

Stimulierte Kommunikation: Verbesserung sprachlicher Fähigkeiten durch Neurostimulation?

Gesa Hartwigen

Lise Meitner Forschungsgruppe Kognition und Plastizität
Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften
Leipzig



Vortragsreihe "Vom Reiz der Sinne", Schwerpunkt: Gehirn und Kommunikation, Nürnberg, 04.02.2020

Lokalisation von Sprache im Gehirn: Das „klassische“ Model der Sprachrepräsentation



Paul Broca (1861)

Annahmen

- Sprache ist in der linken Hirnhälfte organisiert
- ein Areal für die Sprachproduktion, ein Areal für das Sprachverständnis



Carl Wernicke (1874)

motorische Sprachaspekte



Dronkers et al., *Brain* 2007

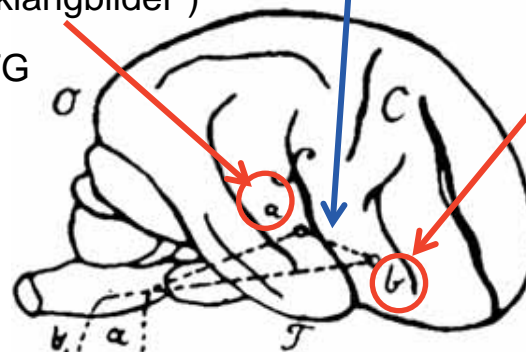
Sprachverständnis
(„Wortklangbilder“)

Verbindung

Sprachproduktion
(„Wortbewegungsbilder“)

STG

IFG

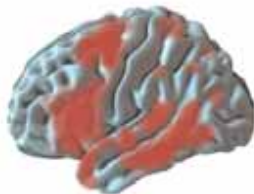


Moderne Sicht zur Lokalisation von Sprache im menschlichen Gehirn

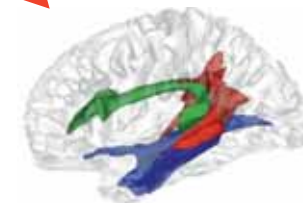
> 155 Jahre nach Broca: nicht-invasive Messung der Hirnaktivität „beim Denken“ (und Sprechen)



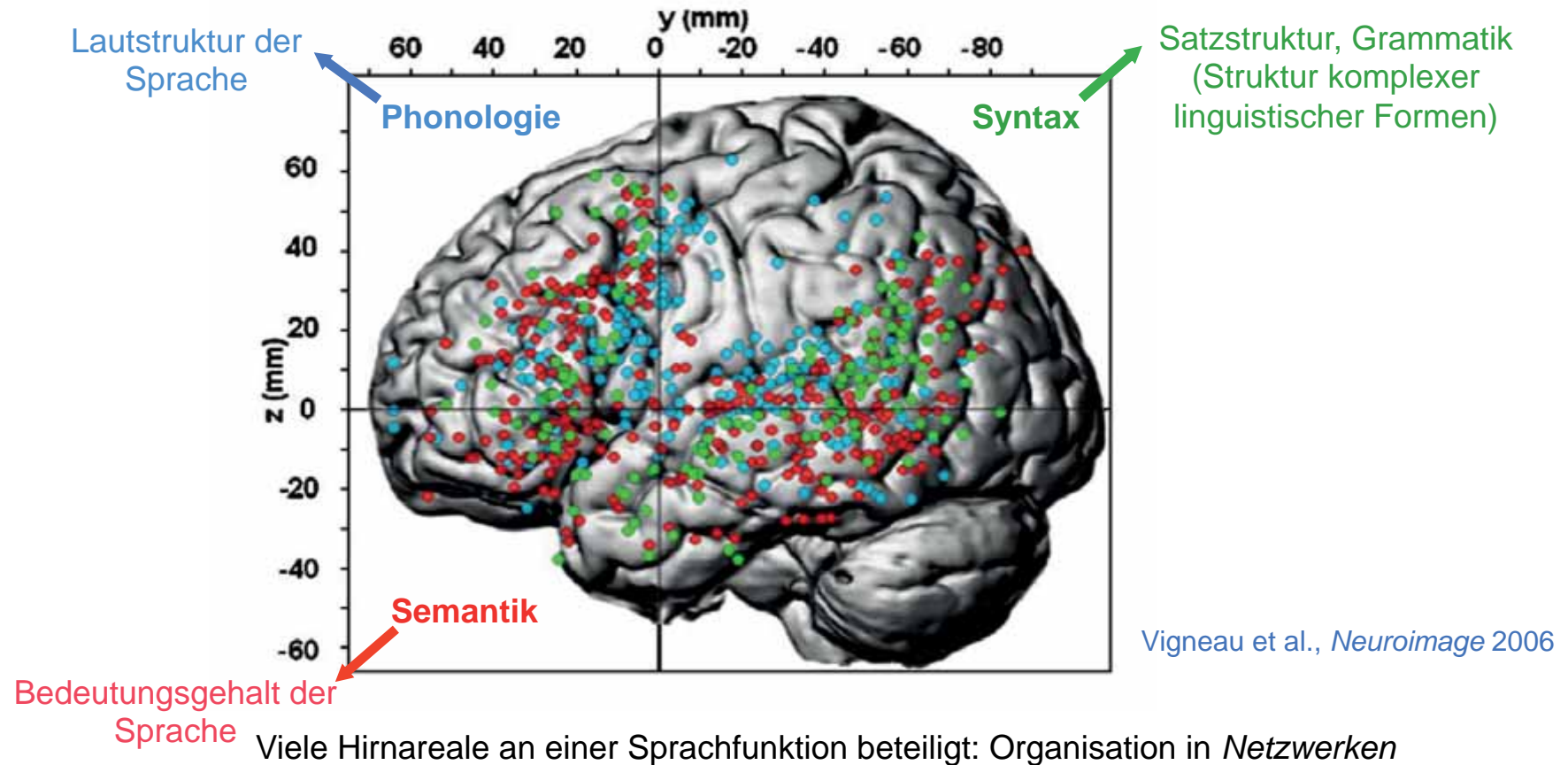
Funktionelle Bildgebung:
Aufgaben-bezogene
Änderung der neuronalen
Aktivität im Gehirn



