEUTSCH)</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT (ENGLISCH)</b>	<b>4</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>5</b>
<b>2. FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN</b>	<b>7</b>
<b>3. METHODIK</b>	<b>8</b>
3.1 TEILNEHMER	8
3.2 WORTFLÜSSIGKEITSAUFGABEN	8
3.3 BESTIMMUNG DER TEMPORALEN CLUSTER UND SWITCHES	8
3.4 STUDIE 1	9
3.5 STUDIEN 2 UND 3	10
<b>4. STATISTIK</b>	<b>11</b>
4.1 STUDIE 1	11
4.2 STUDIEN 2 UND 3	11
<b>5. ERGEBNISSE</b>	<b>11</b>
5.1 STUDIE 1	11
5.2 STUDIE 2	12
5.3 STUDIE 3	13
<b>6. DISKUSSION</b>	<b>15</b>
6.1 SEMANTISCHE SUCHSTRATEGIE ERFOLGT AUTOMATISCH UND UNABHÄNGIG VON DER AUFGABENSTELLUNG	15
6.2 UNTERSCHIEDLICHE EFFEKTE VON STN-THS UND VIM-THS AUF CLUSTER UND SWITCHES	17
6.3 STN-THS VERBESSERT ‚KOGNITIVE FLEXIBILITÄT‘	17
6.4 VIM-THS VERLANGSAMT AUTOMATISCHE LEXIKALISCHE PROZESSE	18
6.5 OPERATIONSBEDINGTE EFFEKTE SOWOHL BEI STN-THS ALS AUCH BEI VIM-THS	18
6.6 FAZIT	19
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>19</b>
<b>8. ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN</b>	<b>23</b>
<b>9. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b>	<b>24</b>
<b>10. DRUCKEXEMPLARE DER AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATIONEN</b>	<b>25</b>
<b>11. LEBENSLAUF</b>	<b>65</b>
<b>12. PUBLIKATIONSLISTE</b>	<b>66</b>
<b>13. DANKSAGUNG</b>	<b>67</b>

## **Abstract (deutsch)**

**Einleitung:** Die Behandlung von Morbus Parkinson und essentiellen Tremor durch die Tiefenhirnstimulation (THS) im basalganglionären Nucleus subthalamicus (STN) und thalamischen Nucleus ventralis intermedius (VIM) führt zur Verbesserung entsprechender Bewegungsstörungen. Obwohl THS bzgl. kognitiver Nebenwirkungen als relativ sicher gilt, wurden negative Auswirkungen auf Wortflüssigkeit berichtet. Grundlagen dessen sind unklar, da Wortflüssigkeitsleistungen exekutive und lexikalische Prozesse beinhalten, deren Bezüge zu THS-Zielstrukturen unbekannt sind. Daher wurde zur Differenzierung (i) kognitiver THS-Wirkungen und (ii) Funktionen von THS-Zielstrukturen der Einfluss von STN- vs. VIM-Stimulation auf unterschiedliche Aspekte der Wortproduktion bestimmt.

**Methodik:** Zur Analyse der Wortproduktionsleistung (mittels Regensburger Wortflüssigkeitstest) wurde die „temporale Clusteranalyse“ verwendet, die eine formale Differenzierung schneller (Cluster) vs. langsamer (Switches) Wortproduktionsphasen erlaubt. Cluster gelten als Ergebnis automatischer Aktivitätsausbreitung assoziierter lexikalischer Informationen und reflektieren somit sprachbezogene Netzwerkprozesse. Switches gelten als aufmerksamkeitsabhängige Prozesse, die Transitionen zwischen lexikalischen Assoziationsfeldern widerspiegeln. Um zu überprüfen, ob sich bisher nur im semantischen Kontext erprobte temporale Clusteranalysen auch für Untersuchungen mit Standardwortflüssigkeitsaufgaben eignen, haben wir in Studie 1 das Cluster-/Switchverhalten von 42 gesunden Probanden in einer phonematischen VF-Aufgabe analysiert. In den Studien 2/3 wurde das Cluster-/Switchverhalten von 11/13 Patienten mit STN-THS/VIM-THS im aktiven (STIM-ON-) und inaktiven (STIM-OFF) Stimulationszustand untersucht. Die Ergebnisse wurden jeweils mit den Leistungen gesunder Kontrollprobanden verglichen.

**Ergebnisse:** Studie 1 zeigte, dass im Cluster produzierte Wörter in rein phonematischen VF-Aufgaben semantisch und phonematisch stärker verwandt waren als Switch-bezogene Wörter. Höhere phonematische Wortassoziationswerte gingen einher mit vermehrter, höhere semantische Assoziationswerte mit geringerer Wortflüssigkeitsleistung.

Bezüglich THS-Wirkungen in verschiedenen subkortikalen Strukturen ergaben sich unterschiedliche Stimulationswirkungen auf das Cluster-/Switchverhalten. Studie 2 zeigte, dass im STN STIM-ON mehr Switches mit geringeren Switchzeiten generiert wurden als im STIM-OFF, während Clusterparameter unbeeinflusst blieben. In Studie 3 wurde ein gegensätzliches Muster identifiziert: im VIM war STIM-ON mit langsameren Clusterzeiten verbunden als STIM-OFF, ohne Effekte auf die Switchparameter zu haben. Verglichen mit Kontrollprobanden generierten beide Patientengruppen unabhängig vom Stimulationszustand geringere VF-Leistungen.

**Diskussion:** Studie 1 zeigt, dass die temporale Clusteranalyse sowohl im semantischen als auch im phonematischen Kontext exekutive und lexikalische Aspekte der VF-Leistung voneinander abgrenzt. Diese Ergebnisse erweitern Annahmen zum „Semantic Default“-Modus lexikalischer Produktion (siehe Hauptteil) und legitimieren die Verwendung von Standardwortflüssigkeitsaufgaben im gegebenen Kontext.

Die Patientenstudien deuten darauf hin, dass der STN keine ‚lexikalische Bedeutung‘ hat, jedoch prozedurale Wortproduktionsprozesse unterstützt, passend zur Einbettung in frontostriäre Netzwerke mit vermuteten Exekutivfunktionen. VIM-THS scheint mit thalamischen

Funktionen automatischer lexikalischer Informationsrekrutierung zu interferieren. Die Ergebnisse werden unter konzeptuellen und klinischen Gesichtspunkten diskutiert.

## **Abstract (englisch)**

**Introduction:** Treatment of Parkinson's disease and essential tremor via deep brain stimulation (DBS) of the basal ganglia subthalamic nucleus (STN) and the thalamic ventral intermedialis nucleus (VIM) improves respective motor deficits. Although DBS is relatively safe regarding cognitive side-effects, negative effects on verbal fluency (VF) have been reported. Reasons for this finding are unclear, since VF-performance includes executive and lexical processes with unknown relation to DBS target structures. For differentiating (i) cognitive DBS-effects and (ii) functions of DBS-structures, we studied effects of STN- vs. VIM-stimulation on different aspects of VF.

**Method:** VF-performance (tested with the standard "Regensburger Wortflüssigkeitstest") was analysed using the 'temporal cluster analysis', allowing a formal distinction between faster (clusters) vs. slower (switches) word production phases. Clusters are regarded as the result of automatic activation of associated word-related information throughout lexical networks, whereas switches rather mirror attention-demanding processes for the transition from a given lexical field to another. To find out whether temporal cluster analysis, which was previously used only in semantic contexts, can be reasonably applied in standard VF-tasks, we investigated cluster and switch performance of 42 healthy subjects in a phonemic VF-task in study 1. In studies 2/3 we analysed the cluster and switch performance of 11/13 patients with STN-DBS/VIM-DBS in the stimulated (STIM-ON) and non-stimulated (STIM-OFF) DBS-condition. Results were compared to those of healthy controls.

**Results:** Study 1 showed that in a phonemic VF-task clustered words had higher semantic *and* phonemic relations than switch-related words. A stronger phonemic relatedness was associated with increased, a stronger semantic relatedness with decreased VF-performance.

Regarding DBS-effects in distinct subcortical structures, different stimulation-effects on cluster and switch performance were found. Study 2 showed that in the STN STIM-ON more switches with slower switch times were generated than in STIM-OFF. Cluster parameters were not affected. Study 3 revealed a contrary pattern: in VIM, STIM-ON was accompanied by slower cluster times compared to STIM-OFF, without affecting switch parameters. Compared to control subjects both patient groups had decreased VF-performances, regardless of their stimulation condition.

**Discussion:** Study 1 indicates that temporal cluster analysis can differentiate executive and lexical aspects of VF-performance in semantic *and* phonemic contexts. The results extend assumptions about a "semantic default" mode of lexical production (see main text) and legitimize the use of standard VF-tasks in the given framework.

The patient studies suggest that the STN has no proper "lexical relevance"; however, it seems to support procedural VF-processes, compatible with its embedding in frontostriatal networks with suggested executive functions. VIM-DBS seems to interfere with thalamic functions of automatic lexical information recruitment. Results are discussed in conceptual and clinical contexts.

## 1. Einleitung

Die Tiefenhirnstimulation (THS) ist eine etablierte Therapie, um die Bewegungsstörungen von Parkinsonpatienten, Patienten mit Essentialem Tremor und Dystonieerkrankungen zu verbessern [1,2]. Bei dieser Methode werden basalganglionäre bzw. thalamische Strukturen über intrakraniell implantierte Elektroden, die mit einem subkutan platzierten Stimulator verbunden sind, kontinuierlich mit Hochfrequenzimpulsen angesteuert, um deren Fehlfunktion so zu verändern, dass die für die einzelnen Indikationen typischen motorischen Störungen positiv beeinflusst werden [3]. Zwei wichtige Zielstrukturen der THS sind dabei der basalganglionäre Nucleus subthalamicus (STN) zur Behandlung des Morbus Parkinson sowie der thalamische Nucleus ventralis intermedius (VIM) zur Therapie des Essentiellen Tremors. Zwar ist bis dato der genaue Wirkmechanismus der THS trotz plausibler Modellvorstellungen nicht eindeutig geklärt, sicher ist jedoch, dass die Hochfrequenzimpulse und die damit einhergehende Stimulation der Zielstrukturen (und vermutlich auch der direkt angrenzenden Areale) zu einer Veränderung derer funktioneller Zustände führt [4].

Trotz ihrer Einordnung als relativ sichere Behandlungsmethode mit geringen Auswirkungen auf kognitive Funktionen [5,6], ist die THS oft mit Verschlechterungen der verbalen Wortflüssigkeit (engl. verbal fluency, VF) assoziiert worden [7-11]. VF-Aufgaben testen lexikalisch/semantische und phonematische Such- und Abrufprozesse, indem Patienten in einer vorgegebenen Zeit möglichst viele Wörter aus einer spezifischen semantischen/phonematischen Kategorie nennen sollen.

Eine Beeinflussung der VF-Leistung durch THS lässt vermuten, dass durch sie der Abruf phonematisch und lexikalisch-semantischer Informationen gestört wird, was einerseits bedeuten könnte, dass die Zielstrukturen der THS nicht nur für die Steuerung von Bewegungsfunktionen, sondern auch für die Verarbeitung von Sprachinformationen relevant sind. Andererseits könnten auch exekutive Funktionen der Zielstrukturen, die für die VF-Leistung ebenfalls relevant sind (wie z.B. Set Shifting oder Arbeitsgedächtnis-bezogene Prozesse), durch die THS gestört werden und so zu veränderten VF-Leistungen der Patienten führen [12].

Interessanterweise sind die meisten VF-Verminderungen in postoperativen Zuständen gefunden worden und deuten im Falle von STN-Stimulation auf Folgen von Mikroläsionen entlang der Elektrodenprojekte hin [13-16]. Darüber hinaus scheint sich die VIM-THS selbst negativ auf die VF-Gesamtleistung auszuwirken [17]. Unklar ist allerdings, welche Auswirkungen THS auf die unterschiedlichen kognitiven Grundaspekte von VF hat.

Klassischerweise werden Sprachfunktionen neuroanatomisch mit kortikalen Arealen in Verbindung gebracht [18,19], während basalganglionär-thalamo-kortikalen Netzwerkverbindungen eher Funktionen der Selektion, Sequenzierung und Integration kortikaler Information zugeordnet werden [vgl. 20]. Aufbauend auf dem Basalganglienmodell von Alexander et al. [21], das selbst noch keine Aussagen zu neurolinguistischen Funktionen beinhaltet, und basierend auf Studien an Patienten, die nach unterschiedlichen subkortikalen Läsionen Sprachstörungen entwickelten, postulieren aktuelle Modelle jedoch durchaus eine funktionelle Beteiligung subkortikaler Strukturen an Sprachprozessen, wobei die Spezifikation dessen eher vage bleibt.

Gemäß dem „Selective Engagement Model“ [22] konfiguriert der Thalamus durch Inhibition bzw. Exzitation von Neuronen mit unterschiedlichen kortikalen Projektionen Rindenareale und deren Subfunktionen zu Netzwerken, die für die Ausführung bestimmter kognitiver Funktionen geeignet sind (z.B. den linguistischen Informationsfluss zwischen frontalen und parietal-temporalen Regionen), während er andere Regionen in einer Art „Stand-by-Zustand“ hält. Insgesamt wird also eine Monitoring- und Bindungsfunktion des Thalamus für kortikale Areale angenommen, die je nach behavioralem Kontext unterschiedliche Netzwerkkonstellationen de-/aktiviert. Im „Declarative/Procedural Model“ [23,24] hingegen wird davon ausgegangen, dass die Rollen von Thalamus und Basalganglien entsprechend der Einteilung Gedächtnis-bezogener Prozesse in prozedurale und deklarative Operationen unterschieden werden können. Während die Basalganglien eher an Regel-basierten Prozessen der Sprachverarbeitung, wie der Umsetzung grammatikalisch-syntaktischer Formen, beteiligt sind, spielen temporo-thalamische Areale eher bei Funktionen des assoziativen Wortgedächtnisses eine Rolle. Ähnlich basiert das „Lexical Selection Model“ [25,26] auf einer differentiellen Beteiligung beider Strukturen an Sprachprozessen, insbesondere an Auswahlprozessen bei konkurrierenden linguistischen Alternativen. Danach unterstützen die Basalganglien die Selektion alternativer linguistischer Optionen und geben ausgewählte Entwürfe an den Thalamus weiter, der – reziprok mit fronto-kortikalen Spracharealen verbunden – in die sprachproduktive Umsetzung der Information eingebunden ist. Durchaus ähnlich, aber letztendlich mit umgekehrten Vorzeichen besteht im „Response-Release Semantic Feedback Model“ [21,27] schließlich die Vorstellung, dass thalamische Kerne die Interaktion zwischen fronto-operkulären und temporo-kortikalen Arealen kontrollieren, um syntaktische und semantische Informationen zu integrieren. Anschließend würden die Informationen durch die Basalganglien für die Artikulation des entsprechenden Sprachplanes freigegeben [vgl. 28].

Wie oben erwähnt, sind diese Positionen trotz zahlreicher Studien aber bis heute strittig.

Ein Ansatz zur funktionellen Untersuchung subkortikaler Strukturen entsteht durch das An- bzw. Ausschalten der THS thalamischer vs. basalganglionärer Strukturen (ON vs. OFF Stimulation), wodurch deren Funktionszustände unmittelbar verändert werden. Dies ermöglicht u.a. die Untersuchung des Einflusses der THS spezifischer subkortikaler Strukturen auf einzelne Elemente der Sprachverarbeitung, im Falle von VF eher Wortfeld-bezogener Cluster-Formationen versus eher kognitiver Switchfunktionen [29]. „Cluster“ bezeichnen die Nennung von Wörtern einer semantischen/phonematischen Subkategorie während „Switches“ den Wechsel zwischen diesen Clustern markieren [29] – ein aufmerksamkeitsabhängiger Prozess, der exekutive Funktionen wie Set-Shifting impliziert [29-31].

Eine Methode, mit der die dynamischen Grenzen von Clustern und Switches im Wortproduktionsprozess bestimmt werden können, stellt die ‚temporale Clusteranalyse‘ dar. Sie basiert auf der Idee, dass Daten im mentalen Lexikon entsprechend ihrer (semantischen) Nähe repräsentiert sind und die Aktivierung Wort-bezogener Daten in einem automatischen „Spreading Activation“-Prozess assoziierte lexikalische Informationen rekrutiert [30]. Dadurch würden letztendlich verwandte Wörter schneller aktiviert als nicht verwandte Wörter. Übertragen auf die Wortproduktion in VF-Aufgaben bedeutet dies, dass inhaltlich verwandte Wörter in zeitlich kürzeren Abständen generiert werden, wodurch es zur Formation (temporaler) Cluster und langsamerer Wechsel von Cluster zu Cluster (Switches) kommt [31-33]. Interessanterweise

wurde die Methode basierend auf zeitlichen Aspekten der Wortproduktion bisher nur an Daten von gesunden Probanden durchgeführt, während in Patientenstudien Cluster stets primär anhand inhaltlicher Kriterien bestimmt wurden. Somit war unklar, ob sich mit der temporalen Clusteranalyse Basalganglien-/Thalamus-bezogene Fragestellungen an Patienten untersuchen lassen. Da bisherige Studien die temporale Clusteranalyse außerdem lediglich im semantischen Kontext angewendet haben [34], war darüber hinaus unklar, ob die Methode auch in phonematischen VF-Aufgaben sinnvoll zur Anwendung gebracht werden kann. Denn es war bisher ungewiss, ob Wortinformationen bzgl. phonematischer und semantischer Eigenschaften ähnlich repräsentiert sind und somit aussagekräftige temporale Cluster auch bei diesem Aufgabentyp auftreten könnten. Dies war auch im Hinblick darauf interessant, dass bzgl. lexikalischer Prozesse zunächst die Verarbeitung semantischer Information und erst dann die Integration mit phonematischen Wortaspekten vermutet wird [35].

## 2. Fragestellungen und Hypothesen

In dem dargestellten Zusammenhang ergaben sich folgende Fragestellungen und Hypothesen, die im Rahmen der drei in dieser Dissertation vorgestellten Studien untersucht werden sollten:

1. Treten auch in phonematischen VF-Aufgaben temporale Cluster entsprechend des Netzwerkmodells auf, und eignet sich dadurch die temporale Clusteranalyse auch für die Untersuchung dieses Aufgabentyps (und damit für die spätere Anwendung im klinischen Kontext)?

Wir postulierten, dass analog zur semantischen Anordnung, wie von Collins und Loftus [30] vermutet, Wörter auch auf der phonematischen Repräsentationsebene entsprechend ihrer (hier phonematischen) Ähnlichkeit repräsentiert sind und durch „Spreading Activation“ stärker verwandte Wörter schneller co-aktivieren. Dadurch sollte es auch in phonematischen VF-Aufgaben zu temporalen Clustern kommen. Sollte jedoch die semantische Suche einen „Default-Modus“ darstellen, der automatisch und unabhängig von der Aufgabenstellung abläuft [35], könnten trotz phonematischer Aufgabenstellung temporale Cluster mit höherer semantischer Wortverwandtschaft nachweisbar sein.

2. Welchen Einfluss hat die durch die THS hervorgerufene Neurostimulation des STN bzw. des VIM auf die Grundelemente der VF, d. h. Cluster und Switches?

Ausgehend von den o. g. Modellen zu sprachverarbeitenden Funktionen der Basalganglien und des Thalamus, sind zwei mögliche Auswirkungen einer THS-induzierten Neurostimulation von VIM und STN auf Cluster/Switches in VF-Aufgaben denkbar: (i) Sollten die Strukturen in tatsächlich lexikalische Prozesse involviert sein, sollte die Stimulation der Areale zu Veränderungen auf der Clusterebene führen. (ii) Sind sie hingegen vorwiegend an ihren exekutiven Aspekten beteiligt, sollte sich die Stimulation vor allem auf Switchebene der Wortproduktionsleistung auswirken.

Basierend auf einigen Annahmen des „Declarative/Procedural“ [23,24], des „Selective Engagement“ [22] und des „Lexical Selection“ Modells [25,26], wonach der STN in prozedurale Sprachfunktionen sowie Auswahlprozesse, und der Thalamus in eher deklarative, Wortassoziationsfunktionen eingebunden ist, haben wir vermutet, dass STN-THS zu einer Zunahme des „prozeduralen“ Switching-Elementes führt, und im Gegensatz dazu, VIM-THS Eigenschaften der Clusterformation beeinflusst.

### **3. Methodik**

Die folgenden Ausführungen beziehen sich zunächst auf die drei hier vorgestellten Studien insgesamt. Anschließend werden die Besonderheiten der Arbeiten separat dargelegt.

#### **3.1 Teilnehmer**

Für die Studien wurden Parkinsonpatienten, Patienten mit Essentiellem Tremor und gesunde Probanden in der Ambulanz für Bewegungsstörungen der Charité – Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Alle Teilnehmer haben vorab ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme abgegeben. Zu den Studien, die in Einklang mit den Richtlinien der Deklaration von Helsinki geplant und durchgeführt wurden, lag ein positives Votum der Ethikkommission der Charité vor.

