Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Neurologie

Einfluss der Sequenz in einer Stimulus-Stimulus-Reaktionsaufgabe bei Patienten mit Kleinhirnerkrankungen

I n a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Katrin Christiane Matthies
aus Bonn

2006

Dekan:	Herr Univ.-Prof. Dr. rer. nat. K.-H. Jöckel
1. Gutachterin:	Frau Univ.-Prof. Dr. med. D. Timmann-Braun
2. Gutachter:	Herr Prof. Dr. med. U. Bonnet

Tag der mündlichen Prüfung: 02.Juli 2007

S. Richter, K. Matthies, T. Ohde, A. Dimitrova, E. Gizewski, A. Beck, V. Aurich and D. Timmann

Stimulus-response versus stimulus-stimulus-response learning in cerebellar patients

Experimental Brain Research
(2004) 158: 438-449

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung ... 6

2 Theoretischer Hintergrund ... 7

2.1 Makroskopie ... 7
2.2 Mikroskopie ... 9
2.3 Funktionen des Kleinhirns ... 10
2.4 Motorische Störungen ... 12
2.5 Kognitive Funktionsstörungen ... 12
2.6 Kognitiv-assoziatives Lernen ... 14
2.6.1 Grundlagen ... 14
2.6.2 Die Rolle des Kleinhirns für komplexes assoziatives Lernen ... 16
2.6.3 Vorarbeiten der eigenen Arbeitsgruppen ... 18

3 Fragestellung und Hypothesen ... 20

4 Material und Methoden ... 23

4.1 Gemeinsame Parameter der beiden Gruppen ... 23
4.2 Pilotphase ... 23
4.3 Probandenstichprobe ... 27
4.3.1 Patientenstichprobe ... 27
4.3.2 Kontrollstichprobe ... 29
4.3.3 Nachteststichprobe ... 29
4.4 Studienablauf zu den Hintergrundvariablen ... 29
4.5 Hintergrundvariablen im Einzelnen ... 32
4.5.1 Intelligenztest: Standard Progressive Matrices (SPM) ... 32
4.5.2 Beck Depressions Inventar (BDI) ... 33
4.5.3 Alertness (TAP) ... 33
4.5.4 Visual Scanning (TAP) ... 34
4.5.5 Gedächtnis ... 35
4.5.6 Colour Blindness (Farbtest) ... 36
4.5.7 Kernspintomographie (MRT-Messung) ... 37
4.6 Experimentelles Paradigma zum assoziativen Lernen ... 39
4.6.1 Technische Voraussetzungen des experimentellen Paradigmas ... 39
4.6.2 Tastatur ... 39
4.6.3 Stimuli im Paradigma ... 40
4.7 Statistische Auswertung ... 48

5 Ergebnisse ... 50

5.1 Matching der Stichproben ... 50
5.2 Hintergrundvariablen ... 51
5.2.1 Intelligenztest: Standard Progressive Matrices (SPM) ... 51
5.2.2 Beck Depressions Inventar (BDI) ... 52
5.2.3 Alertness (TAP) ... 52
5.2.4 Visual Scanning (TAP) ... 52
5.2.5 Gedächtnis ... 53
5.2.6 Colour-Blindness (Farbtest) ... 54
5.2.7 Volumetrische Ergebnisse der Kernspintomographie (MRT-Messung) ... 56
5.3 Assoziative Lernaufgabe ... 58
5.3.1 Ergebnisse der Kontrollbedingungen (Auswertung mittels ANOVA) ... 58
5.3.2 Ergebnisse der Lernbedingungen ... 60
5.3.3 Farbabfrage ... 65
5.3.4 Nachtestung ... 65
5.3.5 Ergebnissüberblick ... 68
5.4 Korrelationsanalysen ... 69
5.4.1 Korrelationskoeffizienten ... 69
5.4.2 Korrelationen mit dem ICARS Score in der Patientengruppe ... 72
5.4.3 Motorische Durchführung und normalisiertes Kleinhirnvolumen ... 73

5.4.4 Lernen/Irritation und motorische Durchführung ... 74
5.5 Erfüllung der Lernerwartung ... 76

6 Diskussion ... 77

6.1 Ausgangshypothesen ... 77
6.2 Unterschiede zwischen dem SR-Paradigma und dem SSR-Paradigma ... 77
6.3 Motorische Defizite bei den Kontrollbedingungen Kreis und Pfeil ... 78
6.4 Lerndefizite beim SSR-Paradigma ... 79
6.5 Einschränkungen des Arbeitsgedächtnisses ... 79
6.6 Assoziations-, Sequenz- oder Weiterverarbeitungsproblem ... 79
6.7 Assoziatives Lernen bei der festen Sequenzinformation ... 81
6.8 Auswirkungen des Sequenzdreher ... 82
6.9 Bedeutung des Sequenzeffektes in der Nachtestung ... 85
6.10 MRT-Daten ... 86
6.11 Aufmerksamkeitsressourcen ... 88

7 Zusammenfassung ... 89

8 Literaturverzeichnis ... 90

9 Anhang ... 95

9.1 Instruktionen zum Sequenzlernen ... 95
9.2 Abbildungsverzeichnis ... 97
9.3 Tabellenverzeichnis ... 97

10 Danksagung ... 99

11 Lebenslauf ... 100

12 Poster ... 101

1 Einleitung

Traditionell wird dem Kleinhirn eine wesentliche Aufgabe in der Koordination von Willkürbewegungen zugesprochen, im Sinne der Initiierung, Planung und Ausführung von Bewegungen [Timmann et al., 1999a]. Dabei können sich zerebelläre Bewegungsstörungen in Form von Rumpf-, Stand- und Gangataxien zeigen sowie bei Zielbewegungen als Dysmetrie einschließlich Hypermetrie und Hypometrie, kinetischer und Intentionstremor. Die Feinkoordination der Extremitätenbewegungen (Dysdiadochokinese) sowie die Feinkoordination der Sprechbewegungen (Dysarthrie) und Augenbewegungen (Nystagmus/okuläre Dysmetrie) können durch zerebelläre Störungen ebenfalls beeinträchtigt sein.

Läsionsstudien zeigen, dass es im Kleinhirn eine funktionelle Kompartimentierung gibt [Dichgans & Diener, 1984]. Eine Läsion in den Kleinhirnhemisphären betrifft insbesondere die Koordination der oberen Extremitäten, wohingegen Läsionen des Kleinhirnwurms zu Stand- und Gangataxie führen.

Darüber hinaus weisen ausgedehnte Untersuchungen zur klassischen Konditionierung des Blinkreflexes sowie zerebelläre Aktivierungen bei verschiedenen kognitiven Aufgaben in bildgebenden Verfahren wie der Positronenemissionstomographie (PET) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) nicht nur auf eine Beteiligung des Kleinhirns an motorischen Lernvorgängen, sondern auch an kognitiv-assoziativen Lernprozessen hin [Schugens et al., 2000].

Eine der funktionellen Kompartimentierung für motorische Funktionen ähnliche Einteilung des Kleinhirns scheint für verschiedene Lernvorgänge und möglicherweise auch für kognitive Funktionen zu existieren [Timmann et al., 2002].

Zusammenfassend kommt dem Kleinhirn nicht nur eine Beteiligung an der Koordination von Bewegungen zu, sondern auch an motorischen Lernvorgängen, sowie möglicherweise an kognitiven Prozessen.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die nähere Untersuchung der Beteiligung des Kleinhirns an kognitiv-assoziativen Lernprozessen. Das Paradigma ermöglicht die Einflüsse zerebellär bedingter motorischer Störungen des Kleinhirns von kognitiv-assoziativen Lerneffekten weitgehend zu trennen.

Es wird deshalb der Frage nachgegangen, ob Patienten mit Kleinhirnstörungen im Vergleich zu gesunden Probanden im kognitiv-assoziativen Lernvermögen beeinträchtigt sind, weil sie Probleme beim Lernen einer Sequenz haben. Untersucht wird eine

Stimulus-Stimulus-Reaktionsaufgabe (d.h. Farbe-Farbe-Tastendruck, assoziiert werden die Farben; es wird über die Reaktionszeit gemessen, die Richtung ist durch die Kreise bestimmt). Die Assoziation von jeweils zwei Farben bestimmt die Antwortrichtung. Die Reize wurden nacheinander in immer gleicher Sequenz oder nicht vorhersagbarer Sequenz präsentiert, um den Einfluss der Sequenzinformation auf das assoziative Lernen der Farbpaare zu überprüfen.

Im Folgenden wird zunächst die Anatomie des Kleinhirns mit seinen Verbindungen und seinen Funktionen beschrieben. Dann wird der Bezug zur vorliegenden Fragestellung hergestellt.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Makroskopie

Das Gehirn von Wirbeltieren einschließlich der Menschen besteht aus dem Prosencephalon (Vorderhirn), dem Telencephalon (Endhirn), dem Mesencephalon (Mittelhirn), dem Rhombencephalon (Rautenhirn) und dem Rückenmark. Das Rhombencephalon ist in das Metencephalon (Hinterhirn) und das Myelencephalon (Nachhirn = Medulla oblongata) unterteilt. Das Metencephalon wird aus dem Zerebellum (Kleinhirn) und der Pons gebildet (Trepel, 1999).

Räumlich befindet sich das Kleinhirn in der hinteren Schädelgrube unterhalb des Großhirns, von dem es durch das Tentorium cerebelli getrennt wird. Es sitzt der Medulla oblongata von hinten her auf und kommt dorsal zur Pons zu liegen.

Das Zerebellum als oberer Teil des Rhombencephalons bildet das Dach des vierten Ventrikels (Ventriculus quartus). Sein Boden wird als Rautengrube (Fossa rhomboidea) bezeichnet.

Über die drei Kleinhirnstiele (Pedunculus cerebellaris superior/medius/inferior) steht es mit dem Hirnstamm in Verbindung.

Über die drei Kleinhirnstiele empfängt das Kleinhirn einerseits alle seine zerebellären Afferenzen und entsendet andererseits seine Efferenzen zur Pons, Olive, Thalamus, Formatio reticularis und zum Kortex.

Das Kleinhirn setzt sich aus zwei Hemisphären, die über einen unpaaren Mittelteil – der an eine wurmartige Gestalt erinnert und daher den Namen Vermis trägt – verbunden sind, und dem Lobus flocculonodularis zusammen.

Makroskopisch fallen die viele Windungen (Folia – die der Oberflächenvergrößerung dienen) auf, die durch Furchen (Fissura cerebelli) voneinander getrennt sind [Duus, 1995]. Die Kleinhirnlappen (Lobi) sind wiederum in – je nach Autor unterschiedlich benannte – Unterlappen (Lobuli) unterteilt. Larsell erarbeitete ein System, indem er den einzelnen Lobuli römische Zahlen (I-X) zuschrieb, wobei die Lobuli im Bereich der Hemisphären den Präfix H tragen.

Die verschiedenen Wurm- und Hemisphärenanteile werden nach anatomischen, phylogenetischen und (entsprechend den Kleinhirnafferenzen und Kleinhirnefferenzen) funktionellen Gesichtspunkten weiter untergliedert.

Anatomisch unterscheidet man in anteroposteriorer Richtung einen Lobus anterior, einen Lobus posterior und einen Lobus flocculonodularis. Man unterscheidet weiterhin das Vestibulocerebellum, welches sich aus dem Nodulus und dem Flocculus zusammensetzt und so den Lobus flocculonodularis bildet, von dem Spinocerebellum, bestehend aus dem Vermis und der paravermalen Zone, und schließlich das Pontocerebellum, bestehend aus den Kleinhirnhemisphären.

Das Vestibulocerebellum steht in enger funktioneller Verbindung mit dem Vestibularapparat des Innenohres, von dem es den Hauptteil seiner Afferenzen erhält.

Das Spinocerebellum erhält den Hauptteil seiner Afferenzen vom Rückenmark.

Das Pontocerebellum erhält seine Afferenzen überwiegenden von den Brückenkernen (Nuclei pontis).

Phylogenetisch unterscheidet man:

- das Archicerebellum (Urkleinhirn – es ist der phylogenetisch älteste Kleinhirnteil entspricht dem Lobus flocculonodularis),
- das Paleocerebellum (Altkleinhirn – es besteht aus dem Lobus anterior sowie den oberen und den unteren Wurmanteilen) und
- das Neocerebellum (Neukleinhirn – es ist phylogenetisch am jüngsten und wird aus den Kleinhirnhemisphären und den mittleren Wurmanteilen gebildet).

Die funktionelle Einteilung des Kleinhirns entsprechend der afferenten Verbindungen stimmt weitgehend mit der Aufteilung der phylogenetischen Darstellungen überein.

Auch die efferenten Verbindungen der Kleinhirnrinde laufen ausschließlich über die Purkinje-Zellen. Sie projizieren über die Kleinhirnkerne. Das Kleinhirn enthält vier Paare von Kernen, die in der Tiefe der weißen Substanz eingebettet sind [Colin et al., 1980]. Man unterscheidet die medial gelegenen Nuclei fastigii, den intermediär gelegenen Nucleus interpositus, der sich aus dem Nucleus globosus und Nucleus emboliformis

zusammensetzt, und den großen im Kleinhirnmark der Hemisphären gelegenen Nucleus dentatus.

Jansen und Brodal [Jansen et al., 1940] schlugen eine Einteilung in drei longitudinale (= sagitale) Zonen entsprechend der Projektion der Kleinhirnrinde zu den Kleinhirnkernen vor. Sie unterschieden eine mediale Zone (= Vermis) mit Projektionen über die Nuclei fastigii auf die medialen Vestibulariskerne und die mediale Formatio reticularis im Hirnstamm, die über den Tractus vestibulospinalis und reticulospinalis mit dem Rückenmark verbunden sind. Die Nuclei fastigii befinden sich in enger Beziehung mit dem Vestibulocerebellum.

Die intermediäre Zone (= paravermale Hemisphärenanteile) projiziert mit Efferenzen zum Nucleus interpositus, der in enger Verbindung mit dem Spinocerebellum steht.

Die laterale Zone (= laterale Anteile der Kleinhirnhemisphären) entsendet ihre Efferenzen zum Nucleus dentatus und steht in enger Verbindung mit dem Pontocerebellum. Sowohl der Nucleus dentatus wie auch der Nucleus interpositus entsenden ihre Efferenzen zum Nucleus ruber und zum Thalamus, der wiederum zur motorischen Rinde im Frontallappen des Großhirns projiziert. Auf diesen Wegen nehmen sie Einfluss auf die absteigenden motorischen Bahnen.

Die beiden Hemisphären sind über den Tractus rubrospinalis und Tractus pyramidalis mit dem ipsilateralen Rückenmark verbunden.

2.2 Mikroskopie

Das Kleinhirn besitzt mehr Neurone als das Großhirn (insgesamt enthält es mehr als die Hälfte aller Neurone des Gesamthirns). Die meisten dieser Neurone befinden sich in der stark gefalteten und damit vergrößerten zerebellären Rinde [Trepel, 1999].

Im Gegensatz zum Großhirn ist die Kleinhirnrinde in drei Schichten untergliedert. Von innen nach außen liegen die innere Körnerschicht (Stratum granulosum), die Purkinje-Zellschicht (Stratum purkinjense) und die äußere Molekularschicht (Stratum moleculare) mit zwei Typen von hemmenden Interneuronen, den Golgi-Zellen und den Korb- und Sternzellen.

Als Eingang dienen Kletterfasern und Moosfasern, so benannt nach ihrem histologischen Aussehen. Die Purkinje-Zellen bilden mit ihren Axonen den Ausgang. Die Moosfasern nehmen ihren Ursprung im Tractus spinocerebellaris, von wo sie Informationen speziell von Lage- und Gelenkrezeptoren und Muskelspindeln aus der Peripherie übermitteln. Sie

entspringen auch aus den pontinen Kernen, wohin Bahnen des Großhirns projizieren (kortikopontine Bahnen). Die Pons erreichen zahlreiche Eingänge aus den zerebralen Hemisphären sowie aus dem Assoziationskortex. Die glutamatergen Moosfasern wirken erregend an ihren Synapsen, die sie alle in der Körnerschicht ausbilden (Trepel, 1999).

Die zellreiche Körnerschicht besteht hauptsächlich aus den Körnerzellen, die mit ihrem Transmitter Glutamat den zerebellären Kortex erregen. In dieser Schicht befinden sich auch die Golgi-Zellen. An den Körnerzellen enden die Moosfasern. Die Afferenzen der Moosfasern erregen die Körnerzellen, diese leiten ihre Efferenzen als Parallelfasern in die Molekularschicht weiter und bilden mit den Dendriten der Purkinje-Zellen synaptische Verbindungen, ebenfalls mit den Korb- und Golgi-Zellen, die mit den Purkinje-Zellen ebenfalls Synapsen bilden. Golgi-Zellen besitzen eine Co-Lokalisation von GABA und Glycin und hemmen in Rückkopplung die Körnerzellen.

Die Korb- und Golgi-Zellen werden ebenfalls von den Kletterfasern erregt.

Die Purkinje-Zellen sind als einzige Zellen befähigt, Efferenzen aus der Kleinhirnrinde zu den Kleinhirnkernen und in den Nukleus vestibularis lateralis zu senden. Sie üben mit ihrem Transmitter GABA einen hemmenden Einfluss auf die Kleinhirnkerne aus. Sie werden durch die Synapsenbildung mit den Parallelfasern aus der Körnerschicht und den Kletterfasern erregt. Eine Kletterfaser ist mit meist 10-15 Purkinje-Zellen verbunden, aber die einzelne Purkinje-Zelle steht jeweils nur mit einer einzelnen Kletterfaser in Verbindung.

Die Purkinje-Zellen stellen die integratorische Einheit der Kleinhirnrinde dar, die die afferenten Impulse aus den verschiedenen dem Kleinhirn vorgeschalteten Gebieten verarbeitet und über inhibitorische Efferenzen zu den Kleinhirnkernen weiterleitet [Trepel, 1999]. Durch ihre hemmende Wirkung auf die Kleinhirnkerne bestimmen die Purkinje-Zellen letztendlich den Output des Kleinhirns.

Die Kletterfasern entstammen ausschließlich der unteren Olive (Nucleus olivaris inferior) der Medulla oblongata, die wiederum Afferenzen vorwiegend aus dem prämotorischen Kortex erhält.

2.3 Funktionen des Kleinhirns

Das Kleinhirn ist im Wesentlichen an der Koordination und zwar sowohl bei der Initiierung und Planung wie auch bei der Ausführung von Bewegungen beteiligt

[Timmann et al., 1999]. Das Kleinhirn hat im motorischen System die Aufgabe, durch Steuerung und Feinabstimmung glatte Bewegungsabläufe zu ermöglichen.

Nach den noch heute gültigen Vorstellungen von Allen und Tsukahara [Allen & Tsukahara, 1974] ist dabei das laterale Kleinhirn als Teil eines (oberen transzerebellären) Regelkreises für die Bewegungsplanung und Initiierung zuständig, das intermediäre Zerebellum als Teil eines (unteren transzerebellären) Regelkreises dagegen für die fortlaufende Kontrolle der Bewegungsausführung.

Die motorischen Funktionen des Kleinhirns lassen sich in drei große Bereiche unterteilen: in die Halte- und Stützmotorik, die Zielmotorik sowie die Blickmotorik.

- Das Vestibulocerebellum ist für die Blickmotorik zuständig und zusammen mit dem Spinocerebellum an der Halte- und Stützmotorik beteiligt. Das Pontocerebellum ist an der Koordination der Zielmotorik beteiligt [Timmann et al., 1999]. Das Kleinhirn erhält über die Vestibulariskerne Informationen über die Körperlage und Körperbewegung, z.B. bei der Lokomotion. Über seine efferenten Fasern zu den okulomotorischen Zentren der Formatio reticularis und zum Teil direkt zu den Augenmuskelkernen ist es an der Feinabstimmung nahezu aller Augenbewegungen beteiligt. Seine Hauptaufgaben sind die Steuerung der Blickmotorik und Stabilisierung des Standes, des Ganges und deren Koordination mit dem Gleichgewichtsorgan. Die zerebellären Projektionen in die vestibulären Kerne sind auch entscheidend für die Unterdrückung des vestibulookulären Reflexes.
- Das Pontocerebellum ist verantwortlich für die Planung von Zielbewegungen. Es steht mit prämotorischen und motorischen Arealen des zerebralen Kortex in Verbindung.
- Das Spinocerebellum ist für die Durchführung von Zielbewegungen verantwortlich. Es erhält über das Rückenmark Informationen über die Stellung der Extremitäten und des Rumpfes sowie über den Muskeltonus. Diese Informationen verarbeitet das Spinocerebellum; es entsendet seine Efferenzen zum Nucleus ruber und zur Formatio reticularis. Beide Zentren projizieren mit koordinierenden und korrigierenden Impulsen wieder zurück ins Rückenmark und beeinflussen so den Muskeltonus und die Bewegung vorwiegend der proximalen Extremitätenmuskeln.

  Diese Ergebnisse werden auch durch human- und tierexperimentelle Läsionsstudien bestätigt.

2.4 Motorische Störungen

Läsionen des Kleinhirns führen zu Symptomen der Ataxie wie der skandierenden Sprache, der Dysmetrie bei Zielbewegungen, der Störung der Dysdiadochokinese, des Intentionstremor, der Bradytelekinese, weiterhin zum pathologischen Rebound-Phänomen, zur Muskelhypotonie und zum Nystagmus.

Noch heute ist die Einteilung der Ataxien nach genetischen, klinischen und ätiologischen Kriterien nach Harding [Harding et al., 1993] gültig. Genetisch bedingte Ataxien teilt man in autosomal-dominante (ADCA) oder autosomal-rezessive (ARCA) Ataxien auf. Auf Grund der Kenntnis gefundener Gendefekte werden die spinozerebellären Ataxien den Typen 1 bis 24 (SCA) zugeordnet. Nicht genetisch bedingte Ataxien werden in symptomatische und idiopathische Ataxien (IDCA) unterschieden.

Die Schwere der Ausfälle ist abhängig von Ursache, Ausmaß und Lokalisation der Läsion, sowie von der Dauer der Erkrankung und dem zeitlichen Abstand der Untersuchung zum Eintritt der Schädigung [Dichgans & Diener, 1984]. Kleinhirnerkrankungen führen zu verschiedenen Einschränkungen und Beeinträchtigungen des motorischen Lernens, wie z.B. bei der Blinkreflexkonditionierung [Daum, Ackermann et al., 1993; Topka et al., 1993] oder beim Lernen motorischer Fertigkeiten [Sanes et al., 1990].

Kleinhirnläsionen zeigen sich immer als ipsilaterale Ausfälle, während Großhirnläsionen sich kontralateral ausprägen. Grund hierfür ist, dass sich die Ausgänge vom Kortex im Hirnstamm kreuzen wie auch die Ausgänge von den zerebellären Kernen.

Eine Läsion der Kleinhirnhemisphären zeigt sich durch einen Intentionstremor, bei dem bei Zielbewegungen ein Zittern auftritt, dass um so stärker wird, je näher das Ziel kommt (Finger-Nase-Versuch) und auch als Bild einer Dysdiadochokinese, bei der es unmöglich ist, schnell wiederholende Bewegungen (rasche Pronation und Supination der Hand, z.B. Schraube eindrehen) durchzuführen: der Bewegungsablauf ist langsam und stockend.

Eine Schädigung des Flokkulus, Nodulus oder der Uvula zeigt sich in Form eines pathologischen Nystagmus (Instabilität der Augenposition).

2.5 Kognitive Funktionsstörungen

Einige Untersuchungen haben gezeigt, dass das Kleinhirn über die Kontrolle der Motorik hinaus auch an motorischen Lernvorgängen und an kognitiven Prozessen beteiligt ist [Canavan et al., 1994; Kim et al., 1994; Fiez, 1996; Schmahmann, 1997; Thach, 1998; Desmond & Fiez, 1998]. Middleton und Strick haben dafür die neuroanatomischen

Grundlagen geschaffen. Sie konnten reziproke Verbindungen zwischen den Kleinhirnhemisphären und verschiedenen kortikalen Assoziationsgebieten, einschließlich des präfrontalen Kortex nachweisen [Middleton & Strick 1997, 2000, 2001].

Die Erkenntnis, dass das Kleinhirn neuroanatomisch Faserverbindungen mit Bereichen des Großhirns – denen kognitive Aufgaben zukommen – hat, und die Tatsache, dass im Verlauf der Evolution die Größe dieser Strukturen sowohl im Großhirn (Frontallappen) wie im Kleinhirn, [Nucleus dentatus (Neodentatus) und Kleinhirnhemisphären] zugenommen hat, bildet eine Grundlage für die Hypothese, dass nicht nur der Frontallappen durch Hinzunahme kognitiver Aufgaben im Verlauf der Evolution gewachsen ist, sondern dass auch die Strukturen des Kleinhirns, durch die Beteiligung an kognitiven Aufgaben mit gewachsen sind [Leiner et al., 1993]. Die Hypothese der kognitiven Beteiligung des Kleinhirns wird durch die klinische Beobachtung untermauert, dass Patienten mit einem Läsionsherd im oberen und mittleren Kleinhirn nach SCA-Infarkten eher motorische Defizite haben, wohingegen Patienten mit Infarkten im Bereich des posterolateralen Kleinhirns kaum motorische und deshalb möglicherweise kognitive Defizite aufweisen.