Darstellung von Struktur-Funktionsbeziehungen

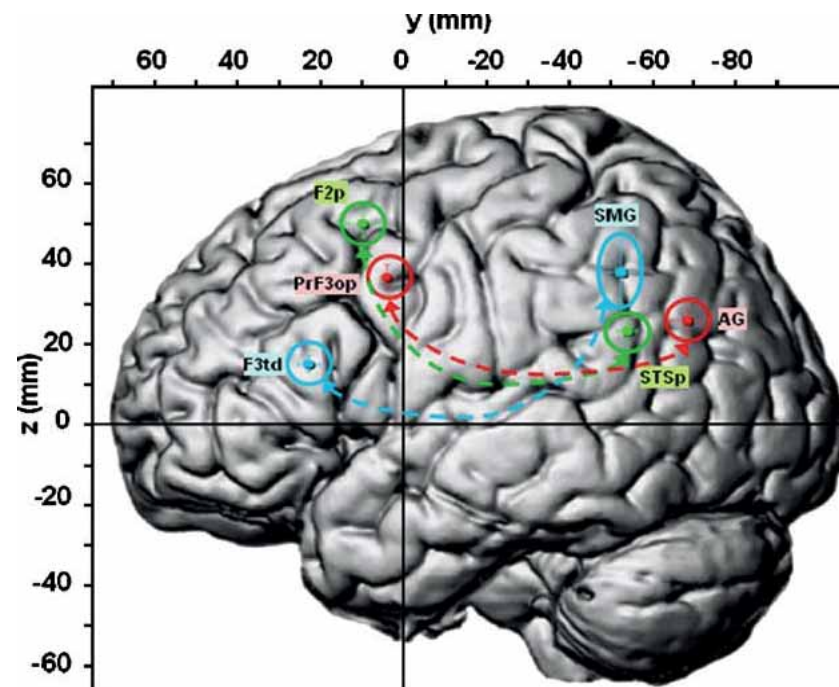


Moderne Sicht zur Lokalisation von Sprache im menschlichen Gehirn



Moderne Sicht zur Lokalisation von Sprache im menschlichen Gehirn

Sprachnetzwerke für verschiedene Funktionen



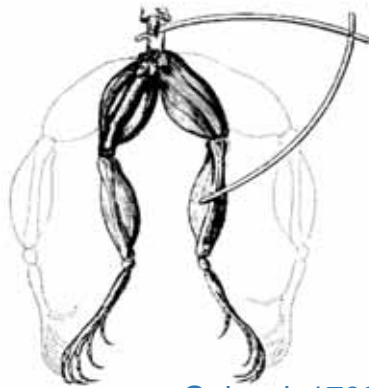
Netzwerke für verschiedene sprachliche Arbeitsgedächtniskomponenten:
Phonologie, Semantik, Syntax

Unklar: Funktionelle Relevanz: Welche Hirnareale sind für welche Sprachfunktionen wirklich relevant?
Antwort: Neurostimulation

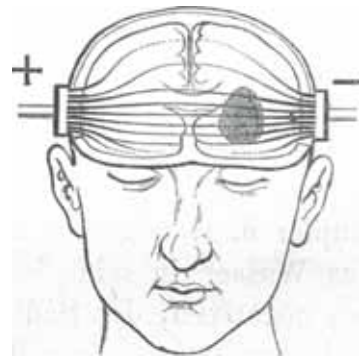
Vigneau et al., *Neuroimage* 2006

Historischer Abriss: Elektrische Stimulationsversuche im menschlichen Gehirn

„Auch die Electricität leistet keine Wunder!“ (Erb, 1882)



Galvani, 1792



Erb, 1882



Penfield, 1951



Merton, 1981

Zeit →

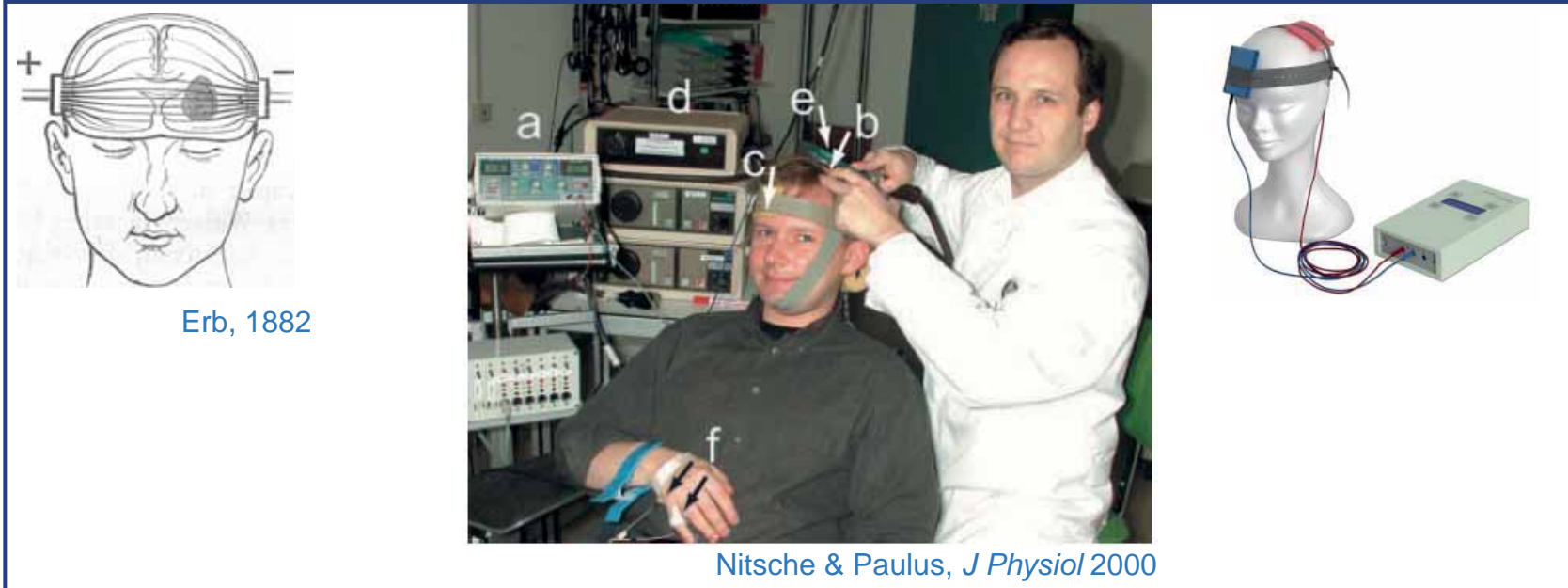
„Tierelektrizität“:
Stromkreis aus leitender Verbindung von Kupfer und Eisen, Muskelkontraktionen unter dem Einfluss von statischer Elektrizität

Elektrische Stimulation der Kopfoberfläche zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen („Melancholie“, „Wahnsinn“), mäßiger Erfolg

Elektrische Stimulation der Hirnoberfläche:
Induzierte Bewegungen

Transkranielle elektrische Stimulation: Muskelzuckungen schmerzhaft!