Die Parkinsonpatienten erfüllten die Kriterien der ‚United Kingdom Brain Bank Criteria for Parkinson’s Disease‘. Ausschlusskriterien für alle Teilnehmer waren Erkrankungen des Gehirns (außer Morbus Parkinson oder Essentiellem Tremor bei den Patientengruppen), inkl. psychiatrischer (entsprechend AMDP [36]) und dementieller Syndrome („cut-off value“ <14 Punkte im PANDA-Test [37]).

Alle Patienten wurden sowohl im stimulierten (ON-) als auch im nicht-stimulierten (OFF-)Zustand untersucht. Für die OFF-Bedingung wurde der Tiefenhirnstimulator mindestens 30 Minuten vor Testbeginn ausgeschaltet. Ihre jeweilige Medikation behielten die Patienten in beiden Zuständen unverändert bei. Zwischen den Testungen lagen jeweils zwei Monate. Die Testreihenfolgen wurden randomisiert. Detaillierte Übersichten über die Studienteilnehmer finden sich in den jeweiligen Artikeln.

#### **3.2 Wortflüssigkeitsaufgaben**

Untersucht wurde die VF-Leistung der Probanden mit dem Regensburger VF-Test [38]. Dieser VF-Test differenziert vier Aufgabentypen: zwei semantische Aufgaben (nicht-alternierend: Wörter der Kategorie „Gemüse“; alternierend: abwechselnd Wörter der Kategorie „Tiere“ und der Kategorie „Möbel“) sowie zwei phonematische Aufgaben (nicht-alternierend: Wörter beginnend mit „s“; alternierend: abwechselnd Wörter beginnend mit „r“ und mit „g“). Je Aufgabe sollten die Teilnehmer innerhalb von zwei Minuten möglichst viele Wörter entsprechend der jeweiligen Instruktion nennen. Eigennamen, Wörter mit gleichem Wortstamm und Wiederholungen waren nicht erlaubt, wurden aber in der formalen Auswertung berücksichtigt, da sie als informativ für die zugrundeliegenden Wortproduktionsprozesse erachtet werden [29]. Die Reihenfolge der Testungen war randomisiert.

In den Studien 2 und 3 wurden die Teilnehmer in allen vier Aufgabenbedingungen getestet. Aufgrund der Zielstellung von Studie 1 führten die Teilnehmer hier lediglich die phonematisch nicht-alternierende Aufgabe durch.

#### **3.3 Bestimmung der temporalen Cluster und Switches**

Cluster und Switches wurden anhand der temporalen Clusteranalyse untersucht. Im Gegensatz zur herkömmlichen Clusteranalyse, bei der Cluster und Switches mittels vorher festgelegter Kategorienzugehörigkeiten definiert werden, werden Cluster hier, basierend auf der Idee, dass verwandte Wörter in kürzeren zeitlichen Abständen generiert werden als unverwandte Wörter [vgl. 30,31], anhand der zeitlichen Aspekte der tatsächlichen Wortproduktionsleistungen

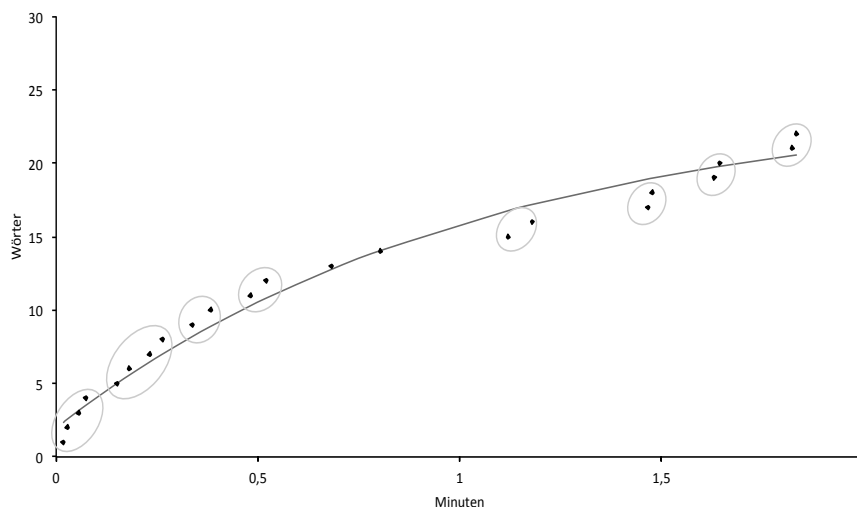


ermittelt. Erst nach der Festlegung der Clustergrenzen wird die Verwandtschaft der Wörter innerhalb und außerhalb der Cluster bestimmt und miteinander verglichen, wodurch die Methode eine höhere Formalisierung der Clusterdefinition im Vergleich zur herkömmlichen Analysemethode beinhaltet.

Zur Bestimmung von Clustern und Switches wurden die in den VF-Aufgaben generierten Wortreihen in allen drei Studien digital aufgezeichnet und hinsichtlich ihrer temporalen Aspekte (Pausenlänge und Wortlänge) analysiert. Basierend auf der zeitlichen Dynamik wurden die individuellen Wortverläufe mittels mathematischer Funktionen an einen optimalen Kurvenverlauf angepasst. In Studie 1 und 2 wurde dafür die Exponentialfunktion  $n(t)=c \cdot (1-e^{-mt})$  [39] verwendet – diese hatte sich in früheren Studien als besonders gut geeignet für die Abbildung von Wortproduktionsleistungen in VF-Aufgaben erwiesen [34]. In Studie 3 haben wir

die hieraus weiterentwickelte Funktion  $n(t) = c \cdot \left[1 - \left(1 + \alpha \cdot r \cdot \frac{t}{c}\right)^{-\frac{1}{\alpha}}\right]$  angewandt [siehe 40]. Anhand der besten Modellfunktion konnten anschließend mittels des „Slope-Difference Algorithm“ von Gruenewald und Lockhead [31] pro Proband die temporalen Cluster- und Switchparameter bestimmt werden. Der Algorithmus besagt, dass Wörter dann einem temporalen Cluster angehören, wenn der zeitliche Abstand zwischen ihnen kürzer ist, als er entsprechend des berechneten Kurvenverlaufs zu erwarten wäre (siehe Abbildung 1).

**Abbildung 1 – Beispiel einer Kurvenanpassung**



**Abbildung 1** zeigt die optimale Kurvenanpassung eines Parkinsonpatienten aus Studie 2. Umkreiste Elemente stellen Cluster von Wörtern dar, die schneller als anhand des Kurvenverlaufs erwartet generiert wurden.

### 3.4 Studie 1

Diese Studie wurde unter der Fragestellung durchgeführt, ob unter Annahme eines „Semantic Default“-Modus auch in phonematischen VF-Aufgaben temporale Cluster mit im Vergleich zu temporalen Switches erhöhten semantischen Assoziationswerten zugehöriger Wörter generiert werden, so dass die temporale Clusteranalyse bzgl. Standard-VF-Tests im Sinne der originalen (im Kontext von ausschließlich semantischen Aufgaben entwickelten) Interpretation angewandt werden könnte. Dafür wurde das Cluster- und Switchverhalten von 42 gesunden Probanden in der phonematisch nicht-alternierenden VF-Aufgabe ausgewertet. Für jeden Probanden wurden temporale Cluster und Switches mittels temporalen Clusteranalyse bestimmt und anschließend

die semantischen und phonematischen Verwandtschaftsgrade der generierten Wörter ermittelt. Die phonematische Wortverwandtschaft wurde basierend auf den Konventionen von Troyer et al. [29] definiert. Da alle Wörter ausgenommen der Fehler, entsprechend der Aufgabenstellung, Alliterationen waren, stellte dies die grundlegende phonematische Verwandtschaft von 0 auf einer Verwandtschaftsskala von 0 bis 4 dar (0 = Alliteration, 1 = gleiche zwei Anfangslaute, 2 = lediglich Vokalunterschied, 3 = Reime, 4 = Homonymie). Die semantische Wortverwandtschaft wurde durch 30 weitere gesunde und im Alter angepasste Teilnehmer auf einer semantischen Skala von 0 (gar nicht verwandt) bis 4 (sehr stark verwandt) bestimmt. Im Vergleich zu Studien, in denen die Untersucher selbst die semantische Nähe der nacheinander generierten Wörter bestimmten, ermöglichte dieser Ansatz eine Untersucher-unabhängige und allgemeinere Bewertung von Wortverwandtschaft. Die Teilnehmer der Rating-Studie wurden dafür weder über den Sinn der Untersuchung, noch über die zuvor ermittelten zeitlichen Clusterengrenzen informiert.

### **3.5 Studien 2 und 3**

Ziel der zweiten und dritten Studie war es, die Auswirkungen von VIM-/STN-THS auf VF-Leistungen zu untersuchen und dadurch Einblick in Sprach-bezogene Funktionen subkortikaler Strukturen zu gewinnen. Dafür haben wir 11 Parkinsonpatienten und 13 Patienten mit Essentiellem Tremor in den vier oben beschriebenen VF-Aufgaben getestet und anschließend das Cluster- und Switchverhalten mittels der zuvor in Studie 1 erprobten temporalen Clusteranalyse im stimulierten und nicht-stimulierten Zustand verglichen (STN-THS ON vs. OFF und VIM-THS ON vs. OFF). 11/15 in Alter und Bildung angepasste gesunde Teilnehmer dienten als Kontrollprobanden (Übersichten der demografischen Daten finden sich im jeweiligen Artikel). Je Aufgabenbedingung und Versuchsteilnehmer wurde der individuelle Zeitverlauf der Wortproduktion der temporalen Clusteranalyse unterzogen und die jeweiligen individuellen Cluster- und Switchparameter pro VF-Aufgabe ermittelt (s.o.). Bestimmt wurden folgende Parameter: Gesamtwortzahl, Clusteranzahl, Clustergröße, Switchanzahl sowie Zeitintervalle zwischen den Wörtern innerhalb von Clustern (Intra-Cluster-Zeiten) und von Wörtern außerhalb von Clustern (Switchzeiten).

Die Positionen der THS-Elektroden wurden in beiden Studien mittels postoperativer MRTs ermittelt. Daran anschließend wurden die MRT-Daten anhand des standardisierten stereotaktischen Raums des Montreal Neurological Institute (MNI) normiert [41] und MNI-Lokalisierungen für die geometrische Mitte des MRT-Suszeptibilitäts-Artefakts jedes aktiven Elektrodenkontakts ermittelt. Die geometrischen Daten der aktiven Elektroden wurden für jede Hemisphäre entlang der MNI-X-Achse (medio-lateral), der MNI-Y-Achse (antero-posterior) und der MNI-Z-Achse (rostr-caudal) bestimmt. Zur Veranschaulichung der Elektrodenlokalisierung in den Hemisphären zeigt eine Visualisierung von Studie 3 die aktiven und passiven VIM-Elektroden sowie das durch die THS induzierte elektrische Feld um sie herum – dargestellt in einer digitalen Version des Morel-Atlas [42] (Abbildung 3, S. 15).

## 4. Statistik

Daten sind angegeben als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. Die statistische Analyse erfolgte in allen 3 Studien mittels der Statistiksoftware SPSS Statistics® (Versionen 19 und 20, Windows).

### 4.1 Studie 1

Für den Vergleich der nicht-parametrischen, mittleren phonematischen und semantischen Wortverwandtschaftsgrade innerhalb und außerhalb der Cluster wurde der Wilcoxon Rangsummentest für verbundene Paare verwendet. Außerdem wurden Spearman-Korrelationen zwischen Wortanzahl, Clusterzahl, Clustergröße, Switchanzahl einerseits und der phonematischen/semantischen Nähe und den Switchzeiten andererseits berechnet. Weitere Korrelationen wurden berechnet zwischen der semantischen/phonematischen Verwandtschaft und der Wortanzahl innerhalb/ außerhalb von Clustern bzw. insgesamt.

### 4.2 Studien 2 und 3

Stimulationsabhängige Effekte von VIM-THS und STN-THS auf die VF-Leistung wurden mit multivariaten ON-OFF-ANOVAs für die zuvor bestimmten Parameter (Clusteranzahl, Intra-Cluster-Zeiten, Switchzeiten, Wortanzahl, Switchanzahl) untersucht. In jeder Studie enthielt die ANOVA drei Innersubjektfaktoren (Stimulation, semantisch/phonematisch, Alternation) mit je 2 Levels.

Die Werte der Patientengruppen in allen Parametern wurden sowohl im ON-Zustand, als auch im OFF-Zustand mit denen der Kontrollprobanden verglichen. Dafür wurden weitere ANOVAs mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (2 Levels) und zwei Innersubjektfaktoren (semantisch/phonematisch, Alternation) mit je 2 Levels berechnet.

Statistische Signifikanz wurde ab einem Bonferroni-korrigierten  $p \leq .05$  angenommen.

Korrelationen von normalverteilten Daten wurden mit Pearson-Korrelationstests durchgeführt. Im Falle nicht normalverteilter Daten wurden Korrelationen mit dem Spearman-Test berechnet.

Weitere Pearson-Korrelationen wurden zwischen ON-OFF-bezogenen Veränderungen der Switch-/Clusterparameter und dem UPDRS bzw. den Stimulationsparametern (Amplitude, Frequenz, Pulsbreite, TEED<sub>1sec</sub> („total electrical energy delivered“ – der durch die THS innerhalb von einer Sekunde emittierten Energie) und Lokalisation der aktiven Elektroden) berechnet.

## 5. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Hauptergebnisse getrennt nach den Studien dargestellt.

### 5.1 Studie 1

Als Hauptbefund stellte sich heraus, dass Wörter innerhalb der generierten Cluster sowohl stärker phonematisch als auch stärker semantisch verwandt waren als Wörter außerhalb der Cluster (siehe Tabelle 1, S. 12).

Unterschiedliche Ergebnisse fanden sich für den Einfluss der Wortverwandtschaft auf die Wortanzahl. Während eine allgemein hohe phonematische Wortverwandtschaft, d. h. hohe

Verwandtschaftsgrade sowohl innerhalb als auch außerhalb der Cluster, mit einer höheren Wortanzahl einhergingen ( $r = 0,452$ ;  $p = 0,003$ ), bewirkte eine allgemein hohe semantische Wortverwandtschaft das Gegenteil ( $r = -0,323$ ;  $p = 0,037$ ).

Weitere Korrelationen zeigten sich zwischen der allgemeinen phonematischen Wortverwandtschaft und der Clusteranzahl ( $r = 0,505$ ;  $p = 0,001$ ) sowie zwischen der phonematischen Wortverwandtschaft innerhalb der Cluster und derjenigen außerhalb der Cluster ( $r = 0,380$ ;  $p = 0,013$ ). Hinsichtlich der semantischen Wortverwandtschaft zeigten sich diese Korrelationen nicht.

Außerdem ging eine höhere allgemeine phonematische Wortverwandtschaft mit schnelleren Switchzeiten einher ( $r = -0,410$ ;  $p = 0,008$ ), wohingegen eine höhere semantische Wortverwandtschaft mit längeren Switchzeiten korrelierte ( $r = 0,390$ ;  $p = 0,01$ ).

Es gab keine Korrelation zwischen semantischer und phonematischer Wortverwandtschaft, weder insgesamt noch innerhalb der Cluster (allgemein:  $r = -0,186$ ;  $p = 0,239$ ; Intra-Cluster:  $r = -0,171$ ;  $p = 0,278$ ).

**Tabelle 1 – Studie 1 Ergebnisse Zusammenhang von Wortverwandtschaft und Clusterverhalten**

Wortverwandtschaft / Clusterzugehörigkeit	Innerhalb der Cluster	Zwischen den Clustern	Intra- vs. Inter-Cluster Verwandtschaft $p$ -Wert
Semantische Wortverwandtschaft	$0,65 \pm 0,29$	$0,37 \pm 0,29$	$< 0,001$
Phonematische Wortverwandtschaft	$0,33 \pm 0,22$	$0,19 \pm 0,17$	$< 0,001$

## 5.2 Studie 2

Wie erwartet verbesserte sich der UPDRS-III-Score der Parkinsonpatienten im ON-Zustand signifikant verglichen mit dem OFF-Zustand (ON:  $19,64 \pm 8,59$ ; OFF:  $38,45 \pm 15,86$ ;  $p < 0,001$ ). Die Ergebnisse der Stimulationseffekte auf die VF-Leistung der Patienten sowie die Ergebnisse des Gruppenvergleiches sind in Tabelle 2 (S. 13) zusammengefasst. Die Analyse der VF-Leistung zeigte, dass STN-THS-Patienten signifikant mehr Switches im ON- als im OFF-Zustand produzierten ( $F_{1,10} = 6,380$ ;  $p = 0,030$ ). Analog zur Switchzunahme verkürzten sich die Switchzeiten im ON-Zustand; allerdings lag dieses Ergebnis statistisch lediglich auf Trendniveau ( $F_{1,10} = 3,820$ ;  $p = 0,79$ ). Keine Unterschiede zwischen im Stimulations-ON versus Stimulations-OFF erhobenen Daten fanden sich bei der Clusteranzahl ( $F_{1,10} = 1,156$ ;  $p = 0,308$ ), der Wortanzahl ( $F_{1,10} = 9,389$ ;  $p = 0,127$ ) und den Intra-Cluster-Zeiten ( $F_{1,10} = 0,917$ ;  $p = 0,361$ ). Der Gruppenvergleich mit den Kontrollprobanden zeigte, dass die STN-THS-Patienten unabhängig von ihrem Stimulationszustand weniger Switches und Cluster generierten sowie längere Switch- und Intra-Cluster-Zeiten hatten als die Kontrollen.

Des Weiteren zeigte sich eine Korrelation zwischen dem „change score“ (OFF- minus ON-Wert) der Switchanzahl und der  $TEED_{1sec}$  in der linken Hemisphäre ( $r = 0,724$ ;  $p = 0,012$ ). Die „change scores“ der Switchanzahl und dem UPDRS-III Score korrelierten nicht miteinander ( $r = 0,035$ ;  $p = 0,919$ ).

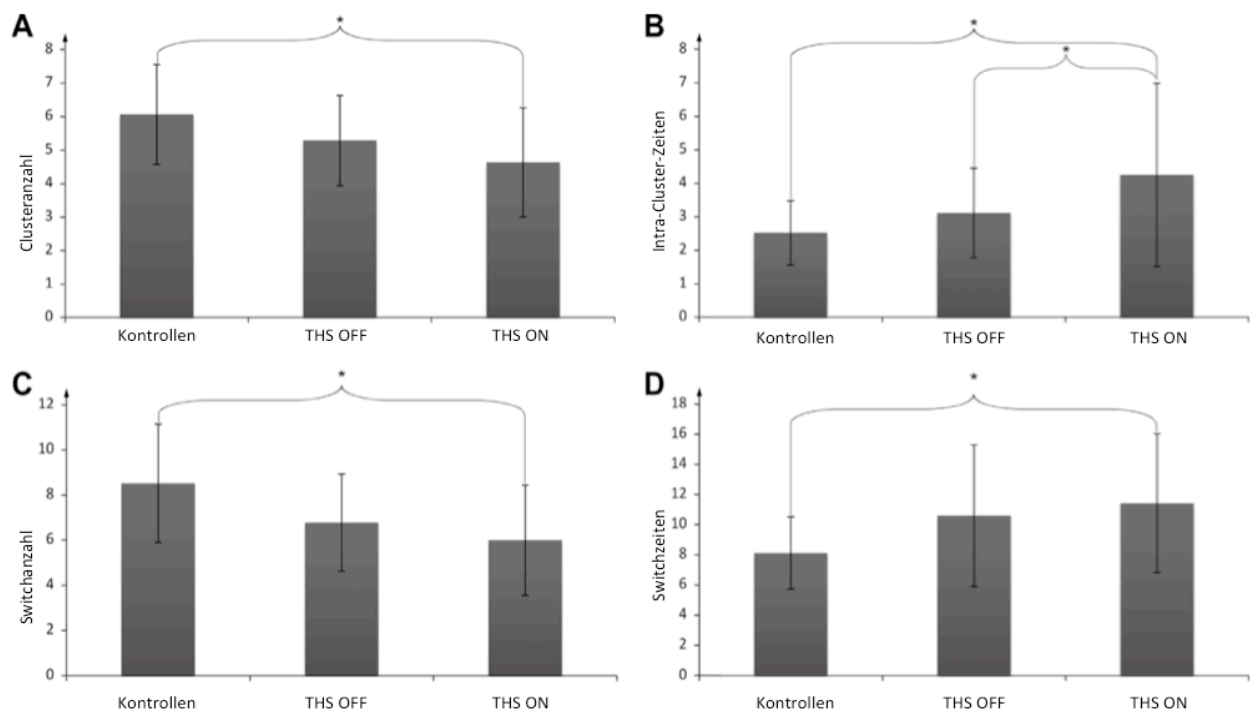
**Tabelle 2 – Studie 2 Gruppenvergleich STN-THS-Patienten und Kontrollen**

	Kontrollen	Parkinsonpatienten		Kontrollen vs. ON <i>p</i> -Wert	Kontrollen vs. OFF <i>p</i> -Wert
		ON	OFF		
Switchanzahl	9,82 ± 3,04	6,98 ± 2,47	6,09 ± 2,37	0,003	<0,000
Switchzeiten in Sek.	7,61 ± 3,1	13,85 ± 13,77	16,65 ± 16,2	0,010	0,005
Clusteranzahl	6,32 ± 2,1	4,71 ± 1,86	4,39 ± 1,76	0,011	0,006
Wortanzahl	25,1 ± 7,98	17,3 ± 6,8	15,77 ± 6,5	0,006	0,001
Intra-Cluster-Zeiten in Sek.	2,16 ± 0,99	3,85 ± 3,99	4,33 ± 2,12	0,032	0,001

### 5.3 Studie 3

Die Ergebnisse von Studie 3 sind in Abbildung 2 und Tabelle 3 (S. 14) dargestellt. Der Vergleich der Stimulationsbedingungen zeigte, dass sich unter VIM-Stimulation die Intra-Cluster-Zeiten verlängerten ( $F_{1,12} = 5,843$ ;  $p = 0,032$ ) und die Clusterproduktion tendenziell – jedoch nicht signifikant – abnahm ( $F_{1,12} = 4,001$ ;  $p = 0,069$ ). Die Stimulation war außerdem ein signifikanter Faktor für die Zahl produzierter Wörter insgesamt; Patienten mit Essentiellem Tremor produzierten weniger Wörter im ON- verglichen mit dem OFF-Zustand ( $F_{1,12} = 5,650$ ;  $p = 0,035$ ). Kein Stimulationseffekt zeigte sich hingegen bei der Switchanzahl ( $F_{1,12} = 2,366$ ;  $p = 0,150$ ) oder den Switchzeiten ( $F_{1,12} = 0,699$ ;  $p = 0,419$ ).

