

Aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften
und Medizinische Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Alfons Schnitzler

Sprache-Bewegungs-Priming bei Patienten mit Morbus Parkinson

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Paula Heinemann

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. Katja Biermann-Ruben

Zweitgutacher: Prof. Dr. Jan Vesper

Für Kirsten und Gerrit

Zusammenfassung

Nach Auffassung der *Embodied Cognition*-Theorie sind Sprache und Motorik auf neuronaler Ebene eng miteinander verknüpft. Hinweise dafür konnten in der Vergangenheit u.a. Studien liefern, die auf einem Sprache-Bewegungs-*Priming*-Paradigma basieren. Dabei zeigte sich, dass Reaktionszeiten für Hand- und Fußbewegungen bei gesunden Probanden signifikant kürzer sind, sofern zuvor ein Bewegungsverb verarbeitet wurde, das mit dem entsprechenden Effektor assoziiert ist, im Vergleich zum nicht übereinstimmenden Effektor. Handreaktionen waren schneller, wenn die Verarbeitung eines Hand- anstatt eines Fußverbs vorausging und umgekehrt. Zudem hatte die Kongruenz der Antwortbedingungen Auswirkungen auf die Reaktionsgenauigkeit. Ziel der aktuellen Studie war es zu prüfen, ob ein solcher *Priming*-Effekt auch bei Patienten mit Morbus Parkinson nachweisbar ist und ob der Erhalt von tiefer Hirnstimulation einen Einfluss darauf nimmt. Ich nahm an, dass aufgrund krankheitsbedingter Regressionen in motorischen Hirnarealen die Verarbeitung bewegungsassoziiierter Sprache beeinträchtigt sein könnte und ein solcher Effekt schwächer ausfallen könnte als bei gesunden Kontrollprobanden. Da eine Therapie mit THS der motorischen Symptomatik bei PD-Patienten entgegenwirkt, unterstellte ich als These, dass die Ergebnisse bei eingeschalteter Stimulation eher denen gesunder Probanden entsprechen würden.

Neben einem neuropsychologischen Assessment absolvierten eine Gruppe PD-Patienten, sowie eine gesunde Kontrollgruppe ein Sprache-Bewegungs-*Priming*-Experiment. Die PD-Patienten absolvierten dieses zweimal: einmal mit an- (THS-*On*) und einmal mit ausgeschalteter tiefer Hirnstimulation (THS-*Off*). Die Datensätze von 18 Patienten im THS-*On*, 19 Patienten im THS-*Off* und von 21 gesunden Kontrollprobanden wurden in die finale Analyse eingeschlossen. Die Auswertung von Reaktionszeiten und Bearbeitungsgüte erfolgte mit dem Statistikprogramm *R*.

Ein *Priming*-Effekt in Form von kürzeren Reaktionszeiten nach Verarbeitung von mit jeweiligem Effektor assoziierten Bewegungsverben im Vergleich zum nicht übereinstimmenden Effektor ließ sich über das gesamte Probandenkollektiv nachweisen ($p < 0,001$). Die zugehörige posthoc-Analyse ergab, dass Handreaktionen signifikant schneller waren, wenn sie auf die Verarbeitung eines Hand- statt eines Fußverbs folgten ($p = 0,011$). Ein signifikanter Unterschied im Vorliegen des *Priming*-Effektes in Abhängigkeit von der Gruppe zeigte sich nicht; der Effekt war zudem in allen Gruppen separat nachweisbar. Die Genauigkeit der Reaktionen (Bearbeitungsgüte) war insgesamt signifikant größer bei übereinstimmenden Verb-Effektor-Bedingungen ($p = 0,011$). Die zugehörige posthoc-Analyse ergab, dass Fehler signifikant seltener auftraten, wenn Fußreaktionen auf die Verarbeitung eines Fuß- statt eines Handverbs folgten ($p = 0,003$). Auch für die Bearbeitungsgüte ergab sich kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit der Gruppe. Bei separater Auswertung für die einzelnen Gruppen zeigte sich jedoch, dass die Bearbeitungsgüte bei gesunden Kontrollprobanden in kongruenten Bedingungen signifikant größer war als bei Inkongruenz ($p = 0,019$). Bei PD-Patienten im THS-*On* präsentierte sich die entsprechende Interaktion von Verbbedingung und Effektor marginal signifikant ($p = 0,051$), bei PD-Patienten im THS-*Off* konnte sie hingegen nicht nachgewiesen werden ($p = 0,911$).

Entgegen der initialen Vermutung zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vorliegen des *Priming*-Effektes nach Gruppe. Separate Genauigkeitsanalysen erbrachten jedoch, dass signifikant höhere Genauigkeiten in kongruenten im Vergleich zu inkongruenten Verb-Effektor-Bedingungen nur bei gesunden Kontrollprobanden, nicht jedoch bei PD-Patienten im THS-*Off* nachgewiesen werden konnten. Die Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass die Repräsentation der Bewegungsverben in motorischen Hirnarealen bei den untersuchten PD-Patienten entsprechend der Repräsentation in Gesunden entweder erhalten war oder gut kompensiert wurde – etwa durch die dopaminerge Medikation, welche während des Experimentes nicht pausiert wurde. Weitergehende Erfassungen des *Priming*-Paradigmas in PD-Patienten unter angepassten Untersuchungsbedingungen und unter Zuhilfenahme bildgebender Verfahren könnten Aufschlüsse über die zugrundeliegenden neuronalen Aktivierungsmuster liefern.

Summary

According to the Embodied Cognition theory, language and motion are closely connected on a neuronal level. In the past, evidence for this has been provided by multiple studies that were based on a language-motor-priming paradigm. These studies showed that in healthy subjects reaction times for hand and foot movements were significantly shorter when being preceded by processing of an action verb associated with the corresponding effector, compared to the non-matching effector. Hand responses were faster when being preceded by the processing of a hand verb rather than a foot verb and vice versa. In addition, congruency of response conditions affected the response accuracy.

The aim of the current study was to examine whether a similar priming effect would also be detectable in patients with PD and whether the receipt of deep brain stimulation might have an impact on it. I hypothesized that due to disease-related regressions in motor brain areas, processing of action-related speech might be impaired, and a priming effect might turn out weaker than in healthy controls. Since therapy with DBS works against motor symptomatology in PD patients, I hypothesized that the results of patients would be more like those of healthy subjects when patients conduct the experiment while receiving DBS.

In addition to a neuropsychological assessment, a group of PD patients and a group of healthy controls completed a language-motor-priming experiment. PD patients completed the experiment twice: once while receiving deep brain stimulation (DBS-On) and once without deep brain stimulation (DBS-Off). Data sets of 18 patients in DBS-On, of 19 patients in DBS-Off, as well as of 21 healthy controls were included in the final analysis. Response times and accuracy were evaluated using the statistical program R.

A priming effect consisting of shorter reaction times following the processing of action verbs related to the executing effector in comparison to the incongruent effector was detected across the entire collective of subjects ($p < 0.001$). Posthoc analysis revealed that hand responses were significantly shorter when they followed the processing of a hand verb rather than a foot verb ($p = 0.011$). There was no significant difference in presence of priming effect depending on the group; moreover, the priming effect was detectable in all groups separately. Overall, the response accuracy was higher in congruent response conditions ($p = 0.011$). Posthoc analysis revealed that errors were significantly less likely to occur when foot responses were required following foot verbs than foot responses following hand verbs ($p = 0.003$). There was no significant difference for response accuracy depending on verb condition and group. However, separate analysis of accuracy for the different groups revealed a significantly higher accuracy in congruent verb-response-conditions than incongruent response conditions in healthy controls ($p = 0.019$). There was a corresponding trend for PD patients in DBS-On ($p = 0.051$), but not for PD patients in DBS-Off ($p = 0.911$).

Contrary to the initial suggestion, there was no significant difference in the presence of the priming effect by group. However, separate accuracy analyses revealed that significantly higher accuracies in congruent compared to incongruent conditions could only be detected in healthy control subjects, but not in PD patients in DBS-Off. The results may suggest that the representation of movement verbs in motor brain areas in the PD patients examined was either preserved corresponding to the representation in healthy controls or well compensated - for example, by the dopaminergic medication, which was not paused during the experiment. Further recordings of the priming paradigm in PD patients under adjusted examination conditions and with the aid of imaging techniques could provide further information about the underlying neuronal activation patterns.

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Action-Sentence Compatibility Effect
Abb.	Abbildung
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar – Revision
EEG	Elektroenzephalografie
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
Hz	Hertz
LPI	Lateral Preference Inventory
MDS	Movement Disorder Society
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale
MEG	Magnetenzephalografie
ms	Millisekunde
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PD	Parkinson's Disease/ Morbus Parkinson
SD	Standardabweichung
STN	Nucleus Subthalamicus

THS	Tiefe Hirnstimulation
TMS	Transkranielle Magnetische Stimulation
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	<i>Embodied cognition</i>	1
1.2	<i>Morbus Parkinson</i>	5
1.2.1	Epidemiologie.....	6
1.2.2	Klinik.....	6
1.2.3	Pathophysiologie.....	7
1.2.4	Medikamentöse Therapieoptionen.....	8
1.2.5	Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus	9
1.2.6	Embodied Cognition und Morbus Parkinson	11
1.4	<i>Fragestellungen</i>	14
2	Material und Methoden	16
2.1	<i>Probanden</i>	16
2.1.1	Psychometrische und Klinische Testung	17
2.2	<i>Datenerhebung</i>	19
2.2.1	Ablauf der Messungen	19
2.2.2	Priming-Experiment	21
2.2.3	Stimulusmaterial	24
2.3	<i>Statistische Auswertung</i>	25
2.3.1	Deskriptive Statistik.....	25
2.3.2	Schließende Statistik	26
3	Ergebnisse	29
3.1	<i>Deskriptive Statistik</i>	29
3.1.1	Allgemeine Probandendaten	29
3.1.2	Auswertung Testinventar	29
3.2	<i>Schließende Statistik – Priming-Experiment</i>	33
3.2.1	Reaktionszeitanalyse.....	33
3.2.2	Genauigkeitsanalyse.....	39
4	Diskussion	44
4.1	<i>Evaluation der Psychometrischen und Klinischen Daten</i>	44
4.2	<i>Interpretation der Ergebnisse</i>	46
4.2.1	Reaktionszeitanalyse.....	46
4.2.2	Genauigkeitsanalyse.....	50
4.3	<i>Kritische Beurteilung im Kontext der Studienlage</i>	51
4.4	<i>Zusammenfassende Beantwortung der Fragestellung</i>	61
4.5	<i>Ausblick</i>	61
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	64
6	Anhang	72

1 Einleitung

1.1 Embodied cognition

Die Suche nach der Antwort auf die Frage, ob und wie die verschiedenen Ebenen der Kognition im Gehirn miteinander verknüpft sind, hat sehr unterschiedliche Auffassungen über die Funktionsweise des menschlichen Verstandes hervorgebracht.

In den letzten zwei Jahrzehnten haben sich zu diesem Thema zwei große entgegengesetzte Strömungen etabliert - die klassischen Theorien sowie die Theorie der *Embodied Cognition* (1).

Die klassischen Theorien - auch amodale Theorien oder *Disembodied Cognition* Theorien - basieren auf der Annahme, dass das Gehirn in spezifische Modalitäten getrennt ist, die losgelöst voneinander arbeiten (2, 3).

Diese Theorien der Kognition gehen davon aus, dass höhere kognitive Prozesse wie die Sprache in einem semantischen Gedächtnissystem gespeichert sind. Dieses ist von den modalen Systemen des Gehirns für Wahrnehmung (z.B. Sehen, Hören), Handlung (z.B. Bewegung) und Introspektion (z.B. psychische Zustände) getrennt. Die Information aus den modalen Systemen wird in amodale Symbole transformiert und als Wissen über Erfahrungen im semantischen Gedächtnissystem gespeichert (4).

Die sensorischen Systeme haben somit lediglich die Aufgabe, Informationen an das semantische System weiterzuleiten (5).

Im Gegensatz zu den klassischen Theorien besagt die Theorie der *Embodied Cognition* (deutsch „Theorie der verkörperten Erkenntnis“), dass es keine klare Trennung von Wahrnehmung, Motorik und den mentalen Fähigkeiten gibt - die Kognition also nicht von anderen Systemen im Gehirn abgegrenzt sei. Vielmehr bestehe eine neuronale und funktionale Verbindung zwischen diesen Vorgängen (6). Die Kopplung der verschiedenen Ebenen der Kognition wird dabei als integrativer Prozess verstanden. Im Sinne einer multimodalen Simulation werden Bewegungs- oder Wahrnehmungsprozesse im Gehirn abgespeichert und bei Interaktion des Körpers mit seiner Umgebung abgelesen (4). Bei Kontakt mit einer neuen Situation kann auf das aus bereits erlebten Situationen Abgespeicherte zurückgegriffen werden. Es findet eine unbewusste Reaktivierung statt, einschließlich der multimodal assoziierten Erfahrungen – also Wahrnehmung und Handlungserfahrung an sich, sowie der Introspektion in Form von inneren Zuständen wie z.B. Emotionen.

Die Entdeckung der Spiegelneurone lässt sich im Kontext der *Embodied Cognition* sehen und interpretieren. Erstmals wurde 1992 von di Pellegrino et al. nachgewiesen, dass sich spezifische Neurone im zentralen prämotorischen Kortex nicht nur dann entladen, wenn eine Handbewegung selbst ausgeführt wird, sondern auch, wenn diese Handlung bei einem anderen Individuum nur beobachtet wird (7, 8). Dieser Nachweis erfolgte zunächst an Affen, es offenbarte sich aber im Verlauf weiterer Studien, dass ein vergleichbares System auch beim Menschen vorhanden ist: unter Anwendung transkranieller magnetischer Stimulation (TMS) leiteten Fadiga et al. motorisch evozierte Potenziale der Handmuskeln ab (9). Diese motorisch evozierten Potenziale wurden signifikant verstärkt, wenn Probanden¹ zeitgleich eine Bewegung beobachteten. Es lässt sich daraus schließen, dass auch der menschliche prämotorische Kortex bei reiner Beobachtung von Bewegung rekrutiert wird (9, 10). Darüber hinaus konnte elektrophysiologisch belegt werden, dass die Aktivität des menschlichen Motorkortex signifikant moduliert wird, wenn Probanden einem anderen Individuum bei der Ausführung einer Bewegung zusehen. Dieser Effekt ist vergleichbar mit der im Motorkortex beobachteten Oszillation, die auftritt, wenn der Proband die Bewegung selbst ausführt - wenn auch nicht ebenso ausgeprägt (11). Die Theorie der *Embodied Cognition* stützend bedeutet dies, dass motorische Neurone am Verständnis von Handlungen beteiligt sind. Die Verarbeitung von bewegungsassoziierter Information (in genannten Fällen dem Beobachten einer Bewegung) führt zur Aktivierung des motorischen Systems.

In diesem Kontext stellen auch Zusammenhänge von Sprache und Bewegung einen wichtigen Bestandteil der *Embodied Cognition* dar. Man geht davon aus, dass die Reaktivierung von multimodalen Vorerfahrungen dem Verständnis von Sprache dient und bewirkt, dass Worte mit Bedeutungen verknüpft werden können (12). Das Verständnis bewegungsassoziierter Sprache scheint also sensomotorische Hirnareale mit einzubeziehen.

Im Folgenden werden einige Studien aufgezeigt, die diese Verknüpfungen im Sinne der *Embodied Cognition* Theorie darlegen.

Martin et al. führten 1996 eine Positronen-Emissions-Tomografie (PET)-gestützte Studie durch, in der die kortikalen Aktivierungen bei Benennung von Bildern mit Tiermotiven mit der von Werkzeugmotiven verglichen wurden. Nur bei der Benennung von Werkzeugen zeigte sich eine frontale Aktivierung inklusive des prämotorischen Kortex, die dadurch erklärt werden kann, dass Werkzeuge eher nach ihrer Funktionalität und der Art ihrer Benutzung unterschieden werden – sie

¹ Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich immer gleichermaßen auf weibliche und männliche Personen. Auf eine Doppelnennung und gegenderte Bezeichnungen wurde zugunsten einer flüssigeren Lesbarkeit verzichtet.

also stärker mit Bewegungsmustern assoziiert sind als Tiere (13). Dabei ist naheliegend, dass die frontale Aktivierung Aspekte der bewegungsbezogenen Bedeutung von Handlungen reflektiert (14). In einer anderen Studie wurde die Hirnaktivität mit hochauflösender Elektroenzephalografie (EEG) überwacht, während Probanden eine lexikalische Aufgabe lösten. Die Probanden bekamen Nomen, bewegungsassoziierte Verben, sowie darauf abgestimmte Pseudowörter präsentiert und waren angehalten, durch das Bewegen eines Schalters nach links oder rechts anzugeben, ob es sich bei der jeweils angezeigten Buchstabenfolge um ein echtes Wort oder ein Pseudowort handelt (15). Es zeigte sich, dass die Verarbeitung von Nomen und Verben verschiedene Topografien der kortikalen Aktivität hervorruft, d.h. dass sie an unterschiedlichen Orten im Gehirn verarbeitet werden: im Zeitbereich um 200 ms nach Wortbeginn divergierten die evozierten Potenziale. Ausschließlich die Verarbeitung von Verben, welche als Tätigkeitsworte stärkere Bewegungsassoziationen wecken als Nomen, hatte eine Aktivierung des Frontallappens zu Folge (15). Pulvermüller et al. führten eine weitere EEG-Studie durch, in der die Auswirkung der Verarbeitung verschiedener Verbtypen auf die Hirnaktivität betrachtet wurde. Die visuell präsentierten Verben beschrieben Handlungen, die typischerweise mit verschiedenen Körperregionen (Gesicht, Hand oder Fuß) ausgeführt werden. Aus den EEG-Aufnahmen wurden ereigniskorrelierte Stromquelledichten berechnet. Etwa 250 ms nach Wortbeginn wurden signifikante Unterschiede in der Hirnaktivität über dem Motorkortex und dem angrenzenden frontalen Kortex verzeichnet. Dabei konnte eine fokale Verstärkung der Stromquelledichten für „Beinverben“ nahe des Scheitels beobachtet werden; „Gesichtsverben“ hingegen riefen eine Verstärkung über der perisylvischen Region und damit weiter lateral hervor. Die Verarbeitung der Verben ereignete sich demnach in Nähe der kortikalen Repräsentationen der Körperteile, die hauptsächlich für die Ausführung der durch die Verben beschriebenen Bewegung verwendet werden (16).

Damit konnte gezeigt werden, dass sich bei der Verarbeitung von Wörtern mit Bewegungsinhalten eine Rekrutierung von motorischen Hirnarealen, die auch an der Ausführung der beschriebenen Bewegung beteiligt sind, ereignet und dass dies sogar im Sinne der somatotopischen Gliederung des Kortex geschieht (16-19). Die Somatotopie beschreibt die Abbildung von Körperregionen auf bestimmte Hirnareale (20, 21).

Bildgebend konnte durch Anwendung von funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) ebenfalls gezeigt werden, dass beim Lesen von Verben, die Bewegungen beschreiben, welche typischerweise mit Gesicht, Arm oder Bein ausgeführt werden, entlang des Motorkortex diejenigen Areale aktiviert sind, die für die tatsächliche Ausführung der Bewegung entscheidend sind (17). Übereinstimmend damit konnte in einer weiteren fMRT-Studie gezeigt werden, dass beim Lesen von Sätzen, die Bewegungen mit eben diesen Effektoren beschreiben, dieselben motorischen und

prämotorischen Bereiche des frontalen Kortex aktiviert sind, wie wenn von Probanden die umschriebenen Bewegungen bei einem anderen Individuum beobachtet werden (22).

Nicht nur elektrophysiologische oder bildgebende Verfahren sind imstande, die Rekrutierung motorischer Hirnareale, die an der Ausführung von beschriebenen Bewegungen beteiligt sind, bei der Verarbeitung von Sprache mit Bewegungsinhalten nachzuweisen. Auch Verhaltensstudien lassen sich hierzu heranziehen. Hierbei stellt die Interaktion bewegungsassoziierter Sprachverarbeitung mit tatsächlich ausgeführten Bewegungen einen Hinweis für die funktionelle Beteiligung des Motorkortex am Sprachverständnis dar (23).

Glenberg und Kaschak beschrieben erstmals den „*Action-sentence compatibility effect*“, welcher die Wechselwirkung zwischen einer im Satz implizierten räumlichen Richtung und der Richtung einer durch eine Aufgabe vorgegebenen Reaktion beschreibt. Probanden bekamen Sätze angezeigt, in denen Bewegungen vom Körper weg oder auf den Körper zu beschrieben wurden (z.B. Schranktür schließen = vom Körper weg). In einem nächsten Schritt wurden sie aufgefordert, Antworten in Form von Bewegungen – ebenfalls vom Körper weg bzw. auf den Körper zu – auszuführen. Bei Inkongruenz wurden deutlich langsamere Antworten gegeben, also wenn die Bedingungen zwischen Satz und ausgeführter Bewegung nicht übereinstimmten (24). In diversen folgenden Studien konnte dieser Effekt ebenfalls beobachtet werden (z.B. (25, 26)).

Umgekehrt ließ sich nachweisen, dass im Falle von Kongruenz, also übereinstimmenden Bedingungen, ausgeführte Bewegungen gefördert werden (24-26).

Das sogenannte *Response Priming* (deutsch Reaktionsbahnung) dient allgemein als psychologisches Instrument zur Exploration motorischer Voraktivierungen (27, 28).

Ein *Priming*-Effekt liegt in diesem Zusammenhang vor, wenn sich eine Reaktion (englisch *response*) auf einen Zielreiz (englisch *target*) durch vorausgehende Darbietung eines Bahnungsreizes (englisch *prime*) beeinflussen lässt (29). Werden motorische Reaktionen gefordert, kann sich ein *Priming*-Effekt in Form verlängerter bzw. verkürzter Reaktionszeiten sowie in Form modifizierter Fehlerraten präsentieren.

Klepp et al. wendeten wiederholt ein Sprache-Bewegungs-*Priming*-Paradigma an. Dabei wurden signifikant kürzere Reaktionszeiten für Hand- und Fußbewegungen gemessen, sofern Probanden zuvor ein Bewegungsverb verarbeiten sollten, das mit dem entsprechenden Effektor assoziiert ist, im Vergleich zum nicht übereinstimmenden Effektor (18, 23). Das heißt, dass die Betätigung einer Reaktionstaste mit der Hand nach der Verarbeitung eines Wortes wie „schreiben“ schneller erfolgte als nach Verarbeitung eines Wortes wie „laufen“, während es für die Betätigung mit dem Fuß umgekehrt war. Dieses Experiment stützt damit die Hypothese, nach der ein körperteilspezifischer

Priming-Effekt angenommen werden kann (23). Die Rekrutierung von motorischen Hirnarealen bei der Verarbeitung von Sprache mit kongruenten bewegungsassoziierten Inhalten scheint einen bahnenden (entspricht englisch *priming*) Effekt im Sinne einer Präaktivierung darzustellen, den Zugang zu körperteilspezifischen motorischen Arealen im Kortex zu erleichtern und auf diese Weise Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit zu nehmen.

In einer anschließenden Arbeit leiteten Klepp et al. mit einem vergleichbaren *Priming*-Paradigma die neuronale Aktivität mittels Magnetenzephalografie (MEG) ab. Hierbei konnte, verglichen mit den nicht-*geprimten* Bedingungen, eine reduzierte Desynchronisation der Hirnaktivität im 10- bis 20-Hz Bereich in den effektorspezifisch *geprimten* sensomotorischen Arealen nachgewiesen werden (30). Typischerweise geht eine unterdrückte Oszillationsleistung im Alpha- und Betaband der Vorbereitung und Ausführung von Bewegungen voraus. Unter *geprimten* Bedingungen, also wenn Verb und geforderte Reaktion kongruent waren, trat diese Unterdrückung weniger stark auf. Das *Priming* stellte sich also als reduzierte motorische Vorbereitungsleistung dar.

Die Erkenntnisse konnten zusätzlich durch die Auswertung der in diesem Rahmen erhobenen Reaktionsgenauigkeit gestützt werden, bei der die Kongruenz der Reaktionsbedingungen ebenfalls signifikante Auswirkungen hatte. Fehler, d.h. Reaktionen mit dem falschen Effektor, traten signifikant seltener auf, wenn Handreaktionen nach Handverben als wenn Handreaktionen nach Fußverben gefordert waren und umgekehrt traten Fehler signifikant seltener auf, wenn Fußreaktionen nach Fußverben als wenn Fußreaktionen nach Handverben gefordert waren (30).

Für die vorliegende Studie wurde dieses bereits gut etablierte *Priming*-Paradigma verwendet und mit einer Gruppe von Patienten mit Morbus Parkinson (*Parkinson's Disease*, PD) sowie einer gesunden Kontrollgruppe durchgeführt.

1.2 Morbus Parkinson

Morbus Parkinson wird synonym auch als Idiopathisches Parkinsonsyndrom bezeichnet. Er beschreibt eine neurodegenerative Erkrankung, zu deren charakteristischen motorischen Symptomen Rigor, Ruhetremor, Bradykinese und posturale Instabilität zählen (31). Diese resultieren aus einer gestörten Aktivität des primären Motokortex und prämotorischer Hirnareale, welche wiederum durch einen Mangel des Neurotransmitters Dopamin in den Basalganglien hervorgerufen wird (32-37).

Erstmals wurde PD 1817 durch James Parkinson in seiner Publikation „*An Essay on the shaking Palsey*“ als „Schüttellähmung“ beschrieben (38).

1.2.1 Epidemiologie

Nach Morbus Alzheimer ist PD die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung weltweit und zählt zu den häufigsten Bewegungsstörungen (39). Die Prävalenz steigt mit dem Alter. In Europa sind 1-2 % der über 65-jährigen und 3-5% der über 85-jährigen von der Erkrankung betroffen, eine Manifestation vor dem 50. Lebensjahr ist hingegen selten und betrifft nur etwa 4% aller Erkrankten (40). In westlichen Populationen sind Männer häufiger betroffen als Frauen (41). Schätzungen zufolge kann es durch die Veränderung der Altersverteilung in industrialisierten Ländern bis zum Jahre 2030 zu einer Verdopplung der Erkrankung kommen (42).

1.2.2 Klinik

Morbus Parkinson zählt zu den Parkinsonsyndromen und bildet mit 75% die größte Untergruppe. Die Diagnose des PD wird klinisch gestellt und erfolgt unter Ausschluss anderer Parkinsonsyndrome atypischer (im Rahmen einer anderen neurodegenerativen Erkrankung vorkommend) oder sekundärer Art (z.B. als Nebenwirkung von Medikamenten vorkommend). Nach der „*United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*“ gehören zu den Diagnosekriterien obligat eine Bradykinese, sowie mindestens ein weiteres Kardinalsymptom (43-45). Zu diesen zählen Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität (31). Ein einseitiger Beginn der Erkrankung ist typisch, im chronisch-progredientem Verlauf der Erkrankung kommt es jedoch häufig auch zu einer beidseitigen Manifestation der Symptome. Neben den benannten Kardinalsymptomen tauchen oftmals ein kleinschrittiges, vornübergebeugtes Gangbild mit einer erhöhten Anzahl an Wendeschritten, Dystonien, Hypomimie, Hypophonie, Mikrografie und „*Freezing*“ auf. Dieses beschreibt plötzlich einfrierende Bewegungen. Zusätzlich zu diesen motorischen Symptomen können fakultative Begleitsymptome sensorischer, psychischer, kognitiver und vegetativer Art vorkommen. Zu letzterem zählen etwa eine Verlangsamung der Darmpassage, Hyperhidrosis oder sexuelle Dysfunktion (46). Weiterhin sind Assoziationen zwischen PD und dem Vorliegen bzw. Entstehen eines demenziellen Syndroms beschrieben (47, 48).

Nach Hoehn und Yahr kann PD in verschiedene Stadien eingeteilt werden, je nach Symptomausprägung und Beeinträchtigung des Patienten (49). Weiterhin bildet das *Staging* nach der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) eine Möglichkeit der Verlaufsbeurteilung (50). Die UPDRS wurde inzwischen von der *Movement Disorder Society* (MDS) überarbeitet (51), in der klinischen Praxis wird heutzutage diese modifizierte Version angewendet.

1.2.3 Pathophysiologie

Die genaue Ursache für die Krankheitsentstehung bleibt unklar, vermutet wird ein Zusammenspiel genetischer und nicht-genetischer Einflussfaktoren. Gegenwärtig geht man davon aus, dass eine mitochondriale Dysfunktion, oxidativer Stress und Fehlfaltungen in der Proteinsynthese eine wichtige Rolle in der Pathogenese spielen (52). Bekannt ist, dass PD auf Grundlage eines Untergangs dopaminergener Neurone in der Substantia nigra pars compacta und dem daraus resultierenden Ungleichgewicht hemmender und aktivierender Anteile der extrapyramidalen Motorik entsteht (53). Ein typisches Zeichen für PD ist zudem der Nachweis von sogenannten „Lewy-Körperchen“ in den betroffenen Hirnregionen (54). Dabei handelt es sich um hyaline eosinophile Einschlusskörperchen, die Neurofilamente aus α -Synuklein und Ubiquitin enthalten. Die Einschränkungen der motorischen und kognitiven Leistung scheinen mit diesen morphologischen Veränderungen zu korrelieren (55).