Moderne Stimulationsverfahren: Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)



- Schwache Gleichströme < 5 mA über Schwammelektroden auf der Kopfoberfläche appliziert
- Gleichspannungsfeld: erregende oder hemmende Reizung des unterliegenden Kortexareals
- Anode (positiv polarisierte Elektrode): Erregung; Kathode (negativ polarisierte Elektrode): Hemmung

Historischer Abriss: Entwicklung der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS)



Arsanne d'Arsonval, 1896



Sylvanus P. Thompson, 1910



Magnusson y Stevens, 1911



Anthony T. Barker, 1985

- Auslösung von Schwindel mit oszillierenden Magnetfeldern am Kopf
- erste Berichte von Phosphenen

Vorteil TMS: Magnetfeld als Trägermedium, durchdringt Schädeldecke nahezu ungeschwächt, relativ schmerzlos, da Kopfoberfläche nicht mit hohen Stromstärken stimuliert wird

Die Transkranielle Magnetstimulation



Transkranielle	Durch die intakte Schädeldecke hindurch (nicht-invasiv)
Magnet-	Durch ein (dynamisches) Magnetfeld verursacht
Stimulation	Anregung von Nerven

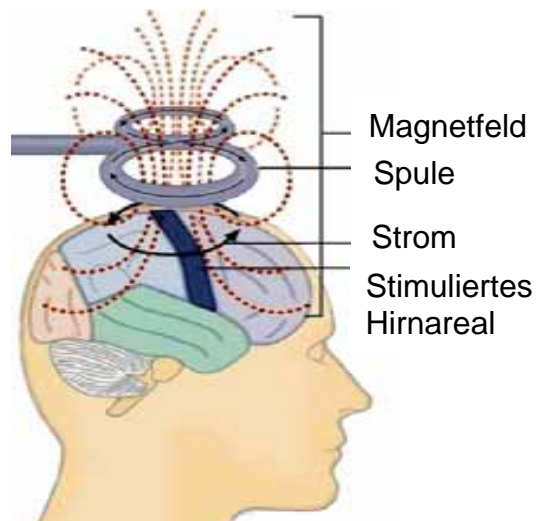
Magnetfeld als Trägermedium, elektro-magneto-elektrische Stimulation



Wie wirkt die Transkranielle Magnetstimulation?



Nicht-invasive elektro-magneto-elektrische Stimulation



- Spule mit *zeitveränderlichem Strom* gespeist
- zeitlich veränderliches *Magnetfeld* induziert *elektrisches Feld* im Hirn
- Stromfluss im Gewebe: parallel zum Stromfluss in der Spule, Richtung: entgegengesetzt
- räumlich begrenzte Reizung: *Nervenzellen feuern*

- TMS löst Aktionspotenziale in Axonen (Nervenzellfortsätzen) aus, die *parallel zum induzierten elektrischen Feld* verlaufen
- Aktionspotenziale breiten sich über *synaptische Verbindungen* im stimulierten Kortex aus

Bislang unklar, an welcher Stelle Nervenzellen erregt werden

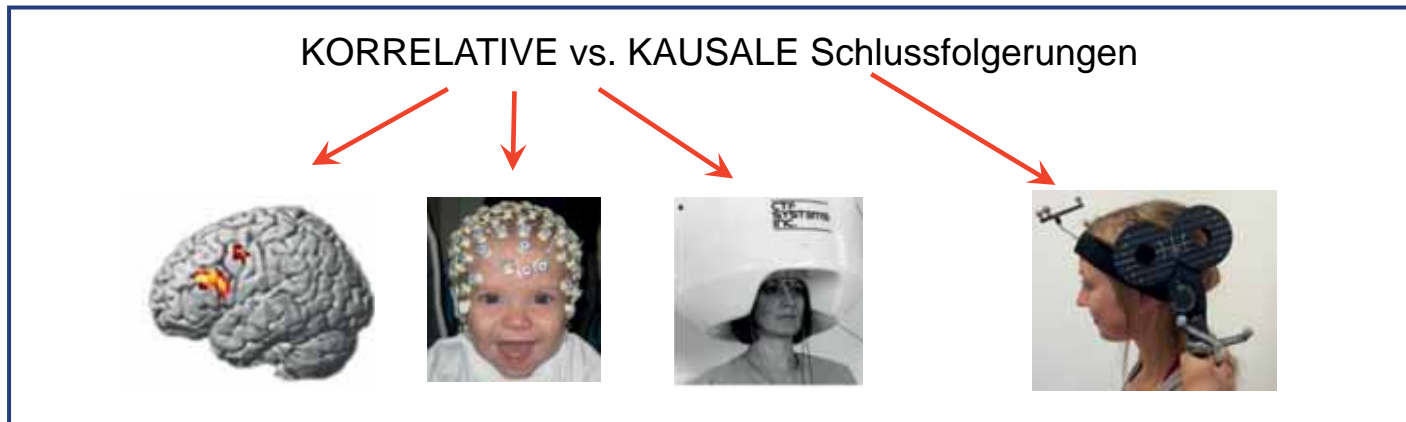
Beispiel: Wie kann ich mit der TMS den Sprechfluss modulieren?



<http://www.youtube.com/watch?v=XJtNPqCj-iA&feature=related>

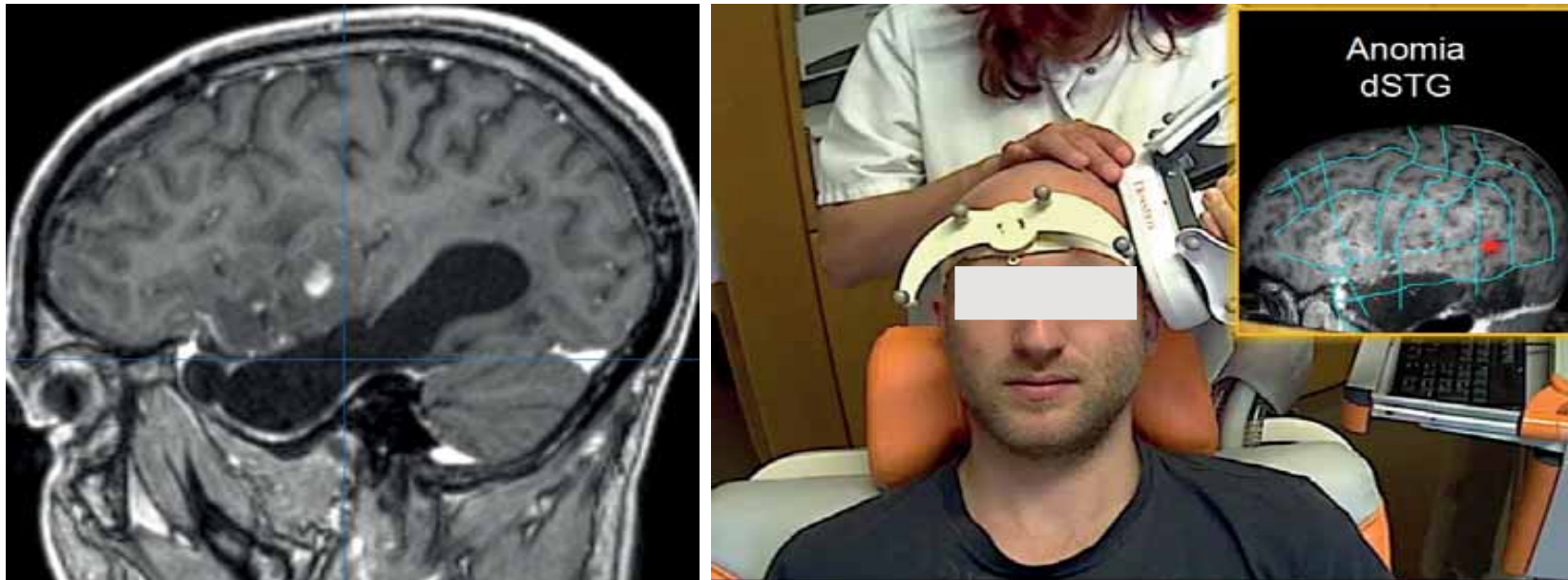
TMS: Gezielte vorübergehende Beeinflussung einzelner Hirnbereiche: hemmend oder fördernd
Kausale Struktur-Funktionsbeziehungen

