

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

DISSERTATION

Neuronale Korrelate von Sprachprozessen im jungen und
gesund alternden Gehirn

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Daria Antonenko

aus Kiew, Ukraine

Datum der Promotion: 22.06.2014

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
1.1. <i>Abstract</i>	1
1.2. <i>Einleitung und Zielstellung</i>	3
1.3. <i>Methodik</i>	5
1.4. <i>Ergebnisse</i>	9
1.5. <i>Diskussion</i>	13
1.6. <i>Literaturverzeichnis</i>	17
2. Anteilserklärung	21
3. Ausgewählte Publikationen.....	22
3.1. Antonenko, D., Meinzer, M., Lindenberg, R., Witte, A.V., Flöel, A., 2012. Grammar learning in older adults is linked to white matter microstructure and functional connectivity. <i>NeuroImage</i> 62(3), 1667-74.....	23
3.2. Antonenko, D., Brauer, J., Meinzer, M., Hubert, A., Kerti, L., Friederici, A. D., Flöel, A., 2013. Functional and structural syntax networks in aging. <i>NeuroImage</i> 83, 513-23.....	31
3.3. Meinzer, M., Antonenko, D., Lindenberg, R., Hetzer, S., Ulm, L., Avirame, K., Flaisch, T., Flöel, A., 2012. Electrical brain stimulation improves cognitive performance by modulating functional connectivity and task- specific activation. <i>The Journal of Neuroscience</i> 32, 1859-66.....	42
4. Lebenslauf	50
5. Vollständige Publikationsliste.....	52
6. Eidesstattliche Erklärung	54
7. Danksagung.....	55

1. Zusammenfassung

1.1. Abstract

Einleitung: Im Laufe des gesunden Altersprozesses können sich kognitive Funktionen wie die syntaktische Verarbeitung und die Wortfindung verschlechtern. Diese Veränderungen von Sprachfunktionen sind wiederum mit altersbedingten Veränderungen der funktionellen und strukturellen Architektur und Integrität von Sprachnetzwerken des Gehirns verbunden. Bisher ist jedoch wenig über neuronale Korrelate von Sprachfunktionen im Alter bekannt und es stehen keine Interventionsansätze zu deren Verbesserung zur Verfügung.

Methodik: Die ersten zwei Studien untersuchten die neuronalen Korrelate von Sprachfunktionen im jungen und gesund alternden Gehirn. Hierbei wurden zur Operationalisierung von Syntaxfunktionen zwei Paradigmen angewandt, eine Aufgabe zum Lernen einer künstlichen Grammatik („*artificial grammar learning*“; AGL) und eine Satz-Bild-Zuordnungs-Aufgabe. Funktionelle Magnetresonanztomographie (MRT) des Ruhezustandes (sog. „*resting-state*“) und Diffusion-Tensor-Bildgebung wurden in beiden Studien zur Quantifizierung funktioneller und struktureller neuronaler Parameter von Sprachprozessen angewandt. In der dritten Studie wurde der Einfluss transkranieller Gleichstromstimulation („*transcranial direct current stimulation*“; tDCS) auf die semantische Wortfindung im gesunden jungen Gehirn erforscht. Mittels funktioneller MRT des Ruhezustandes sowie der Messung aufgaben-spezifischer funktioneller Aktivität konnten funktionelle Konnektivität und Aktivität in sprach-relevanten Arealen und Netzwerken im Gehirn bestimmt werden.

Ergebnisse: Die Ergebnisse der ersten beiden Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen dem altersbedingten Abbau von Sprachfunktionen und den funktionellen sowie strukturellen Parametern in Sprachnetzwerken des Gehirns. Bezogen auf die Leistung älterer Probanden in der AGL Aufgabe konnten in der ersten Studie positive Korrelationen mit links- und rechts-hemisphärischer struktureller Integrität in sprach-relevanten inferior frontalen Arealen beobachtet werden. Im Gegensatz dazu zeigte eine höhere inter-hemisphärische funktionelle Konnektivität zwischen diesen Arealen eine negative Korrelation mit der Leistung. Dieser negative Einfluss verringerter inter-hemisphärischer Inhibition im gesunden Altersprozess konnte auch in der zweiten Studie bestätigt werden. Dabei wurden distinkte Assoziationen zwischen behavioraler Leistung und neuronalen Parametern bei jungen und älteren Probanden gefunden.

Während die Syntaxfunktionen bei jungen Probanden mit struktureller Integrität in dorsalen sprach-relevanten Faserverbindungen assoziiert waren, zeigte sich bei älteren Probanden ein Zusammenhang mit ventralen sprach-relevanten Trakten. Zusätzlich konnte in der dritten Studie ein positiver Effekt von tDCS auf die behaviorale Leistung sowie auf die Effizienz der neuronalen Verarbeitung im spezialisierten Sprachnetzwerk nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der vorliegenden Studien geben Aufschluss über die neuronalen Grundlagen von sprachlichen Beeinträchtigungen im gesunden Altersprozess. Außerdem eröffnen sie die Möglichkeit durch den Einsatz einer nicht-invasiven Hirnstimulationsmethode die behaviorale und neuronale Effizienz der Sprachverarbeitung zu steigern.

Background: Healthy aging of the human brain is associated with a decline in cognitive functions such as syntactic processing or word finding difficulties. These changes in language-related abilities are accompanied by age-related alterations in the functional and structural architecture and integrity of language-related brain networks. However, research findings on neural correlates of language functions in aging are scarce and there are no interventions to improve these processes or even counteract their deterioration.

Methods: The first two of the present studies aimed at investigating the neural correlates of syntax abilities in young and healthy older adults. In order to operationalize syntactic abilities two paradigms were applied, one assessed the ability to learn a new artificial grammar („*artificial grammar learning*“; AGL), the other assessed the performance on a sentence-picture-matching task. In order to quantify neuronal correlates of language functions in our studies, resting-state functional magnetic resonance imaging (MRI) and diffusion tensor imaging were used. In the third study, we measured the effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on semantic word fluency in the young brain. Using functional resting-state MRI and task-specific functional activity, we were able to assess functional connectivity and activity in language-related brain areas and networks.

Results: The results of the first two studies showed an association between age-related decline in language functions with functional and structural parameters in language-related brain networks. Regarding AGL performance, the first study showed positive

correlations with left- and right-hemisphere structural integrity in language-related inferior frontal areas in older adults. In contrast, higher inter-hemispheric functional connectivity between these areas was related to impaired performance. This detrimental influence of reduced inter-hemispheric inhibition in healthy older adults was confirmed in the second study. Here, we found distinct relationships of behavioral performance and neuronal parameters in young and healthy older adults. While structural integrity in dorsal language-related white matter pathways were related to superior performance in young adults, older adults showed a relationship of ventral language-relevant tracts and performance. In addition, in the third study, we showed a positive effect of tDCS on behavioral performance as well as on the neural efficiency of processing within the specialized language network.

Conclusion: The results of our studies improve the understanding of age-related deterioration of language functions and point towards the potential of tDCS as interventional approach to improve behavioral and neuronal efficiency which might be especially relevant in the context of age-related decline.

1.2. Einleitung und Zielstellung

Mit Sprachfunktionen verbundene kognitive Fähigkeiten wie Syntaxverarbeitung und Wortfindung können sich im Laufe des normalen Altersprozesses verschlechtern [1,2]. Zusätzlich zu behavioralen Veränderungen kann sich auch die neuronale Kommunikation innerhalb und zwischen spezialisierten Netzwerken im gesund alternden Gehirn von der des jungen Gehirns unterscheiden [3]. Bisherige Studien zeigten einen Zusammenhang altersbedingter Veränderungen in funktionellen und strukturellen Parametern von Netzwerken mit dem Erhalt spezifischer kognitiver Funktionen im Alter [4-6]. Die im Zuge des normalen Altersprozesses reduzierte Spezifität und Effizienz der Netzwerke könnte eine Beeinträchtigung der durch diese Netzwerke unterstützten kognitiven Funktionen bedingen [5,7,8]. In Bezug auf Sprachfunktionen wurde vor allem eine starke links-hemisphärische Lateralisierung und intakte inter-regionale Kommunikation innerhalb von fronto-temporo-parietalen Netzwerken im Gehirn positiv mit behavioraler Leistung assoziiert [9-12]. Dabei zeigte sich sowohl auf struktureller als auch auf funktioneller Ebene eine besondere Rolle bilateraler inferior frontaler Gehirnareale im Alter [13-16], d.h. des Broca Areals bzw. der Brodmann Areale (BA) 44/45. Über die genauen neuronalen Korrelate altersbedingter

Abnahme von Sprachfunktionen ist bisher noch wenig bekannt und es stehen keine allgemein akzeptierten Interventionsansätze zu deren Verbesserung zur Verfügung. In diesem Kontext beinhaltete die Zielstellung der ersten beiden Experimente (**Experiment 1 und 2**) die Untersuchung von Syntaxfunktionen und deren neuronaler Korrelate im gesunden Altersprozess. Die funktionelle und strukturelle Architektur, Konnektivität und Integrität in Sprachnetzwerken wurden mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) des Ruhezustandes („*resting state*“) und der Diffusions-Tensor-MRT („*diffusion tensor imaging*“; DTI) untersucht. Ruhe-fMRT ermöglicht die Abbildung intrinsischer Konnektivität bzw. Kommunikation innerhalb von oder zwischen Gehirnarealen und Netzwerken, unabhängig vom Einfluss einer Aufgabenbearbeitung [17]. Die DTI Messung fokussiert sich im Gegensatz dazu nicht auf die graue, sondern auf die Integrität der weißen Substanz des Gehirns und stellt eine Möglichkeit dar, die Mikrostruktur in Form von z.B. fraktionaler Anisotropie („*fractional anisotropy*“; FA) in bestimmten Arealen und Faserverbindungen zu quantifizieren [18]. Dabei lag der Fokus von **Experiment 1** auf der Untersuchung neuronaler Korrelate der grammatikalischen Verarbeitung bei gesunden älteren Probanden, während in **Experiment 2** Syntaxfunktionen und deren funktionelle und strukturelle Korrelate in Syntaxnetzwerken zwischen älteren und jüngeren Probanden verglichen wurden.