Der beschriebene Mangel des Neurotransmitters Dopamin bewirkt ein Ungleichgewicht in der Basalganglienschleife. Diese stellt ein System aus Nervenzellen dar, die Verbindungen zwischen den Basalganglien, dem Kortex und dem Thalamus bilden und dient der Kontrolle von Bewegungsabläufen (56). Der Name rührt daher, dass die Bearbeitung von Bewegungsabläufen schleifenartig geschieht.

Innerhalb der Basalganglienschleife wird ein direkter von einem indirekten Weg unterschieden. Der direkte Weg führt durch eine Erregung des Kortex zur Förderung von Bewegungsentwürfen und somit zur Initiation von Bewegungen. Der indirekte Weg wiederum hemmt Thalamus und Kortex und unterbindet auf diese Weise Bewegungsentwürfe. Die Substantia nigra pars compacta hemmt in diesem Kreislauf dopaminerg den Motorik-hemmenden Teil des Striatums und wirkt über diese „Disinhibition“ Motorik-fördernd.

Beim Parkinsonsyndrom resultiert der Dopaminmangel an den Rezeptoren des nachgeschalteten Striatums in einer Abnahme der „Disinhibition“ und führt zu zunehmender Hemmung der Motorik (56), wodurch es zum Leitsymptom der Bradykinese kommt. Durch die gesteigerte neuronale Aktivität im Striatum folgt wiederum eine verstärkte Hemmung des Pallidums, welches seinerseits den Nucleus subthalamicus (STN) hemmt.

Durch die bei PD weniger stark ausfallende Hemmung durch das Pallidum wird die Aktivität des STN gesteigert. Jedoch bewirkt diese Aktivitätssteigerung im Sinne einer Rückkopplungsschleife die Wiederanregung des Pallidums und fördert damit letztlich seine eigentlich hemmende Wirkung (57).

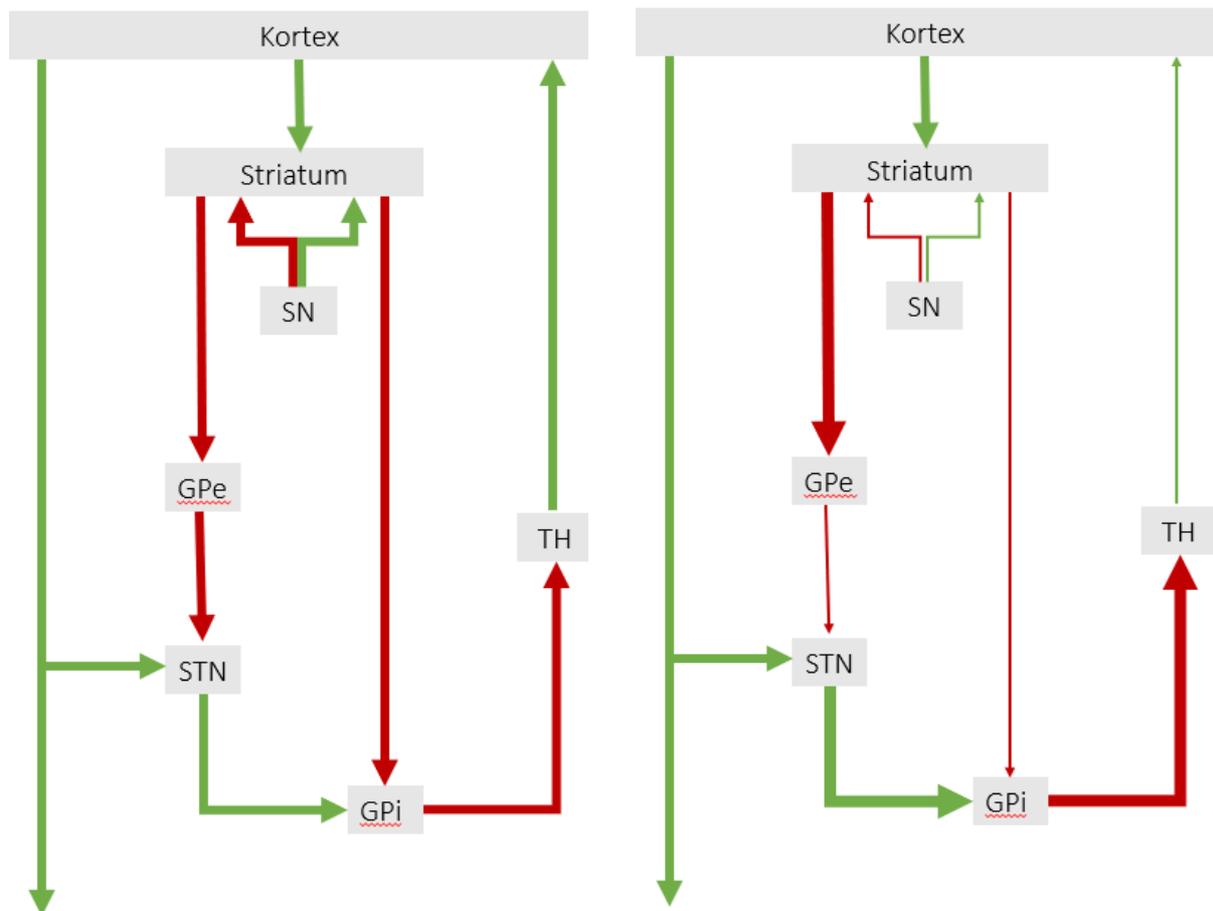


Abb. 1. Schematische Darstellung der Verschaltung von Kortex, Basalganglien und Thalamus. Ausmaß von Erregung (grün) und Hemmung (rot) im gesunden Gehirn (links) und bei PD (rechts), modifiziert nach Bähr und Bechmann, 2021 (58).

GPe: Globus pallidus externus. **GPi:** Globus pallidus internus. **SN:** Substantia nigra. **STN:** Nucleus subthalamicus. **TH:** Thalamus.

1.2.4 Medikamentöse Therapieoptionen

Morbus Parkinson gilt als nicht heilbare Erkrankung. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es ausschließlich symptomatische Therapieoptionen, die bei rechtzeitiger und altersgerechter Anwendung in frühen Phasen zu einer Milderung der Beschwerden und damit zu einem Erhalt der Lebensqualität für die Betroffenen führen können (43). Es kommen mehrere Wirkstoffe als Mittel erster Wahl zum Einsatz. Sie sind dopaminerg, wirken folglich dem PD zugrunde liegenden Dopaminmangel entgegen.

Die wohl bekannteste Behandlung stellt die orale Gabe von Levodopa dar. Levodopa ist eine Vorstufe des Dopamins, kann dem Körper aber im Gegensatz zu diesem von außen zugeführt werden, da es die Blut-Hirn-Schranke passiert. Es wird üblicherweise in Kombination mit einem

DOPA-Decarboxylase-Hemmer (z.B. Benserazid, Carbidopa) verabreicht (59). So wird die Umwandlung des Stoffes in Dopamin verzögert und gewährleistet, dass diese erst nach Erreichen des Zielorts, also im Gehirn, vonstattengeht. Als weitere Option präsentiert sich eine Therapie mit Dopaminagonisten (z.B. Ropinirol), die wie das Dopamin selbst an die entsprechenden Rezeptoren binden; außerdem werden Präparate wie MAO-B-Hemmer (z.B. Rasagilin) oder NDMA-Antagonisten (z.B. Amantadin), die indirekt ebenfalls einen Ausgleich des Dopamindefizits bewirken, eingesetzt. Die Wahl des Medikamentes richtet sich dabei nach dem individuellen klinischen Bild und dem Alter des Patienten. Bei jüngeren Patienten greift man initial eher zu Dopaminagonisten (60), um die Anwendung von Levodopa hinauszuzögern. Levodopa hat zwar die stärkste Wirkung der vorhandenen Präparate bei vergleichsweise geringem Nebenwirkungsprofil, jedoch führt eine Langzeiteinnahme oftmals zu Spätkomplikationen. Diese Spätkomplikationen umfassen motorische Fluktuationen mit einem wechselseitigen Auftreten von Phasen der Überbeweglichkeit und Phasen der Unbeweglichkeit, sowie Dyskinesien (61). Um die Schwankungen der Wirkstoffspiegel im Blut zu verhindern, kann im Verlauf eine Pumpentherapie herangezogen werden, etwa mit einer duodenalen Levodopapumpe oder einer subkutanen Apomorphinpumpe (60). Die Wirkstoffe werden hierbei kontinuierlich in den Darm beziehungsweise unter die Haut abgegeben.

1.2.5 Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) bietet eine interventionelle Alternative in der Therapie des Morbus Parkinson (62) und kann bei nicht ausreichender Wirksamkeit der medikamentösen Therapie herangezogen werden. Erstmals wurde 1992 die Zulassung erteilt, PD mit tiefer Hirnstimulation zu therapieren (63).

Mittlerweile existieren klare Ein- und Ausschlusskriterien, mithilfe derer festgelegt wird, in welchen Fällen eine Therapie mit THS in Frage kommt. Indikationen für diese Therapie stellen beispielsweise das L-Dopa-Langzeitsyndrom dar, außerdem sollten die Patienten nicht älter als 75 Jahre sein. Eine schwere kognitive Störung oder das Vorliegen einer medikamentenunabhängigen Psychose sind Beispiele für Ausschlusskriterien (60).

Als Zielpunkt der THS wird meist der Nucleus subthalamicus (STN) gewählt, seltener der Globus pallidus internus oder der Thalamus. Der STN ist ein Teil des Zwischenhirns. Als Knotenpunkt aus verschiedenen Nervenbahnen ist er vor allem für Bewegungsabläufe verantwortlich. Aber auch bei kognitiven Prozessen (z.B. dem Treffen von Entscheidungen oder der Reaktionsfähigkeit) spielt er eine wichtige Rolle. Meist werden die Elektroden beidseits in den STN eingebracht, so soll eine

individuelle Symptomkontrolle gewährleistet werden. Die Implantation erfolgt in einem stereotaktischen Operationsverfahren. Über ein subkutanes Kabel werden die Elektroden mit einem Impulsgenerator verbunden. Dieser wird im Bereich der Clavicula oder in der Bauchregion unter die Haut gesetzt, entweder unmittelbar im Anschluss an die Elektrodenimplantation oder in einer separaten Operation. Das Standardverfahren für die Implantation der Elektroden ist ein Wacheingriff unter Lokalanästhesie. Hierbei ist es möglich, die Effekte intraoperativ durch klinische Prüfungen zu beobachten und auf diese Weise die Lage der Elektroden zu beurteilen. Mithilfe von Mikroelektrodenaufzeichnungen kann der Zielort elektrophysiologisch ermittelt werden und Wirkungen wie Nebenwirkungen können durch intraoperative Stimulation evaluiert werden. Prinzipiell kann der Eingriff auch unter Vollnarkose erfolgen, auch hier sind gute klinische Erfolge verzeichnet worden (64).

Es ist nicht vollständig erforscht, durch welchen Mechanismus die Stimulation des STN zu einer Verbesserung der Symptomatik bei PD führt. Wie bereits beschrieben, bewirkt die gesteigerte Aktivität im STN bei PD eine Wiederanregung des Pallidums und fördert so dessen hemmende Wirkung. Man geht davon aus, dass diese Spirale durch die Anwendung von THS mithilfe der kontinuierlichen elektrischen Impulse durchbrochen wird (57). Es konnte nachgewiesen werden, dass Muster der zellulären Entladung durch THS verändert werden und eine Blockade der spontanen Überaktivität der Neuronen im STN die Wirkungen dieser Therapie bedingen (65).

Die Studienlage liefert Evidenz für das gute Ansprechen von Parkinsonsymptomen auf die Behandlung mit THS.

Eine Arbeitsgruppe untersuchte ein Kollektiv von PD-Patienten vor der Stimulatorimplantation im Medikations-*Off* und nach der Implantation im Medikations-*Off*/Stimulations-*On*. Im UPDRS-II (Aktivitäten des alltäglichen Lebens) und UPDRS-III (Motorik) zeigten sich durch die THS deutliche Verbesserungen um 13,35 und 27,55 Punkte. Außerdem konnte die Levodopa Äquivalenzdosis im Schnitt um 55,9% gemindert werden und es traten rund 70% weniger Dyskinesien auf (66). Die Patienten füllten weiterhin einen Fragebogen aus, durch den eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Behandlung nachgewiesen werden konnte.

Dieser wurde ebenso wie der UPDRS-III in einer weiteren Studie angewandt, in der Patienten mit PD und THS über einen Zeitraum von sechs Monaten evaluiert wurden. Es konnte konstatiert werden, dass die positiven Effekte der THS auch über diesen längeren Zeitraum bestehen bleiben (62). Untersuchungen der Auswirkungen von THS auf Ruhe- und Haltetremor bei PD ergaben, dass Amplitude und Frequenz des Auftretens effektiver durch THS als durch eine medikamentöse Therapie reguliert werden können (67). Auch die Sprache scheint durch die THS positiv beeinflusst zu werden. So zeigen sich im Zustand des Stimulations-*On* Tendenzen zur Verbesserung von

Stimmqualität und Prosodie, wobei diese Effekte intraindividuell sehr verschieden ausgeprägt sind (68). Hinsichtlich der kognitiven Leistung zeichnet sich keine Verbesserung durch THS ab (69).

1.2.6 Embodied Cognition und Morbus Parkinson

Während Studien zur *Embodied Cognition* zeigen, dass die Aktivierung motorischer Hirnareale simultan mit der Verarbeitung von Sprache auftritt, ist nicht abschließend geklärt, welche Funktionen sie dabei ausüben (70-72). Um ihre Rolle genauer zu betrachten, kommen Studien mit Patienten, deren motorisches System durch eine Erkrankung beeinträchtigt ist – z.B. Patienten mit PD – in Frage. Da durch beeinträchtigte neuronale Strukturen ausgelöste Bewegungsstörungen die dominierenden Symptome des PD sind, ist anzunehmen, dass die Verarbeitung von Sprache mit Bewegungsinhalten bei diesen Patienten selektiv eingeschränkt sein könnte. Es wird davon ausgegangen, dass nicht nur die somatotopisch angeordneten motorischen Hirnareale und das Spiegelneuronensystem für Sprache mit Bewegungsinhalten von entscheidender Bedeutung ist, sondern auch die kortikale-subkortikale Integration (73).

Einen Hinweis lieferte eine 2002 von Bertella et al. durchgeführte Studie, in der PD-Patienten aufgefordert waren, Abbildungen von Objekten und Handlungen zu benennen. Dabei wurden Handlungen signifikant schlechter benannt als Objekte. Es zeigte sich eine Dissoziation von Verben und Nomen mit einem relativen Verbdefizit (74). Dieses Defizit bei der Benennung von Verben im Vergleich zu der Benennung von Nomen bei PD-Patienten zeigte sich auch in späteren Studien (75-77) - in Aufgaben, die Verbproduktion beinhalteten, waren die Leistungen bei Vorliegen eines Morbus Parkinson signifikant eingeschränkt, während die Ergebnisse der Produktion von Nomen vergleichbar zu denen von gesunden Kontrollprobanden waren (78, 79).

Des Weiteren ist die Verbverarbeitung in Patienten mit PD insbesondere bei solchen Verben eingeschränkt, die konkrete Bewegungen benennen (für eine *Review* s. (73)). Es wurde festgestellt, dass es dabei keinen Unterschied macht, ob Fragestellungen implizit oder explizit formuliert werden. Sowohl in einer impliziten Aufgabe, in der Probanden entscheiden sollten, ob es sich bei angezeigten Begriffen um tatsächliche Wörter oder Pseudowörter handelt (lexikalische Entscheidung) als auch in einer expliziten Aufgabe, in der in einer triangulären Anordnung von Wörtern entschieden werden sollte, welches der unteren beiden am ehesten dem darüber angeordneten Verb entspricht (semantische Einordnung), schnitten Patienten mit PD selektiv schlechter bei Bewegungsverben ab als gesunde Kontrollen (80).

Die Interaktion zwischen bewegungsassoziierter Sprache und motorischen Antworten in Patienten mit PD wurde in einer Publikation von Ibáñez et al. unter Anwendung des an früherer Stelle bereits vorgestellten *Action-sentency compatibility effect* beleuchtet (81). Es präsentierte sich ein deutlich

verringertes ACE in Patienten mit PD verglichen zu gesunden Kontrollprobanden und zudem eine Korrelation zwischen der Leistung in der Absolvierung des ACE und der Verarbeitung von Bewegungsverben (81). Die Verbverarbeitungsleistung wurde dabei durch den sogenannten *Kissing and Dancing* – Test ermittelt. In diesem sind jeweils drei Bilder triangulär angeordnet, auf denen Bewegungen abgebildet sind. Es soll entschieden werden, welche der unteren beiden Bewegungen der darüber abgebildeten ähnlicher ist. Auf diese Weise können Einschränkungen auf dem Gebiet der Verbverarbeitung aufgedeckt werden (82).

Zudem beschäftigten sich mehrere Studien mit den Auswirkungen der Parkinsonmedikation auf die Sprachverarbeitung.

2008 wendeten Boulenger et al. ein *Priming*-Paradigma an einer Gruppe von Patienten mit PD an (72). Es wurden die Auswirkungen der Erkrankung sowie Gabe von Levodopa zu Nicht-Gabe von Levodopa auf lexikalische Entscheidungen für Bewegungsverben und konkrete Nomen miteinander verglichen. Dazu wurden den Probanden zunächst Bahnungsreize präsentiert, die von Zielreizen in Form von Buchstabenfolgen abgelöst wurden, welche entweder als echtes Wort oder als Nicht-Wort beurteilt werden mussten. Die echten Wörter waren entweder Bewegungsverben oder konkrete Nomen; die Bahnungsreize entweder Konsonantenabfolgen oder dieselben echten Wörter, die für die lexikalische Entscheidung verwendet wurden. Es zeigte sich, dass in der Kategorie der Bewegungsverben bei Nicht-Gabe von Levodopa kein *Priming*-Effekt (d.h. schnellere Reaktionen, wenn Bahnungsreize die gleichen Wörter darstellten wie Zielreize im Vergleich zu Konsonantenketten; siehe auch 1.1) zu verzeichnen war. Für Nomen war in dieser Bedingung jedoch ein *Priming*-Effekt nachzuweisen, was für eine spezifische Einschränkung der Verarbeitung von Sprache mit Bewegungsinhalten und gegen eine generelle Verlangsamung durch die Erkrankung spricht (72).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Levodopa das Defizit in der Verarbeitung von Bewegungsverben aufheben kann. Die *Priming*-Effekte waren anschließend vergleichbar mit denen für Nomen und mit denen von gesunden Kontrollprobanden (72).

Die Arbeitsgruppe um Ferreira stellte fest, dass Patienten mit PD mehr Schwierigkeiten haben, Bilder mit einem hohen Grad an Bewegungsinhalt als mit einem niedrigen Grad an Bewegungsinhalt zu beschreiben (83). Sie untersuchten in Folge, ob die Gabe von Dopamin sich auf diese Leistung auswirkt. Bekannt ist, dass Patienten frontale Dysfunktionen durch den Mangel an Dopamin aufzeigen. Die Hypothese war, dass bei fehlender Medikation durch die erheblichen motorischen Einschränkungen in Folge des Dopaminmangels mehr Schwierigkeiten bei der Verbverarbeitung auftreten sollten (84). Tatsächlich zeigte sich ein selektives Defizit bezüglich des Benennens von Bildern mit einem hohen Grad an Bewegungsinhalt bei Patienten ohne Medikation verglichen zu Patienten mit Medikation. Bei der Untersuchung der Frage, welche Rolle Dopamin für das

lexikalisch-semantische System spielt, zeigte sich außerdem, dass die sprachliche Gewandtheit bei Patienten ohne Medikation eingeschränkt ist im Vergleich zu mit Medikation. In erstgenanntem Zustand schien nur Zugang zu Hochfrequenzverben gegeben (85). Die Interpretation, dass der Einfluss frontaler Dysfunktionen das selektive Defizit der Generierung von Bewegungsverben bei PD bedingt, wurde in einer fMRT-Studie weiter untersucht. Betrachtet wurde dabei, ob sich die Aktivierungsmuster neuronaler Schaltkreise, die die Bewegungsdarstellung im Gehirn unterstützen, ändern, wenn zuvor eine motorische Verbesserung durch dopaminerge Medikamente erwirkt wird. PD-Patienten erhielten verschiedene Aufgaben, die die Benennung von Objekten, die Generierung von Bewegungsverben und die mentale Simulation von Bewegungen einschlossen. Es zeigte sich, dass die Hirnaktivität, welche Bewegungssemantik betrifft, durch die Medikation verändert wird. Insbesondere in prämotorischen und motorischen Hirnarealen war bei Patienten eine stärkere Aktivierung zu beobachten, wenn sie unter Einfluss dopaminerger Medikation standen, als ohne den Erhalt dieser. Dies stützt Theorien, nach denen die putaminale motorische Schleife an der Verbverarbeitung beteiligt ist (86).

Studien, die Auswirkungen einer Tiefen Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus (STN) auf das Sprachvermögen untersuchen, stützen sich zumeist auf Sprachgenerierungsaufgaben.

Castner et al. führten 2008 eine Studie durch, in der Patienten mit PD sowohl mit als auch ohne Erhalt von THS des STN evaluiert wurden. Es erfolgte eine Wortgenerierung, wobei verschiedene Nomen und Verben präsentiert wurden, auf die je nach Aufgabenstellung entweder mit einem verwandten Nomen oder einem verwandten Verb geantwortet werden sollte. Dabei ließ sich ein selektives Defizit bei der Generierung von Verben im THS-*Off* (d.h. mit ausgeschalteter THS), verglichen zu gesunden Kontrollprobanden nachweisen (87).

Sie konnten jedoch auch Hinweise liefern, dass im THS-*On* (d.h. mit angeschalteter THS) in einzelnen Antwort-Bedingungen signifikant mehr Fehler als bei gesunden Kontrollprobanden auftraten und somit die These stützen, nach der durch THS ein frontotemporales Netzwerk beeinflusst wird, welches mit der Wortbildung verknüpft ist (88). Zusätzlich korrelierte die Fehlerrate bei der Generierung von Verben nur im THS-*On* mit der Auswahl an *Items* (also dem Grad, in dem eine Antwort mit anderen Antwortbedingungen konkurriert). Um diesen Grad zu ermitteln, wurde geprüft, zu welchem Anteil Probanden ein Wort mit einem bestimmten anderen Wort verknüpften. Die häufigste Antwort wurde ins Verhältnis zur zweithäufigsten Antwort gesetzt. Je näher diese beieinander lagen, desto höher wurde die Auswahl der *Items* eingeschätzt – in diesem Fall wurde davon ausgegangen, dass die Probanden aus mehreren naheliegenden Optionen wählen mussten. Die Ergebnisse suggerieren damit, dass durch THS des STN die Fähigkeit beeinflusst wird, während der Verbgenerierung aus vielen konkurrierenden lexikalischen Alternativen zu wählen (87). In einer anderen Studie, in der PD-Patienten mit ein- und ausgeschalteter THS des STN Objekte und

Handlungen benennen sollten, zeigte sich hingegen, dass sie mit eingeschaltetem Stimulator eine verbesserte Leistung in beiden Kategorien zeigten als in der Bedingung mit ausgeschaltetem Stimulator. Zudem unterliefen weniger semantische Fehler. Es deutete sich sogar an, dass sich die Benennung von Handlungen mit eingeschalteter tiefer Hirnstimulation etwas mehr besserte als die von Objekten (89).

Ganz aktuell konnten Klostermann et al. (90) den Nachweis erbringen, dass PD-Patienten im THS-*Off* relativ zu allen produzierten Worten in einem Wortflüssigkeitstest signifikant weniger Verben und mehr Nomen generierten als Kontrollprobanden, während dieser Unterschied im THS-*On* nicht signifikant war. Es konnte darüber hinaus eine semantische Verschiebung zwischen THS-*Off* und -*On* betrachtet werden: im THS-*Off*, aber nicht im -*On*, waren die produzierten Wörter insgesamt weniger auf die eigene Körperbewegung bezogen als bei Kontrollen. Daher wird davon ausgegangen, dass die Verbesserung des motorischen Zustands durch THS mit den semantischen Verschiebungen in der Wortgenerierung einhergeht und Einfluss auf die lexikalische Verarbeitung nehmen kann (90).

1.4 Fragestellungen

Der Aufbau der durchgeführten Studie orientiert sich an der Arbeit von Klepp et al. aus dem Jahr 2019 (30). Die Arbeitsgruppe konnte bereits in verschiedenen Studien mit ähnlichem Versuchsaufbau nachweisen, dass signifikant kürzere Reaktionszeiten für Handreaktionen auftreten, wenn gesunde Probanden zuvor ein Handverb verarbeiten, im Gegensatz zu einem Fußverb. Umgekehrt treten auch kürzere Reaktionszeiten für Fußreaktionen auf, wenn zuvor ein Fuß- anstatt eines Handverbs verarbeitet wird (18, 23, 30, 91). Wie bereits aufgeführt wird ein körperteilspezifischer *Priming*-Effekt angenommen. Die Rekrutierung von motorischen Hirnarealen bei der Verarbeitung von Sprache mit bewegungsassoziierten Inhalten wird als bahrender (d.h. *priming*) Effekt im Sinne einer Präaktivierung verstanden. Dadurch scheint der Zugang zu körperteilspezifischen motorischen Arealen im Kortex erleichtert zu werden und auf diese Weise Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit genommen werden.

Unterstützend konnte gezeigt werden, dass Fehler seltener auftraten, wenn Reaktionen mit dem zum präsentierten Verb kongruenten Effektor gefordert waren im Gegensatz zum nicht übereinstimmenden Effektor (30, 92) – d.h. die Reaktionsgenauigkeit oder auch Bearbeitungsgüte war in kongruenten Versuchsbedingungen höher (z.B. wenn eine Handreaktion nach einem Hand- anstatt Fußverb gefordert war) als in inkongruenten Bedingungen (z.B. wenn eine Handreaktion nach einem Fuß- anstatt Handverb gefordert war).

Bei PD kommt es zu einem Untergang dopaminerger Nervenzellen in den Basalganglien, wodurch weniger Dopamin ausgeschüttet werden kann und neuronale Verbindungen in motorischen

Hirnarealen geschwächt werden. Bei Übertragung des beschriebenen Paradigmas auf PD-Patienten wird daher angenommen, dass die Verarbeitung bewegungsassoziierter Sprache beeinträchtigt ist. Dementsprechend könnte davon ausgegangen werden, dass ein *Priming*-Effekt, sofern überhaupt nachweisbar, schwächer ausfällt als bei gesunden Probanden der Kontrollgruppe.

Da eine Therapie mit THS die motorischen Leistungen von Patienten mit PD deutlich verbessert und der Symptomatik entgegenwirkt, wird als These unterstellt, dass die Ergebnisse bei eingeschalteter Stimulation eher denen der gesunden Probanden entsprechen.

Die konkreten Fragestellungen und Hypothesen lauten wie folgt:

- 1) Ist der *Priming*-Effekt bei gesunden älteren Menschen nachweisbar?
 - a) hinsichtlich der Reaktionszeiten?
Hypothese: Der *Priming*-Effekt ist nachweisbar.
 - b) hinsichtlich der Bearbeitungsgüte?
Hypothese: Der *Priming*-Effekt ist nachweisbar.

- 2) Ist der *Priming*-Effekt bei PD-Patienten nachweisbar?
 - a) hinsichtlich der Reaktionszeiten?
Hypothese: Der *Priming*-Effekt ist nicht nachweisbar bzw. vermindert im Vergleich zur Kontrollgruppe.
 - b) hinsichtlich der Bearbeitungsgüte?
Hypothese: Der *Priming*-Effekt ist nicht nachweisbar bzw. vermindert im Vergleich zur Kontrollgruppe.

- 3) Beeinflusst die THS den *Priming*-Effekt bei PD?
 - a) hinsichtlich der Reaktionszeiten?
Hypothese: Im *Off* ist der *Priming*-Effekt geringer als im *On*.
 - b) hinsichtlich der Bearbeitungsgüte?
Hypothese: Im *Off* ist der *Priming*-Effekt geringer als im *On*.

2 Material und Methoden

Das positive Ethikvotum wurde am 18.12.2014 von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erteilt (Studiennummer 4814R, Registrierungs-ID 2014082773). Ergänzend liegt das positiv begutachtete Amendment vom 25.01.2018 vor.

2.1 Probanden

Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung in Behandlung durch die Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) und wurden im Rahmen von stationären Aufenthalten oder bei ambulanten Terminen im Zentrum für Bewegungsstörungen und Neuromodulation durch mich rekrutiert. Die Diagnose des Morbus Parkinson war von den behandelnden Neurologen des UKD gestellt worden. Es wurden ausschließlich Patienten untersucht, deren Krankheitssymptome mittels eines implantierten tiefen Hirnstimulators mit bilateral eingebrachten Elektroden in den Nucleus subthalamicus (STN) therapiert werden. Der Zeitraum der Datenerhebung der PD-Patienten belief sich von Januar bis November 2020.

Insgesamt nahmen 21 Patienten mit Morbus Parkinson an der vorliegenden Studie teil (davon 4 weiblich, durchschnittliches Alter (\pm SD) = 65 ± 5 Jahre). Den untersuchten Probanden in Geschlecht, und Alter entsprechend, wurden 21 gesunde Kontrollprobanden rekrutiert (davon 4 weiblich, durchschnittliches Alter (\pm SD) = 66 ± 4 Jahre). In die Studie eingeschlossene Probanden werden unter 3.1.1, sowie in Tabelle I und II im Anhang charakterisiert.