Kausale Struktur-Funktionsbeziehungen: Der „virtuelle Läsionsansatz“



- Funktionelle Relevanz von Hirnaktivität für bestimmte Aufgabe?
- Ziel: gezielte vorübergehende Störung der neuronalen Aktivität im Zielareal (“Rauschen”)
- TMS “interferiert” mit kognitiven / motorischen Prozessen: Inhibition oder Fazilitierung
- Hohe räumliche Fokalität (ca. 2 cm), Keine Konfundierung mit Reorganisationsprozessen
- Methode: (repetitive) TMS, vor oder während der Aufgabe

Anwendung: TMS zum präoperativen „Mapping“ der Sprachfunktionen



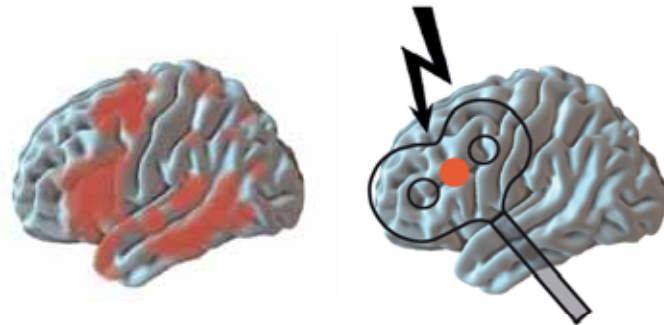
Quelle: Dr. Thomas Picht, Vortrag in Brescia 2015

Wo befinden sich Sprachareale im Gehirn (individuelle Ebene)?
Diese sollen durch die OP möglichst nicht geschädigt werden

Erkenntnisgewinn durch Kombination von Bildgebung und Neurostimulation

Wo ist das Gehirn aktiviert? Was passiert bei einer kurzzeitigen Störung?