Der altersbedingte Leistungsabbau von Sprachfunktionen wirft zusätzlich die Frage nach potentiellen Interventionsansätzen auf. Aus diesem Grund verfolgte die dritte Studie (**Experiment 3**) das Ziel, die Wirkungsmechanismen von anodaler transkranieller Gleichstromstimulation („*anodal transcranial direct current stimulation*“; atDCS) als einen möglichen Interventionsansatz auf behavioraler sowie neuronaler Ebene genauer zu erforschen. In **Experiment 3** wurde die Möglichkeit untersucht, die semantische Wortfindungsleistung mittels atDCS bei gesunden jungen Probanden zu verbessern. atDCS kann durch die Modulation von Ruhemembranpotentialen [19] die kognitive oder motorische Leistung steigern [20-23]. Zur simultanen Untersuchung von Effekten auf die Effizienz in der Verarbeitung von neuronalen Netzwerken wurden während der tDCS Applikation und Aufgabenbearbeitung eine aufgaben-spezifische sowie Ruhe-fMRT Messung durchgeführt.

1.3. Methodik

Experiment 1: 20 gesunde ältere Probanden (10 Frauen; Mittelwert \pm Standardabweichung Alter: $69,9 \pm 3,0$) nahmen an einer behavioralen Testung teil, in der ihre Leistung beim Lernen einer künstlichen Grammatik („*artificial grammar learning*“; AGL) erhoben wurde, sowie an einer MRT, in der eine DTI Messung und eine Ruhe-fMRT durchgeführt wurden.

AGL

Die AGL Aufgabe testet die Fähigkeit, grammatikalische Strukturen aus neuem Material zu extrahieren [24-26] und besteht aus zwei Teilen: (1) der Akquisition oder Lernphase, die als Arbeitsgedächtnisaufgabe vorgestellt wird, bei der auf dem Bildschirm 100 Buchstabenkombinationen präsentiert werden, die nachgetippt werden sollen; diese Kombinationen folgen einer bestimmten Regel, die die Probanden aber nicht kennen; und anschließend (2) der Klassifikation oder Testphase, in der abgefragt wird, ob neu präsentierte Kombinationen der vorher gelernten Regel folgen oder nicht (dabei werden 100 sog. grammatikalisch korrekte – d.h. regelkonforme – und 100 grammatikalisch falsche – d.h. regelwidrige – Kombinationen präsentiert); diese misst somit die grammatikalische Verarbeitung. Die Stimuli bestanden aus nach grammatikalischen Konstruktionsregeln angeordneten Sequenzen von vier bis 12 Konsonanten (M, S, V, R, X). Die Reaktion erfolgte per Tastendruck mit dem linken („regelkonform“) und rechten („regelwidrig“) Zeigefinger. Die Leistung in der Aufgabe wurde dabei quantifiziert durch den Sensitivitätsindex d' („*d-prime*“), welcher die Differenz der relativen Anzahl der Treffer und falscher Alarme abbildet.

MRT Messung und Auswertung

Die MRT wurde mit einem 3-Tesla Siemens Trio MR-System durchgeführt. Neben einer DTI Messung und einer Ruhe-fMRT wurde zusätzlich zur Vereinfachung der Normalisierung eine strukturelle T1-gewichtete Sequenz erhoben. Die Analyse der MRT-Daten erfolgte mit den Programmen FSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>), FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) und AFNI (<http://afni.nimh.nih.gov/afni>). Für die Analyse der Ruhe-fMRT Daten wurden modifizierte Skripte aus dem „*1000 Functional Connectomes Project*“ (www.nitrc.org/projects/fcon_1000) [27] verwendet.

DTI. Anhand der DTI Messung wurde die Mikrostruktur der weißen Substanz durch die FA (als Maß der Unversehrtheit der weißen Substanz) im linken Broca Areal (BA 44/45), in dessen recht-hemisphärisch homologen Areal sowie in von diesen Arealen

ausgehenden Faserverbindungen [28] quantifiziert. Als Methoden der Datenverarbeitung wurde eine trakt-basierte Methode („*tract-based spatial statistics*“; TBSS) [29] zur Bestimmung lokaler Korrelationen der FA Werte mit der AGL Leistung angewendet. Dazu wurden permutationsbasierte statistische Analysen mit dem in FSL implementierten Programm „*randomise*“ durchgeführt [30]. Als Korrektur für multiple Vergleiche diente die Methode des „*threshold free cluster enhancement*“ (TFCE; $p < ,05$) [31]. Zusätzlich wurden mittels probabilistischer Traktographie [18] die aus dem Broca Areal ausgehenden Faserverbindungen modelliert und quantifiziert. Non-parametrische Rangkorrelationskoeffizienten (Spearman's Rho, r_s) wurden als Zusammenhangsmaße der extrahierten FA Werte mit AGL Leistung berechnet.

Ruhe-fMRT. Mit Hilfe der Ruhe-fMRT Messung konnte durch eine vom linken Broca Areal (BA 44/45) ausgehende „*seed*“-basierte Analyse, welche die gemeinsame Aktivitätsänderung von Gehirnarealen über die Zeit (d.h. Korrelation) abbildet, die inter-hemisphärische funktionelle Konnektivität zwischen dem linken und dem rechten BA 44/45 bestimmt und mit der AGL Leistung korreliert werden. Non-parametrische Rangkorrelationskoeffizienten (Spearman's Rho, r_s) wurden als Zusammenhangsmaß der funktionellen Konnektivität mit AGL Leistung berechnet.

Experiment 2: An dieser Studie nahmen 21 ältere (11 Frauen; Mittelwert \pm Standardabweichung Alter: $70,4 \pm 3,2$) sowie 20 jüngere (10 Frauen; $26,3 \pm 3,2$) Probanden teil, deren Syntaxfunktionen mittels der behavioralen Leistung in einer Satz-Bild-Zuordnungsaufgabe operationalisiert wurden. Von allen Probanden wurden Ruhe-fMRT und DTI Messungen erhoben.

Satz-Bild-Zuordnungsaufgabe

Syntaktische Fähigkeiten wurden mit einer Satz-Bild-Zuordnungsaufgabe erfasst. Diese erforderte eine Entscheidung über die Korrespondenz eines auditiv präsentierten Satzes mit einem von zwei visuell präsentierten Bildern. Auf beiden Bildern waren zwei miteinander interagierende Tierkarikaturen dargestellt. Der präsentierte Satz beschrieb drei Attribute dieser Interaktion (emotionaler Ausdruck, Handlung, Farbe). Insgesamt wurden drei Blöcke mit je 66 Stimuli präsentiert, wobei der erste Block als Übungsblock diente und nicht in die Analyse einging. Dabei wurden die Fehlerrate und Reaktionszeit der Entscheidung in Relation zu dem jeweiligen Disambiguationspunkt des Satzes erfasst, d.h. der Position im Satz, bei der eine Entscheidung über die Attribut-Nomen

Beziehung getroffen und somit das korrespondierende Bild ausgewählt werden kann. Die Reaktion erfolgte per Tastendruck mit dem linken und rechten Zeigefinger.

MRT Messung und Auswertung

Die MRT wurde mit einem 3-Tesla Siemens Trio MR-System durchgeführt. Die Parameter der MRT Messung sowie die zur Auswertung herangezogenen Programme und Skripte waren identisch mit denen in Experiment 1.

DTI. Die strukturelle Konnektivität in Form von FA wurde in sprach-relevanten Faserverbindungen bestimmt: im superior longitudinalen Fasciculus („*superior longitudinal fascicle*“; SLF) und im uncinaten Fasciculus („*uncinate fascicle*“; UF) als intra-hemisphärische Konnektivitätsmaße [32,33] sowie im Forceps Minor (auch anteriores Corpus callosum) als inter-hemisphärisches Konnektivitätsmaß [34]. Diese Trakte wurden aus dem John Hopkins University Atlas, der im Programm FSLView implementiert ist, extrahiert und mittels affiner Registrierung in den individuellen Raum gebracht [35]. Non-parametrische Rangkorrelationskoeffizienten (Spearman's Rho, r_s) wurden als Zusammenhangsmaß der extrahierten FA Werte aus diesen Trakten mit der Syntaxleistung in der Satz-Bild-Zuordnungsaufgabe berechnet.