Eine Teilgruppe dieser Kontrollprobanden (n = 10, bis einschließlich hc_14, s. Tabelle II im Anhang) entstammt aus Untersuchungen von Dr. Anne Klepp, die mit Messungen zu dieser Studie begonnen hatte. Diese Messungen wurden im Zeitraum von November 2018 bis Februar 2019 vorgenommen. Alle für die hier vorliegende Studie erhobenen Testungen waren mit Studienbeginn festgelegt, die Mitarbeiterin konnte die Studie seinerzeit nicht abschließen. Da die Daten dieser gesunden Probanden von den PD-Patienten losgelöst erhoben wurden, wurden nur jene Probanden aus dem Kontrollkollektiv ausgewählt, die den oben genannten Übereinstimmungskriterien für eine Parallelisierung entsprachen. Verbliebene noch fehlende Messungen gesunder Kontrollprobanden wurden nach Abschluss der Patientenmessungen im Zeitraum von Oktober bis Dezember 2020 gezielt von mir durchgeführt (n = 11).

Die Kontrollgruppe umfasst Probanden, die sich auf eine Ausschreibung in der „Rheinischen Post“ aus August 2017 zur Probandensuche für eine separate Studie gemeldet hatten und anschließend

ihr Einverständnis für erneute Kontaktierung zu Studienzwecken erteilt hatten, sowie Personen aus dem Umfeld der studierendurchführenden Personen.

2.1.1 Psychometrische und Klinische Testung

Alle Studienteilnehmenden waren einsprachig mit Deutsch als Muttersprache aufgewachsen. Neben dem *Priming*-Experiment durchliefen sie eine - aus den im Folgenden aufgelisteten Untersuchungen bestehende - psychometrische Testung:

Edinburgh Handedness Inventory

Lateral Preference Inventory

Mattis Dementia Rating Scale

Beck-Depressions-Inventar - II

Wechsler *Memory Scale*: Zahlenspanne vorwärts

Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B

Die Parkinsonpatienten durchliefen darüber hinaus eine klinische Testung:

Von der *Movement Disorder Society* modifizierte Version der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale III*

Vor der Durchführung des *Priming*-Paradigmas wurden das *Edinburgh Handedness Inventory* (EHI) (93) und das *Lateral Preference Inventory* (LPI) (94) angewendet. Das EHI stellt einen Fragebogen dar, auf dem zu zehn Alltagsaktivitäten (z.B. „werfen“) je eine Angabe darüber erfolgen soll, ob diese präferiert mit der linken oder mit der rechten Hand ausgeführt wird. Der LPI erfordert äquivalent eine Selbsteinschätzung bezüglich des präferiert ausführenden Fußes für weitere vier Aktivitäten (z.B. „Fußball auf ein Tor schießen“). Es sollte eine rechtsseitige Präferenz bestehen, um einheitliche Untersuchungsbedingungen für das spätere *Priming*-Paradigma zu gewährleisten, bei welchem die Reaktionstasten mit rechter Hand und rechtem Fuß zu betätigen waren. Beim EHI wird ein Lateralitätsquotient aus Summe und Subtraktion der Werte für rechts und links gebildet und mit dem Faktor 100 multipliziert $[(R-L)/(R+L) \times 100]$. Ein Quotient von < -40 wird als Linkshändigkeit interpretiert, ein Quotient $> +40$ als Rechtshändigkeit. Ein Quotient zwischen -40 und $+40$ entspricht einer Beidhändigkeit (93). Beim LPI werden die Werte für links von den Werten für rechts subtrahiert $[R-L]$. Die Ergebnisse werden auf einer Skala von -4 bis $+4$ angezeigt, wobei -4 einer beständigen Linksfüßigkeit und $+4$ einer beständigen Rechtsfüßigkeit entspricht. Ein Score von 0 weist auf Ambilateralität hin (94).

Ferner wurde ein neuropsychologisches Assessment durchgeführt. Auf diese Weise sollte eine Beeinflussung des untersuchten Effektes durch andere kognitive Beeinträchtigungen soweit möglich kontrolliert werden.

Mithilfe der *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS) wurde die Absenz einer dementiellen Erkrankung überprüft. Hierbei handelt es sich um ein weit verbreitetes Demenz-Screening-Instrument, welches Scores in fünf Unterkategorien ermittelt (95): Aufmerksamkeit, Konzentration, Konstruktion, Kombinatorik und Gedächtnis. Daraus wird ein *Totalscore* ermittelt (Maximalpunktzahl 144), der Rückschlüsse auf die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit erlaubt. Im Vorfeld wurde ein *Cut-Off*-Wert von 123 Punkten festgelegt. Dieser gilt als geeignetes Kriterium, Parkinsonpatienten ohne Demenz von solchen mit leichter Demenz zu differenzieren (96). Ausschließlich Probanden, die einen Score größer bzw. gleich diesem Wert erzielten, wurden für die Ausführung des *Priming*-Experimentes selektiert. Mithilfe des Beck-Depressions-Inventars - Revision (97) wurde das Ausmaß einer eventuell vorliegenden depressiven Erkrankung quantifiziert. Zur Diagnose einer Depression ist dieser Fragebogen nicht geeignet. Er erfordert eine Selbsteinschätzung der Probanden zu der depressiven Symptomatik. Ein Punktwert von über 28 gilt als Hinweis für eine schwere Symptomatik (98) und wurde als *Cut-Off*-Wert definiert. Das Kurzzeitgedächtnis wurde durch die Zahlenspanne vorwärts aus der Wechsler *Memory Scale* eingeschätzt (99). Hierbei werden den Patienten Zahlen in Sequenzen von zunehmender Länge vorgelesen, die anschließend in derselben Reihenfolge wiedergegeben werden sollen. Entsprechend der maximal richtig wiedergegebenen Anzahl an Zahlen wird ein Punktwert vergeben. Zur Messung der allgemeinen sprachlichen Intelligenz bzw. des sprachlichen Bildungsniveaus, wurde der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B (100) durchgeführt. In insgesamt 37 Zeilen präsentiert der Test jeweils 5 Wörter, von denen nur jeweils eines ein echtes umgangs- oder wissenschaftssprachlich bekanntes Wort darstellt, die anderen vier sind fiktive Neologismen. Die Aufgabe besteht darin, pro Zeile das real existierende Wort nach dem *multiple choice* System auszuwählen. Auf Grundlage der Ergebnisse der beiden zuletzt genannten Testungen wurde kein Ausschluss von Probanden vorgenommen, stattdessen dienten sie zur deskriptiven Untersuchung der Stichproben.

Die PD-Patienten wurden zudem mithilfe der von der *Movement Disorder Society* (MDS) modifizierten Version der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale III* (UPDRS) untersucht (50, 51). Die MDS-UPDRS stellt ein Assessment zur Beurteilung verschiedener Aspekte des PD dar, wobei der zugehörige dritte Teil, der hier angewendet wurde, einer motorischen Untersuchung entspricht. So sollten die motorischen Symptome der einzelnen Patienten quantifiziert werden. Insgesamt berücksichtigt die MDS-UPDRS III 18 Items, wie z.B. Sprache, Gesichtsausdruck, Ruhetremor oder

Rigor, die vom Untersuchenden jeweils mit Punkten von 0 (normal) bis 4 (stark ausgeprägt) bewertet werden.

Zur Verlaufsbeurteilung des PD wird diese Untersuchung üblicherweise sowohl in *On*-, als auch in *Off*-Phasen (d.h. mit und ohne Erhalt von Medikation/THS) durchgeführt (101). Im Studiensetting wurde hingegen eine einfache Durchführung vorgenommen, um den zeitlichen Rahmen und die körperliche Anstrengung der Messungen für die Patienten zu begrenzen. Die Erhebung erfolgte jeweils im THS-*Off*.

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Ablauf der Messungen

Die Datenerhebung der PD-Patienten erfolgte in den Ambulanzräumen des Zentrums für Bewegungsstörungen und Neuromodulation am UKD; die Datenerhebung der Kontrollprobanden in den Räumlichkeiten des Instituts für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Die teilnehmenden Personen erhielten zu Beginn ein Informationsblatt, in dem erläutert wurde, dass eine die Sprachverarbeitung betreffende Verhaltensstudie durchgeführt wird. Zudem erfolgte eine mündliche Mitteilung über das weitere Testinventar.

Es folgte die schriftliche Erteilung des Einverständnisses zur Teilnahme an der Studie und zur Speicherung der in diesem Rahmen erhobenen Daten. Probanden, die nach Beginn der Covid-19-Pandemie untersucht wurden, erteilten ein separates schriftliches Einverständnis für die Teilnahme unter Pandemiebedingungen. Allen Teilnehmenden wurde eine Aufwandsentschädigung in Höhe von jeweils 20 Euro angeboten.

Hiernach wurden das *Priming*-Experiment (2.2.2) sowie eine psychometrische und klinische Testung (2.1.1) in einer zuvor definierten Reihenfolge (Tabelle 1) durchlaufen. Ergänzend wurde eine Abfrage von allgemeinen Daten über den jeweiligen Teilnehmenden (Geschlecht, Geburtsdatum, Ausbildung, Einsprachigkeit, Händigkeit, ggf. Medikamenteneinnahme, ggf. Teilnahme an weiteren Studien) integriert. Eine Übersicht zu allgemeinen Informationen der eingeschlossenen Probanden findet sich im Anhang (Tabelle I, II).

Abschließend wurde ein *Debriefing*-Fragebogen zum absolvierten *Priming*-Experiment erhoben. Ziel war es, zu erfahren, ob Teilnehmer möglicherweise eine Vermutung über die verwendeten Verbkategorien und den konkreten Versuchsaufbau entwickelt haben (s. Tabelle IX im Anhang).

PD-Patienten absolvierten das *Priming*-Experiment zweimal: einmal mit aktivierter tiefer Hirnstimulation und einmal ohne den Erhalt von tiefer Hirnstimulation. Dabei wurde im Vorfeld randomisiert festgelegt, in welchem der beiden Stimulationszustände der erste bzw. zweite Durchgang des jeweiligen Patienten zu erfolgen hatte. Die Parkinsonmedikation der Probanden wurde für das Experiment nicht pausiert.

Die gesunden Kontrollprobanden absolvierten das Experiment einmal.

Die Dauer des *Priming*-Experimentes betrug 20-30 Minuten; inklusive des weiteren Testinventars dauerte die Datenerhebung für Kontrollprobanden etwa 60 Minuten, für PD-Patienten 100-120 Minuten.

Konkret ergaben sich folgende Abläufe:

	PD: erste Messung im <i>On</i> , zweite Messung im <i>Off</i>	PD: erste Messung im <i>Off</i> , zweite Messung im <i>On</i>	Kontrollprobanden
1.	THS eingeschaltet	THS ausgeschaltet	EHI, LPI
2.	EHI, LPI	UPDRS (<i>Off</i>)	MDRS
3.	MDRS	EHI, LPI	Probandenhintergrund
4.	Probandenhintergrund	MDRS	semprim
5.	semprim (<i>On</i>)	semprim (<i>Off</i>)	Zahlenspanne
6.	THS ausschalten	THS einschalten	MWT-B
7.	Zahlenspanne	Probandenhintergrund	BDI-II
8.	MWT-B	Zahlenspanne	Debriefing
9.	BDI-II	MWT-B	
10.	UPDRS (<i>Off</i>)	BDI-II	
11.	semprim (<i>Off</i>)	semprim (<i>On</i>)	
12.	THS einschalten	Debriefing	
13.	Debriefing		

Tabelle 1. Reihenfolge der Messungen. Im Vorfeld wurde randomisiert für die einzelnen PD-Patienten festgelegt, ob diese den ersten Durchgang des *Priming*-Experimentes (**semprim**) mit angeschalteter tiefer Hirnstimulation (**THS-On**) – s. erste Spalte – oder ohne Erhalt von tiefer Hirnstimulation (**THS-Off**) – s. zweite Spalte – durchführen sollten. Der zweite Durchgang erfolgte im jeweils anderen Stimulationszustand.

Gesunde Kontrollprobanden absolvierten das *Priming*-Experiment einmal – s. dritte Spalte.

EHI: *Edinburgh Handedness Inventory*. **LPI:** *Lateral Preference Inventory*. **MDRS:** *Mattis Dementia Rating Scale*. **MWT-B:** Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B. **BDI-II:** Beck-Depressions-Inventar – Revision. **UPDRS:** *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

2.2.2 Priming-Experiment

Das auf dem unter 1.1 bereits erwähnten Sprache-Bewegungs-*Priming*-Paradigma beruhende Experiment wurde computergestützt durchgeführt.

Die als Stimulus dienenden Verben wurden über Presentation© Software (Version 3.5.2, Neurobehavioral Systems, Albany, California, USA) angezeigt. An das verwendete Laptop wurden zwei *Response Pads* angeschlossen (Cedrus RB-540). Auf jedem *Response Pad* befinden sich fünf Tasten. Sie wurden im Vorfeld so programmiert, dass jeweils vier der Tasten inaktiviert waren und nur eine Taste die Reaktionen registrieren konnte (die rechte Taste des Handreaktions-, sowie die untere Taste des Fußreaktions-*Pads* - in Abb. 2 jeweils farblich markiert). Eines der *Pads* wurde rechts neben dem Laptop für die Betätigung mit der rechten Hand auf dem Tisch platziert. Das zweite *Pad* befand sich unter dem Tisch und diente der Betätigung mit dem rechten Fuß. Dabei war das *Response Pad* für die Hand so programmiert, eine Reaktion aufzuzeichnen, wenn die Taste heruntergedrückt wurde, das *Pad* für den Fuß erfasste hingegen das Heben der Fußspitze von der Taste als Reaktion. So konnten die Probanden den Fuß zwischenzeitlich auf dem *Pad* ruhen lassen, was als günstiger für den experimentellen Ablauf eingeschätzt wurde aufgrund geringerer körperlicher Anstrengung.

Die Probanden nahmen auf einem Stuhl vor dem Tisch Platz, auf dem das Laptop positioniert war. Sie wurden angehalten, eine bequeme Position einzunehmen, in der sowohl das Handreaktions-*Pad* als auch das Fußreaktions-*Pad* gut erreicht werden konnten. Die genaue Position der *Response Pads* wurde auf den individuellen Probanden angepasst.



Abb.2. Versuchsaufbau. Das Handreaktions-Pad wurde zur Betätigung mit der rechten Hand auf dem Tisch platziert, das Fußreaktions-Pad wurde zur Betätigung mit dem rechten Fuß unter dem Tisch platziert. Die farbige Markierung der zu betätigenden Tasten (gelb/blau) konnte je nach Zuordnung von Farbe und Effektor angepasst werden.

Die Probanden bekamen in jedem Durchgang auf dem Laptopbildschirm ein Verb im Infinitiv präsentiert. Die Präsentation erfolgte zunächst in weißer Schriftfarbe, gefolgt von einem Schriftfarbwechsel zu gelb oder blau. Bei den präsentierten Verben handelte es sich entweder um konkrete (Bewegungs-) Verben, welche Tätigkeiten beschreiben, die entweder mit der Hand (Handverben, H, z.B. „schreiben“) oder mit dem Fuß (Fußverben, F, z.B. „stampfen“) ausgeführt werden oder um abstrakte Verben, welche keine Bewegung beinhalten (N, z.B. „träumen“) (2.2.3). Die spezifische Unterteilung der konkreten Verben in Hand- und Fußverben wurde den Probanden nicht transparent gemacht. Ihnen wurde erklärt, dass eine konkrete Tätigkeit dadurch gekennzeichnet sei, dass sie mit einem bestimmten Bewegungsmuster ausgeführt wird. Eine abstrakte Tätigkeit impliziere hingegen keine bestimmte Bewegung, sondern Gefühle, Emotionen oder mentale Vorgänge. Die Probanden sollten zunächst in jedem Durchgang die semantische Entscheidung treffen, ob es sich beim jeweils präsentierten Verb um ein konkretes Verb handelt oder nicht.

Der zweite Teil ihrer Aufgabe bestand darin, mit der zuvor mittels Farbcodierung instruierten Extremität „so schnell und so richtig wie möglich“ durch Betätigung der *Response Pads* zu reagieren, wenn zuvor ein konkretes Verb präsentiert wurde. Wenn abstrakte Verben präsentiert worden waren, sollte keine Reaktion erfolgen. Es handelte sich also um ein *Go-NoGo-Priming*-Paradigma mit 2/3 *Go*-Durchgängen und 1/3 *NoGo*-Durchgängen.

Mit welcher Extremität reagiert werden sollte, war unabhängig vom Verb selbst, sondern erfolgte in Abhängigkeit eines separaten Stimulus in Form des Schriftfarbwechsels zu gelb oder blau. Dabei gab es zwei mögliche Zuordnungen. Die Zuordnung zur ersten Gruppe erforderte eine Handreaktion, wenn ein konkretes Verb in gelbe Schriftfarbe wechselte und eine Fußreaktion, wenn ein konkretes Verb in blaue Schriftfarbe wechselte. Umgekehrt erforderte die Zuordnung zur zweiten Gruppe eine Handreaktion, wenn ein konkretes Verb in blaue Schriftfarbe wechselte und eine Fußreaktion, wenn ein konkretes Verb in gelbe Schriftfarbe wechselte. Im Vorfeld wurden die Probanden randomisiert jeweils einer der beiden Gruppen zugeordnet, die spätere Auswertung erfolgte unabhängig von dieser Zuordnung für beide Gruppen gemeinsam. Wurde ein abstraktes Verb angezeigt, wechselte dieses ebenfalls nachfolgend die Farbe. Der Farbwechsel erforderte in diesem Fall jedoch keine Reaktion und es war bis zum nächsten Durchgang abzuwarten.

Der Versuchserklärung folgte die Präsentation von 3 Beispieldurchgängen und anschließend eine Übungsphase aus 36 Durchgängen, in der im Gegensatz zum eigentlichen Experiment ein *Feedback* zu Falschantworten, zu langsamen oder ausgelassenen Reaktionen übermittelt wurde. In der Übungsphase wurden andere Verben als in der eigentlichen Messung verwendet. Wurde die Übungsphase komplett durchlaufen, bekamen die Probanden abschließend ein *Gesamt-Feedback* über ihre Leistung innerhalb dieser angezeigt (Prozentanteil der Richtigreaktionen); die Übungsphase konnte jedoch auf Wunsch der Teilnehmer jederzeit beendet werden, wenn sie angaben, die Aufgabenstellung verstanden zu haben und sich bereit für die Ausführung des eigentlichen Experimentes fühlten.

Das eigentliche Experiment bestand aus 4 Blöcken zu je 72 Durchgängen. Nach jedem Block konnten die Probanden eine Pause einlegen, deren Länge individuell bestimmt werden konnte. Jede neue Runde startete dann mit Anzeige des Wortes „Achtung“ in weißer Schrift auf schwarzem Bildschirmhintergrund, um das Risiko, den ersten Durchgang zu verpassen, zu reduzieren.

Insgesamt wurden je 48 H-, F-, und N-Verben präsentiert. Alle Verben wurden im Laufe des Experiments zweifach präsentiert: einmal gefolgt von einem Schriftfarbwechsel zu gelb und einmal gefolgt von einem Schriftfarbwechsel zu blau (d.h. auf jedes konkrete Verb sollte einmal mit der

Hand und einmal mit dem Fuß reagiert werden), sodass insgesamt 288 Durchgänge durchlaufen wurden.

Der Verlauf ist in Abb. 3 skizziert. Jeder Durchgang startete mit der Präsentation eines Fixationskreuzes im Zentrum des Bildschirms, um die Aufmerksamkeit der Probanden dorthin zu lenken und die Fixation zu gewährleisten. Das Fixationskreuz wurde initial für 1200 ms in grauer (*pre cue*), dann für 450-700 ms in weißer Schriftfarbe (*cue*) angezeigt (randomisiert in 50 ms Schritten). Die variierende Länge der Präsentation des zweiten Fixationskreuzes wurde gewählt, damit sich die Probanden nicht an eine bestimmte Länge gewöhnen konnten. Somit sollten automatische Antwortreaktionen verhindert werden. Dem Fixationskreuz folgend wurde dann entweder ein H-, F- oder N-Verb in weißer Schrift dargeboten. Nach 400 ms wechselte das Verb seine Farbe zu entweder gelb oder blau und wurde für maximal 3000 ms präsentiert bzw. bis eine Reaktion erfolgte.

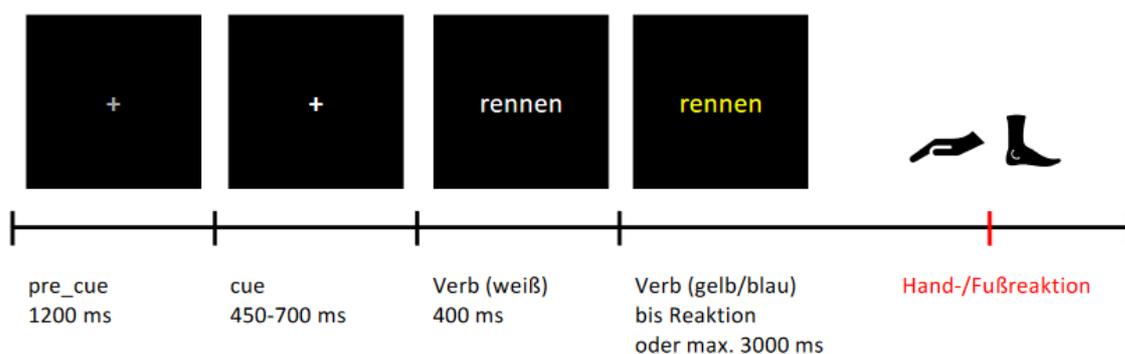


Abb. 3. Aufbau Primingparadigma. Der Präsentation des Verbs folgte ein Schriftfarbwechsel nach gelb oder blau. Die Farbe bestimmte die Art der anschließend geforderten Reaktion, d.h. Betätigung von *Response Pads* mit entweder rechter Hand oder rechtem Fuß. Reaktionen waren nur gefordert, wenn zuvor ein konkretes Verb präsentiert wurde.

Abb. I-III im Anhang zeigen die den Teilnehmern dargebotenen Instruktionen für das *Priming-Experiment*.

2.2.3 Stimulusmaterial

Das Stimulusmaterial bestand aus 144 zweisilbigen deutschen Verben, welche alle im Infinitiv präsentiert wurden. Wie in 2.2.2 erwähnt, beschrieben 48 der Verben Tätigkeiten, welche typischerweise mit der Hand ausgeführt werden (Handverben, H), 48 Verben solche, die typischerweise mit dem Fuß ausgeführt werden (Fußverben, F) und 48 Verben beschrieben „Tätigkeiten“, die ohne eine (typische) Bewegung vollzogen werden (abstrakte Verben, N).

Geeignete Verben wurden vorab mithilfe eines sukzessiven mehrdimensionalen Ratingverfahrens ermittelt, welches von Klepp et al. (2014) (18) publiziert wurde. In dem Verfahren gaben 30 monolingual deutschsprachige Probanden (durchschnittliches Alter (\pm SD) = 30 ± 7 Jahre) an, mit welchem Körperteil sie gewohnheitsmäßig die durch 339 Verben beschriebenen Tätigkeiten ausführen, die als Optionen für die Zielkategorien der H-, F- und N-Verben vorselektiert wurden. Als mögliche Antworten konnte aus „Hände/Arme“, „Füße/Beine“, „der ganze Körper gleichmäßig“, „Mund/Gesicht“, „kein Körperteil“ und „weiß ich nicht“ gewählt werden. Die letzte Antwortmöglichkeit diente der Verhinderung erzwungener Falschantworten.

Verben, die von mindestens 80% der Probanden als Beschreibung von Tätigkeiten der Hände, der Füße oder keines Körperteils aufgefasst wurden, wurden weiter betrachtet. Für die Fußverben wurde neben der Antwort „Füße/Beine“ auch die Antwort „der ganze Körper gleichmäßig“ gewertet, da einige Verben (z.B. laufen) beiden Kategorien zugeordnet sind. Es verblieben 219 Verben, die in einer anschließenden Studie nach ihrer Geläufigkeit und Vorstellbarkeit auf einer Skala von 1 (niedrig) bis 4 (hoch) eingestuft wurden ($n = 30$, durchschnittliches Alter (\pm SD) = 29 ± 6 Jahre). Nach dieser Einstufung wurden 48 Verben für jede der drei Kategorien so ausgewählt, dass zwischen Hand- und Fußverben kein nachweisbarer Unterschied hinsichtlich der Parameter Geläufigkeit, Vorstellbarkeit und Häufigkeit vorlag. Auch die Wortlänge der Verben wurde gleich gehalten.

Eine Auflistung der als Stimulusmaterial verwendeten Verben befindet sich im Anhang (Tabelle VIII).

2.3 Statistische Auswertung

2.3.1 Deskriptive Statistik

Die deskriptive Statistik dient der Aufbereitung gesammelter Daten, mit dem Ziel, sie überschaubar und interpretierbar zu machen (102). Das Treffen von Aussagen zu einer über die untersuchten Fälle hinausgehenden Grundgesamtheit und die Überprüfung von Hypothesen wird hierbei nicht ermöglicht (103).

In der vorliegenden Arbeit soll eine deskriptive Darstellung der allgemeinen Probandendaten (Alter und Geschlecht) erfolgen. Weiterhin sollen die Ergebnisse von EHI und LPI sowie der psychometrischen Testungen der Stichproben deskriptiv betrachtet werden. Dazu wurden die Rohpunktwerte für MDRS, BDI-II, MWT-B und Zahlenspanne ermittelt. Die Ergebnisse der PD-Patienten und Kontrollprobanden wurden anschließend in Microsoft Excel (Office 16) mit einem t-

Test für unabhängige Stichproben verglichen. So sollte eine zulängliche Parallelisierung der Gruppen überprüft werden.

Für die Gruppe der PD-Patienten soll zudem die Auswertung des MDS-UPDRS vorgenommen werden.

2.3.2 Schließende Statistik

Ziel der schließenden Statistik ist es, durch Untersuchung von Stichproben Schlussfolgerungen über eine Grundgesamtheit zu tätigen (104). In der vorliegenden Arbeit soll an dieser Stelle eine Aussage über den *Priming*-Effekt getroffen werden. Dafür soll anhand der im Rahmen des *Priming*-Experimentes erhobenen Reaktionszeiten der Vergleich von mittleren Hand- und Fußreaktionszeiten in kongruenten zu nicht-kongruenten Bedingungen (d.h. auf Hand- vs. auf Fußverben folgend) erfolgen. Ferner soll die Auswirkung der Gruppenzugehörigkeit (d.h. PD-Patienten im *THS-On*, PD-Patienten im *THS-Off* und Kontrollprobanden) auf den *Priming*-Effekt untersucht werden.

Des Weiteren soll der Einfluss der genannten Faktoren auf die Bearbeitungsgüte untersucht werden.

Als statistisches Verfahren für den angestrebten simultanen Vergleich mehrerer Mittelwerte unter Berücksichtigung des Einflusses verschiedener Variablen eignet sich eine mehrfaktorielle Varianzanalyse (105). PD-Patienten im *THS-On*, PD-Patienten im *THS-Off* und Kontrollprobanden wurden dabei als separate Gruppen betrachtet. Während Kontrollprobanden und PD-Patienten unverbundene Stichproben darstellen (*between subject design*), handelt es sich bei dem Vergleich PD-Patienten im *THS-On* zu PD-Patienten im *THS-Off* tatsächlich um eine Messwiederholung (*within subject design*). In der letztendlich verwendeten Formel wurden beide Arten der Analyse erfasst. Eine Normalverteilung der Daten innerhalb der drei Gruppen wurde vor der Modellberechnung grafisch gesichert; zudem wurden die Daten logarithmisch transformiert, um die Normalität der Daten zu unterstützen.

Die Datensätze der einzelnen Teilnehmer wurden zunächst in dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel (Office 16) erfasst. Die Reaktionszeiten der auf konkrete Verben folgenden Reaktionen wurden in Hand- und Fußreaktionen aufgeschlüsselt und innerhalb dieser Aufschlüsselung zudem kongruente von nicht-kongruenten Konditionen unterschieden. So ergaben sich die möglichen kongruenten Zuordnungen „Handverb-Handreaktion“ und „Fußverb-Fußreaktion“ sowie die nicht-kongruenten Zuordnungen „Handverb-Fußreaktion“ und „Fußverb-Handreaktion“. In jeder Zuordnung waren maximal 48 Richtigreaktionen möglich. Erzielte ein

Proband < 60% der möglichen Richtigreaktionen, so wurde der entsprechende Datensatz von der späteren Analyse ausgeschlossen. Die finale Analyse umschließt die Datensätze von 21 Kontrollprobanden, 19 PD-Patienten im THS-*Off* und 18 PD-Patienten im THS-*On*.

Diese wurden mithilfe des Statistikprogrammes *R* (Version 4.2.2) weiter prozessiert. Ausreißer wurden ausgeschlossen, indem Reaktionszeiten kleiner als 300 ms, sowie größer als 3 Standardabweichungen über dem individuellen Mittelwert aus den Datensätzen entfernt wurden. Alle Reaktionszeiten wurden normalisiert durch eine logarithmische Transformation. Verarbeitet wurden nur korrekte Reaktionen. Reaktionen auf abstrakte Verben dienten für die Vorverarbeitung der Daten als Kontrollparameter, um die semantische Verarbeitungstiefe der jeweiligen Probanden sicher zu stellen. Für die weitere Analyse waren sie nicht relevant und wurden aus den Datensätzen entfernt.