Entsprechend den Verbindungen des rechten Kleinhirns mit der linken Großhirnhemisphäre und entsprechend des linken Kleinhirns mit der rechten Großhirnhemisphäre, wird vermutet, dass das rechte Kleinhirn eher an sprachlichen und das linke Kleinhirn stärker an visuell-räumlichen Aufgaben beteiligt ist [Schmahmann, 1997]. Untersuchungen von Thach [Thach et al., 2002] konnten dementsprechend zeigen, dass Patienten mit einer linksseitigen Läsion eher Probleme in visuell-räumlichen Aufgaben hatten, während Patienten mit einer rechtsseitigen Läsion dagegen Schwierigkeiten mit Verbgenerierung und Antonymbildung hatten. Des Weiteren gibt es eine Reihe von Studien, die Defizite in Planungs-, Gedächtnis- und visuell-räumlichen Funktionen gefunden haben [Bonnaud et al., 2000]. In einer ganzen Reihe von PET und fMRI Studien an gesunden Probanden konnte immer wieder nachgewiesen werden, dass das Kleinhirn Aktivierungen bei kognitiven Aufgaben wie Aufmerksamkeit, sprachlichen Funktionen, Gedächtnis und visuell-räumlichen Aufgaben zeigt [Cabeza & Nyberg, 2000]. Einige Autoren sind der Meinung, dass das Kleinhirn auch Mitbeteiligungen an psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie, Autismus, und Dyslexie hat.

Schmahmann [Schmahmann, 1997] vertritt die Auffassung, dass das Kleinhirn eher eine kognitionsmodulierende als eine kognitionsgenerierende Aufgabe hat und somit in den

nicht motorischen Funktionen eine ähnliche Arbeitsweise einnimmt wie im sensomotorischen System.

Es gibt demnach eine Reihe von begründeten Hinweisen, dass das Kleinhirn auch an nicht-motorischen Aufgaben beteiligt sein könnte. Allerdings lassen sich im Einzelfall die Ergebnisse kontrovers diskutieren. Es bleibt abzuwarten, ob die bisherigen Befunde bei einer Überprüfung mit größeren Patientenkollektiven unter definierten Bedingungen reproduzierbar bleiben.

Aus der Literatur sind Vorbefunde zu kognitiv-assoziativen Lerndefiziten bei Patienten mit zerebellären Störungen bekannt und mit Hilfe eines kognitiven Lernparadigmas soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob sich die vorausgesagten kognitiv-assoziativen Lerndefizite bei Patienten mit zerebellären Störungen bestätigen lassen.

2.6 Kognitiv-assoziatives Lernen

2.6.1 Grundlagen

Das Kleinhirn ist nicht nur an der Koordination von Bewegungen beteiligt, sondern es scheint – wie der englische Neurologe Brindley 1964 [Brindley, 1964] erstmals postulierte – auch an motorischen Lernvorgängen beteiligt zu sein. Diese Erkenntnis beruht ganz wesentlich auf Untersuchungen, die sich mit einfachen Lernvorgängen beschäftigen. Die Hypothese, dass das Kleinhirn an motorischen Lernvorgängen beteiligt ist, wird durch eine Vielzahl von tierexperimentellen und zunehmend auch humanexperimentellen Belegen unterstützt, die als klassische Konditionierung den Blinkreflex untersucht haben.

Nach heutigem Kenntnisstand ist die klassische Konditionierung ein Beispiel für assoziatives Lernen [Lachnit, 1993], und zwar als Lernen von Reaktionen auf zeitlich nahe Ereignisse.

Der „Pawlowsche Hund“ ist das klassische Beispiel für einen assoziativen Lernvorgang durch Konditionierung ebenso wie die Lidschlussreaktion (Blinkreflex). Beide stellen einfache Formen des assoziativen Lernens einer motorischen Reaktion dar [Yeo & Hardiman, 1992]. Der russische Physiologe Pawlow führte am Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts Experimente mit Hunden durch und zeigte, dass wenn ein Hund Futter sieht und riecht, ihm „der Speichel im Maul zusammenläuft“. Das Futter ist ein unkonditionierter Reiz (US = unconditional stimulus) und der Speichelfluss die unkonditionierte Reaktion (UR = unconditonal reaction). Lässt man jedes Mal, bevor der Hund das Futter sieht und riecht, eine Glocke erklingen, lernt der Hund, dass die Glocke das

Futter ankündigt, und dem Hund läuft schon beim Hören der Glocke der Speichel im Mund zusammen, ohne das er das Futter auch nur sieht. Die Glocke ist der konditionierende Reiz (CS = conditional stimulus), und der durch die Glocke ausgelöste Speichelfluss die konditionierte Reaktion (CR = conditional reaction).

Die klassische Konditionierung des Blinkreflexes wurde als ein einfaches Modell motorischen Lernens vielfach am Kaninchen, aber auch am Menschen untersucht.

Ein kleiner Luftstoß ins Auge führt zum reflektorischen Lidschluss. Der unkonditionierte Reiz (US) ist hier der Luftstoß, während die unkonditionierte Reaktion (UR) der reflektorische Lidschluss (Blinkreflex) ist. Wird ein Ton kurz vor einem Luftstoß ins Auge dargeboten, lernen gesunde Kaninchen wie Menschen nach wiederholter Gabe von gepaarten Reizen (Tonund Luftstoß), das Auge schon auf den Ton hin – bevor der Luftstoß kommt – zu schließen. Der Ton ist der konditionierte Reiz (CS) und der durch den Ton ausgelöste Lidschluss die konditionierte Reaktion (CR).

Tierexperimentelle Studien am Kaninchen haben gezeigt, dass konditionierte Antworten verhindert werden können, wenn das Kleinhirn geschädigt ist, speziell bei Läsionen der intermediären Kleinhirnkerne und des Lobulus HVI. Es herrscht eine große Übereinstimmung, dass Läsionen des Nucleus interpositus, der Gedächtnisspuren einer konditionierten Antwort beinhalten kann, ausreichen, um die erworbene konditionierte Reaktion zu verhindern [Bloedel et al., 1995; Thompson et al., 1994]. Läsionsstudien am Nucleus interpositus bei Kaninchen haben gezeigt, dass die konditionierte Antwort (Lidschluss nach Ton) nach einer Läsion erlischt, während die unkonditionierte Antwort (Lidschluss nach Luft oder elektrischem Reiz) erhalten bleibt. Ähnliche Ergebnisse, die Störungen bei der klassischen Konditionierung des Blinkreflexes zeigen, wurden in unterschiedlichen Gruppenstudien beim Menschen nachgewiesen [Daum et al., 1993; Topka et al., 1993; Woodruff-Pak et al., 1996]. Eine Untersuchung bei Menschen mit Schlaganfällen des Kleinhirns zeigte, dass der Lobulus HVI eine wichtige Rolle für die Konditionierung des Blinkreflexes spielt [Gerwig et al., 2003].

Thompson [Thompson, 1990] geht auf Grund von tierexperimentellen Läsionsstudien davon aus, dass das Kleinhirn für das Lernen, aber auch für das Erinnern einer basalen konditionierten Antwort notwendig sei. Anhand von bildgebenden Verfahren (PET; fMRI) konnte eine Beteiligung des Kleinhirns bei der Konditionierung des Blinkreflexes und bei einfachen willkürmotorischen Lernaufgaben bei Gesunden nachgewiesen werden [Flament et al., 1996]. Bei den gesunden Probanden konnte eine Änderung des zerebellären Blutflusses (rCBF) [Logan et al., 1995; Blaxton et al., 1996] gezeigt werden.

Wie Thompson [Thompson et al., 1994] so vertreten auch andere Autoren die sogenannte „Speicherplatz-Hypothese“ und schreiben dem Kleinhirn eine essentielle Aufgabe als Speicherplatz für während des motorischen Lernens erworbene plastische Veränderungen zu [Hore et al., 1994; Raymond, 1996; Thompson et al., 1994]. Andere Autoren betonen seine Bedeutung in der „Online-Integration“ sensomotorischer Informationen und damit in der Gewährleistung einer optimalen Bewegungsausführung [Llinás et al., 1993; Bloedel et al., 1995].

Nicht abschließend geklärt ist die Frage, ob und wenn ja, welche Rolle das Kleinhirn bei derartigen assoziativen Lernaufgaben spielt.

2.6.2 Die Rolle des Kleinhirns für komplexes assoziatives Lernen

In einer Reihe von Studien konnte bei Patienten mit zerebellären Läsionen beim kognitiv-assoziativen Lernen Beeinträchtigungen in unterschiedlichen Aufgaben festgestellt werden. Vergleicht man Aufgaben zum basalen assoziativen Lernen mit Aufgaben zum komplex assoziativen Lernen, so finden sich bei den letzteren zusätzliche Anforderungen, die zum Erlernen einer Assoziation erforderlich sind. Um Versuchspersonen, die Aufgaben zum komplexen assoziativen Lernen durchführen, untereinander vergleichbar zu machen, ist es notwendig, die Versuchspersonen nach entsprechenden kognitiven Fähigkeiten – wie z.B. Intelligenz und Gedächtnis sowie weiteren Variablen – einander zuzuordnen, um einheitliche Voraussetzungen zu schaffen.

Das heutige Interesse konzentriert sich auf nicht-motorische Funktionen des Kleinhirns [Daum & Ackermann, 1995; Schmahmann, 1997; Thach, 1998], vor allem auf das verbale [Bracke-Tolkmitt et al., 1989; Akshoomoff et al., 1992; Daum et al., 1993] und visuo-motorisch assoziative Lernen.

In einer Studie untersuchte Canavan [Canavan et al., 1994] Patienten mit umschriebenen zerebellären Läsionen. In dieser Studie wurden den Patienten Aufgaben zum assoziativen Lernen gestellt. Canavan fand bei diesen Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe Defizite bei visuomotorisch assoziativen Lernanforderungen. An dieser Studie nahmen acht Patienten und 25 gesunde Kontrollpersonen teil. Sie mussten versuchen, auf visuelle Reize mit einer bestimmten Reaktion, nämlich einen Tastendruck rechts oder links einer Ruhetaste, zu reagieren.

Ein Teil der Reize, gab durch sein Aussehen (z.B. rechtsgerichteter Pfeil – eindeutiger Stimulus) den Patienten Hinweise auf die von diesen erwartete Reaktion (Tastendruck rechts – imperativer Stimulus). Der andere Teil der Reize war abstrakt und gab durch das

Aussehen keinen eindeutigen Aufschluss über den folgenden imperativen Stimulus (Tastendruck). Darüber hinaus wurden Stimuli mit einfacher Reaktion von Stimuli, die eine Wahlreaktion erforderten, unterschieden.

Die Ergebnisse von Canavan [Canavan et al., 1994] zeigen, dass Patienten einen Lerneffekt für die eindeutigen Stimuli zeigten, nicht aber für die abstrakten Stimuli. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass das Kleinhirn an Entscheidungsprozessen beteiligt zu sein scheint, die dafür zuständig sind, welche Bewegung bei welcher bestimmten kognitiven Anforderung ausgeführt wird.

Bracke-Tolkmitt [Bracke-Tolkmitt et al., 1989] untersuchte die Leistung im verbalen Paarassoziationslernen mittels einer Aufgabe, bei der sechs Wörter mit sechs Farben assoziiert werden sollten. Bracke-Tolkmitt und Mitarbeiter fanden bei zerebellären Patienten Defizite im verbalen Paarassoziationslernen ebenso wie in einer assoziativen Lernaufgabe, in der die Patienten Farben mit abstrakten Wörtern assoziieren sollten. Diese Studie von Bracke-Tolkmitt [Bracke-Tolkmitt et al., 1989] wurde aber schon vielfach kritisiert, weil die intellektuellen Fähigkeiten der Patienten nicht mit denen der Kontrollgruppen übereinstimmten.

Ähnliche Ergebnisse wie die Studie von Bracke-Tolkmitt [Bracke-Tolkmitt et al., 1989] erbrachte die Studie von Akshoomoff [Akshoomoff et al., 1992], deren Patienten ebenfalls im verbalen Paarassoziationslernen beeinträchtigt waren.

Tucker [Tucker et al., 1996] verglich in einer Studie zum konditionierten assoziativen Lernen sieben Patienten mit zerebellär ataktischen Störungen mit nach Alter, Geschlecht und IQ vergleichbaren Kontrollpersonen. Die Versuchspersonen wurden aufgefordert, die Verknüpfung zwischen sechs geometrischen Formen und sechs Reaktionstasten durch Versuch und Irrtum zu erlernen. Die Patientengruppe zeigte im Gruppenvergleich wie auch im direkten Vergleich mit der jeweils zugeordneten Kontrollperson stärkere Beeinträchtigungen beim Lernen und Benennen der Assoziationen zwischen den sechs Formen und den Zahlen von eins bis sechs. Die Patienten benötigten mehr Zeit und machten signifikant mehr Fehler bis zum Erreichen des vorher definierten Erfolgskriteriums.

Auch wenn die Studien von Canavan [Canavan et al., 1994] und Tucker [Tucker et al., 1996] die Hypothese von komplexen assoziativen Lernfunktionen des Kleinhirns stützen, weisen diese Studien mögliche Fehlerquellen auf, da sie sich nicht nur mit rein kognitiv-assoziativen Faktoren befassen. Die motorische Komponente hat in beiden Studien noch einen zu starken Einfluss.

2.6.3 Vorarbeiten der eigenen Arbeitsgruppen

Unsere Arbeitsgruppe verfolgte das Thema einer möglichen Beteiligung des Kleinhirns an kognitiv-assoziativen Lernaufgaben in folgenden Detailschritten:

- In der ersten Studie untersuchte Drepper (1999), in wieweit das Kleinhirn an kognitiv-assoziativen Lernprozessen beteiligt ist. Untersucht wurden neun Patienten mit der Diagnose einer idiopathischen zerebellären Ataxie und zehn Gesunde, nach Alter, Geschlecht, Händigkeit, Bildung, Intelligenz und visuellen Gedächtnis vergleichbare Kontrollprobanden. Die Versuchspersonen wurden aufgefordert eine Assoziation zwischen einer aus sechs Farben und einer gleichzeitig dargebotenen Ziffer zwischen 1 und 6 durch Versuch und Irrtum zu lernen. Die Richtigkeit der Antworten und die Antwortlatenzen wurden analysiert und innerhalb und zwischen den beiden Gruppen verglichen. Die Patienten benötigten zum Erreichen des Erfolgskriteriums mehr „Blöcke“, d.h. Darbietungen der Farb-Zahl-Paarungen, als die Kontrollpersonen. In der an die Lernaufgabe anschließenden Abfrage konnten die Kontrollprobanden im Vergleich zu den Patienten mehr richtige Assoziationen angeben.

  Mit Hilfe der vorher erhobenen Hintergrundvariablen, wie Alter, Intelligenz, visuelles Gedächtnis, visuelles Scanning und Alertness wurden bei den Patienten die kognitiven und motorischen Fähigkeiten überprüft und in die Auswertung miteinbezogen. Die Ergebnisse zeigen, dass die kognitiven wie die motorischen Fähigkeiten der Patienten als Ursache für das gefundene Lerndefizit unwahrscheinlich sind. Vielmehr scheint das Kleinhirn an Prozessen beteiligt zu sein, die auf grundlegende Weise in assoziatives, motorisch-unabhängiges Lernen eingebunden sind.

- In der zweiten Studie untersuchte Timmann [Timmann, 2004], ob Patienten mit zerebellären Störungen mögliche kognitive Einschränkungen zeigen, weil sie auf Grund ihres motorischen Defizits ihre gesamte Aufmerksamkeit auf die motorische Anforderung konzentrieren und deshalb weniger Aufmerksamkeitsressourcen für die kognitiven Aufgaben haben. Um diesen Effekt zu untersuchen wurden die motorischen und kognitiven Anforderungen der assoziativen Lernaufgabe systematisch variiert.

  An der Studie nahmen neun Patienten mit einer isolierten zerebellären Erkrankung und neun Kontrollpersonen, die nach den Hintergrundvariablen wie Alter, Intelligenz, visuelles Gedächtnis, visuelles Scanning und Alertness vergleichbar

waren, teil. Die Versuchsteilnehmer sollten in der Lernaufgabe die Assoziation zwischen zwei auf dem Bildschirm eines Monitors präsentierten Farben, die ein Farbpaar bildeten, mit einer bestimmten Antwortseite rechts oder links lernen. Als kognitive Variation wurden die Farbpaare unterschiedlich häufig präsentiert. Die motorische Variation bestand darin, in einem Teil der Aufgabe den Antwortknopf einmal, in einem anderen Teil den Antwortknopf dreimal zu drücken. Zu den gemessenen Variablen zählen die Entscheidungszeiten (= Zeit bis zum Loslassen der Ruhetaste) und die Anzahl korrekt angegebener Assoziationen.

Wie auch die erste Studie zeigte auch diese Studie, dass bei Patienten mit isoliert zerebellären Störungen Lerndefizite sichtbar werden, die anscheinend unabhängig von der motorischen Anforderung der Aufgabe bestehen. Die Fähigkeit, eine Assoziation zwischen den Farben und der Anzahl der Tastendrücke herzustellen, war bei den Patienten eingeschränkt.

Beide Studien bestätigen demnach die Hypothese, dass das Kleinhirn an assoziativen, motorisch-unabhängigen Lernprozessen beteiligt ist.

- In einer dritten Studie untersuchte Timmann [Timmann, 2004], ob bei Patienten der Grund für die Defizite in visuomotorisch assoziativen Lernprozessen ein gestörtes Sequenzlernen von eintreffenden Stimuli ist, wohingegen die Kontrollpersonen von einer Sequenzinformation für den Lernerfolg profitieren.

  In dieser Studie mussten die Probanden eine Assoziation zwischen zwei Farbquadraten und einem korrekten Tastendruck erlernen. In der Studie wurden zwei Farbquadrate, eines nach dem anderen, auf dem Bildschirm präsentiert. Die Reihenfolge eines Paares – bestehend aus zwei Farbquadraten – blieb entweder die gleiche oder wechselte zufällig.

  Die Ergebnisse zeigten, dass nur die Kontrollprobanden, nicht aber die Patienten kürzere Entscheidungszeiten während der Präsentation der festen Reihenfolge erzielten im Vergleich zur wechselnden Reihenfolge (längere Entscheidungszeiten). Die assoziative Lernfähigkeit war in der Patientengruppe reduziert, unabhängig ob eine feste oder wechselnde Reihenfolge vorlag. Der Lernerfolg war in der Gruppe der gesunden Kontrollen aber insgesamt nur schwach.

  Als Fehlerquelle kommt in Betracht, dass die in dieser Studie gewählten Farbpaare zu schwer gewählt waren, d.h., dass die Farbpaare möglicherweise zu schwer voneinander zu unterscheiden waren selbst für gesunde Kontrollen.

- Parallel zur vorliegenden Arbeit hat cand. med. Ohde in seiner Doktorarbeit zum Thema „Vergleich einer Stimulus-Reaktionslernen versus einer Stimulus-Stimulus-Reaktionsaufgabe bei Kleinhirnpatienten“ am gleichen Patientengut wie in der vorliegenden Arbeit untersucht, welchen Effekt unterschiedliche kognitive Anforderungen in der Aufgabenstellung auf das Lernverhalten der Kleinhirnpatienten haben.

  Die Probanden mussten die Assoziation zwischen einer Farbe und einer Richtung für den Tastendruck (Stimulus-Reaktion) lernen oder zwischen zwei Farben und einer Richtung für den Tastendruck (Stimulus-Stimulus-Reaktion).

  Wenn die Stimulus-Anzahl ein kritischer Faktor für die Patienten ist, so sollte der Lernunterschied zwischen den beiden Bedingungen für die Patientengruppe stärker hervortreten, als für die Kontrollgruppe.

  Die Ergebnisse zeigen, dass die Patienten generell langsamer reagierten im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Beide Gruppen waren in beiden Lernbedingungen über die Blöcke lernfähig und konnten ihre Entscheidungszeiten verkürzen. Der Lerneffekt fiel aber deutlicher während der Durchführung der „einfachen“ Stimulus-Reaktionsaufgabe aus, als bei der „schweren“ Stimulus-Stimulus-Reaktionsaufgabe. Defizite in der Patientengruppe zeigten sich nur in der Stimulus-Stimulus-Reaktionsaufgabe, nicht aber in der Stimulus-Reaktionsaufgabe.

3 Fragestellung und Hypothesen

Ziel dieser Studie war es festzustellen, ob sich die Ergebnisse der vorangegangen Studien, die eine schlechtere Nutzung der Sequenzinformation in visuomotorisch assoziativen Lernprozessen bei Patienten gezeigt hatten, bestätigen lassen. Zu diesem Zweck wurde ein gegenüber den Vorstudien optimiertes Farbmaterial ausgewählt.

Zu diesem Zweck sollte überprüft werden, ob das kognitiv-assoziative Lerndefizit der zerebellären Patienten eher durch ein „Assoziationsproblem“ oder vielmehr durch ein „Sequenzproblem“ erklärbar ist, und ob, wenn sich ein Sequenzproblem bestätigt, dieses in dem Nichterkennen der Sequenzinformation liegt oder ob die Patienten eher ein Problem mit der Sequenzverarbeitung haben.

Um den Einfluss einer Sequenzinformation untersuchen zu können, sollten mögliche Unterschiede der Auswirkung auf Patienten und gesunde Probanden festgestellt werden. Wenn Probanden die Sequenzinformation nutzen können, um eine Assoziation zwischen den Farbpaaren und einer Antwortseite herzustellen, dann sollten sie sich auch durch einen Sequenzdreher (Aufheben der Sequenz und anschließend erneutes Zeigen der Sequenz) „irritieren“ lassen. Diese „Irritation“ müsste sich anhand längerer Entscheidungszeiten widerspiegeln.

Schließlich sollte untersucht werden, ob sich mit Hilfe der ausgewerteten dreidimensionalen MRT-Daten, mit denen der Grad der Kleinhirndegeneration ermittelt wurde, eine Korrelation zwischen der motorischen Aufgabe und den Lernparametern in visuomotorisch assoziativen Lernprozessen herstellen lässt.

Der Lernerfolg sollte während der Durchführung einer kognitiv-assoziativen Lernaufgabe für die Kontrollgruppe im Vergleich zur Patientengruppe generell größer ausfallen, was sich in einer Abnahme der Entscheidungszeiten widerspiegeln würde.

Wenn die Hypothese stimmt, dass das Erkennen und Erlernen einer Sequenzinformation als Lernhilfe genutzt werden kann, so müsste die Kontrollgruppe, wenn sie die Assoziation zwischen einer in fester Reihenfolge gezeigter Farbpaare mit der entsprechenden Antwortseite gelernt hat, in der Lernphase mit fester Sequenzvorgabe deutlich kürzere Entscheidungszeiten zeigen als in der Lernphase ohne jegliche Sequenzvorgabe, in der die Assoziation zwischen den Farbpaaren – die in wechselnder Reihenfolge präsentiert wurden – und der Antwortseite lag.

Demgegenüber sollte die Patientengruppe keinen Lernvorteil aus der Lernbedingung mit Sequenzvorgabe im Vergleich zu der Lernbedingung ohne Sequenzvorgabe haben und somit einen ähnlichen Lernerfolg für diese beiden Bedingungen zeigen, wenn davon ausgegangen wird, dass ihrem kognitiv-assoziativen Lerndefizit ein grundsätzliches „Sequenzproblem“ zugrunde liegt. Eine Sequenzinformation dürfte nach dieser Theorie, bei den Patienten zu keiner Lernhilfe führen.

Wenn die Hypothese von einer schlechteren Nutzung von Sequenzinformationen in visuomotorisch assoziativen Lernprozessen seitens der Patienten zutrifft, dann müsste sich dies durch eine Abweichung in der Sequenzabfolge – beispielsweise durch einen Sequenzdreher gegen Ende der präsentierten Farbstimuli – nachweisen lassen.

Wenn die Probanden nämlich Sequenzinformationen nutzen können, um eine Assoziation zwischen den Farbpaaren und einer Antwortseite herzustellen, dann sollten sie sich auch durch einen Sequenzdreher „irritieren“ lassen und als Konsequenz müsste ihre gemessene

Reaktionszeit zunehmen. Wenn die Patienten zur Nutzung des Stimulus-Stimulus-Reaktions-Paradigmas nicht in der Lage sind, sollte sich keine Irritation zeigen.

Um herauszufinden, ob die Sequenzinformation tatsächlich einen Effekt auf den Lernerfolg hat, wurde deshalb in die Blöcke 9 und 10 ein Sequenzdreher eingebaut, d.h. die Sequenz zweier Farben, die ein Farbpaar bilden, wurde aufgehoben.