**Abbildung 2 – Studie 3 Stimulations- und Gruppeneffekt**



Die Gruppenvergleiche mit den Kontrollprobanden zeigten, dass unabhängig vom Stimulationszustand die VIM-THS-Patienten signifikant weniger Wörter generierten (siehe Tabelle 3). Bei der Clusteranzahl, den Intra-Cluster-Zeiten, der Switchanzahl sowie den

Switchzeiten gab es hingegen nur in den ON- nicht aber in den OFF-Bedingungen der Patienten signifikante Gruppenunterschiede.

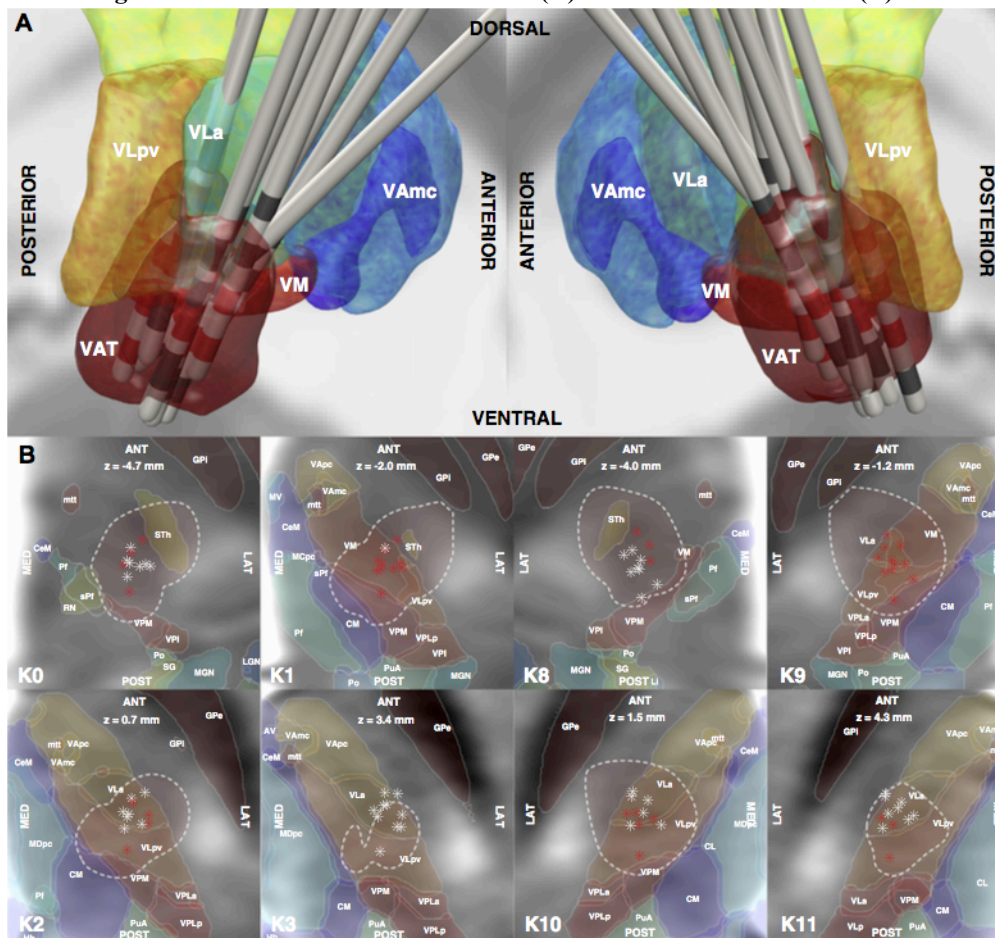
**Tabelle 3 – Studie 3 Gruppenvergleich VIM-THS-Patienten und Kontrollen**

	Kontrollen	Patienten mit Essentiellem Tremor		Kontrollen	Kontrollen
		ON	OFF	vs. ON <i>p</i> -Wert	vs. OFF <i>p</i> -Wert
Wortanzahl	23,72 ± 6,26	16,35 ± 6,05	18,64 ± 6,17	0,004	0,040
Switchanzahl	8,52 ± 2,62	6,00 ± 2,45	6,77 ± 2,15	0,015	0,067
Clusteranzahl	6,07 ± 1,49	4,64 ± 1,63	5,29 ± 1,38	0,022	0,161
Intra-Cluster-Zeiten in Sek.	2,52 ± ,96	4,25 ± 2,73	3,11 ± 1,34	0,030	0,187
Switchzeiten in Sek.	8,12 ± 2,39	11,42 ± 4,61	10,59 ± 4,70	0,022	0,085

Die Korrelationsanalysen zeigten eine negative Korrelation zwischen dem „change-score“ (OFF-minus ON-Wert) der mittleren Intra-Cluster-Zeiten und der y-Achsen-Position sowohl in der linken ( $r = -0,629$ ;  $p = 0,028$ ) als auch in der rechten Hemisphäre ( $r = -0,615$ ;  $p = 0,033$ ); umso weiter anterior die Elektroden in beiden Hemisphären lagen, desto größer war der Anstieg der Pausenlänge innerhalb der Cluster. Elektrodenlokalisationen sind in Abbildung 3 dargestellt.

Hinsichtlich des Einflusses der VF-Bedingung zeigte sich, dass in phonematischen Aufgaben die Intra-Cluster-Zeiten generell länger waren als in semantischen Aufgaben. Die Aufgabenbedingung „phonematisch/semantisch“ war bezüglich des Parameters „Intra-Cluster-Zeiten“ unabhängig vom Stimulationszustand der Patienten im ON-OFF-Vergleich ( $F_{1,12} = 5,393$ ;  $p = 0,039$ ) wie auch von der Gruppe ( $F_{1,26} = 10,198$ ;  $p = 0,004$ ) ein signifikanter Faktor.

**Abbildung 3 – Studie 3 Elektrodenlokalisierung (A) und aktiviertes Gewebe (B)**



**Abbildung 3A:** Darstellung der Elektrodenlage in Bezug auf die umgebenden neuroanatomischen Kernregionen (Nomenklatur nach Jones bzw. Walker und Hessler, siehe [43]). **3B:** Schnitte in der Axialebene auf durchschnittlicher Höhe der acht Kontakte (K0-3: rechte Hemisphäre, K8-11: linke Hemisphäre). Aktive Kontakte sind rot markiert. Das aktivierte Gewebe summiert über alle Patienten ist mit einer gestrichelten Linie umkreist.

## 6. Diskussion

Die grundlegenden Ziele, der hier vorgestellten Studien waren: (i) Die Differenzierung von Funktionen subkortikaler, spezifisch basalganglionärer vs. thalamischer, Strukturen für Wortproduktionsleistungen, und (ii) die Erfassung klinischer Effekte der Neuromodulation durch THS im STN vs. VIM auf der Ebene der VF.

### 6.1 Semantische Suchstrategie erfolgt automatisch und unabhängig von der Aufgabenstellung

Zur Untersuchung, ob temporale Cluster auch in phonematischen VF-Aufgaben auftreten und somit die temporale Clusteranalyse auch für die folgenden Patientenuntersuchungen geeignet ist, haben wir in Studie 1 das Cluster-/Switchverhalten von gesunden Probanden in einer phonematischen VF-Aufgabe analysiert. In diesem Zusammenhang haben wir überprüft, (i) ob auch die Organisation phonematischer, lexikalischer Repräsentationen entsprechend den ‚Assoziationsannahmen‘ aus dem Netzwerkmodell von Collins und Loftus [30] interpretierbar sind, und (ii) ob unter rein phonematischen Anforderungen, wie den Alliterations-VF-Aufgaben,

phonematische Suchprozesse unabhängig von semantischen stattfinden können – entgegen der Annahme, dass lexikalische Suche eine unabdingbare, da automatisch ablaufende semantische Basis hat [35].

Die Ergebnisse zeigten, dass in der phonematischen VF-Aufgabe Wörter innerhalb temporaler Cluster sowohl eine stärkere phonematische als auch semantische Verwandtschaft aufwiesen als Wörter außerhalb der Cluster. Dies spricht dafür, dass Wörter nicht nur auf semantischer, sondern auch auf phonematischer Ebene entsprechend ihrer Bezugsnähe repräsentiert sind und (im Sinne des Collins-Loftus-Modells) ein phonematischer ‚Activation Spread‘ zur raschen Rekrutierung lautlich assoziierter Wörter führt [30]. Gleichzeitig weisen die Ergebnisse darauf hin, dass *parallel* zur phonematischen stets – durch die Aufgabenstellung nicht instruierte – semantische Suchprozesse ablaufen. Damit unterstützen die Ergebnisse Studien, die unabhängig von zeitlichen Zusammenhängen, semantische Cluster in phonematischen Aufgaben gefunden haben [44,45], und sprechen für die „Semantic First“ Position, nach der semantische Suchprozesse für die Wortproduktion grundlegend sind [35]. Die negative Korrelation zwischen semantischer Nähe und Wortanzahl deutet darauf hin, dass diese Suchstrategie im phonematischen Kontext eher hinderlich ist, erklärbar dadurch, dass eine rein semantische Suche ‚nur durch Zufall‘ phonematisch passende Wörter aktivieren kann und stets zusätzlich mit der eigentlich phonematischen Aufgabeninstruktion abgeglichen werden muss. Im Gegensatz dazu zeigt die positive Korrelation zwischen phonematischer Wortverwandtschaft und Wortanzahl, dass Aufgaben-bezogen lediglich die phonematische Suchstrategie zu einer Verbesserung der geforderten Alliterationsleistung führt.

Basierend auf diesen Resultaten haben wir ein Wortproduktionsmodell vorgestellt, welches die beobachteten Ergebnisse – insbesondere die Tatsache, dass Wörter innerhalb der Cluster sowohl semantisch als auch phonematisch verwandter sind als außerhalb – erklären kann (siehe Artikel 1, Abbildungen 1 und 2). Demnach werden zuerst semantische Konzepte aktiviert und durch „Spreading Activation“ anschließend weitere inhaltlich assoziierte Informationen co-aktiviert [30]. Parallel dazu werden auf phonematischer Ebene die korrespondierenden Wortformen der semantischen Repräsentationen aktiviert, welche ihrerseits ebenfalls parallel weitere Wortformen durch „Spreading Activation“ aktivieren. Ein bidirektionaler Feedbackprozess [46] führt zu einem ständigen Abgleich zwischen semantischer und phonematischer Repräsentationsebene. Kommt es zu einer gleichzeitigen Aktivierung von Wörtern auf beiden Ebenen, werden diese bevorzugt und schneller generiert, als Wörter, die nur auf einer Ebene aktiviert werden [47,48]. Je dominanter der parallel ablaufende (in diesem Kontext eigentlich nicht erforderliche) semantische Suchprozess ist, desto langsamer wird die VF-Leistung in der phonematischen VF-Aufgabe, verglichen mit einem dominanteren Suchprozess auf der phonematischen Ebene. Passend dazu haben Studien zu sogenannten „Mixed Speech Errors“ („Versprecher“), die sowohl phonematisch als auch semantisch dem Zielwort ähneln, gezeigt, dass diese nur durch Doppelaktivierungen auf beiden Ebenen erklärt werden können [46,49]. Das Modell unterstützt somit die Annahmen von kaskadischen, interaktiven und automatischen lexikalischen Prozessen [35,46,47,50] und widerspricht der Annahme von separaten Informationsflüssen auf semantischen und phonematischen Repräsentationsebenen [51].

Bezüglich der pragmatischen Frage, ob die temporale Clusteranalyse für die Untersuchung von semantischen *und* phonematischen VF-Aufgaben im Kontext der THS geeignet ist, spricht die



Identifikation von Clustern und Switches mit den dargestellten Eigenschaften lexikalischer Assoziation in dieser Studie für deren Eignung.

## **6.2 Unterschiedliche Effekte von STN-THS und VIM-THS auf Cluster und Switches**

Die Untersuchung stimulationsabhängiger Effekte in der VF-Leistung von VIM-THS- und STN-THS-Patienten mit der temporalen Clusteranalyse zeigte, wie eingangs vermutet, unterschiedliche Auswirkungen der THS auf das Cluster- und Switchverhalten. Während die STN-THS bei Parkinsonpatienten zu mehr Switches und tendenziell kürzeren Switchzeiten führte, generierten Patienten mit Essentiellem Tremor unter VIM-THS eine geringere Wortanzahl sowie längere Intra-Cluster-Zeiten. Da Switches wahrscheinlich auf frontal-exekutiven Funktionen basieren und Cluster eher lexikalisch-semantische Prozesse repräsentieren [29], deutet dies darauf hin, dass die Stimulation des STN prozedurale, nicht primär lexikalische Aspekte der Wortproduktion in VF-Aufgaben beeinflusst, während VIM-Stimulation auf lexikalische Prozesse im eigentlichen Sinne wirkt. Passend dazu haben unterschiedliche Studien gezeigt, dass der STN vor allem Funktionen unterstützt, die Inhibition und exekutive Kontrolle erfordern, wie Set-Shifting oder Go-/NoGo Funktionen [52]. Dass der VIM oder VIM-nahe thalamische Kerne eine Rolle bei lexikalischen Prozessen spielen, ist auch mit Patientenstudien, die von Wortfindungsstörungen und „thalamischen Aphasien“ nach Läsionen dieser Region berichten, vereinbar [53].

## **6.3 STN-THS verbessert ‚kognitive Flexibilität‘**

Es wird angenommen, dass der STN im Rahmen der Selektion motorischen Verhaltens durch Inhibition (motorisch) unpassenden Verhaltens an Prozessen der Impulskontrolle beteiligt ist [54]. Passend dazu haben Castner et al. [55] beschrieben, dass STN-THS bei Parkinsonpatienten im ON- versus OFF-Zustand zu weniger Fehlern bei lexikalischen Auswahlprozessen führte. Positive STN-THS-Effekte wurden auch für das Set-Shifting berichtet [56], das Analogien zur Switchfunktion in VF-Aufgaben aufweist.

Direkte Untersuchungen der Switchleistung von Parkinsonpatienten in VF-Aufgaben fanden ebenfalls Hinweise für eine Beteiligung des STN an dieser Funktion [15,57,58]. Basierend auf der Annahme, dass durch THS nicht nur pathologische, sondern auch physiologische Funktionszustände gestört werden können und aufgrund der Beobachtung einer – bei Parkinsonpatienten normalerweise nicht pathologisch veränderten – aber nach THS-Operation erhöhten Gamma-Band-Aktivität während des Switchings in einer semantischen VF-Aufgabe, haben Anzak et al. [57] vermutet, dass durch THS Switch-relevante STN-Funktionen negativ beeinflusst werden. Dies könnte ihrer Meinung nach auch berichtete VF- (und Switch-)Defizite bei entsprechenden Patienten erklären. Da diese Studien jedoch prä-post-OP-Zustände verglichen haben (also nicht die Verhaltensmodulation durch die THS selbst), kann ein direkter Rückschluss auf Stimulationseigenschaften nicht erfolgen. Hierzu ist auch anzumerken, dass postoperativ verschlechterte VF-Leistungen als Folge der stereotaktischen Mikroläsionen entlang der Elektrodentrajekte aufgefasst wurden [59].

Eine plausible Erklärung für die aktuellen Befunde wäre, dass THS zur Normalisierung Domänen-übergreifender relevanter STN-Funktionsstörungen führt [60], beispielsweise durch Abschwächung exzessiver Aktivität [61] zum Erhalt des motorischen wie auch kognitiven ‚Status-Quo‘ [62,63]. Die hier gefundene Switchzunahme im stimulierten STN-Zustand könnte

demnach einem ‚antistatischen kognitiven Effekt‘ (in diesem Fall wider das Verharren in einem lexikalischen Assoziationsfeld) entsprechen. Diesbezüglich ist allerdings kritisch anzumerken, dass eine signifikante Korrelation zwischen motorischer Verbesserung und Switchverhalten nicht gefunden wurde.

#### **6.4 VIM-THS verlangsamt automatische lexikalische Prozesse**

Dass VIM-THS – im Gegensatz zur STN-THS – zu einer Verlängerung von Intra-Cluster-Zeiten (mit verringerter Gesamt-Wortnennleistung im ON-Zustand) führt kann als Störung automatischer lexikalischer Rekrutierung in entsprechenden neuronalen Netzwerken interpretiert werden [30,47] (vgl. Studie 1). Auf Switchebene, d.h. beim Wechsel zwischen Clustern, wurden keine stimulationsabhängigen Effekte gefunden, sodass der Effekt als relativ spezifisch eingeordnet werden kann.

Passend zur Theorie des „Selective Engagements“ [22], weisen unterschiedliche Befunde darauf hin, dass thalamische Kernregionen die Integration lexikalischer Informationen unterstützen, indem funktionell relevante Kortextareale zu einem Netzwerk konfiguriert und aktiviert werden [64-66]. Eine mögliche Erklärung für längere Intra-Cluster-Zeiten im ON-Zustand könnte dementsprechend in einer THS-Interferenz mit dieser thalamo-kortikalen Bindung liegen, wobei ‚Volumenstrom‘ der Stimulation sich negativ auf die Funktion VIM-naher thalamischer Strukturen des lexikalischen Netzwerks auswirkte [67].

Passend zu unseren Ergebnissen (auch dass die Verlangsamung der Intra-Cluster-Zeiten umso länger war, je weiter anterior im VIM die aktiven Elektroden in beiden Hemisphären lokalisiert waren) hat eine MRI-Studie von Nishio et al. [68] an Patienten mit anterioren thalamischen Infarkten lexikalische Defizite mit Läsionen in vorderen Anteilen des ventro-lateralen Thalamus in Verbindung gebracht.

Ein weiteres Ergebnis dieser Untersuchung war, dass sowohl bei den Patienten mit Essentiellem Tremor als auch bei den Kontrollen die Intra-Cluster-Zeiten in phonematischen VF-Aufgaben länger waren als in den semantischen Aufgaben. Im Sinne unseres in Studie 1 vorgestellten Modells, könnte dieser Befund darauf hindeuten, dass in der phonematischen VF-Aufgabe semantische und phonematische Suchprozesse interaktiv stattgefunden haben [69], dabei aber die (in diesem Kontext eigentlich nicht erforderliche) semantische Suche der Leistung abträglich war (vgl. Studie 1).

#### **6.5 Operationsbedingte Effekte sowohl bei STN-THS als auch bei VIM-THS**

Sowohl bei STN-THS als auch bei VIM-THS zeigten Gruppenvergleiche Unterschiede in der VF-Leistung zwischen den Patienten und den gesunden Kontrollen. STN-THS-Patienten hatten unabhängig vom Stimulationszustand bei allen getesteten Parametern eine schlechtere VF-Leistung. Die Leistung von VIM-THS-Patienten unterschied sich von der Leistung der Kontrollen lediglich im OFF-Zustand – abgesehen von der Wortanzahl, die sowohl im ON- als auch im OFF-Zustand schlechter war. Diese Defizite können einerseits mit generellen und von der Therapie unabhängigen kognitiven Defiziten in den Patientengruppen erklärt werden [70,71]. Außerdem wurde vor allem im Kontext der STN-THS häufig gezeigt, dass postoperative VF-Defizite vermutlich durch OP-bedingte Mikroläsionen, evtl. den präfrontalen Kortex betreffend, entstehen [16,59]. Für VIM-THS können ähnliche Effekte gelten.