Lineare gemischte Modelle wurden mit dem Paket „lme4“ (106) für *R* (107) angepasst. Als abhängige Variable wurden die log-transformierten Reaktionszeiten definiert, als unabhängige Variablen die Faktoren Verbbedingung (Hand-, Fußverben), Effektor (Hand-, Fußreaktionen) sowie Gruppe (PD-Patienten im THS-*On*, PD-Patienten im THS-*Off* und Kontrollprobanden). Der 2-stufige Faktor Verbbedingung und der 2-stufige Faktor Effektor wurden als feste Effekte modelliert; ebenso der 2-stufige Faktor Gruppe1 (definiert als Kontrast zwischen Kontrollprobanden und PD-Patienten im THS-*Off*) und der 2-stufige Faktor Group2 (definiert als Kontrast zwischen PD-Patienten im THS-*On* und THS-*Off*). Es wurde die maximale Struktur zufälliger Effekte verwendet, die durch das Design gerechtfertigt ist. Zufällige Effekte für Probanden schlossen zufällige *Intercepts* sowie *Slopes* für den Faktor Effektor ein. Zufällige Effekte für Verben schlossen zufällige *Intercepts* für Verben ein. Der vermutete *Priming*-Effekt in Form kürzerer Reaktionszeiten nach Verarbeitung kongruenter Bewegungsverben wurde durch die Interaktion von Verbbedingung und Effektor abgebildet.

Das Konfidenzniveau wurde auf 0,95 festgelegt. *p*-Werte wurden mithilfe des Pakets „afex“ geschätzt (108) und < 0,05 als signifikant angesehen.

Posthoc-Tests wurden in Form von paarweisen Vergleichen für signifikante Interaktionseffekte mithilfe des Pakets „emmeans“ (Version 1.8.2 (109)) ausgeführt.

Zur Überprüfung der Genauigkeit wurde der Vergleich des Anteils korrekter Reaktionen zu Reaktionen mit dem falschen Effektor herangezogen. Die Genauigkeitsanalyse wurde analog zur Analyse der Reaktionszeiten vorgenommen. Hierzu wurde mit dem Paket ein lineares gemischtes Modell angepasst, in dem Verbbedingung und Effektor als feste Effekte definiert wurden, ebenso wie Gruppe1 und Gruppe2 (s.o.). Wiederum schlossen zufällige Effekte für Probanden zufällige *Intercepts* sowie *Slopes* für den Faktor Effektor ein. Zufällige Effekte für Verben schlossen zufällige

Intercepts für Verben ein. Die Hypothese hierbei lautete, dass Probanden dazu tendieren würden, genauer mit dem zu angezeigten Verb kongruenten Effektor zu reagieren (z.B. genauere Handreaktionen nach Hand- statt nach Fußverben) und entsprechend mehr Fehler machen würden, wenn Verb- und geforderter Effektor nicht übereinstimmten (z.B. mehr Fehler bei Handreaktionen nach Fuß- statt Handverben).

Das Konfidenzniveau wurde auf 0,95 festgelegt. *p*-Werte wurden mithilfe des Pakets „afex“ geschätzt (108) und $< 0,05$ als signifikant angesehen.

Posthoc-Tests wurden in Form von paarweisen Vergleichen für signifikante Interaktionseffekte mithilfe des Pakets „emmeans“ (109) ausgeführt. Hierbei wurden die Differenzen der marginalen Mittelwerte eines interessierenden Faktors zu den Niveaus eines anderen Faktors durch *z-Ratios* bewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Allgemeine Probandendaten

Nach Überprüfung der individuellen Fehlerquoten (siehe 2.3.2) konnten die Datensätze 21 gesunder Kontrollprobanden, davon 4 weiblich, verwendet werden. Das mittlere Alter der Kontrollen bei Testung (\pm SD) betrug 65 ± 4 Jahre. Aus der Gruppe der PD-Patienten konnten die Datensätze von 18 Probanden im THS-*On* und -*Off*, davon 2 weiblich, herangezogen werden; zudem wurde ein weiterer Datensatz eines männlichen Patienten im THS-*Off* in die Auswertung einbezogen. Das mittlere Alter der Patienten bei Testung (\pm SD) betrug 65 ± 5 Jahre. Eine tabellarische Zusammenfassung der allgemeinen Informationen über die Teilnehmenden befindet sich im Anhang (Tabelle I, II).

Bei allen untersuchten Patienten lag die Diagnose eines Morbus Parkinson vor. Die mittlere Erkrankungsdauer (\pm SD) der eingeschlossenen Probanden betrug bei Testung $11,5 \pm 4,2$ Jahre. Der durchschnittliche MDS-UPDRS-Score (\pm SD), jeweils ermittelt im THS-*Off*, lag bei $24,9 \pm 11,5$ Punkten.

Angaben zum Krankheitsverlauf der PD-Patienten (Tabelle III), sowie Informationen zu ihren Medikations- und Stimulationseinstellungen (Tabelle IV, V) befinden sich im Anhang.

3.1.2 Auswertung Testinventar

In Tabelle 2 ist die Auswertung der psychometrischen Testung für die Gruppe der PD-Patienten abgebildet; in Tabelle 3 die der Kontrollprobanden. Aus den Werten geht hervor, dass die Ergebnisse des BDI-II aller Probanden unterhalb des im Voraus definierten oberen *Cut Offs* von 28 Punkten zur Annahme einer schweren Symptomatik bei manifester Depression liegen. Die Ergebnisse des MDRS liegen oberhalb des im Voraus definierten unteren *Cut Offs* von 123 Punkten, ab dem eine Demenzerkrankung bei Patienten mit PD anzunehmen ist.

	BDI-II	MDRS	MWT-B	ZSP
pd_01	12	142	33	9
pd_03	11	133	32	7
pd_04	11	131	27	6
pd_05	5	142	33	10
pd_06	8	139	34	8
pd_08	20	140	33	10
pd_09	2	135	31	5
pd_10	6	140	36	6
pd_11	4	139	34	6
pd_12	8	131	29	6
pd_13	15	141	31	8
pd_14	3	138	34	8
pd_15	6	143	35	6
pd_16	9	140	31	10
pd_17	10	144	34	7
pd_18	9	141	32	6
pd_19	2	137	28	7
pd_20	11	141	31	12
pd_21	3	136	34	10
∅	8,2	138,6	32,2	7,7
SD	4,6	3,7	2,3	1,9

Tabelle 2. Auswertung des psychometrischen Testinventars der eingeschlossenen PD-Patienten. Angaben in Rohpunktwerten.

BDI-II: Beck-Depressions-Inventar – Revision. **MDRS:** *Mattis Dementia Rating Scale*. **MWT-B:** Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B. **ZSP:** Zahlenspanne vorwärts (*Wechsler Memory Scale*). **SD:** Standardabweichung. Das Kürzel „pd“ benennt die Probandengruppe der PD-Patienten. Innerhalb der Gruppe wurden die Teilnehmer aufsteigend nummeriert.

	BDI-II	MDRS	MWT-B	ZSP
hc_04	3	144	35	9
hc_05	2	141	32	6
hc_06	9	141	29	9
hc_07	3	143	35	7
hc_08	0	142	32	10
hc_09	11	139	34	10
hc_10	1	143	26	6
hc_12	2	137	28	9
hc_13	1	142	35	6
hc_14	0	142	36	7
hc_15	3	144	35	8
hc_16	0	144	35	9
hc_17	2	142	32	5
hc_18	4	143	34	11
hc_19	0	141	36	8
hc_21	2	144	31	9
hc_22	1	144	28	10
hc_23	1	142	33	6
hc_25	4	144	30	8
hc_26	0	141	35	6
hc_27	8	142	35	10
∅	2,7	142,1	32,7	8,1
SD	3,0	1,8	2,9	1,7

Tabelle 3. Auswertung des psychometrischen Testinventars der eingeschlossenen Kontrollprobanden. Angaben in Rohpunktwerten.

BDI-II: Beck-Depressions-Inventar – Revision. **MDRS:** *Mattis Dementia Rating Scale*. **MWT-B:** Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B. **ZSP:** Zahlenspanne vorwärts (*Wechsler Memory Scale*). **SD:** Standardabweichung. Das Kürzel „hc“ benennt die Probandengruppe der Kontrollen („*healthy controls*“). Innerhalb der Gruppe wurden die Teilnehmer aufsteigend nummeriert.

Die Auswertung des *Edinburgh Handedness Inventory* (s. Anhang, Tabelle VI, VII) ergibt einen mittleren Quotienten (\pm SD) von $88,5 \pm 17,4$ für die Gruppe der PD-Patienten; der mittlere Quotient (\pm SD) für die Gruppe der Kontrollprobanden liegt bei $94,0 \pm 12,9$. Die mittleren Quotienten liegen damit oberhalb des als Rechtshändigkeit zu interpretierenden Wertes von +40; Entsprechendes ist auch auf individueller Ebene zu verzeichnen. Die Auswertung des *Lateral Preference Inventory* (s.

Anhang, Tabelle VI, VII) ergibt einen mittleren *Score* (\pm SD) von $3,3 \pm 1,1$ für die Patienten; der mittlere *Score* (\pm SD) für die Gruppe der Kontrollprobanden liegt bei $3,2 \pm 1,3$. Die Mittelwerte im positiven Zahlenbereich zeigen eine rechtsseitige Präferenz für die Füße auf Gruppenebene an. Auf individueller Ebene erzielten ein PD-Proband sowie zwei Kontrollprobanden einen LPI-Score von 0, was als Ambilateralität der Füße zu interpretieren ist.

Zur Überprüfung einer hinreichenden Parallelisierung zwischen den Gruppen der PD-Patienten und der Kontrollprobanden wurden die Einzelergebnisse des neuropsychologischen Testinventares der beiden Gruppen mit einem *t*-Test für unabhängige Stichproben in Microsoft Excel verglichen (Tabelle 4). Die resultierenden *p*-Werte der Vergleiche von MWT-B und Zahlenspanne vorwärts liegen nicht unter 0,05; die resultierenden *p*-Werte der Vergleiche von BDI-II und MDRS liegen hingegen unter 0,05.

	BDI-II	MDRS	MWT-B	ZSP
<i>p</i> -Wert	< 0,001	0,001	0,593	0,599

Tabelle 4. Vergleich der Einzelwerte der neuropsychologischen Testungen von PD-Patienten und Kontrollprobanden. Resultierende *p*-Werte aus Durchführung eines *t*-Tests für unabhängige Stichproben. **BDI-II:** Beck-Depressions-Inventar – Revision. **MDRS:** *Mattis Dementia Rating Scale*. **MWT-B:** Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B. **ZSP:** Zahlenspanne vorwärts (*Wechsler Memory Scale*).

3.2 Schließende Statistik – Priming-Experiment

3.2.1 Reaktionszeitanalyse

In Tabelle 5 sind die rohen, korrekten, auf ganze Zahlen gerundeten Reaktionszeiten (in ms) nach Ausschluss von Ausreißern (2.3.2) für die einzelnen Gruppen und Reaktionsbedingungen aufgeführt. Eine grafische Darstellung der mittleren Reaktionszeiten für die einzelnen Gruppen zeigt Abb. 4.

	Kontrollen		PD (On)		PD (Off)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Handverb- Handreaktion	818	301	978	436	934	395
Fußverb – Handreaktion	873	354	1012	461	990	451
Handverb – Fußreaktion	1010	395	1429	536	1490	572
Fußverb – Fußreaktion	1001	436	1391	548	1477	574
Gesamt	925	383	1192	537	1219	567

Tabelle 5. Mittlere Reaktionszeiten und Standardabweichungen, getrennt nach Gruppen und Reaktionsbedingungen. Gerundet auf ganze Zahlen. Grundlage sind die rohen, korrekten, ausreißerbereinigten Reaktionszeiten in ms.

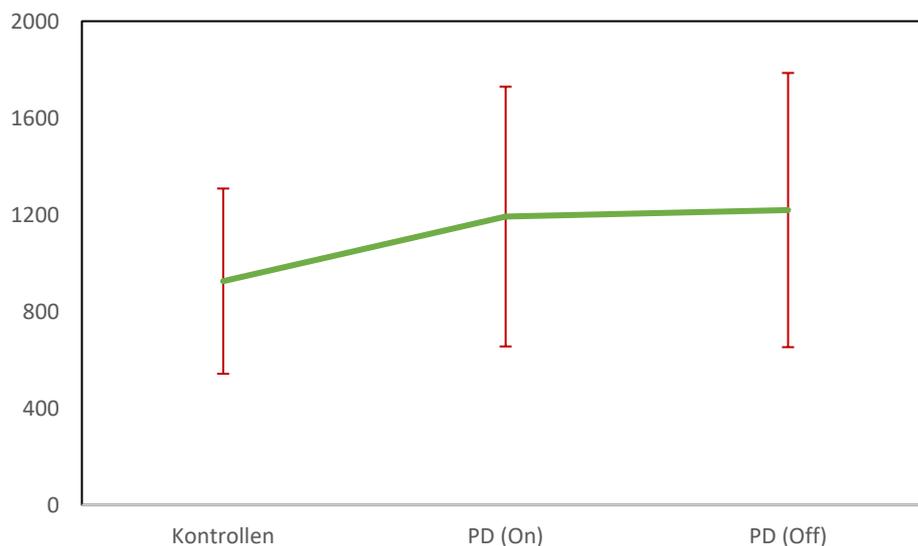


Abb. 4. Mittlere Reaktionszeiten und Standardabweichungen der untersuchten Gruppen. Grundlage sind die rohen, korrekten, ausreißerbereinigten Reaktionszeiten in ms.

Die statistischen Ergebnisse der linearen gemischten Modellberechnung sind in Tabelle 6 aufgeführt.

```
model <- lmer(logrt ~ verbbedingung*effektor*gruppe(1+effektor|sbj_idx) + (1|verb), data = df)
```

Feste Effekte:	Schätzwert	SF	p
Verbbedingung	8,078e-03	8,864e-03	0,364
Effektor	1,529e-01	2,405e-02	< 0,001
Gruppe1	-2,000e-01	5,063e-03	< 0,001
Gruppe2	9,935e-02	4,857e-03	< 0,001
Verbbedingung × Effektor	-1,633e-02	3,182e-03	< 0,001
Verbbedingung × Gruppe1	1,794e-03	4,346e-03	0,680
Verbbedingung × Gruppe2	-4,921e-03	4,625e-03	0,287
Effektor × Gruppe1	-7,837e-02	5,042e-03	< 0,001
Effektor × Gruppe2	2,281e-02	4,851e-03	< 0,001
Verbbedingung × Effektor × Gruppe1	-3,639e-03	4,346e-03	0,402
Verbbedingung × Effektor × Gruppe2	-3,213e-04	4,625e-03	0,945

Tabelle 6. Formel und Zusammenfassung der linearen gemischten Modellberechnung. Grundlage sind die logarithmisch transformierten Reaktionszeiten.
SF: Standardfehler. **Effektor:** Kontrast Fuß- zu Handreaktionen. **Gruppe1:** Kontrast Kontrollprobanden zu PD-Patienten im THS-*Off*. **Gruppe2:** Kontrast PD-Patienten im THS-*On* zu -*Off*. Signifikante Werte wurden fett formatiert.

Es zeigt sich ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Effektor, der darin besteht, dass mit der Hand schneller reagiert wurde als mit dem Fuß ($p < 0,001$, vgl. Abb. 5).

Weitere signifikante Haupteffekte zeigen sich für die Gruppen. Der in Tabelle 6 als „Gruppe1“ bezeichnete feste Effekt entspricht dem Kontrast von gesunden Kontrollprobanden zu PD-Patienten im THS-*Off*. Kontrollprobanden reagierten in diesem Vergleich insgesamt signifikant schneller ($p < 0,001$).

Als „Gruppe2“ wurde der Kontrast von PD-Patienten im THS-*On* zu PD-Patienten im THS-*Off* definiert. Im THS-*On* reagierten Patienten insgesamt signifikant schneller als im THS-*Off* ($p < 0,001$). Zur Veranschaulichung siehe Abb. 4, in der die mittleren Reaktionszeiten für die untersuchten Gruppen dargestellt sind.

Darüber hinaus zeigt sich die dem *Priming*-Effekt entsprechende Interaktion zwischen Verbbedingung und Effektor in den statistischen Ergebnissen signifikant ($p < 0,001$). Die Ergebnisse der zugehörigen posthoc-Analyse zeigen, dass Handreaktionen signifikant schneller ausgeführt wurden, sofern ihnen die Verarbeitung eines Hand- statt eines Fußverbs vorausging ($t = 2,600$, $df = 114$, $p = 0,011$).

Für den Effektor Fuß ließ sich kein signifikanter Reaktionszeitunterschied in Abhängigkeit von der Verbbedingung nachweisen ($t = -0,874$, $df = 117$, $p = 0,384$), lediglich numerisch lag die kongruente Bedingung hypothesenkonform unter der inkongruenten Bedingung.

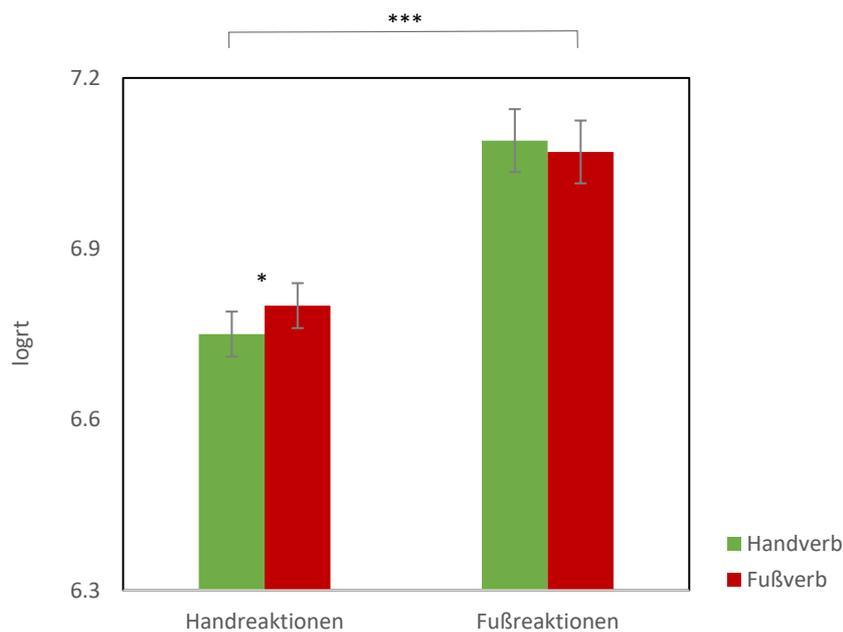


Abb. 5. Geschätzte Randmittelwerte und Standardfehler für Hand- (links) und Fußreaktionen (rechts); getrennt werden auf Handverben folgende Reaktionen (grün) von auf Fußverben folgenden Reaktionen (rot). Grundlage der Berechnung sind logtransformierte Reaktionszeiten. Handreaktionen waren signifikant schneller als Fußreaktionen und wurden signifikant schneller ausgeführt, wenn ihnen die Verarbeitung eines Hand- statt eines Fußverbs voraus ging. Signifikanzen wurden markiert (* = $p < 0,05$, *** = $p < 0,001$).

Auch die Interaktionen zwischen Gruppe und Effektor zeigen Signifikanz. Die Ergebnisse der angeschlossenen posthoc-Analyse lassen erkennen, dass die gesunden Kontrollprobanden mit der Hand signifikant schneller reagierten als PD-Patienten im THS-On ($t = -16,335$, $df = 9789$, $p < 0,001$), sowie als PD-Patienten im THS-Off ($t = -14,067$, $df = 9810$, $p < 0,001$). Auch mit dem Fuß reagierten die Kontrollprobanden signifikant schneller als PD-Patienten im THS-On ($t = -31,942$, $df = 9960$, $p < 0,001$) sowie als PD-Patienten im THS-Off ($t = -35,996$, $df = 9960$, $p < 0,001$).

Der Vergleich von PD-Patienten im THS-On zu PD-Patienten im THS-Off zeigt, dass Fußreaktionen im THS-On signifikant schneller ausgeführt wurden als im -Off ($t = -2,926$, $df = 9959$, $p = 0,010$).

Handreaktionen wurden hingegen im THS-Off signifikant schneller ausgeführt als im -On ($t = 2,786$, $df = 9959$, $p = 0,016$).

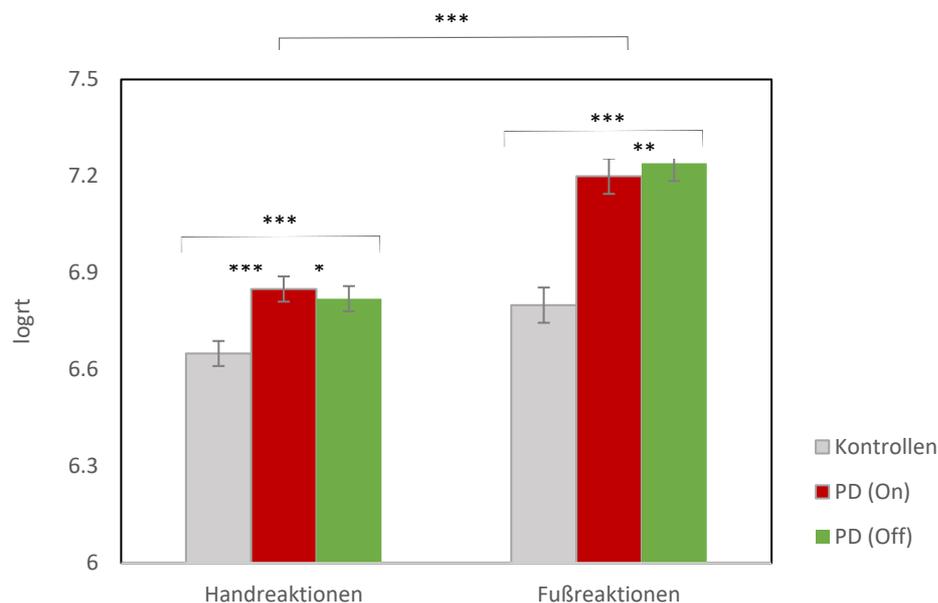


Abb.6. Geschätzte Randmittelwerte und Standardfehler für Hand- (links) und Fußreaktionen (rechts); getrennt werden jeweils die Reaktionen von Kontrollprobanden (rot), PD-Patienten im THS-On (grau) und THS-Off (grün). Signifikanzen wurden markiert (* = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$).

3.2.1.1 Addendum (Reaktionszeiten)

Mit Hinblick auf die wichtigste Fragestellung der Arbeit (1.4), die beinhaltet, ob der *Priming*-Effekt in PD-Patienten wie in gesunden Kontrollprobanden nachweisbar sein würde, wurde ergänzend eine der eigentlichen Reaktionszeitanalyse (3.2.1) entsprechende Modellberechnung für die separaten Gruppen durchgeführt.

Die dem *Priming*-Effekt entsprechende Interaktion von Verbbedingung und Effektor präsentierte sich in allen Gruppen signifikant.

In der Kontrollgruppe war die Interaktion signifikant nachweisbar ($p < 0,001$, vgl. Tabelle 7), bei Auflösung des Interaktionseffektes zeigte sich nur auf Ebene des Effektors „Hand“ eine Signifikanz ($t = 2,543$, $df = 122$, $p = 0,012$). D.h. die Kontrollprobanden reagierten signifikant schneller mit der Hand, wenn die Reaktion auf die Verarbeitung eines Hand- anstelle eines Fußverbes folgte.

model <- lmer(logrt ~ verbbedingung*effektor(1+effektor sbj_idx) + (1 verb), data = df)			
Feste Effekte:	Schätzwert	SF	p
Verbbedingung	1,091e-02	1,089e-02	0,319
Effektor	8,356e-02	2,478e-02	0,003
Verbbedingung × Effektor	-1,906e-02	4,534e-03	< 0,001

Tabelle 7. Formel und Zusammenfassung der linearen gemischten Modellberechnung für gesunde Kontrollprobanden. Grundlage sind die logarithmisch transformierten Reaktionszeiten.
SF: Standardfehler. **Effektor:** Kontrast Fuß- zu Handreaktionen. Signifikante Werte wurden fett formatiert.

Auch bei den PD-Patienten war die Interaktion im THS-*On* signifikant nachweisbar ($p = 0,004$, vgl. Tabelle 8), bei Auflösung präsentierte sich kein signifikanter Unterschied innerhalb der einzelnen Extremitäten, aber ein Trend hin zu schnelleren Handreaktionen nach Verarbeitung von Hand- statt Fußverben ($t = 1,684$, $df = 145$, $p = 0,094$).

model <- lmer(logrt ~ verbbedingung*effektor(1+effektor sbj_idx) + (1 verb), data = df)			
Feste Effekte:	Schätzwert	SF	p
Verbbedingung	2,814e-03	1,009e-02	0,781
Effektor	1,883e-01	3,295e-02	< 0,001
Verbbedingung × Effektor	-1,640e-02	5,646e-03	0,004

Tabelle 8. Formel und Zusammenfassung der linearen gemischten Modellberechnung für PD-Patienten im THS-*On*. Grundlage sind die logarithmisch transformierten Reaktionszeiten.
SF: Standardfehler. **Effektor:** Kontrast Fuß- zu Handreaktionen. Signifikante Werte wurden fett formatiert.

Zuletzt war auch im THS-*Off* die entsprechende Interaktion signifikant nachweisbar ($p = 0,018$, vgl. Tabelle 9), bei Auflösung des Interaktionseffektes zeigte sich wiederum nur auf Ebene des Effektors „Hand“ eine Signifikanz ($t = 2,337$, $df = 166$, $p = 0,021$).

model <- lmer(logrt ~ verbbedingung*effektor(1+effektor sbj_idx) + (1 verb), data = df)			
Feste Effekte:	Schätzwert	SF	p
Verbbedingung	1,028e-02	8,087e-03	0,207
Effektor	2,187e-01	3,830e-02	< 0,001
Verbbedingung × Effektor	-1,186e-02	5,019e-03	0,018

Tabelle 9. Formel und Zusammenfassung der linearen gemischten Modellberechnung für PD-Patienten im THS-Off. Grundlage sind die logarithmisch transformierten Reaktionszeiten.

SF: Standardfehler. **Effektor:** Kontrast Fuß- zu Handreaktionen. Signifikante Werte wurden fett formatiert.

3.2.2 Genauigkeitsanalyse

In Tabelle 10 sind die mittleren Anzahlen der Richtigreaktionen (RR) sowie der Reaktionen mit dem falschen Effektor (FE) aufgeführt für die einzelnen Gruppen und Reaktionsbedingungen.

		Handverb- Handreaktion	Fußverb – Handreaktion	Handverb – Fußreaktion	Fußverb – Fußreaktion	Gesamt
Kontrollen	RR	46,9	45,5	45,7	45,6	183,6
	FE	0,8	1,3	1,4	0,9	4,3
PD (On)	RR	44,8	43,4	39,3	39,9	167,5
	FE	1,7	1,7	3,3	1,8	8,4
PD (Off)	RR	43,5	43,9	42,8	42,2	172,5
	FE	2,7	2,1	2,5	1,9	9,2

Tabelle 10. Mittlere Anzahl an Richtigreaktionen und Reaktionen mit dem falschen Effektor für die einzelnen Gruppen und Reaktionsbedingungen. Maximal waren pro Bedingung 48 Richtigreaktionen möglich. Von 48 abweichende Summen aus Richtigreaktionen und Reaktionen mit dem falschen Effektor können durch Ausschluss von Ausreißern und Nichteinbeziehen fälschlicherweise ausbleibender Reaktionen bedingt sein. **RR:** Richtigreaktionen. **FE:** Reaktionen mit dem falschem Effektor.

Die statistischen Ergebnisse der Genauigkeitsanalyse sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Es zeigen sich signifikante Haupteffekte für die Gruppen. Wie schon in 3.2.1 entspricht der als „Gruppe1“ bezeichnete feste Effekt dem Kontrast von gesunden Kontrollprobanden zu PD-Patienten im THS-Off. Als „Gruppe2“ wurde der Vergleich von PD-Patienten im THS-On zu THS-Off definiert. Die Genauigkeit der Kontrollgruppe, sowie die Genauigkeit der PD-Patienten im THS-On waren signifikant größer als die der PD-Patienten im THS-Off, d.h. PD-Patienten im THS-Off machten sowohl signifikant mehr Fehler als die gesunden Kontrollprobanden ($p < 0,001$), als auch signifikant mehr Fehler im Vergleich zum THS-On ($p = 0,013$).

Der Haupteffekt Effektor zeigte einen Trend dahingehend, dass die Genauigkeit bei Handreaktionen größer war als bei Fußreaktionen ($p = 0,063$).

```

accuracymodel <- glmer(accuracy ~ verbbedingung*effektor*gruppe + (1+effektor|subj_idx) +
(1|verb), data = df, family=binomial)

```

Feste Effekte:	Schätzwert	SF	p
Verbbedingung	0,08415	0,05293	0,112
Effektor	-0,18663	0,10021	0,063
Gruppe1	0,47193	0,09233	< 0,001
Gruppe2	-0,19013	0,07620	0,013
Verbbedingung × Effektor	0,13453	0,05293	0,011
Verbbedingung × Gruppe1	-0,11927	0,08187	0,145
Verbbedingung × Gruppe2	0,05635	0,07256	0,437
Effektor × Gruppe1	0,04817	0,08737	0,582
Effektor × Gruppe2	-0,17341	0,07451	0,020
Verbbedingung × Effektor × Gruppe1	0,11429	0,08187	0,162
Verbbedingung × Effektor × Gruppe2	0,02806	0,07256	0,700

Tabelle 11. Formel und Zusammenfassung der linearen gemischten Genauigkeitsberechnung; die Genauigkeit wurde durch den Vergleich des Anteils richtiger Reaktionen zu Reaktionen mit dem falschen Effektor je Bedingung bewertet.