Ruhe-fMRT. Mittels einer vom linken pars opercularis (BA 44) ausgehenden „seed“-basierten Analyse wurde das Syntaxnetzwerk [36] in beiden Gruppen (ältere und junge Probanden) bestimmt. Dazu wurden permutationsbasierte statistische Analysen mit dem in FSL implementierten Programm „*randomise*“ durchgeführt [30]. Als Korrektur für multiple Vergleiche diente die Methode des TFCE ($p < ,05$) [31]. Zur Erstellung einer binären Maske des gemeinsamen Netzwerkes der beiden Altersgruppen wurden die Netzwerke der Gruppen addiert. Gruppenunterschiede in der intra- und inter-hemisphärischen funktionellen Konnektivität in diesem Syntaxnetzwerk sowie deren Zusammenhang mit Syntaxleistung wurden berechnet (Schwellenwert für signifikante Cluster: $p < ,01$; Cluster Kriterium > 30 Voxel; TFCE-korrigiert).

Experiment 3: In dieser Placebo („*sham*“)-kontrollierten Studie nahmen 20 jüngere (10 Frauen; Mittelwert \pm Standardabweichung Alter: 26.7 ± 3.8) Probanden an zwei fMRT Messungen teil, in denen sowohl eine Ruhe- als auch aufgaben-spezifische fMRT während einer semantischen Wortfindungsaufgabe [37] erhoben wurden. In einer der Messungen wurde anodale tDCS appliziert, in der anderen eine Placebo-Stimulation, wobei die Reihenfolge dieser Bedingungen über die Probanden randomisiert wurde.

Semantische Wortfindungsaufgabe

Während der Wortfindungsaufgabe wurden den Probanden sechs verschiedene Kategorien präsentiert, zu denen sie jeweils zehn verschiedene Beispiele nennen sollten (d.h. insgesamt max. 60 richtige Antworten) [37]. Jede der Kategorien wurde zehn Mal hintereinander visuell präsentiert. Die Probanden waren aufgefordert, während jedem dieser zehn Durchgänge ein Beispiel für die entsprechende Kategorie laut zu nennen. Die Antworten wurden über ein Mikrofon aufgezeichnet und transkribiert. Falsche Antworten (der Kategorie nicht zugehörige Beispiele), fehlende Reaktion und Wiederholungen (gleiches Beispiel oder Synonym) wurden als Fehler definiert. Dabei wurden für die zwei Bedingungen (anodale tDCS, Placebo-Stimulation) zwei in ihrer Schwierigkeit gleiche Kategoriensets generiert, deren Vergleichbarkeit in einer vorangegangenen Pilotstudie sichergestellt wurde.

tDCS

Für die Gleichstromstimulation wurde ein batteriebetriebener, MRT-kompatibler Stimulator verwendet (DC-Stimulator Plus, neuroConn GmbH), der außerhalb des Scannerraums positioniert wurde. Dabei wurde anodale tDCS mit einer 5 x 7 cm² großen Elektrode (mit rechts orbito-frontaler 10 x 10 cm² Referenzelektrode) über einem Kern-Sprachareal, dem linken inferior frontalen Gyrus (IFG) [21,38], mit einer konstanten Stromstärke von 1 mA (10 s „fade in/out“) während der Ruhe- und aufgaben-spezifischen fMRT Messung appliziert. Während der Placebo-Stimulation wurde der Strom nur für insgesamt 30 Sekunden lang appliziert, um das tDCS-typische Kribbeln auf der Kopfhaut hervorzurufen und die Probanden hinsichtlich der Stimulationsart zu blinden [39].

MRT Messung und Auswertung

Die MRT wurde mit einem 3-Tesla Siemens Trio MR-System durchgeführt. Neben der Erhebung der Ruhe-fMRT sowie einer aufgaben-spezifischen fMRT Messung wurde in jeder experimentellen Sitzung eine T1-gewichtete Sequenz gemessen.

Aufgaben-spezifische fMRT. Die Auswertung der aufgaben-spezifischen fMRT erfolgte mit SPM5 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK). Aufgabenspezifische Aktivierungen während der erfolgreichen Aufgabenbearbeitung wurden aus dem linken ventralen IFG, dessen rechts-hemisphärisch homologen Areal und dem linken dorsalen IFG [40,41] extrahiert und mit Hilfe eines t-Tests ($p < ,05$) zwischen den Bedingungen verglichen.

Ruhe-fMRT. Für die Analyse der Ruhe-fMRT mittels LIPSIA [42] wurde eine Eigenvektor-Zentralitäts-Analyse („*eigenvector centrality mapping*“; ECM) durchgeführt. ECM weist jedem Voxel im Gehirn einen Zentralitätswert zu, wobei ein höherer Wert auf höhere Konnektivität mit anderen zentralen Voxeln hinweist [43]. Die Analyse wurde auf nieder-frequente Fluktuationen von 0,03 bis 0,06 Hz beschränkt. Die resultierende Konnektivität im Gehirn wurde mit Hilfe eines t-Tests für jeden Voxel im 3D-Datensatz zwischen den Stimulationsbedingungen verglichen ($p < ,05$; korrigiert für multiple Vergleiche mittels Monte-Carlo Simulation).

1.4. Ergebnisse

Experiment 1: Alle Probanden konnten die implizite Grammatik erfolgreich lernen (Mittelwert \pm Standardabweichung d' : $0,64 \pm 0,37$) und gaben in einem Abschlussfragebogen an, sich der Regeln nicht bewusst gewesen zu sein. Die AGL Leistung korrelierte signifikant mit dem Alter der Probanden ($r_s = -,50$; $p < ,05$).

Die AGL Leistung korrelierte signifikant mit der FA des linken ($r_s = ,64$; $p < ,01$) und rechten BA 44/45 ($r_s = ,50$; $p < ,05$; Abb. 1A) sowie mit der FA in vom Broca Areal ausgehenden Faserverbindungen ($r_s = ,53$; $p < ,05$; Abb. 1B). Die Richtung der Korrelationskoeffizienten wies auf einen Zusammenhang zwischen erhaltener struktureller Integrität der weißen Substanz und besserer AGL Leistung hin. Vom rechten BA 44/45 ausgehende Faserverbindungen zeigten keine signifikante Korrelation mit der AGL Leistung.

Des Weiteren korrelierte die AGL Leistung signifikant mit der inter-hemisphärischen funktionellen Konnektivität zwischen dem linken und rechten BA 44/45 ($r_s = -,50$; $p < ,05$), welches auf einen Zusammenhang zwischen einer geringeren inter-hemisphärischen Konnektivität und besserer Leistung hindeutete (Abb. 1C).

Ein lineares Regressionsmodell mit den eingeschlossenen Variablen „Alter“, „FA des linken BA 44/45“, „FA des rechten BA 44/45“, „FA der vom Broca Areal ausgehenden Trakte“ und „funktionelle Konnektivität zwischen linkem und rechtem BA 44/45“ ergab zwei signifikante Prädiktoren der AGL Leistung: die strukturelle Integrität der weißen Substanz innerhalb des linken BA 44/45 sowie die funktionelle Konnektivität der linken und rechten BA 44/45. Dieses statistische Modell erklärte 51,3 % ($R^2 = 44,3$ %) der Varianz in der AGL Leistung.