Das Augenmerk soll in diesem Block auf die Entscheidungszeiten gerichtet werden, um zu erkennen, ob der Sequenzdreher in der Kontrollgruppe eine mögliche „Irritation“ verursacht. Längere Entscheidungszeiten bei der Kontrollgruppe in Block 5 wären ein Zeichen für eine Form von „Irritation“, die zeigen würde, dass die Kontrollpersonen zuvor über die Blöcke 1-4 die Sequenz gelernt haben müssen, um dann in Block 5 die Veränderung wahrzunehmen. Eine „Irritation“ ist durch einen sichtbaren Peak in der Entscheidungszeitkurve definiert. Wenn sich aber auf der anderen Seite dieser Peak nicht bei den Patienten finden lässt, so wäre das ein Zeichen dafür, dass die Patienten diese Veränderung gar nicht erst wahrgenommen haben, so dass ein Sequenzdreher bei der Patientengruppe in Block 5 daher auch nicht zu einer Irritation führen wird.

Eine fehlende Irritation würde im Umkehrschluss bedeuten, dass die Patienten von Beginn des Versuches bis Block 5 nicht in der Lage gewesen sein können, die Sequenz als solche wahrzunehmen und zu verarbeiten, was wiederum bedeuten würde, dass sie die Sequenzinformation sich nicht für ihren Lernerfolg zunutze machen können. Die Entscheidungszeitkurve dürfte nach dieser Hypothese keinen Peak zeigen und vielmehr auf ähnlichem Niveau verlaufen wie zuvor, d.h. keine kürzeren Entscheidungszeiten zeigen.

Die klassische Konditionierung besteht hier aus dem Reagieren auf einen schwarzen wachsenden Punkt, der den unkonditionierten Reiz (US) repräsentiert, und der entsprechenden unkonditionierten Reaktion (UR), dem Reagieren durch Tastendruck auf der entsprechenden Seite einer Tastatur. Die Probanden mussten versuchen, die Assoziation zwischen einem Farbpaar, das vor Erscheinen des schwarzen Punktes als konditionierter Reiz (CS) gezeigt wurde, und einer spezifischen Antwortrichtung, auf der der schwarze Punkt erschien, zu lernen, um mit kürzeren Entscheidungszeiten auf das Wachstum des schwarzen Punktes mit einer spezifischen Antwortrichtung auf der Tastatur und folglich mit einer konditionierten Reaktion (CR) zu reagieren. Mit der Wahl dieses Aufbaus der Studie kann so eine einfach-motorische Reflexkonditionierung in ein kognitives Paradigma übertragen werden, weiterhin sollte versucht werden, die bisherigen Befunde zum motorischen und kognitiv-assoziativen Lernen zu erweitern.

Das folgende Paradigma stellt deshalb eine Verbindung her zwischen einer klassischen Konditionierung bestehend aus einer einfach motorischen Reaktion und einer kognitiv-assoziativen Lernaufgabe.

4 Material und Methoden

4.1 Gemeinsame Parameter der beiden Gruppen

In der folgenden Untersuchung werden zwölf Patienten mit einer isolierten degenerativen Kleinhirnerkrankung mit zwölf nach Alter, Geschlecht, Schulbildung, Händigkeit, Intelligenz und visuellem Gedächtnis vergleichbaren neurologisch gesunde Kontrollpersonen, in einer Reihe kognitiv-assoziativer Lernaufgaben miteinander verglichen.
Beide Gruppen wurden vor Beginn des eigentlichen Paradigmas auf ihre affektive Befindlichkeit sowie mögliche motorische Defizite hin untersucht. Es wurde eine Tastatur verwendet, um etwaige aus rein motorischen Defiziten der Patienten resultierende Fehlerquoten möglichst gering zu halten.
Alle Versuchsteilnehmer haben vor Beginn der Untersuchung ihr schriftliches Einverständnis erklärt. Das Vorhaben wurde von der Ethikkommission positiv beurteilt.

4.2 Pilotphase

An der Pilotphase nahmen 182 gesunde Probanden teil, bei denen keine erkennbaren Vorerkrankungen bekannt waren. Diese Probandengruppe entstammte dem Bekanntenkreis der Verfasserin und der Klientel einer Massagepraxis. Die Probanden waren zwischen 11 und 65 Jahren alt; in der Mehrzahl handelte es sich um Frauen (65%).
Ziel dieser Voruntersuchungen war es, die endgültige Auswahl des zu lernenden Farbmaterials, die Darbietungszeiten der Stimuli und die Gesamtzahl der Durchgänge des Paradigmas zu finden, die geeignet waren, bei gesunden Probanden einen sicheren Lernerfolg bei einer kognitiv-assoziativen Lernaufgabe nachzuweisen. Zu diesem Zweck wurde ein Lernparadigma der Arbeitsgruppe (siehe oben 3.6.3) weiter entwickelt.
In der Vorstudie wurden den Probanden auf dem Bildschirm eines Computers vier verschiedene Farbpaare präsentiert, von denen jeweils zwei mit einer festen Sequenz und zwei in randomisierter Form entweder für die linke oder für die rechte Seite kodierten. Zusätzlich gab es zwei Kontrollbedingungen (Kreis und Pfeil), die die motorischen Parameter kontrollieren sollten. Die Probanden mussten eine Assoziation zwischen den

einzelnen Farbpaaren und einer entsprechenden Antwortseite herstellen und diese mit entsprechendem Tastendruck auf einer Tastatur bestätigen.

Zu diesem Zweck wurde in einem ersten Schritt versucht, den Kontrast zwischen den vier Farbpaaren zu verstärken, um die Zuordnung der Farbpaare zur entsprechenden Seite zu erleichtern. Nach Auswertung der Daten konnte aber in diesem Punkt allerdings keine erhebliche Verbesserung des Lernerfolges erzielt werden.

In einem zweiten Schritt wurde die Pausenlänge zwischen der Präsentation der Farben eines Farbpaares verkürzt. Auch diese Maßnahme erbrachte keine eindeutigen Unterschiede zu den Ergebnissen der Vorstudie.

Es stellte sich deshalb die Frage, ob die Aufteilung der Farbpaare in zwei Paare mit Sequenz und in zwei Paare ohne Sequenz zu einer gegenseitigen Beeinflussung geführt haben könnte.

Um dieser Überlegung nachzugehen, wurde in einem dritten Schritt zuerst die sequenzierte Darbietung ganz aus der Untersuchung herausgenommen und die Farbpaare wurden nur in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Die Ergebnisse zeigten danach eine deutliche Lernkurve.

Durch die Pilotphase zeigte sich, dass das Lernparadigma allerdings zu lang gewählt worden war (120 Wiederholungen), denn bereits nach 80 Wiederholungen der einzelnen Stimuli verschlechterten sich die gemessenen Entscheidungszeiten wieder. Die aufgetretene Verschlechterung dürfte auf Unkonzentriertheit und mangelnde Durchhaltekraft der Probanden zurück zu führen sein.

In einem weiteren Schritt erhielt ein Teil der Probanden die Farbpaare nur in sequenzierter Form präsentiert. Hier erreichten diese das Entscheidungsminimum noch viel schneller als bei der randomisierten Form des Paradigmas.

In einem fünften Schritt wurden den Probanden der sequenzierte Teil zuerst und der randomisierte Teil zuletzt dargeboten. Auch in diesem Versuchsablauf, kam es zu Einschränkungen ab etwa der 80zigsten Wiederholung; ab diesem Zeitpunkt dürften die Ergebnisse auf Grund möglicher mangelnder Konzentration weniger aussagekräftig sein.

Die verschiedenen Untersuchungen in der Pilotphase zeigten, dass ein maximaler Lernerfolg in der Regel mit weniger als 80 Wiederholungen erreicht werden konnte. Basierend auf diesen Befunden wurde ein Paradigma ausgearbeitet das aus 72 Wiederholungen bestand, so dass gewährleistet war, dass die Konzentration für das Paradigma ausreichte. Der Versuchsaufbau wurde so gewählt, dass den Probanden zuerst 48 Wiederholungen in fester Reihenfolge dargeboten wurden, gefolgt von 12

Wiederholungen mit wechselnder Reihenfolge und abschließend mit 12 Wiederholungen der ursprünglich festen Reihenfolge als Kontrolle. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Lernkurve (abnehmende Entscheidungszeiten) für die ersten 48 Wiederholungen, eine Entscheidungszeitzunahme durch den Reihenfolgewechsel (Irritationseffekt) der folgenden 12 Wiederholungen und in den letzten 12 Wiederholungen eine Entscheidungszeitabnahme, die der Lernkurve der ersten 48 Wiederholungen entsprach. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass weder das Alter noch das Geschlecht der Probanden einen entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse hatte.

Auf Grund der Erfahrungen der Voruntersuchungen erschien es vernünftig, ein Paradigma mit einem Teil mit fester Sequenz und mit einem Teil ohne Sequenz, in einen Ablauf integriert, zu wählen. Außerdem wurde die Anzahl der Wiederholungen im Vergleich zur Vorstudie halbiert (somit insgesamt 72 Wiederholungen).

Das für die vorliegende Studie ausgewählte Paradigma begann deshalb mit einer festen Sequenz, die auf 48 Wiederholungen begrenzt wurde. Diese Begrenzung wurde eingeführt, weil die vorherigen Versuche gezeigt hatten, dass bis zu diesem Zeitpunkt bei allen Probanden eine klare Lernkurve erkennbar wurde, dass das Lernmaximum aber noch nicht völlig ausgeschöpft war. Diesem ersten Teil folgten dann 12 weitere Wiederholungen in randomisierter Form (Sequenzdreher). Die bis zu diesem Zeitpunkt gelernten Assoziationen zwischen Farbpaar und Richtung blieben erhalten, nur die Präsentation der Farben, die ein Farbpaar bildeten, wechselte die Reihenfolge. Es sollte hierdurch geprüft werden, ob sich die Probanden von dem Sequenzdreher „irritieren“ lassen, und zwar erkennbar anhand längerer Entscheidungszeiten. In Anschluss an den Sequenzdreher folgten zum Schluss wieder 12 Wiederholungen in der ursprünglichen sequenzierten Reihenfolge. Dieser Schlussblock wurde gewählt, um den Vergleich zwischen der Sequenz und dem Sequenzdreher herzustellen, bzw. den Effekt des Sequenzdrehers näher zu analysieren.

Mit diesem Aufbau des Paradigmas sollte untersucht werden, ob sich die Probanden beim assoziativen Lernen von Farbpaar und Richtung auf die Reihenfolge der Sequenz (z.B. rot – gelb – rechts) stützen oder ob sie eher das Farbpaar an sich mit einer Richtung verknüpfen (z.B. rot/gelb – rechts).

Es sollte die Hypothese überprüft werden, dass sich die Probanden von einer veränderten Farbreihenfolge irritieren lassen würden, was sich in längeren Entscheidungszeiten widerspiegeln würde. Eine erkennbare Irritation würde bedeuten, dass die Probanden die Sequenz zuvor als Lernhilfe benutzt haben. Auf der anderen Seite würde das Fehlen von

Irritationen (keine Veränderungen der Entscheidungszeit) bedeuten, dass die Probanden unabhängig von der Sequenz gelernt hätten, ein Farbpaar mit der ihm zugeordneten Richtung zu assoziieren.

Gleichzeitig wurde ein ähnliches, nur leichteres assoziatives Lernparadigma aufgestellt. Der einzige Unterschied bestand darin, dass hier keine Farbpaare mit einer Richtung assoziiert werden mussten, vielmehr musste hier nur jeweils eine Farbe mit der ihr zugeordneten Richtung assoziiert werden. Durch den Vergleich des schweren Paradigmas mit Sequenz und Sequenzdreher auf der einen Seite und des leichten Paradigmas auf der anderen Seite sollte bei den Patienten mit Kleinhirnstörungen der Einfluss der Assoziationsfähigkeit in zwei verschiedenen Lernbedingungen, die sich alleine durch kognitive Anforderungen bei der Assoziation unterschieden, untersucht werden. In einer begleitenden Untersuchung hatte Ohde [Dissertation eingereicht, 2006] in einem Vergleich zwischen einem leichten Stimulus-Reaktions-Paradigma und einem schwierigeren Stimulus-Stimulus-Reaktions-Paradigma festgestellt, dass die Patienten zwar im leichten Paradigma Lernerfolge erzielen konnten, im schwierigeren Paradigma aber ihre Entscheidungszeiten kaum verkürzen konnten.

Mit diesen beiden Lernbedingungen (Stimulus-Reaktionsbedingung und Stimulus-Stimulus-Reaktionsbedingung) sollte die Hypothese überprüft werden, dass das Kleinhirn tatsächlich an kognitiv-assoziativen Lernprozessen mitbeteiligt ist. Dieser Theorie zufolge sollten sich bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen deutlichere Schwierigkeiten in der Assoziationsfähigkeit ergeben, die schon im Stimulus-Reaktions-Paradigma erkennbar wurden, erst recht aber im Stimulus-Stimulus-Reaktions-Paradigma. Zu erwarten war, dass jedenfalls die gesunden Kontrollprobanden im leichten Paradigma deutlich besser lernten als im schwierigen; dies würde sich durch unterschiedliche Steigungen der Lernkurven zeigen.

Um einen Reihenfolgeeffekt zu vermeiden, sollte ein Teil der Probanden mit dem leichten Lernparadigma beginnen und dann das schwere Paradigma anschließen, der andere Teil sollte in umgekehrter Reihenfolge beginnen. Um einen Farbeffekt auszuschließen, wurden die Farben randomisiert.

Die vorliegende Studie sollte auch untersuchen, ob Patienten in dem schweren Paradigma die Sequenz erkennen können und diese dann als Lernhilfe nutzen, oder ob sie die Sequenz erst gar nicht wahrnehmen und sich daher durch den Sequenzdreher auch nicht irritieren lassen können, anders als die Kontrollpersonen.

Von den 182 Probanden der Pilotphase nahm keiner als Kontrollperson an dem eigentlichen Paradigma teil, um jeglichen Vorteil gegenüber der Patientengruppe auszuschließen.

4.3 Probandenstichprobe

4.3.1 Patientenstichprobe

An der Untersuchung nahmen zwölf Patienten mit der Diagnose einer isolierten degenerativen Erkrankung des Kleinhirns teil. Sie hatten verschiedene Formen der Kleinhirnataxie, von einer leichten bis zu einer schweren Form, entsprechend der Internationalen Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) eingeteilt nach der World Federation of Neurology [Trouillas et al., 1997]. Der durchschnittliche totale ICARS score (Maximum= 100) lag bei 36.0 (SD = 20,1), in einer Bandbreite von 10,0 bis 69,5.

Alle Patienten hatten degenerative Kleinhirnstörungen, und das Patientenkollektiv beinhaltete auch verschiedene Ataxieformen (ADCA Typ III, IDCA, SCA 6, EA2), die im Folgenden kurz erläutert werden:

- Die autosomal dominant zerebellären Ataxien (ADCA) sind dominant vererbte Störungen mit einer progressiven Ataxie, die sich in drei klinische Subtypen I-III unterteilen lassen. Nur die ADCA Typ III gilt als „reine“ zerebelläre Ataxie. Die spinozerebelläre Ataxie Typ 6 (SCA 6) ist eine Ataxieform, die nur auf das Kleinhirn begrenzt ist. SCA 6 ist eine Unterform mit bekanntem Gendefekt.
- Als IDCA (idiopathische cerebelläre Ataxie) werden nicht-genetisch bedingte Ataxie Erkrankungen unbekannter Ursache bezeichnet, die als zerebelläre Form oder als Plus-Form mit zusätzlichen, nicht zerebellären Symptomen in Erscheinung treten.
- Den episodischen Ataxien (EA2) liegt ebenfalls ein autosomal-dominanter Erbgang zugrunde. Sie sind genetisch mit der SCA 6 verwandt. Alle aufgezählten Typen gelten im Wesentlichen als „rein“ zerebelläre Ataxien [Klockgether et al., 1998; Schöls, 1998].

In der vorliegenden Studie wurden zwei Patienten, die eine Ataxie mit autosomal dominantem Erbgang (ADCA Typ III) und unbekanntem Gendefekt hatten, vier Patienten mit einer idiopathischen zerebellären Ataxie (IDCA), fünf Patienten mit einer spinozerebellären Ataxie vom Typ 6 (SCA 6) und ein Patient mit einer episodischen Ataxie Typ 2 (EA2) aufgenommen.

Voraussetzung für die Aufnahme in diese Studie war die alleinige Erkrankung des Kleinhirns ohne zusätzliche extrazerebelläre Zeichen; diese wurden mit Hilfe der neurologischen Untersuchung ausgeschlossen. Eine zusätzliche Hirnstammbeteiligung oder eine zerebrale Mitbeteiligung konnte mit einer neuroradiologischen Untersuchung (Schädel MRT) ausgeschlossen werden. Die Patientenstichprobe entstammte der Kleinhirnambulanz der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Essen. Es nahmen zwei weibliche und zehn männliche Patienten im Alter von 40-75 Jahren mit einem Durchschnittswert von 53,33 Jahren (SD = 10,37) teil; alle bis auf einen Probanden waren Rechtshänder. Es handelte sich ausschließlich um nicht-hospitalisierte Personen, um eine größtmögliche Übereinstimmung mit der Vergleichsstichprobe sicherzustellen. Probanden, bei denen sich über die Kleinhirnerkrankung hinaus noch weitere Erkrankungen mit Beteiligung des ZNS, wie beispielsweise eine zerebrovaskuläre Erkrankung fanden, wurden aus der vorliegenden Studie ausgeschlossen. Eine gefundene Alkoholabhängigkeit bei einem der Patienten war deshalb ebenfalls ein Grund, diesen aus der Untersuchung herauszunehmen und durch einen neu in die Studie hinzugenommenen Patienten zu ersetzen.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Patientendaten samt klinischer Diagnose. Gesamter ICARS Score (Trouillas et al., 1997) von 0 (keine Ataxie) bis 100 (schwere Ataxie). Es gibt vier Unterscores, die der Ataxie von Stand und Gang (Maximum 34), der Ataxie der oberen Extremität (OE = Maximum 36) und der unteren Extremität (UE = Maximum 16), der Sprechstörung (SP = Maximum 8), und der Augenbewegungsstörung (OK = Maximum 6). (F = Frau, M = Mann, ADCA III = autosomal dominante Kleinhirnataxie Typ III, IDCA = idiopathische Kleinhirnataxie, EA2 = episodische Ataxie Typ 2, SCA 6 = spinozerebelläre Ataxie Typ 6)

Patienten	Geschlecht/ Alter	Diagnose	Dauer der Erkrankung (Jahre)	gesamter ICARS Score	Standataxie/ Gangataxie	Ataxie der OE	Ataxie der UE	SP	OK
1	M/40	ADCA III	6	55.0	25.5	10.0	15.0	2.5	2.0
2	M/42	IDCA	8	64.0	22.5	10.0	23.0	4.0	4.5
3	M/46	IDCA	20	41.5	13.0	6.0	14.0	4.0	4.5
4	M/47	IDCA	20	25.5	10.0	1.5	9.0	4.0	1.0
5	M/47	EA2	7	15.5	10.0	0.0	2.0	0.0	3.5
6	M/49	SCA 6	10	10.0	3.5	2.0	4.0	0.0	0.5
7	F/50	IDCA	9	14.0	1.5	0.0	11.0	1.5	0.0
8	M/59	SCA 6	20	49.5	22.0	6.0	12.0	4.5	5.0
9	M/61	SCA 6	30	21.5	10.5	4.0	4.5	0.5	2.0
10	M/61	ADCA III	seit der Kindheit	30.0	10.5	6.0	9.5	3.0	1.0
11	M/63	SCA 6	13	33.0	12.0	4.0	9.0	4.5	3.5
12	F/75	SCA 6	12	69.5	27.5	13.0	22.0	3.0	4.0

4.3.2 Kontrollstichprobe

Die Kontrollgruppe bestand aus zwölf Personen, die der Patientengruppe bezüglich der Variablen Alter, Geschlecht, Schulbildung, Händigkeit, Intelligenz und visuellem Gedächtnis vergleichbar war.

Acht Kontrollpersonen waren männlich, vier Personen weiblich, alle bis auf eine Person waren Rechtshänder.

Das Alter der Kontrollpersonen lag zwischen 40-75 Jahren, bei einem Mittelwert von 53,33 Jahren (SD = 10,89).

Die Kontrollstichprobe setzte sich aus dem Bekanntenkreis der Verfasserin und aus dem Klientel einer Massagepraxis zusammen.

Keine der Kontrollpersonen zeigte neurologische Auffälligkeiten. Es hatte auch keiner der Probanden in seiner Vorgeschichte eine Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS). Um den Einfluss einer depressiven Verstimmung auf die Testleistung zu kontrollieren [Daum & Ackermann, 1995], nahmen an dieser Untersuchung ausschließlich Probanden teil, deren BDI-Score als unauffällig einzuschätzen ist.

4.3.3 Nachteststichprobe

Im Anschluss an die Hauptuntersuchung wurde noch eine Nachtestung mit achtzehn gesunden Probanden, die aus dem näheren Bekanntenkreis entstammten, durchgeführt. Im Unterschied zum Hauptparadigma wurde die Probandenstichprobe aber nicht explizit anhand aller Hintergrundvariablen untersucht. Diese Nachtestung wurde durchgeführt, um auf diese Weise noch genauer den Einfluss der Sequenzinformation für die Bewältigung der Aufgabenstellung zu untersuchen. Innerhalb der Probandenstichprobe lagen keine das ZNS beeinflussende Erkrankungen, chronische Erkrankungen oder Medikationen vor und mit Hilfe der klinisch neurologischen Untersuchung wurden keinerlei Abweichungen zu der Kontrollstichprobe gefunden. Um die beiden Gruppen vergleichen zu können, wurde darauf geachtet, dass die Nachteststichprobe nach Alter, Schulbildung, Farbsehvermögen und dem Beck Depressions Score der Kontrollstichprobe glich.

4.4 Studienablauf zu den Hintergrundvariablen

Alle Teilnehmer wurden schriftlich und mündlich über den Studienablauf informiert. Sie haben vor dem Beginn der Untersuchungen ihre schriftliche Einverständniserklärung zur

Teilnahme an dieser Studie sowie zur anonymisierten, elektronischen Auswertung ihrer Untersuchungsergebnisse für wissenschaftliche Zwecke gegeben. Sie wurden über die Freiwilligkeit ihrer Teilnahme und die Möglichkeit informiert, die Untersuchung zu jedem Zeitpunkt abbrechen zu können.

Tabelle 2: **Neuropsychologische Hintergrunddiagnostik und kurze Erklärung zur abhängigen Variablen und zur eigentlichen Zielsetzung der verschiedenen Testverfahren**

Neuropsychologisches Testverfahren	Abhängige Variable	Zielsetzung
Standard Progressive Matrices (SPM)	Intelligenzquotient Prozentrang	Vergleichbarkeit der Patienten mit den Kontrollen
Becks Depression Inventar (BDI)	Summenwert	Kontrolle depressiver Einflüsse auf die Testergebnisse
Untertest „Alertness“ aus der TAP (=Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung)	mittlere Reaktionszeit aller vier Blöcke Kennwert phasische Alertness	Kontrolle des Einflusses des motorischen Defizits der zerebellären Patienten
Untertest „Visual Scanning“ aus der TAP	mittlere Reaktionszeit bei den Durchgängen ohne kritischen Reiz Anzahl falscher Reaktionen	Kontrolle des Einflusses okulomotorischer Defizite der zerebellären Patienten
Zahlenmerkspanne (vorwärts/rückwärts)	Summenwert aus beiden Bedingungen	Kontrolle des Einflusses von möglichen Gedächtnisdefiziten (verbales Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis)
Corsi Block Tapping (vorwärts/rückwärts)	Summenwert aus beiden Bedingungen	Kontrolle des Einflusses von möglichen Gedächtnisdefiziten (räumliches Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis)
Untertest „Arbeitsgedächtnis“ aus der TAP	Anzahl richtiger Reaktionen Anzahl falscher Reaktionen	Kontrolle des Einfluss von möglichen Gedächtnisdefiziten (Arbeitsgedächtnis)
Recurring Figures Test	Prozentrang	Vergleichbarkeit der Experimental- und Kontrollgruppe bzgl. figuraler Gedächtnisleistungen
Color-Blindness (Farbtest)	Anzahl der Abweichungen	Ausschluss Farbblindheit

Jeder Proband erhielt für seine Teilnahme an der Studie eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 20,00 €. Die Patienten erhielten zusätzlich ihr Fahrtgeld erstattet. Die Finanzierung dieses Projektes wurde durch die Förderung seitens der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) ermöglicht.

Durchschnittlich dauerte die gesamte Testbatterie etwa drei bis vier Stunden. Um die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden nicht zu überanstrengen, wurde darauf geachtet, dass die Probanden zwischen den einzelnen Testungen genügend Pausen hatten. Die Patienten führten die Testbatterie alle an einem Termin, d.h. innerhalb eines Tages durch. Im Anschluss erhielt jede Versuchsperson eine Kernspintomographie (MRT-Messung). Zwei der zwölf gesunden Kontrollprobanden führten die Testbatterie am gleichen Tag durch, aber erhielten aus organisatorischen Gründen die MRT-Messung erst am folgenden Tag. Um die beiden Gruppen besser miteinander vergleichen zu können, wurde darauf geachtet, dass die Reihenfolge der einzelnen Testungen nach einem einheitlichen Schema beibehalten wurde.