SF: Standardfehler. **Effektor:** Kontrast Fuß- zu Handreaktionen. **Gruppe1:** Kontrast Kontrollprobanden zu PD-Patienten im THS-*Off*. **Gruppe2:** Kontrast PD-Patienten im THS-*On* zu -*Off*. Signifikante Werte wurden fett formatiert.

Eine signifikante Interaktion zeigte sich zwischen Verbbedingung und Effektor ($p = 0,011$). Abb. 7 zeigt die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten einer Richtigreaktion für Fuß- und Handreaktionen, abhängig davon, ob sie auf ein Hand- oder Fußverb folgen sollten. Höhere Werte stehen dabei für eine höhere Genauigkeit bzw. Bearbeitungsgüte und dementsprechend geringere Fehlerquote in den jeweiligen Bedingungen.

Die zugehörige posthoc-Analyse ergab eine signifikant größere Genauigkeit für Fußreaktionen, wenn diese auf Fuß- statt auf Handverben folgten ($z = 3,027$, $p = 0,003$). Entsprechend traten Fehler signifikant seltener auf, wenn Fußreaktionen nach Fußverben, statt wenn Fußreaktionen nach Handverben gefordert waren. Der Einfluss der Verbbedingung auf die Genauigkeit in Handreaktionen stellte sich nicht signifikant dar ($z = -0,651$, $p = 0,515$).

```
dat <- ggpredict(accuracymodel,terms=c("effektor","verbbedingung"))
plot(dat,facet=TRUE)
```

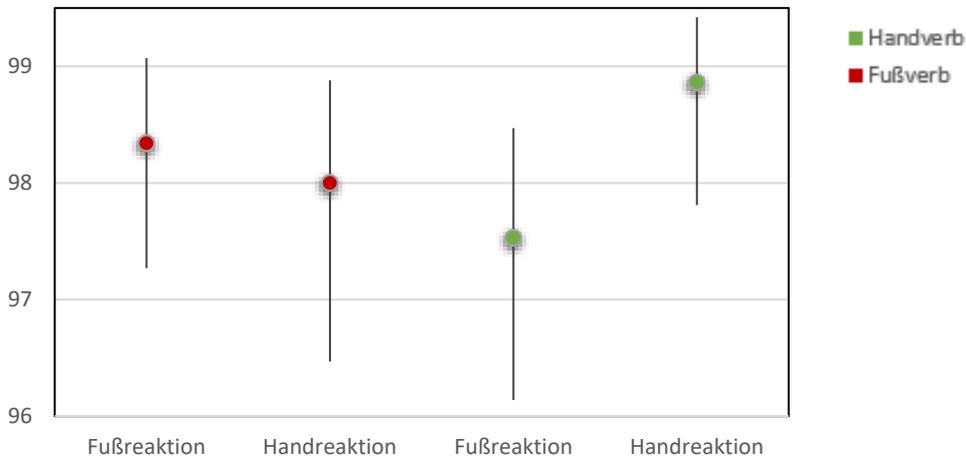


Abb. 7. Schätzungen und Konfidenzintervalle für Verbbedingung und Effektor. Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit einer Richtigreaktion in Prozent für Fuß- (links) und Handreaktionen (rechts), folgend auf Fuß- (rot) und Handverben (grün). Das Konfidenzintervall wurde auf 0,95 festgelegt. Es ist zu sehen, dass Probanden mit einer höheren Wahrscheinlichkeit richtig reagierten, wenn nach einem Fußverb eine Fuß- statt einer Handreaktion erfolgen sollte und umgekehrt, wenn nach einem Handverb eine Hand- statt einer Fußreaktion erfolgen sollte.

Weiter erbrachten die statistischen Ergebnisse eine signifikante Interaktion zwischen Effektor und Gruppe2. In der angeschlossenen posthoc-Analyse zeigte sich, dass die Genauigkeit für Fußreaktionen in der Gruppe der Kontrollprobanden signifikant oberhalb der PD-Patienten im THS-On ($z = 4,521, p < 0,001$), wie auch signifikant oberhalb der PD-Patienten im THS-Off ($z = 3,471, p = 0,002$) lag. Entsprechend machten PD-Patienten im THS-On und -Off signifikant mehr Fehler bei den Fußreaktionen als die gesunden Kontrollprobanden. Im Vergleich zwischen Patienten im THS-On zu -Off zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Genauigkeit bei Fußreaktionen ($z = -1,300, p = 0,581$).

Die Genauigkeit für Handreaktionen lag in der Gruppe der Kontrollprobanden signifikant oberhalb der Gruppe der PD-Patienten im THS-Off ($z = 3,904, p < 0,001$); zwischen Kontrollen und PD-Patienten im THS-On war kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Genauigkeit in Handreaktionen zu verzeichnen ($z = 1,947, p = 0,155$). Zudem zeigte sich ein Trend hin zu einer höheren Genauigkeit für Handreaktionen bei Patienten im THS-On im Vergleich zu Patienten im THS-Off ($z = 2,286, p = 0,067$).

3.2.2.1 Addendum (Bearbeitungsgüte)

Analog zu 3.2.1.1 wurde eine der eigentlichen Genauigkeitsanalyse entsprechende Modellberechnung für die einzelnen Gruppen separat durchgeführt, um zu prüfen, ob eine Übereinstimmung bzw. Nicht-Übereinstimmung der Verb-Effektor-Bedingungen in PD-Patienten wie in gesunden Kontrollprobanden eine Auswirkung auf die Reaktionsgenauigkeit nehmen kann (vgl. (30, 92)).

Die entsprechende Interaktion von Verbbedingung und Effektor zeigte sich in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden signifikant ($p = 0,019$, vgl. Tabelle 12). Die zugehörige posthoc-Analyse erbrachte einen Trend hin zu einer höheren Genauigkeit für Handreaktionen, wenn diese auf Hand- statt auf Fußverben folgten ($z = -1,810$, $p = 0,070$). Entsprechend traten Fehler bei den Probanden seltener auf, wenn Handreaktionen nach Handverben, statt wenn Handreaktionen nach Fußverben erfolgen sollten.

```
accuracymodel <- glmer(accuracy ~ verbbedingung*effektor + (1+effektor|sbj_idx) +  
(1|verb), data = df, family=binomial)
```

Feste Effekte:	Schätzwert	SF	p
Verbbedingung	-0,03199	0,10643	0,764
Effektor	0,06645	0,18434	0,719
Verbbedingung × Effektor	0,24925	0,10643	0,019

Tabelle 12. Formel und Zusammenfassung der linearen gemischten Genauigkeitsberechnung für gesunde Kontrollprobanden; die Genauigkeit wurde durch den Vergleich des Anteils richtiger Reaktionen zu Reaktionen mit dem falschen Effektor je Bedingung bewertet.

SF: Standardfehler. **Effektor:** Kontrast Fuß- zu Handreaktionen. Signifikante Werte wurden fett formatiert.

Bei den PD-Patienten im THS-On zeigte sich in der Interaktion von Verb und Effektor eine marginale Signifikanz ($p = 0,051$, vgl. Tabelle 13). Die angeschlossene posthoc-Analyse erbrachte wiederum eine signifikant höhere Genauigkeit für Fußreaktionen, wenn diese auf Fuß- statt auf Handverben folgten ($z = 2,743$, $p = 0,006$). Entsprechend traten Fehler bei den PD-Patientin im THS-On seltener auf, wenn Fußreaktionen auf Fußverben, statt wenn Fußreaktionen auf Handverben folgen sollten.

```

accuracyodel <- glmer(accuracy ~ verbbedingung*effektor + (1+effektor|sbj_idx) +
(1|verb), data = df, family=binomial)

```

Feste Effekte:	Schätzwert	SF	p
Verbbedingung	0,14038	0,08627	0,104
Effektor	-0,29611	0,13251	0,025
Verbbedingung × Effektor	0,16684	0,08561	0,051

Tabelle 13. Formel und Zusammenfassung der linearen gemischten Genauigkeitsberechnung für PD-Patienten im THS-On; die Genauigkeit wurde durch den Vergleich des Anteils richtiger Reaktionen zu Reaktionen mit dem falschen Effektor je Bedingung bewertet.

SF: Standardfehler. **Effektor:** Kontrast Fuß- zu Handreaktionen. Signifikante Werte wurden fett formatiert.

Im THS-*Off* war die Interaktion zwischen Verb und Effektor nicht nachweisbar ($p = 0,911$, vgl. Tabelle 14).

```

accuracyodel <- glmer(accuracy ~ verbbedingung*effektor + (1+effektor|sbj_idx) +
(1|verb), data = df, family=binomial)

```

Feste Effekte:	Schätzwert	SF	p
Verbbedingung	0,150796	0,087204	0,084
Effektor	-0,151855	0,140100	0,278
Verbbedingung × Effektor	-0,008692	0,077329	0,911

Tabelle 14. Formel und Zusammenfassung der linearen gemischten Genauigkeitsberechnung für PD-Patienten im THS-Off; die Genauigkeit wurde durch den Vergleich des Anteils richtiger Reaktionen zu Reaktionen mit dem falschen Effektor je Bedingung bewertet.

SF: Standardfehler. **Effektor:** Kontrast Fuß- zu Handreaktionen. Signifikante Werte wurden fett formatiert.

4 Diskussion

4.1 Evaluation der Psychometrischen und Klinischen Daten

Die nachfolgende Interpretation der Studienergebnisse ist vor dem Hintergrund der Auswertung des neuropsychologischen und klinischen Assessments zu betrachten. Die Beeinflussung des Studienergebnisses durch kognitive Einschränkungen sollte so weit wie möglich kontrolliert werden. Über den Vergleich der Einzelergebnisse des neuropsychologischen Testinventars mit einem *t*-Test für unabhängige Stichproben wurde geprüft, ob eine hinreichende Parallelisierung zwischen den untersuchten Gruppen der PD-Patienten und der Kontrollen anzunehmen ist.

Die Beurteilung einer möglicherweise vorliegenden Demenzerkrankung wurde mittels der *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS (95)) vorgenommen. Der mittlere *Score* (\pm SD) in der Gruppe der PD-Patienten lag mit $138,6 \pm 3,7$ Punkten unterhalb des in der Kontrollgruppe erreichten mittleren *Scores* (\pm SD) von $142,1 \pm 1,8$ Punkten. Der durchgeführte *t*-Test zum Vergleich der Einzelwerte weist auf einen relevanten Unterschied zwischen den Gruppen hin ($p = 0,001$), was als Einflussfaktor auf das Ergebnis der Studie erwägt werden sollte; insbesondere, da dementielle Erkrankungen zu den häufigsten Begleiterkrankungen des Morbus Parkinson zählen (110) und mit Einschränkungen sprachlicher Fertigkeiten einhergehen können (111).

Jedoch erzielten alle Probanden den als *Cut Off* definierten Wert von 123 Punkten, der als valides Kriterium gilt, PD-Patienten ohne Demenz von solchen mit einer leichtgradigen Demenz zu differenzieren (96). Dieser *Cut Off* stimmt zugleich mit normativen MDRS-Daten älterer Erwachsener überein, die diesen für die Diagnose einer Demenz vorschlagen. Überdies lagen sowohl die mittleren MDRS-*Scores* beider Gruppen, als auch alle *Scores* der individuellen Probanden oberhalb von 130, was von anderen Autoren als strengerer Grenzwert formuliert wurde (112).

Mithilfe des Beck-Depressions-Inventars (BDI-II (97)) kann der Schweregrad einer etwaigen Depression evaluiert werden. Die Auswertung erbrachte mit $8,2 \pm 4,6$ einen merklich höheren Mittelwert (\pm SD) in der Gruppe der PD-Patienten als mit $2,7 \pm 3,0$ in der Gruppe der Kontrollprobanden. Auch ein durchgeführter *t*-Test zum Vergleich der Einzelwerte weist auf einen relevanten Gruppenunterschied hin ($p < 0,001$). Depressionen stellen ebenfalls eine häufige Komorbidität des Morbus Parkinson dar (113, 114). Sie sind wiederum eng mit dem Vorliegen einer Demenz verbunden und können selbst eine sog. „Pseudodemenz“ hervorrufen – eine eigentlich psychiatrische Erkrankung, die als neurodegenerative Erkrankung maskiert auftreten kann (115). Die Durchführung des BDI-II erfolgte, um mögliche dementielle Erscheinungen einer Depression als Einflussfaktoren auf das Studienergebnis zu vermeiden und einen *Screening*-Wert für die Schwere

einer möglichen Depression zu gewinnen. Als *Cut Off* wurde ein Wert von 28 Punkten definiert, welcher dem Vorliegen einer schweren depressiven Symptomatik entspricht. Als weitere Einteilung sind nach der S3-Leitlinie/Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depressionen Punktwerte von < 14 als klinisch unauffällig, von 14-19 als leichtes depressives Syndrom und von 20-28 als mittelgradiges depressives Syndrom zu interpretieren (116). Die Durchschnittswerte sowohl von Kontrollen als auch von PD-Patienten liegen somit im klinisch unauffälligen Bereich. Auf individueller Ebene sind die Punktwerte eines PD-Patienten als leichtes und eines weiteren als mittelgradiges depressives Syndrom zu interpretieren, eine schwere Symptomatik wurde – wie auch schon durch die Ausschlusskriterien festgeschrieben – bei keinem der Teilnehmer festgestellt. Zu berücksichtigen ist, dass der Test auf einer Selbsteinschätzung der Patienten beruht und nicht zur Diagnosestellung geeignet ist. Es kann nicht sicher differenziert werden, ob angegebene Symptome durch eine Depression oder durch andere Einflüsse hervorgerufen werden, so weisen auch Symptome der Parkinsonerkrankung als solche einige Überschneidungen mit abgefragten *Items* auf (z.B. „Energieverlust“, „Konzentrationschwierigkeiten“, „Ermüdung oder Erschöpfung“ (117)). Zudem wurde ein Großteil der PD-Patienten im Rahmen von stationären Klinikaufenthalten für die vorliegende Studie rekrutiert. Das könnte durch die damit verbundene Aufregung und Übernachtungen außerhalb des gewohnten häuslichen Umfeldes zu Beeinflussungen bestimmter *Items* – welche die Stimmungslage der letzten zwei Wochen abfragen – führen (denkbar wären in diesem Kontext u.a. abweichende Angaben zu „Veränderung der Schlafgewohnheiten“, „Unruhe“, „Veränderungen des Appetits“), sodass von einer situativen Senkung der Spezifität des Tests ausgegangen werden kann.

Die Untersuchung der Zahlenspanne vorwärts eignet sich insbesondere zur Prüfung der gerichteten Aufmerksamkeit (99). Es zeigte sich ein mittlerer *Score* (\pm SD) von $7,74 \pm 1,9$ in der Gruppe der PD-Patienten, welcher numerisch nur leicht unterhalb des *Scores* (\pm SD) von $8,1 \pm 1,7$ in der Kontrollgruppe liegt. Auch der *t*-Test zum Vergleich der Einzelwerte deutete nicht auf einen relevanten Unterschied hin ($p = 0,599$).

Die Auswertung des Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests B (MWT-B) zeigte ebenfalls keinen relevanten Mittelwertunterschied zwischen den Einzelergebnissen der Gruppen an ($p = 0,593$). PD-Patienten erzielten im Mittel (\pm SD) $32,2 \pm 2,3$ Punkte, Kontrollprobanden $32,7 \pm 2,9$ Punkte. Der MWT-B dient der Messung des allgemeinen Intelligenzniveaus und prüft insbesondere die kristalline Intelligenz (100).

Insgesamt sind also klare Mittelwertunterschiede in den Ergebnissen der MDRS und des BDI-II zu verzeichnen, welche beide auf Erkrankungen abzielen, die eng mit dem Morbus Parkinson assoziiert

sind und eine Beeinflussung des Studienergebnisses bedingen könnten. Dennoch lagen die Mittelwerte für diese Testungen in beiden untersuchten Gruppen deutlich abseits der festgelegten *Cut Off*-Werte. Eine manifeste Demenz ist bei keinem der Teilnehmenden zu verzeichnen und der Einfluss einer solchen Erkrankung auf das Studienergebnis daher nicht anzunehmen.

Divergierende Stimmungslagen von PD-Patienten und Kontrollen sind deutlich zu verzeichnen. Ein selektiver Einfluss auf die Sprachverarbeitungsleistung der Patienten erscheint dennoch unwahrscheinlich, insbesondere, da auch in der Patientengruppe eine überdurchschnittlich hohe verbale Intelligenz durch den MWT-B nachgewiesen wurde. Übersetzt man die Rohpunktwerte aus dem MWT-B in einen Prozentrang, so liegt dieser für die Gruppe der PD-Patienten bei 88,6. Der Prozentrang drückt die relative Position der Probanden im Vergleich zu einer (altersadjustierten) Normstichprobe aus. 88,6% der Vergleichsprobe schnitten demnach gleich gut oder schlechter ab als die untersuchten PD-Patienten, 11,4% schnitten besser ab. Der Prozentrang für die gesunden Kontrollprobanden liegt bei 94,3.

Die Ergebnisse der Zahlenspanne vorwärts attestieren darüber hinaus eine vergleichbare Leistung des Kurzzeitgedächtnisses und der gerichteten Aufmerksamkeit für die Gruppen der PD-Patienten und Kontrollen.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

4.2.1 Reaktionszeitanalyse

Ziel der vorliegenden Studie war es, zu prüfen, ob ein Sprache-Bewegungs-*Priming*-Effekt bei Patienten mit Morbus Parkinson vergleichbar zu gesunden Kontrollprobanden nachweisbar ist und ob sich der Erhalt einer Tiefen Hirnstimulationstherapie auf das Vorliegen des *Priming*-Effektes auswirkt. Hierzu wurde ein Sprache-Bewegungs-*Priming*-Paradigma angewendet und die Einflüsse der Faktoren „Verbbedingung“, „Effektor“ und „Gruppe“ auf die Reaktionszeit untersucht.

Die Datenauswertung ergab signifikant schnellere Hand- als Fußreaktionen über alle Probanden gemittelt. Dieser Unterschied ist im Einklang mit den Ergebnissen aus Vorstudien (23, 30) und lässt sich durch verschiedene Leitungsgeschwindigkeiten der motorischen Nervenbahnen erklären (118, 119).

Im Gruppenvergleich der Probanden zeigte sich, dass Kontrollprobanden mit beiden Effektoren (Hand und Fuß) signifikant schneller reagierten als PD-Patienten im THS-*On* sowie im THS-*Off*. Dass PD-Patienten im Vergleich zu Gesunden langsamer reagieren würden, wurde im Vorfeld der Studie erwartet. Die Bradykinese, also eine Verlangsamung der Willkürmotorik, gehört zu den führenden

Symptomen des Morbus Parkinson (31). Darüber hinaus lieferten Studien Hinweise, dass auch bei Patienten, die sich sonst nicht verlangsamt bewegen, Reaktionszeitdefizite vorliegen können; beeinträchtigte Reaktionszeiten scheinen daher nicht allein auf das Symptom der Bradykinese zurückzuführen, sondern es scheint speziell auch die Initiation von Bewegungen bei Vorliegen eines Morbus Parkinsons erschwert zu sein (120, 121).

Der Vergleich von PD-Patienten im THS-*On* zu THS-*Off* erbrachte, dass Fußreaktionen im THS-*On* signifikant schneller ausgeführt wurden als im -*Off*. Umgekehrt reagierten die Patienten jedoch mit der Hand im THS-*Off* signifikant schneller als im -*On*.

Ob sich der Erhalt von THS des Nucleus subthalamicus (STN) unterschiedlich auf die motorischen Symptome von unterer und oberer Extremität auswirkt, ist bislang kaum erforscht (122). Wenngleich elektrophysiologische Unterschiede für Bewegungen der oberen und unteren Extremität innerhalb des STN nachgewiesen werden konnten (123), ließ sich die Annahme der Autoren, dass die Verarbeitung der verschiedenen Extremitäten durch unterschiedliche Strukturierung in den Basalganglien durch direktionale THS-Elektroden erfasst werden kann, in anderen Studien so nicht bestätigen. Es präsentierten sich unterschiedliche Auswirkungen von THS auf Rigidität von oberer und unterer Extremität, nicht aber auf Tremor oder Bradykinese, sodass dieser Befund sich nicht durch abweichende maximal wirksame Stimulationsorte begründen lässt, sondern eher auf nachgelagerte Effekte der THS auf motorische Netzwerke und die Biomechanik der jeweiligen Gliedmaßen zurückzuführen sein könnte (124).

Was hingegen bereits vielfach aufgezeigt wurde, ist, dass der Erhalt von THS des STN motorische Leistungen von PD-Patienten verbessern kann (69, 125-127) – darin einbegriffen auch Bewegungen der unteren Extremität. In multiplen Studien konnten Verbesserungen verschiedener Gangparameter wie Geschwindigkeit und Schrittlänge als Effekt bilateraler tiefer Hirnstimulation des STN nachgewiesen werden (128-130), auch die Ganginitiation konnte dadurch bei PD-Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien erleichtert werden (131). Darüber hinaus ließen sich Zunahmen von Bewegungsradius und Beinkraft sowie elektromyografisch eine Verbesserung im Aktivierungsmuster distaler Beinmuskeln feststellen (132).

Weshalb Handreaktionen im THS-*Off* schneller ausgeführt wurden als im -*On* lässt sich hierdurch nicht erklären. Jedoch ist das Ansprechen von PD-Patienten auf THS sehr individuell; eine Subgruppe von Patienten mit geringem Ansprechen zeigte in einer Studie längere Reaktionszeiten im THS-*On* als im -*Off* für die Betätigung einer Reaktionstaste auf einen Zielreiz (133). Ferner scheint die Stimulationsfrequenz Einfluss darauf zu nehmen, wie sich verschiedene motorische PD-Symptome durch THS beeinflussen lassen (134).

Wichtig ist außerdem an dieser Stelle daran zu erinnern, dass für die vorliegende Studie die Medikation der PD-Patienten nicht pausiert wurde (2.2.1); auch im THS-*Off* lief eine Form der

Therapie weiter. Tabelle IV im Anhang zeigt, dass der Großteil der Patienten zum Zeitpunkt der Messung zusätzlich zur THS ein Präparat mit Levodopa erhielt. Die Therapie mit Levodopa gilt als Standardmedikation des Morbus Parkinson und als hochwirksam zur Linderung der (motorischen) Krankheitssymptome (135-137). Wirkfluktuationen sind ein häufig auftretendes Phänomen in der Therapie mit Levodopa (61). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei untersuchten Patienten während des Durchgangs im THS-*Off* eine stärkere Medikamentenwirkung als im -*On* vorgelegen haben könnte.

Da die PD-Patienten das Priming-Experiment zweimal absolvierten, könnten Effekte der THS auf die Reaktionsgeschwindigkeit auch zusätzlich durch Lern- oder Ermüdungseffekte überlagert worden sein. Es wurde im Vorfeld pseudorandomisiert festgelegt, in welchem der beiden Stimulationszustände der erste bzw. zweite Durchgang der einzelnen Patienten zu erfolgen hatte (2.2.1), um einen eventuellen Einfluss hierdurch über das Patientenkollektiv hinweg zu nivellieren.

Es lässt sich also nicht abschließend folgern, weshalb Fußreaktionen im THS-*On* signifikant schneller ausgeführt wurden als im -*Off*, während Handreaktionen umgekehrt im THS-*On* signifikant schneller als im -*Off* ausgeführt wurden. Studien, die isoliert (d.h. ohne möglichen Einfluss durch Parkinsonmedikation) das Einwirken von THS auf Reaktionsgeschwindigkeiten von oberer vs. unterer Extremität bei Parkinsonpatienten untersuchen, könnten in Zukunft hinsichtlich dieses Befundes weitere Erkenntnisse liefern.

Die Interaktion von Verbbedingung und Effektor erwies sich insgesamt als signifikant. Diese spiegelt den erwarteten *Priming*-Effekt - bestehend aus kürzeren Reaktionszeiten für Hand- und Fußbewegungen nach Verarbeitung eines Bewegungsverbs, das mit dem entsprechenden Effektor assoziiert ist, im Vergleich zum nicht übereinstimmenden Effektor - wider. Die posthoc-Analyse dieser Interaktion erbrachte signifikant kürzere Reaktionszeiten für die Hand, wenn diese auf die Verarbeitung kongruenter Hand- anstelle inkongruenter Fußverben folgten.

Der *Priming*-Effekt war damit über das gesamte untersuchte Probandenkollektiv nachweisbar. Verglichen mit den Vorstudien, durchgeführt von Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe, in denen ausschließlich junge gesunde Probandenkollektive studiert wurden (z.B. betrug das durchschnittliche Alter der Probanden (\pm SD) 25 ± 6 Jahre in Klepp et al., 2019 (30)), konnte der *Priming*-Effekt in der vorliegenden Studie nun auch in rund 40 Jahre älteren Probanden nachgewiesen werden.

Ein möglicher Grund, weshalb die posthoc-Analyse nur für die Interaktion auf Ebene des Effektors „Hand“ Signifikanz zeigte, könnte dadurch bedingt sein, dass Handbewegungen eine Sonderstellung in der menschlichen Kommunikation einnehmen und besonders eng mit Sprache verknüpft sind.

Multiple Quellen zeigen auf, dass deutliche Parallelen von Gestik zu Sprachverständnis, -produktion und -entwicklung bestehen (138, 139). Es existieren sogar Sprachentstehungstheorien, die argumentieren, dass sich vokale Sprache graduell aus manueller Sprache entwickelt hat; Sprache folglich aus manuellen Gesten hervorging (für eine Review siehe (140)). Unter Verwendung eines semantischen *Priming*-Paradigmas, bei welchem Probanden auf Gesten folgend verbale Stimuli - bestehend aus entweder sinnvollen oder bedeutungslosen Wörtern - dargeboten wurden und nach der Darbietung eine transkranielle Magnetstimulation des linken Motorkortex durchgeführt wurde, zeigte sich, dass motorisch evozierte Potenziale der Handmuskulatur bei sinnvollen Wörtern im Vergleich zu bedeutungslosen Wörtern in den frühen Phasen der semantischen Verarbeitung signifikant anstiegen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Integration von entsprechender Wortbedeutung mit seiner gestisch-motorischen Repräsentation stattgefunden hat, um die lexikalische Aufgabe zu bewältigen (141). Allgemein ist die Studienlage für Sprache-Bewegungs-Interaktionen auf Ebene der Hand deutlich dichter als für Interaktionen, in die mehr als ein Körperteil einbezogen ist.

Zudem waren die *Response Pads* (wie unter 2.2.2 beschrieben) so programmiert, dass Handreaktionen aufgezeichnet wurden, wenn die zugehörige Taste heruntergedrückt wurde; Fußreaktionen wurden jedoch beim Anheben des auf der Taste ruhenden Fußes aufgezeichnet. Die Probanden durften ihren Fuß zwischen den Durchgängen auf dem *Pad* ruhen lassen.

Der fehlende Nachweis der Interaktion auf Ebene des Effektors „Fuß“ in der posthoc-Analyse könnte durch Verzerrungen aufgrund der heterogenen Betätigungsmuster für Hand und Fuß resultieren.

Bei weiterer Betrachtung der statistischen Ergebnisse fällt auf, dass eine signifikante Dreifach-Interaktion von „Verbbedingung“, „Effektor“ und „Gruppe“ fehlt. Demnach konnte in der gemeinsamen Auswertung aller Daten kein signifikanter Unterschied im Vorhandensein des *Priming*-Effektes nach Gruppe nachgewiesen werden. Zugleich sind Dreifach-Interaktionen in der Interpretation komplex. Die initiale Fragestellung, ob der Effekt bei PD-Patienten wie in Gesunden nachweisbar ist und ob das Vorhandensein des Effektes sich innerhalb der Gruppe der PD-Patienten durch den Erhalt von THS modifizieren lässt, blieb mit dieser Gesamtanalyse daher zumindest in Teilen unbeantwortet.

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden deshalb separate Reaktionszeitanalysen für jede der Probandengruppen vorgenommen, wodurch sich bestätigen ließ, dass der *Priming*-Effekt tatsächlich als Zweifach-Interaktion in allen drei untersuchten Gruppen signifikant vorhanden war. Eine Einordnung dieser Ergebnisse erfolgt unter 4.3.

4.2.2 Genauigkeitsanalyse

Zur Überprüfung der Genauigkeit wurde der Vergleich des Anteils korrekter Reaktionen zu Reaktionen mit dem falschen Effektor herangezogen.

Analog zur Reaktionszeitanalyse wurden die Einflüsse der Faktoren „Verbbedingung“, „Effektor“ und „Gruppe“ auf die Genauigkeit untersucht.

Die statistischen Ergebnisse wiesen Signifikanzen im Gruppenvergleich auf. Kontrollprobanden machten signifikant weniger Fehler als PD-Patienten im THS-*Off*. Zudem machten PD-Patienten im THS-*On* signifikant weniger Fehler als im -*Off*.