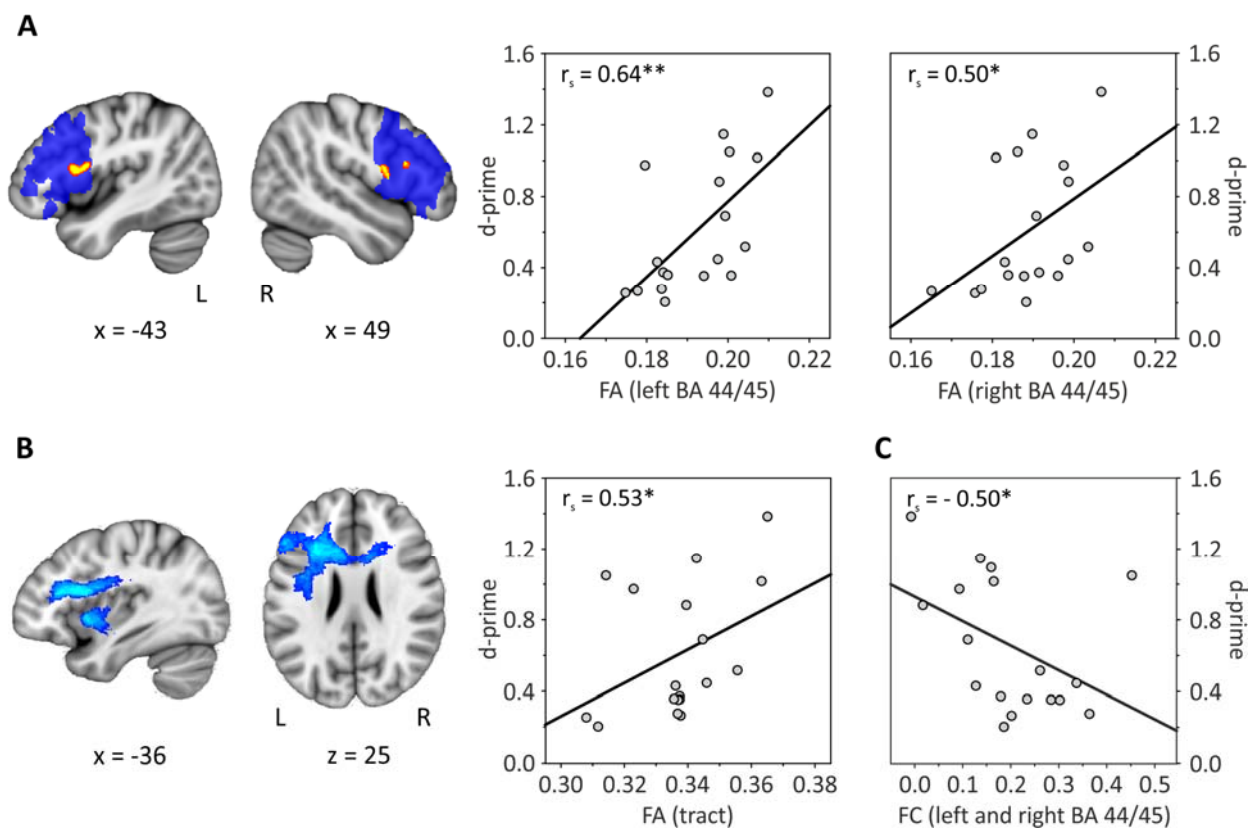


Abb. 1: Korrelationen der AGL Leistung (d-prime) mit: (A) Bereichen innerhalb der BA 44/45 (blau), welche in der trakt-basierten Methode (TBSS) signifikant wurden (gelb-rot) sowie mit aus dem linken und rechten BA 44/45 extrahierten FA Werte; (B) mit vom Broca Areal ausgehenden Trakten; (C) funktioneller Konnektivität zwischen dem linken und rechten BA 44/45. L, linke Hemisphäre; R, rechte Hemisphäre; BA, Brodmann Areal; FA, fraktionale Anisotropie; FC, funktionelle Konnektivität; * $p < ,05$ ** $p < ,01$.

Experiment 2: Ältere Probanden waren im Vergleich zu jungen marginal signifikant schlechter ($F_{(1,36)} = 3,29$; $p = ,08$) und höchst signifikant langsamer in der Bearbeitung der Satz-Bild-Zuordnungsaufgabe ($F_{(1,36)} = 31,65$; $p < ,001$).

Funktionelle Netzwerke zeigten überlappende Muster zwischen gesunden älteren und jungen Probanden und repräsentierten klassische links-lateralisierte mit Sprach- und Syntaxfunktionen assoziierte perisylvische Netzwerke [11,12,33,44] (Abb. 2A). Jüngere Probanden zeigten dabei eine höhere funktionelle Konnektivität innerhalb des links-lateralisierten Netzwerkes (Abb. 2B). Im Gegensatz dazu waren die Netzwerke der älteren Probanden durch eine höhere Konnektivität zum links-hemisphärischen mittleren frontalen Gyrus, zum linken und rechten angulären Gyrus sowie zu thalamischen Arealen charakterisiert (Abb. 2B). Die höhere inter-hemisphärische Konnektivität zum rechts inferior frontalen und angulären Gyrus bei älteren Probanden war mit einer schlechteren Leistung assoziiert (Abb. 2C), während die intra-

hemisphärische Konnektivität innerhalb des Syntaxnetzwerkes mit einer besseren Syntaxleistung bei jungen Probanden zusammenhing (Abb. 2D).

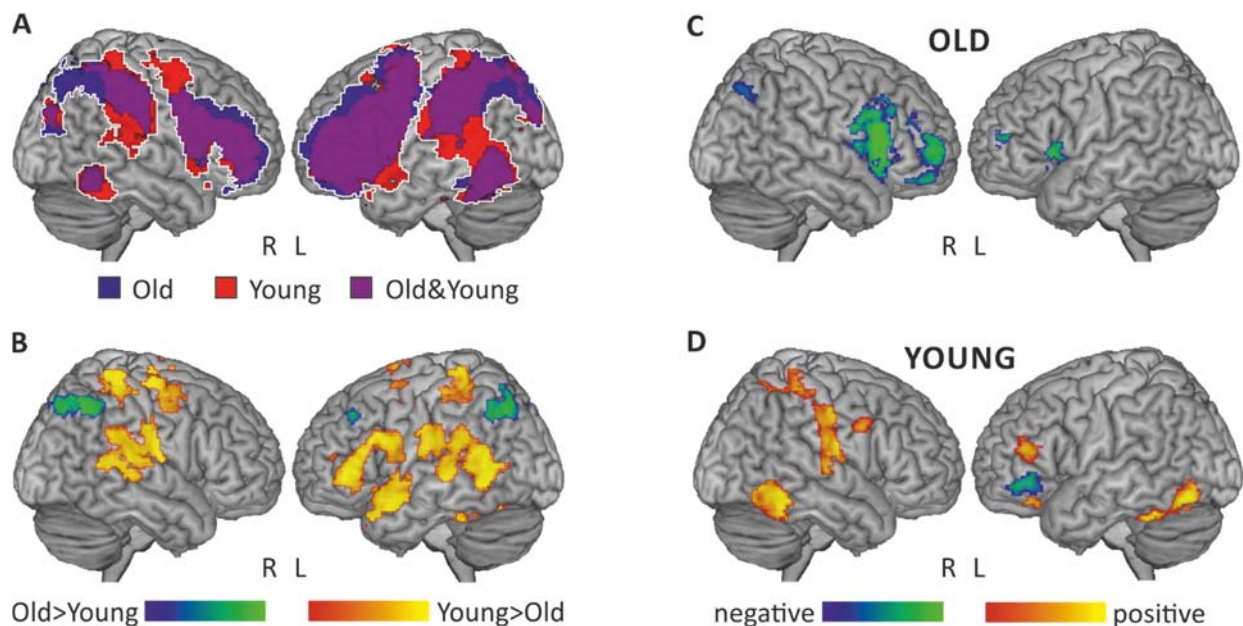


Abb. 2: Funktionelle Konnektivität. (A) Topografie der funktionellen Konnektivität bei älteren (blau) und jüngeren (rot) Probanden und deren Überlappung (violett); gemeinsames Netzwerk (weiße Umrandung); (B) Unterschiede in der funktionellen Konnektivität innerhalb des Syntaxnetzwerkes zwischen älteren und jungen Probanden; (C) und (D) Korrelationen der Syntaxleistung mit der funktionellen Konnektivität innerhalb des Syntaxnetzwerkes bei älteren (C) und jungen (D) Probanden; L, linke Hemisphäre; R, rechte Hemisphäre; „positive“/„negative“, positive/negative Assoziation mit Syntaxleistung.

Auf struktureller Ebene zeigte sich eine Korrelation inter-hemisphärischer Konnektivität im anterioren Corpus callosum mit der Syntaxleistung in beiden Gruppen (alt: $r_s = -.50$; $p < .05$; jung: $r_s = -.64$; $p < .001$) sowie ein Zusammenhang mit inter-hemisphärischer funktioneller Konnektivität, allerdings nur in der älteren Gruppe ($r_s = -.65$; $p < .01$). In der jungen Gruppe zeigte die intra-hemisphärische Konnektivität des SLF eine signifikante Korrelation mit Leistung ($r_s = -.49$; $p < .05$) und einen Trend für einen Zusammenhang mit intra-hemisphärischer funktioneller Konnektivität ($r_s = .47$; $p < .06$). In der älteren Gruppe zeigte die intra-hemisphärische Konnektivität des UF eine signifikante Korrelation mit Leistung ($r_s = .48$; $p < .05$) sowie mit intra-hemisphärischer funktioneller Konnektivität ($r_s = .54$; $p < .05$; Abb. 3).

Experiment 3: tDCS führte zu einem verbesserten Wortabruf im Vergleich zu der Placebo-Stimulation (Mittelwert \pm Standardabweichung Anzahl korrekter Beispiele: $55,7 \pm 2,9$ vs. $53,3 \pm 3,6$; $t_{(19)} = 2,94$; $p < .01$).