## 6.6 Fazit

Zusammengefasst sprechen die hier vorgestellten Ergebnisse dafür, dass subkortikale Strukturen mit unterschiedlichen Funktionen an lexikalischer Sprachproduktion beteiligt sind. Konform mit den Theorien des „Selective Engagement“, „Lexical Selection“ und „Declarative/Procedural“ Modells scheint der Thalamus VF-Leistungen auf der eigentlichen Wort- und Netzwerkbezogenen Ebene des ‚Automatic Activation Spread‘ zur Rekrutierung assoziierter Information (Cluster) zu beeinflussen, während der STN nicht im engeren Sinne in Wort-bezogene Funktionen eingebettet zu sein scheint, sondern Wechselprozeduren zwischen lexikalischen Assoziationsfeldern (Switches) unterstützt. Bezüglich der klinischen Wirkungen der THS, scheint die Stimulation des STN – evtl. analog zu den auf motorischer Ebene apparenten Effekten – eher positive Effekte auf VF-Leistungen zu entfalten. VIM-THS scheint hingegen Störwirkungen auf thalamische Anteile lexikalischer Netzwerkfunktionen zu bewirken und damit VF insgesamt negativ zu beeinflussen. Die kernspezifischen neuroanatomischen Korrelationen mit den Effektstärken sind für das ‚Targeting‘ der THS von Interesse, in dem Bemühen, eine optimale motorisch-kognitive Balance von Stimulationseffekten herzustellen. Trotz der eindeutigen Ergebnisse in den hier vorgestellten Studien, sollten aufgrund der relativ kleinen Probandengruppen jedoch weitere Studien zum Einfluss von THS auf unterschiedliche Aspekte der VF-Leistung erfolgen, um mehr Sicherheit bei den Auslegungen der Ergebnisse zu erhalten.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Chopra A, Klassen BT, Stead M (2013) Current clinical application of deep-brain stimulation for essential tremor. *Neuropsychiatr Dis Treat* 9: 65.
2. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study G (2001) Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 345: 956-963.
3. Miocinovic S, Somayajula S, Chitnis S, Vitek JL (2013) History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA Neurol* 70: 163-171.
4. Breit S, Schulz JB, Benabid AL (2004) Deep brain stimulation. *Cell Tissue Res* 318: 275-288.
5. Combs HL, Folley BS, Berry DT, Segerstrom SC, Han DY, Anderson-Mooney AJ, Walls BD, van Horne C (2015) Cognition and Depression Following Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Pars Internus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev* 25: 439-454.
6. Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ (2010) Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Mov Disord* 25: 1550-1559.
7. Fields JA, Troster AI, Woods SP, Higginson CI, Wilkinson SB, Lyons KE, Koller WC, Pahwa R (2003) Neuropsychological and quality of life outcomes 12 months after unilateral thalamic stimulation for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 305-311.
8. Saint-Cyr JA, Trepanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE (2000) Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 123(Pt 10): 2091-2108.
9. Schuurman PR, Bruins J, Merkus MP, Bosch DA, Speelman JD (2002) A comparison of neuropsychological effects of thalamotomy and thalamic stimulation. *Neurology* 59: 1232-1239.
10. Woods SP, Fields JA, Lyons KE, Pahwa R, Troster AI (2003) Pulse width is associated with cognitive decline after thalamic stimulation for essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 9: 295-300.

11. Wyman-Chick KA (2016) Verbal Fluency in Parkinson's Patients with and without Bilateral Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus: A Meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*: 1-8.
12. Shao Z, Janse E, Visser K, Meyer AS (2014) What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Front Psychol* 5: 772.
13. Ehlen F, Krugel LK, Vonberg I, Schoenecker T, Kühn AA, Klostermann F (2013) Intact lexicon running slowly-prolonged response latencies in patients with subthalamic DBS and verbal fluency deficits. *PLoS One* 8: e79247.
14. Jahanshahi M, Ardouin CM, Brown RG, Rothwell JC, Obeso J, Albanese A, Rodriguez-Oroz MC, Moro E, Benabid AL, Pollak P, Limousin-Dowsey P (2000) The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* 123: 1142-1154.
15. Lefaucheur R, Derrey S, Martinaud O, Wallon D, Chastan N, Gerardin E, Hannequin D, Maltete D (2012) Early verbal fluency decline after STN implantation: is it a cognitive microlesion effect? *J Neurol Sci* 321: 96-99.
16. Witt K, Granert O, Daniels C, Volkmann J, Falk D, van Eimeren T, Deuschl G (2013) Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: results from a randomized trial. *Brain* 136: 2109-2119.
17. Ehlen F, Schoenecker T, Kühn AA, Klostermann F (2014) Differential effects of deep brain stimulation on verbal fluency. *Brain Lang* 134: 23-33.
18. Broca P (1861) Remarque sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie *Bulletin de la Société Anatomique de Paris* 36: 330-357.
19. Wernicke C (1874) *Der aphasische symptomkomplex; eine psychologische studie auf anatomischer Basis*. Breslau: Cohn and Weigert.(GH Eggert. Trans.). In: Wernicke's works on aphasia: A sourcebook and review.
20. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9: 357-381.
21. Crosson B (1992) *Subcortical functions in language and memory*. New York: Guilford Press.
22. Nadeau SE, Crosson B (1997) Subcortical aphasia. *Brain Lang* 58: 355-402; discussion 418-323.
23. Ullman MT (2001) The declarative/procedural model of lexicon and grammar. *J Psycholinguist Res* 30: 37-69.
24. Ullman MT (2004) Contributions of memory circuits to language: the declarative/procedural model. *Cognition* 92: 231-270.
25. Mink JW (1996) The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 50: 381-425.
26. Wallesch CW, Papagno C (1988) Subcortical aphasia. In: Clifford RF, Whurr R, Wyke MA, editors. *Aphasia*. London: Whurr.
27. Crosson B (1985) Subcortical functions in language: a working model. *Brain Lang* 25: 257-292.
28. Klostermann F, Krugel L, Wahl M (2012) Learning about language and speech from Deep Brain Stimulation. *Journal of Neurolinguistics* 25: 63-73.
29. Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G (1997) Clustering and switching as two components of verbal fluency: Evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology* 11: 138-146.
30. Collins AM, Loftus EF (1975) A spreading-activation theory of semantic processing. *Psychological Review* 82: 407-428.
31. Gruenewald PJ, Lockhead GR (1980) The Free-Recall of Category Examples. *Journal of Experimental Psychology-Human Learning and Memory* 6: 225-240.

32. Graesser A, Mandler G (1978) Limited processing capacity constrains the storage of unrelated sets of words and retrieval from natural categories. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning & Memory* 4: 86-100.
33. Pollio HR (1964) Composition of Associative Clusters. *J Exp Psychol* 67: 199-208.
34. Wixted JT, Rohrer D (1994) Analyzing the dynamics of free recall: An integrative review of the empirical literature. *Psychon Bull Rev* 1: 89-106.
35. Caramazza A (1997) How many levels of processing are there in lexical access? *Cognitive Neuropsychology* 14: 177-208.
36. AMDP (2007) Das AMDP-System: Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde. 8. überarbeitete Auflage. Göttingen: Hogrefe.
37. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Forstl H, Henn F, Heuser I, Oertel W, Reichmann H, Riederer P, Trenkwalder C, Dodel R, Wittchen HU (2008) Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol* 255: 255-264.
38. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW (2000) Regensburger Wortflüssigkeits-Test: Hogrefe, Verlag für Psychologie.
39. Bousfield WA, Sedgewick CHW (1944) An Analysis of Sequences of Restricted Associative Responses. *The Journal of General Psychology* 30: 149-165.
40. Ehlen F, Fromm O, Vonberg I, Klostermann F (2016) Overcoming duality: the fused bousfieldian function for modeling word production in verbal fluency tasks. *Psychon Bull Rev* 23: 1354-1373.
41. Schonecker T, Kupsch A, Kühn AA, Schneider GH, Hoffmann KT (2009) Automated optimization of subcortical cerebral MR imaging-atlas coregistration for improved postoperative electrode localization in deep brain stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol* 30: 1914-1921.
42. Morel A (2007) Stereotactic atlas of the human thalamus and basal ganglia: CRC Press.
43. Krauth A, Blanc R, Poveda A, Jeanmonod D, Morel A, Szekely G (2010) A mean three-dimensional atlas of the human thalamus: generation from multiple histological data. *Neuroimage* 49: 2053-2062.
44. Schwartz S, Baldo J, Graves RE, Brugger P (2003) Pervasive influence of semantics in letter and category fluency: A multidimensional approach. *Brain and Language* 87: 400-411.
45. Sung K, Gordon B, Yang S, Schretlen DJ (2013) Evidence of semantic clustering in letter-cued word retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 35: 1015-1023.
46. Levelt WJM (1999) Models of word production. *Trends in Cognitive Sciences* 3: 223-232.
47. Dell GS (1986) A spreading-activation theory of retrieval in sentence production. *Psychological Review* 93: 283-321.
48. Martin N, Gagnon DA, Schwartz MF, Dell GS, Saffran EM (1996) Phonological facilitation of semantic errors in normal and aphasic speakers. *Language and Cognitive Processes* 11: 257-282.
49. Harley TA (1984) A Critique of Top-down Independent Levels Models of Speech Production - Evidence from Non-Plan-Internal Speech Errors. *Cognitive Science* 8: 191-219.
50. Cutting JC, Ferreira VS (1999) Semantic and phonological information flow in the production lexicon. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 25: 318-344.
51. Schriefers H, Meyer AS, Levelt WJM (1990) Exploring the Time Course of Lexical Access in Language Production - Picture-Word Interference Studies. *Journal of Memory and Language* 29: 86-102.
52. Jahanshahi M, Obeso I, Baunez C, Alegre M, Krack P (2015) Parkinson's disease, the subthalamic nucleus, inhibition, and impulsivity. *Mov Disord* 30: 128-140.

53. De Witte L, Brouns R, Kavadias D, Engelborghs S, De Deyn PP, Marien P (2011) Cognitive, affective and behavioural disturbances following vascular thalamic lesions: a review. *Cortex* 47: 273-319.
54. Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ (2007) Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 318: 1309-1312.
55. Castner JE, Copland DA, Silburn PA, Coyne TJ, Sinclair F, Chenery HJ (2007) Lexical-semantic inhibitory mechanisms in Parkinson's disease as a function of subthalamic stimulation. *Neuropsychologia* 45: 3167-3177.
56. Page D, Jahanshahi M (2007) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves set shifting but does not affect dual task performance in Parkinson's disease. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 15: 198-206.
57. Anzak A, Gaynor L, Beigi M, Limousin P, Hariz M, Zrinzo L, Foltynie T, Brown P, Jahanshahi M (2011) A gamma band specific role of the subthalamic nucleus in switching during verbal fluency tasks in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 232: 136-142.
58. De Gaspari D, Siri C, Di Gioia M, Antonini A, Isella V, Pizzolato A, Landi A, Vergani F, Gaini SM, Appollonio IM, Pezzoli G (2006) Clinical correlates and cognitive underpinnings of verbal fluency impairment after chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 12: 289-295.
59. Le Goff F, Derrey S, Lefaucheur R, Borden A, Fetter D, Jan M, Wallon D, Maltete D (2015) Decline in verbal fluency after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a microlesion effect of the electrode trajectory? *J Parkinsons Dis* 5: 95-104.
60. Dorval AD, Grill WM (2014) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus reestablishes neuronal information transmission in the 6-OHDA rat model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 111: 1949-1959.
61. Eusebio A, Thevathasan W, Doyle Gaynor L, Pogosyan A, Bye E, Foltynie T, Zrinzo L, Ashkan K, Aziz T, Brown P (2011) Deep brain stimulation can suppress pathological synchronisation in parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82: 569-573.
62. Little S, Brown P (2014) The functional role of beta oscillations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 20 Suppl 1: S44-48.
63. Little S, Pogosyan A, Kühn AA, Brown P (2012) Beta band stability over time correlates with Parkinsonian rigidity and bradykinesia. *Exp Neurol* 236: 383-388.
64. Hart J, Jr., Maguire MJ, Motes M, Mudar RA, Chiang HS, Womack KB, Kraut MA (2013) Semantic memory retrieval circuit: role of pre-SMA, caudate, and thalamus. *Brain Lang* 126: 89-98.
65. Kraut MA, Kremen S, Moo LR, Segal JB, Calhoun V, Hart J, Jr. (2002) Object activation in semantic memory from visual multimodal feature input. *J Cogn Neurosci* 14: 37-47.
66. Kraut MA, Kremen S, Segal JB, Calhoun V, Moo LR, Hart J, Jr. (2002) Object activation from features in the semantic system. *J Cogn Neurosci* 14: 24-36.
67. Ehlen F, Vonberg I, Tiedt HO, Horn A, Fromm O, Kühn AA, Klostermann F (2017) Thalamic deep brain stimulation decelerates automatic lexical activation. *Brain Cogn* 111: 34-43.
68. Nishio Y, Hashimoto M, Ishii K, Ito D, Mugikura S, Takahashi S, Mori E (2014) Multiple thalamo-cortical disconnections in anterior thalamic infarction: implications for thalamic mechanisms of memory and language. *Neuropsychologia* 53: 264-273.
69. Roelofs A (1992) A spreading-activation theory of lemma retrieval in speaking. *Cognition* 42: 107-142.
70. Chandran V, Pal PK (2012) Essential tremor: beyond the motor features. *Parkinsonism Relat Disord* 18: 407-413.
71. Henry JD, Crawford JR (2004) Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 10: 608-622.

## 8. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Isabelle Vonberg hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Vonberg I, Ehlen F, Fromm O, Klostermann F (2014) The absoluteness of semantic processing: lessons from the analysis of temporal clusters in phonemic verbal fluency. PLoS One 9: e115846.

Beitrag im Einzelnen: Hauptverantwortlich für Konzeptentwicklung und Studiendesign, ausführliche Literaturrecherche, Probandenrekrutierung und -testung zum Teil mit Beteiligung der Koautoren, Entwicklung des Fragebogens für die Rating-Studie, Analyse der temporalen Wortproduktionsaspekte, Mitarbeit bei der Entwicklung der mathematischen Modellfunktion für die temporale Clusteranalyse, Bestimmung der optimalen Kurvenverläufe anhand der Modellfunktion und anschließende Bestimmung der Cluster-/Switchparameter mittels des „Slope-Difference“-Algorithmus, Auswertung der Fragebögen und Berechnung der semantischen und phonematischen Wortverwandtschaftsgrade, statistische Auswertung der erhobenen Studienergebnisse mit Hilfe der Koautoren, Interpretation der gewonnenen Daten, eigenständiges Verfassen des Manuskriptentwurfes, Erstellung sämtlicher Grafiken, Beteiligung an der Überarbeitung und Revision des Manuskriptes

Publikation 2: Vonberg I, Ehlen F, Fromm O, Kühn AA, Klostermann F (2016) Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Improves Lexical Switching in Parkinson’s Disease Patients. PLoS One 11: e0161404.

Beitrag im Einzelnen: Hauptverantwortlich für Konzeptentwicklung und Studiendesign, ausführliche Literaturrecherche, Beteiligung an der Probandenrekrutierung und -testung, Analyse der temporalen Wortproduktionsaspekte, Berechnung der optimalen Kurvenverläufe anhand der Modellfunktion und anschließende Bestimmung der Cluster-/Switchparameter mittels des „Slope-Difference“-Algorithmus, statistische Auswertung der erhobenen Daten mit Hilfe der Koautoren, Interpretation der gewonnenen Daten, eigenständiges Verfassen des Manuskriptentwurfes und Erstellung der Grafiken, Beteiligung an der Überarbeitung und Revision des Manuskriptes

Publikation 3: Ehlen F, Vonberg I, Tiedt HO, Horn A, Fromm O, Kühn AA, Klostermann F (2017) Thalamic deep brain stimulation decelerates automatic lexical activation. Brain Cogn 111: 34-43.

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung bei der Entwicklung des Studiendesigns, Literaturrecherche, Bestimmung der temporalen Wortproduktionsaspekte, Beteiligung bei der statistischen Datenanalyse sowie der Erstellung und Revision des Manuskriptes

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin \_\_\_\_\_

## 9. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Isabelle Vonberg, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Differentielle Effekte der tiefen Hirnstimulation von STN und VIM auf kognitive Komponenten der Wortproduktion“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

---

Unterschrift



## **10. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen**

RESEARCH ARTICLE

# The Absoluteness of Semantic Processing: Lessons from the Analysis of Temporal Clusters in Phonemic Verbal Fluency

Isabelle Vonberg, Felicitas Ehlen, Ortwin Fromm, Fabian Klostermann\*

Charité – University Medicine Berlin, Department of Neurology, CBF, Motor and Cognition Group, Berlin, Germany

\*[fabian.klostermann@charite.de](mailto:fabian.klostermann@charite.de)

## Abstract

**Background:** For word production, we may consciously pursue semantic or phonological search strategies, but it is uncertain whether we can retrieve the different aspects of lexical information independently from each other. We therefore studied the spread of semantic information into words produced under exclusively phonemic task demands.

**Methods:** 42 subjects participated in a letter verbal fluency task, demanding the production of as many s-words as possible in two minutes. Based on curve fittings for the time courses of word production, output spurts (temporal clusters) considered to reflect rapid lexical retrieval based on automatic activation spread, were identified. Semantic and phonemic word relatedness within versus between these clusters was assessed by respective scores (0 meaning no relation, 4 maximum relation).

**Results:** Subjects produced 27.5 ( $\pm 9.4$ ) words belonging to 6.7 ( $\pm 2.4$ ) clusters. Both phonemically and semantically words were more related within clusters than between clusters (phon:  $0.33 \pm 0.22$  vs.  $0.19 \pm 0.17$ ,  $p < .01$ ; sem:  $0.65 \pm 0.29$  vs.  $0.37 \pm 0.29$ ,  $p < .01$ ). Whereas the extent of phonemic relatedness correlated with high task performance, the contrary was the case for the extent of semantic relatedness.

**Conclusion:** The results indicate that semantic information spread occurs, even if the consciously pursued word search strategy is purely phonological. This, together with the negative correlation between semantic relatedness and verbal output suits the idea of a semantic default mode of lexical search, acting against rapid task performance in the given scenario of phonemic verbal fluency. The simultaneity of enhanced semantic and phonemic word relatedness within the same temporal



click for updates

## OPEN ACCESS

**Citation:** Vonberg I, Ehlen F, Fromm O, Klostermann F (2014) The Absoluteness of Semantic Processing: Lessons from the Analysis of Temporal Clusters in Phonemic Verbal Fluency. PLoS ONE 9(12): e115846. doi:10.1371/journal.pone.0115846

**Editor:** Hua Shu, Beijing Normal University, China

**Received:** June 23, 2014

**Accepted:** December 1, 2014

**Published:** December 23, 2014

**Copyright:** © 2014 Vonberg et al. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability:** The authors confirm that all data underlying the findings are fully available without restriction. All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding:** The work was supported by the German Research Foundation (KI-1276/4; KI-1276/5 in Clinical Research Group 247). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

cluster boundaries suggests an interaction between content and sound-related information whenever a new semantic field has been opened.

---

## Introduction

Lexical search can imply different selection strategies. Certainly, we mostly choose words according to the content we aim to convey [1, 2], but other criteria may prevail under specific demands, for example, when testing 'letter' verbal fluency (VF). In respective tasks, phonemic VF is assessed on condition of producing as many distinct words as possible beginning with a defined letter per time unit. In this context, it is an interesting question to which extent we can control the search mode, adapt it to the task-inherent demand, and scan the mental lexicon only under the premise of phonological word features, leaving semantic information aside. How this is answered depends on whether one conceives the processing of sound and content-related word features as necessarily interwoven or potentially separate, and which automaticity one attributes to the respective operations.

In this regard, it is a widespread view that in 'lexical networks' data about word meaning and word sound form representation 'nodes' and that the internodal connectivity correlates with the similarity of the information stored therein [3]. In this architecture, the activation of a specific piece of lexical information automatically primes data stored in associated nodes [3–6], facilitating word availability. Support for this view came from the analysis of word production dynamics in VF and recall tasks, e. g. on the basis of curve fitting approaches, which allow to model the time course of word production [7–11]. Next to approximating the overall output process, this also provides a criterion for the identification of so called 'temporal clusters', defined as sequences of words produced at a higher than mathematically predicted rate [10, 12–15]. Thus defined clusters are thought to reflect the rapid recruitment of word candidates primed by automatic activation spread within a semantic field, whereas the deceleration between subsequent clusters rather indicates the slower retrieval of less associated lexical concepts, already belonging to another semantic field [10, 16].

In line with this concept, it could indeed be shown that content relations are higher amongst words within than between temporal clusters in semantic VF tasks [10, 14, 15]. An equivalent study for letter VF has not been performed so far. This could certainly provide interesting data with respect to the current research question; first, because the variation of phonemic word relation between versus within temporal clusters in letter VF might shed light on whether the organization principles presumed for semantic processing are also relevant in the lexico-phonological domain; and, second, since it could help to determine if semantic field information influences letter VF, although the latter does not require a conscious content-based search strategy [16–24].

In this regard, different theoretical scenarios might be taken into account. First, the relatedness of words might be invariant within versus between temporal clusters in letter VF, be it phonemic or semantic. In this case, for phonological word search other principles than the ‘automatic field activation’, thought to prevail in semantic word search, would have to be considered. Second, only the phonemic relatedness of words could rise up within as compared to between clusters, implying automatic activation of sound without concomitant content-related information, and compatible with the possibility of actively controlling basic lexical search modes. Finally, just as in semantic VF, words produced in letter VF tasks might be stronger semantically related within than between temporal clusters, indicating automatic spread of content-based information into the phonological word production process and in line with the idea of a semantic ‘default mode’, as proposed by influential word production models [4, 5, 25–27]. Whether this would coincide with phonological clustering should further reveal the interactivity of automatic semantic and phonological word processing.