Die posthoc-Analyse der Interaktion von Gruppe und Effektor erbrachte, dass die Kontrollprobanden mit beiden Effektoren (Hand und Fuß) signifikant genauer reagierten als PD-Patienten im THS-*Off*; im Gruppenvergleich entsprechend signifikant weniger Fehler machten. Der Vergleich von Kontrollen zu PD-Patienten im THS-*On* ergab eine signifikant höhere Genauigkeit für Fußreaktionen bei den Kontrollen (d.h. im Gruppenvergleich signifikant weniger Fehler bei den Fußreaktionen), nicht jedoch für Handreaktionen. Zuletzt konnte ein Trend hin zu einer höheren Genauigkeit für Handreaktionen bei PD-Patienten im THS-*On*, verglichen zum -*Off* nachgewiesen werden (d.h. im Gruppenvergleich weniger Fehler bei den Handreaktionen).

Es wurden gehäuft Aufmerksamkeitsdefizite bei Patienten mit Morbus Parkinson beschrieben (142-144). Auch lassen sich Berichte über ein erhöhtes Maß an Ablenkbarkeit bei PD-Patienten finden (145). Aus diesen Beobachtungen lassen sich mögliche Erklärungen über das schlechtere Abschneiden in der Reaktionsgenauigkeit von PD-Patienten als Kontrollen, insbesondere im THS-*Off*, ableiten.

Der Erhalt von THS scheint sich wiederum positiv auf die Aufmerksamkeitsfähigkeit in PD-Patienten auszuwirken (146), was Anhaltspunkte liefert, weshalb die Leistung bei PD-Patienten im THS-*On* verglichen zum THS-*Off* verbessert war.

Auch in Hinblick auf die Reaktionsgenauigkeit bleibt weiterhin zu beachten, dass PD-Patienten das Experiment zweifach absolvierten und Effekte mit Lern- bzw. Ermüdungsphänomenen konfundiert sein könnten; auch wenn ein eventueller Einfluss hierdurch wie o.g. durch die vorangegangene Pseudorandomisierung über das Patientenkollektiv hinweg nivelliert werden müsste.

Darüber hinaus zeigte sich die Interaktion von Verbbedingung und Effektor signifikant. Diese Interaktion, bestehend aus einer höheren Genauigkeit, wenn Reaktionen auf mit dem Reaktions-Effektor übereinstimmende Verben (z.B. Handreaktion gefordert nach Anzeige eines Handverbes)

im Vergleich zu nicht-übereinstimmenden Verben (z.B. Handreaktion gefordert nach Anzeige eines Fußverbes) erfolgen sollen, kann als Maß der Bearbeitungsgüte den in der Reaktionszeitanalyse ermittelten *Priming*-Effekt stützen.

Die zugehörige posthoc-Analyse erbrachte, dass die Genauigkeit bei Fußreaktionen signifikant größer war, wenn diese auf mit dem Effektor assoziierte Fuß- statt auf Handverben folgten, d.h. Fehler traten signifikant seltener auf, wenn Fußreaktionen nach Fuß- statt nach Handverben gefordert waren (in der Reaktionszeitanalyse wurde bei Aufschlüsselung der Interaktion hingegen Signifikanz für den Effektor „Hand“ gefunden).

Auch hierbei muss das unterschiedliche Betätigungsmuster für Hand- und Fußreaktionstasten kritisch erwähnt werden. Es ist denkbar, dass das im Falle der Fußreaktionen geforderte Anheben vom auf dem *Response Pad* ruhenden Fuß weniger intuitiv geschieht als das Drücken des *Response Pads*, wie im Falle der Handreaktionen gefordert. Probanden könnten somit mehr Bedenkzeit über die Art der geforderten Reaktion gewinnen und die Genauigkeit verzerrt werden.

Eine signifikante Dreifach-Interaktion von „Verbbedingung“, „Effektor“ und „Gruppe“ zeigte sich auch in der Genauigkeitsanalyse nicht. Demnach konnte in der gemeinsamen Auswertung aller Daten kein signifikanter Unterschied für die Reaktionsgenauigkeit in Abhängigkeit von Reaktionsbedingung und Gruppe nachgewiesen werden. Es wurden separate Genauigkeitsanalysen für jede der Probandengruppen vorgenommen, die – abweichend vom Reaktionszeitbefund – hervorbrachten, dass eine signifikante Interaktion von Verbbedingung und Effektor nur bei den gesunden Kontrollprobanden nachweisbar war (d.h. höhere Genauigkeit in kongruenten als in inkongruenten Reaktionsbedingungen). Die posthoc-Analyse dieser Interaktion erbrachte, dass Fehler in der Kontrollgruppe seltener auftraten, wenn Handreaktionen auf kongruente Hand, als wenn Handreaktionen auf inkongruente Fußverben folgen sollten. In der Gruppe der PD-Patienten im *THS-On* präsentierte sich diese Interaktion marginal signifikant, bei PD-Patienten im *THS-Off* war die Interaktion nicht nachweisbar. Eine Einordnung der Ergebnisse erfolgt unter 4.3.

4.3 Kritische Beurteilung im Kontext der Studienlage

In diesem Kapitel wird eine Einordnung der vorliegenden Ergebnisse in den Bezugsrahmen der Studienlage vorgenommen. Wie einleitend berichtet, baut die vorliegende Arbeit auf Studien der Arbeitsgruppe auf, in denen das Sprache-Bewegungs-*Priming*-Paradigma entwickelt und in verschiedenen Ausführungen studiert wurde:

Erstmals verwendeten Klepp et al. ein vergleichbares *Priming*-Paradigma für ihre Publikation aus dem Jahr 2017 (23). In dieser Studie sollten Probanden Hand- und Fußbewegungen als Reaktion auf

geometrische Formen (abweichender Zielreiz anstelle des hier eingesetzten Schriftfarbwechsels) ausführen, denen die Präsentation von Bewegungsverben vorausging. Die Publikation setzt sich aus zwei Teillexperimenten zusammen, wobei nur im zweiten Teil eine semantische Entscheidung über die angezeigten Verben erfolgte. Das wurde ermöglicht, indem dieses Experiment um abstrakte Verben ergänzt wurde, auf die keine Reaktion folgen sollte (d.h. ein *Go-/No Go-Priming-Paradigma* – wie auch in der vorliegenden Arbeit verwendet); im ersten Teil wurden keine abstrakten Verben präsentiert und es sollte in jedem Durchgang eine motorische Reaktion ausgeführt werden. Die zuvor angezeigten Verben sollten also gelesen, brauchten dabei aber nicht weiter semantisch verarbeitet werden, da die Probanden die Worte nicht kategorisieren mussten. Richtungsweisend war, dass nur im zweiten Experiment eine klare doppelte Dissoziation in Form erleichterter motorischer Reaktionen mit dem zur Verbbedingung kongruenten Effektor nachgewiesen werden konnte und deren Auftreten demnach von der Tiefe der Verarbeitungsleistung abhängt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass beim Verstehen der Bedeutung eines einzelnen Verbs zum Teil neuronale Prozesse im motorischen System rekrutiert werden (23). Dies wurde auch aus der vorherigen MEG-Arbeit abgeleitet, in der Hand-, Fuß- und abstrakte Verben nur stumm gelesen wurden und eine somatotope Gliederung in den beiden motorischen Verbbedingungen resultierte (18, 19); allerdings hatten die Probanden (außer in den nicht ausgewerteten Kontrollbedingungen: Blickbewegungen ausführen) hier keine motorische Reaktionsaufgabe.

Im selben Jahr wendeten Niccolai et al. das semantische *Priming-Paradigma* (gleiche Zielreize) an und prüften, welche Auswirkung transkranielle Gleichstromstimulation (*transcranial direct current stimulation*, tDCS) auf den *Priming-Effekt* hat. Die applizierte anodale oder kathodale Stimulation führt über Veränderungen des Ruhemembranpotenzials zu Auf- oder Abwärtsregulationen der kortikalen Erregbarkeit (147) und wurde in diesem Experiment auf den linkshemisphärischen handbezogenen Motorkortex gerichtet. Probanden absolvierten das *Priming-Paradigma* dreifach, wobei jeweils eine kathodale, anodale oder Schein-Stimulation appliziert wurde. Die statistischen Ergebnisse offenbarten über eine signifikante Interaktion von Verbbedingung und Effektor den erwarteten *Priming-Effekt*, in der zugehörigen posthoc-Analyse konnten keine signifikanten Reaktionszeitunterschiede in Abhängigkeit vom Verbtyp präsentiert werden. Bedeutenderweise zeigte sich aber, dass durch kathodale Stimulation des handbezogenen Motorkortex schnellere Reaktionen nach Handverben ausgeführt wurden. Dies weist erneut auf eine somatotopische Organisation der Verbverarbeitung hin und zeigt, dass diese sich durch Neuromodulation selektiv modifizieren lässt (92).

2019 verwendeten Klepp et al. dann für eine weitere Studie ein solches *Priming-Paradigma*, diesmal der in der vorliegenden Arbeit angewandten Form entsprechend (d.h. als Zielreiz wurde ein

Schriftfarbwechsel gewählt). Wieder konnte ein stabiler *Priming*-Effekt nachgewiesen werden mit signifikant kürzeren Hand- und Fußreaktionszeiten, wenn diese auf Verben in der zum Effektor kongruenten Bedingung folgten. Begleitend wurde die neuronale Aktivität der Teilnehmenden mittels MEG abgeleitet. In *geprimten* (d.h. kongruenten) Bedingungen konnten reduzierte Desynchronisationen der Hirnaktivität über den effektorspezifisch *geprimten* sensomotorischen Arealen beobachtet werden. Desynchronisationen im alpha- und beta-Band gehen typischerweise einer Vorbereitung und Ausführung von Bewegungen voraus (148), sodass die nachgewiesenen Oszillationsmuster reduzierter Desynchronisation als Reduktion der motorischen Vorbereitungsleistung interpretiert werden können (30).

In allen aufgeführten Studien konnte *Priming* in Form eines Interaktionseffektes von Verbbedingung und Effektor in der statistischen Auswertung nachgewiesen werden. In Klepp et al., 2017 (23) und 2019 (30) zeigten zudem die posthoc-Analysen zur Auswirkung der Verbbedingung (Hand und Fuß) auf die zwei Ebenen des Effektors (Hand und Fuß) Signifikanz: Handbewegungen waren signifikant schneller, wenn sie auf Hand- statt Fußverben folgten und Fußbewegungen umgekehrt signifikant schneller, wenn sie auf Fuß- statt Handverben folgten. In Klepp et al., 2019 (30) und Nicolai et al., 2017 (92) wurden auch die Einflüsse der Faktoren auf die Reaktionsgenauigkeit betrachtet, wobei das Genauigkeitsmodell ebenfalls Signifikanz in der Interaktion von Verbbedingung und Effektor zeigte. Die posthoc-Analyse erbrachte, dass Fehler signifikant seltener auftraten, wenn Handreaktionen nach Handverben gefordert wurden als nach Fußverben und umgekehrt Fehler seltener auftraten, wenn Fußreaktionen nach Fuß- statt nach Handverben gefordert waren. In der vorliegenden Studie konnte der Interaktionseffekt von Verbbedingung und Effektor auf die Reaktionszeiten ebenfalls nachgewiesen werden, die angeschlossene posthoc-Analyse ergab nur auf Ebene des Effektors „Hand“ Signifikanz. Ebenfalls lieferte das Genauigkeitsmodell eine signifikante Interaktion von Verbbedingung und Effektor, wobei die posthoc-Analyse nur auf Ebene des Effektors „Fuß“ Signifikanz ergab. Auf mögliche Hintergründe wurde bereits unter 4.2.1/4.2.2 näher eingegangen. Die weiteren Ergebnisse der Genauigkeitsanalyse werden am Ende dieses Abschnittes näher thematisiert.

Die Daten aus diesen Verhaltensstudien (inklusive der aktuellen) bekunden ein somatotopisches *Priming*-Muster: motorische Reaktionen erfolgen schneller und genauer, wenn sie mit dem Effektor ausgeführt wurden, der kongruent zum zuvor verarbeiteten Verb ist. Im Sinne der *Embodied Cognition* Theorien scheint in kongruenten Reaktionsbedingungen eine Aktivierung überlappender Hirnareale im sensomotorischen neuronalen Netzwerk einzutreten, die zur Erleichterung des motorischen *Outputs* führt (23, 30). In Klepps Arbeit konnten begleitend veränderte neurophysiologische Muster unter MEG-Anwendung identifiziert werden, die dafürsprechen, dass

der Sprache-Bewegungs-*Priming*-Effekt eine direkte Folge der Beiträge motorischer Hirnareale zur Verarbeitung bewegungsassoziierter Sprache sein könnte (30).

Überraschenderweise wiesen die statistischen Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit keinen nennenswerten Unterschied hinsichtlich des Vorliegens eines *Priming*-Effekts nach Gruppe aus, d.h. entgegen der initialen Annahme präsentierte sich der *Priming*-Effekt bei Vorliegen eines PD im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nicht als signifikant reduziert oder gar aufgehoben. Auch der Erhalt von THS innerhalb der PD-Gruppe brachte keine statistische Auswirkung auf den Effekt hervor. Er war auch innerhalb der einzelnen Gruppen nachweisbar.

Beim Morbus Parkinson liegt keine direkte strukturelle Schädigung des Motorkortex vor, jedoch ist die kortikal-subkortikale Integrität beeinträchtigt. Durch den striatalen Dopaminmangel ist die physiologische Regulation der frontalen Motorregionen durch die Basalganglien gestört und es resultieren Dysfunktionen dieser Areale (53). Sollten diese eine kausale Rolle bei der Verarbeitung bewegungsassoziierter Sprache spielen – wie es eine strikte Auslegung der *Embodied Cognition* Theorien nahelegt – wäre die Konsequenz, dass der *Priming*-Effekt, welcher diese widerspiegelt, bei PD-Patienten reduziert sein müsste (vgl. (149)).

Bei strikter Auslegung der *Embodied Cognition* Theorien wird davon ausgegangen, dass die Repräsentation im Motorkortex essenziell für die Verarbeitung bewegungsassoziierter Sprache ist. In Anbetracht der aktuellen Ergebnisse müsste vor diesem Hintergrund in Erwägung gezogen werden, dass die Dysfunktion dieser Hirnareale in PD nicht ausgeprägt genug ist, um den *Priming*-Effekt zu minimieren bzw. gut genug durch die dopaminerge Parkinsonmedikation ausgeglichen wird (diese wurde für das durchgeführte Experiment nicht pausiert, s. 2.2.1).

Oder aber das Experiment ist in der durchgeführten Form nicht geeignet gewesen, eine defizitäre Interaktion in PD-Patienten nachzuweisen. Möglicherweise könnte das Paradigma dahingehend modifiziert werden, dass die Bedeutungsverarbeitung zeitlich noch enger an die Bewegungsausführung geknüpft ist, sodass eine Beeinträchtigung eher zutage treten würde. Ein Aspekt, der bei der Auswahl der Probanden nicht berücksichtigt wurde, ist die Lateralisierung der motorischen Symptomatik. Wie einleitend erwähnt, setzt die Symptomatik typischerweise unilateral ein (1.2.2.) und kann auf einer Körperseite dominieren. Studien haben Hinweise darauf geliefert, dass die dominierende Seite Auswirkungen auf bestimmte kognitive Funktionen haben kann. Eine rechtsseitige Dominanz motorischer Symptome (d.h. die zugrundeliegende nigrostriale Hypofunktionalität besteht vorwiegend im Bereich der linken Hemisphäre) wird insbesondere mit sprachbezogenen Defiziten und Einschränkungen des verbalen Gedächtnis in Verbindung gebracht

(150, 151). Ibáñez et al. (81) untersuchten das Auftreten des *Action-Sentence-Compatibility-Effects* (ACE) in PD-Patienten (s. 1.2.6) und berücksichtigten dabei die Lateralisierung der Symptome; es wurden Patienten eingeschlossen, die einen bi- oder unilateralen Symptomeinsatz auf ihrer dominanten Seite hatten, mit welcher Reaktionen mit der Hand ausgeführt werden sollten. Der ACE zeigte sich in den Patienten deutlich verringert verglichen zu gesunden Kontrollprobanden (81). In der vorliegenden Studie hätten mögliche Einschränkungen in der bewegungsassoziierten Sprachverarbeitung gegebenenfalls stärker herausgearbeitet werden können, wenn zusätzlich zur nachgewiesenen Rechtshändigkeit auch eine Dominanz der Parkinsonsymptomatik auf dieser Seite gefordert gewesen wäre.

In der Vergangenheit sind jedoch gehäuft Einschränkungen bei PD-Patienten in bewegungsassoziierten Sprachaufgaben verzeichnet worden – auch ohne, dass die Lateralisierung der Symptomatik in betreffenden Studien berücksichtigt wurde. In Sprachgenerierungsaufgaben zeigten PD-Patienten selektive Defizite bei der Benennung von Handlungen im Vergleich zu Objekten (74, 76, 77), zudem bildeten sich selektive Leistungsdefizite bei der Generierung und Verarbeitung von Bewegungsverben ab (73, 78). Auch wurden wiederholt reduzierte Interaktionseffekte von Sprache und Bewegung bei PD-Patienten verglichen zu gesunden Kontrollprobanden aufgedeckt:

Ein Beispiel lieferten Tomasino et al. (152). Sie betrachteten implizite Motorsimulationsprozesse in PD-Patienten: Probanden bekamen als Stimuli (Hand-)Bewegungs- und abstrakte Verben sowie Pseudowörter präsentiert und sollten in jedem Durchgang eine lexikalische Entscheidung über die dargebotenen Wörter treffen (ob diese ein reelles Verb oder Pseudowort sind) indem sie Handreaktionstasten betätigten. Die Verben wurden jeweils entweder positiv (*do*) oder negativ (*don't*) formuliert. In gesunden Probanden zeigte sich, dass sie signifikant langsamer auf Handbewegungsverben reagierten als auf abstrakte Verben, wenn diese in einem negativen statt positiven Kontext dargeboten wurden. In PD-Patienten war der Effekt nicht sichtbar, wenn ihre THS-Therapie heruntergedrosselt wurde.

In einem weiteren Experiment, in welchem Sprache-Bewegungs-Interaktionen untersucht wurden, wurden als Zielreize Bewegungsverben, welche den Arm/die Hand betreffen und abstrakte Verben sowie Pseudowörter verwendet, die durch dasselbe Wortmaterial oder aus Konsonantenreihen bestehende Nicht-Wörter *geprimt* wurden (80). Auf den Zielreiz sollte entschieden werden, ob ein tatsächlich existentes Wort präsentiert wurde oder nicht. Reaktionen erfolgten über das Betätigen von Handreaktionstasten. Im Gegensatz zur untersuchten Kontrollgruppe war bei PD-Patienten kein Effekt des Verbtyps auf die Reaktionszeiten erkennbar. Dieser Kontrast war signifikant (80).

Die Stichprobengröße der in vorliegende Arbeit eingeschlossenen Probanden muss mit $n_{PD} = 18(On)/19(Off)$ und $n_{HC} = 21$ als ausreichend groß hinterfragt werden. Jedoch sind die in aufgeführten Studien betrachteten Kohorten von vergleichbarer Größe gewesen und haben dennoch deutliche Kontraste zwischen PD-Patienten und Kontrollprobanden hervorgebracht. Folglich muss eine andere Divergenz zur vorliegenden Arbeit für den aktuell fehlenden Nachweis eines Gruppenunterschiedes im relevanten Interaktionseffekte (d.h. *Priming*-Effekt) in Betracht gezogen werden. Denkbar sind die für Hand- und Fußreaktionen unterschiedlich gewählten Betätigungsmuster der *Response Pads* (2.2.2). Jedoch werden hierdurch eher mögliche Erklärungsansätze für unterschiedliche Effekte auf Ebene von Hand- und Fuß geliefert als für einen fehlenden Gruppenunterschied des Interaktionseffektes, da die Betätigungsmuster für Kontrollprobanden und PD-Patienten gleich waren. Zudem sollte bedacht werden, dass die Mittelwertvergleiche des neuropsychologischen Inventars für MDRS und BDI-II divergent waren (4.1). Allerdings scheint es unwahrscheinlich, dass sich hierdurch ein fehlender Unterschied im Interaktionseffekt erklären kann. Vielmehr würde man bei sich stark unterscheidenden Gruppen fälschlicherweise übersteigert abweichende Ergebnisse erwarten.

In zuletzt aufgeführten Publikationen waren über dargebotene Stimuli zu treffende Entscheidungen nicht semantischer, sondern lexikalischer Art ((153), Telexperiment aus (80)). Während lexikalische Entscheidungen über die Form eines Wortes getroffen werden (Wort versus Pseudowort), erfordern semantische Entscheidungen über die Bedeutung eines Wortes tiefere Verarbeitungsleistungen mit Zugriff auf das kognitive System (154) – in der vorliegenden Arbeit wurden Entscheidungen über die Wortbedeutung angetrieben, indem von den Probanden die Kategorisierung der angezeigten Wörter in Bewegungs- (*Go*) und abstrakte Verben (*NoGo*) gefordert wurde.

Eine semantische Ähnlichkeitsbeurteilung wurde in einem anderen Telexperiment von Fernandino et al. gefordert (80): Probanden bekamen drei Wörter in einer triangulären Anordnung präsentiert und sollten entscheiden, welches der beiden unteren Worte dem darüber aufgeführten ähnelt. Die Autoren berichteten, dass keine Unterschiede zwischen den Reaktionszeitprofilen gesunder Kontrollprobanden und untersuchten PD-Patienten zu verzeichnen waren, jedoch hinsichtlich der Genauigkeit abweichende Muster auftraten. Während sich die Fehleranzahl bei Kontrollen für Bewegungs- und abstrakte Verben nicht unterschied, machten PD-Patienten signifikant mehr Fehler bei der Verarbeitung von Bewegungs- als von abstrakten Verben (80).

Kemmerer et al. hinterfragten im Nachgang jedoch die Art der angewandten Analyse. Ihrer Einschätzung nach seien die Berechnungen vorwiegend innerhalb der Gruppen vorgenommen worden und Gruppenvergleiche lediglich durch *t*-Tests durchgeführt worden, die ein unübliches

Mittel seien, Interaktionen zwischen Gruppen zu vergleichen (149). Anknüpfend wendeten sie erneut ein ähnliches Paradigma an: Probanden waren aufgefordert, semantische Ähnlichkeitsbeurteilungen über dargebotene Verben zu treffen, bei denen es sich um vier Kategorien von Bewegungs- und zwei Kategorien von abstrakten Verben handelte. Ergebnisse wurden für die übergeordneten Gruppen (Bewegungs- und abstrakte Verben) ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass die Genauigkeit bei PD-Patienten nicht signifikant niedriger war als bei Kontrollprobanden und Reaktionszeiten im Vergleich zwar insgesamt langsamer waren, jedoch ohne, dass sich ein selektives Defizit für Bewegungsverben nachweisen ließ (149).

In einer anderen Studie, in der PD-Patienten verschiedene Aufgaben mit unterschiedlichen kognitiven Anforderungen absolvieren sollten, zeigten sich eingeschränkte Leistungen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden sowohl im lexikalischen als auch im semantischen Feld – die Leistungen in der semantischen Assoziation waren jedoch mit niedrigen Werten in der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert (155). Bei den aktuell untersuchten PD-Patienten ist eine solche nicht zu verzeichnen gewesen. Im Gegenteil: im MWT-B, der ein Maß für die globale sprachlich-kognitive Leistung liefert, schnitten sie überdurchschnittlich im Vergleich zur Normstichprobe ab (vgl. 4.1).

Salmazo-Silva et al. ordneten ihre Studienergebnisse als in Einklang mit flexibleren Auslegungen der *Embodied Cognition* Theorie ein (155).

Bei solchen Auslegungen wird angenommen, dass konzeptuelles Wissen von einer mehrstufigen, flexiblen Architektur untermauert wird (156, 157); Wortbedeutungen werden demnach tatsächlich auch in motorischen Hirnarealen repräsentiert, ihr Abruf lässt sich aber durch Kontext und Aufgabenstellung modulieren (157, 158). Diese Repräsentation ist demnach nicht essenziell erforderlich für das Verständnis, tritt aber begleitend auf und kann unterstützend für eine schnelle Verarbeitung herangezogen werden (vgl. (158)).

Für die Ergebnisse der vorliegenden Studie könnte es bedeuten, dass durch die semantische Aufgabenstellung, welche eine tiefe Verarbeitungsleistung der präsentierten Verbstimuli erfordert, verbliebene neuronale Ressourcen bei PD-Patienten aktiviert werden, welche von lexikalischen Aufgaben nicht erfasst werden.

Alternativ wäre denkbar, dass bei Morbus Parkinson eine kompensatorische Bahnung stattfindet, die die Repräsentation in den motorischen Hirnarealen und somit den *Priming*-Effekt ermöglicht. In einer fMRT-Studie, in welcher die funktionale Konnektivität von Hirnregionen untersucht wurde, die an semantischer Erinnerung beteiligt sind (die allerdings in diesem Fall keine sprachbezogene Aufgabe erforderte), zeigte sich, dass hinsichtlich der semantischen Kognition kein Gruppenunterschied zwischen PD-Patienten und gesunden Kontrollprobanden zu verzeichnen war.

Die Bildgebung zeigte jedoch abweichende Konnektivitätsmuster in PD-Patienten, wobei rekonfigurierte frontale Kopplungstopologien als kompensatorische Wege für Zugriff auf semantische Inhalte zu dienen schienen (159). Gegebenenfalls könnten entsprechende Muster auch bei Sprache-Bewegungs-Interaktion für den Zugriff auf das motorische System eine Rolle spielen.

An dieser Stelle soll die Auswirkung der THS auf den *Priming*-Effekt diskutiert werden. Die Ergebnisse verzeichnen keinen statistischen Unterschied hinsichtlich des Vorliegens des *Priming*-Effekts (Interaktionseffekt von Verbbedingung × Effektor) nach Gruppe, es trat keine Dreifach-Interaktion auf. Vor dem Hintergrund, dass dieser im THS-*Off* wie in gesunden Kontrollprobanden zu verzeichnen war, ist eine weitere Besserung durch den Erhalt von THS nicht anzunehmen gewesen. Denkbar wäre jedoch auch gewesen, dass THS nachteilige Auswirkungen auf den Effekt erzielt, was sich in den aktuellen Ergebnissen ebenfalls nicht widerspiegelt.

In der Studienlage zeichnet sich keine eindeutige Tendenz ab, wie der Erhalt von THS die Leistung von PD-Patienten in Sprachaufgaben beeinflusst.

Es gibt Hinweise dafür, dass die allgemeine Sprachflüssigkeit bei PD-Patienten durch THS-Einfluss beeinträchtigt sein kann (verglichen mit PD-Patienten, die keine Stimulation erhalten und rein medikamentös therapiert werden (160)), dennoch existieren wenig richtungsweisende Belege für die zugrundeliegende Ursache. Hojlund et al. (161) spekulieren, dass eher Insertionseffekte bei der operativen Stimulatoreinbringung als Effekte durch die Stimulation als solche zugrunde liegen könnten. Stellenweise wurde formuliert, dass bei der Stimulation neuronale Netzwerke beeinflusst werden (88) und die Fähigkeit der lexikalischen Auswahl aus konkurrierenden Alternativen dadurch eingeschränkt sein kann (87). Andere Autoren stellten hingegen die oppositäre Hypothese auf, dass durch THS-Erhalt die Aktivität neuronaler Schaltkreise wiederhergestellt werden kann, die an Auswahlprozessen eines Zielwortes unter mehreren Alternativen beteiligt sind (89). Die Aussagekraft der in diesem Abschnitt gelisteten Arbeiten muss jedoch aufgrund sehr kleiner Stichprobengröße kritisch betrachtet werden.

In einer aktuellen Studie erbrachte die Auswertung eines Wortflüssigkeitstests eine semantische Verschiebung zwischen THS-*Off* und -*On*: im THS-*Off*, aber nicht im -*On*, waren die produzierten Wörter insgesamt weniger auf die eigene Körperbewegung bezogen als bei Kontrollen. Das stützt wiederum Thesen, dass der durch THS optimierte motorische Zustand von Patienten einen Einfluss auf die lexikalische Verarbeitung nehmen kann (90).

Wenngleich die aktuellen Ergebnisse keinen gruppenabhängigen Unterschied hinsichtlich des *Priming*-Effektes konstatieren, bestätigen sie dennoch die allgemein positive Beeinflussung der

Krankheitssymptomatik. PD-Patienten reagierten insgesamt signifikant schneller im THS-*On* als im THS-*Off* – wenngleich dieser Effekt auf eine selektive deutliche Beschleunigung der Fußreaktionen im THS-*On* zurückzuführen ist (s. 3.2.1; tatsächlich wurden Handreaktionen im THS-*Off* schneller ausgeführt als im -*On*).