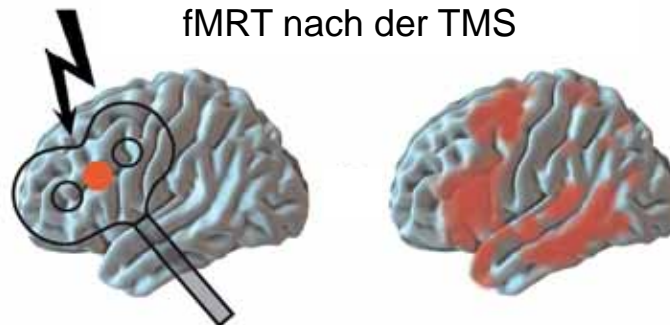
TMS nach der fMRT



direkter TMS Effekt auf Verhaltensebene

Funktionelle Relevanz
aufgabenspezifischer
Aktivität

fMRT nach der TMS

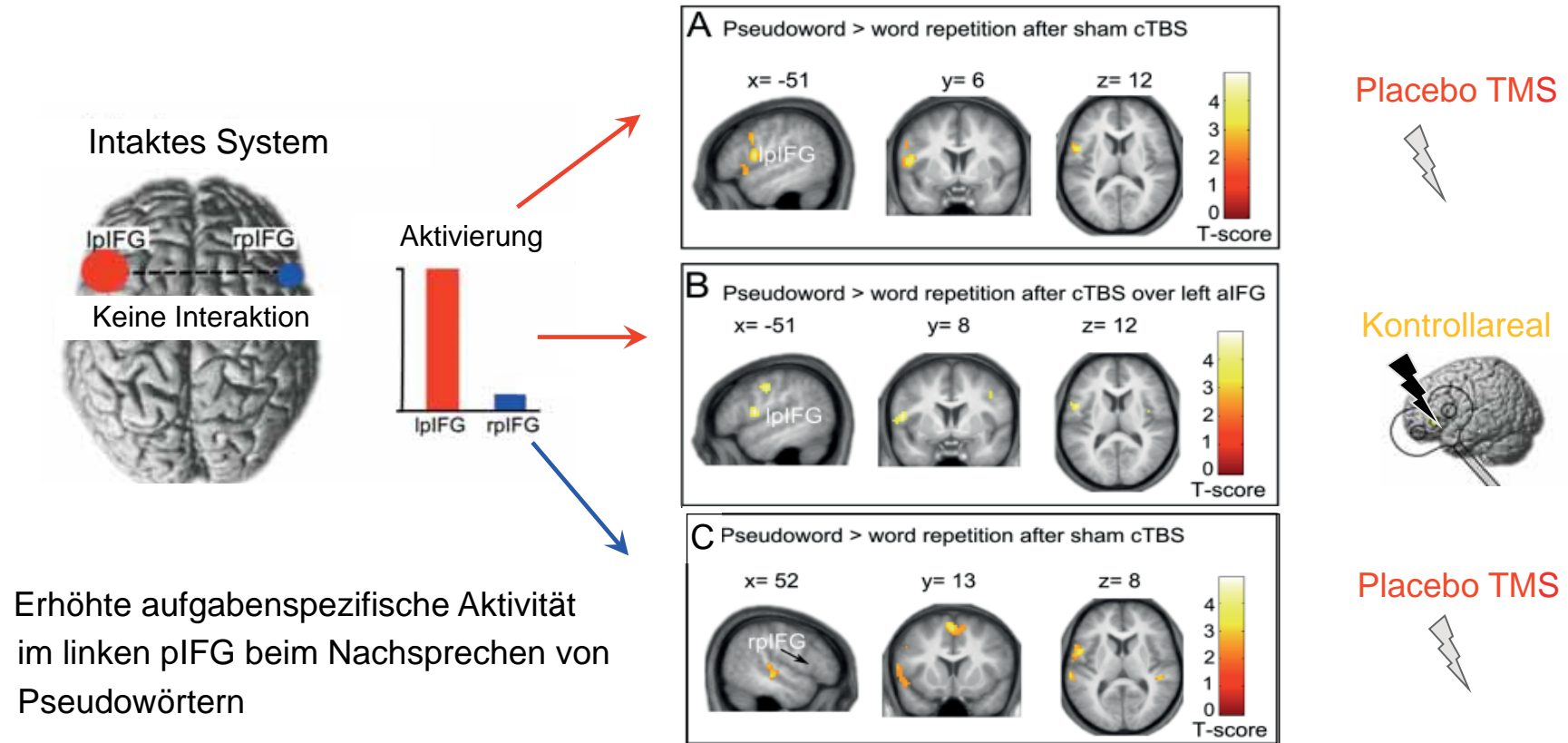


plastischer Nacheffekt auf neuronaler & Verhaltensebene

Adaptive Kurzzeit-
Plastizität und funktionelle
Reorganisation

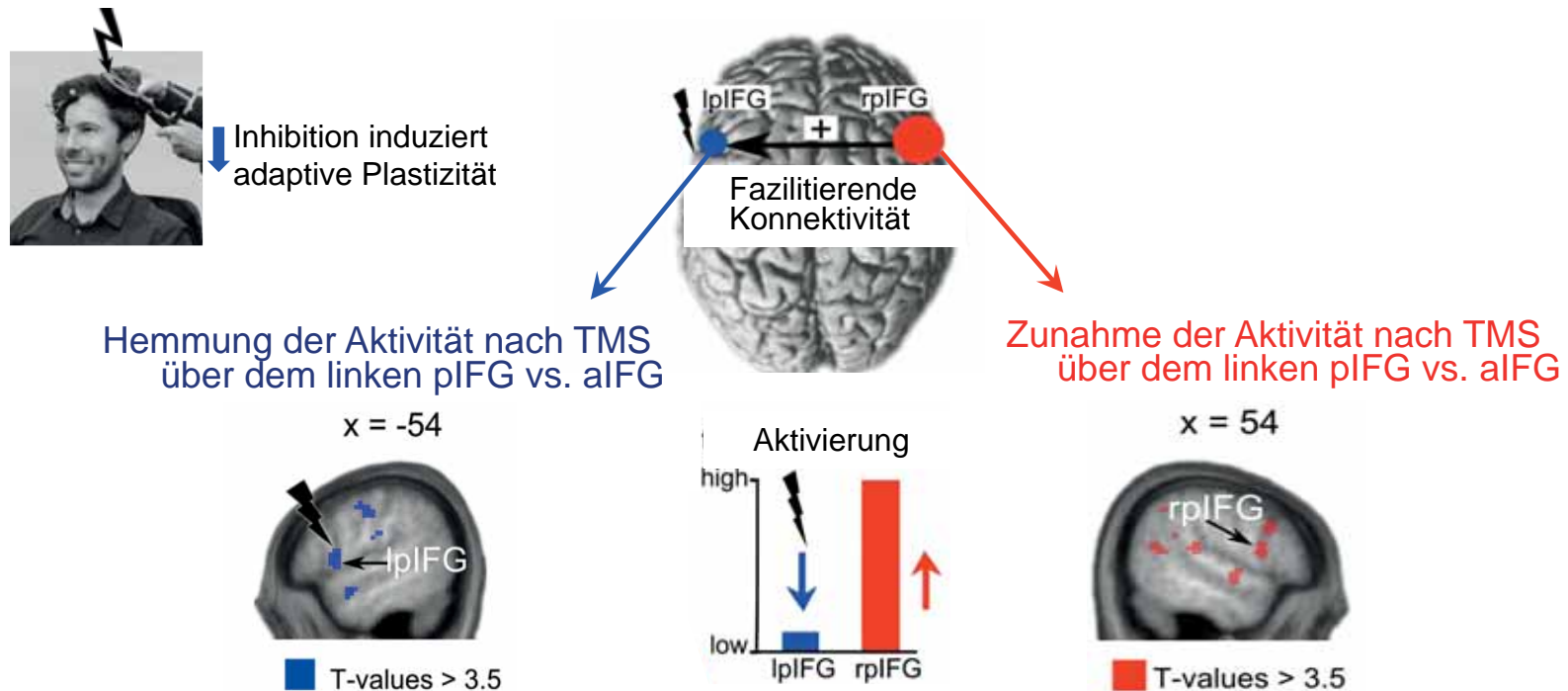
Hartwigsen, *Neural Plasticity* 2016

Adaptive Plastizität beim Nachsprechen von Pseudowörtern



Hartwigen et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 2013

Adaptive Plastizität beim Nachsprechen von Pseudowörtern

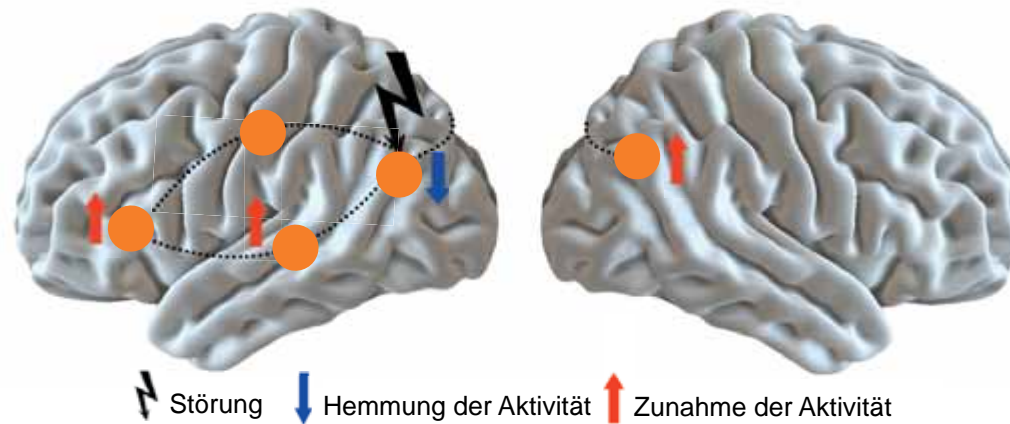


Adaptive Hochregulierung der rechten Hemisphäre nach einer TMS-induzierten Störung links
Zunahme des förderlichen Einflusses von rechts nach links korreliert mit besserer Leistung

Hartwigsen et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 2013

Flexible Reorganisation und adaptive Plastizität im Sprachnetzwerk

Kompensation innerhalb des Sprachnetzwerks



Hochregulierung der verbleibenden Areale im Netzwerk: Robustheit gegen Störung

“Shift” der Aktivierung auf andere Areale innerhalb des Netzwerks

Hochregulierung homologer (rechtshemisphärischer) Areale

Hartwigsen, *Trends Cogn Sci* 2018

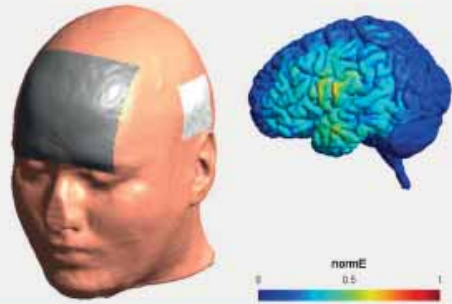
Kompensation durch adaptive Plastizität innerhalb des Netzwerks hilft, die Funktion aufrecht zu erhalten

see also: Hartwigsen et al., *Cereb Cortex* 2016; Hartwigsen & Siebner, *Brain Stim* 2015; Hartwigsen, *Brain Lang* 2015; Hartwigsen & Siebner, *Aphasiology* 2012; Hartwigsen et al., *J Neurosci* 2012; Kuemmerer et al., *Brain* 2013

Stimulierte Konversation:
Verbesserung von Sprachfunktionen durch Neurostimulation?

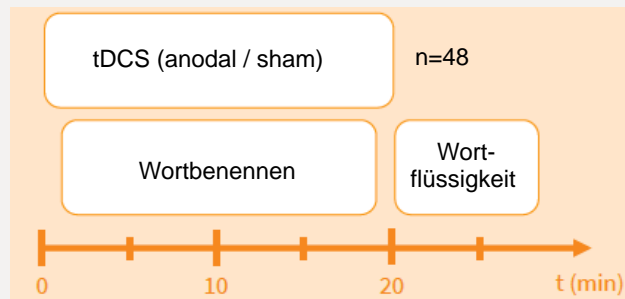
Kann eine fazilitierende Stimulation des IFG die verbale Flüssigkeit verbessern?