In der folgenden Tabelle sind die einzelnen Hintergrundvariablen aufgelistet und werden im Einzelnen noch einmal ausführlich erläutert.

Der Versuchsablauf umfasste eine neurologische Untersuchung (Neurostatus) der einzelnen Probanden durch einen Neurologen der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Essen, die den Grad der Ataxie eines jeden Patienten entsprechend der Ataxie Scores von Trouillas [Trouillas et al., 1997] festhalten sollte. Jeder Proband wurde einer ausführlichen neuropsychologischen Hintergrunddiagnostik unterzogen und führte anschließend das eigentliche experimentelle Paradigma zum visuomotorisch-assoziativen Lernen durch.

Diese neuropsychologischen Teste dienten zur Einschätzung kognitiver Fähigkeiten im Bereich des Gedächtnisses (Recurring-Figures-Test; Zahlenmerkspanne; Corsi Block Tapping, Arbeitsgedächtnis). Mit diesen Testen wurden das Kurzzeitgedächtnis und das Arbeitsgedächtnis anhand von verbalem und visuellem Material überprüft, sowie das figurale Gedächtnis. Hierzu ließ man die Probanden Zahlenmerkspannen vorwärts und rückwärts aufsagen, ein Test aus der deutschen Adaptation der Wechsler Memory Scale (WMS) [Härting et al., 2000]. Weiterhin führten die Probanden den Test zum Corsi Block Tapping vorwärts und rückwärts durch [Schelling & Hättig, 1993], einen Test zum „Arbeitsgedächtnis“ aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) [Zimmermann & Fimm, 1992] und den Recurring-Figures-Test in der Kurzversion (RFT) [Kimura, 1963; Härtje & Rixecker, 1978]. Zur weiteren Prüfung der Aufmerksamkeit wurden aus

der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) [Zimmermann & Fimm, 1992] noch zwei weitere Tests ausgewählt. Der erste Test „Alertness“ erlaubte eine Einschätzung der einfachen Reaktionszeit mit und ohne Warnton. Der zweite Test „Visuell Scanning“ sollte okulomotorische Defizite aufdecken, die womöglich das spätere Ergebnis des eigentlichen Paradigmas negativ beeinflussen könnten. Diese beiden Unterteste dienten der Kontrolle über motorische Einflüsse auf die Ergebnisse der Lernaufgabe, weil bei der kognitiv-assoziativen Lernaufgabe motorische Komponenten nicht vollständig ausgeschlossen werden können.

Ein Intelligenztest (SPM) [Raven, 1956] wurde durchgeführt, um eine bessere Vergleichbarkeit der Kontrollgruppe mit der Patientengruppe gewährleisten zu können. Der Beck Depressions Inventar (BDI) diente zur Kontrolle möglicher depressiver Verstimmungen, die Einfluss auf die Testergebnisse haben könnten. Schließlich wurden noch der Farb- und Figurenerkennungstest (Colour-Blindness) durchgeführt. Dieser Test sollte eine mögliche Rot-Grün-Blindheit ausschließen, weil ein gutes Farbsehvermögen die Grundvoraussetzung für die korrekte Durchführung des eigentlichen Paradigmas ist.

4.5 Hintergrundvariablen im Einzelnen

4.5.1 Intelligenztest: Standard Progressive Matrices (SPM)

Die Untersuchung mittels Standard Progressive Matrices [Raven, 1956] diente der Bestimmung des allgemeinen Intelligenzniveaus, zusätzlich zu der erfassten Schulbildung der einzelnen Probanden. Sie wurde ohne zeitliche Begrenzung durchgeführt, um nicht die Leistung der Patienten mit zerebellären Erkrankungen auf Grund ihrer motorischen Defizite zu beeinträchtigen.

Das Testverfahren ist weitgehend frei von motorischen oder sprachlichen Einflüssen.

Der Test besteht aus sechzig Aufgaben und ist in fünf Teile á zwölf Aufgaben unterteilt. Der Schwierigkeitsgrad nimmt innerhalb der einzelnen Teile systematisch zu. Jede Aufgabe stellt sich als eine Art „Puzzlespiel“ dar. Dem Probanden werden nacheinander geometrische Muster auf einer DinA4 Seite präsentiert, die jeweils eine freie Lücke aufweisen. In der ersten Hälfte der Aufgabe werden dem Probanden jeweils sechs verschiedene „Puzzlesteine“ für jedes einzelne Muster zur Auswahl gezeigt, von denen aber nur ein „Puzzlestein“, auf Grund seiner geometrischen Musterung die Lücke richtig ausfüllt. In der zweiten Hälfte der Aufgabe erhält der Proband acht „Puzzlesteine“ zur

Auswahl. Der Proband wird aufgefordert, die für ihn passende Musterung („Puzzlestein“) auszuwählen, die in die freie Lücke des bereits vorgegebenen Musters passt.
Als abhängige Variable wurde hier der erzielte Prozentrang ausgewählt, der sich aus der Anzahl richtig gelöster Aufgaben in Abhängigkeit vom Alter errechnen lässt.

4.5.2 Beck Depressions Inventar (BDI)

Die Testung zum Beck Depressions Inventar (BDI) [Beck, 1993] wurde in die neuropsychologische Hintergrundsdiagnostik mit aufgenommen, um von den Versuchsteilnehmern ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung des Ausmaßes einer depressiven Symptomatik zu erhalten. Anhand dieser Vorgabe konnte ein möglicher Einfluss der Stimmungslage, die sich auf die Leistung im experimentellen Paradigma auswirken könnte, kontrolliert werden. Die Probanden wurden gebeten, jede Frage hinsichtlich eines Auftretens und der Intensität während der vorangegangenen Woche einzustufen.
Die Probanden erhielten einen Fragebogen mit 21 Fragen zu ihrer Befindlichkeit und wurden gebeten, jede Frage hinsichtlich des Auftretens und der Intensität während der letzten Woche anhand einer vierstufigen Skala von 0 bis 3 einzustufen.
Im Einzelnen wurden Fragen zu den Themen traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Strafbedürfnis, Selbsthass, Selbstanklagen, Selbstmordimpulse, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug und Isolierung, Entschlussunfähigkeit, negatives Körperbild, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hypochondrie und Libidoverlust gestellt.
Als abhängige Variable ergibt sich ein Summenwert aus der Addition der Punktwerte für die jeweils gewählte Antwort.

4.5.3 Alertness (TAP)

Dieser Untertest entstammt aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) [Zimmermann & Fimm, 1992] und dient der Erfassung der Reaktionsfähigkeit auf einen einzelnen visuellen Reiz.
Die Untersuchung besteht darin, dass die Reaktionszeit auf einen visuellen Reiz (ein Kreuz auf dem Bildschirm) mit und ohne einen akustischen Warnreiz [Letourneau et al., 1986; Posner, et al., 1976] erfasst wird.
Der Test besteht aus vier Blöcken à 20 Durchgängen.
Aufgabe der Versuchsperson bei diesem Test ist es, auf einen visuellen Reiz, der auf dem Bildschirm dargeboten wird, mit einem Tastendruck zu reagieren.

Der Untertest besteht aus vier Durchgängen. Im zweiten und dritten Durchgang wird der visuelle Reiz durch einen Warnton angekündigt, im ersten und vierten Durchgang erscheint der visuelle Reiz ohne vorhergehenden Warnton.
Durch die Bedingungsvariation wird eine getrennte Erfassung der phasischen und tonischen Alertness [Posner & Petersen, 1990] ermöglicht.
Als abhängige Variable wurde die mittlere Reaktionszeit aller vier Durchgänge gewählt. Zusätzlich wurde der Kennwert für die phasische Alertness als abhängige Variable definiert, der aus der Differenz zwischen der gemittelten Reaktionszeit für die Blöcke mit und ohne Warnton geteilt durch die gemittelte Reaktionszeit aller vier Blöcke berechnet wird [Zimmermann & Fimm, 1992].
Mit diesem Test konnte das erwartete motorische Defizit der Hände quantifiziert und sein möglicher Einfluss auf das experimentelle Paradigma kontrolliert werden. Zusätzlich konnte auch die Fähigkeit zur Aufmerksamkeitssteigerung in Erwartung eines Reizes hoher Priorität erfasst werden.

4.5.4 Visual Scanning (TAP)

Der Untertest „Visual Scanning“ aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) [Zimmermann & Fimm, 1992] dient zur Kontrolle okulomotorischer Defizite, die bei Patienten mit zerebellären Erkrankungen häufig auftreten.
Bei dieser Aufgabe soll eine visuell auf dem Bildschirm präsentierte Matrix so schnell und genau wie möglich nach einem spezifischen Stimulus abgesucht werden. Befindet sich in der Matrix von Quadraten ein Quadrat mit einer nach oben geöffneten Seite, so muss die rechte Antworttaste gedrückt werden.
Ist kein Quadrat mit einer Öffnung nach oben enthalten, so muss die linke Antworttaste gedrückt werden.
Die abhängige Variable entspricht dem Mittelwert der Reaktionszeiten bei den Durchgängen, in denen kein kritischer Reiz erschien. Der Wert spiegelt die eigentliche Zeit des visuellen Absuchens wieder, da in diesen Durchgängen die gesamte Matrix überblickt und somit bearbeitet werden musste. Zusätzlich wurde die Anzahl falscher Reaktionen als abhängige Variable mit hinzu genommen.

4.5.5 Gedächtnis

4.5.5.1 Zahlennachsprechen und Corsi Block Tapping vorwärts und rückwärts

Die Gedächtnisspanne wurde mittels der Zahlenspanne aus der deutschen Adaptation der Wechsler-Memory-Scale (WMS) [Härting et al., 2000] ermittelt; mit Hilfe des Corsi Block Tapping Test [Schelling & Hättig, 1993] wurde das visuell-räumliche Kurzzeitgedächtnis überprüft.

Mit Hilfe der Zahlenmerkspanne vorwärts wird ein Maß für das verbale Kurzzeitgedächtnis und mit Hilfe der Zahlenmerkspanne rückwärts ein Maß für das verbale Arbeitsgedächtnis ermittelt.

Beim Zahlennachsprechen und Blocktippen vorwärts werden den Versuchspersonen hierzu Zahlenreihen vorgesprochen bzw. vorgetippt, die sie unmittelbar reproduzieren bzw. nachtippen sollen. Die Zahlenlänge steigt von zunächst drei Ziffern auf bis zu acht Ziffern nach jeweils zwei Durchgängen an, indem die Anzahl der zu reproduzierenden Ziffern um eine Zahl wächst. Der Test wird abgebrochen, wenn eine Versuchsperson beide Durchgänge einer Zahlenreihenlänge nicht mehr richtig wiedergeben kann.

Als Maß für die Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses gilt die Zahlenreihenlänge, die zuletzt richtig wiedergegeben wurde.

Beim Zahlennachsprechen und Blocktippen rückwärts werden den Probanden wieder Zahlenreihen vorgesprochen bzw. vorgetippt, die sie unmittelbar danach in umgekehrter Reihenfolge wiederholen bzw. nachtippen sollen.

Begonnen wird mit einer Zahlenreihe, die bei Erfolg sukzessiv um ein Item verlängert wird, bis der Proband zwei Durchgänge hintereinander falsch wiedergibt.

Als Maß für die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses gilt hier ebenfalls die Zahlenreihenlänge, die der Proband zuletzt richtig in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben konnte.

Als abhängige Variable wurden die Rohwerte für das Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts addiert und es wurde ein Gesamtscore für verbale und räumliche Kurzzeitgedächtnisleistungen ermittelt.

4.5.5.2 Arbeitsgedächtnis (TAP)

Der Test „Arbeitsgedächtnis“ wurde der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) [Zimmermann & Fimm, 1992] entnommen.

Er misst die Arbeitsgedächtnisleistung in einem höheren als dem durch die Zahlenmerkspanne erfassten Schwierigkeitsbereich.

In dieser Studie wurde den Probanden die dritte von drei möglichen Testversionen vorgegeben.
Die Aufgabe besteht darin, dass dem Probanden nacheinander auf dem Bildschirm eine einstellige Zahlfolge präsentiert wird und er die zuletzt gesehene Zahl mit der vorletzten gesehenen Zahl vergleichen soll, ob sie gleich oder verschieden ist. Bei Vorliegen der gleichen Zahl sollte der Proband eine Antworttaste bedienen.
Als abhängige Variable dient zum einen die Anzahl der richtigen Treffer, zum anderen aber auch die Anzahl der falschen Reaktionen.

4.5.5.3 Recurring-Figures-Test

Der Recurring-Figures-Test [Kimura, 1963; Hartje & Rixecker, 1978] dient als Maß für das Lernvermögen figuraler Information [von Cramon & Mai, 1995].
In dieser Studie wurde er in der Kurzform mit 120 Karten dargeboten. Diese 120 Karten mit zum Teil anschaulichen und zum Teil abstrakten Figuren werden dem Probanden nacheinander, jeweils drei Sekunden lang, gezeigt und er wird aufgefordert zu entscheiden, ob er bei einigen Figuren eine wiederholte Darbietung erkennt.
Innerhalb der ersten 20 Darbietungen gibt es keine Wiederholung.
Gemessen wird die Anzahl der Figuren, die der Proband als sich wiederholend wieder erkannt hat. Der Rohwert errechnet sich aus der Differenz zwischen richtig wieder erkannten Figuren und fälschlicherweise wieder erkannten Figuren. Der Rohwert wird zusätzlich nach dem Alter korrigiert.
Als abhängige Variable wird der Prozentrang gewählt.
In dieser Studie diente der Recurring-Figures-Test als Maß für das figurale Gedächtnis.

4.5.6 Colour Blindness (Farbtest)

Um eine Farbsinnesstörung, die die Leistungen im experimentellen Paradigma beeinträchtigen könnte, frühzeitig auszuschließen, wurde mit den Probanden der Test „Colour-Blindness“ mit Hilfe von Ishihara Tafeln (Ishihara`s design charts) [Ishihara, 1990] durchgeführt.
Dem Probanden werden insgesamt acht Karten hintereinander gezeigt. Die ersten beiden Karten zeigen einen orangen Kreis und dann ein oranges Quadrat auf grünem Hintergrund, und der Proband wird befragt, ob er diese beiden Figuren erkennt.

Die dritte und die vierte Karte zeigen ebenfalls Figuren (Kreis, Quadrat), und der Proband wird ebenfalls befragt, ob er diese erkennt. Die fünfte Karte zeigt eine orange Linie auf grünem Hintergrund. Der Proband wird aufgefordert, diese Linie vom Anfangspunkt bis zum Endpunkt mit einem Finger nachzufahren. Die letzten drei Karten zeigen ebenfalls Linien in unterschiedlichen Farben, und auch hier soll der Proband diese nachzeichnen.
Als abhängige Variable gelten das richtige Erkennen der einzelnen Figuren sowie das richtige Nachfahren der entsprechenden Linien mit dem Finger.

4.5.7 Kernspintomographie (MRT-Messung)

Zur volumetrischen Messung des Hirnstammes, des totalen Kleinhirnvolumens, des totalen intrakraniellen Volumens (TICV) und des gesamten Gehirnvolumens erhielt jeder der Teilnehmer, Patienten wie auch die gesunden Personen, eine Untersuchung mittels Kernspintomographie (MRT).
Ein Kernspintomograph wird in der Radiologie benutzt, um Körperstrukturen, wie z.B. das Gehirn, nicht-invasiv darzustellen. Dabei wird keine Röntgenstrahlung benutzt, sondern ein magnetisches Feld erzeugt. Für die Untersuchung musste den Probanden kein Kontrastmittel gegeben werden. Die Untersuchung dauerte ca. 30 Minuten, während derer die Probanden auf dem Rücken auf der Untersuchungsliege des Kernspintomographen mit geschlossenen Augen liegen.
Es wurden verschiedene Sequenzen an einem Siemens Sonata 1,5 Tesla MR Scanner ausgewählt: Eine T2 Turbospinecho-Sequenz, die einerseits sagitale Schnitte (Aufnahmematrix 512 x 512, FoV 240 mm, TR = 4870 ms, TE = 102 ms, Flipwinkel 150^0, Voxelgröße 0,8 x 0,5 x 3 mm, 19 slices, Messdauer: 4:40 min) und andererseits transversale Schichten (Aufnahmematrix 512 x 512, FoV 230 mm, TR = 4800 ms, TE = 105 ms, Flipwinkel 150^0, Voxelgröße 1,0 x 0,9 x 6 mm, 19 slices, Messdauer: 0:50 min) anfertigte.
Weiterhin wurde eine 3D-T1 gewichtete MPRAGE Messung mit sagitalen Schnitten anfertigt (Aufnahmematrix 256 x 256, FoV 256, TR = 4600 ms, TE = 4,38 ms, Flipwinkel 8^0, Voxelgröße 1,0 x 1,0 x 1,0 mm, 160 slices, Messdauer 10:16 min) und zum anderen T2 FLASH Messungen, die in der transversalen Ebene (Aufnahmematrix 256 x 256, FoV 220 mm, TR = 80 ms, TE = 50 ms, Flipwinkel $10^{0,}$ Voxelgröße 1,1 x 0,9 x 1,5 mm, 56 slices, Messdauer 8:20 min) durchgeführt wurden.
Die MRT-Rohdaten wurden mit einem DICOM Converter des ECCET Programms konvertiert. An einem Linux PC wurden die Volumina halbautomatisch erstellt und mit Hilfe einer ECCET-Software (www.eccet.de), die speziell für Visualisierung und Seg-

mentierung von MRT und CT-Daten bereitgestellt wurde, ausgewertet. Für die Berechnung der Daten wurden MPRAGE Aufnahmen verwendet.

Die MPRAGE Aufnahmen wurden zuerst mit einem Gauss Rausch Reduktionsfilter verarbeitet [Winkler et al., 1999]. Im Anschluss wurde der Hirnstamm halbautomatisch segmentiert und von den Pedunkeln des Kleinhirns, die in das Kleinhirnvolumen eingeschlossen wurden, getrennt. Vollautomatische oder manuelle Segmentierungen des Hirnstammes sind schwierig herzustellen, weil sich sowohl der Hirnstamm wie auch die Pedunkel des Kleinhirns mit einer ähnlichen Intensität auf den MRT-Schnitten präsentieren.

Aus diesem Grund versuchte man den Hirnstamm, der oberhalb und unterhalb von den Pedunkeln des Kleinhirns begrenzt wird, manuell auf zwei axialen Schnitten einzuzeichnen, um ihn auf diese Weise sauber vom umliegenden Gewebe zu trennen. Mit Hilfe eines Interpolationsmodul des ECCET Programms, genannt „hull“, konnten die einzelnen Schnitte (die Distanz zwischen zwei benachbarten Schnitten beträgt etwa 20 mm) miteinander verbunden werden.

Das Interpolationsmodul ermöglicht es, unabhängig vom Auswerter, den Hirnstamm von den Pedunkeln des Kleinhirns abzugrenzen und auf diese Art jederzeit reproduzierbar zu sein. Im nächsten Schritt wurde das Kleinhirn halbautomatisch markiert und dann mit einem 3D füllenden Algorithmus segmentiert. Mit Hilfe des Algorithmus ist es möglich, Unterschiede zwischen den verschiedenen Hirngeweben und der umgebenden zerebrospinalen Flüssigkeit (Liquor) hervorzuheben.

Die TICV beinhaltet sowohl das Gehirn als auch die Volumina der zerebrospinalen Flüssigkeit, die sich nach kaudal bis zum Foramen magnum ausbreitet. Zur Berechnung der TICV wurde von den 160 gemessenen sagitalen Schichten die Gehirnknochengrenze in jeder zehnten Schicht umzeichnet, nachdem die MPRAGE-Bilder vorher gefiltert waren. Auf segmentaler Ebene wurden die eingezeichneten Schichten mithilfe des „hull“ Interpolationsmoduls miteinander verbunden, um so ein gesamtes 3D-Segment zu erstellen, das die zerebrospinale Flüssigkeit (Liquor) und den Kortex beinhaltet. Zur Messung des gesamten Gehirnvolumens wurden die Voxel der grauen und der weißen Masse zusammengefasst. Zuerst wurden das Kleinhirn, der Kortex, und der Hirnstamm in den gefilterten MRT-Volumina automatisch markiert, um sie dann zu segmentieren, mit dem gleichen 3D füllenden Algorithmus, der zuvor zur Segmentierung des Kleinhirns benutzt wurde. Das erstellte 3D-Volumen wurde visuell betrachtet und in einigen Fällen wurden noch zusätzlich einige manuelle Korrekturen durchgeführt. Die Voxelzahl der

entsprechenden segmentierten MRT-Daten wurde schließlich mit dem Volumen eines Voxels multipliziert, um so dass Volumen in Kubikzentimetern errechnen zu können.

4.6 Experimentelles Paradigma zum assoziativen Lernen

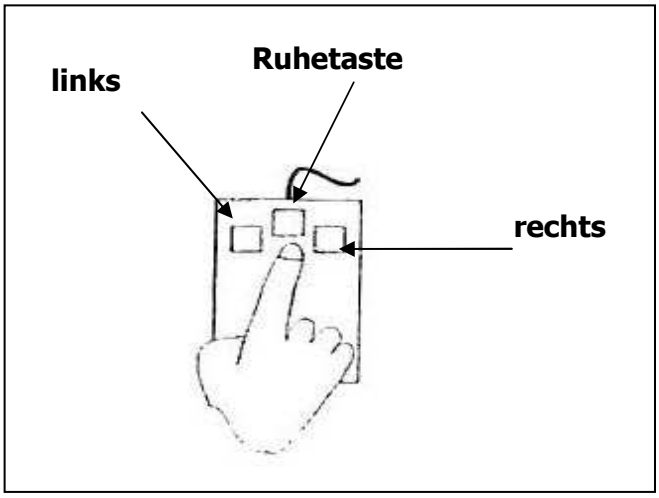
4.6.1 Technische Voraussetzungen des experimentellen Paradigmas

Die Lernaufgabe wurde den Probanden mit Hilfe einer im Labor entwickelten PC-Testsoftware auf einem 15-Zoll Farbmonitor dargeboten. Die Probanden saßen in einem Abstand von ungefähr 60 cm in bequemer Haltung vor dem Bildschirm. Während des gesamten Versuchs war die Hintergrundfarbe des Monitors hellgrau. Auf dem Bildschirm erschienen die Anweisungen und der Feedback (Entscheidungszeit gemessen in ms) in schwarzer, dicker, für jeden Teilnehmer gut lesbarer Schrift.

4.6.2 Tastatur

Die Tastatur bestand aus einer zentralen „Ruhetaste“ und zwei „Antworttasten“. Rechts und links der „Ruhetaste“ befanden sich im Abstand von 1 cm jeweils die „Antworttasten“. Die Antworttasten hatten eine Oberfläche von ca. 1 cm².

Abbildung 1: Tastatur für die Durchführung des Paradigmas



Die Tastatur war so aufgebaut, dass sich in der Mitte eine berührungssensitive runde „Ruhetaste“ befand, die der Proband berühren musste, um jeden Durchgang zu starten. Diese Taste (Durchmesser 2 cm) wurde bewusst berührungssensitiv konzipiert, weil

bekannt ist, dass Patienten mit zerebellären Störungen häufig Probleme haben, einen ausgeübten Druck konstant zu halten und ihre Kraft zu kontrollieren [Müller & Dichgans, 1995]. So lässt sich die Entscheidungszeit genauer bestimmen, denn es wird vermutet, dass die Patienten mit einer nicht-berührungssensitiven Taste größere Schwierigkeiten haben und sich auf Grund ihrer motorischen Defizite vermutlich von der eigentlichen kognitiven Lernaufgabe ablenken lassen, um ihre freien Ressourcen und ihre Konzentration stärker auf die motorische Anforderung auszurichten.

Die Probanden wurden gebeten, die Tastatur nur mit dem Zeigefinger ihrer dominanten Hand für die verschiedenen Aufgabenstellungen zu nutzen.

Es wurde zwischen der Entscheidungszeit und Bewegungszeit differenziert. Die Entscheidungszeit wurde definiert als die Zeit zwischen dem Erscheinen des schwarzen Punktes und dem Loslassen der „Ruhetaste“. Es ist davon auszugehen, dass der kognitive Entscheidungsprozess, welche Reaktion auszuführen ist, innerhalb dieser Zeit stattfindet.

Als Bewegungszeit wurde die Zeit vom Loslassen der „Ruhetaste“ und dem endgültigen Drücken der entsprechenden „Antworttaste“ gemessen.