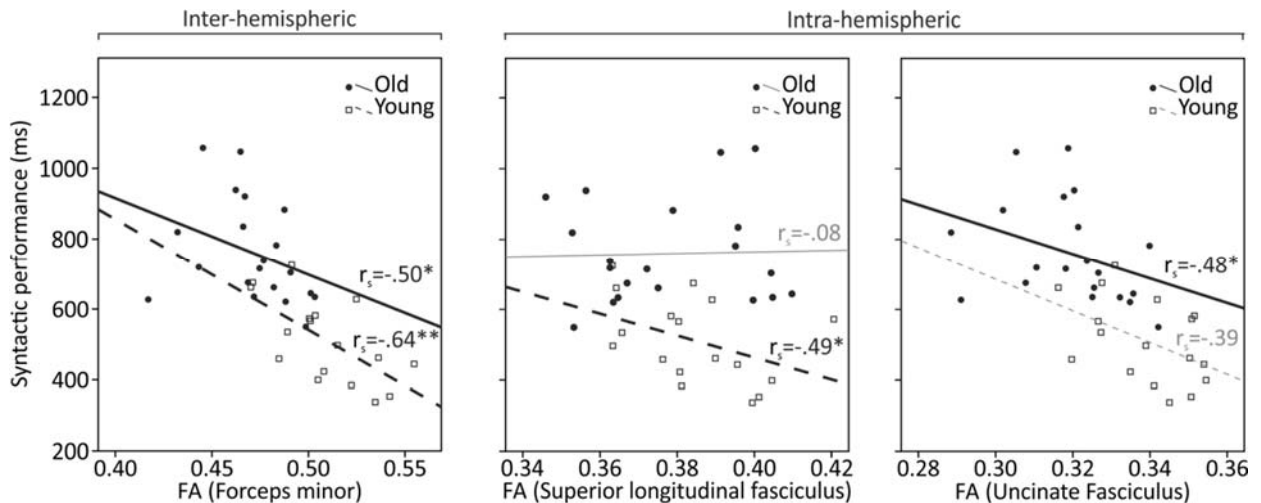


Abb. 3: Korrelationen der Syntaxleistung mit der strukturellen Integrität (d.h. FA) im anterioren Corpus callosum (Forceps Minor; links), im superioren longitudinalen Fasciculus (mitte) und im uncinaten Fasciculus (rechts) bei älteren und jungen Probanden. FA, fraktionale Anisotropie.

Ausgeprägte Gehirnaktivität zeigte sich primär im lateralen (ventralen und dorsalen) IFG und in medialen frontalen Arealen. Zudem konnte auch im linken posterioren Temporallappen, parietalen Arealen sowie dem rechten IFG Aktivität während der Aufgabendurchführung beobachtet werden. Während atDCS wurde eine selektiv reduzierte Aktivität im linken ventralen IFG im Vergleich zur Placebo-Stimulation nachgewiesen ($t_{(19)} = 2,58$; $p < ,05$). Es gab keinen Unterschied in den Kontrollregionen (rechter ventraler IFG und linker dorsaler IFG; Abb. 4A).

Die ECM-Analyse während der Ruhe-fMRT zeigte eine unter atDCS erhöhte Konnektivität im IFG und anderen zentralen Knotenpunkten des bilateralen Sprachnetzwerkes [45,46], indiziert durch höhere Eigenvektor-Zentralitätswerte in der atDCS- im Vergleich zur Placebo-Stimulation (Abb. 4B).

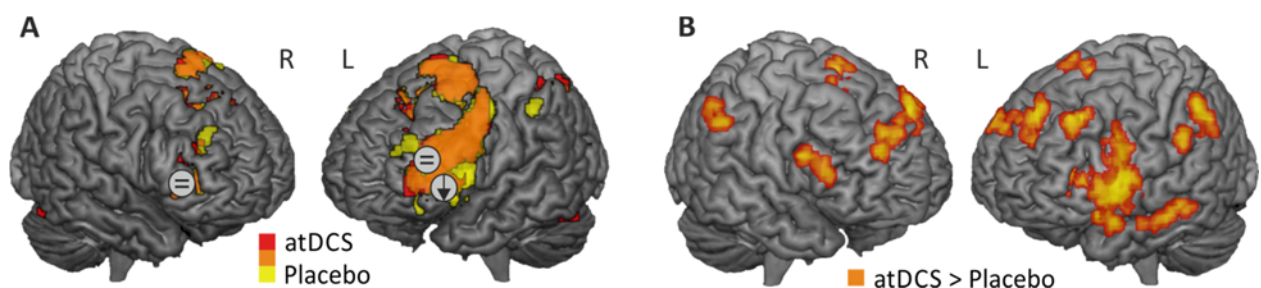


Abb. 4: (A) Überlappende Aktivitätsmuster (orange) unter tDCS (rot) und Placebo-Stimulation (gelb): Geringere Aktivität im ventralen IFG unter atDCS im Vergleich zu „sham“ (\downarrow); keine Aktivitätsunterschiede im dorsalen IFG sowie im rechten ventralen IFG (=). (B) Erhöhte Konnektivität in zentralen Knotenpunkten des Sprachnetzwerkes unter atDCS im Vergleich zu „sham“ (rot). atDCS, anodale transkranielle Gleichstromstimulation; „sham“, Placebo-Stimulation; L, linke Hemisphäre; R, rechte Hemisphäre.

1.5. Diskussion

Experiment 1: Die Beobachtung einer Assoziation zwischen der grammatikalischer Verarbeitung und der strukturellen Integrität im Broca Areal in unseren gesunden älteren Probanden konnte vorherige Studienergebnisse von Flöel, et al. [28] mit jungen Probanden replizieren. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass bei älteren Probanden auch die Integrität der weißen Substanz im rechten homologen Areal mit der grammatikalischen Fähigkeit korrelierte. Somit stützt unsere Studie bisherige Befunde zum Zusammenhang struktureller Parameter rechts-hemisphärischer Areale mit Sprachprozessen im Alter. So fanden auch Obler, et al. [13] eine bilaterale Korrelation der strukturellen Integrität in perisylvischen und frontalen Arealen mit der Benennleistung älterer Probanden. Diese Assoziation wurde auch in der Studie von Stamatakis, et al. [14] gefunden. Wir fanden keinen Zusammenhang mit vom rechten BA 44/45 ausgehenden Faserverbindungen. In der Studie von Stamatakis, et al. [14] zeigte sich ähnlich wie bei uns eine dominantere Rolle der links-hemisphärischen strukturellen Integrität für Sprachprozesse im Alter.

Der negative Zusammenhang zwischen der inter-hemisphärischen funktionellen Konnektivität und der Leistung älteren Probanden weist darauf hin, dass sich höhere zeitliche Synchronisation der spontanen Aktivität zwischen dem linken und rechten BA 44/45 negativ auf die grammatikalischen Fähigkeiten auswirken können. Da die Akquisition syntaktischer Strukturen mit hoher Wahrscheinlichkeit von der Funktionalität eines links-hemisphärischen perisylvischen Sprachnetzwerkes abhängt [11,47], könnte eine funktionelle Verbindung zu rechts-hemisphärischen Arealen auf eine Dysfunktionalität dieses Netzwerkes hinweisen und somit schlechtere Leistung bedingen. So konnte bisher gezeigt werden, dass höhere funktionelle Konnektivität innerhalb dieser Netzwerke bessere Leistungen vorhersagt [7], während spontane Aktivitätssynchronisation zu Arealen außerhalb spezialisierter Netzwerke zu schlechterer Leistung führten [48]. Wir vermuten, dass eine höhere funktionelle Korrelation zwischen bilateralen präfrontalen Arealen durch eine altersbedingt abnehmende Inhibition verursacht werden könnte, die durch inter-hemisphärische Faserverbindungen vermittelt wird [34,49]. Diese könnte besonders bei stark lateralisierten Funktionen wie Syntaxfähigkeiten von besonderer Bedeutung sein. In diesem Kontext könnte eine geringe inter-hemisphärische Kopplung in Verbindung mit einer hohen intra-hemisphärischen Kopplung Sprachfähigkeiten begünstigen.

Experiment 2: In beiden Altersgruppen konnten klassische mit Sprachfähigkeiten assoziierte perisylvische funktionelle Netzwerke identifiziert werden [11,12,33,44]. Der linke pars opercularis (BA 44) wies funktionelle Verbindungen zu Gehirnarealen auf, die an phonologischer, syntaktischer und semantischer Verarbeitung beteiligt sind. Dazu gehören bilaterale inferior frontale (BA 44, BA 45, BA 47), links mittlere und posterior temporale, bilaterale inferior parietale (supramarginale und anguläre Gyri) sowie subkortikale (Thalamus, Basalganglien) Areale [cf., 11]. Dieses Netzwerk wurde in Vorstudien mittels Ruhe-fMRT bereits bei Kindern und jungen Probanden [9-12] – jedoch noch nicht bei gesunden älteren Probanden – charakterisiert. In unserer Studie wiesen jüngere Probanden eine höhere funktionelle Konnektivität innerhalb des fronto-temporo-parietalen Netzwerkes auf, die mit einer besseren Syntaxleistung zusammenhing. Diese Beobachtung ist konsistent mit bisherigen Charakterisierungen von Syntaxnetzwerken und deren Bedeutung [11,36,50,51]. Im Gegensatz dazu zeigten ältere Probanden eine höhere Konnektivität zu bilateralen angulären Gyri sowie zum linken mittleren Frontalkortex. Zusätzlich korrelierten funktionelle Verbindungen zu rechts frontalen und angulären Gyri negativ mit Syntaxleistung. Diese Ergebnisse deuten auf ein nicht ausreichend effizientes Syntaxnetzwerk bei älteren Probanden, wodurch die Notwendigkeit der Integration zusätzlicher Netzwerke wie des Semantiknetzwerkes [36,50,52], des Arbeitsgedächtnisnetzwerkes [53,54] und des „Default Mode“ Netzwerkes [55,56] entstehen kann, um die Funktionalität des syntaktischen Systems zu gewährleisten [36,50,57]. Diese erhöhte Konnektivität zu anderen Netzwerken reflektiert eine reduzierte Effizienz und ist mit schlechterer Leistung assoziiert [3,5]. Dabei weist die negative Assoziation der inter-hemisphärischen Konnektivität mit Leistung – konsistent mit den Ergebnissen unserer vorherigen Studie (Experiment 1) – auf eine besondere Bedeutung inter-hemisphärischer Inhibitionsprozesse hin, die im Alter im Zuge der altersbedingten Reorganisation exzitatorischer und inhibitorischer Prozesse reduziert sein können [34]. Auch auf struktureller Ebene zeigte sich ein Einfluss inter-hemisphärischer Konnektivität im anterioren Corpus callosum auf die behaviorale Leistung in beiden Gruppen. Zusätzlich konnte ein Zusammenhang der inter-hemisphärischen strukturellen mit der inter-hemisphärischen funktionellen Konnektivität, allerdings nur in der älteren Gruppe, beobachtet werden. Dieses Ergebnis lässt eine besondere Bedeutung struktureller Integrität als anatomische Grundlage funktioneller Kommunikation für den altersbedingten Abbau von Sprachfunktionen vermuten [34,58]. In der jungen Gruppe