A



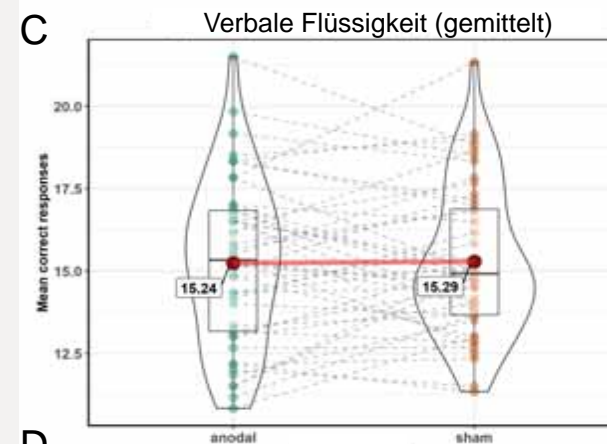
n= 48; 2 mA anodale und sham tDCS, 20 min, optimierte Montage

B

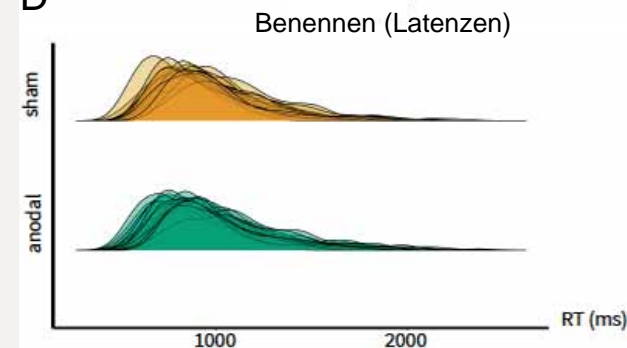


Semantische & Phonologische Flüssigkeit, online: Bildbenennen

C



D

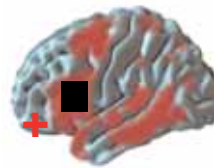


Kein Hinweis darauf, dass anodale tDCS des IFG die verbale Flüssigkeit bei gesunden Probanden verbessert

Klaus & Hartwigsen, *in Vorbereitung*

Neuronale Korrelate Stimulations-induzierter Verbesserung beim Verblernen

Verblern Paradigma



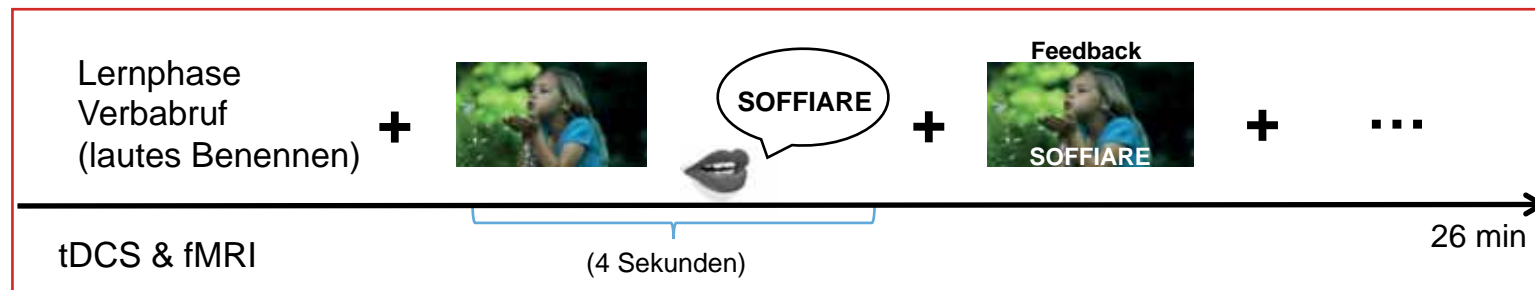
2 Sitzungen (2 Wochen):
anodale vs. sham tDCS über dem linken Broca-Areal
(24 min; 1mA)

A AUSSERHALB DES MRTs



23 Bilder, jedes Bild mit korrespondierendem Verb 2x präsentiert
Aufgabe: Lautes Lesen

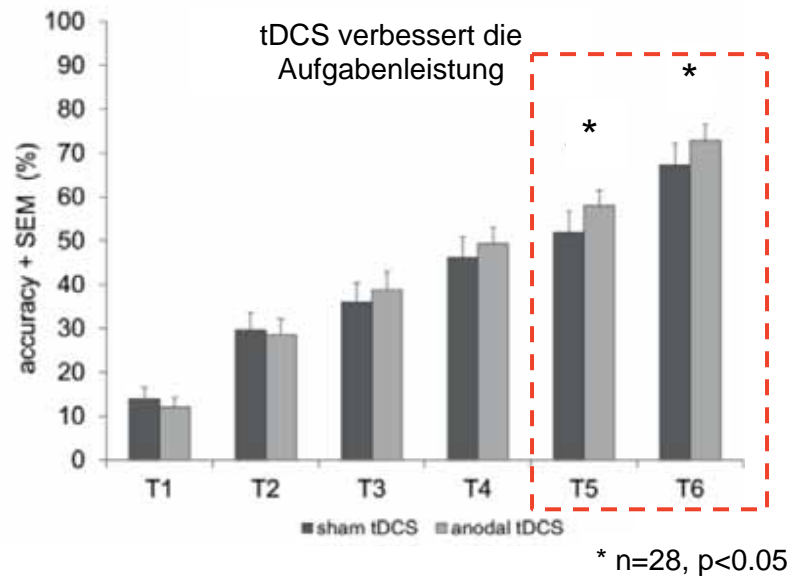
B IM MRT



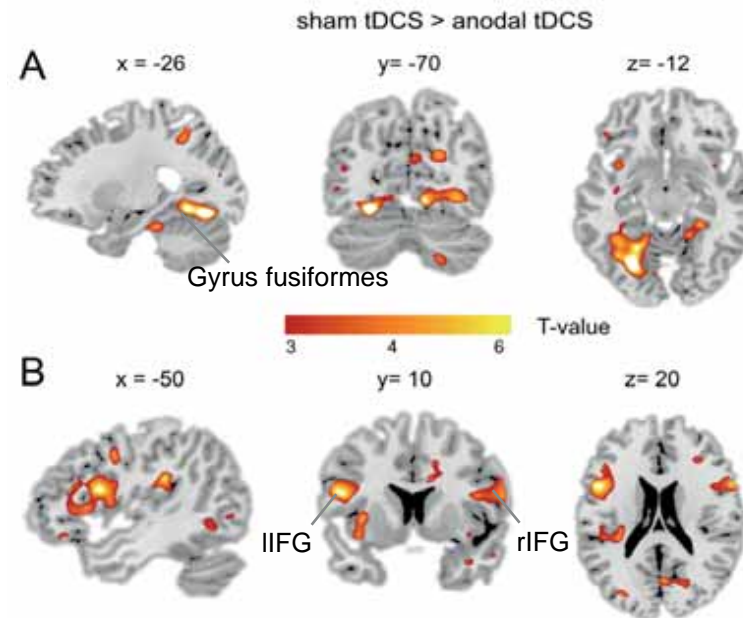
Lautes Benennen mit Feedback,
23 Bilder, 6 Wiederholungen