4.6.3 Stimuli im Paradigma

4.6.3.1 Auseinandersetzung der Probanden mit zwei verschiedenen Paradigmen

Im „einfachen“ Paradigma mussten die Probanden die Assoziation von einer Farbe und einer motorischen Antwort erlernen (Stimulus-Reaktions-Paradigma). Der Farbstimulus war ein Farbquadrat, das einmal präsentiert wurde; die motorische Antwort bestand entweder aus dem rechtem oder dem linken Tastendruck. Im Stimulus-Reaktions-Paradigma (= SR-Paradigma) wurden vier verschiedene Farben zur Richtungsvorgabe benutzt. Dieses „einfache“ Paradigma ist in einer anderen Doktorarbeit [Ohde, 2006] ausführlich dargestellt.

Im „schwierigen“ Stimulus-Stimulus-Reaktions-Paradigma (= SSR-Paradigma) mussten die Probanden die Assoziation von zwei Farben und einer motorischen Antwort lernen. Hier wurden vier Farbpaare mit einer ihnen zugeordneten Richtung derart verknüpft, dass beide Farben eines Farbpaares gelernt werden mussten, um die richtige Antwortseite vorhersehen zu können. Ein Beispiel für eine Kombination Farbpaar/Richtung war z.B. blau + lila rechts oder blau + orange links (vgl. die Farbsets unten in 5.6.3.2).

Die Farbreihenfolge war in jedem Durchlauf die gleiche abgesehen von Block 9 und 10, wo die Sequenz unerwartet wechselte (Sequenzdreher). In den letzten beiden Blöcken

wurden die Farbquadrate wieder in ihrer Ausgangsordnung gezeigt. Beim Sequenzdreher lautete die Kombination z.B. statt der ursprünglichen Reihenfolge blau + lila rechts nunmehr lila + blau rechts.

Die Probanden wurden vor dem Untersuchungsbeginn darüber informiert, dass ihnen auf dem Bildschirm vier Farbpaare präsentiert würden, und dass jedem dieser vier Farbpaare eine feste Richtung rechts oder links zugeordnet ist (vgl. Anhang 10).

Das Paradigma besteht aus insgesamt 12 Blöcken mit vier Lernbedingungen und zwei Kontrollbedingungen. Die vier Lernbedingungen bestehen aus vier verschiedenen Farbquadraten, während die zwei Kontrollbedingungen aus der Kontrollbedingung Kreis und zum anderen aus der Kontrollbedingung Pfeil bestehen.

Es sollte untersucht werden, ob die Probanden, die einmal die Assoziation gelernt haben, einen sichtbaren Lernerfolg – definiert anhand von kürzeren gemessenen Entscheidungszeiten – also einen Entscheidungszeitvorteil gegenüber denjenigen haben, die keine Assoziation gelernt haben, ebenso bei der Kontrollbedingung „Kreis“, bei der es keinen Vorhersagewert gibt.

Die Probanden wurden informiert, dass die Entscheidungszeiten gemessen werden, und dass sowohl die Geschwindigkeit wie auch die Genauigkeit gleich wichtige Charakteristika der Aufgabenstellung sind. Sie sollten versuchen, eine Verknüpfung zwischen einem Farbpaar und der damit fest verknüpften „Antwortseite“ herzustellen.

4.6.3.2 Lernbedingung

In den Blöcken eins bis acht und elf und zwölf wurden die Farbpaare in fester Sequenz dargeboten, und zwar in der Form, dass die zwei Farbstimuli in fester Reihenfolge mit einem linksseitigen Antworttastendruck oder mit einem rechtsseitigen Antworttastendruck assoziiert waren. Eine Ausnahme lag in den Blöcken neun und zehn vor, in denen die feste Sequenz unerwartet aufgehoben wurde, und in denen die Reihenfolge der nacheinander gezeigten Farbquadrate wechselte (Sequenzdreher). Mit Absicht wurden Farbquadrate ausgewählt, um sowohl visuell-räumliche Aspekte wie auch Verbalisierungseffekte aus der Aufgabe zu kontrollieren. Dass Patienten möglicherweise dysarthrisch sind, konnte bereits in einer ähnlichen Studie [Drepper et al., 1999] an Kleinhirnpatienten gezeigt werden, die eine Tendenz für eine Zunahme des Defizits assoziativen Lernens mit der Schwere der Dysarthrie zeigten und auf diese Weise die Ergebnisse beeinflussten.

Die Probanden wurden informiert, dass zwei Farbquadrate ein Farbpaar bilden, das die entsprechende Richtung vorhersagt und sie wurden gebeten, sich die entsprechenden zwei Stimuli mit der folgenden Antwortseite einzuprägen. Das Farbset bestand aus verschiedenen Farbquadraten: blau, hellgrün, violett, orange.

Abbildung 2: **Farbsets für die das „einfache“ Paradigma zum Stimulus-Reaktionslernen (SR) und für das „schwere“ Paradigma zum Stimulus-Stimulus-Reaktionslernen (SSR). Im Folgenden wird der Ablauf für die Probanden in zwei verschiedenen Reihenfolgen dargeboten. Entweder wurde zuerst mit der Stimulus-Reaktionsaufgabe begonnen und dann im Anschluss die Stimulus-Stimulus-Reaktionsaufgabe durchgeführt**

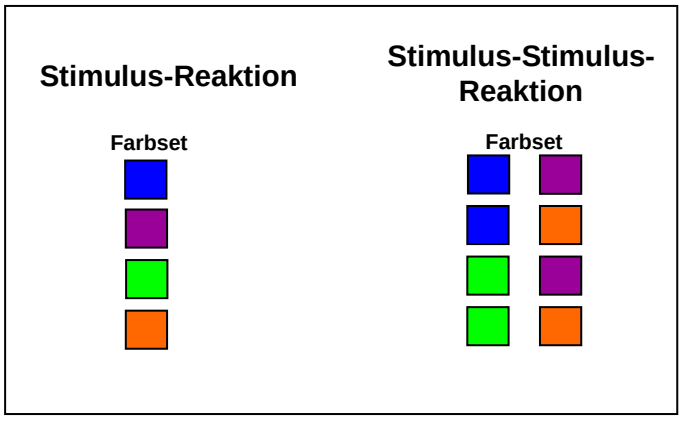
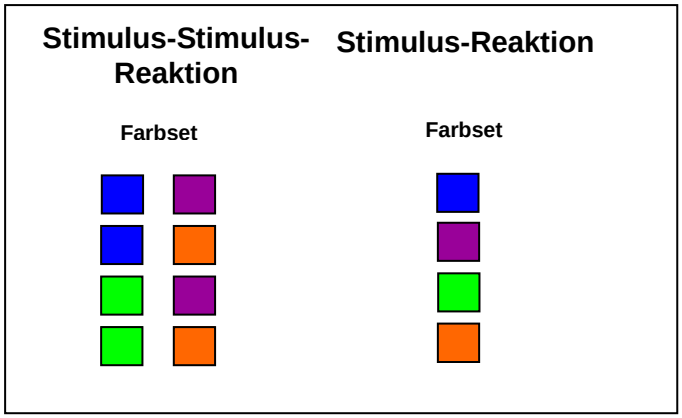


Abbildung 3: **Farbsets können auch in umgekehrter Reihenfolge beginnen**



Die Zuordnung eines jeden Farbquadrates zu einer bestimmten Seite war eindeutig und bot dem Probanden, wenn er die gegebene Assoziation erst einmal gelernt hatte, eine 100%-ige Vorhersage darüber, mit welcher Antworttaste zu reagieren war. Mit Hilfe dieses erworbenen Wissens konnte sich der Proband unmittelbar nach der Präsentation der Farbpaare der richtigen Seite zuwenden und so schneller durch Drücken der richtigen Antworttaste reagieren.

Die Lernbedingungen setzten sich aus vier verschiedenen Farbquadraten zusammen, aus denen vier Farbpaare zusammengestellt wurden. Da es sich in der Pilotphase herausgestellt hatte, dass es günstiger ist mit einander kontrastierende Farben zu nehmen, wurden zwei verschiedene Farbsets mit deutlich unterschiedlichen Farbpaaren verwandt (siehe Abbildungen 2 + 3). Hierdurch sollte vor allem vermieden werden, dass Lerneffekte wegen ungünstiger Farbwahl zu gering sind.

4.6.3.3 Kontrollbedingungen

Neben den oben beschriebenen Lernbedingungen gab es zwei Kontrollbedingungen. Einmal die Kontrollbedingung „Kreis“ und zum anderen die Kontrollbedingung „Pfeil“. Sie wurden eingesetzt, um „Bottom“- und „Ceiling“- Effekte kontrollieren zu können. Mit Hilfe dieser Kontrollbedingungen sollte sichergestellt werden, dass die Patienten trotz ihres motorischen Defizits in der Lage waren, ihr Antwortverhalten in Abhängigkeit vom Informationsgehalt des Stimulusmaterials zu variieren.

Es sollte untersucht werden, ob die Kontrollbedingung „Pfeil“, die eine maximale Vorhersageinformation über die Antwortseite beinhaltet, angezeigt durch die Richtung der Pfeilspitze, bei allen Probanden im Vergleich zu der Kontrollbedingung „Kreis“, ohne jegliche Vorhersageinformation, zu deutlich kürzeren Entscheidungszeiten führt.

In der Kreisbedingung wurden in der Bildschirmmitte statt der Farbquadrate hintereinander zwei schwarze Kreise gezeigt. Im Unterschied zu der Lernbedingung, die oben beschrieben wurde, gab es bei der Kreisbedingung nicht die Möglichkeit, den Lernerfolg durch eine zuvor gelernte Assoziation zwischen Stimulus und Reaktion, zu verbessern, denn die Antwortseite variierte nach einem Zufallsprinzip die Kreiswachstumsseite. Der Kreis, der auf der Bildschirmmitte erschien (Durchmesser 2,5 cm) beinhaltete keinerlei Vorhersageinformation über die entsprechende Antwortseite. Im Unterschied zu der Lernbedingung, bei der es durch Lernen der Assoziation einen Reaktionsvorteil gab, blieb die Kontrollbedingung Kreis ohne einen Reaktionsvorteil.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Kreisbedingung diejenigen Reaktionszeit-charakteristika widerspiegelt, die sich ergeben, wenn das Antwortverhalten dem Zufalls-prinzip überlassen wird und es keine Vorhersageinformation zu erlernen gibt. Somit ließ sich die benötigte Entscheidungszeit bei fehlender Richtungsinformation festlegen.

Anders sieht es mit der Kontrollbedingung „Pfeil“ aus. Hier wurde zunächst ein schwarzer Kreis auf der Bildschirmmitte präsentiert und nachfolgend erschien ein schwarzer Pfeil auf der linken oder rechten Bildschirmseite.

Die Pfeilspitze zeigte entweder auf die rechte oder auf die linke Bildschirmseite. Die Richtung, in die die Pfeilspitze zeigte, sagte valide immer die richtige Seite voraus, auf der der schwarze Punkt während der Präsentation des Pfeils wachsen würde. Der Proband wusste daher bereits durch die Richtungsvorgabe der Pfeilspitze, ohne dass er dies aktiv hätte erlernen müssen, mit welcher Antwortseite er zu reagieren hatte. Das Reaktionszeit-charakteristikum der Kontrollbedingung Pfeil, spiegelt die kürzeste Reaktionszeit bei 100%-igem Vorwissen über die Verknüpfung zwischen Stimuluspaar und Antwortseite wider und ist deshalb ein Maß für eine maximal schnelle Reaktion, bei der eine eindeutige Richtungsinformation vorgegeben wird, und die lernunabhängig ist.

Abbildung 4: **Versuchsablauf für die Kontrollbedingungen (Kreis) und (Pfeil) mit Angabe der Entscheidungszeiten als Rückmeldung angegeben in ms für das SSR-Paradigma**

Stimulus-Stimulus-Reaktionsparadigma

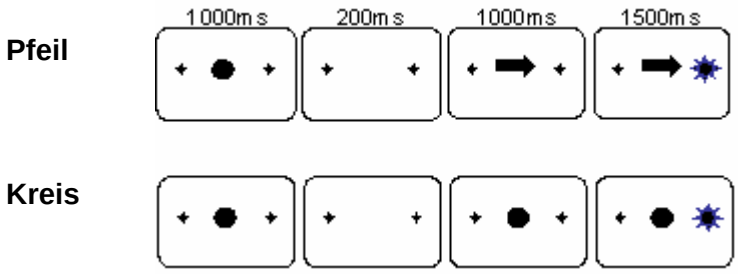
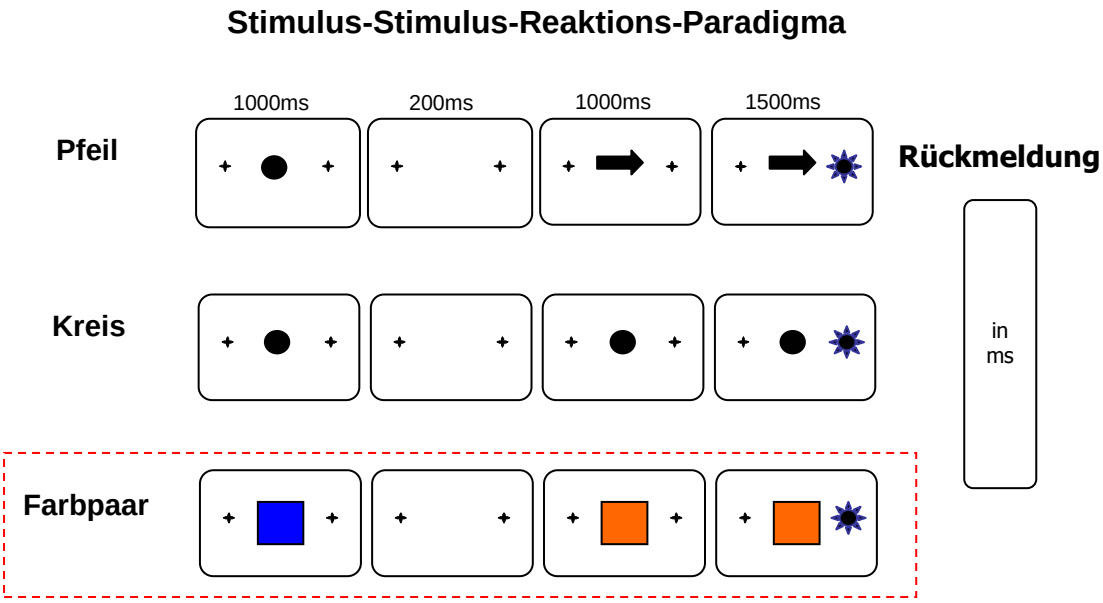


Abbildung 5: Übersicht über den Versuchsablauf für alle drei Bedingungen [Lernbedingung (rot umrandet) und Kontrollbedingungen] mit Information über die gemessenen Entscheidungszeiten angegeben in ms für das SSR-Paradigma



Anhand dieser beiden Kontrollbedingungen konnte überprüft werden, ob Patienten mit zerebellären Störungen in der Lage sind, trotz ihres motorischen Defizits ihre Entscheidungszeiten in lernunabhängigen Bedingungen zu reduzieren. Die Anzahl der Tastendrücke für jede Seite war für die beiden Kontrollbedingungen gleich.

4.6.3.4 Stimulushäufigkeiten und Darbietungszeiten

Zu Beginn jeder neuen Darbietung musste der Proband die Ruhetaste berühren und auf dem Bildschirm erschien für 500 ms zuerst die Hintergrundfarbe (hellgrau), gefolgt von einem schwarzen Fixationskreuz in der Bildschirmmitte. In dem SSR-Paradigma wurde nach 1s für eine weitere Sekunde in der Bildschirmmitte der erste Farbstimulus gezeigt. Dieses Farbquadrat (4,5 cm^2) wurde von zwei schwarzen Kreuzen zu beiden Seiten umgeben. Nach 200 ms, nachdem das erste Farbquadrat verschwand, erschien an dessen Stelle für 1 s ein zweites Farbquadrat. Zusätzlich zum zweiten Farbquadrat erschien dann auf der rechten oder linken Bildschirmseite ein wachsender schwarzer Kreis, auf den, sobald dieser entdeckt wurde, mit dem Loslassen der „Ruhetaste“ und dem Drücken der entsprechenden Antworttaste reagiert werden sollte. Es wurden vier verschiedene Farbquadrate immer so miteinander verknüpft, dass zwei der vier Farbquadrate jeweils ein Farbpaar bildeten, so dass es insgesamt vier verschiedene Farbpaare gab. Es reichte aber

zum Lernen eines Farbpaares nicht aus, sich nur ein Farbquadrat zu merken, es musste auch das zweite hinzukommen, um die Antwortseite vorhersagen zu können. Hierbei wurden zwei Farbpaare immer in derselben Reihenfolge dargeboten, also als feste Sequenz (z.B. „violett – orange – rechts“), und zwei Farbpaare in unterschiedlicher Reihenfolge, also ohne feste Sequenz, aber mit derselben Richtungsvorgabe (z. B. „grün – blau – links“ oder „blau – grün – links“).

Als eine Art Feedback wurden den Probanden die gemessene Entscheidungszeit mitgeteilt, die als abhängige Variable festgehalten wurde. Sie wurde definiert als die Zeit zwischen dem Beginn des Wachstums des schwarzen Kreises und dem Loslassen der „Ruhetaste“. Es konnte davon ausgegangen werden, dass sich die Entscheidungszeiten mit zunehmendem Lernen der Assoziationen der Farbpaare und der mit ihnen verbundenen Richtungsinformationen – angezeigt durch den schwarzen wachsenden Punkt – sich im Verlauf der einzelnen Blöcke verringern würden. Der Lernerfolg wurde als Veränderung der Entscheidungszeiten für die unterschiedlichen Lernbedingungen über die Durchgänge hinweg quantifiziert. Nach jedem Versuchsablauf wurden die Probanden über ihre Entscheidungszeiten informiert. Wenn die Entscheidungszeiten den Mittelwert der letzten zehn Versuche 1,8mal überschritten, wurden die Probanden gebeten, schneller zu reagieren. Versuche, deren Entscheidungszeiten weniger als 100 ms oder länger als 1000 ms dauerte, wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen, genauso wie Versuche mit dem Tastendruck auf der falschen Seite.

Im Hauptdurchgang wurde eine feste Sequenz über die Blöcke 1 bis 8 aufrecht erhalten, nur in den Blöcken 9 und 10 wurde ein „Sequenzdreher“ eingeführt, der in den Blöcken 11 und 12 wieder aufgehoben wurde, um zur ursprünglichen Lernphase mit Sequenz zurückzukehren.

Zwei der Farbpaare waren mit der Präsentation des schwarzen Kreises auf der rechten Bildschirmseite und die anderen zwei Farbpaare waren mit dem schwarzen Kreis auf der linken Bildschirmseite verknüpft. Die Reihenfolge von den Farbpaaren und der entsprechenden Seite blieb über den gesamten Versuchsablauf konstant, nur in den Blöcken 9 und 10 wechselten die Farbpaare die interne Farbreihenfolge, weil in den Blöcken 9 und 10 ein Sequenzdreher eingebaut war. Die entsprechende Antwortseite blieb aber bestehen.

Während der Präsentation des zweiten Stimulus innerhalb der Lernbedingungen oder der Kontrollbedingungen wuchs entweder auf der rechten oder auf der linken Bildschirmhälfte ein schwarzer Kreis.

Der Proband hatte bei Erscheinen des wachsenden Kreises maximal 10 Sekunden Zeit, um seinen Zeigefinger von der „Ruhetaste“ zu lösen. War die Reaktionszeit langsamer, als sie durchschnittlich in den zehn vorherigen Durchgängen war, wurde der Proband ermahnt schneller zu reagieren, indem er die Rückmeldung „Bitte schneller antworten“ hörte.

Nachdem der Proband die „Ruhetaste“ losgelassen hatte, hatte er weitere 5 Sekunden, um die entsprechende Antworttaste zu drücken. Diese entsprechend kurze Zeitspanne gewährleistete, dass der Proband sowohl die Richtigkeit seiner Antwort, als auch die Schnelligkeit berücksichtigte. Als Feedback erschien bei richtiger Antwort auf dem Bildschirm die Entscheidungszeit in Millisekunden angegeben. Wurde die Antwort falsch gegeben, erschien die Information „Fehler“ auf dem Bildschirm.

Das experimentelle Paradigma wurde in verschiedene Phasen gegliedert. Der Versuch beginnt nach der Instruktion des Versuchablaufs mit einem Probelauf, der dazu diente, die Probanden mit der Tastatur und der Aufgabe vertraut zu machen; außerdem bot er den Probanden die Möglichkeit, noch eventuelle offene Verständnisfragen zu klären. Im Probelauf konnten die Probanden versuchen, Assoziationen zwischen dem Stimulusmaterial zu erkennen und zu lernen. Um die Ergebnisse des eigentlichen angeschlossenen Paradigmas nicht zu beeinflussen, wurden für den Probelauf andere Farbpaare ausgewählt.

Vor Beginn des eigentlichen Paradigmas wurde den Probanden eine Übersicht über alle vier Farbpaare auf dem Bildschirm präsentiert. Die Probanden wurden dahingehend instruiert, dass ihnen diese Übersicht ein zweites Mal im Anschluss an das Paradigma gezeigt werden würde; sie sollten dann auf Grund einer Abfrage versuchen, eine Verknüpfung zwischen den vier Farbpaaren und der entsprechenden Antwortseite herzustellen.

Nach der Präsentation der Übersicht folgte der eigentliche Hauptdurchgang, im Anschluss daran die angekündigte Farbabfrage, die zur Überprüfung des Lernerfolges diente.

Das Computerprogramm zeichnete automatisch die Stimuluspräsentationen sowie die gemessenen Entscheidungszeiten während des Versuchsablaufs auf.

Tabelle 3: Ablauf des experimentellen Paradigmas; in Klammern die Anzahl der Blöcke nach Zusammenfassung von je zwei Blöcken zu einem „2-er Block“ für die anschließenden Berechnungen

Ablauf des Paradigmas	Anzahl der Blöcke	Anzahl der Einzeltrials	Darbietungsanzahl je Lernbedingung	Darbietungsanzahl je Kontrollbedingung
1) Instruktion				
2) Probedurchgang	**2 (1)**	**12**	**2 x jedes Farbpaar**	**2 x Pfeil** **2 x Kreis**
3) Übersicht				
4) Hauptdurchgang	**12 (6)**	**72**	**12 x jedes Farbpaar**	**12 x Pfeil** **12 x Kreis**
5) Farbabfrage				

4.7 Statistische Auswertung

Die für diese Studie erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Superior Performing Software System [SPSS 2004, Version 11.0.] analysiert.

Zur Verringerung der Datenmenge wurden die ursprünglichen 12 Blöcke auf 6 Blöcke reduziert. Dabei wurde aus zwei aufeinander folgenden Blöcken der Mittelwert gebildet und anschließend als neuer Block dargestellt. So entspricht z.B. der jetzige Block 1 im Ergebnisteil dem Mittelwert aus den ursprünglichen Blöcken 1 und 2, der neue Block zwei ist der Mittelwert aus den früheren Blöcken 3 und 4.

In die Blöcke 9 und 10, statistisch jetzt Block 5 entspricht dem „Sequenzdreher“, der in Block 6 wieder aufgehoben wurde, um zur ursprünglichen Lernphase mit Sequenz zurückzukehren.

Für die statistische Auswertung wurden den Patienten gesunde Probanden zugeordnet, die nach den Hintergrundvariablen so ausgesucht waren, dass Patienten und gesunde Kontrollprobanden ähnliche Voraussetzungen aufwiesen. Mit Hilfe von Mittelwertvergleichen (t-Tests) wurde geprüft, ob es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab.

Zur Quantifizierung der abhängigen Variablen „Lernerfolg“ in der assoziativen Lernaufgabe diente die Messung der Entscheidungszeiten (d.h. die Zeit, die die Probanden benötigten, um nach dem Erscheinen des schwarzen Kreises die Ruhetaste los-

zulassen) pro Bedingung und Block und deren Veränderung über den Verlauf der Blöcke hinweg.

In die anschließenden Berechnungen gingen lediglich die Entscheidungszeiten richtiger Antworten des Hauptdurchgangs ein. Durchgänge mit Entscheidungszeiten über 100 ms und unter 1000 ms, sowie Durchgänge, auf die falsch reagiert wurde, wurden aus der Ergebnisanalyse herausgefiltert.

Zur Untersuchung der kognitiven Lernaufgabe wurden zunächst drei- und zweifaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung gerechnet.

Um den Sequenzeffekt der Aufgabe untersuchen zu können, wurden die Blöcke 4 und 6, die eine feste Sequenzinformation beinhalteten, gegen den Block 5 (Sequenzdreher) gerechnet und damit die Ergebnisse innerhalb der Lernphase, die eine feste Sequenz beinhaltete, mit den Werten während der Phase des Sequenzdrehers verglichen.

Innerhalb der Lernphase (Block 1-4) wurden einzelne Effekte wie der Lerneffekt (Blockeffekt), die Auswirkung der leichten Lernbedingung gegenüber der schweren Lernbedingung und damit der Sequenzinformationen auf den Lernerfolg der beiden Gruppen (Bedingungseffekt) und die Interaktion von Lernerfolg und Einfluss der Sequenzinformation zwischen den Gruppen (Block x Gruppe; Bedingung x Gruppe) untersucht.