zeigte die intra-hemisphärische Konnektivität des SLF einen positiven Zusammenhang mit der Leistung sowie mit der intra-hemisphärischen funktionellen Konnektivität. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der älteren Gruppe ein positiver Zusammenhang der intra-hemisphärischen Konnektivität des UF mit der Leistung und mit der intra-hemisphärischen funktionellen Konnektivität. Diese Dissoziation lässt einen distinkten Einfluss der für Syntaxfunktionen relevanten dorsalen und ventralen Trakte [32,57,59] in den Altersgruppen annehmen: Während die Integrität des dorsalen Traktes bei jungen Probanden eine Rolle für deren Syntaxfähigkeiten spielte, schien die Leistung älterer Probanden eher von der Intaktheit ventraler Faserverbindungen abzuhängen.

Experiment 3: In Übereinstimmung mit vorherigen Studien [21,38] zeigte sich durch atDCS, verglichen mit Placebo-Stimulation, eine signifikante Verbesserung der semantischen Wortabrufleistung. Die verbesserte Leistung war mit einer signifikant reduzierten aufgaben-spezifischen Aktivierung des ventralen IFG assoziiert, welcher spezifisch beim semantischen Wortabruf eine Rolle spielt [41]. Eine reduzierte Aktivität könnte auf eine effizientere Verarbeitung in aufgaben-relevanten Gehirnarealen hinweisen. Diese Vermutung wurde auch in einer aktuellen Studie von Holland et al. [23] bestätigt, die eine Assoziation zwischen einer verbesserten Bilderbenennungsleistung nach Stimulation über dem linken IFG und reduzierter Aktivität im linken IFG sowie im prä-motorischen Kortex zeigen konnte. Diese „Weniger-ist-mehr“-Hypothese wurde in zahlreichen Vorstudien beschrieben: Reduzierte Aktivierung aufgaben-relevanter Areale fand sich bei der Konsolidierung motorischen Lernens [60] sowie bei verbesserten Gedächtnisleistungen [61]. Bei der Untersuchung von Sprachfunktionen standen bessere Leistungen ebenfalls in Zusammenhang mit stärkerer (links) Lateralisierung von Aktivität in präfrontalen Arealen [62]. Des Weiteren korrelierte eine stärker bilaterale Aktivierung im IFG bei gesunden älteren Probanden mit reduzierter semantischer Wortabrufleistung [15,37] und bei jungen Probanden mit erhöhter Aufgabenschwierigkeit [41].

Die funktionelle Konnektivitätsanalyse des Gehirns während des Ruhe-fMRT komplementierte die Analyse aufgaben-spezifischer Aktivitätsveränderungen unter atDCS. Dabei lag der Fokus auf nieder-frequenten Oszillationen, welche die zugrunde liegende anatomische Konnektivität widerspiegeln und ein physiologisches Substrat für Informationsverarbeitung auf Netzwerkebene darstellen [63-65]. Diese Analyse zeigte, dass die Konnektivität des linken IFG mit anderen sprach-relevanten fronto-temporo-

parietalen Arealen durch die Applikation von schwachem Gleichstrom erhöht werden konnte. Die Areale, in denen sich Stimulationseffekte zeigten, überlappten hierbei stark mit Hauptknotenpunkten des Sprachnetzwerkes, die mittels verschiedener Sprachaufgaben identifiziert wurden [45,46,66]. Dieses Netzwerk umfasste Areale, die semantische, phonologische und syntaktische Verarbeitung vermitteln (d.h. der bilaterale IFG, der inferior parietale Kortex, der linke mittlere temporale Gyrus), und auch Areale, die für Arbeitsgedächtnis- und Aufmerksamkeitsprozesse von Bedeutung sind (d.h. der dorsolaterale präfrontale und der mediale frontale Kortex) [45,46]. Unsere Studie erlaubt somit neuartige Einblicke in lokale und globale Effekte von tDCS auf die mit der Verbesserung von Leistung assoziierte Gehirnaktivität und -konnektivität. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass durch tDCS induzierte Konnektivitätssteigerungen in spezifischen Netzwerken mit verstärkter neuronaler Effizienz in diesen Netzwerken einhergehen könnten.

Fazit

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Integrität der weißen Substanz, die sprach-relevanten präfrontalen Gehirnregionen zugrunde liegt und deren inter-hemisphärische funktionelle Verknüpfung den Erwerb grammatikalischer Regeln in einer impliziten Lernaufgabe bei gesunden älteren Probanden beeinflussen. Dies gibt Aufschluss über die neuronalen Korrelate der inter-individuellen Variabilität von Sprachfunktionen bei älteren Probanden. Der Vergleich der Syntaxleistung und der damit verbundenen funktionellen und strukturellen Netzwerke zwischen gesunden älteren und jungen Probanden in der darauffolgenden Studie ermöglichte Einblicke in altersbedingte Veränderungen neuronaler Korrelate von Sprachfunktionen. Die Beeinträchtigung der Syntaxfunktion im Alter war dabei assoziiert mit der Abnahme funktioneller Konnektivität in links-hemisphärisch lateralisierten Netzwerken, welche die syntaktische Verarbeitung unterstützen. Zusätzlich lassen die Ergebnisse vermuten, dass die Leistung im Alter nicht wie bei jungen Probanden auf der strukturellen Integrität dorsaler Faserverbindungen, sondern stattdessen auf der Integrität ventraler Faserverbindungen beruht. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die tDCS eine effektive Methode darstellt, um die Leistung im Wortabruf und die damit verbundenen neuronalen Korrelate in Sprachnetzwerken zu modulieren. Die Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass tDCS die intrinsischen Oszillationen in mehreren miteinander funktionell verbundenen Gehirnarealen moduliert, und dadurch eine effizientere

Verarbeitung in aufgaben-relevanten Arealen sowie verbesserte Aufgabenleistung induziert. Die Studie mit jungen Probanden stellte dabei einen ersten Schritt zur Untersuchung der behavioralen und neuronalen Mechanismen von tDCS-Effekten auf Sprachprozesse dar. In einer anschließenden Studie mit identischem Ablauf konnten wir ähnliche positive Effekte von tDCS auf die Wortfindungsleistung und funktionelle Gehirnaktivität und -konnektivität bei älteren Probanden zeigen [67].

Folglich ermöglichen die Erkenntnisse dieser Studien Rückschlüsse auf Assoziationen zwischen neuronalen und behavioralen Parametern sowie auf eine Distinktheit dieser Verbindungen zwischen Altersgruppen. Zusätzlich geben sie Hinweise auf die Kausalität der Zusammenhänge und auf die Möglichkeit, diese zu beeinflussen. Diese Erkenntnisse könnten vor allem im Kontext gesunder und pathologischer Altersprozesse relevant sein, welche meist nicht nur mit einer kognitiven Leistungsreduktion, sondern auch mit einer verringerten Effizienz funktioneller Netzwerke im Gehirn verbunden sind [8].