Bei separater Auswertung der Bearbeitungsgüte in den einzelnen Gruppen präsentierte sich, dass die gesunden Kontrollprobanden signifikant genauer reagierten, wenn die Reaktionsbedingungen kongruent zueinander waren. Bei Aufschlüsselung der Interaktion von Verbbedingung und Effektor ergab sich ein Trend auf Ebene des Effektors „Hand“: Fehler traten in der Kontrollgruppe seltener auf, wenn Handreaktionen auf Hand- statt auf Fußverben folgen sollten. Bei PD-Patienten im THS-*On* präsentierte sich die entsprechende Interaktion marginal signifikant. Die posthoc-Analyse zeigte in dieser Gruppe einen Trend auf Ebene des Effektors: Fehler traten bei den PD-Patienten im THS-*On* seltener auf, wenn Fußreaktionen auf Fuß- statt auf Handverben folgen sollten. Im THS-*Off* konnte die oben genannte Interaktion hingegen nicht nachgewiesen werden.

In einigen der oben aufgeführten Publikationen, welche auf semantischen Aufgabenstellungen beruhen, wurden neben Reaktionszeitanalysen ebenfalls ergänzende Genauigkeitsanalysen durchgeführt. Es gilt jedoch zu beachten, dass in diesen im Gegensatz zur aktuellen Studie keine somatotopische Unterscheidung vorgenommen wurde. Auch wurde der Einfluss von THS auf die Genauigkeit nicht untersucht. Wie bereits beschrieben, stellten Kemmerer et al. (149) Probanden die Aufgabe, Verben (Bewegungsverben und abstrakte Verben) nach ihrer Ähnlichkeit semantisch zu beurteilen. Das Probandenkollektiv stellte sich aus gesunden Kontrollprobanden sowie PD-Patienten mit und ohne Levodopa-Medikation zusammen. Die angewendete Messwiederholungs-ANOVA brachte keine Unterschiede der Genauigkeit in Abhängigkeit von Gruppe und Verbbedingung hervor; die untersuchten Probandengruppen hatten somit ähnliche Genauigkeitsgrade für Bewegungsverben und abstrakte Verben erzielt (149). Fernandino et al. (80) hatten einen solchen Versuchsaufbau vorab bereits an einem Kollektiv aus PD-Patienten und gesunden Kontrollprobanden angewendet. Bei ihnen zeigte sich eine signifikant geringere Genauigkeit bei PD-Patienten für Bewegungsverben als für abstrakte Verben; bei gesunden Kontrollprobanden konnte eine solche Divergenz nicht nachgewiesen werden (80). Jedoch erfolgte hier keine Analyse zwischen den Gruppen (vgl. (149)). Auch in der aktuellen Arbeit erbrachte die Genauigkeitsanalyse für das gesamte Probandenkollektiv keine signifikante Dreifach-Interaktion von „Verbbedingung“, „Effektor“ und „Gruppe“. Unterschiede in Hinblick auf die Reaktionsgenauigkeit nach Gruppe müssen entsprechend klein und daher in der Modellberechnung statistisch nicht nachweisbar gewesen sein.

Die Genauigkeitsanalyse wurde als Ergänzung zur Reaktionszeitanalyse hinzugezogen. Bei Nachweis eines *Priming*-Effektes auf Ebene der Reaktionszeiten kann der Nachweis einer höheren Bearbeitungsgüte in kongruenten Reaktionsbedingungen diesen weiter stützen und ergänzen. Die aktuellen Ergebnisse der Reaktionszeitanalyse erbrachten, dass der *Priming*-Effekt in allen drei untersuchten Gruppen nachweisbar war. Die Bearbeitungsgüte war jedoch nur bei den gesunden Kontrollprobanden signifikant höher in kongruenten als in inkongruenten Reaktionsbedingungen. In der Gruppe der PD-Patienten im THS-*On* konnte dieses Phänomen zumindest mit marginaler Signifikanz nachgewiesen werden; bei PD-Patienten im THS-*Off* hingegen nicht.

Die Ergebnisse der separaten Genauigkeitsanalyse könnten möglicherweise darauf hindeuten, dass doch eine Auswirkung der Gruppenzugehörigkeit auf die Interaktion von Verbbedingung und Effektor besteht, auch wenn ein etwaiger Unterschied in der übergreifenden Analyse aktuell nicht statistisch messbar war (fehlende Dreifach-Interaktion von Verbbedingung × Effektor × Gruppe).

Allgemein lässt sich festhalten, dass ein Vergleich der vorliegenden Arbeit zu anderen Studien nur eingeschränkt möglich ist. In einer umfassenden Literaturrecherche ließen sich keine weiteren Studien finden, die semantische Verarbeitungsleistungen in PD-Patienten unter Einsatz tatsächlich ausgeführter Reaktionen, die mehr als einen Effektor einschließen, investigieren – geschweige denn, zusätzlich die Auswirkungen der Therapie mit THS auf mögliche Effekte beleuchten.

Die vorliegende Studie wirft einige Fragen zur Einordnung der Ergebnisse auf, die in anschließenden Studien zu beantworten sind. Insbesondere vor dem Hintergrund der Genauigkeitsanalyse erscheint es unwahrscheinlich, dass Sprache-Bewegungs-*Priming* in PD-Patienten tatsächlich uneingeschränkt vorhanden ist, sondern eher, dass es einer Anpassung der Versuchsbedingungen bedarf, um eine defizitäre Interaktion in PD-Patienten aufzudecken.

Es wäre wichtig zu prüfen, ob der *Priming*-Effekt auch bei Nicht-Gabe dopaminerger Medikation in PD-Patienten besteht und wie sich dies auf die Bearbeitungsgüte auswirkt. Dabei sollten genannte mögliche Fehlerquellen eliminiert werden: ein einheitliches Betätigungsmuster von Reaktionstasten für Hand und Fuß wäre wünschenswert sowie die Lateralität der Symptomatik in die Einschlusskriterien zu integrieren. Für weitere Auskunft, in welcher Form der *Priming*-Effekt bei PD-Patienten in Erscheinung tritt, wäre eine Kombination mit bildgebenden (z.B. fMRT) bzw. neurophysiologischen Verfahren, wie 2019 mittels MEG bei gesunden Probanden angewendet (30), interessant und aufschlussreich. Je nach Erkenntnisgewinn über die zugrundeliegenden Mechanismen des *Priming*-Effektes in PD-Patienten könnte der Einfluss des Erhaltes von THS in diesem Rahmen an späterer Stelle erneut und noch gezielter untersucht werden.

4.4 Zusammenfassende Beantwortung der Fragestellung

Die initiale Fragestellung (s. unter 1.4) lässt sich anhand der durch die vorliegende Studie gewonnenen Erkenntnisse wie folgt beantworten:

- 1) Ist der *Priming*-Effekt bei gesunden älteren Menschen nachweisbar?
 - a) hinsichtlich der Reaktionszeiten?
Ja. Der *Priming*-Effekt ist nachweisbar.
 - b) hinsichtlich der Bearbeitungsgüte?
Ja. Der *Priming*-Effekt ist nachweisbar.

- 2) Ist der *Priming*-Effekt bei PD-Patienten nachweisbar?
 - a) hinsichtlich der Reaktionszeiten?
Ja. Der *Priming*-Effekt ist nachweisbar.
 - b) hinsichtlich der Bearbeitungsgüte?
Nein. Der *Priming*-Effekt ist nicht nachweisbar.

- 3) Beeinflusst die THS den *Priming*-Effekt bei PD?
 - a) hinsichtlich der Reaktionszeiten?
Nein. Der *Priming*-Effekt ist im THS-*On* wie -*Off* nachweisbar.
 - b) hinsichtlich der Bearbeitungsgüte?
Vermutlich. Während der *Priming*-Effekt im THS-*Off* nicht nachweisbar ist, zeigte er sich im THS-*On* mit marginaler Signifikanz.

4.5 Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass der fokussierte Sprache-Bewegungs-*Priming*-Effekt (d.h. die signifikante Interaktion von Verbbedingung und Effektor im statistischen Modell) im untersuchten Kollektiv hinsichtlich der Reaktionszeiten nachweisbar war. Bei Aufschlüsselung der Interaktion erwies sich, dass Probanden signifikant schneller mit der Hand reagierten, wenn sie zuvor ein kongruentes Hand- statt eines inkongruenten Fußverbes verarbeiten sollten. Auch in der Genauigkeitsanalyse zeigte sich die entsprechende Interaktion signifikant und konnte das *Priming*-Phänomen damit weiter stützen.

Insgesamt konnte der *Priming*-Effekt damit im Vergleich zu Vorstudien erstmals auch in älteren Probanden nachgewiesen werden.

Die Daten bekunden ein somatotopisches *Priming*-Muster: motorische Reaktionen erfolgen schneller und genauer, wenn sie mit dem Effektor ausgeführt wurden, der kongruent zum zuvor verarbeiteten Verb ist. Dies scheint durch eine Präaktivierung motorischer Hirnareale bei der Verarbeitung von Bewegungsverben ermöglicht zu werden, die den motorischen *Output* erleichtert.

Im Vorfeld stellte ich die Hypothese auf, dass der Effekt in PD-Patienten nicht oder nur eingeschränkt nachweisbar sein könnte aufgrund der eingeschränkten Integrität des motorischen Systems, die in Dysfunktionen des Motorkortex resultiert.

Jedoch präsentierte sich für die Reaktionszeiten kein Unterschied hinsichtlich des Vorliegens des *Priming*-Effekts nach Gruppe (fehlende Dreifach-Interaktion von Verbbedingung × Effektor × Gruppe), d.h. weder zwischen PD-Patienten und Kontrollprobanden noch zwischen PD-Patienten im THS-*On* und THS-*Off*. Unter Berücksichtigung der initialen Fragestellung wurde eine Auswertung der Reaktionszeiten innerhalb der einzelnen Gruppen abgeschlossen. Hierdurch ließ sich bestätigen, dass der Effekt tatsächlich in allen drei Untergruppen vorhanden war.

Zudem konnte in der gemeinsamen Auswertung aller Daten kein signifikanter Unterschied für die Reaktionsgenauigkeit in Abhängigkeit von Reaktionsbedingung und Gruppe nachgewiesen werden (fehlende Dreifach-Interaktion von Verbbedingung × Effektor × Gruppe). Auch hierbei wurde eine Auswertung der Genauigkeit innerhalb der einzelnen Gruppen abgeschlossen. Diese brachten hervor, dass eine signifikante Interaktion von Verbbedingung und Effektor nur bei den gesunden Kontrollprobanden nachweisbar war; bei PD-Patienten im THS-*On* zeigte sich die Interaktion marginal signifikant, bei PD-Patienten im THS-*Off* war die Interaktion nicht nachweisbar.

Die Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass die Repräsentation der Bewegungsverben in motorischen Hirnarealen bei den untersuchten PD-Patienten entsprechend der Repräsentation in Gesunden entweder erhalten ist oder gut kompensiert wird – etwa durch die dopaminerge Medikation, welche während des Experimentes nicht pausiert wurde.

Jedoch ist eine abschließende Beurteilung aufgrund eines Mangels an Vergleichsstudien kaum möglich. Interessant wäre, zu prüfen, ob der *Priming*-Effekt auch bei Nicht-Gabe dopaminerger Medikation und nach Optimierung der Untersuchungsbedingungen (s. Vorschläge in Abschnitt 4.3) in PD-Patienten besteht und wie sich dies auf die Bearbeitungsgüte auswirkt. Die hier erbrachten Nachweise für das Vorliegen bzw. Ausbleiben des *Priming*-Effektes für die Bearbeitungsgüte in den separaten Gruppen (bei gesunden Probanden signifikant, im THS-*On*

marginal signifikant, im THS-*Off* nicht nachweisbar) geben Anlass zu vermuten, dass sich nach Anpassung der Konditionen (signifikante) Interaktionen hinsichtlich des *Priming*-Effektes in Abhängigkeit von der Gruppe herausstellen könnten. Um einen Eindruck über die zugrundeliegenden neuronalen Aktivierungsmuster zu gewinnen, könnte eine Kombination des Paradigmas mit bildgebenden Verfahren aufschlussreich sein. Die Auswirkung der THS auf den *Priming*-Effekt in PD-Patienten könnte anschließend noch gezielter beleuchtet werden.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Cuccio V, Gallese V. A Peircean account of concepts: grounding abstraction in phylogeny through a comparative neuroscientific perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373(1752).
2. Fodor JA. *The modularity of mind : an essay on faculty psychology.* Cambridge, Mass.: MIT Press,; 1983. Available from: <https://yale.idm.oclc.org/login?URL=http://cognet.mit.edu/book/modularity-of-mind>.
3. Pylyshyn ZW. *Computation and cognition : toward a foundation for cognitive science.* Cambridge, Mass.: MIT Press,; 1984. Available from: <https://yale.idm.oclc.org/login?URL=http://cognet.mit.edu/book/computation-and-cognition>.
4. Barsalou LW. Grounded cognition. *Annu Rev Psychol.* 2008;59:617-45.
5. Collins AM, Loftus EF. A spreading-activation theory of semantic processing. *Psychological Review.* 1975;82(6):407-28.
6. Jirak D, Menz MM, Buccino G, Borghi AM, Binkofski F. Grasping language--a short story on embodiment. *Conscious Cogn.* 2010;19(3):711-20.
7. di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res.* 1992;91(1):176-80.
8. Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. Action recognition in the premotor cortex. *Brain.* 1996;119 (Pt 2):593-609.
9. Fadiga L, Fogassi L, Pavesi G, Rizzolatti G. Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study. *J Neurophysiol.* 1995;73(6):2608-11.
10. Strafella AP, Paus T. Modulation of cortical excitability during action observation: a transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport.* 2000;11(10):2289-92.
11. Hari R, Forss N, Avikainen S, Kirveskari E, Salenius S, Rizzolatti G. Activation of human primary motor cortex during action observation: a neuromagnetic study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(25):15061-5.
12. Buccino G, Colage I, Gobbi N, Bonaccorso G. Grounding meaning in experience: A broad perspective on embodied language. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;69:69-78.
13. Martin A, Wiggs CL, Ungerleider LG, Haxby JV. Neural correlates of category-specific knowledge. *Nature.* 1996;379:649-52.
14. Martin A, Chao LL. Semantic memory and the brain: structure and processes. *Curr Opin Neurobiol.* 2001;11(2):194-201.
15. Preissl H, Pulvermuller F, Lutzenberger W, Birbaumer N. Evoked potentials distinguish between nouns and verbs. *Neurosci Lett.* 1995;197(1):81-3.
16. Pulvermuller F, Harle M, Hummel F. Walking or talking? Behavioral and neurophysiological correlates of action verb processing. *Brain Lang.* 2001;78(2):143-68.
17. Hauk O, Johnsrude I, Pulvermuller F. Somatotopic representation of action words in human motor and premotor cortex. *Neuron.* 2004;41(2):301-7.
18. Klepp A, Weessler H, Nicolai V, Terhalle A, Geisler H, Schnitzler A, et al. Neuromagnetic hand and foot motor sources recruited during action verb processing. *Brain Lang.* 2014;128(1):41-52.
19. Nicolai V, Klepp A, Weessler H, Hoogenboom N, Schnitzler A, Biermann-Ruben K. Grasping hand verbs: oscillatory beta and alpha correlates of action-word processing. *PLoS One.* 2014;9(9):e108059.
20. Leyton ASF, Sherrington CS. Observations on the excitable cortex of the chimpanzee, orang-utan, and gorilla. *Q J Exp Physiol.* 1917(2):135-225.
21. Penfield W, Rasmussen T. *The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function.* New York,; Macmillan; 1950. xv, 248 p. p.
22. Aziz-Zadeh L, Wilson SM, Rizzolatti G, Iacoboni M. Congruent embodied representations for visually presented actions and linguistic phrases describing actions. *Curr Biol.* 2006;16(18):1818-23.

23. Klepp A, Niccolai V, Sieksmeyer J, Arnzen S, Indefrey P, Schnitzler A, et al. Body-part specific interactions of action verb processing with motor behaviour. *Behav Brain Res.* 2017;328:149-58.
24. Glenberg AM, Kaschak MP. Grounding language in action. *Psychon Bull Rev.* 2002;9(3):558-65.
25. Glenberg AM, Sato M, Cattaneo L. Use-induced motor plasticity affects the processing of abstract and concrete language. *Curr Biol.* 2008;18(7):R290-1.
26. Zwaan RA, van der Stoep N, Guadalupe T, Bouwmeester S. Language comprehension in the balance: the robustness of the action-compatibility effect (ACE). *PLoS One.* 2012;7(2):e31204.
27. Bermeitinger C, Hacklander RP. Response priming with motion primes: negative compatibility or congruency effects, even in free-choice trials. *Cogn Process.* 2018;19(3):351-61.
28. Eckert D, Bermeitinger C. Response Priming with More or Less Biological Movements as Primes. *Atten Percept Psychophys.* 2016;78(5):1414-33.
29. Elsner K, Kunde W, Kiesel A. Limited transfer of subliminal response priming to novel stimulus orientations and identities. *Conscious Cogn.* 2008;17(3):657-71.
30. Klepp A, van Dijk H, Niccolai V, Schnitzler A, Biermann-Ruben K. Action verb processing specifically modulates motor behaviour and sensorimotor neuronal oscillations. *Sci Rep.* 2019;9(1):15985.
31. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron.* 2003;39(6):889-909.
32. Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ. Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain.* 1995;118 (Pt 4):913-33.
33. Jenkins IH, Fernandez W, Playford ED, Lees AJ, Frackowiak RS, Passingham RE, et al. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when a kinesia is treated with apomorphine. *Ann Neurol.* 1992;32(6):749-57.
34. Pasquereau B, Turner RS. Primary motor cortex of the parkinsonian monkey: differential effects on the spontaneous activity of pyramidal tract-type neurons. *Cereb Cortex.* 2011;21(6):1362-78.
35. Rascol O, Sabatini U, Chollet F, Celsis P, Montastruc JL, Marc-Vergnes JP, et al. Supplementary and primary sensory motor area activity in Parkinson's disease. Regional cerebral blood flow changes during finger movements and effects of apomorphine. *Arch Neurol.* 1992;49(2):144-8.
36. Suppa A, Iezzi E, Conte A, Belvisi D, Marsili L, Modugno N, et al. Dopamine influences primary motor cortex plasticity and dorsal premotor-to-motor connectivity in Parkinson's disease. *Cereb Cortex.* 2010;20(9):2224-33.
37. Wu T, Long X, Wang L, Hallett M, Zang Y, Li K, et al. Functional connectivity of cortical motor areas in the resting state in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp.* 2011;32(9):1443-57.
38. Parkinson J. *An essay on the shaking palsy.* London: Printed by Whittingham and Rowland, for Sherwood, Neely, and Jones; 1817. iv, 1 , 66 p. p.
39. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1356-64.
40. Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;991:1-14.
41. Taylor KS, Cook JA, Counsell CE. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(8):905-6.
42. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 2007;68(5):384-6.

43. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S3_Parkinson_Syndrome_Idiopathisch_2016-06.pdf.
44. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125(Pt 4):861-70.
45. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):75-86.
46. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016;139 Suppl 1:318-24.
47. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(10):1255-63.
48. de Lau LM, Schipper CM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol*. 2005;62(8):1265-9.
49. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-42.
50. Fahn SERTUDC. Unified Parkinsons Disease Rating Scale. Recent developments in Parkinsons disease. 21987. p. 153–63.
51. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129-70.
52. Greenamyre JT, Hastings TG. Biomedicine. Parkinson's--divergent causes, convergent mechanisms. *Science*. 2004;304(5674):1120-2.
53. Lang A, Lozano A. Parkinson's Disease. First of two parts. *The New England Journal of medicine*. 1998;339(15):1044-53.
54. Hofer A, Berg D, Asmus F, Niwar M, Ransmayr G, Riemenschneider M, et al. The role of alpha-synuclein gene multiplications in early-onset Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Neural Transm (Vienna)*. 2005;112(9):1249-54.
55. Eriksen JL, Wszolek Z, Petrucelli L. Molecular pathogenesis of Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2005;62(3):353-7.
56. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(12):a009621.
57. Forschungsgesellschaft D. Tiefe Hirnstimulation - Stand der Wissenschaft und Perspektiven 2017 [Available from: https://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/2017/170407_stellungnahme_sgkf_tiefe_hirnstimulation.pdf.
58. Bähr M, Bechmann I. Einbindung der Basalganglien in übergeordnete Schaltkreise. In: Bähr M, Bechmann I, editors. *Neurologisch-topische Diagnostik*. 11., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2021.
59. LeWitt PA. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov Disord*. 2015;30(1):64-72.
60. Wojtecki L, Südmeyer M, Schnitzler A. Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Deutsches Ärzteblatt*. 2007;37:2513-22.
61. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain*. 2000;123 (Pt 11):2297-305.
62. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2006;355(9):896-908.
63. Volkmann J. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13 Suppl 3:S462-5.
64. Chen T, Mirzadeh Z, Ponce FA. "Asleep" Deep Brain Stimulation Surgery: A Critical Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2017;105:191-8.

65. Welter ML, Houeto JL, Bonnet AM, Bejjani PB, Mesnage V, Dormont D, et al. Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. *Arch Neurol*. 2004;61(1):89-96.
66. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*. 2006;21 Suppl 14:S290-304.
67. Sturman MM, Vaillancourt DE, Metman LV, Bakay RA, Corcos DM. Effects of subthalamic nucleus stimulation and medication on resting and postural tremor in Parkinson's disease. *Brain*. 2004;127(Pt 9):2131-43.
68. Skodda S, Gronheit W, Schlegel U, Sudmeyer M, Schnitzler A, Wojtecki L. Effect of subthalamic stimulation on voice and speech in Parkinson's disease: for the better or worse? *Front Neurol*. 2014;4:218.
69. Krack P, Limousin P, Benabid AL, Pollak P. Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Lancet*. 1997;350(9092):1676.
70. Pulvermuller F. Brain mechanisms linking language and action. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(7):576-82.
71. Pulvermuller F, Hauk O, Nikulin VV, Ilmoniemi RJ. Functional links between motor and language systems. *Eur J Neurosci*. 2005;21(3):793-7.
72. Boulenger V, Mechtouff L, Thobois S, Broussolle E, Jeannerod M, Nazir TA. Word processing in Parkinson's disease is impaired for action verbs but not for concrete nouns. *Neuropsychologia*. 2008;46(2):743-56.
73. Cardona JF, Gershanik O, Gelormini-Lezama C, Houck AL, Cardona S, Kargieman L, et al. Action-verb processing in Parkinson's disease: new pathways for motor-language coupling. *Brain Struct Funct*. 2013;218(6):1355-73.
74. Bertella L, Albani G, Greco E, Priano L, Mauro A, Marchi S, et al. Noun verb dissociation in Parkinson's disease. *Brain Cogn*. 2002;48(2-3):277-80.
75. Cotelli M, Borroni B, Manenti R, Zanetti M, Arevalo A, Cappa SF, et al. Action and object naming in Parkinson's disease without dementia. *Eur J Neurol*. 2007;14(6):632-7.
76. Rodriguez-Ferreiro J, Menendez M, Ribacoba R, Cuetos F. Action naming is impaired in Parkinson disease patients. *Neuropsychologia*. 2009;47(14):3271-4.
77. Péran P, Cardebat D, Cherubini A, Piras F, Luccichenti G, Peppe A, et al. Object naming and action-verb generation in Parkinson's disease: a fMRI study. *Cortex*. 2009;45(8):960-71.
78. Péran P, Rascol O, Demonet JF, Celsis P, Nespoulous JL, Dubois B, et al. Deficit of verb generation in nondemented patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(2):150-6.
79. Crescentini C, Mondolo F, Biasutti E, Shallice T. Supervisory and routine processes in noun and verb generation in nondemented patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2008;46(2):434-47.
80. Fernandino L, Conant LL, Binder JR, Blindauer K, Hiner B, Spangler K, et al. Parkinson's disease disrupts both automatic and controlled processing of action verbs. *Brain Lang*. 2013;127(1):65-74.
81. Ibanez A, Cardona JF, Dos Santos YV, Blenkmann A, Aravena P, Roca M, et al. Motor-language coupling: direct evidence from early Parkinson's disease and intracranial cortical recordings. *Cortex*. 2013;49(4):968-84.
82. Bak TH, Hodges JR. Kissing and dancing—a test to distinguish the lexical and conceptual contributions to noun/verb and action/object dissociation. Preliminary results in patients with frontotemporal dementia. *Journal of Neurolinguistics*. 2003;16:169-81.
83. Herrera E, Rodriguez-Ferreiro J, Cuetos F. The effect of motion content in action naming by Parkinson's disease patients. *Cortex*. 2012;48(7):900-4.
84. Herrera E, Cuetos F. Action naming in Parkinson's disease patients on/off dopamine. *Neurosci Lett*. 2012;513(2):219-22.

85. Herrera E, Cuetos F, Ribacoba R. Verbal fluency in Parkinson's disease patients on/off dopamine medication. *Neuropsychologia*. 2012;50(14):3636-40.
86. Péran P, Nemmi F, Meline D, Cardebat D, Peppe A, Rascol O, et al. Effect of levodopa on both verbal and motor representations of action in Parkinson's disease: a fMRI study. *Brain Lang*. 2013;125(3):324-9.
87. Castner JE, Chenery HJ, Silburn PA, Coyne TJ, Sinclair F, Smith ER, et al. Effects of subthalamic deep brain stimulation on noun/verb generation and selection from competing alternatives in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(6):700-5.
88. Schroeder U, Kuehler A, Lange KW, Haslinger B, Tronnier VM, Krause M, et al. Subthalamic nucleus stimulation affects a frontotemporal network: a PET study. *Ann Neurol*. 2003;54(4):445-50.
89. Silveri MC, Ciccarelli N, Baldonero E, Piano C, Zinno M, Soleti F, et al. Effects of stimulation of the subthalamic nucleus on naming and reading nouns and verbs in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2012;50(8):1980-9.
90. Klostermann F, Wyrobnik M, Boll M, Ehlen F, Tiedt HO. Tracing embodied word production in persons with Parkinson's disease in distinct motor conditions. *Sci Rep*. 2022;12(1):16669.
91. Klepp A, Niccolai V, Buccino G, Schnitzler A, Biermann-Ruben K. Language-motor interference reflected in MEG beta oscillations. *Neuroimage*. 2015;109:438-48.
92. Niccolai V, Klepp A, Indefrey P, Schnitzler A, Biermann-Ruben K. Semantic discrimination impacts tDCS modulation of verb processing. *Sci Rep*. 2017;7(1):17162.
93. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97-113.
94. Coren S. The lateral preference inventory for measurement of handedness, footedness, eyedness and earedness: Norms for young adults. *Bulletin of the Psychonomic Society*. 1993;31(1):1-3.
95. Mattis S. Dementia rating scale: DRS: Professional manual: PAR; 1988.
96. Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A, et al. Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(11):1546-50.
97. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck depression inventory-II. San Antonio. 1996;78:490-8.
98. Beck AT. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*. 1988;8:77-100.
99. Wechsler D. WMS-IV: Wechsler Memory Scale: Pearson; 2009.
100. Lehrl S. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest: Hogrefe, Göttingen; 2005.
101. Official MDS Translation – MDS-UPDRS 2008 [Available from: https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/MDS-UPDRS-Rating-Scales/MDS-UPDRS_German_Official_Translation_FINAL.pdf].
102. Hilgers R, Heussen, N., Stanzel, S. Statistik, deskriptive. In: Gressner AM, Arndt, T. , editor. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*: Springer, Berlin, Heidelberg; 2019. p. 2212.
103. Held L, Rufibach K, Seifert B. *Medizinische Statistik : Konzepte, Methoden, Anwendungen*. 2013.
104. Kessler H. Der Inferenzschluss. In: Kessler H, editor. *Kurzlehrbuch Medizinische Psychologie und Soziologie*. 3., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2015.
105. Prel J-Bd, Röhrig B, Hommel G, Blettner M. Auswahl statistischer Testverfahren Teil 12 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsches Ärzteblatt* 2010;107(19):343-8.
106. Bates D, Mächler M, Bolker BM, Walker SC. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*. 2015;67(1).
107. Team RC. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2017.

108. Singmann H, Bolker B, Westfall J, Aust F. afex: Analysis of Factorial Experiments. R package version 0.23–0. 2019.
109. Lenth R. emmeans: Estimated Marginal Means, aka Least-Squares Means R package version 1.2.1. 2018.
110. Hanagasi HA, Tufekcioglu Z, Emre M. Dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2017;374:26-31.
111. Dooley S, Walshe M. Assessing cognitive communication skills in dementia: a scoping review. *Int J Lang Commun Disord.* 2019;54(5):729-41.
112. Matteau E, Dupre N, Langlois M, Provencher P, Simard M. Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale-2 in Parkinson disease with MCI and dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2012;25(2):100-6.
113. Laux G. Parkinson and depression: review and outlook. *J Neural Transm (Vienna).* 2022;129(5-6):601-8.
114. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry.* 2003;54(3):363-75.
115. Tetsuka S. Depression and Dementia in Older Adults: A Neuropsychological Review. *Aging Dis.* 2021;12(8):1920-34.
116. DGPPN B, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung 2015 [updated 18.12.2022. Available from: www.depression.versorgungsleitlinien.de.
117. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2007;22(8):1077-92.
118. Pfister M, Lue JC, Stefanini FR, Falabella P, Dustin L, Koss MJ, et al. Comparison of reaction response time between hand and foot controlled devices in simulated microsurgical testing. *Biomed Res Int.* 2014;2014:769296.
119. Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods.* 1997;74(2):113-22.
120. Evarts EV, Teravainen H, Calne DB. Reaction time in Parkinson's disease. *Brain.* 1981;104(Pt 1):167-86.
121. Gauntlett-Gilbert J, Brown VJ. Reaction time deficits and Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 1998;22(6):865-81.
122. Katlowitz K, Ko M, Mogilner AY, Pourfar M. Effect of deep brain stimulation on arm, leg, and chin tremor in Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2018:1-6.
123. Tinkhauser G, Shah SA, Fischer P, Peterman K, Debove I, Nygyuen K, et al. Electrophysiological differences between upper and lower limb movements in the human subthalamic nucleus. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(5):727-38.
124. Askari A, Zhu BJ, Lyu X, Chou KL, Patil PG. Characterization and localization of upper and lower extremity motor improvements in STN DBS for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;94:84-8.
125. Burchiel KJ, Anderson VC, Favre J, Hammerstad JP. Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery.* 1999;45(6):1375-82; discussion 82-4.
126. Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, Fernandez HH, Rodriguez RL, Wu SS, et al. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. *J Neurol.* 2009;256(8):1321-9.
127. Mansouri A, Taslimi S, Badhiwala JH, Witiw CD, Nassiri F, Odekerken VJJ, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: meta-analysis of results of randomized trials at varying lengths of follow-up. *J Neurosurg.* 2018;128(4):1199-213.
128. Stolze H, Klebe S, Poepping M, Lorenz D, Herzog J, Hamel W, et al. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. *Neurology.* 2001;57(1):144-6.
129. Faist M, Xie J, Kurz D, Berger W, Maurer C, Pollak P, et al. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on gait in Parkinson's disease. *Brain.* 2001;124(Pt 8):1590-600.