Das motorische Defizit (Gruppeneffekt – Vergleich der Patienten mit den Kontrollprobanden), der Einfluss der prädiktiven Information (Bedingungseffekt – Kreis versus Pfeil) und die Interaktion der Bedingung mit der Gruppe (Bedingung x Gruppe) spielten bei der Berechnung der Kontrollbedingungen eine Rolle.

Die Auswertung der Abfrage am Ende des Hauptparadigmas wurde mittels eines Chi-Quadrat Test durchgeführt, durch den sowohl die Richtigkeit als auch die Sicherheit, mit der die Zuordnung gewählt wurde, ausgewertet werden konnte. Die Abfrage wurde am Schluss des Paradigmas durchgeführt, um einen möglichen Lernerfolg nachzuweisen.

5 Ergebnisse

5.1 Matching der Stichproben

Die Kontroll- und die Patientenstichprobe wurden einander nach Alter, Geschlecht, Bildung, Händigkeit, visuellem Gedächtnis (RFT) und Intelligenz (SPM) zugeordnet. An der Studie nahmen zwölf Patienten und zwölf Kontrollpersonen teil.

Durch eine Zuordnung von Kontrollprobanden mit einem ähnlichen Bildungsweg wie der der Patienten (matching) wurde versucht, aus einem unterschiedlichen Bildungsniveau der beiden Gruppen resultierende Einflüsse auf die Ergebnisse so gering wie möglich zu halten. Tatsächlich hatten vier Patienten einen Hauptschulabschluss erreicht, zwei Patienten besuchten die Realschule (2) und sechs Patienten hatten mit dem Abitur (3) abgeschlossen. In der Patientengruppe errechnete sich ein Mittelwert für den Faktor Schulabschluss von (2,2), dementsprechend betrug die Standardabweichung in der Patientengruppe (SD = 0,5). Von den Kontrollpersonen schlossen drei Personen mit der Hauptschule (1) ab, zwei mit der Realschule (2) und sieben Personen absolvierten das Abitur (3). Hier ergab sich ebenfalls ein Mittelwert von (2,2) (SD = 0,9).

Mit Ausnahme eines Patienten und eines Kontrollprobanden waren die Versuchsteilnehmer Rechtshänder. Die Patientenstichprobe unterschied sich im Alter und auch bezüglich der zusätzlichen Matchingvariablen für das visuelle Gedächtnis und der Intelligenz nicht signifikant von der zugeordneten Kontrollstichprobe. Die 12 Kleinhirnpatienten hatten ein durchschnittliches Alter von 53,33 Jahren (SD = 10,37) mit einer Altersspanne vom 40sten bis zum 70stes Lebensjahr. Im Vergleich dazu waren die Kontrollpersonen ebenfalls zwischen 40 und 70, mit einem durchschnittlichen Altersdurchschnittswert von ebenfalls 53,33 Jahren (SD = 10,89).

Tabelle 4: **Übersicht über die Patienten und die gesunde Probanden (M = Mann, F = Frau, jeweils mit Alter, Hs = Hauptschulabschluss, Rs = Realschulabschluss, Abi = Abitur).**

Patienten					**Kontrollen**		
Probanden	Diagnose	Dauer der Erkrankung (in Jahre)	Geschlecht/ Alter	Ausbildung	Probanden	Geschlecht/ Alter	Ausbildung
1	ADCA III	6	M/40*	Abi (3)	1	F/40	Hs (1)
2	IDCA	8	M/42	Abi (3)	2	M/42	Abi (3)
3	IDCA	20	M/46	Hs (1)	3	F/43	Rs (2)
4	IDCA	20	M/47	Abi (3)	4	M/47	Hs (1)
5	EA 2	7	M/47	Abi (3)	5	M/48	Abi (3)
6	SCA 6	10	M/49	Hs (1)	6	F/49	Abi (3)
7	IDCA	9	F/50	Rs (2)	7	M/51	Abi (3)
8	SCA 6	20	M/59	Hs (1)	8	M/56	Abi (3)
9	SCA 6	30	M/61	Abi (3)	9	M/59	Abi (3)
10	ADCA III	61	M/61	Hs (1)	10	M/62	Abi (3)
11	SCA 6	13	M/63	Abi (3)	11	F/68	Rs (2)
12	SCA 6	12	F/75	Rs (2)	12	M/75	Hs (1)
Mittelwerte			**53,33**	**2,2**	**Mittelwert**	**53,33**	**2,2**
Standard-abweichung			**10,37**	**0,5**	**Standard-abweichung**	**10,89**	**0,9**

*MR Scans fehlen von diesem Patienten, da er an Klaustrophobie leidet und sich nicht scannen ließ

5.2 Hintergrundvariablen

5.2.1 Intelligenztest: Standard Progressive Matrices (SPM)

Im Intelligenztest Standard Progressive Matrices (SPM) erreichten die Patienten im Mittel einen Prozentrang von 85,4 (SD = 5,16). Der minimale Prozentrang lag bei 50 und der maximale Prozentrang bei 95. Der Prozentrang der Kontrollprobanden lag im Mittel bei 91,67 (SD = 5,36). Bei letzteren reichte die Spannweite vom minimalen Prozentrang von 80 bis zum maximalen Prozentrang von 95. Der Gruppenunterschied wurde nicht signifikant (p = 0,18).

5.2.2 Beck Depressions Inventar (BDI)

Im Beck Depressions Inventar wurde ein möglicher Grad einer Depression erfasst und als Summenwert in die Auswertung miteinbezogen. Der Mittelwert der Patientengruppe betrug 5,16 (SD = 4,08), der der Kontrollgruppe 4,63 (SD = 2,46). Bei den Patienten schwankten die Summenwerte zwischen 1 und 12, bei den Kontrollpersonen zwischen 1 und 9.

Der Mittelwertsvergleich über den t-Test ergab keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Ausmaß depressiver Symptomatik (p = 0,71).

Zwei der Patienten erreichten einen klinisch auffälligen Summenwert über 10. Bei den Kontrollpersonen fanden sich keine auffälligen Werte.

Die Werte der Patienten sind jedoch mit Einschränkungen zu interpretieren, da bei der Beurteilung einer depressiven Symptomatik neurologischer Patienten mit Hilfe des BDI schwer zu trennen ist, ob die Items neurologische oder depressive Beschwerden messen (Cramon, Mai & Ziegler, 1995).

5.2.3 Alertness (TAP)

Mit dem Subtest „Alertness“ aus der TAP (Posner und Petersen 1990) wurden die motorischen Fähigkeiten der Probanden überprüft. Die Patienten erreichten im Mittel eine Reaktionszeit von 300,47 ms (SD = 83,54), die zwischen der minimalen Reaktionszeit bei 212,89 ms und der maximalen Reaktionszeit von 342,03 ms liegt.

Der Reaktionszeitmittelwert der Kontrollprobanden lag bei 266,24 ms (SD = 73,95). Die Reaktionszeiten schwankten in dieser Gruppe zwischen 215,5 ms und 270,66 ms.

Obwohl die Patienten im Mittel langsamer waren als die Kontrollprobanden, zeigte sich im t-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die einfache Reaktionszeit (p = 0,3).

Bei Betrachtung des Kennwertes für die phasische Alertness ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (p = 0,1).

5.2.4 Visual Scanning (TAP)

Mit dem Test „Visual Scanning“ aus der TAP (Posner und Petersen 1990) wurden die okulomotorischen Fähigkeiten, insbesondere die Schnelligkeit der Augenbewegungen untersucht und dafür die Gesamtsuchzeit, wenn kein kritischer Stimulus vorhanden war, gemessen.

Die gemittelte Suchzeit der Patienten, die benötigt wurde, um den Bildschirm abzuscannen, lag bei 6,35 s (SD = 1,85). Die schnellste Suchzeit lag bei 3,94 s und die längste bei 9,26 s.

Die Kontrollgruppe brauchte im Mittel 5,20 s (SD = 1,94) bei einer schnellsten Suchzeit von 2,25 s und einer langsamsten Suchzeit von 9,63 s. Im Gruppenvergleich war dieser Unterschied nicht signifikant (p = 0,15).

Auch beim Vergleich der mittleren Fehlerzahl waren die Leistungen der Patienten- und Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich. Die mittlere Fehlerzahl lag bei der Patientengruppe im Mittel bei 4,5 (SD = 2,96) und bei der Kontrollgruppe im Mittel bei 3,16 (SD = 3,24). Der Gruppenvergleich für die Fehlerzahl war nicht signifikant unterschiedlich (p = 0,3).

5.2.5 Gedächtnis

Die erhobenen Gedächtnisvariablen bestanden aus der Zahlenmerkspanne vorwärts und rückwärts, Corsi Block Tapping vorwärts und rückwärts, Arbeitsgedächtnis und Recurring Figures Test. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei der Betrachtung der verschiedenen Variablen.

5.2.5.1 Zahlennachsprechen vorwärts/rückwärts

Für den Gesamtscore der Zahlenspanne, Summenwert aus dem Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts, erzielten die Patienten einen Mittelwert von 15,2 (SD = 3,51), die Kontrollpersonen einen Gesamtwert von 16,1 (SD = 2,88). In der Patientengruppe schwankte dieser Wert zwischen 11 und 20, in der Kontrollgruppe zwischen 11 und 19. Der Mittelwertsunterschied zwischen beiden Gruppen erwies sich als nicht signifikant (p= 0,5).

5.2.5.2 Corsi Block Tapping vorwärts/rückwärts

Zur Überprüfung der räumlichen Kurzzeitgedächtnisleistungen wurde der Corsi Block Tapping Test durchgeführt, der ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ergab. Die Analyse des Gesamtwertes aus der Bedingung vorwärts und rückwärts ergab einen p-Wert von 0,53. Im Mittel erreichte die Patientengruppe einen Gesamtwert von 14,1 (SD = 1,62). Das Minimum lag bei 11 und das Maximum bei 16.

Der Mittelwert der Kontrollgruppe lag bei 14,5 (SD = 1,86), bei einem Minimum von 10 und einem Maximum von 17.

5.2.5.3 Arbeitsgedächtnis

Die Anzahl richtiger Reaktionen lag bei der Patientengruppe im Mittel bei 3,83 (SD = 1,46). Ein Minimum lag bei 1 und das Maximum bei 5**.** Der Mittelwert der Kontrollgruppe betrug 3,25 (SD = 1,48) für richtige Antworten (Minimum = 1; Maximum = 5). Der Gruppenwert erreichte weder für die Anzahl der richtigen Reaktionen (p = 0,34) noch für die Anzahl der falschen Reaktionen (p = 0,6) signifikante Gruppenunterschiede. Die Anzahl falscher Reaktionen lag bei der Patientengruppe im Mittel bei 1,66 (SD = 1,30) bei einer Spannbreite zwischen 0 und 5. Bei der Kontrollgruppe betrug der Mittelwert 2 (SD = 1,75) mit einer Spannbreite von 0 bis 6.

5.2.5.4 Recurring-Figures-Test

Um die Lernleistungen für figurale Informationen zu untersuchen, wurde der Recurring Figures Test durchgeführt. Die Patienten erzielten einen mittleren Prozentrang von 42,8 (SD = 37,9) bei einer Spannbreite von 2-100. Der Mittelwert betrug bei der Kontrollgruppe 39,9 (SD = 23,6) mit einer Spannbreite von 6-69. Im t-Test erwies sich der Mittelwertsunterschied als nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen (p = 0,83).

5.2.6 Colour-Blindness (Farbtest)

Im Farbtest „Colour-Blindness“ wurden in beiden Gruppen alle Aufgaben erfolgreich ausgeführt. Es zeigte sich daher kein signifikanter Gruppenunterschied.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass sich die Patientengruppe und die Kontrollgruppe in keinem der erhobenen Parameter Gedächtnisses, Intelligenz, Aufmerksamkeit, visuelles Gedächtnis, Affekt oder Farbtestung statistisch signifikant voneinander unterschieden. Die Patientengruppe hatte im Vergleich zur Kontrollgruppe längere Reaktionszeiten, dennoch wurde dieser Unterschied aufgrund der Ergebnisse der Hintergrunddiagnostik nicht signifikant. Dies bedeutet aber nicht, dass keine motorischen Defizite

(Extremitätenataxie) vorlagen, diese wirkten sich im statistischen Vergleich nur nicht maßgeblich aus.

Aufgrund der Ergebnisse der Hintergrunddiagnostik erscheint es auch wenig wahrscheinlich, dass unterschiedliche neuropsychologische Parameter für Gruppenunterschiede in der kognitiv-assoziativen Lernaufgabe verantwortlich sein könnten.

Tabelle 5: **Übersicht über die Ergebnisse der neurologischen Hintergrundtests (t-Test; alle p-Werte > 0,1). (SPM = Standard progressive matrices, RFT = Recurring Figures Test, TAP = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, Hauptergebnis phasische Alertness = Unterschiede der Hauptreaktionszeit von den vier Blöcken mit und ohne warnenden Stimulus, geteilt durch die Hauptreaktionszeit von allen vier Blöcken, BDI = Beck Depression Inventory), M = Mittelwert; SD= standard deviation = Standardabweichung**

Neuropsychologische Hintergrundvariablen	Patienten		Kontrollen		
	M	SD	M	SD	p-Wert
Intelligenz					
- Standard Progressive Matrices	85,4	14,7	91,7	5,4	**0,18**
Affekt					
- Beck Depressions Inventar (BDI)	5,2	4,1	4,6	2,5	**0,72**
Aufmerksamkeit					
- Alertness	300,5	83,5	266,3	74,0	**0,3**
- Phasische Alertness	0,05	0,10	0,05	0,15	**0,1**
Visuelle Exploration					
- Visuelles Scanning (TAP):					
- mit Reiz	6,35	1,86	5,20	1,94	**0,15**
- ohne Reiz	4,5	3,0	3,2	3,3	**0,3**
Gedächtnis					
- Zahlenmerkspanne	15,2	3,5	16,1	2,9	**0,67**
- Corsi Block Tapping	14,1	1,6	14,6	1,9	**0,73**
Arbeitsgedächtnis:					
- richtige Treffer	3,8	1,5	3,3	1,5	**0,34**
- falsche Alarme	1,7	1,3	2,0	1,8	**0,6**
Recurring-Figures-Test	42,8	38,0	39,9	23,6	**0,75**
Farbdiskrimination Colour Blindness	erfolgreich		erfolgreich		

5.2.7 Volumetrische Ergebnisse der Kernspintomographie (MRT-Messung)

Mittels der Kernspintomographie wurde das absolute Kleinhirnvolumen und das absolute Großhirnvolumen (ohne Kleinhirnvolumen) in Prozent vom TICV (= total intracranial volume = intrakranielles Gesamtvolumen) errechnet, und zwar zusammengefasst als 100/TICV* des absoluten Kleinhirnvolumens und 100/TICV* des absoluten Großhirnvolumens.

Tabelle 6: **MRT-Volumen Daten bei den Patienten [M = Mann/Alter, F = Frau/Alter, Kleinhirnvolumen absolut (cm³) und in % vom TICV (= totales intrakranielles Volumen), TICV, Großhirnvolumen absolut (cm³) und in % vom TICV]**

Patienten						
Probanden	**Geschlecht/Alter**	**Kleinhirnvolumen**		**TICV**	**Großhirnvolumen**	
		Abs(cm³)	**% des TICV**		**Abs (cm³)**	**% des TICV**
1	M/40*					
2	M/42	98,2	6,56	1,496.4	1,024.31	68,45
3	M/46	144,8	6,47	2,238.3	1,713.55	76,56
4	M/47	142,8	7,7	1,853.3	1,343.37	72,49
5	M/47	152	9,04	1,681.4	1,190.86	70,83
6	M/49	147,3	8,38	1,758.2	1,368.35	77,83
7	F/50	133,1	8,15	1,633.9	1,149.53	70,36
8	M/59	93,1	5,72	1,627.5	1,277.69	78,51
9	M/61	130,2	7,25	1,795.6	1,328.07	73,96
10	M/61	99	6,63	1,494.2	1,088.02	72,82
11	M/63	114,3	6,76	1,690.8	1,324.42	78,33
12	F/75	82,4	5,28	1,561.3	1,247.76	79,92
Mittelwerte		**121,6**	**7,08**	**1,7119**	**1,277.8**	**74,55**
SD		**25,0**	**1,15**	**209,1**	**182,3**	**3,9**

In der Patientengruppe war das absolute wie auch das prozentuale Kleinhirnvolumen deutlich kleiner als in der Kontrollgruppe. In der Patientengruppe wurde ein Mittelwert des absoluten Kleinhirnvolumens von 121,6 cm³ (SD = 25,0) bestimmt. Das Kleinhirnvolumen erreichte bei der Patientengruppe einen Mittelwert von 7,08% (SD = 1,15) vom TICV. Im Vergleich zu der Patientengruppe zeigte sich, dass die gesunden Kontrollpersonen einen Mittelwert für das absolute Kleinhirnvolumen von 143,6 cm³ (SD = 20,9)

und einen Mittelwert von 8,6% (SD = 0,78) vom TICV aufwiesen – im Vergleich zeigte sich beim t-Test ein signifikanter Unterschied (t = 2,305, p = 0,031; prozentuales Kleinhirnvolumen t = 3,741, p = 0,001). Es zeigten sich aber keine signifikanten Unterschiede bei beiden Gruppen für das absolute Volumen des Großhirns und TICV (t-Test: TICV t = -0,612, p = 0,547; Großhirn - Kleinhirn t = -1,382, p = 0,181).

Tabelle 7: MRT-Volumen Daten bei den gesunden Kontrollen [M = Mann/Alter, F = Frau/Alter, Kleinhirnvolumen absolut (cm³) und in % vom TICV (= totales intrakranielles Volumen), TICV, Großhirnvolumen absolut (cm³) und in % vom TICV]

Kontrollen						
Probanden	**Geschlecht/Alter**	**Kleinhirnvolumen**		**TICV**	**Großhirnvolumen**	
		Abs (cm³)	**% des TICV**		**Abs (cm³)**	**% des TICV**
1	F/40	127,1	7,95	1,598.7	1,164.52	72,84
2	M/42	159,2	9,48	1,678.7	1,138.82	67,84
3	F/43	130,6	7,82	1,668.8	1,161.31	69,59
4	M/47	143,7	9,38	1,531.8	1,201.69	78,45
5	M/48	161,5	8,53	1,893.0	1,409.43	74,46
6	F/49	143,1	9,16	1,561.6	1,154.27	73,92
7	M/51	140,1	8,38	1,671.3	1,206.26	72,18
8	M/56	154,0	8,92	1,726.0	1,217.17	70,52
9	M/59	146,2	8,77	1,666.3	1,154.52	69,29
10	M/62	186,0	9,33	1,994.1	1,394.31	69,92
11	F/68	129,2	8,72	1,481.7	1,052.43	71,03
12	M/75	102,.9	6,79	1,515.0	1,042.39	68,81
Mittelwerte		**143,6**	**8,60**	**1,665.6**	**1,191.4**	**71,57**
SD		**20,9**	**0,78**	**151,7**	**112,1**	**3,0**

*MR Scans fehlen von diesem Patienten, da er an Klaustrophobie leidet und sich nicht scannen ließ

Wie zu erwarten war, hatten die Patienten sowohl in der absoluten, wie auch in der prozentualen Messung, ein kleineres Kleinhirnvolumen im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe.

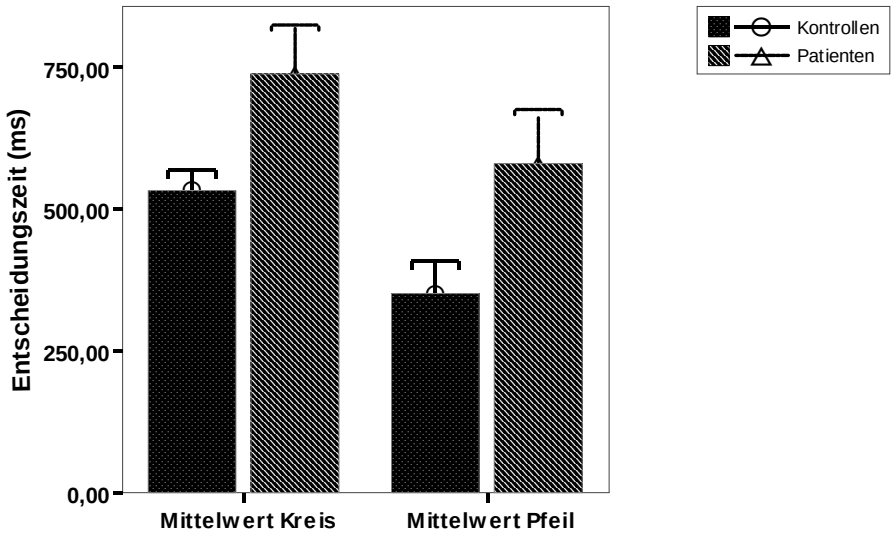
5.3 Assoziative Lernaufgabe

5.3.1 Ergebnisse der Kontrollbedingungen (Auswertung mittels ANOVA)

Als Maßstab für die schnellste Reaktionszeit bei maximaler Vorhersageinformation (Pfeil) über die Antwortrichtung wurde in diesem Paradigma die Kontrollbedingung Pfeil ausgewählt. Die Kontrollbedingung Kreis war dagegen der Maßstab für die schnellste Reaktionszeit, die ohne Vorhersageinformation über eine Antwortseite erreicht werden kann.

Die Überprüfung der erhobenen Daten der beiden Kontrollbedingungen Kreis und Pfeil, sollte zeigen, ob Patienten mit zerebellären Störungen, trotz ihrer möglichen motorischen Defizite in der Lage sind, ihre Entscheidungszeiten bei einer Aufgabenstellung, die keine assoziative Lernkomponente beinhaltet, reduzieren können.

Abbildung 6: Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Entscheidungszeiten (ms) für die Kontrollbedingungen Kreis und Pfeil



Wie die Abbildung zeigt, lagen die berechneten Mittelwerte für die beiden Kontrollbedingungen bei den Patienten generell über denen der Kontrollprobanden. Des Weiteren ist ersichtlich, dass sowohl die Kontrollprobanden wie auch die Patienten in der Kontrollbedingung Pfeil generell kürzere Entscheidungszeiten zeigten als in der Kontrollbedingung Kreis.

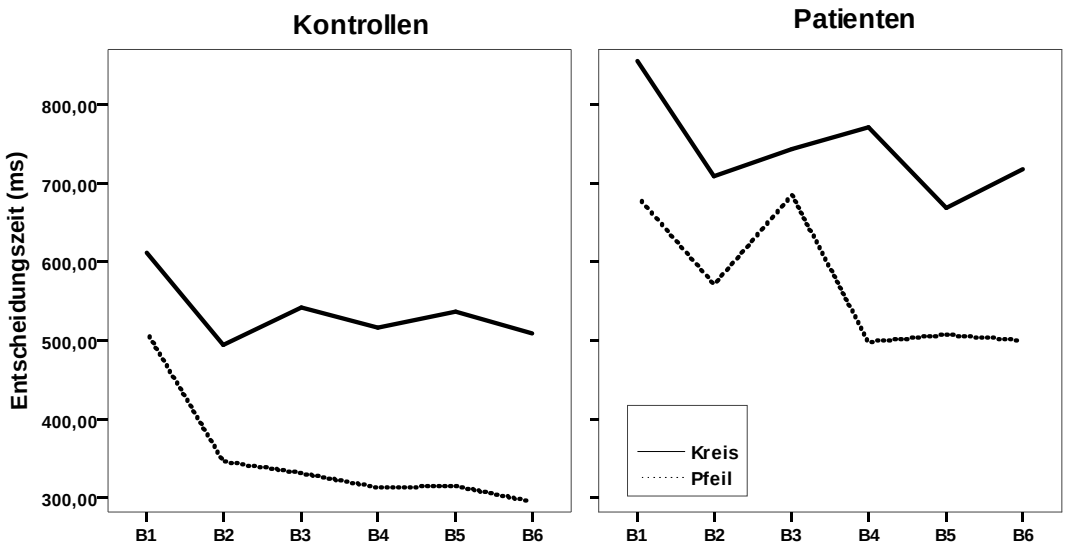
Der Mittelwert der Kontrollbedingung Kreis lag bei den Patienten im Mittel bei 677,45 ms (SD = 126,78 ms) und für die Kontrollbedingung Pfeil bei 535,11 ms (SD = 148,08 ms). Für die Kontrollgruppe lag der Mittelwert für die Kontrollbedingung Kreis bei

529,85ms (SD = 78,13 ms) und für die Kontrollbedingung Pfeil bei 344,85 ms (SD = 85,50 ms).

Des Weiteren zeigte die Analyse der Daten, dass beide Gruppen signifikant langsamer waren in der Kontrollbedingung Kreis als in der Kontrollbedingung Pfeil ($F_{(1,22)} = 84,40$, $p < 0,001$).