To differentiate between these alternative hypotheses, we performed a temporal cluster analysis of words produced in the German standard task for letter VF in 42 healthy native speakers. The semantic relatedness of the produced words was rated by a separate group of participants, whilst the assessment of phonemic relatedness followed the widely used conventions introduced by Troyer et al. [16]. The findings are discussed in the context of relevant concepts of lexical processing [28].

## Methods

### Participants

42 subjects free of neurological and psychiatric diseases (no symptoms according to the AMDP score, [29]) and not taking any centrally acting drugs participated in the study (18 female/24 male, age  $49.9 \pm 19.7$ ). They had a mean school education of  $11.7 \pm 1.7$  years. All participants were native German speakers. They gave written informed consent to the study protocol approved by the Ethics Committee of the Charité (protocol number EA2/047/10).

### Procedure

Participants performed the phonemic task of the standard German VF test (‘Regensburger Wortflüssigkeits-Test’) [30], requiring to name as many words as possible starting with the letter “s” within 2 minutes. The output was digitally recorded with the audio software Audacity (operating software Windows).

The following scores were obtained: total number of words produced, number of temporal clusters, cluster size, number of switches, within-cluster pauses and between-cluster pauses. Patients should avoid to name proper words, or repeat words stems. However, since such utterances are considered as informative about underlying cognitive processes [16], they were included in the analysis. Meta-

comments (e. g., “I don’t know any more words” or “I think I already mentioned that word”) were excluded.

The assumption of temporal clusters and switches was based on the deviation from the mathematically predicted intervals between the words produced during the phonemic VF task, based on curve fitting (for details see below).

### Analysis of Clusters and Switches

The first steps for the assessment of the verbal output dynamics were the determination of the points in time at which words were produced, the pause lengths, and the word durations at a temporal resolution of 1 ms (Audacity). Afterwards, the time course of word production was modeled individually by curve fitting of the verbal output applying exponential functions. This approach was chosen because it has been previously shown to provide a good approximation of the word production dynamics in VF and recall experiments [7, 11, 31–34].

For the curve fitting, the total number of words produced in the phonemic task  $N(t)$  was calculated as  $N(t) = G (1 - e^{-\alpha t + \beta})$ , where  $G$  represents the volume of the resource (words available for production). Because of  $N(0) = -G \alpha e^{\beta}$ , the parameters  $\alpha$  and  $\beta$  implicitly describe the slope of the curve in  $t_{(0)}$ . By taking the logarithm  $\Lambda(t) = \ln (1 - N(t)/G) = \alpha t + \beta$ , this function was linearized and the variation of the results could be subjected to a subsequent least-mean-square analysis. Thus, in an iterative procedure the exponential function fitting the individual verbal output dynamics best was identified.

Based on the best fitting function per subject, clusters and switches were analyzed according to the slope-difference algorithm by Gruenewald and Lockhead [10] (also see [12]).

The algorithm is based on the difference between the actual time intervals between the words and the time intervals predicted by the best fitting function. If the actual slope between two consecutive words was steeper than predicted, the two words were considered to belong to a cluster. If the actual slope was lower, they were regarded to be part of different clusters.

For the analysis of the size of the temporal clusters and the number of switches between these clusters, we followed the common conventions of Troyer et al. [16]. Cluster size was counted beginning with the second word in a cluster (i.e., a two-word cluster was given a size of 1, a three-word cluster a size of 2, etc.). Switches were counted as the number of transitions between the clusters, including single words.

### Ascertainment of semantic relatedness

For the analysis of the semantic relatedness between the words produced in the VF task, a separate group of 30 participants (20 female/10 male; age  $50.3 \pm 17.92$ ; years of school education:  $12.13 \pm 1.48$ ; not statistically different from the VF participants,  $p = .258$ ; all native German speakers) rated how close the meaning of

consecutive words was, using a scale from 0 to 4 (0= no semantic relation; 1= weak semantic relation; 2= moderate semantic relation; 3= strong semantic relation; 4= very high semantic relation). For the scoring, they were provided with the lists of all words produced in the VF task per subject. Their instruction was to rate the semantic relatedness between the successive words in the same order in which they were generated. In so doing, the purpose of the study and the boundaries of the determined temporal clusters remained unrevealed to them.

### Ascertainment of phonemic relatedness

The phonemic relatedness between the words produced in the letter VF task was determined based on the method introduced by Troyer et al. [16]. Accordingly, successively generated words were considered phonemically related when a) they started with the same two initial phonemes (e.g., *Sport*, *Spiel*), b) they differed only in a vowel sound (e.g., *Süden*, *sieden*), c) they rhymed (e.g., *Schwein*, *Stein*), or d) they were homophones, as indicated by the participant (e.g., *Stiel*, *Stil*).

Since the VF task required the naming of words starting with the same letter, the most basic phonemic relation between generated words was their alliteration. Since all words, except for erroneous ones, were thus alliterated, alliterations were given the base value 0 on a phonemic relatedness score from 0 to 4 (0= alliteration; 1= two initial phonemes identical; 2= different vowel only; 3= rhyme; 4= homophone).

### Statistical Analysis

To find out whether phonemic and semantic relatedness differed within versus between clusters, we determined the mean relatedness scores for the words belonging to these VF sections for each participant, on the basis of the ratings described above. For comparing the respective rating scores, the non-parametric Wilcoxon signed-rank test for paired samples was used.

Further, Spearman's correlations were calculated between the individual number of words and the slope of the respective exponential curve at  $t_{(0)}$ . Additionally, correlations were determined on the one hand between the number of words and the number of clusters, cluster size and the number of switches, and on the other hand between phonemic/semantic relatedness and switching times. Finally, it was tested whether semantic and phonemic relatedness scores covaried and if either score correlated with the number of words produced, both for all words, whether within or between clusters, and for the words within clusters.

All statistical tests were performed with SPSS version 19.

## Results

Modelling the 42 VF datasets by the exponential function, as described above, the method of least squares yielded a mean sigma of the curve-fit of  $0.65 \pm 0.2$ . The

**Table 1.** Cluster and switching results.

	Mean	SD
Number of words	27.5	9.40
Number of clusters	6.74	2.41
Cluster size	2.72	1.06
Number of switches	10.55	4.06

doi:10.1371/journal.pone.0115846.t001

curve's slope at  $t_{(0)}$  was  $20.79 \pm 8.38$  and it correlated with the number of words produced ( $r=0.578$ ;  $p=.01$ ).

### Clusters and Switches

The results of the cluster analysis as well as the mean number of words are summarised in [Table 1](#). The average pause duration between two consecutive words within a cluster and that between clusters was  $2.29 \pm 1.09$  s and, respectively,  $7.35 \pm 4.32$  s. The Wilcoxon signed rank test showed a significant difference between these durations ( $p<.001$ ).

The number of words correlated with the number of clusters ( $r=.776$ ;  $p=.000$ ) as well as with the number of switches ( $r=.87$ ;  $p=.000$ ). Cluster size and number of words did not correlate with each other ( $r=.059$ ;  $p=.71$ ). A negative correlation was given between the number of clusters and cluster size ( $r=-.509$ ;  $p=.001$ ).

### Semantic and phonemic relatedness

The ratings of the semantic and phonemic relatedness are summarised in [Table 2](#).

For the comparison of the semantic and phonemic relatedness scores for words within versus between clusters, significant differences were identified (semantic relatedness:  $p<.001$ ; phonemic relatedness:  $p<.001$ ).

A low, but significant correlation between phonemic relatedness within and between clusters was found ( $r=.38$ ;  $p=.013$ ), i. e., the higher phonemic relatedness was within clusters, the higher it tended to be between them. No such correlation was found for semantic relatedness ( $r=.271$ ;  $p=.083$ ). Further, there was a moderate correlation between overall phonemic relatedness and switching time, i. e, the interval needed for cluster transitions, ( $r=-.41$ ;  $p=.008$ ), which, in turn, correlated positively to semantic relatedness ( $r=0.39$ ;  $p=.01$ ).

### Effect of relatedness on the number of words produced

To investigate the relationship between word relatedness and verbal output a correlation analysis was performed between both intra-cluster relatedness scores as well as overall relatedness scores (i.e. of words within and between clusters together) and the number of words.

A significant correlation was found between intra-cluster and overall phonemic relatedness and the number of words produced (intra-cluster:  $r=.414$ ;  $p=.006$ ;

**Table 2.** Relatedness scores between and within clusters.

Scores	Mean	SD
Semantic relatedness within clusters	0.65	0.29
Semantic relatedness between clusters	0.37	0.29
Phonemic relatedness within clusters	0.33	0.22
Phonemic relatedness between clusters	0.19	0.17

doi:10.1371/journal.pone.0115846.t002

overall:  $r = .452$ ;  $p = .003$ ). A weak negative correlation was found between the number of words produced and overall semantic relatedness ( $r = -.323$ ;  $p = .037$ ), similarly, but slightly below the level of statistical significance the r-value for the correlation between the number of words produced and the intra-cluster semantic relatedness was  $r = -.294$ ;  $p = .058$ .

No correlation was obtained between overall or intra-cluster phonemic and semantic relatedness (overall:  $r = -.186$ ;  $p = .239$ ; intra-cluster:  $r = -.171$ ;  $p = .278$ ).

### Correlation between word relatedness and cluster behaviour

There was no correlation between the number of clusters and overall semantic relatedness. But there was a correlation between the number of clusters and the words' overall phonemic relatedness ( $r = .505$ ;  $p = .001$ ). Cluster size did neither correlate with semantic nor with phonemic relatedness.

## Discussion

In this study, temporal clusters in a phonemic VF task were assessed as sequences of words produced above the mathematically predicted rate. Within the thus defined temporal clusters, the relatedness of words was higher than between them, both in phonemic and semantic terms. Furthermore, while the number of the words produced correlated positively with their phonemic relatedness, the contrary was the case with respect to semantic relatedness.

The higher phonemic relatedness of words within than between temporal clusters is compatible with results of previous investigations of phonemic VF [16–18, 21, 35, 36] in which clusters were, however, defined based on a-priori or a-posteriori of definitions of word relatedness without consideration of VF dynamics. Unlike in these studies, we here used a completely data-driven approach defining clusters 'temporally' as word production spurts regardless of lexical relatedness. Comparable investigations have so far only been conducted for semantic VF, demonstrating higher within- than between-cluster relatedness of word meaning [8, 10, 14, 15]. This has been interpreted to reflect automatic activation spread across densely related 'representation nodes' within a given semantic field, facilitating fast verbal output and changing with slower cluster transitions whenever a field scan has been completed [3, 10, 11]. In analogy to this, the present results of higher phonemic within- than between-cluster relatedness is



well compatible with a similar phonological network organisation and word processing therein.

However, the central finding of the current study was that although the participants were only asked to utter words beginning with the same letter, the temporal clusters produced were characterised by enhanced phonemic and, at the same time, semantic relatedness, a result that is supported by studies [37, 38] which described semantic effects in letter fluency tasks, without focussing on temporal aspects. A temporal co-occurrence of both semantic and phonemic word relatedness in production spurts has so far not been investigated. Our result thus relates to the question of how semantic and phonological processing steps may interact in word search, an issue controversially discussed [27, 28, 39]. Mostly, it is assumed that lexicalisation comprises two levels: the retrieval of semantic information and, second, of the word form [4, 5, 25, 26, 40–42]. Whereas ‘discrete’ models posit that semantic and phonological operations are serial and separate processes [5, 43–47], ‘interactive’ concepts assume that they overlap and influence each other [4, 26, 48–52]. The current findings are suggestive of the latter idea, since otherwise it would be difficult to explain how phonemic and semantic word characteristics could coincide within the same cluster boundaries. Beyond this notion, the obtained correlational findings might provide some additional insights into how this interaction might take place.

### High semantic relatedness – low word count

The inverse correlation between enhanced semantic relatedness and word count indicates that content search acts as an obstacle for phonemic VF. An explanation for this could be that – in line with prevailing ideas – the scanning of lexical contents is the fundamental working mode of the system [1, 2, 53–55]. A search based on semantic representations has, however, an intrinsically low probability to generate suitable word candidates in a phonemic VF task, since it would be incidental if activated semantic concepts also met the phonemic task criterion (with a likelihood equivalent to the percentage with which words with the demanded initial consonant ‘s’ are represented in the vocabulary of a participant). Thus, from the perspective of processing economy, target-oriented phonological scanning would certainly be advantageous. The finding of phonemic clustering in this study – indicating automatic activation spread of sound-based lexical information – and the positive correlation between phonemic relatedness and word count, indeed indicate an active phonemic search mode.

### High phonemic relatedness – high word count

As detailed above, for reasons of task-specificity, a parallel phonological search stream should increase the hit rate of activated word forms compared to the semantic scanning mode. Further, this process can be conceived to occur on a similar basis as proposed for semantic search [3]. The result of a relatively high phonemic word similarity within clusters which returned to lower levels between

them suggests sequential phonological activation spread, resulting in consecutive intervals of rapid word production.

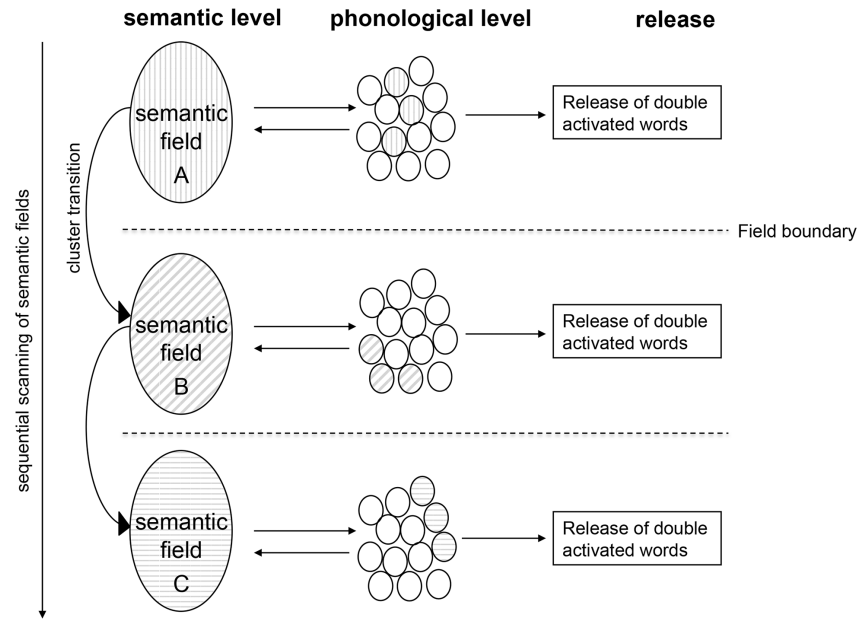
Having said this, it remains to be settled how phonological and semantic word scanning could effectuate the *same* production clusters. Without the presumption of specific interactions between parallel semantic and phonological search streams, this would be a highly unlikely situation, because there is no reason to presume that phonological word fields [56] are congruent with semantic fields.

### High phonemic and semantic word similarity within versus between clusters

How parallel search streams could lead to clusters with enhanced phonemic and semantic word relatedness shall be explained based on a model, sketched in [Figs. 1](#) and [2](#). The presented view is compatible with interactive concepts of word production [4, 26, 51] and based on the idea that semantic and phonological activations spread in parallel with bidirectional information exchange, and on the widespread assumption that semantic concepts are activated first [5, 25, 26]. It further assumes that in the semantic-to-phonologic alignment process mainly ‘double-activated’ concepts are recruited for production, i. e. those word forms which are both semantically and phonologically similar among each other.

Within this framework, the identified increase of semantic and phonemic word relatedness in the same temporal clusters in letter VF could be explained as a combination of cascaded, interactive and automatic lexical processing. As a starting point, it is conceived that activation spreads through a given semantic field. Thus recruited semantic concepts activate the corresponding phonological word forms, mostly belonging to distinct phonological fields (according to the low probability that related semantic concepts correspond to phonemically related words). Further, it is assumed that the initial phonological recruitment initiates the automatic activation of phonologically related word forms. If, in a feedback process with the semantic level, one of the activated phonological forms corresponds to a concept belonging to the initially activated semantic field, the resulting double activation on both levels of lexical processing should facilitate the release of the matched word candidate for production – in contrast to phonological word forms which cannot be aligned with an available semantic concept.

The oscillation of semantic and phonemic word relatedness with repeated decreases between and increases within temporal clusters indicates that the described process sequence evolves iteratively, i. e., it is re-started on both levels once a new semantic field has been opened. Having said that, the moderate correlation of within- and between-cluster phonemic word relatedness found in the study suggests that the restarts of phonological activation spread do not occur completely at random, but in some vicinity to where the phonological process has led to before.



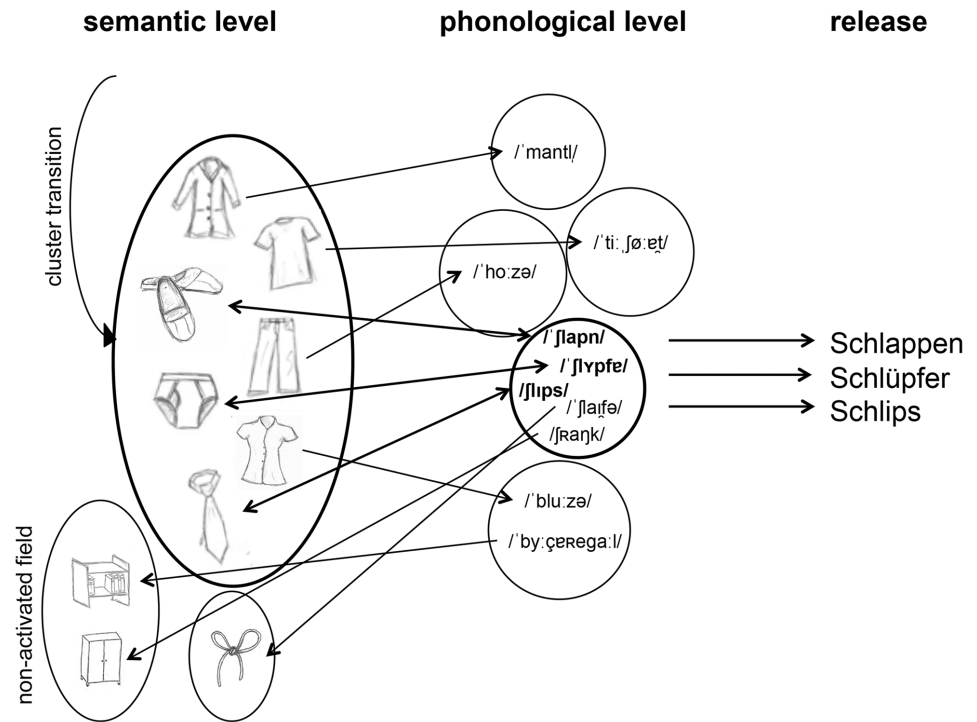
**Fig 1. Cascaded lexical search model.** Clusters are thought to reflect the cascaded processing of semantic and phonological information: In this view, word search originates from the activation of semantic fields (A, B, C). During respective field scans a parallel phonological search stream is activated. In letter VF, words would be released if a semantic concept can be aligned with a suitable phonological representation. A cluster transition occurs upon completion of these automatic and therefore rapid operations per field, when the next semantic category has to be accessed and phonemic alignment is restarted.

doi:10.1371/journal.pone.0115846.g001

### Previous studies

Bidirectional exchange of semantic and phonological information and the idea of parallel phonological and semantic processing have been doubted [43, 57]. For example, Schriefers et al. [57] found that in a picture naming task the critical phase for the facilitation of target word production was earlier for semantically than for phonemically related prime words, suggestive of discrete, ‘semantic first’ lexical processing. On a similar note, Levelt et al. [43] investigated phonological-to-semantic information exchange based on the concept of ‘mediated priming’ (meaning that, e. g., the word *goat* would activate the word *sheep* via the primary activation of *goat*). The absence of respective effects was considered as an argument that phonological information would not influence semantic processing, reminiscent of discrete rather than interactive models. In other naming tasks, however, phonological activation of non-selected semantic information was found [51, 58–60].