130. Ferrarin M, Rizzone M, Bergamasco B, Lanotte M, Recalcati M, Pedotti A, et al. Effects of bilateral subthalamic stimulation on gait kinematics and kinetics in Parkinson's disease. *Exp Brain Res*. 2005;160(4):517-27.
131. Liu W, McIntire K, Kim SH, Zhang J, Dascalos S, Lyons KE, et al. Bilateral subthalamic stimulation improves gait initiation in patients with Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2006;23(4):492-8.
132. Rizzone MG, Ferrarin M, Lanotte MM, Lopiano L, Carpinella I. The Dominant-Subthalamic Nucleus Phenomenon in Bilateral Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Evidence from a Gait Analysis Study. *Front Neurol*. 2017;8:575.
133. Bockova M, Lamos M, Klimes P, Jurak P, Halamek J, Goldemundova S, et al. Suboptimal response to STN-DBS in Parkinson's disease can be identified via reaction times in a motor cognitive paradigm. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020;127(12):1579-88.
134. Su D, Chen H, Hu W, Liu Y, Wang Z, Wang X, et al. Frequency-dependent effects of subthalamic deep brain stimulation on motor symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of controlled trials. *Sci Rep*. 2018;8(1):14456.
135. Fahn S. Parkinson disease, the effect of levodopa, and the ELLDOPA trial. Earlier vs Later L-DOPA. *Arch Neurol*. 1999;56(5):529-35.
136. Practice parameters: initial therapy of Parkinson's disease (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1993;43(7):1296-7.
137. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2498-508.
138. McNeill D. *Hand and mind: What gestures reveal about thought.*: University of Chicago Press; 1992.
139. Kendon A. *Gesture: Visible Action as Utterance.* . Cambridge: Cambridge University Press 2004.
140. Gentilucci M, Corballis MC. From manual gesture to speech: a gradual transition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(7):949-60.
141. De Marco D, De Stefani E, Bernini D, Gentilucci M. The effect of motor context on semantic processing: A TMS study. *Neuropsychologia*. 2018;114:243-50.
142. Kudlicka A, Clare L, Hindle JV. Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2011;26(13):2305-15.
143. Dujardin K, Tard C, Duhamel A, Delval A, Moreau C, Devos D, et al. The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(3):300-5.
144. Weintraub D, Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey C, Lasch S, Siderowf A, et al. Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(7):919-27.
145. Machado L, Devine A, Wyatt N. Distractibility with advancing age and Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2009;47(7):1756-64.
146. Brusa L, Pierantozzi M, Peppe A, Altibrandi MG, Giacomini P, Mazzone P, et al. Deep brain stimulation (DBS) attentional effects parallel those of l-dopa treatment. *J Neural Transm (Vienna)*. 2001;108(8-9):1021-7.
147. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001;57(10):1899-901.
148. Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*. 1999;110(11):1842-57.
149. Kemmerer D, Miller L, Macpherson MK, Huber J, Tranel D. An investigation of semantic similarity judgments about action and non-action verbs in Parkinson's disease: implications for the Embodied Cognition Framework. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:146.
150. Verreyt N, Nys GM, Santens P, Vingerhoets G. Cognitive differences between patients with left-sided and right-sided Parkinson's disease. A review. *Neuropsychol Rev*. 2011;21(4):405-24.

151. Tella SD, Traficante D, Baglio F, Cabinio M, Nemni R, Silveri MC. Selection Processing in Noun and Verb Production in Left- and Right-Sided Parkinson's Disease Patients. *Frontiers in Psychology*. 2018;9(1241).
152. Tomasino B, Fink GR, Sparing R, Dafotakis M, Weiss PH. Action verbs and the primary motor cortex: a comparative TMS study of silent reading, frequency judgments, and motor imagery. *Neuropsychologia*. 2008;46(7):1915-26.
153. Tomasino B, Marin D, Eleopra R, Rinaldo S, Cristian L, Marco M, et al. To move or not to move: subthalamic deep brain stimulation effects on implicit motor simulation. *Brain Res*. 2014;1574:14-25.
154. Stadie N, Hanne S, Lorenz A, Lauer N, Schrey-Dern D. *Lexikalische und semantische Störungen bei Aphasie* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2019.
155. Salmazo-Silva H, Parente MA, Rocha MS, Baradel RR, Cravo AM, Sato JR, et al. Lexical-retrieval and semantic memory in Parkinson's disease: The question of noun and verb dissociation. *Brain Lang*. 2017;165:10-20.
156. Zwaan RA, Taylor LJ, de Boer M. Motor resonance as a function of narrative time: further tests of the linguistic focus hypothesis. *Brain Lang*. 2010;112(3):143-9.
157. Kemmerer D. Are the motor features of verb meanings represented in the precentral motor cortices? Yes, but within the context of a flexible, multilevel architecture for conceptual knowledge. *Psychon Bull Rev*. 2015;22(4):1068-75.
158. Binder JR, Desai RH. The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(11):527-36.
159. Harrington DL, Shen Q, Sadeghi V, Huang M, Litvan I, Wei X, et al. Semantic Recollection in Parkinson's Disease: Functional Reconfiguration and MAPT Variants. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:727057.
160. Wyman-Chick KA. Verbal Fluency in Parkinson's Patients with and without Bilateral Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus: A Meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2016;22(4):478-85.
161. Hojlund A, Petersen MV, Sridharan KS, Ostergaard K. Worsening of Verbal Fluency After Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Focused Review. *Comput Struct Biotechnol J*. 2017;15:68-74.

6 Anhang

Kürzel	Geschlecht	Alter bei Testung	Bildungsabschluss
pd_01	Weiblich	59	Abitur
pd_03	Männlich	67	Studium
pd_04	Männlich	66	
pd_05	Männlich	58	Realschule
pd_06	Männlich	67	Volksschule
pd_08	Männlich	53	Studium
pd_09	Männlich	67	Studium
pd_10	Männlich	69	Studium
pd_11	Männlich	67	Mittlere Reife
pd_12	Männlich	63	Studium
pd_13	Männlich	59	Abitur
pd_14	Männlich	73	Abitur
pd_15	Männlich	63	Abitur
pd_16	Männlich	69	Abitur
pd_17	Weiblich	64	Fachabitur
pd_18	Männlich	74	Volksschule
pd_19	Männlich	70	Volksschule
pd_20	Männlich	65	Fachabitur
pd_21	Männlich	68	Fachabitur
	Ø Alter	65	
	SD	5	

Tabelle I. Allgemeine Informationen über eingeschlossene PD-Patienten. SD: Standardabweichung.

Kürzel	Geschlecht	Alter bei Testung	Bildungsabschluss
hc_04	Männlich	72	Abitur
hc_05	Weiblich	66	Höhere Handelsschule
hc_06	Männlich	68	Mittlere Reife
hc_07	Männlich	66	Studium
hc_08	Männlich	62	Fachhochschulreife
hc_09	Weiblich	63	Fachhochschulreife
hc_10	Männlich	61	Abitur
hc_12	Männlich	69	Mittlere Reife
hc_13	Weiblich	68	Studium
hc_14	Männlich	67	Studium
hc_15	Männlich	66	Fachhochschulreife
hc_16	Männlich	63	Abitur
hc_17	Männlich	73	Realschule
hc_18	Männlich	70	Studium
hc_19	Männlich	58	Abitur
hc_21	Männlich	60	Studium
hc_22	Männlich	65	Mittlere Reife
hc_23	Männlich	66	Studium
hc_25	Männlich	68	Studium
hc_26	Weiblich	59	Realschule
hc_27	Männlich	65	Mittlere Reife
	Ø Alter	65	
	SD	4	

Tabelle II. Allgemeine Informationen über eingeschlossene Kontrollprobanden. SD: Standardabweichung.

	Diagnose	ED	UPDRS
pd_01	PD, Äquivalenztyp	2010	12
pd_03	PD, hypokinetisch-rigider Typ	2012	18
pd_04	PD, Tremordominanztyp, rechtsbetont	2008	12
pd_05	PD, Tremordominanztyp	2011	8
pd_06	PD	2007	24
pd_08	PD, hypokinetisch-rigider Typ	2006	32
pd_09	PD, Tremordominanztyp, rechtsbetont	2017	24
pd_10	PD, hypokinetisch-rigider Typ	2009	17
pd_11	PD, Äquivalenztyp	2010	33
pd_12	PD, hypokinetisch-rigider Typ, L-Dopa-LZS	2007	33
pd_13	PD, hypokinetisch-rigider Typ	2009	32
pd_14	PD, hypokinetisch-rigider Typ	2007	19
pd_15	PD, Äquivalenztyp	2007	17
pd_16	PD, linksbetont, L-Dopa-LZS	2009	15
pd_17	PD, Äquivalenztyp	1996	52
pd_18	PD, Tremordominanztyp	2015	21
pd_19	PD, Tremordominanztyp	2004	48
pd_20	PD, Äquivalenztyp	2007	34
pd_21	PD, Äquivalenztyp	2011	22
		Ø UPDRS	24,9
		SD	11,5

Tabelle III: Krankheitsverlauf der eingeschlossenen PD-Patienten.

ED: Erstdiagnose. **UPDRS:** *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, ermittelt im THS-Off. **PD:** *Parkinson's Disease* (= Morbus Parkinson). **LZS:** Langzeitsyndrom.

	Wirkstoff	Dosierung	Darreichungsform	Häufigkeit
pd_01	Ropinirol	8mg	RET	1 ½ x tgl.
pd_03	Apomorphin-Pen	10mg/ml	s.c.	3mg bis 3x tgl. b.B.
	Levodopa/Benserazid	100/25mg	TABL	6x tgl.
	Levodopa/Benserazid	100/25mg	LT	1x tgl.
	Levodopa/Benserazid	100/25mg	RET	1x tgl.
	Opicapon	50mg	KAP	1x tgl.
	Pramipexol	2.62mg	TABL	1x tgl.
pd_04	Rotigotin	2mg/24h	TTS	1x tgl.
pd_05	Rasagilin	1mg	TABL	1x tgl.
	Rotigotin	2mg/24h	TTS	1x tgl.
pd_06	Levodopa/Carbidopa	100/25mg	TABL	6 ½ x tgl.
	Levodopa/Carbidopa	200/50mg	RET	1x tgl.
	Opicapon	50mg	KAP	1x tgl.
	Safinamid	100mg	FTA	1x tgl.
pd_08	Amantadin	100mg	FTA	2x tgl.
	Levodopa/Benserazid	150/37.5mg	TABL	3x tgl.
	Levodopa/Benserazid	175/43.75mg	TABL	2x tgl.
	Levodopa/Benserazid	100/25mg	LT	½ x tgl.
	Levodopa/Benserazid	100/25mg	RET	1x tgl.
	Opicapon	50mg	KAP	1x tgl.
pd_09	Piribedil	50mg	RET	2x tgl.
	Rasagilin	1mg	TABL	1x tgl.
pd_10	Levodopa/Benserazid	100/25mg	LT	1x tgl.
	Levodopa/Carbidopa	100/25mg	TABL	6x tgl.
	Levodopa/Carbidopa	200/50mg	RET	1x tgl.
	Opicapon	50mg	KAP	1x tgl.
	Ropinirol	8mg	RET	3x tgl.
pd_11	Levodopa/Carbidopa/Entacapon	100/25/200mg	FTA	4x tgl.
pd_12	Levodopa/Benserazid	100/25mg	TABL	6 ¼ x tgl.
	Levodopa/Benserazid	100/25mg	RET	1x tgl.
	Levodopa/Benserazid	125/31.75mg	LT	1 ¼ x tgl.
	Opicapon	50mg	KAP	1x tgl.
	Rasagilin	1mg	TABL	1x tgl.
pd_13	Amantadin	100mg	FTA	2x tgl.
	Levodopa/Benserazid	100/25mg	TABL	3 ½ x tgl.
	Levodopa/Benserazid	100/25mg	RET	1 x tgl.
	Opicapon	50mg	KAP	1x tgl.
	Ropinirol	4mg	RET	2x tgl.
pd_14	Levodopa/Benserazid	100/25mg	TABL	4x tgl.
	Levodopa/Carbidopa	100/25mg	RET	1x tgl.
	Opicapon	50mg	KAP	1x tgl.
	Piribedil	50mg	RET	2x tgl.
	Safinamid	50mg	FTA	2x tgl.
pd_15	Levodopa/Benserazid	100/25mg	RET	1x tgl.
	Levodopa/Benserazid	100/25mg	LT	1x tgl.
	Levodopa/Carbidopa/Entacapon	150/37.5/200mg	FTA	4x tgl.
	Opicapon	50mg	KAP	1x tgl.
	Safinamid	50mg	FTA	1x tgl.
pd_16	Amantadin	100mg	FTA	2x tgl.
	Levodopa/Benserazid	100/50mg	TABL	6x tgl.
	Levodopa/Benserazid	100/25mg	LT	1x tgl.

	Levodopa/Benserazid	200/50mg	RET	1x tgl.
	Opicapon	50mg	KAP	1x tgl.
	Ropinirol	6mg	RET	1x tgl.
	Ropinirol	8mg	RET	1x tgl.
	Safinamid	50mg	FTA	1x tgl.
pd_17	Levodopa/Carbidopa/Entacapon	50/12.5/200mg	FTA	5x tgl.
pd_18	Levodopa/Benserazid	200/50mg	TABL	3x tgl.
	Levodopa/Benserazid	100/25mg	LT	1x tgl.
	Levodopa/Benserazid	100/50mg	RET	1x tgl.
	Pramipexol	0,52mg	TABL	1x tgl.
pd_19	Levodopa/Benserazid	50/12.5mg	TABL	3x tgl.
pd_20	Levodopa/Carbidopa/Entacapon	100/25/200mg	FTA	5x tgl.
	Rasagilin	1mg	TABL	1x tgl.
pd_21	Levodopa/Benserazid	100/25mg	TABL	4x tgl.
	Opicapon	50mg	KAP	1x tgl.

Tabelle IV. Medikationseinstellung der eingeschlossenen Patienten.

B.B.: bei Bedarf. **FTA:** Filmtablette. **KAP:** Kapsel. **LT:** Lösliche Tablette. **RET:** Retardtablette. **S.c.:** subkutan. **TABL:** Tablette.

	Modell	L	R
pd_01	Abbott St. Jude Medical Infinity™	2C- G+ 1,1 mA 60 µs 130 Hz	10ABC- G+ 2,6 mA 60 µs 130 Hz
pd_03	Abbott St. Jude Medical Infinity™	2ABC- G+ 0,6 mA 60 µs 130 Hz	9- G+ 1,0 mA 60 µs 130 Hz
pd_04	Medtronic Activa® RC	2- G+ 2,2 V 60 µs 130 Hz	10- G+ 1,3 V 60 µs 130 Hz
pd_05	Abbott St. Jude Medical Infinity™	2C- G+ 0,5 mA 60 µs 130 Hz	11ABC- G+ 4,0 mA 90 µs 180 Hz
pd_06	Medtronic Activa® PC	0- G+ 2,3 mA 60 µs 60 Hz	8- G+ 2,3 mA 60 µs 60 Hz
pd_08	Boston Scientific Vercise Gevia™	1- G+ 1,7 mA 60 µs 130 Hz	9- G+ 3,0 mA 60 µs 130 Hz
pd_09	Abbott St. Jude Medical Infinity™	2ABC- G+ 2,3 mA 60 µs 130 Hz	12- G+ 0,0 mA 60 µs 130 Hz
pd_10	Abbott St. Jude Medical Infinity™	3ABC- G+ 2,2 mA 60 µs 130 Hz	11B- G+ 2,1 mA 60 µs 130 Hz
pd_11	Boston Scientific Vercise™ PC	5- G+ 3,2 mA 60 µs 130 Hz	10- G+ 2,1 mA 60 µs 130 Hz
pd_12	Boston Scientific Vercise™ PC	2- G+ 2,6 mA 60 µs 130 Hz	10- G+ 2,5 mA 60 µs 130 Hz
pd_13	Abbott St. Jude Medical Infinity™	1- G+	10ABC- G+

			1,7 mA	1,0 mA
			60 μ s	60 μ s
			130 Hz	130 Hz
pd_14	Abbott St. Jude Medical Infinity™	3A-	G+	11A-
			1,1 mA	1,1 mA
			60 μ s	60 μ s
			130 Hz	130 Hz
pd_15	Abbott St. Jude Medical Infinity™	11B-	G+	3A-
			1,6 mA	0,7 mA
			60 μ s	60 μ s
			130 Hz	130 Hz
pd_16	Abbott St. Jude Medical Infinity™	2A-	G+	10A-
			3,7 mA	2,7 mA
			40 μ s	40 μ s
			130 Hz	130 Hz
pd_17	Medtronic Activa® PC	2-	G+	10-
			2,0 V	2,2 V
			60 μ s	60 μ s
			130 Hz	130 Hz
pd_18	Abbott St. Jude Medical Infinity™	2A-	G+	10C-
			1,8 mA	0,5 mA
			60 μ s	60 μ s
			130 Hz	130 Hz
pd_19	Medtronic Activa® PC	1-	G+	10-
			3,7 mA	4,0 mA
			60 μ s	90 μ s
			130 Hz	130 Hz
pd_20	Boston Scientific Vercise™ PC	6-	G+	13-
			1,9 mA	2,0 mA
			60 μ s	60 μ s
			130 Hz	130 Hz
pd_21	Abbott St. Jude Medical Infinity™	1-	G+	10A-
			2,4 mA	2,5 mA
			40 μ s	40 μ s
			130 Hz	130 Hz

Tabelle V. TH-Stimulationsparameter der PD-Patienten, getrennt für beide Seiten. Reihenfolge: Kathode, Anode, Amplitude, Impulsdauer, Stimulationsfrequenz.
G: Gehäuse. **L:** links. **R:** rechts.

	EHI	LPI
pd_01	63,64	4
pd_03	42,86	4
pd_04	100	2
pd_05	80	4
pd_06	53,8	4
pd_08	80	2
pd_09	100	4
pd_10	100	4
pd_11	100	4
pd_12	100	4
pd_13	81,8	4
pd_14	100	0
pd_15	100	2
pd_16	100	4
pd_17	100	4
pd_18	100	4
pd_19	100	3
pd_20	80	2
pd_21	100	4
∅	88,5	3,3
SD	17,4	1,1

Tabelle VI. Auswertung von EHI und LPI der eingeschlossenen PD-Patienten.

EHI: *Edinburgh Handedness Inventory*. **LPI:** *Lateral Preference Inventory*. **SD:** Standardabweichung.

	EHI	LPI
hc_04	100	4
hc_05	100	4
hc_06	100	2
hc_07	75	1
hc_08	90	4
hc_09	100	4
hc_10	90	0
hc_12	100	3
hc_13	94	3
hc_14	100	4
hc_15	100	4
hc_16	100	0
hc_17	80	4
hc_18	100	4
hc_19	100	4
hc_21	100	4
hc_22	45,45	4
hc_23	100	4
hc_25	100	3
hc_26	100	4
hc_27	100	4
∅	94,0	3,2
SD	12,9	1,3

Tabelle VII. Auswertung von EHI und LPI der eingeschlossenen Kontrollprobanden.

EHI: *Edinburgh Handedness Inventory*. **LPI:** *Lateral Preference Inventory*. **SD:** Standardabweichung.

Verbkondition	H	F	N
Verben	angeln basteln binden boxen buddeln falten fassen feilen flechten fuchteln greifen häkeln kehren klatschen kneifen kneten knoten melken nähen paddeln pellen pflücken rubbeln rütteln schälen scheuern schlagen schleifen schleudern schneidern schnipsen schnitzen schnüren schreiben schrubben spitzen stapeln stochern stopfen stricken stupsen tippen trommeln wedeln wickeln winken zerren zupfen	eilen fliehen flitzen flüchten folgen gehen grätschen hasten hinken hocken hoppeln hopsen humpeln hüpfen joggen kicken knien latschen laufen radeln rasen rennen scharren schleichen schlendern schlittern schlurfen schreiten skaten springen sprinten spurten stampfen stapfen stehen steigen steppen stolpern strampeln stürmen tänzeln torkeln trampeln treten trotten wandern watscheln wippen	achten ähneln ahnen bangen bessern büffeln bürgen büßen denken dulden ehren eignen folgern fügen glauben gönnen grämen grübeln hadern hassen herrschen hoffen irren meinen meistern merken mogeln mögen plagen planen raten schätzen schulden schummeln sehnen sinnen streben täuschen trauen träumen trotzen wagen werten wissen wundern wünschen zaudern zweifeln

Tabelle VIII. Als Stimulusmaterial verwendete Verben.

H: Handverben. **F:** Fußverben. **N:** abstrakte Verben.

1.	Was glauben Sie, war das Ziel der Untersuchung?
2.	Ist Ihnen an dem Wortmaterial etwas aufgefallen?
3.	Welche Art von Wörtern wurde verwendet? Lassen Sie sich in Kategorien einteilen?
4.	Gab es einen Zusammenhang zwischen den Wörtern und den Farben, die darauf folgten?
5.	Haben Sie sich während des Experimentes Gedanken über die Wörter gemacht?
6.	Wieviel Prozent der Wörter haben Sie schätzungsweise bewusst gelesen?
7.	Ist Ihnen sonst irgendetwas aufgefallen?

Tabelle IX. Debriefing. Dieser *Debriefing*-Fragebogen wurde abschließend zum absolvierten *Priming*-Experiment erhoben. Ziel war es, zu erfahren, ob Teilnehmer möglicherweise eine Vermutung über die verwendeten Verbkategorien und den konkreten Versuchsaufbau entwickelt hatten. Von einer Auswertung der hierbei gegebenen Antworten wurde für die vorliegende Arbeit abgesehen.

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

In jedem Durchgang sehen Sie ein Tätigkeitswort. Zuerst sollen Sie entscheiden, ob dieses Wort eine konkrete Tätigkeit darstellt oder eher abstrakt ist.

Eine konkrete Tätigkeit ist beispielsweise dadurch gekennzeichnet, dass sie mit einem bestimmten Bewegungsmuster durchgeführt wird.

Beispiele: tanzen, waschen, stiefeln, brechen, sausen, malen

Eine abstrakte Tätigkeit hingegen beinhaltet Gefühle, Emotionen und mentale Vorgänge, ohne spezifische Bewegungen.

Beispiele: freuen, kennen, schwärmen, dösen, loben, meiden

Abb. I

Nach einer kurzen Zeit wechselt das Wort seine Farbe. Der Farbwechsel erfolgt entweder zu blau oder zu gelb.

Reagieren Sie auf blaue Farbe mit der Hand, auf gelbe Farbe mit dem Fuß.

Bei abstrakten Wörtern reagieren Sie gar nicht, unabhängig von der Farbe.

Ihre Aufgabe ist also:

Entscheiden, ob das Wort eine konkrete oder abstrakte Tätigkeit darstellt.

Dann bei konkreten Tätigkeiten auf den Farbwechsel mit der Hand oder mit dem Fuß reagieren.

Antworten Sie **so richtig und so schnell** wie möglich (und nur, wenn ein konkretes Wort gezeigt war).

Zunächst folgt eine Übung, in der Sie den Ablauf kennenlernen können.

Abb. II

Nach einer kurzen Zeit wechselt das Wort seine Farbe. Der Farbwechsel erfolgt entweder zu gelb oder zu blau.

Reagieren Sie auf gelbe Farbe mit der Hand, auf blaue Farbe mit dem Fuß.

Bei abstrakten Wörtern reagieren Sie gar nicht, unabhängig von der Farbe.

Ihre Aufgabe ist also:

Entscheiden, ob das Wort eine konkrete oder abstrakte Tätigkeit darstellt.

Dann bei konkreten Tätigkeiten auf den Farbwechsel mit der Hand oder mit dem Fuß reagieren.

Antworten Sie **so richtig und so schnell** wie möglich (und nur, wenn ein konkretes Wort gezeigt war).

Zunächst folgt eine Übung, in der Sie den Ablauf kennenlernen können.

Abb. III

Abb. I-III: Bildschirminstruktionen für das Priming-Experiment. Dargestellt mit der Experimentalssoftware „Presentation“. Je nach randomisierter Gruppenzuordnung bekamen Probanden Abb. II oder Abb. III angezeigt.



Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

(1) Verhaltensstudie

Information

zur Teilnahme an einer Verhaltensstudie zur Sprachverarbeitung

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,

wir führen eine computergestützte Untersuchung zur Sprachverarbeitung durch. Dabei werden Ihnen Wörter präsentiert, und Sie müssen in manchen Durchgängen reagieren oder eine Einschätzung abgeben. Die Aufgabe wird Ihnen später genau erläutert. An dieser Stelle folgen einige allgemeine Informationen zu den Zielen unserer Studie: Die Sprachverarbeitung findet in verschiedenen Gebieten des Gehirns statt. Zunächst gelangt ein Wort z. B. über die geschriebene Form durch das Auge in die visuellen Verarbeitungsgebiete und wird von dort aus in andere sprachrelevante Hirnregionen weitergeleitet. Das gesprochene Wort hingegen gelangt durch das Ohr in die auditorischen Verarbeitungsgebiete und wird von dort aus weitergeleitet. Am Ende der Verarbeitung wird das geschriebene / gelesene Wort ebenso wie das gesprochene / gehörte Wort "verstanden", d.h. heißt Sie wissen, was dieses Wort meint. In unseren Untersuchungen geht es darum zu erforschen, welche Gebiete auf welche Weise bei der Verarbeitung verschiedener Wörter beteiligt sind und wie diese Gebiete miteinander "kommunizieren".

Selbstverständlich ist es Ihnen jederzeit möglich, ohne Angabe von Gründen und ohne dass Ihnen hieraus Nachteile entstehen von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten.

Abb. IV Probandeninformation. Den Probanden wurde vor ihrer Studienteilnahme dieses Informationsblatt ausgehändigt.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank denjenigen Personen entgegenbringen, ohne deren Mitwirken diese Dissertation nicht zustande gekommen wäre:

Zunächst möchte ich ganz herzlich bei meiner Doktormutter Prof. Dr. Katja Biermann-Ruben für das Ermöglichen dieser Dissertation und ihre großartige Unterstützung bedanken. Sie zeigte stets Verständnis für meine Fragestellungen und stand mir mit vielen wertvollen Hinweisen zur Seite. Der gesamten Arbeitsgruppe unter ihrer Leitung gilt ein riesengroßer Dank. Unsere regelmäßigen Arbeitsgruppentreffen waren sowohl wissenschaftlich als auch zwischenmenschlich ein wahrer Zugewinn.

Insbesondere möchte ich an dieser Stelle PD Dr. Valentina Niccolai hervorheben, die viel Zeit und Mühe aufgebracht hat, mich durch ihre umfassende Fachkompetenz insbesondere in der methodischen Umsetzung dieser Arbeit zu unterstützen.

Ein großer Dank geht auch an meinen Co-Betreuer Prof. Dr. Jan Vesper für die bereichernde und reibungslose Zusammenarbeit an diesem Projekt.

Ich möchte Prof. Dr. Alfons Schnitzler danken, der das Projekt als Institutsdirektor gefördert hat, sowie den vielen Mitarbeitenden des Institutes, die durch ihre Anregungen im Rahmen von Kolloquien diese Arbeit weiter vorangebracht haben.

Ich danke PD Dr. Christian Hartmann dafür, dass er mir mit seinem Fachwissen über den Morbus Parkinson zur Seite stand und mich in der Rekrutierung von Patient/-innen für diese Studie unterstützt hat.

Ich möchte PhD Katherine Ogurtsova danken, die mir so manche statistische Frage geduldig beantwortet hat.

Dipl.-Psych. Saskia Elben und Marika Schulz danke ich für die Einarbeitung in die psychometrischen bzw. klinischen Testungen.

Großer Dank gilt selbstverständlich auch allen Proband/-innen, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Zudem möchte ich meiner Familie und meinen (Studien-)Freund/-innen von Herzen dafür danken, dass sie mir in jeder Lebenslage eine riesige Stütze sind und mich durch alle Schritte dieser Arbeit mit einem stets offenen Ohr und vielen kleinen Ermutigungen begleitet haben.