1.6. Literaturverzeichnis

- 1 Burke DM, Shafto MA. Aging and language production. *Curr Dir Psychol Sci* 2004;13:21-4.
- 2 Cotelli M, Manenti R, Brambilla M, Zanetti O, Miniussi C. Naming ability changes in physiological and pathological aging. *Front Neurosci* 2012;6:120.
- 3 Grady C. The cognitive neuroscience of ageing. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:491-505.
- 4 Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, et al. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron* 2007;56:924-35.
- 5 Geerligs L, Maurits NM, Renken RJ, Lorist MM. Reduced specificity of functional connectivity in the aging brain during task performance. *Hum Brain Mapp* 2012; doi: 10.1002/hbm.22175 [Epub ahead of print]
- 6 Wen W, Zhu W, He Y, et al. Discrete neuroanatomical networks are associated with specific cognitive abilities in old age. *J Neurosci* 2011;31:1204-12.
- 7 Peelle JE, Troiani V, Wingfield A, Grossman M. Neural processing during older adults' comprehension of spoken sentences: Age differences in resource allocation and connectivity. *Cereb Cortex* 2010;20:773-82.
- 8 Antonenko D, Floel A. Efficient aging of the brain by staying selectively connected: A mini-review. *Gerontology* in press
- 9 Tomasi D, Volkow ND. Resting functional connectivity of language networks: Characterization and reproducibility. *Mol Psychiatry* 2012;17:841-54.
- 10 Turken AU, Dronkers NF. The neural architecture of the language comprehension network: Converging evidence from lesion and connectivity analyses. *Front Syst Neurosci* 2011;5:1.

- 11 Xiang H-D, Fonteijn HM, Norris DG, Hagoort P. Topographical functional connectivity pattern in the perisylvian language networks. *Cereb Cortex* 2010;20:549-60.
- 12 Friederici AD, Brauer J, Lohmann G. Maturation of the language network: From inter- to intrahemispheric connectivities. *PLoS One* 2011;6:e20726.
- 13 Obler LK, Rykhlevskaia E, Schnyer D, et al. Bilateral brain regions associated with naming in older adults. *Brain Lang* 2010;113:113-23.
- 14 Stamatakis EA, Shafto MA, Williams G, Tam P, Tyler LK. White matter changes and word finding failures with increasing age. *PLoS ONE* 2011;6:e14496.
- 15 Meinzer M, Seeds L, Flaisch T, et al. Impact of changed positive and negative task-related brain activity on word-retrieval in aging. *Neurobiol Aging* 2012;33:656-69.
- 16 Tyler LK, Shafto MA, Randall B, Wright P, Marslen-Wilson WD, Stamatakis EA. Preserving syntactic processing across the adult life span: The modulation of the frontotemporal language system in the context of age-related atrophy. *Cereb Cortex* 2010;20:352-64.
- 17 Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:700-11.
- 18 Behrens TEJ, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MFS, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage* 2007;34:144-55.
- 19 Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist* 2011;17:37-53.
- 20 Antal A, Polania R, Schmidt-Samoa C, Dechent P, Paulus W. Transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex during fmri. *NeuroImage* 2011;55:590-6.
- 21 Cattaneo Z, Pisoni A, Papagno C. Transcranial direct current stimulation over broca's region improves phonemic and semantic fluency in healthy individuals. *Neuroscience* 2011;183:64-70.
- 22 Floel A, Suttorp W, Kohl O, et al. Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *Neurobiol Aging* 2012;33:1682-9.
- 23 Holland R, Leff AP, Josephs O, et al. Speech facilitation by left inferior frontal cortex stimulation. *Curr Biol* 2011;21:1403-7.
- 24 Reber AS. Implicit learning of artificial grammars. *J Verb Learn Verb Be* 1967;6:855-63.
- 25 de Vries MH, Barth ACR, Maiworm S, Knecht S, Zwitserlood P, Flöel A. Electrical stimulation of broca's area enhances implicit learning of an artificial grammar. *J Cognitive Neurosci* 2009:2427-36.
- 26 Kurten J, De Vries MH, Kowal K, Zwitserlood P, Floel A. Age affects chunk-based, but not rule-based learning in artificial grammar acquisition. *Neurobiol Aging* 2012;33:1311-7.
- 27 Biswal BB, Mennes M, Zuo XN, et al. Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:4734-9.
- 28 Flöel A, de Vries MH, Scholz J, Breitenstein C, Johansen-Berg H. White matter integrity in the vicinity of broca's area predicts grammar learning success. *NeuroImage* 2009;47:1974-81.
- 29 Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage* 2006;31:1487-505.
- 30 Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: A primer with examples. *Hum Brain Mapp* 2002;15:1-25.

- 31 Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: Addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage* 2009;44:83-98.
- 32 Rolheiser T, Stamatakis EA, Tyler LK. Dynamic processing in the human language system: Synergy between the arcuate fascicle and extreme capsule. *J Neurosci* 2011;31:16949-57.
- 33 Friederici AD. The brain basis of language processing: From structure to function. *Physiol Rev* 2011;91:1357-92.
- 34 Fling BW, Peltier SJ, Bo J, Welsh RC, Seidler RD. Age differences in interhemispheric interactions: Callosal structure, physiological function, and behavior. *Front Neurosci* 2011;5:38.
- 35 Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal* 2001;5:143-56.
- 36 Friederici AD. The cortical language circuit: From auditory perception to sentence comprehension. *Trends Cogn Sci* 2012;16:262-8.
- 37 Meinzer M, Flaisch T, Wilser L, et al. Neural signatures of semantic and phonemic fluency in young and old adults. *J Cogn Neurosci* 2009;21:2007-18.
- 38 Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM. Safety and cognitive effect of frontal dc brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 2005;64:872-5.
- 39 Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial dc stimulation (tdcs): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006;117:845-50.
- 40 Nagel IE, Schumacher EH, Goebel R, D'Esposito M. Functional mri investigation of verbal selection mechanisms in lateral prefrontal cortex. *NeuroImage* 2008;43:801-7.
- 41 Thompson-Schill SL, D'Esposito M, Aguirre GK, Farah MJ. Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: A reevaluation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:14792-7.
- 42 Lohmann G, Muller K, Bosch V, et al. Lipsia--a new software system for the evaluation of functional magnetic resonance images of the human brain. *Comput Med Imaging Graph* 2001;25:449-57.
- 43 Lohmann G, Margulies DS, Horstmann A, et al. Eigenvector centrality mapping for analyzing connectivity patterns in fmri data of the human brain. *PLoS ONE* 2010;5:e10232.
- 44 Lohmann G, Hoehl S, Brauer J, et al. Setting the frame: The human brain activates a basic low-frequency network for language processing. *Cereb Cortex* 2010;20:1286-92.
- 45 Poeppel D, Hickok G. Towards a new functional anatomy of language. *Cognition* 2004;92:1-12.
- 46 Price CJ. The anatomy of language: Contributions from functional neuroimaging. *J Anat* 2000;197 Pt 3:335-59.
- 47 Wingfield A, Grossman M. Language and the aging brain: Patterns of neural compensation revealed by functional brain imaging. *J Neurophysiol* 2006;96:2830-9.
- 48 Koyama MS, Di Martino A, Zuo XN, et al. Resting-state functional connectivity indexes reading competence in children and adults. *J Neurosci* 2011;31:8617-24.
- 49 Netz J, Ziemann U, Homberg V. Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man. *Exp Brain Res* 1995;104:527-33.
- 50 Vigneau M, Beaucousin V, Herve PY, et al. Meta-analyzing left hemisphere language areas: Phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage* 2006;30:1414-32.

- 51 Vigneau M, Beaucousin V, Herve PY, et al. What is right-hemisphere contribution to phonological, lexico-semantic, and sentence processing? Insights from a meta-analysis. *Neuroimage* 2011;54:577-93.
- 52 Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 2009;19:2767-96.
- 53 Makuuchi M, Bahlmann J, Anwender A, Friederici AD. Segregating the core computational faculty of human language from working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:8362-7.
- 54 Meyer L, Obleser J, Anwender A, Friederici AD. Linking ordering in broca's area to storage in left temporo-parietal regions: The case of sentence processing. *Neuroimage* 2012;62:1987-98.
- 55 Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1124:1-38.
- 56 Raichle ME. The restless brain. *Brain Connect* 2011;1:3-12.
- 57 Weiller C, Bormann T, Saur D, Musso M, Rijntjes M. How the ventral pathway got lost: And what its recovery might mean. *Brain Lang* 2011;118:29-39.
- 58 Langan J, Peltier SJ, Bo J, Fling BW, Welsh RC, Seidler RD. Functional implications of age differences in motor system connectivity. *Front Syst Neurosci* 2010;4:17.
- 59 Saur D, Kreher BW, Schnell S, et al. Ventral and dorsal pathways for language. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:18035-40.
- 60 Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 1994;263:1287-9.
- 61 Gonsalves BD, Kahn I, Curran T, Norman KA, Wagner AD. Memory strength and repetition suppression: Multimodal imaging of medial temporal cortical contributions to recognition. *Neuron* 2005;47:751-61.
- 62 Abutalebi J. Neural aspects of second language representation and language control. *Acta Psychol (Amst)* 2008;128:466-78.
- 63 Achard P, De Schutter E. Complex parameter landscape for a complex neuron model. *PLoS Comput Biol* 2006;2:e94.
- 64 Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J, Bullmore E. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci* 2006;26:63-72.
- 65 Salvador R, Suckling J, Schwarzbauer C, Bullmore E. Undirected graphs of frequency-dependent functional connectivity in whole brain networks. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005;360:937-46.
- 66 Catani M, Jones DK, ffytche DH. Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol* 2005;57:8-16.
- 67 Meinzer M, Lindenberg R, Antonenko D, Flaisch T, Floel A. Anodal transcranial direct current stimulation temporarily reverses age-associated cognitive decline and functional brain activity changes. *J Neurosci* 2013;33:12470-8.