Yet, the theorem of a discrete information flow from the semantic to the phonological level has been challenged by results on the occurrence of “mixed speech errors” [48, 61, 62]. In these production mistakes, an utterance is both semantically and phonemically related to an actually intended word (e.g. when a speaker articulates “rat” instead of “cat”). This effect occurs above chance probability for combined semantic and phonemic relations, and has been viewed as indicative of bidirectional information flow between both lexical processing



**Fig. 2. Model for enhanced semantic and phonemic word relatedness within clusters.** After opening a semantic field (bold line ellipse, here for “clothes”), related concepts are automatically activated. The retrieved information activates phonological representations mostly unsuited for the ongoing requirement (initial letter s), but sometimes matching the letter VF demand (here for the first time when activating the concept for ‘Schlappen’, in German colloquial for slippers). On the other hand, information from the parallel phonological processing stream (bold line ellipse, here activating word forms with the same two initial phonemes/ʃ /and/ l/) is aligned to concepts either within the set semantic field or outside of it (outside, for example, at activation of ‘Schleife’, meaning bow). Those word forms phonologically suitable and semantically preactivated have the best chance to be released, explaining the increase of phonemic and semantic word relations within temporal clusters in the verbal output.

doi:10.1371/journal.pone.0115846.g002

levels [27, 48, 63]. Specifically, it was posited that, in the attempt to recall a target word, clouds of related information, on the one hand semantic, on the other hand phonological, are activated and aligned with each other. In doing so, double-activated words can shortly gain aggregate activation above that of the correct alternative and may thus be prone to release [4, 48]. A further interesting result was obtained by investigating the clustering of semantic and phonemic relations independently from each other, without consideration of temporal clusters. In according studies, subjects occasionally produced semantic clusters in phonemic tasks and phonemic clusters in semantic tasks [36, 53, 54, 64, 65]. Such mutually occurring, implicit fluctuations of the cluster category could reflect the retrieval of the demanded lexical data changing with the automatic intrusion of seemingly task-irrelevant information of either type. This seems to speak against dichotomous word processing, implying automatic semantic activation versus attention-demanding phonological functions [55], and is rather in line with the idea of interactive lexical activation spreads.

The present data imply elements of both discrete and interactive lexical processing in that an alignment of word information from both the semantic and the phonological level is organized in sequential intervals. Specifically, the idea that the exchange of information is initiated whenever a semantic field has been entered combines the view of ‘vertical’ word processing with a hierarchy of ‘semantic first’ over secondary phonological operations with a ‘horizontal’ view of parallel processing streams constantly influencing each other.

## Perspectives

In the current study we analysed temporal clusters with respect to phonemic and semantic word relatedness in a letter VF task. The results were interpreted in the framework of influential models of lexical processing. Particularly the view of semantic primacy in lexical processing should be confirmed in future studies by the investigation of phonemic relatedness in semantic VF tasks, complementing the current approach. In so doing, uncertainties from limitations of the present study could at the same time be removed, e. g., by formally controlling potential factors of VF performance, such as intelligence and the gender distribution of study cohorts [66], and by investigating larger study cohorts.

## Conclusion

This first temporal cluster analysis of letter VF supports the idea of a content-based primacy in lexical processing, based on the demonstration that lexico-semantic information invades word production despite the absence of a respective task demand. Besides, the identified dynamics of word relatedness suggest automatic and interactive spread of semantic and phonological word information, as a prerequisite for swiftly performing the given alliteration task. In a nutshell, it is presumed that semantic scanning is the default operation mode during word search for letter VF, and that the exchange with phonological lexical information is restarted whenever a semantic field has been opened.

## Supporting Information

### S1 File. Participants.

[doi:10.1371/journal.pone.0115846.s001](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115846.s001) (DOCX)

### S2 File. Rating Participant.

[doi:10.1371/journal.pone.0115846.s002](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115846.s002) (DOCX)

### S3 File. Word Relatedness Scores.

[doi:10.1371/journal.pone.0115846.s003](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115846.s003) (PDF)

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: IV FE FK. Performed the experiments: IV FE. Analyzed the data: IV FK. Contributed reagents/materials/analysis tools: FK. Wrote the paper: IV FE FK. Programmed the algorithm for Cluster Analysis: OF.

## References

1. **Rosser A, Hodges JR** (1994) Initial letter and semantic category fluency in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 57: 1389–1394.
2. **Martin A, Wiggs CL, Lalonde F, Mack C** (1994) Word Retrieval to Letter and Semantic Cues - a Double Dissociation in Normal Subjects Using Interference Tasks. *Neuropsychologia* 32: 1487–1494.
3. **Collins AM, Loftus EF** (1975) A spreading-activation theory of semantic processing. *Psychological Review* 82: 407–428.
4. **Dell GS** (1986) A spreading-activation theory of retrieval in sentence production. *Psychological Review* 93: 283–321.
5. **Roelofs A** (1992) A spreading-activation theory of lemma retrieval in speaking. *Cognition* 42: 107–142.
6. **Spitzer M, Braun U, Hermle L, Maier S** (1993) Associative semantic network dysfunction in thought-disordered schizophrenic patients: direct evidence from indirect semantic priming. *Biological Psychiatry* 34: 864–877.
7. **Bousfield WA, Sedgewick CHW** (1944) An Analysis of Sequences of Restricted Associative Responses. *The Journal of General Psychology* 30: 149–165.
8. **Elvevåg B, Fisher JE, Gurd JM, Goldberg TE** (2002) Semantic clustering in verbal fluency: schizophrenic patients versus control participants. *Psychological Medicine* 32: 909–917.
9. **Pollio HR, Richards S, Lucas R** (1969) Temporal Properties of Category Recall. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 8: 529–539.
10. **Gruenewald PJ, Lockhead GR** (1980) The Free-Recall of Category Examples. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory* 6: 225–240.
11. **Wixted JT, Rohrer D** (1994) Analyzing the dynamics of free recall: An integrative review of the empirical literature. *Psychonomical Bulletin & Review* 1: 89–106.
12. **Fitzgerald JM** (1983) A Developmental-Study of Recall from Natural Categories. *Developmental Psychology* 19: 9–14.
13. **Herrmann DJ, Pearle PM** (1981) The Proper Role of Clusters in Mathematical-Models of Continuous Recall. *Journal of Mathematical Psychology* 24: 139–162.
14. **Pollio HR** (1964) Composition of Associative Clusters. *Journal of Experimental Psychology* 67: 199–208.
15. **Graesser A, Mandler G** (1978) Limited processing capacity constrains the storage of unrelated sets of words and retrieval from natural categories. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning & Memory* 4: 86–100.
16. **Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G** (1997) Clustering and switching as two components of verbal fluency: Evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychologia* 11: 138–146.
17. **Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G, Alexander MP, Stuss D** (1998) Clustering and switching on verbal fluency: the effects of focal frontal- and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia* 36: 499–504.
18. **Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G, Leach L, Freedman M** (1998) Clustering and switching on verbal fluency tests in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society* 4: 137–143.
19. **Tröster AI, Fields JA, Testa JA, Paul RH, Blanco CR, et al.** (1998) Cortical and subcortical influences on clustering and switching in the performance of verbal fluency tasks. *Neuropsychologia* 36: 295–304.

20. **Robert PH, Lafont V, Medecin I, Berthet L, Thauby S, et al.** (1998) Clustering and switching strategies in verbal fluency tasks: comparison between schizophrenics and healthy adults. *Journal of the International Neuropsychological Society* 4: 539–546.
21. **Rende B, Ramsberger G, Miyake A** (2002) Commonalities and differences in the working memory components underlying letter and category fluency tasks: A dual-task investigation. *Neuropsychology* 16: 309–321.
22. **Beatty WW, Testa JA, English S, Winn P** (1997) Influences of clustering and switching on the verbal fluency performance of patients with Alzheimer's disease. *Aging Neuropsychology and Cognition* 4: 273–279.
23. **Weiss EM, Ragland JD, Brensinger CM, Bilker WB, Deisenhammer EA, et al.** (2006) Sex differences in clustering and switching in verbal fluency tasks. *Journal of the International Neuropsychological Society* 12: 502–509.
24. **Lanting S, Haugrud N, Crossley M** (2009) The effect of age and sex on clustering and switching during speeded verbal fluency tasks. *J Int Neuropsychol Soc* 15: 196–204.
25. **Levelt WJM** (1993) *Speaking: From intention to articulation*: MIT press.
26. **Caramazza A** (1997) How many levels of processing are there in lexical access? *Cognitive Neuropsychology* 14: 177–208.
27. **Levelt WJM** (1999) Models of word production. *Trends in Cognitive Sciences* 3: 223–232.
28. **Rapp B, Goldrick M** (2000) Discreteness and interactivity in spoken word production. *Psychological Review* 107: 460–499.
29. **AMDP** (2007) *Das AMDP-System: Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde*. 8. überarbeitete Auflage. Göttingen: Hogrefe.
30. **Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW** (2000) *Regensburger Wortflüssigkeits-Test*: Hogrefe, Verlag für Psychologie.
31. **Johnson DM, Johnson RC, Mark AL** (1951) A Mathematical Analysis of Verbal Fluency. *The Journal of General Psychology* 44: 121–128.
32. **Rohrer D, Wixted JT, Salmon DP, Butters N** (1995) Retrieval from semantic memory and its implications for Alzheimer's disease. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 21: 1127–1139.
33. **Herrmann DJ, Chaffin RJS** (1976) Number of Available Associations and Rate of Association for Categories in Semantic Memory. *The Journal of General Psychology* 95: 227–231.
34. **Herrmann DJ, Murray D** (1979) The Role of Category Size in Continuous Recall from Semantic Memory. *The Journal of General Psychology* 101: 205–218.
35. **Robert PH, Migneco V, Marmod D, Chaix I, Thauby S, et al.** (1997) Verbal fluency in schizophrenia: The role of semantic clustering in category instance generation. *European Psychiatry* 12: 124–129.
36. **Raskin SA, Sliwinski M, Borod JC** (1992) Clustering strategies on tasks of verbal fluency in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 30: 95–99.
37. **Schwartz S, Baldo J, Graves RE, Brugger P** (2003) Pervasive influence of semantics in letter and category fluency: A multidimensional approach. *Brain and Language* 87: 400–411.
38. **Sung K, Gordon B, Yang S, Schretlen DJ** (2013) Evidence of semantic clustering in letter-cued word retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 35: 1015–1023.
39. **Jescheniak JD, Schriefers H** (1998) Discrete serial versus cascaded processing in lexical access in speech production: Further evidence from the coactivation of near-synonyms. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 24: 1256–1274.
40. **Bock K** (1996) Language production: Methods and methodologies. *Psychonomic Bulletin & Review* 3: 395–421.
41. **Butterworth B** (1981) Speech errors: Old data in search of new theories. *Linguistics* 19: 627–662.
42. **Kempen G, Huijbers P** (1983) The lexicalization process in sentence production and naming: Indirect election of words. *Cognition* 14: 185–209.

43. **Levelt WJM, Schriefers H, Vorberg D, Meyer AS, Pechmann T, et al.** (1991) The Time Course of Lexical Access in Speech Production - a Study of Picture Naming. *Psychological Review* 98: 122–142.
44. **Levelt WJM, Roelofs A, Meyer AS** (1999) A theory of lexical access in speech production. *The Behavioral and Brain Sciences* 22: 1–38; discussion 38–75.
45. **Levelt WJM** (2001) Spoken word production: A theory of lexical access. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98: 13464–13471.
46. **Roelofs A** (1997) The WEAVER model of word-form encoding in speech production. *Cognition* 64: 249–284.
47. **Roelofs A, Meyer AS, Levelt WJ** (1998) A case for the lemma/lexeme distinction in models of speaking: Comment on Caramazza and Miozzo (1997). *Cognition* 69: 219–230.
48. **Martin N, Gagnon DA, Schwartz MF, Dell GS, Saffran EM** (1996) Phonological facilitation of semantic errors in normal and aphasic speakers. *Language and Cognitive Processes* 11: 257–282.
49. **Dell GS, O'Seaghdha PG** (1991) Mediated and convergent lexical priming in language production: a comment on Levelt et al. (1991). *Psychological Review* 98: 604–614; discussion 615–618.
50. **Harley TA** (1993) Phonological Activation of Semantic Competitors during Lexical Access in Speech Production. *Language and Cognitive Processes* 8: 291–309.
51. **Cutting JC, Ferreira VS** (1999) Semantic and phonological information flow in the production lexicon. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 25: 318–344.
52. **Costa A, Caramazza A, Sebastian-Galles N** (2000) The cognate facilitation effect: Implications for models of lexical access. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 26: 1283–1296.
53. **Leggio MG, Silveri MC, Petrosini L, Molinari M** (2000) Phonological grouping is specifically affected in cerebellar patients: a verbal fluency study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 69: 102–106.
54. **Ho AK, Sahakian BJ, Robbins TW, Barker RA, Rosser AE, et al.** (2002) Verbal fluency in Huntington's disease: a longitudinal analysis of phonemic and semantic clustering and switching. *Neuropsychologia* 40: 1277–1284.
55. **Perret E** (1974) The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia* 12: 323–330.
56. **Sosa AV, Stoel-Gammon C** (2012) Lexical and phonological effects in early word production. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* 55: 596–608.
57. **Schriefers H, Meyer AS, Levelt WJM** (1990) Exploring the Time Course of Lexical Access in Language Production - Picture-Word Interference Studies. *Journal of Memory and Language* 29: 86–102.
58. **Peterson RR, Savoy P** (1998) Lexical selection and phonological encoding during language production: Evidence for cascaded processing. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 24: 539–557.
59. **Navarrete E, Costa A** (2005) Phonological activation of ignored pictures: Further evidence for a cascade model of lexical access. *Journal of Memory and Language* 53: 359–377.
60. **Morsella E, Miozzo M** (2002) Evidence for a cascade model of lexical access in speech production. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 28: 555–563.
61. **Dell GS, Reich PA** (1981) Stages in Sentence Production - an Analysis of Speech Error Data. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 20: 611–629.
62. **Harley TA** (1984) A Critique of Top-down Independent Levels Models of Speech Production - Evidence from Non-Plan-Internal Speech Errors. *Cognitive Science* 8: 191–219.
63. **Damian MF, Martin RC** (1999) Semantic and phonological codes interact in single word production. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 25: 345–361.
64. **Koren R, Kofman O, Berger A** (2005) Analysis of word clustering in verbal fluency of school-aged children. *Archives of Clinical Neuropsychology* 20: 1087–1104.



65. **Abwender DA, Swan JG, Bowerman JT, Connolly SW** (2001) Qualitative analysis of verbal fluency output: Review and comparison of several scoring methods. *Assessment* 8: 323–338.
66. **Henry JD, Crawford JR** (2004) A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology* 18: 284–295.

RESEARCH ARTICLE

# Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Improves Lexical Switching in Parkinsons Disease Patients

Isabelle Vonberg<sup>1</sup>, Felicitas Ehlen<sup>1</sup>, Ortwin Fromm<sup>1</sup>, Andrea A. Kühn<sup>2</sup>, Fabian Klostermann<sup>1\*</sup>

**1** Dept. of Neurology, Motor and Cognition Group, Charité—University Medicine Berlin, Berlin, Germany, **2** Dept. of Neurology, Motor Neuroscience Group, Berlin, Charité—University Medicine Berlin, Germany

\* [fabian.klostermann@charite.de](mailto:fabian.klostermann@charite.de)



CrossMark  
click for updates

 OPEN ACCESS

**Citation:** Vonberg I, Ehlen F, Fromm O, Kühn AA, Klostermann F (2016) Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Improves Lexical Switching in Parkinsons Disease Patients. PLoS ONE 11(8): e0161404. doi:10.1371/journal.pone.0161404

**Editor:** Allan Siegel, University of Medicine & Dentistry of NJ - New Jersey Medical School, UNITED STATES

**Received:** May 9, 2016

**Accepted:** August 4, 2016

**Published:** August 30, 2016

**Copyright:** © 2016 Vonberg et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding:** This work was supported by the German Research Foundation (DFG, projects KI 1276/4-2 and KI 1276/5-2 in KFO 247). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing Interests:** We have the following interests. FK received honoraria for advisory activities from Archimedes, Ipsen, UCB, Abbott, AbbVie. AAK received honoraria for advisory activities from

## Abstract

### Objective

Reduced verbal fluency (VF) has been reported in patients with Parkinson’s disease (PD), especially those treated by Deep Brain Stimulation of the subthalamic nucleus (STN DBS). To delineate the nature of this dysfunction we aimed at identifying the particular VF-related operations modified by STN DBS.

### Method

Eleven PD patients performed VF tasks in their STN DBS ON and OFF condition. To differentiate VF-components modulated by the stimulation, a temporal cluster analysis was performed, separating production spurts (i.e., ‘clusters’ as correlates of automatic activation spread within lexical fields) from slower cluster transitions (i.e., ‘switches’ reflecting set-shifting towards new lexical fields). The results were compared to those of eleven healthy control subjects.

### Results

PD patients produced significantly more switches accompanied by shorter switch times in the STN DBS ON compared to the STN DBS OFF condition. The number of clusters and time intervals between words within clusters were not affected by the treatment state. Although switch behavior in patients with DBS ON improved, their task performance was still lower compared to that of healthy controls.

### Discussion

Beyond impacting on motor symptoms, STN DBS seems to influence the dynamics of cognitive procedures. Specifically, the results are in line with basal ganglia roles for cognitive switching, in the particular case of VF, from prevailing lexical concepts to new ones.

Medtronic, St. Jude Medical, Boston Scientific and UCB. There are no patents, products in development or marketed products to declare. This does not alter our adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials, as detailed online in the guide for authors.

## Introduction

Reduced performance in verbal fluency (VF) tasks is a robust finding in patients with Parkinson's disease (PD), in particular if treated by Deep Brain Stimulation of the subthalamic nucleus (STN DBS) [1–4] (for reviews see [5,6]). The nature of this abnormality and its relation to the basal ganglia (BG) dysfunction in PD are unclear. Comparisons between VF performance in PD patients before versus after brain surgery for STN DBS consistently hint at a negative impact of DBS surgery on word production [7–12], but the effect of the STN DBS itself, as assessed by investigations under active versus inactive stimulation (i.e., ON and OFF conditions), remains vague [13,14]. Reasons for this could be that stimulation effects on VF performance are much weaker than surgery-related changes, on which they are superimposed, and that the functional state of the BG is only relevant for particular aspects of word production.

Principally, the BG are presumed to play an important role for balancing the release of competing cortical input, thereby controlling the maintenance versus exchange of ongoing actions [15]. Tying in with this notion, the inability to flexibly switch between different elements as well as between types of motor and non-motor behaviors in PD is considered as a characteristic sequel of BG dysfunction [15–17]. Improvement of frontostriatal signaling by PD treatment, be it STN DBS or dopaminergic therapy, seems to ameliorate respective deficits [18–21], e.g., facilitating set-shifting operations for mental strategies in Trail Making and Stroop tests [21,22].

In the current context it is important to note that the search process for VF tasks is thought to comprise two major aspects [23,24], (i) the recruitment of word-related information belonging to a common semantic concept, and (ii) transitions to other semantic fields whenever the search process within a field is exhausted, i.e. no further lexical items are available in the field. From a network perspective, the first process is thought to rely on rapid automatic activation spread over densely interconnected neuronal 'association nodes' [24–26], whereas the second one is categorized as an attention-demanding, slower set-shifting operation. Support for this concept comes from 'temporal cluster and switching analysis' [23], a mathematical procedure for the formal assessments of VF output dynamics. Based on this approach, it could be demonstrated that words produced in 'clusters', i.e., intervals with rapid verbal production, are more semantically related than words with longer pauses in between, representing 'switches' [23,27].

To study whether and how different functional BG states impact on lexical switching as a minimal form of mental set-shifting, we subjected the VF performances of patients in ON versus OFF STN DBS conditions to temporal cluster analyses. Based on the above, we presumed that the disengagement from a prevailing lexical concept towards another one is a particular problem in PD, resulting in reduced VF. We therefore hypothesized that STN DBS as an approach for the restoration of impaired BG function would facilitate deficient switching rather than impacting on lexical cluster-related processes of word production. The patients' results were compared to those of healthy controls and are discussed in the framework of PD treatment actions on cognitive corticobasal function.

## Materials and Methods

Eleven patients with PD and bilateral DBS of the STN were recruited for this study from the Outpatient Clinic for Movement Disorders of the Charité Berlin. All met the United Kingdom Brain Bank Criteria for PD. Exclusion criteria were: (i) dementia (cut-off value < 14 points in the Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment, PANDA [28]) and (ii) brain diseases other than PD, including depression (based on the criteria of the German Manual for Psychopathological Diagnosis, AMDP [29]). All patients were on stable levodopa medication, mostly combined with other, mainly dopaminergic antiparkinsonian medication. The total daily

levodopa equivalence dose (LED) was determined according to recommended conversion factors [30]. Eleven age and education-matched healthy subjects formed a control group. All participants were native German speakers and gave their written informed consent to the study protocol, approved by the Ethics Committee of the Charité in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Patients were studied under continued as well as paused DBS treatment (ON and OFF stimulation conditions). The order of tests (ON first versus OFF first) was counterbalanced. The interval between ON- and OFF-sessions was two months. The OFF treatment condition was defined as a stimulation pause of at least 30 minutes before the test session under inactivated DBS was started. In both the ON and the OFF condition, patients continued to receive their regular medication.

The positions of active DBS electrodes were derived from post-operative MRI. Coordinates are expressed as points normalized in the standard Montreal Neurological Institute (MNI) stereotactic space [31]. MNI-localizations were determined for the geometrical center of the MRI susceptibility artefact of each active electrode contact. The x, y and z data specify localizations on the defined medio-lateral, antero-posterior, rostro-caudal MNI axis per hemisphere with (with a reference point close to, but not exactly identical with the midpoint of the AC-PC line). For the active electrodes atlas-specific coordinates were calculated per hemisphere. The total electrical energy delivered (TEED<sub>1sec</sub>) was computed as [32]:

$$\left( \frac{\text{voltage}^2 * \text{pulsewidth} * \text{frequency}}{\text{impedance}} \right) * 1 \text{ sec.}$$

Subjects' characteristics and DBS parameters are summarized in [Table 1](#) and [Table 2](#).