Fiori, Kunz, Kuhnke, Marangolo & Hartwigsen, *NeuroImage* 2018

Neuronale Korrelate Stimulations-induzierter Verbesserung beim Verblernen



Abnahme der Aufgaben-bezogenen Aktivierung unter Stimulation

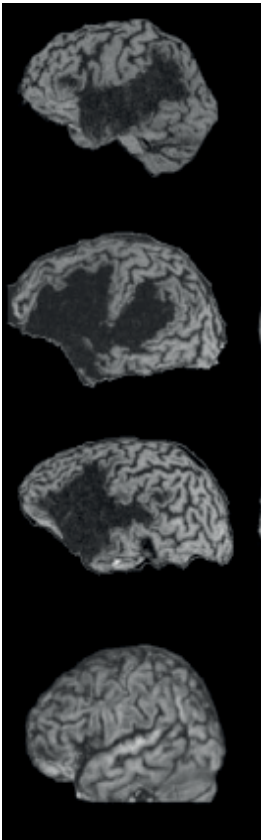


Fiori, Kunz, Kuhnke, Marangolo & Hartwigsen, *NeuroImage* 2018

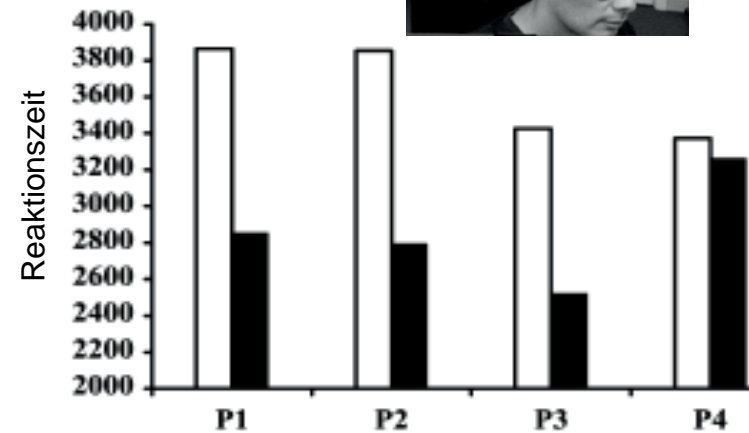
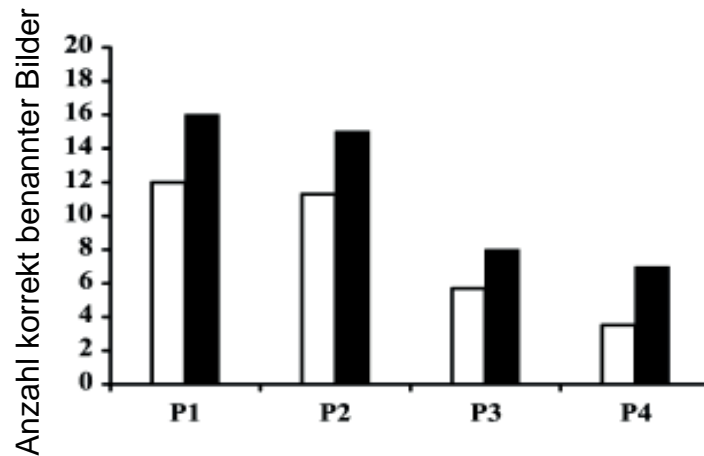
Abnahme der Sprachaktivierung unter anodaler Stimulation – erhöhte Verarbeitungseffizienz

Therapeutischer Einsatz der Neurostimulation bei der Spracherholung

Therapeutische Anwendungen der TMS im Sprachbereich



Hemmende TMS über dem rechten Broca-Areal verbessert Bildbenennen bei Aphasie-Patienten



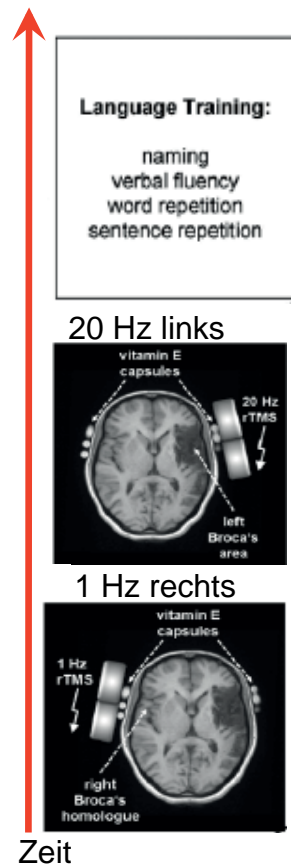
n= 4, 1 Hz rTMS über dem rechten Broca Homologue (pars triangularis), 10 sessions

□ Baseline / pre-TMS
■ post-TMS

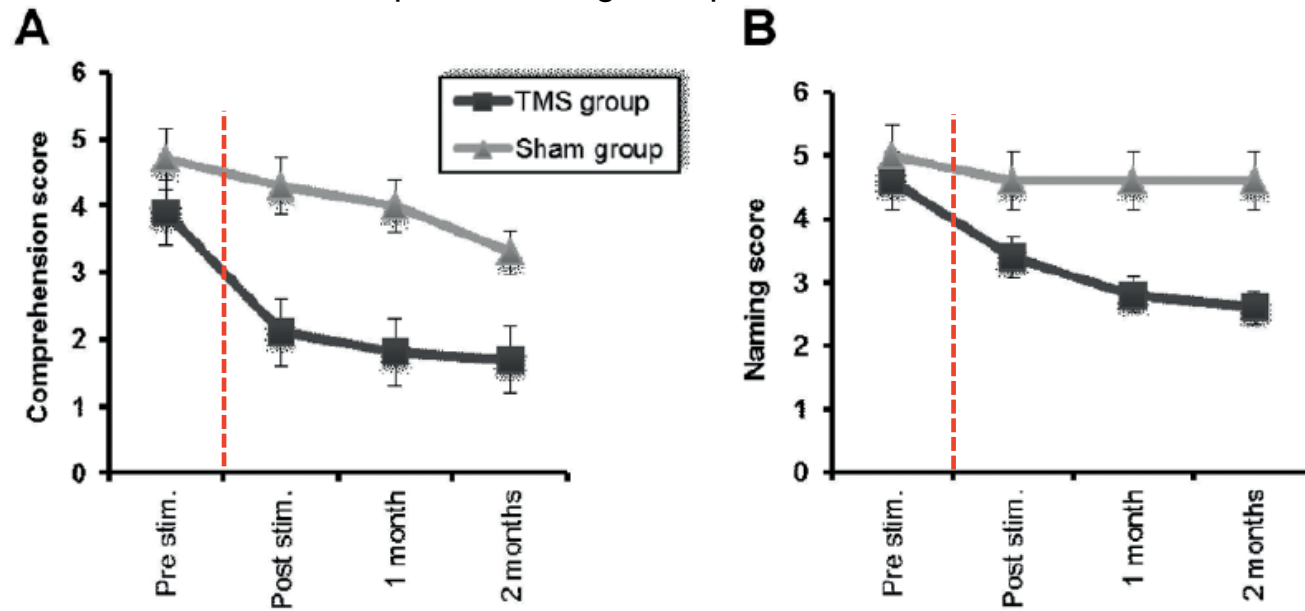
Problem: wenig Studien, geringe Fallzahlen, geringe Effektstärken – klinische Relevanz?