2. Anteilserklärung

Daria Antonenko hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Antonenko, D., Meinzer, M., Lindenberg, R., Witte, A. V., Flöel, A. 2012. Grammar learning in older adults is linked to white matter microstructure and functional connectivity. *NeuroImage* 62(3), 1667-74.

Beitrag im Einzelnen: 60 %

Probandenrekrutierung, Datenerhebung, Datenaufbereitung und Datenanalyse, Verfassen und Revision des Manuskriptes

Publikation 2:

Antonenko, D., Brauer, J., Meinzer, M., Fengler, A., Kerti, L., Friederici, A. D., Flöel, A., 2013. Functional and structural syntax networks in aging. *NeuroImage* 83, 513-23.

Beitrag im Einzelnen: 75 %

Probandenrekrutierung, Datenerhebung, Datenaufbereitung und Datenanalyse, Verfassen und Revision des Manuskriptes

Publikation 3:

Meinzer, M., Antonenko, D., Lindenberg, R., Hetzer, S., Ulm, L., Avirame, K., Fleisch, T., Flöel, A., 2012. Electrical brain stimulation improves cognitive performance by modulating functional connectivity and task-specific activation. *The Journal of Neuroscience* 32, 1859-66.

Beitrag im Einzelnen: 30 %

Probandenrekrutierung, Datenerhebung, Datenaufbereitung, Mitarbeit bei Datenanalyse, Mitarbeit bei Manuskriptverfassung (u.a. Erstellen der Abbildungen)

Unterschrift der Doktorandin

3. Ausgewählte Publikationen

Antonenko, D., Meinzer, M., Lindenberg, R., Witte, A. V., Flöel, A. 2012. Grammar learning in older adults is linked to white matter microstructure and functional connectivity. *NeuroImage* 62(3), 1667-74. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.05.074>

Antonenko, D., Brauer, J., Meinzer, M., Hubert, A., Kerti, L., Friederici, A. D., Flöel, A., 2013. Functional and structural syntax networks in aging. *NeuroImage* 83, 513-23. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.018>

Meinzer, M., Antonenko, D., Lindenberg, R., Hetzer, S., Ulm, L., Avirame, K., Fleisch, T., Flöel, A., 2012. Electrical brain stimulation improves cognitive performance by modulating functional connectivity and task-specific activation. *The Journal of Neuroscience* 32, 1859-66. doi: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4812-11.2012>

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

5. Vollständige Publikationsliste

Originalartikel:

Antonenko, D. and Flöel, A., in press. Efficient aging of the brain by staying selectively connected: A mini-review. *Gerontology*.

Antonenko, D., Brauer, J., Meinzer, M., Hubert, A., Kerti, L., Friederici, A. D., Flöel, A., 2013. Functional and structural syntax networks in aging. *NeuroImage* 83, 513-23.

Meinzer, M., Lindenber, R., Antonenko, D., Flaisch, T., Flöel, A., 2013. Anodal transcranial direct current stimulation temporarily reverses age-associated cognitive decline and functional brain activity changes. *The Journal of Neuroscience* 33(30), 12470-78.

Antonenko, D., Lindenber, R., Hetzer, S., Ulm, L., Avirame, K., Flaisch, T., Flöel, A., Meinzer, M., 2013. Elektrische Stimulation verbessert kognitive Leistung durch Modulation funktioneller Konnektivität und aufgaben-spezifischer Aktivierung im Gehirn. *Klinische Neurophysiologie (Niels-A.-Lassen Preis)*

Thurm, F., Antonenko, D., Schlee, W., Kolassa, S., Elbert, T., Kolassa I.-T., 2013. Effects of aging and mild cognitive impairment on electrophysiological correlates of performance monitoring. *Journal of Alzheimer's Disease* 35(3), 575-87.

Antonenko, D., Diekelmann, S., Olsen, C., Born, J., Mölle, M., 2013. Napping to renew the learning capacity: Enhanced encoding after stimulation of sleep slow oscillations. *European Journal of Neuroscience* 37(7), 1142-51.

Antonenko, D., Meinzer, M., Lindenber, R., Witte, A. V., Flöel, A. 2012. Grammar learning in older adults is linked to white matter microstructure and functional connectivity. *NeuroImage* 62(3), 1667-74.

Meinzer, M., Flaisch, T., Seeds, L., Harnish, S., Antonenko, D., Witte, V., Lindenber, R., Crosson, B., 2012. Same modulation but different starting points: Performance modulates age differences in inferior frontal cortex activity during word-retrieval. *PLoS ONE* 7(3): e33631.

Meinzer, M., Antonenko, D., Lindenber, R., Hetzer, S., Ulm, L., Avirame, K., Flaisch, T., Flöel, A., 2012. Electrical brain stimulation improves cognitive performance by modulating functional connectivity and task-specific activation. *The Journal of Neuroscience* 32, 1859-66.

Konferenzbeiträge:

Lindenber, R., Meinzer, M., Antonenko, D., Flöel, A. Age-related effects of non-invasive inferior frontal cortex stimulation on resting-state connectivity. Poster. Human Brain Mapping (HBM) Meeting, 2013, Seattle, USA.

Antonenko, D., Brauer, J., Meinzer, M., Hubert, A., Kerti, L., Friederici, A. D., Flöel, A., Functional and structural syntax networks in aging. Poster. Psychologie & Gehirn, 2013, Würzburg, Germany.

Antonenko, D., Diekelmann, S., Olsen, C., Born, J., Mölle, M. Napping to renew learning capacity: Electrical brain stimulation during sleep enhances subsequent declarative encoding. Poster at the FENS Forum Abstr. A-471-0214-00028, 2012, Barcelona, Spain.

Antonenko, D., Meinzer, M., Lindenberg, R., Witte, A.V., Flöel, A. Grammar learning in older adults is linked to white matter microstructure and functional connectivity. Poster. International Neuropsychological Society (INS) Mid-Year Meeting 2012, Oslo, Norway.

Meinzer, M., Antonenko, D., Lindenberg, R., Flöel, A. Rejuvenating the aging mind by transcranial direct current stimulation. Poster. Human Brain Mapping (HBM) Meeting, 2012, Beijing, China.

Glöckner, F., Schlee, W., Antonenko, D., Liebermann, N., Scharpf, A., Elbert, T., Kolassa, S., Lüchtenberg, D., Woll, A., Kolassa, I.-T. Aging and dementia – first results from biomarker and intervention research. Symposium. Society of Applied Neuroscience (SAN) Meeting, 2011, Thessaloniki, Greece.

Lindenberg, R., Meinzer, M., Antonenko, D., Leppert, R., Flöel, A. Modulation of resting state and task-related activity induced by tDCS to the left inferior frontal gyrus. Talk, Poster. North American Meeting on TMS and Neuroimaging in Cognition and Behavior, 2011, Quebec, Canada.

Antonenko, D., Flöel, A., Breitenstein, C., Meinzer, M. The effects of language training in an individual with chronic aphasia after right hemisphere stroke. Poster. Annual Meeting of German Society for Clinical Neurophysiology and Functional Neuroimaging (DGKN) 2011, Münster, Germany.

Glöckner, F., Antonenko, D., Elbert, T., Kolassa I.-T. ERN across adulthood and in pathological aging: contributions of cognitive function and age. Poster. Annual Meeting of the Society for Psychophysiological Research (SPR) 2010, Portland, USA.

Robertson, L., Albrecht, A., Fortenbaugh, F., Antonenko, D. The effect of awareness on hemispheric asymmetries in object-based processing. Poster. Annual Meeting of the Visual Science Society (VSS) 2008, Naples, Florida, USA. doi: 10.1167/8.6.558, Journal of Vision, 8, 6.

6. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Daria Antonenko, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Neuronale Korrelate von Sprachprozessen im jungen und gesund alternden Gehirn“ 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) 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

7. Danksagung

Die Dissertation wurde in der von Prof. Dr. Agnes Flöel geleiteten Arbeitsgruppe „Altern, Kognition und Neurorehabilitation“ in der Klinik für Neurologie der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

Ich danke besonders Dr. habil. Marcus Meinzer für eine intensive, engagierte, wertvolle und lehrreiche Zusammenarbeit und Arbeitsatmosphäre, für seine geduldige Vermittlung von Wissen sowie grundlegender wissenschaftlicher Fertigkeiten, für zahlreiche Anregungen und Ideen sowie für unzählige Kaffees und seine fachliche und persönliche Unterstützung.

Prof. Dr. Agnes Flöel danke ich für ihre zuverlässige, motivierende und freundliche Betreuung, für ihr Vertrauen und ihre Flexibilität, für die Vermittlung ihres unerschöpflichen Fachwissens sowie für die fachliche und persönliche Unterstützung.

Bei Dr. Jens Brauer und Prof. Dr. Angela Friederici vom Max Planck Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig bedanke ich mich für eine sehr lehrreiche und erfolgreiche wissenschaftliche Kooperation.

Allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe danke ich für fachliche Diskussionen, für die Unterstützung und gute Zusammenarbeit.