Beim Gruppeneffekt waren ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe festzustellen ($F_{(1,22)} = 15,76$, $p = 0,001$). Im Gegensatz dazu war die Interaktion Gruppe x Kontrollbedingung ($F_{(1,22)} = 1,43$, $p = 0,244$) nicht signifikant.

Abbildung 7: **Mittelwerte der Entscheidungszeiten für die Kontrollbedingungen (Kreis und Pfeil) über die Versuchsblöcke für die beiden Gruppen**



Aus der Abbildung wird deutlich, dass auch bei den motorischen Lernparametern, sowohl bei den Patienten wie auch der Kontrollgruppe, ein motorisches Lernverhalten über die Blöcke erkennbar wird (Blockeffekt: $p < 0,001$). Das motorische Lernverhalten unterscheidet sich aber weder zwischen den beiden Gruppen noch zwischen den beiden Kontrollbedingungen (Block x Gruppe, Interaktion zwischen Block x Bedingung x Gruppe).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl die Patienten – trotz ihres motorischen Defizits – wie auch die Kontrollprobanden in Abhängigkeit vom Informationsgehalt der afferenten Stimuli in der Lage sind, ihre Entscheidungszeiten zu reduzieren. Darüber hinaus wird deutlich, dass in beiden Gruppen ein motorisches Lernvermögen vorhanden sein dürfte.

5.3.2 Ergebnisse der Lernbedingungen

Zur Untersuchung der möglichen Mitbeteiligung des Kleinhirns an kognitiv-assoziativen Lernprozessen und des möglichen Einflusses einer festen gegenüber einer wechselnden Sequenzinformation auf das assoziative Lernen wurden die Mittelwerte der Entscheidungszeiten aller Bedingungen für das Stimulus-Stimulus-Reaktionsparadigma (SSR) betrachtet und der darin enthaltene Sequenzeffekt untersucht. In einem nächsten Schritt wurde ein Vergleich zwischen dem SSR und dem Stimulus-Reaktionsparadigma (SR) gezogen, um den Einfluss der Sequenz auf das Lernverhalten zu zeigen, sowohl für die Kontrollprobanden als auch für die Patienten.

Im Folgenden werden die Einzelgraphiken der Lernkurven für das SR-Paradigma und für SSR-Paradigma für Patienten und Kontrollprobanden getrennt dargestellt; es folgt eine Zusammenfassung der Ergebnisgraphiken für das SR-Paradigma und für das SSR-Paradigma der Kontrollprobanden sowie der Patienten.

Abbildung 8: **Mittelwert der Entscheidungszeit (ms) und Standardabweichung bei den Patienten (blaue Kreis) und den Kontrollprobanden (rote Kreise) in dem SSR-Paradigma (erste Graphik) und dem SR-Paradigma (zweite Graphik). Zusätzlich dargestellt sind die Mittelwerte der Kontrollbedingungen Pfeil und Kreis und der sechs Blöcke sowie der Lernbedingungen (Farbquadrate) über die sechs Blöcke. Das gestrichelte Rechteck in der zweiten Graphik zeigt die Transferphase mit dem Sequenzdreher an**

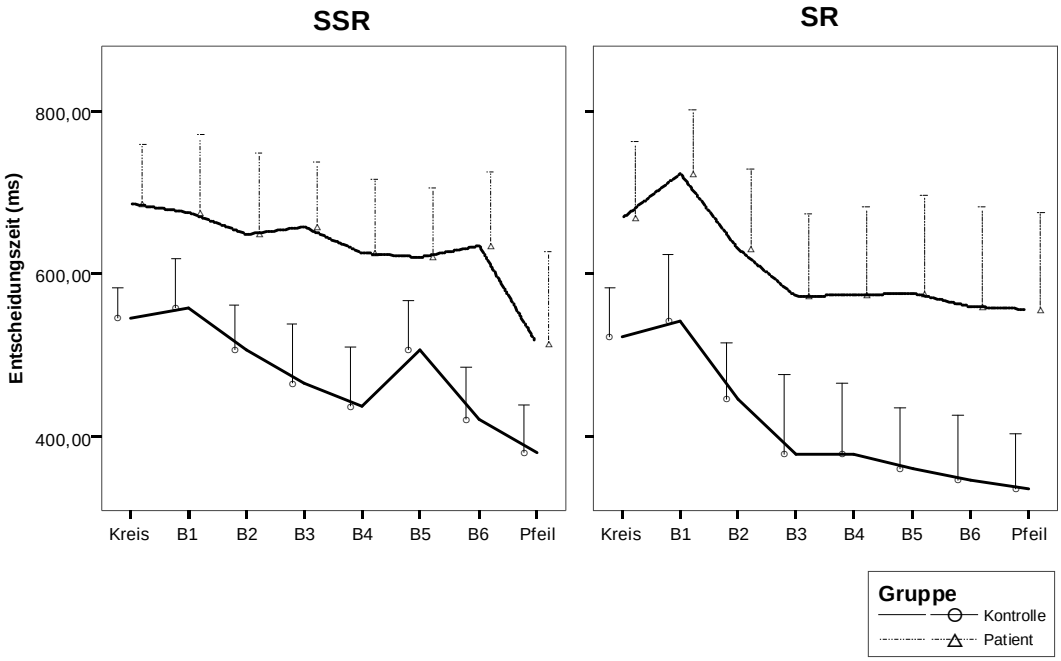
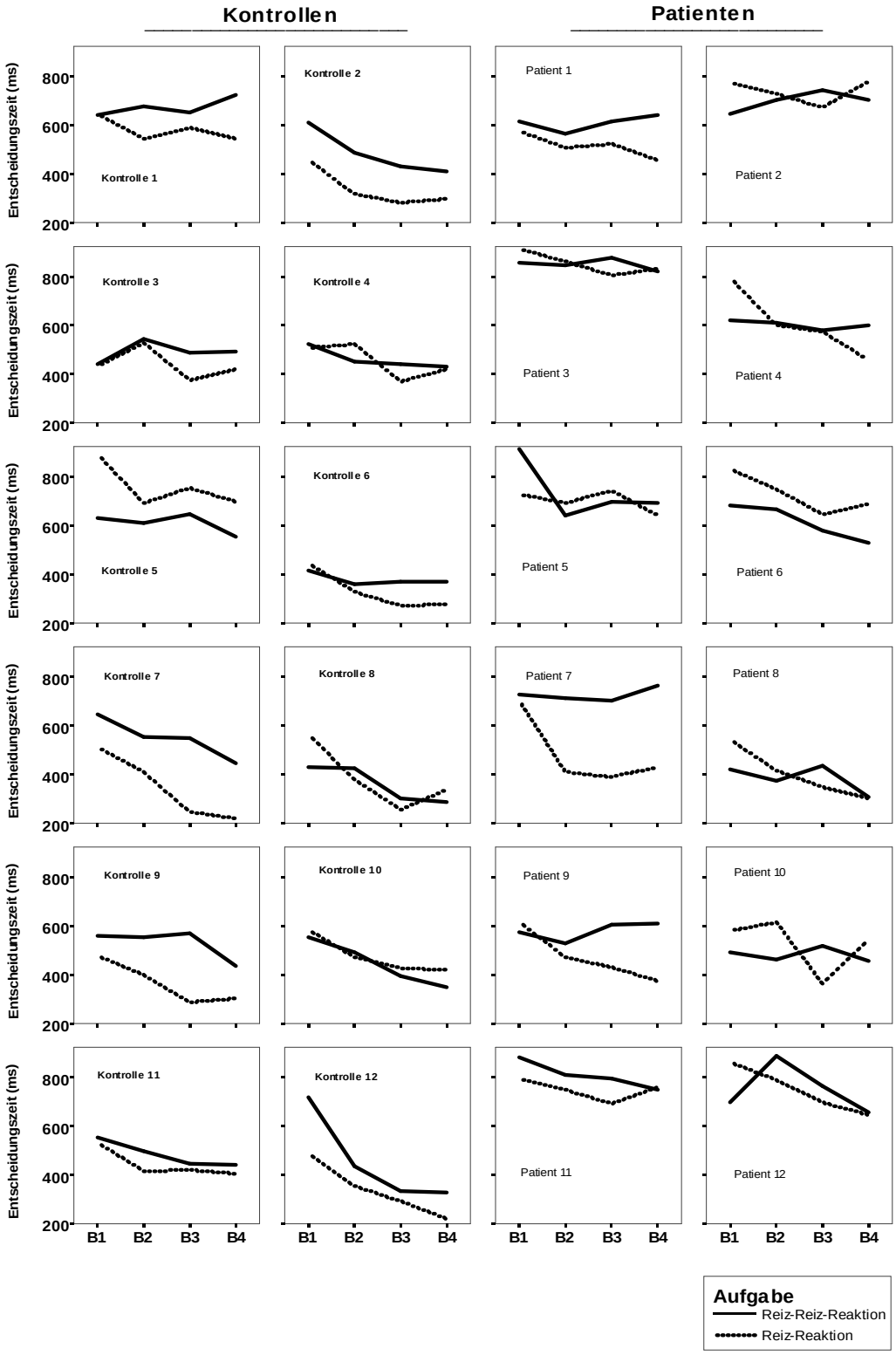


Abbildung 9: Einzelgraphiken der Patienten und Kontrollprobanden für SSR-Paradigma (durchgezogene Linie) und SR-Paradigma (gepunktete Linie)



Mittels einer dreifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholungen wurden mögliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf die Variablen

- Gruppenzugehörigkeit (Patienten versus Kontrollen),
- der Lernbedingung (SSR versus SR),
- dem Blockeffekt (n = 6) untersucht.

Zur Quantifizierung des Lernerfolges gingen die Entscheidungszeiten als Mittelwerte je Bedingung pro Block in die Analyse mit ein. In einer ersten ANOVA wurden nur die Entscheidungszeiten von Block 1 bis Block 4 berechnet, um zu zeigen, dass sie mit fester Reihenfolge lernen. Um die möglichen Auswirkungen des Sequenzdrehers festzustellen, wurden in einer zweiten ANOVA die Entscheidungszeiten aus Block 4 und Block 6 gegen Block 5 analysiert.

Die hier dargestellten Ergebnisse zeigen, dass beide Gruppen über den Versuchsverlauf lernfähig waren. Es zeigte sich ein signifikanter Blockeffekt in der ersten ANOVA ($F_{(2,54)}$= 35,83, $p < 0,0001$). Wie man in der Abbildung erkennen kann, nahmen die Entscheidungszeiten beider Gruppen unabhängig von dem Schwierigkeitsgrad der Lernbedingungen und von ihrer Gruppenzugehörigkeit signifikant über die Blöcke hinweg ab. Dies spricht für einen Lernerfolg in beiden Gruppen.

Die Mittelwerte der einzelnen Entscheidungszeiten liegen aber in der Patientengruppe generell über denen der gesunden Kontrollprobanden (Gruppeneffekt: $F_{(1,22)}$ = 14,43, p = 0,001). Vermutlich spiegeln sich hier die motorischen Defizite der Patienten wider, weil die längeren Entscheidungszeiten in allen Blöcken und in allen Lernbedingungen gleichermaßen vorliegen.

Für beide Personengruppen, sowohl für die Patienten als auch für die Kontrollprobanden lagen die Entscheidungszeiten für die Lernbedingungen mit den Farbpaaren zwischen denen der Kontrollbedingungen Kreis und Pfeil.

Weiterhin ist zu erkennen, dass die Entscheidungszeiten der gesunden Probanden über den Verlauf aller Blöcke hinweg deutlich unter denen der Kontrollbedingung Kreis lagen. Während des Versuchablaufs näherten sich die Entscheidungszeiten der Lernbedingungen immer mehr denen der Kontrollbedingung Pfeil an.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Kontrollgruppe, die zu Beginn des Versuchs über keine Assoziation zwischen den Farbpaaren und der entsprechenden Antwortrichtung verfügte, somit auch nicht deren Vorhersageinformation kannte, durch das Erlernen der Assoziation allmählich die Entscheidungszeit verkürzen konnte. Mit dem neu erworbenen Wissen

konnten die Kontrollprobanden nämlich bis zum Ende der Blöcke 1-4 mit fester Sequenzinformation ähnlich kurze Entscheidungszeiten erzielen wie bei der Kontrollbedingung Pfeil. Mit Hilfe der gelernten Assoziation konnten sich die Kontrollpersonen daher früher auf die entsprechende Antwortreaktion vorbereiten und somit kürzere Entscheidungszeiten erreichen.

Für die Patientengruppe lagen die Entscheidungszeiten der Lernbedingungen über alle sechs Blöcke knapp unter den Zeiten bei der Kontrollbedingung Kreis. Die Tatsache, dass die Patienten als Reaktion auf die Lernbedingung ebenfalls kürzere Entscheidungszeiten im Vergleich zu denen bei der Kontrollbedingung Kreis benötigten, spricht dafür, dass auch die Patienten zum Teil die Assoziation zwischen den Farbpaaren und der Antwortrichtung gelernt haben, wobei sie aber generell längere Entscheidungszeiten aufwiesen als die Kontrollprobanden.

Tabelle 8: Übersicht über die Ergebnisse der dreifaktoriellen Varianzanalyse (Block 1-4)

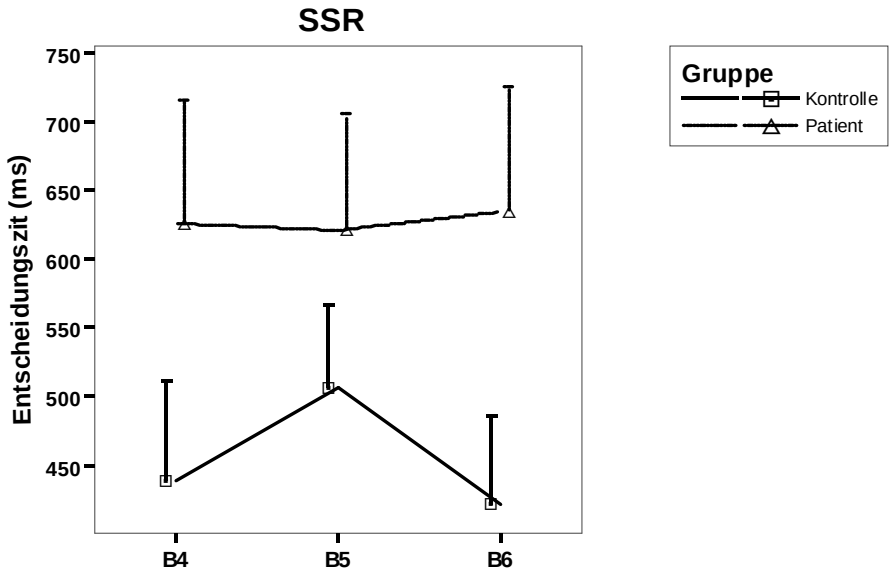
Gruppeneffekt:	p=0,001
Blockeffekt:	p<0,0001
Bedingungseffekt:	p=0,100
Bedingung x Block:	p=0,001
Gruppe x Bedingung:	p=0,808
Gruppe x Block:	p=0,226
Gruppe x Bedingung x Block:	p=0,346

In der folgenden Graphik ist ein Ausschnitt aus dem Lernparadigma SSR für beide Gruppen dargestellt, nämlich die Abbildung der Entscheidungszeiten beider Gruppen über die Blöcke 4-6, um den Einfluss des in Block 5 eingebauten Sequenzdrehers (Änderung der festen Reihenfolge des Farbpaares „blau – lila“ auf „lila – blau“) festzustellen. Ergebnis der Untersuchung ist ein entscheidender Unterschied bei der Entscheidungszeit in Block 5 für beide Gruppen.

Während die Patientengruppe keine Veränderung in der Entscheidungszeit und damit auch keine Reaktion auf den Sequenzdreher zeigt, lässt sich bei den Kontrollprobanden eine ausgeprägte Erhöhung der Entscheidungszeit – Peak in dem Graphen – nachweisen. Die Kontrollgruppe war durch den Sequenzdreher irritiert (Sequenzeffekt). Wird der Sequenzdreher von Block 5 anschließend in Block 6 dadurch aufgehoben, dass das Farbpaar in Block 5 lila – blau jetzt wieder in der ursprünglichen Reihenfolge blau – lila

präsentiert wird, kommt in der Kontrollgruppe der Lerneffekt der vorher erlernten Farbassoziation wieder zum Vorschein und die Entscheidungszeiten verkürzten sich auf das zuvor – bei maximaler Ausnutzung der Vorhersageinformation – erreichte Niveau.

Abbildung 10: Überblick über die Entscheidungszeiten der beiden Gruppen über die Blöcke 4-6. Deutlich ist der ausgeprägte Peak in der Kontrollgruppe als Folge des Sequenzdrehers in Block 5



Mit Hilfe einer weiteren zweifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) wurden der Gruppeneffekt und der Blockeffekt beim Sequenzdreher (Blöcke 4 und 6 versus Block 5) berechnet. Es zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt Gruppe x Block ($F_{(1,22)}$ = 10,63, p = 0,004).

Der Blockeffekt zeigte ebenfalls einen signifikanten Wert ($F_{(1,22)}$ = 7,05, p = 0,014), ebenfalls der Gruppeneffekt mit einem Wert von ($F_{(1,22)}$ = 12,48, p = 0,002). Letzterer zeigt, dass die Patienten die Sequenz nicht in ihr Lernverhalten miteinbeziehen und sich somit auch nicht durch das Fehlen der Sequenz (Sequenzdreher) irritieren lassen. Des Weiteren deuten die Ergebnisse daraufhin, dass die Patienten die feste Sequenz in den Blöcken 1-4 auch nicht in ihr Lernverhalten miteinbezogen haben oder miteinbeziehen konnten.

Bei einer Auswertung der Einzelgraphiken für jeden einzelnen Patienten und jede einzelne Kontrollgruppe zeigte sich, dass zehn der zwölf Kontrollprobanden einen Peak in Block 5 zeigten, während nur vier der zwölf Patienten einen erkennbaren Peak zeigten.

5.3.3 Farbabfrage

Am Ende der Untersuchung wurden allen Probanden nochmals die Farbpaare mit der Bitte gezeigt, zu jedem Farbpaar die zugehörige Richtung anzugeben. Anschließend wurde der Prozentsatz der richtigen Antworten für jede Farbe/jedes Farbpaar in den beiden Lernbedingungen errechnet, um den Wiedererkennungswert bei beiden Gruppen und in beiden Lernbedingungen feststellen zu können.

Die gesunden Kontrollprobanden erkannten im Durchschnitt in beiden Lernbedingungen einen größeren Prozentsatz von Farben/Farbpaaren wieder als die Patienten [ungepaarter t-Test; Stimulus-Reaktions-Paradigma: gesunde Kontrollprobanden: 95,83% (SD 14,43%) und die Patientengruppe: 83,33% (SD = 24,62%), t = 1,517, p = 0,143; Stimulus-Stimulus-Reaktions-Paradigma: Kontrollgruppe 79,17% (SD = 33,43%), Patientengruppe 56,25% (SD = 30,39%), t = 1,1757, p = 0,093].

Beim Stimulus-Reaktions-Paradigma wurden den Farben mehr richtige Richtungen zugeordnet als den Farbpaaren im Stimulus-Stimulus-Reaktions-Paradigma. Der Unterschied zwischen den beiden Lernbedingungen erreichte aber nur in der Patientengruppe ein signifikantes Ausmaß. Mit Hilfe von gepaarten t-Tests konnte für die Patientengruppe hier ein Wert von (t = 2,600, p = 0,025) errechnet werden, für die Kontrollgruppe aber nur ein nicht-signifikanter Wert von (t = 1,773, p = 0,104).

5.3.4 Nachtestung

Um feststellen zu können, ob eine Sequenz tatsächlich Auswirkungen auf das Lernvermögen von Kontrollprobanden hat, wurde bei einer weiteren Stichprobe mit anderen gesunden Probanden (Nachtestung) sowohl das Stimulus-Reaktions-Paradigma (SR), das Stimulus-Stimulus-Reaktions-Paradigma mit fester Sequenzvorgabe (SSR +) und ein zusätzliches Stimulus-Stimulus-Reaktions-Paradigma mit randomisierter Farbreihenfolge ohne feste Sequenzvorgabe (SSR –) miteinander verglichen.

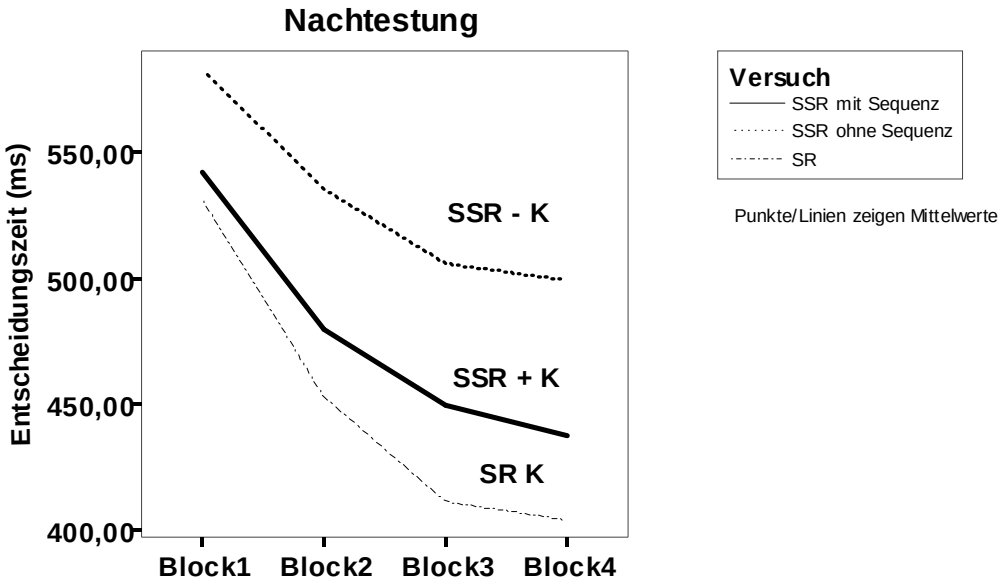
In der Annahme, dass die Kontrollprobanden die Sequenzinformation als eine Art Lernhilfe nutzen können, wurde in Anlehnung an das Hauptexperiment in einer Nachtestung bei einer weiteren Kontrollstichprobe (n = 18) untersucht, welchen Einfluss die Farbsequenzen beim Erlernen der Vorhersageinformation für die Richtung haben. Hierfür wurden drei verschiedene Paradigmen jeweils über vier Blöcke verwandt:

- ein SR-Paradigma (Bsp. blau – links; entnommen aus dem Hauptparadigma)

- ein SSR-Paradigma mit einer festen Sequenz (SSR +, Bsp.: blau – grün – rechts; entnommen aus dem Hauptparadigma) und
- ein SSR-Paradigma ohne feste Sequenz, aber mit einer Verknüpfung eines Farbpaares mit einer Richtung (SSR – , Bsp.: blau – grün – rechts oder grün – blau – rechts)

Erwartungsgemäß war der Lernerfolg der gesunden Probanden in der Nachtestung beim Stimulus-Reaktions-Paradigma am größten, die durchschnittliche Entscheidungszeit verkürzte sich auf einen Wert von knapp über 400 ms, auch beim Paradigma mit der festen Sequenz (SSR +) zeigten sich ähnliche Lernerfolge, die durchschnittliche Entscheidungszeit in Block 4 lag bei etwa 440 ms. Auch beim Paradigma ohne feste Sequenz (SSR –) verkürzte sich die Entscheidungszeit, allerdings auf einem deutlich höheren Niveau und das Gefälle des Graphen verlief noch etwas flacher beim SSR + Paradigma.