Naeser et al., *Brain Lang* 2005

Therapeutische Anwendungen der TMS im Sprachbereich



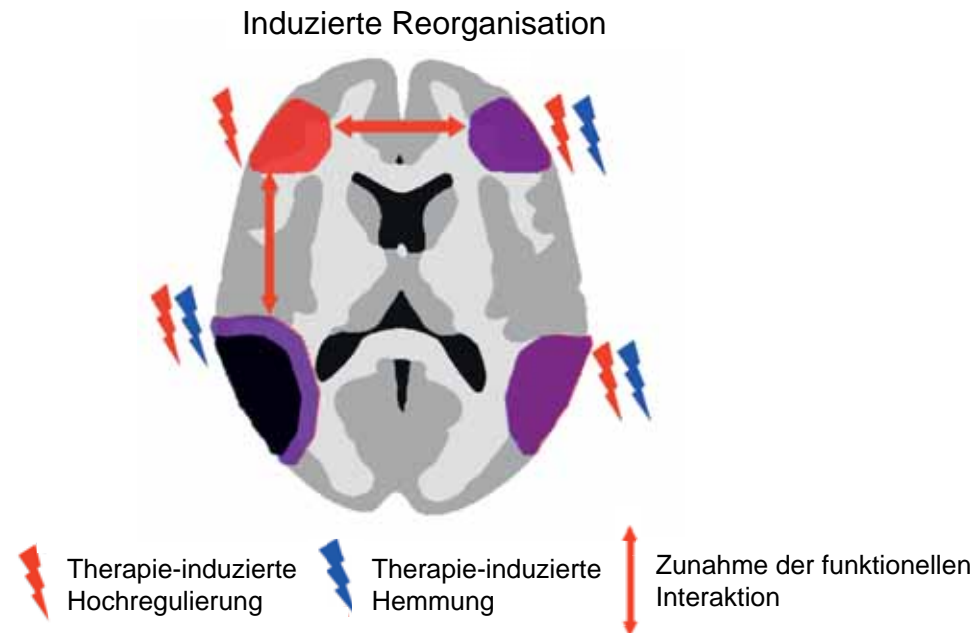
Hemmende TMS rechts kombiniert mit fazilitierender TMS links verbessert Sprachleistung bei Aphasie-Patienten



n= 30 (15 sham vs. 15 effective), 1 Hz rTMS über dem rechten Broca Homologue + 20 Hz über dem linken Broca Areal, 10 sessions, subakute Phase (6 Wo nach Schlaganfall)

Khedr et al., *Neurorehab Neur Repair* 2014

Therapeutische Anwendungen der Neurostimulation im Sprachbereich



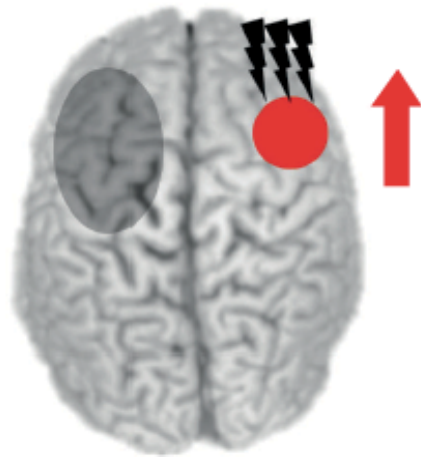
Adaptive Effekte der Intervention unklar, ipsiläsionale Hochregulierung, kontraläsionale Hochregulierung und / oder Hemmung


Zukunft: Stimulation basierend auf dem individuellen Läsions- und Reorganisationspattern?

Hartwigsen & Saur, *NeuroImage* 2017

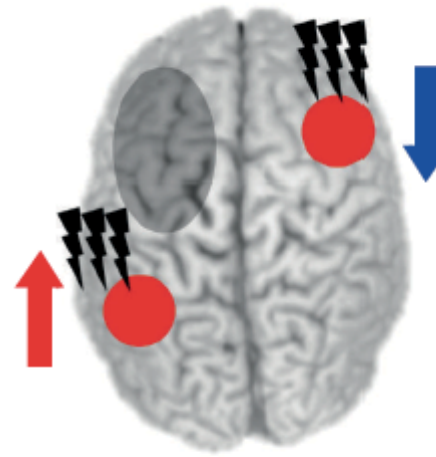
Dynamische Modulation neuronaler Aktivität zur Förderung der Spracherholung


Frühe Phase nach dem Schlaganfall



 Stimulationsinduzierte Hochregulierung

Späte Phase nach dem Schlaganfall (> 3 Monate)



 Stimulationsinduzierte Hemmung

Hartwigen, *Neural Plasticity* 2016

Verschiedene (fazilitierende / hemmende) Stimulationsprotokolle über den Zeitverlauf der Spracherholung?

Zusammenfassung: Stimulierte Konversation

- Sprache ist in groß-angelegten Netzwerken organisiert, die ein hohes Maß an Neuroplastizität aufweisen
- Nach Störung teilweise Kompensation durch Rekrutierung homologer rechtshemisphärischer Areale im Sprachnetzwerk (und anderer Areale)
 - ➔ förderliche Rolle der rechten Hemisphäre bei der (frühen) Spracherholung?
- Neurostimulation: Gezielte Störung oder Verbesserung sprachlicher Fähigkeiten z.T. möglich
- Neurostimulation: Netzwerkeffekte, nicht nur am Stimulationsort!
- Einsatz zur Unterstützung von Sprachtherapie? Phasenabhängige Stimulation verschiedener Areale über den Verlauf der Spracherholung



MPI CBS Leipzig

Angela Friederici

Lars Meyer

Thom Gunter, Leon KroczeK

Emiliano Zaccarella

Nicole Neef

Daniela Sammler

Thomas Knösche

Konstantin Weise

*Tagesklinik für Kognitive
Neurologie Leipzig*

Hellmuth Obrig

Donders Institute, Nijmegen

Jana Klaus, Vitoria Piai

UCL London

Cathy Price



UKL Leipzig

Dorothee Saur, Anika Stockert, Max Wawrzyniak
Julian Rumpf, Christopher Fricke, Joseph Claßen

Kiel University

Vera Moliadze, Michael Siniatchkin

Lübeck University

Lea Schmitt, Jonas Obleser

RWTH Aachen Danilo Bzdok

DFG Deutsche
Forschungsgemeinschaft



University Federico II, Naples & IRCCS

Valentina Fiori, Paola Marangolo

Marburg University

Mathias Scharinger

Oxford University

Swetlana Schuster, Aditi Lahiri

DRCMR Copenhagen,

Hartwig Siebner, Axel Thielscher