## Procedure

All participants performed a standard German VF test ('Regensburger Wortfluessigkeitstest' [33]) demanding to name as many words as possible within two minutes under four task conditions: two semantic tasks (naming words from the category 'vegetables', and from the categories 'animals' and 'furniture' alternatingly), and two phonemic tasks (naming words starting with 's', and naming words starting with 'g' and 'r' alternatingly). Metacomments (e.g., 'I don't know any more words') were excluded from the analysis. In accordance with previous studies in this field, not allowed repetitions, words with the same word stem, and proper names were left in the analysis since they are generally considered to be informative about the underlying search processes [34].

The order of the tasks was randomized for each patient. The subjects' responses were digitally recorded (Audacity® version 1.3.13-beta).

## Cluster and Switching Analysis

The VF output was analyzed with Audacity® (analysis software for digitally recorded language production; operating system: Windows®). Word durations and pause lengths between words were measured at a temporal resolution of 1ms.

In order to perform a temporal cluster and switching analysis, curve fittings of the individual word production times were performed using the exponential function  $n(t) = c * (1 - e^{-mt})$  [35]. This formula has specifically been developed and used for describing the progression of cumulative word production in corresponding tasks and provides a reliable basis for further cluster analysis (for a review see [36]). Its graph starts at the origin and approaches the asymptote  $c$ , with  $m$  indicating the rate of growth to the asymptote and  $n(t)$  the number of produced words. To obtain the best curve fitting, the function can be linearized by taking the logarithm

**Table 1. Baseline Characteristics.**

	<b>Controls</b>	<b>Patients ON condition</b>	
	<b>(n = 11)</b>	<b>(n = 11)</b>	
	<b>Mean ± SD</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b>p-values</b>
	<b>(Range)</b>	<b>(Range)</b>	<b>(if applicable)</b>
<b>Age (years)</b>	64.91 ± 5.86 (52–71)	64.64 ± 8.90 (48–77)	.93
<b>Education (years)</b>	10.73 ± 1.90 (8–13)	10.45 ± 1.63 (8–13)	.72
<b>Gender (f/m)</b>	3 / 8	2 / 9	.61
<b>Handedness (r/l)</b>	8 / 3	10 / 1	.27
<b>net PANDA (points)</b>	18.64 ± 3.07 (13–23)	17.18 ± 3.68 (13–23)	.33
<b>Disease Duration (years)</b>		13.55 ± 5.48 (4–22)	
<b>LED (mg)</b>		520.05 ± 454.29 (0–1300)	
<b>UPDRS-III (points)</b>		19.64 ± 8.59 (11–40)	
<b>HY (stage)</b>		2.55 ± 0.69 (2–4)	
<b>DBS Duration (years)</b>		3.36 ± 2.37 (0.5–7)	

Overview of patients in their ON stimulation condition and control subjects (Contr.). net PANDA: Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA) score without VF test items—maximum 23 points; LED: levodopa equivalent dose per day; duration: disease duration; UPDRS-III: Unified Parkinson’s Disease Rating Scale—motor score (maximum 108 points); HY: Hoehn & Yahr score.

doi:10.1371/journal.pone.0161404.t001

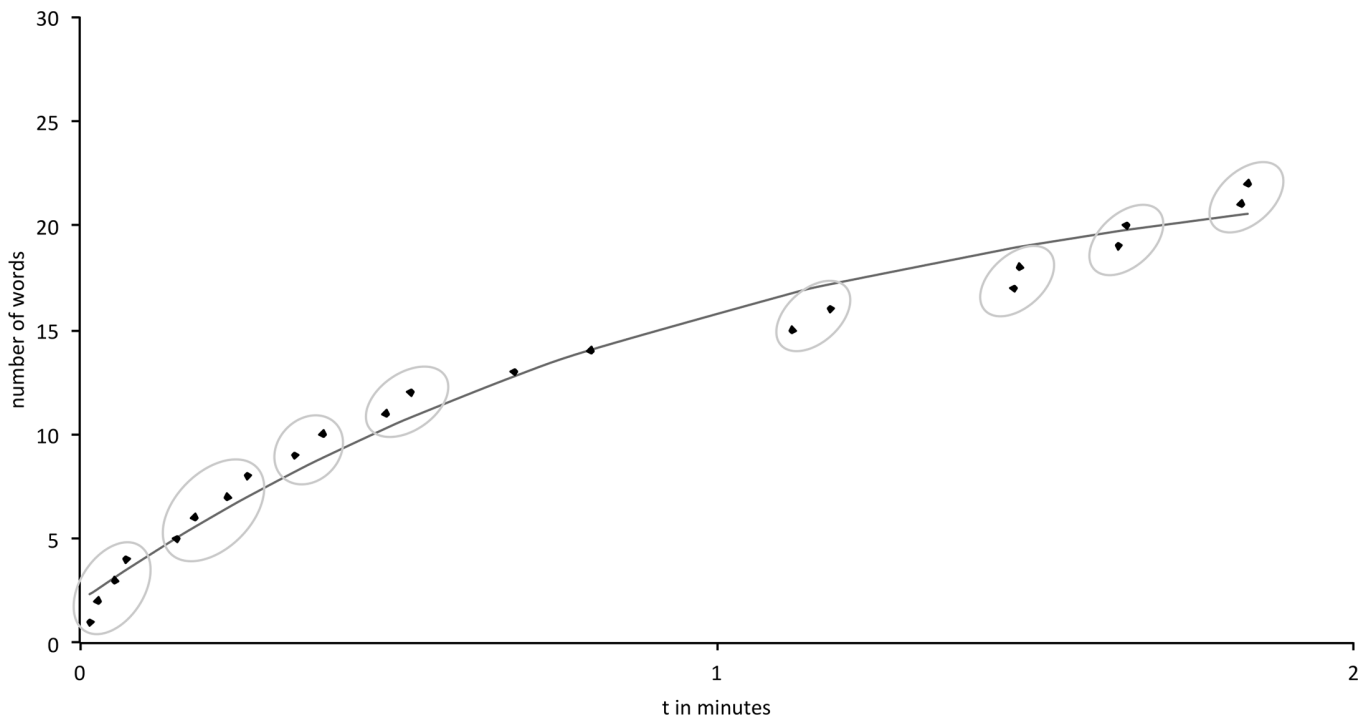
of the exponential function in order to subject the variation of the results to a least-mean-square analysis. In so doing, the optimal exponential function for the individual verbal output dynamics was identified. For each individual curve, clusters and switches were afterwards determined using the slope-difference algorithm proposed by Gruenewald & Lockhead [23].

**Table 2. Stimulation Parameters.**

	<b>right</b>	<b>left</b>
	<b>Mean ± SD</b>	<b>Mean ± SD</b>
<b>Amplitude (V)</b>	2.93 ± 1.61	3.11 ± 1.39
<b>Pulse width (µs)</b>	62.73 ± 9.05	65.45 ± 12.14
<b>Frequency (Hz)</b>	135.45 ± 30.78	135.45 ± 30.78
<b>TEED</b>	121.61 ± 117.00	152.32 ± 144.58
<b>Polarity (mono / bi)</b>	10 / 1	10 / 1
<b>Position of center of active contacts</b>		
	<b>x (mm)</b> 11.79 ± 0.76	12.02 ± 1.12
	<b>y (mm)</b> -14.32 ± 1.10	-13.89 ± 1.10
	<b>z (mm)</b> -6.58 ± 1.43	-6.73 ± 1.69

Shown are the mean stimulation parameters for the left and right hemisphere. Electrode positions correspond to the positions of the active electrodes in the standard Montreal Neurological Institute (MNI) stereotactic space along the medio-lateral (x), antero-posterior (y), rostro-caudal (z) MNI axis per hemisphere. Values indicate the mean (± standard deviation).

doi:10.1371/journal.pone.0161404.t002



**Fig 1. Example of a curve fit.** Scheme of best-fitting curve for an individual VF course; circled segments represent clusters with faster than predicted word production as opposed to switches between thus defined clusters.

doi:10.1371/journal.pone.0161404.g001

Accordingly, words were defined as belonging to one cluster, if the slope between them was steeper than the local slope predicted by the best-fitting exponential function. Switches were defined as shifts between thus identified clusters, i.e. when the slope between two following words was lower than the predicted one [37]. For an example of a curve fit see Fig 1.

The following parameters were examined for each participant in each task condition: (i) the total *number of words* produced, (ii) total *number of clusters*, (iii) *intra-cluster time* (the interval between consecutive words within the same cluster), (iv) total *number of switches*, and (v) *switch time* (the interval between consecutive words belonging to different clusters).

## Statistical analysis

**Test of the Hypothesis.** To identify effects of the STN DBS treatment on the *number of switches*, we performed an analysis of variance (ANOVA) containing three within-subject factors, i.e., ‘*treatment state*’, ‘*task condition alternation*’, and ‘*task condition phonemic vs. semantic*’ (each with two levels).

**Additional Evaluation.** Further ON-OFF ANOVAs were run for the *number of words*, *number of clusters*, *intra-cluster times*, and *switch times*. To additionally compare the task performance between patients in the DBS ON condition as well as in the DBS OFF condition with that of the control group, further ANOVAs were carried out for the *number of switches*, *number of clusters*, *intra-cluster times*, *number of words*, and *switch times* with the between-subject factor ‘*group*’ (two levels) and the within-subject factors ‘*task condition alternation*’, and ‘*task condition phonemic vs. semantic*’.

Significant differences were assumed at a Bonferroni-corrected  $p \leq .05$ .

Pearson's correlations for normally distributed data were calculated between the significant ON-OFF-related changes with the UPDRS and with stimulation parameters (*amplitude, frequency, pulse width, TEED<sub>1sec</sub> and localization of active contacts*).

The statistical analyses were performed with SPSS<sup>®</sup> version 19.

## Results

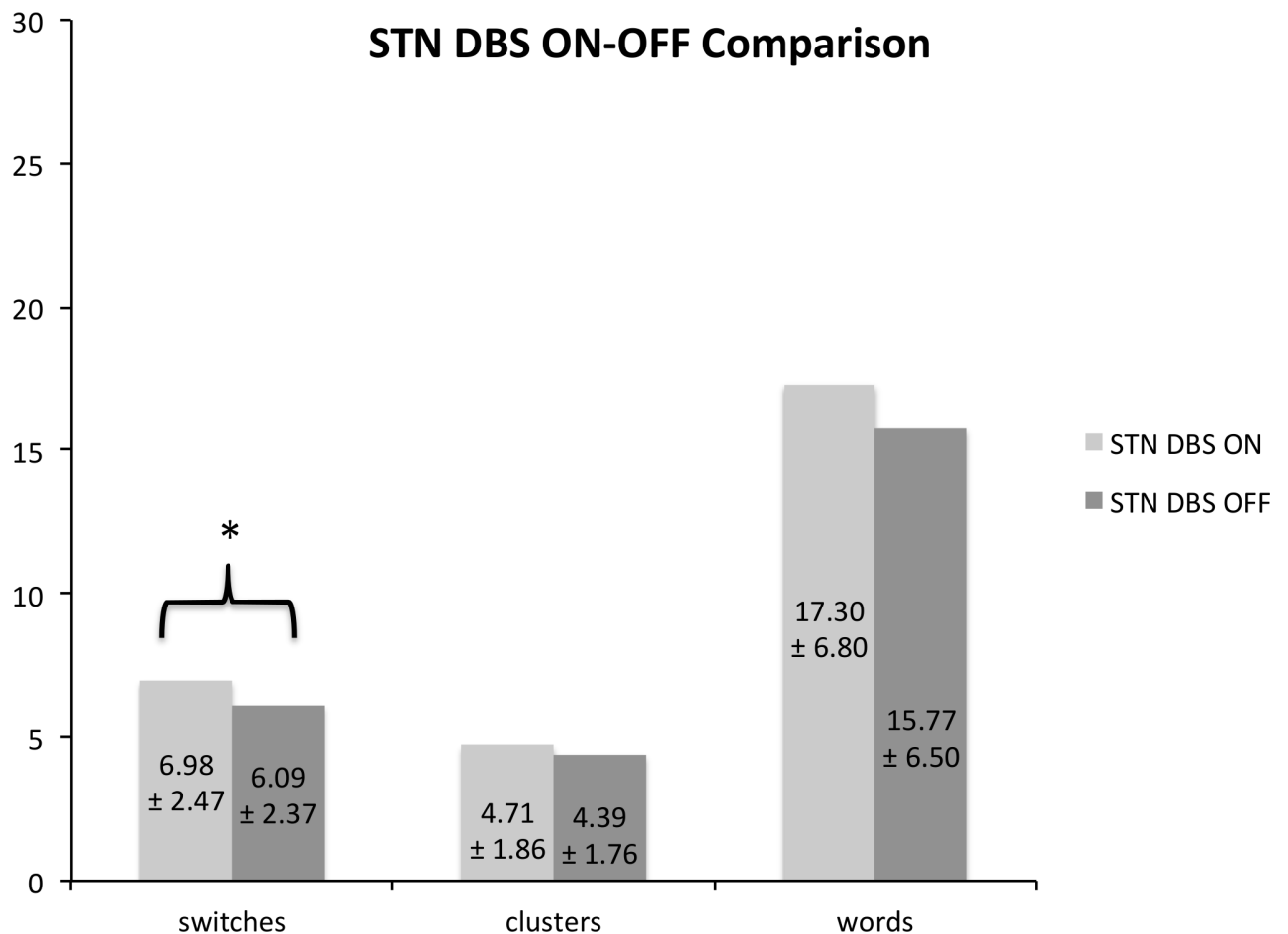
### Clinical and subject-related characteristics

PD patients and controls did not differ significantly with respect to *education, gender, handedness, or age* (see [Table 1](#)).

The motor UPDRS of DBS patients was significantly improved by the STN stimulation (ON: 19.64 ± 8.59; OFF: 38.45 ± 15.86; *p* < .001).

### VF performance

[Fig 2](#) provides an overview over the mean values of the *number of switches, number of clusters, and number of words* of the patients' ON-OFF comparison.



**Fig 2. STN DBS ON-OFF Comparison.** Fig 2 shows the ON-OFF comparison of VF performance in the patient group. Values indicate the mean (± standard deviations) for the number of switches, the number of clusters, and the number of words. \* significant treatment-related effect at a *p*-level < .05.

doi:10.1371/journal.pone.0161404.g002

## Test of the Hypothesis

The ON-OFF ANOVA showed a significantly higher *number of switches* in the DBS ON compared to DBS OFF condition (ON:  $6.98 \pm 2.47$ ; OFF:  $6.09 \pm 2.37$ ;  $F_{1,10} = 6.380$ ;  $p = .030$ ).

## Additional Evaluation

Compared to the control group, the *number of switches* was significantly lower in PD patients regardless of the stimulation condition (controls:  $9.82 \pm 3.04$ , patients in ON / OFF:  $6.98 \pm 2.47$  /  $6.09 \pm 2.37$ ;  $F_{1,20} = 11.071$ ,  $p = .003$  /  $F_{1,20} = 18.71$ ,  $p < .000$ ).

The *number of clusters* did not differ significantly between the DBS ON and OFF condition (ON:  $4.71 \pm 1.86$ , OFF:  $4.39 \pm 1.76$ ;  $F_{1,10} = 1.156$ ;  $p = .308$ ). However, compared to healthy controls, it was significantly lower in patients, both in the ON and OFF stimulation condition (controls:  $6.32 \pm 2.10$ , patients in ON / OFF:  $4.71 \pm 1.86$  /  $4.39 \pm 1.76$ ;  $F_{1,20} = 7.850$ ,  $p = .011$  /  $F_{1,20} = 9.344$ ,  $p = .006$ ).

With respect to the *number of words*, no ON-OFF effect was found (ON:  $17.30 \pm 6.80$ , OFF:  $15.77 \pm 6.50$ ;  $F_{1,10} = 9.389$ ;  $p = .127$ ), but generally PD patients generated significantly fewer words than controls (controls:  $25.10 \pm 7.98$ , patients ON / OFF:  $17.30 \pm 6.80$  /  $15.77 \pm 6.50$ ;  $F_{1,20} = 9.389$ ;  $p = .006$  /  $F_{1,20} = 14.431$ ,  $p = .001$ ).

Regarding the *switch times*, a trend towards an ON-OFF effect was found (ON:  $13.85 \pm 13.77$ , OFF:  $16.65 \pm 16.20$ ;  $F_{1,10} = 3.820$ ;  $p = .079$ ). Compared to controls patients in both stimulation conditions had significantly longer switch times (controls:  $7.61 \pm 3.10$ , patients ON / OFF:  $13.85 \pm 13.77$  /  $16.65 \pm 16.20$ ;  $F_{1,20} = 8.074$ ,  $p = .010$  /  $F_{1,20} = 9.855$ ,  $p = .005$ ).

The *intra-cluster times* were not significantly different in the DBS ON versus OFF condition (ON:  $3.85 \pm 3.99$ , OFF:  $4.33 \pm 2.12$ ;  $F_{1,10} = .917$ ;  $p = .361$ ), but PD patients had significantly longer intra-cluster times compared to controls (controls:  $2.16 \pm 0.99$ , patients ON / OFF:  $3.85 \pm 3.99$  /  $4.33 \pm 2.12$ ;  $F_{1,20} = 5.291$ ,  $p = .032$  /  $F_{1,20} = 14.922$ ,  $p = .001$ ).

## Correlations

No significant correlation was found between the change score of the *number of switches* and the *UPDRS motor score* ( $r = .035$ ;  $p = .919$ ). A positive correlation between the increase in the *number of switches* and the  $TEED_{1sec}$  in the left hemisphere was found ( $r = .724$ ;  $p = .012$ ).

## Discussion

In this study we performed a temporal cluster and switching analysis for the VF performance of PD patients with STN DBS in ON versus OFF stimulation conditions. In so doing, potential effects of functional BG modulations on lexical *switching*—as a procedural element underlying word production—were assessed. In sum, DBS went along with a higher number of switches alongside with a trend towards reduced switch time. Changes of the respective cluster parameters were not found. The comparisons with healthy control subjects revealed that the patient group generally performed abnormal, and that their VF performance was not compensated by the subtle stimulation-related changes observed. Even in the better ON condition the values for clusters, word numbers, switches and intra-cluster times as well as switch times remained below normal levels.

Altogether, the stimulation-related improvement of switching functions is reminiscent of effects that STN DBS unfolds on motor symptoms in PD patients. It might counteract the maintenance of 'static' lexical concepts during VF task performance and, in so doing, finally support mental flexibility.



## Conceptual considerations

Generally, switches in VF are supposed to refer to frontal executive functions, whereas clusters reflect lexico-semantic processes [34]. The switch-increase and the concomitant slight reduction in switch times in the ON-condition therefore suggest that STN DBS rather impacts on the procedural than on the lexical aspect of VF performance. Indeed, an involvement of the STN in lexical switching has been proposed by neurophysiological recordings from STN DBS electrodes in PD patients performing VF tasks [38]. Specifically, the observation of increased gamma-band activity during semantic switching after STN DBS surgery has led to the assumption that perturbation of switch-related STN functions could account for VF impairments [38] often reported in DBS patients post-operatively [39–41].

However, concerning the neuromodulation of STN function, significant differences of overall VF performance were not reported when comparing patients' in ON vs. OFF DBS conditions [42–44]. Instead, DBS surgery in PD patients was found to be associated with a marked decline of word production in respective tasks, e.g., thought to result from a disruption of fronto-basal connections alongside the electrode trajectory to the STN [9,12,45]. Thus, although the neurophysiological findings by Anzak et al. [38] probably indicate some involvement of the STN in the mediation of lexical field transitions, they do not necessarily imply detrimental effects of the actual stimulation of the STN on VF performance.

The idea of negative stimulation effects on VF is based on an 'ablational' concept of subthalamic DBS, according to which the stimulation suppresses pathological as well as physiological STN functions [46]. However, DBS is likely to act more specifically and may normalize basic STN functions via its particular impact on abnormal signaling [47]. In this regard, DBS—just as dopaminergic treatment—has been suggested to counteract abnormal BG signaling, as shown on the level of oscillatory activity in the beta range, which is thought to unfold state-preserving functions for motor as well as cognitive processes [48]. Excessive beta-oscillations appear to prevail in most PD patients and are associated with symptoms of static motor behavior, bradykinesia and rigidity [49,50]. STN DBS diminishes this overactivity, and reduces the mentioned motor symptoms [51,52]. Since STN signaling has been proposed to mediate analogue functions for motor *and* cognitive behaviors, and low VF seems to be associated with PD [2,53], the stimulation-related switch increase and concomitant switch time reductions might be reasonably interpreted as the result of enhanced 'antistatic' mental drive, e.g., for disengaging from prevailing lexical concepts (clusters) towards new ones. This would also tie in with previous demonstrations of improved and faster performance in dedicated set-shifting tasks in PD patients under active compared to inactive prokinetic treatment, be it STN DBS or dopaminergic therapy [19–21]. Having said that, a correlation between the stimulation-induced switch change and motor improvement was not found in the studied patients.

In view of possible neuroanatomical underpinnings, STN DBS has specifically been proposed to reduce the excessive inhibition in PD patients mediated by the overactive hyperdirect pathway [54–56]. It may thus disinhibit deferral functions and promote go-functions [57,58] for (a review see [59])—in the present context represented by increased lexical switches. Such a background seems further in line with the correlation between the total electrical energy delivered by STN DBS and the increase in the number of switches.

## Previous findings

The general influences of STN DBS on frontal executive functions are still a matter of debate. For example, DBS-related improvements in Trail Making and Stroop tests [22] were found, in contrast to worsened associative learning [14] and response control [60,61]. As an explanation of this, STN DBS has been suggested to decrease task performances that depend on precise

striatal signaling [14], but to support behaviors that benefit from the normalization of cortical hypoactivity in PD as a remote stimulation effect [62]. According to such a concept, the latter might account for the present findings. In general, DBS of the STN seems to be more susceptible to changes in cognitive scores compared to DBS of the GPi, although it has been stated that the particular influences of stimulation, trajectory, and lead placement still need to be disentangled [63].

## Limitations

The current study leaves a number of issues open. With respect to the comparison between patients and controls, strong VF differences were found, in line with previous studies demonstrating abnormally low performance in PD [2], and respective negative influence of STN DBS surgery [45]. The proper stimulation slightly counteracts these major effects by reducing switch time, but by no means normalizes VF performance. Since we only focused on this, but not on medication and surgical influences, it is speculative whether and to what extent the disease, its drug treatment, and sequels of the operation contributed to the present group distinction. Cluster analyses of VF performance in patients on and off medication and before and after DBS surgery could help to disentangle these potential factors.

With respect to the stimulation parameters, a correlation between switch increase and  $TEED_{1sec}$  in the left hemisphere was found. However, for corroborating a leading left hemispheric neuromodulation of lexical switching, further analyses with DBS in/activation per side would be needed. In view of effect dynamics, it cannot be ruled out that the switch-related changes in the present ON-OFF comparison would have been stronger, had the OFF-phase been longer than 30 minutes. Behaviorally, the stimulation-dependent changes of circumscribed VF elements suggest that neuromodulatory effects on set-shifting do not only refer to the control of largely distinct mental strategies, but also to cognitive ‘microsteps’, as reflected by lexical switching during word search. Which clinical equivalent this might have remains a topic for future investigations—given the relatively small effect size and the size of the studied group also of interest with respect to the corroboration of the current data.

## Conclusion

In sum, based on temporal cluster analysis for differentiating sub-processes of VF, the current findings support the assumption that lexical switch functions benefit from STN DBS in PD patients. Generally, this is compatible with the view that BG states shape mental processing, e.g., by regulating the flexibility to disengage from prevailing cognitive states.

## Supporting Information

**S1 Table. Healthy controls’ characteristics.** The table shows the characteristics of subjects in the healthy control group.

(PDF)

**S2 Table. PD patients’ characteristics.** The table shows the characteristics of subjects in the PD patient group.

(PDF)

**S3 Table. VF results of healthy control subjects.** The table shows all results of healthy control subjects in all four VF tasks.

(PDF)

**S4 Table. PD patients' VF results in the DBS ON condition.** The table shows the results of PD patients in their DBS ON condition in all four VF tasks.  
(PDF)

**S5 Table. PD patients' VF results in the DBS OFF condition.** The table shows the results of PD patients in their DBS OFF condition in all four VF tasks.  
(PDF)

## Acknowledgments

This work was supported by the German Research Foundation (DFG, projects KL 1276/4-2 and KL 1276/5-2 in KFO 247).

## Author Contributions

**Conceptualization:** IV FK FE.

**Data curation:** IV FE.

**Formal analysis:** IV.

**Funding acquisition:** FK AK.

**Investigation:** IV FE.

**Methodology:** IV FK OF.

**Project administration:** FK.

**Resources:** FK AK.

**Supervision:** FK.

**Validation:** IV FK.

**Visualization:** IV.

**Writing – original draft:** IV FK.

**Writing – review & editing:** IV FK AK.

## References

1. Auriacombe S, Grossman M, Carvell S, Gollomp S, Stern MB, Matthew B, et al. (1993) Verbal fluency deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 7: 182–192.
2. Dadgar H, Khatoonabadi AR, Bakhtiyari J (2013) Verbal Fluency Performance in Patients with Non-demented Parkinson's Disease. *Iran J Psychiatry* 8: 55–58. PMID: [23682253](#)
3. Fine EM, Delis DC, Paul BM, Filoteo JV (2011) Reduced verbal fluency for proper names in nondemented patients with Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J Clin Exp Neuropsychol* 33: 226–233. doi: [10.1080/13803395.2010.507185](#) PMID: [20936559](#)
4. Obeso I, Casabona E, Bringas ML, Alvarez L, Jahanshahi M (2012) Semantic and phonemic verbal fluency in Parkinson's disease: Influence of clinical and demographic variables. *Behav Neurol* 25: 111–118. PMID: [22530265](#)
5. Henry JD, Crawford JR (2004) Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 10: 608–622. PMID: [15327739](#)
6. Wyman-Chick KA (2016) Verbal Fluency in Parkinson's Patients with and without Bilateral Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus: A Meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*: 1–8.
7. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, et al. (2009) Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain

- stimulation: The COMPARE Trial. *Annals of Neurology* 65: 586–595. doi: [10.1002/ana.21596](https://doi.org/10.1002/ana.21596) PMID: [19288469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19288469/)
8. Zangaglia R, Pacchetti C, Pasotti C, Mancini F, Servello D, Sinfiorani E, et al. (2009) Deep brain stimulation and cognitive functions in Parkinson's disease: A three-year controlled study. *Mov Disord* 24: 1621–1628. doi: [10.1002/mds.22603](https://doi.org/10.1002/mds.22603) PMID: [19514093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19514093/)
  9. Lefaucheur R, Derrey S, Martinaud O, Wallon D, Chastan N, G erarding E, et al. (2012) Early verbal fluency decline after STN implantation: is it a cognitive microlesion effect? *J Neurol Sci* 321: 96–99. doi: [10.1016/j.jns.2012.07.033](https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.033) PMID: [22846795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22846795/)
  10. De Gaspari D, Siri C, Di Gioia M, Antonini A, Isella V, Pizzolato A, et al. (2006) Clinical correlates and cognitive underpinnings of verbal fluency impairment after chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 12: 289–295. PMID: [16554183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16554183/)
  11. Saint-Cyr JA, Trepanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE (2000) Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 123(Pt 10): 2091–2108. PMID: [11004126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11004126/)
  12. Witt K, Granert O, Daniels C, Volkman J, Falk D, van Eimeren T, et al. (2013) Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: results from a randomized trial. *Brain* 136: 2109–2119. doi: [10.1093/brain/awt151](https://doi.org/10.1093/brain/awt151) PMID: [23801735](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23801735/)
  13. Ehlen F, Krugel LK, Vonberg I, Schoenecker T, K uhn AA, Klostermann F (2013) Intact lexicon running slowly-prolonged response latencies in patients with subthalamic DBS and verbal fluency deficits. *PLoS One* 8: e79247. doi: [10.1371/journal.pone.0079247](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079247) PMID: [24236114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24236114/)
  14. Jahanshahi M, Ardouin CM, Brown RG, Rothwell JC, Obeso J, Albanese A, et al. (2000) The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* 123: 1142–1154. PMID: [10825353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10825353/)
  15. Rubchinsky LL, Kopell N, Sigvardt KA (2003) Modeling facilitation and inhibition of competing motor programs in basal ganglia subthalamic nucleus-pallidal circuits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 14427–14432. PMID: [14612573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14612573/)
  16. Graybiel AM, Grafton ST (2015) The Striatum: Where Skills and Habits Meet. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7.
  17. Caligiore D, Pezzulo G, Miall RC, Baldassarre G (2013) The contribution of brain sub-cortical loops in the expression and acquisition of action understanding abilities. *Neurosci Biobehav Rev* 37: 2504–2515. doi: [10.1016/j.neubiorev.2013.07.016](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.016) PMID: [23911926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23911926/)
  18. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW (2001) Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cereb Cortex* 11: 1136–1143. PMID: [11709484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11709484/)
  19. Shook SK, Franz EA, Higginson CI, Wheelock VL, Sigvardt KA (2005) Dopamine dependency of cognitive switching and response repetition effects in Parkinson's patients. *Neuropsychologia* 43: 1990–1999. PMID: [16243049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16243049/)
  20. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW (2003) L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 41: 1431–1441. PMID: [12849761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12849761/)
  21. Page D, Jahanshahi M (2007) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves set shifting but does not affect dual task performance in Parkinson's disease. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 15: 198–206. PMID: [17601189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17601189/)
  22. Pillon B, Ardouin C, Damier P, Krack P, Houeto JL, Klinger H, et al. (2000) Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 55: 411–418. PMID: [10932277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10932277/)
  23. Gruenewald PJ, Lockhead GR (1980) The Free-Recall of Category Examples. *Journal of Experimental Psychology-Human Learning and Memory* 6: 225–240.
  24. Collins AM, Loftus EF (1975) A spreading-activation theory of semantic processing. *Psychological Review* 82: 407–428.
  25. Dell GS (1986) A spreading-activation theory of retrieval in sentence production. *Psychological Review* 93: 283–321. PMID: [3749399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3749399/)
  26. Roelofs A (1992) A spreading-activation theory of lemma retrieval in speaking. *Cognition* 42: 107–142. PMID: [1582154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1582154/)
  27. Pollio HR, Richards S, Lucas R (1969) Temporal Properties of Category Recall. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 8: 529–539.
  28. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Forstl H, Henn F, et al. (2008) Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of

- Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol* 255: 255–264. doi: [10.1007/s00415-008-0720-2](https://doi.org/10.1007/s00415-008-0720-2) PMID: [18204803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18204803/)
29. AMDP (2007) Das AMDP-System: Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde. 8. überarbeitete Auflage. Göttingen: Hogrefe.
  30. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE (2010) Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 25: 2649–2653. doi: [10.1002/mds.23429](https://doi.org/10.1002/mds.23429) PMID: [21069833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21069833/)
  31. Schonecker T, Kupsch A, Kühn AA, Schneider GH, Hoffmann KT (2009) Automated optimization of subcortical cerebral MR imaging-atlas coregistration for improved postoperative electrode localization in deep brain stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol* 30: 1914–1921. doi: [10.3174/ajnr.A1741](https://doi.org/10.3174/ajnr.A1741) PMID: [19713324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19713324/)
  32. Koss AM, Alterman RL, Tagliati M, Shils JL (2005) Calculating total electrical energy delivered by deep brain stimulation systems. *Ann Neurol* 58: 168; author reply 168–169. PMID: [15984018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15984018/)
  33. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW (2000) Regensburger Wortflüssigkeits-Test: Hogrefe, Verlag für Psychologie.
  34. Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G (1997) Clustering and switching as two components of verbal fluency: Evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology* 11: 138–146. PMID: [9055277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9055277/)
  35. Bousfield WA, Sedgewick CHW (1944) An Analysis of Sequences of Restricted Associative Responses. *The Journal of General Psychology* 30: 149–165.
  36. Wixted JT, Rohrer D (1994) Analyzing the dynamics of free recall: An integrative review of the empirical literature. *Psychon Bull Rev* 1: 89–106. doi: [10.3758/BF03200763](https://doi.org/10.3758/BF03200763) PMID: [24203416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24203416/)
  37. Vonberg I, Ehlen F, Fromm O, Klostermann F (2014) The absoluteness of semantic processing: lessons from the analysis of temporal clusters in phonemic verbal fluency. *PLoS One* 9: e115846. doi: [10.1371/journal.pone.0115846](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115846) PMID: [25535970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25535970/)
  38. Anzak A, Gaynor L, Beigi M, Limousin P, Hariz M, Zrinzo L, et al. (2011) A gamma band specific role of the subthalamic nucleus in switching during verbal fluency tasks in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 232: 136–142. doi: [10.1016/j.expneurol.2011.07.010](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.07.010) PMID: [21872587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21872587/)
  39. Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI (2006) Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 5: 578–588. PMID: [16781988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16781988/)
  40. Harati A, Müller T (2013) Neuropsychological effects of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Surg Neurol Int* 4: S443–447. doi: [10.4103/2152-7806.121637](https://doi.org/10.4103/2152-7806.121637) PMID: [24349868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24349868/)
  41. Halpern CH, Rick JH, Danish SF, Grossman M, Baltuch GH (2009) Cognition following bilateral deep brain stimulation surgery of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 24: 443–451. doi: [10.1002/gps.2149](https://doi.org/10.1002/gps.2149) PMID: [19016252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19016252/)
  42. Morrison CE, Borod JC, Perrine K, Beric A, Brin MF, Rezaei A, et al. (2004) Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 19: 165–181. PMID: [15010083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15010083/)
  43. Tremblay C, Macoir J, Langlois M, Cantin L, Prud'homme M, Monetta L (2015) The effects of subthalamic deep brain stimulation on metaphor comprehension and language abilities in Parkinson's disease. *Brain Lang* 141: 103–109. doi: [10.1016/j.bandl.2014.12.004](https://doi.org/10.1016/j.bandl.2014.12.004) PMID: [25577507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25577507/)
  44. Yilmaz R, Akbostanci MC, Mercan FN, Sorgun MH, Savas A (2015) No Effect of Different Stimulation Conditions on Verbal Fluency and Visuospatial Orientation in Patients with Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 93: 326–332. doi: [10.1159/000438996](https://doi.org/10.1159/000438996) PMID: [26352117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26352117/)
  45. Le Goff F, Derrey S, Lefaucheur R, Borden A, Fetter D, Jan M, et al. (2015) Decline in verbal fluency after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a microlesion effect of the electrode trajectory? *J Parkinsons Dis* 5: 95–104. doi: [10.3233/JPD-140443](https://doi.org/10.3233/JPD-140443) PMID: [25374271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25374271/)
  46. Breit S, Schulz JB, Benabid AL (2004) Deep brain stimulation. *Cell Tissue Res* 318: 275–288. PMID: [15322914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15322914/)
  47. Dorval AD, Grill WM (2014) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus reestablishes neuronal information transmission in the 6-OHDA rat model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 111: 1949–1959. doi: [10.1152/jn.00713.2013](https://doi.org/10.1152/jn.00713.2013) PMID: [24554786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24554786/)
  48. Little S, Brown P (2014) The functional role of beta oscillations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 20 Suppl 1: S44–48. doi: [10.1016/S1353-8020\(13\)70013-0](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(13)70013-0) PMID: [24262186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24262186/)
  49. Little S, Pogosyan A, Kühn AA, Brown P (2012) Beta band stability over time correlates with Parkinsonian rigidity and bradykinesia. *Exp Neurol* 236: 383–388. doi: [10.1016/j.expneurol.2012.04.024](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.04.024) PMID: [22572590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22572590/)

50. Chen CC, Hsu YT, Chan HL, Chiou SM, Tu PH, Lee ST, et al. (2010) Complexity of subthalamic 13–35 Hz oscillatory activity directly correlates with clinical impairment in patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 224: 234–240. doi: [10.1016/j.expneurol.2010.03.015](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.03.015) PMID: [20353774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20353774/)
51. Eusebio A, Thevathasan W, Doyle Gaynor L, Pogosyan A, Bye E, Foltynie T, et al. (2011) Deep brain stimulation can suppress pathological synchronisation in parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82: 569–573. doi: [10.1136/jnnp.2010.217489](https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.217489) PMID: [20935326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20935326/)
52. Kühn AA, Kempf F, Brucke C, Gaynor Doyle L, Martinez-Torres I, Pogosyan A, et al. (2008) High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *J Neurosci* 28: 6165–6173. doi: [10.1523/JNEUROSCI.0282-08.2008](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0282-08.2008) PMID: [18550758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18550758/)
53. Suhr JA, Jones RD (1998) Letter and semantic fluency in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's dementias. *Arch Clin Neuropsychol* 13: 447–454. PMID: [14590609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14590609/)
54. Nambu A, Takada M, Inase M, Tokuno H (1996) Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci* 16: 2671–2683. PMID: [8786443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8786443/)
55. Nambu A (2004) A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Prog Brain Res* 143: 461–466. PMID: [14653188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14653188/)
56. Obeso JA, Rodriguez MC, DeLong MR (1997) Basal ganglia pathophysiology. A critical review. *Adv Neurol* 74: 3–18. PMID: [9348398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9348398/)
57. Frank MJ (2006) Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw* 19: 1120–1136. PMID: [16945502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945502/)
58. Martinez-Fernandez R, Castrioto A, Krack P (2014) Prefrontal-STN projections, the highway for emotion and cognition control. *Mov Disord* 29: 305. doi: [10.1002/mds.25760](https://doi.org/10.1002/mds.25760) PMID: [24375493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24375493/)
59. Rektor I, Bockova M, Chrastina J, Rektorova I, Balaz M (2015) The modulatory role of subthalamic nucleus in cognitive functions—a viewpoint. *Clin Neurophysiol* 126: 653–658. doi: [10.1016/j.clinph.2014.10.156](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.10.156) PMID: [25487910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25487910/)
60. Plessow F, Fischer R, Volkmann J, Schubert T (2014) Subthalamic deep brain stimulation restores automatic response activation and increases susceptibility to impulsive behavior in patients with Parkinson's disease. *Brain Cogn* 87: 16–21. doi: [10.1016/j.bandc.2014.02.009](https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.02.009) PMID: [24632184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24632184/)
61. Ballanger B, van Eimeren T, Moro E, Lozano AM, Hamani C, Boulinguez P, et al. (2009) Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Ann Neurol* 66: 817–824. doi: [10.1002/ana.21795](https://doi.org/10.1002/ana.21795) PMID: [20035509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20035509/)
62. Hilker R, Voges J, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L, Ghaemi M, et al. (2004) Subthalamic nucleus stimulation restores glucose metabolism in associative and limbic cortices and in cerebellum: evidence from a FDG-PET study in advanced Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 24: 7–16. PMID: [14688612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14688612/)
63. Combs H, Folley B, Berry DR, Segerstrom S, Han DY, Anderson-Mooney AJ, et al. (2015) Cognition and Depression Following Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Pars Internus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychology Review* 25: 439–454. doi: [10.1007/s11065-015-9302-0](https://doi.org/10.1007/s11065-015-9302-0) PMID: [26459361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26459361/)

Ehlen F, Vonberg I, Tiedt HO, Horn A, Fromm O, Kühn AA, Klostermann F (2017) Thalamic deep brain stimulation decelerates automatic lexical activation. *Brain Cogn* 111: 34-43.  
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2016.10.001>

## **11. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## 12. Publikationsliste

Ehlen F, Krugel LK, Vonberg I, Schoenecker T, Kühn AA, Klostermann F (2013) Intact lexicon running slowly-prolonged response latencies in patients with subthalamic DBS and verbal fluency deficits. *PLoS One* 8: e79247.

Vonberg I, Ehlen F, Fromm O, Klostermann F (2014) The absoluteness of semantic processing: lessons from the analysis of temporal clusters in phonemic verbal fluency. *PLoS One* 9: e115846.

Ehlen F, Fromm O, Vonberg I, Klostermann F (2016) Overcoming duality: the fused bousfieldian function for modeling word production in verbal fluency tasks. *Psychon Bull Rev* 23: 1354-1373.

Ehlen F, Vonberg I, Kühn AA, Klostermann F (2016) Effects of thalamic deep brain stimulation on spontaneous language production. *Neuropsychologia* 89: 74-82.

Vonberg I, Ehlen F, Fromm O, Kühn AA, Klostermann F (2016) Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Improves Lexical Switching in Parkinson's Disease Patients. *PLoS One* 11: e0161404.

Ehlen F, Vonberg I, Tiedt HO, Horn A, Fromm O, Kühn AA, Klostermann F (2017) Thalamic deep brain stimulation decelerates automatic lexical activation. *Brain Cogn* 111: 34-43.

### **13. Danksagung**

Mein besonderer Dank geht an Prof. Dr. med. Fabian Klostermann, für seine wissenschaftliche Betreuung und Hilfestellung sowie die stets hilfreiche Kritik während der Erstellung der hier vorliegenden Doktorarbeit. Ohne ihn und das gesamte Team der Arbeitsgruppe „Motorik und Kognition“ wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ebenfalls danke ich Frau Dr. med. Felicitas Ehlen, die mich in schwierigen Phasen der Doktorarbeit motiviert hat und mir bei aufkommenden Problemen immer wieder unterstützend zur Seite stand.

Ich danke auch Ortwin Fromm, der mich ebenso wie Dr. med. Felicitas Ehlen sowohl bei statistischen Fragen unterstützt hat und ohne den die hier angewandte temporale Clusteranalyse nicht möglich gewesen wäre.

Des Weiteren danke ich allen Probandinnen und Probanden für Ihre Bereitschaft, an den vorliegenden Studien teilzunehmen.

Außerdem danke ich meiner Familie, die mir während der Zeit der Doktorarbeit stets den Rücken freigehalten und mich bei Zweifeln immer wieder aufgebaut hat.

Schlussendlich danke ich allen, die auf unterschiedlichste Weise zur Entstehung dieser Dissertation beigetragen haben und mich währenddessen begleitet und unterstützt haben.