Abbildung 11: **Nachtestung der Kontrollstichprobe (K) über die Blöcke 1-4 für die Lernbedingungen (SSR +: mit fester Farbpaarreihenfolge), (SSR –: mit Farbpaaren, aber ohne feste Reihenfolge der Farben in den Paaren) und (SR: Farbe = Richtung)**

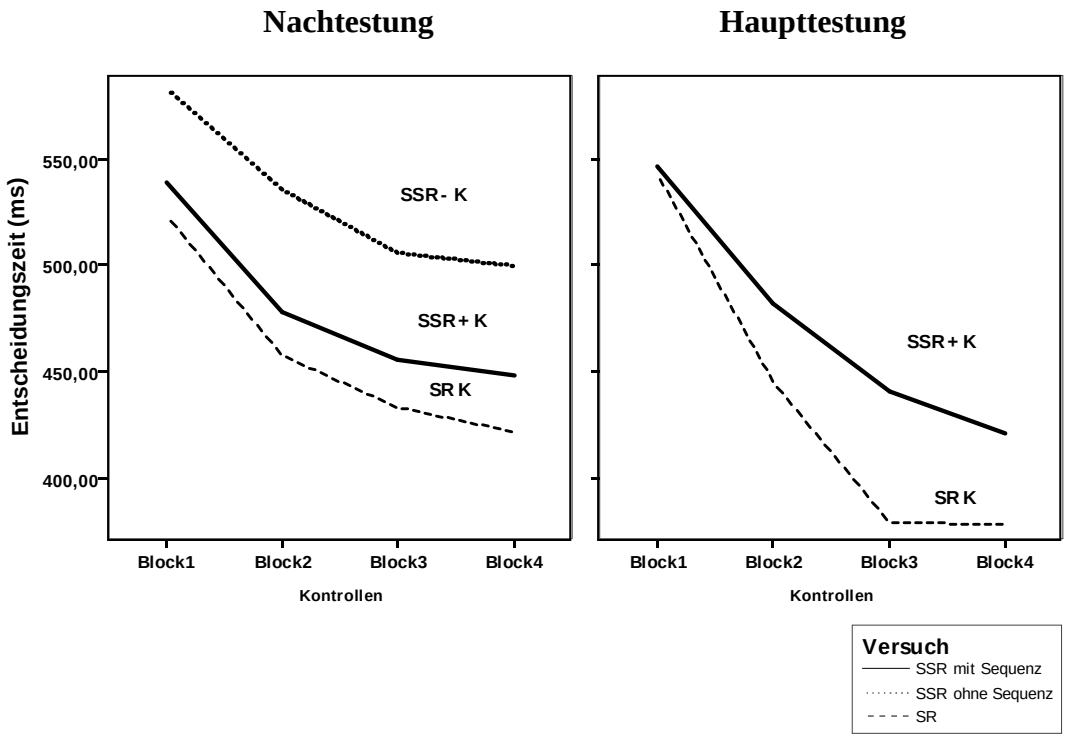


In einem t-Test für wechselnde Sequenzen konnte bei den Ergebnissen gezeigt werden, dass ein signifikanter Unterschied zwischen SSR – und SR (p = 0,019) sowie eine Signifikanz zwischen SSR – und SSR + (p = 0,024), aber kein signifikanter Unterschied – wie schon beim Hauptparadigma – zwischen SSR + und SR (p = 0,266) bestand.

Beim Vergleich zwischen der Haupttestung und der Nachtestung konnte außerdem gezeigt werden, dass zwischen SSR + und SR der Haupttestung und der Nachtestung kein

Unterschied zu finden war. Aus diesem Grunde wurden in der folgenden Abbildung 12 die Ergebnisse für SSR + und SSR – einander gegenübergestellt.

Abbildung 12: **Übersichtsgraphiken der Kontrollstichprobe der Nachtestung (SSR +/- und SR) versus den Kontrollen des Hauptparadigmas (SSR + und SR) über die Blöcke 1-4**



Ein weiterer t-Test zeigte ähnliche Werte für die zusammengefassten Ergebnisse (Haupttestung und Nachtestung) wie für den Nachtest alleine.

Dieses Ergebnis lässt die Annahme zu, dass die Nutzung der Sequenzinformation im SSR-Paradigma die Ursache für die festgestellten Lernvorteile sein könnte. Die Entscheidungszeiten bei der Bewältigung von schwierigen Aufgaben nähern sich durch das Erkennen von Sequenzinformationen den Entscheidungszeiten bei den leichten Lernbedingungen an.

Der Hypothese folgend, dass die Kontrollprobanden einen Lernnutzen aus der Sequenz ziehen, wurde mit den oben dargestellten Daten auch für die Kontrollen in der Nachtestung eine dreifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung gerechnet, in der ein Vergleich gezogen wurde zwischen dem (SSR –)-Paradigma und dem SR-Paradigma.

Bei der ANOVA bezüglich der Nachtestung zeigte sich im Vergleich zu der ANOVA des Haupttestes, dass die Kontrollen sowohl einen signifikanten Bedingungseffekt (p =

0,026), einen signifikanten Blockeffekt (p = 0,000), eine signifikante Interaktion Bedingung x Block (p = 0,001) als auch eine fast signifikante Interaktion Bedingung x Block x Gruppe (p = 0,091) aufwiesen. Die Interaktion Bedingung x Gruppe (p = 0,243) war nicht signifikant.

Tabelle 9: Vergleich der Ergebnisse der dreifaktoriellen Varianzanalyse für Kontrollen der Nachtestung (b) gegenüber den Werten der beiden Gruppen (Blöcke 1-4) aus der Haupttestung (a)

a) Haupttestung: SSR + gegenüber SR

b) Nachtestung: SSR – gegenüber SR

	a) Haupttestung	b) Nachtestung
Gruppeneffekt:	p=0,001	p=0,001
Blockeffekt:	p<0,0001	p<0,000
Bedingungseffekt:	p=0,100	p=0,026
Bedingung x Block:	p=0,001	p<0,000
Gruppe x Bedingung:	p=0,808	p=0,243
Gruppe x Block:	p=0,226	p=0,805
Gruppe x Bedingung x Block:	p=0,346	p=0,111

5.3.5 Ergebnissüberblick

Im Ergebnis wiesen die Patienten wegen motorischer Defizite generell langsamere Entscheidungszeiten auf als alle Kontrollprobanden.

Allerdings waren alle Probanden in der Lage, ihre Entscheidungszeiten über den Versuchsverlauf zu verkürzen; sie stellten somit ihr assoziatives Lernvermögen unter Beweis.

Als weiteres Ergebnis wird erkennbar, dass für das assoziative Lernvermögen Sequenzinformationen nur von den Kontrollprobanden, praktisch aber nicht von den Patienten, genutzt werden konnten, da diese den Sequenzdreher in Block 5 nicht wahrgenommen haben.

Die Patientengruppe wies deutliche Lernunterschiede zwischen dem SR-Paradigma und SSR-Paradigma auf, nicht aber die Kontrollprobanden, wenn das SSR-Paradigma eine Sequenz als Lernhilfe enthielt (SSR +). Wird die Sequenz aufgehoben, stellt sich der Unterschied zwischen (SSR –) und (SR) auch für die Kontrollprobanden als signifikant dar.

Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass Sequenzinformationen eine Rolle für das assoziative Lernen spielen und eine Leistung des Kleinhirns darstellen, da sie von den Patienten im Unterschied zu den Kontrollprobanden weder erkannt noch benutzt werden konnten.

5.4 Korrelationsanalysen

5.4.1 Korrelationskoeffizienten

Es wurden verschiedene Korrelationskoeffizienten für die beiden Gruppen berechnet. Zum einen wurde die Reaktionszeit gegenüber der Prozentangabe des TICV, die Reaktionszeit gegenüber dem totalen ICARS Score (WFN-Score) und die Prozentangabe des TICV gegenüber dem totalen ICARS Score (WFN-Score) sowohl für die beiden Kontrollbedingungen (Kreis und Pfeil), das SSR-Paradigma und das SR-Paradigma, als auch gegenüber dem Ausmaß der Irritation für den Sequenzeffekt (Block 4 und Block 6 gegenüber Block 5) ermittelt. Zum anderen wurden die Korrelationskoeffizienten für die motorischen Lernkurven gegenüber der Kontrollbedingung Kreis, der Kontrollbedingung Pfeil und der einfachen Reaktionszeit berechnet.

Als ein Maß für visuomotorisch assoziative Lernvorgänge wurden separat für jede Gruppe und für jeden Probanden Regressionsanalysen durchgeführt. Es wurden so für jeden Einzelnen die Steigung der Regressionsgeraden und damit die Abnahme der Reaktionszeit in der SR-Paradigma und der SSR-Paradigma kalkuliert.

Das Ausmaß der Irritation, dass durch den Sequenzdreher in Block 5 des SSR-Paradigmas entstand, wurde gemessen, um Unterschiede zwischen der Reaktionszeit in Block fünf mit wechselnder Sequenz und den Reaktionszeiten aus den Blöcken vier und sechs mit fester Sequenz hervorheben zu können.

Zum Vergleich der Gruppen miteinander gingen die motorische Durchführung (einfache Reaktionszeit in den Kontrollbedingungen), die Entscheidungszeiten für die Kontrollbedingung Kreis und für die Kontrollbedingung Pfeil, der Durchschnittswert aller Bedingungen (Lernbedingungen und Kontrollbedingungen) sowie die einfache Reaktionszeit mit dem Untertest Alertness aus der TAP (über die ersten vier Blöcke) in die Auswertung mit ein.

Darüber hinaus wurden auch Korrelationskoeffizienten zwischen dem Prozentsatz des normalisierten Kleinhirnvolumens gegenüber der Steigung der Regressionsgeraden einmal von SR und SSR auf der einen Seite und auf der anderen Seite die Korrelation

zwischen der Steigung von SSR und der Kontrollbedingung Kreis bestimmt. In der Patientengruppe wurde zusätzlich der totale ICARS Score mit weiteren Parametern wie der motorischen Durchführung und dem Lernen (Steigung = Ausmaß der Irritation) korreliert. In keiner der beiden Gruppen wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem normalisierten Kleinhirnvolumen und dem Grad der Irritation in Block 5 des SSR-Paradigmas gefunden. Auch die Korrelationen zwischen dem normalisierten Kleinhirnvolumen und den Lernparametern, sichtbar anhand der Steigung der individuellen Lernkurven in dem SR-Paradigma und in dem SSR-Paradigma, erreichten keine Signifikanz. Beinahe signifikant wurde nur die Korrelation zwischen der Steigung der Lernkurve in dem SR-Paradigma und dem normalisierten Kleinhirnvolumen ($r = -0{,}476$, $p = 0{,}075$) innerhalb der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse der verschieden berechneten Korrelationsanalysen werden in den folgenden Tabellen zusammengefasst.

Es ergaben sich folgende drei signifikante Werte ($p < 0{,}05$):

Bei den Patienten

- Kreisbedingung ($p = 0{,}033$)
- ICARS Score ($p = 0{,}001$)

Bei den Kontrollprobanden

- Pfeilbedingung ($p = 0{,}050$)

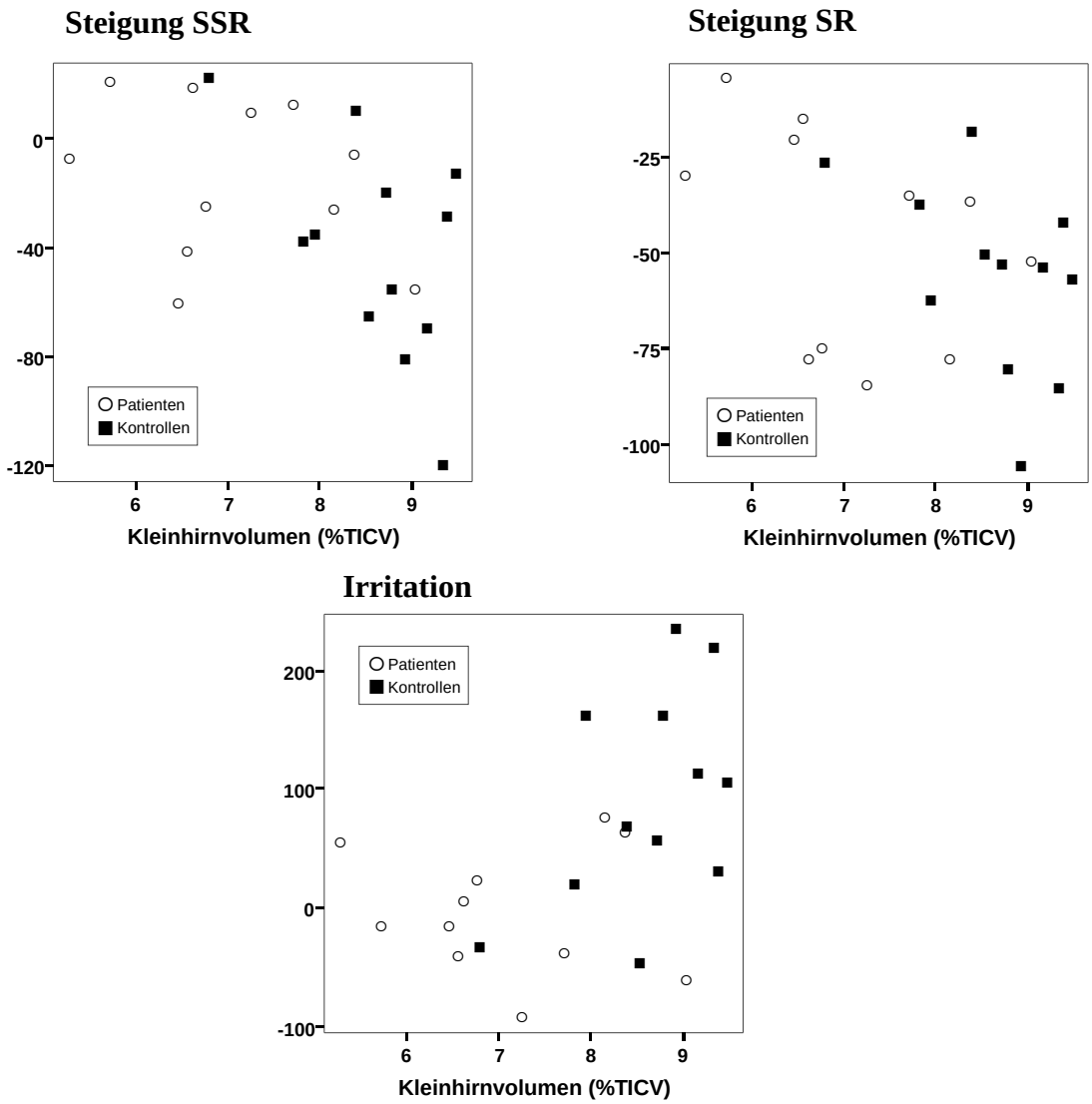
Tabelle 10: **Korrelationskoeffizienten für die Reaktionszeit gegenüber dem Prozentrang des totalen intrakraniellen Volumens (TICV) für beide Gruppen gegenüber der Kontrollbedingung Kreis, gegenüber dem Gefälle der Lernkurven im SR-Paradigma und im SSR-Paradigma, gegenüber der Kontrollbedingung Pfeil und gegen über dem Unterschied zwischen der Reaktionszeit von Block 5 und dem Durchschnittswert von Block 4 und 6 (Sequenzeffekt) sowie gegenüber der einfachen Reaktionszeit (RT)**

% von TICV	Patienten		Kontrollprobanden	
Motorische Durchführung:				
Kreisbedingung	-0,643	(0,033)*	-0,535	(0,073)
Pfeilbedingung	-0,539	(0,087)	-0,576	(0,050)*
Einfache Reaktionszeit (RT)	-0,408	(0,213)	-0,204	(0,524)
ICARS Score	-0,865	(0,001)**		
Lernbedingungen:				
Gefälle (SR)	-0,389	(0,237)	-0,476	(0,075)
Gefälle (SSR)	-0,272	(0,418)	-0,532	(0,118)
Sequenzeffekt (Irritation)	-0,084	(0,807)	-0,473	(0,121)

*p-Wert < 0,05 ** p-Wert < 0,01

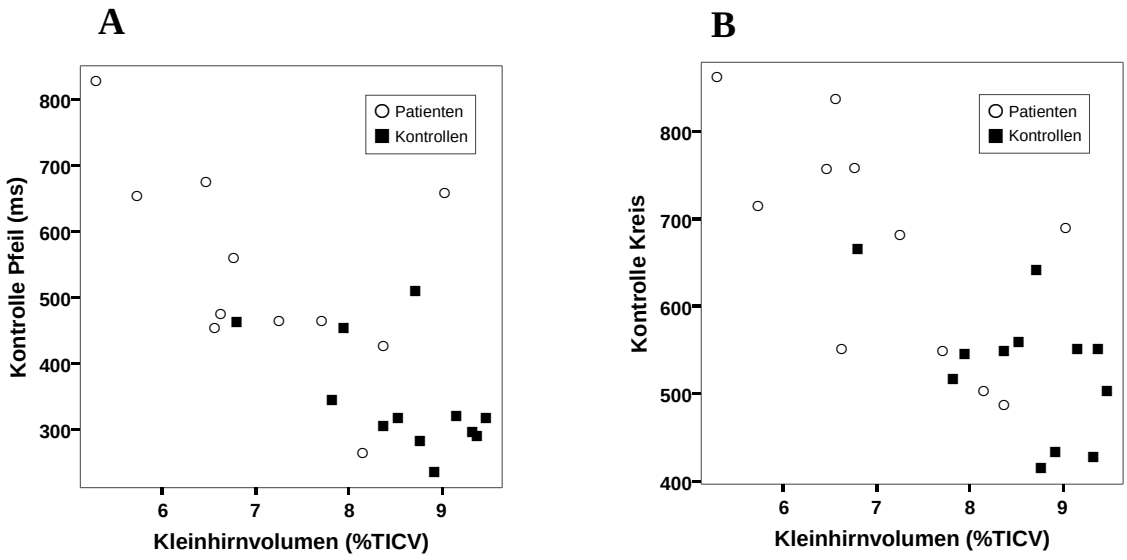
Die in der vorstehenden Tabelle aufgeführten Durchschnittswerte für die Lernbedingungen bei beiden Gruppen setzten sich aus einzelnen Korrelationskoeffizienten für jeden Versuchsteilnehmer zusammen. Die Werte sind in den folgenden Abbildungen in Form von Streudiagrammen graphisch dargestellt.

Abbildung 13: **Streudiagramme der Korrelationskoeffizienten zwischen dem normalisierten Kleinhirnvolumen (TICV) und der Steigung der beiden Lernbedingungen (SSR) und (SR) sowie der Irritation. Gezeigt sind die Steigungen der Lernkurven in (SR) und (SSR)**



In den folgenden Streudiagrammen sind für beide Gruppen die Korrelationskoeffizienten für das TICV/Pfeil (= auf das TICV normalisierte Kleinhirnvolumen/Pfeil) und TICV/Kreis für jeden Versuchsteilnehmer graphisch dargestellt.

Abbildung 14: **Streudiagramme der Korrelationen zwischen dem Kleinhirnvolumen als Prozentangabe vom TICV und der Kontrollbedingung Pfeil (A) sowie der Kontrollbedingung Kreis (B)**



5.4.2 Korrelationen mit dem ICARS Score in der Patientengruppe

Die Ergebnisse können weitergehend interpretiert werden, unterstützt durch die folgenden Berechnung der Korrelation des ICARS Scores der Patientengruppe gegenüber der Kontrollbedingung Kreis. Hier ergab sich nämlich ebenfalls ein hochsignifikanter Wert ($p < 0{,}01$)

- Kreisbedingung ($p = 0{,}001$).

Eine Erklärung für die Signifikanz gerade bei der neutralen Kontrollbedingung Kreis ist nicht ohne weiteres zu finden.

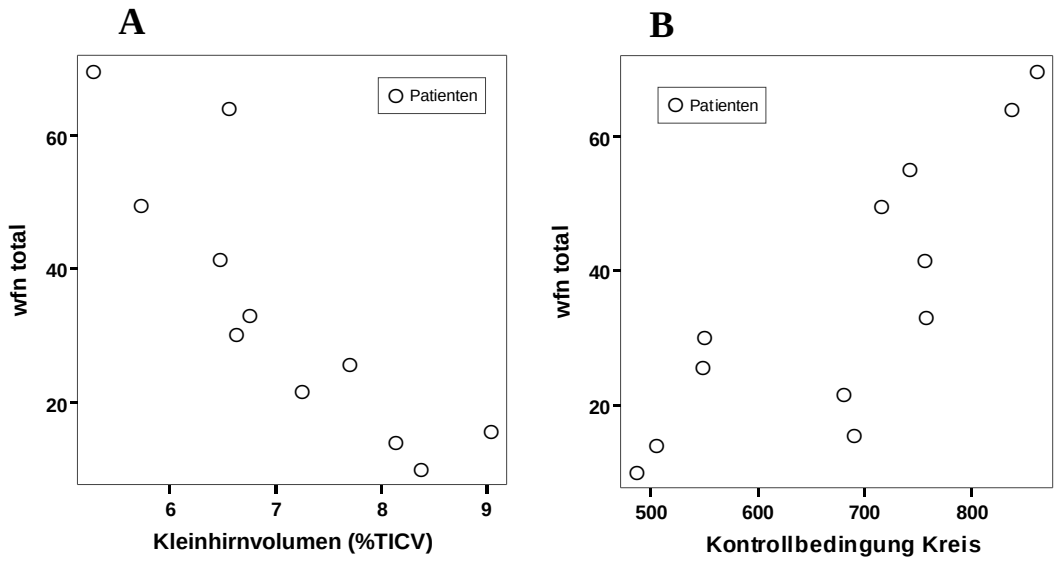
Die Korrelation zwischen dem ICARS Score und der Kontrollbedingung Pfeil erreichte nur beinahe eine Signifikanz ($r = 0{,}534$, $p = 0{,}074$); auf der anderen Seite blieben die Korrelationen zwischen der einfachen Reaktionszeit und dem ICARS Score ($r = 0{,}463$, $p = 0{,}129$) sowie zwischen den beiden Lernbedingungen [SR-Paradigma: $r = 0{,}325$, $p = 0{,}302$] und [SSR- Paradigma: $r = 0{,}020$, $p = 0{,}950$] ohne ein signifikantes Ergebnis.

Auch die Korrelation zwischen dem Sequenzeffekt (Block 4+6/5) und dem ICARS Score konnte kein signifikantes Ergebnis verzeichnen ($r = 0{,}115$, $p = 0{,}722$).

Tabelle 11: **Korrelationskoeffizienten des ICARS Scores der Patientengruppe gegenüber den Kontrollbedingungen (Kreis und Pfeil) angegeben als Mittelwert über die beiden Kontrollbedingungen, gegenüber dem Gefälle der Lernkurven im SR-Paradigma und dem SSR-Paradigma und gegenüber dem Sequenzeffekt, der sich aus den Mittelwerten der Blöcke 4 und 6 gegenüber Block 5 zusammensetzt (**p-Wert < 0,01)**

ICARS score	Patienten	
Kreisbedingung	-0,827	(0,001)**
Pfeilbedingung	-0,534	(0,074)
Gefälle (SR)	-0,325	(0,302)
Gefälle (SSR)	-0,020	(0,950)
Sequenzeffekt (Block4+6/5)	-0,115	(0,722)

Abbildung 15: **Streudiagramm: Korrelationen zwischen dem ICARS Score (WFN total) und dem auf TICV normalisierte Kleinhirnvolumen (A) sowie der Kontrollbedingung Kreis (B) bei den Patienten**



Die einzelnen Korrelationskoeffizienten für die Patienten des Kleinhirnvolumens sowie der Kontrollbedingung Kreis jeweils gegenüber dem ICARS Score sind in Abbildung 15 in Form von Streudiagrammen graphisch dargestellt.

5.4.3 Motorische Durchführung und normalisiertes Kleinhirnvolumen

In der Patientengruppe wurde die Korrelation zwischen dem normalisierten Kleinhirnvolumen und der durchschnittlichen Entscheidungszeit der Kontrollbedingung Kreis signifikant (r = 0,643, p = 0,033). Die Korrelation zwischen dem normalisierten Kleinhirnvolumen und der Kontrollbedingung Pfeil fiel geringer aus (r = -0,539, p = 0,087). Es

konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem normalisierten Kleinhirnvolumen und der einfachen Reaktionszeit gefunden werden (r = -0,408, p = 0,213).

In der Kontrollgruppe korreliert das normalisierte Kleinhirnvolumen beinahe signifikant mit der durchschnittlichen Reaktionszeit in den Versuchen der Kontrollbedingung Kreis (r = -0,535, p = 0,073) und auch bei der Kontrollbedingung Pfeil (r = -0,576, p = 0,050). Der Prozentanteil des Kleinhirnvolumens korrelierte nicht mit der einfachen Reaktionszeit (r = 0,204, p = 0,524).

5.4.4 Lernen/Irritation und motorische Durchführung

Bei der Berechnung der Korrelation zwischen den motorischen Lernkurven gegenüber den Kontrollbedingungen Kreis und Pfeil und der einfachen Reaktionszeit ergaben sich nur bei den Kontrollprobanden und auch nur bei der Kontrollbedingung Kreis ein signifikanter und zwei hochsignifikante Werte.

Das gilt nicht für die Korrelation zwischen der motorischen Lernkurve und der einfachen Reaktionszeit beim Sequenzdreher (Blöcke 4 und 6 versus Block 5). Hier ergaben sich für die Patientengruppe ein p-Wert von (p = 0,228) und für die Kontrollgruppe ein p-Wert von (p = 0,562).

Bei den Patienten konnte auch keine signifikante Korrelation zwischen der einfachen Reaktionszeit sowie der durchschnittlichen Zeit, die für die motorischen Durchführung der Kontrollbedingung Kreis und Pfeil benötigt wurde, und dem Lernerfolg, sichtbar anhand des Gefälles der Lernkurven in den beiden Lernbedingungen des SR-Paradigmas und des SSR-Paradigmas, gefunden werden. Auch das Ausmaß der Irritation, hervorgerufen durch den Sequenzdreher, wurde in der Patientengruppe nicht signifikant (alle p-Werte > 0,140 und damit oberhalb der Schwelle von 0,05).

Auch in der Kontrollgruppe korrelierte die einfache Reaktionszeit und die durchschnittliche Reaktionszeit, die für die Kontrollbedingung Pfeil benötigt wurde, nicht mit dem Ausmaß des Lernens (alle p-Werte > 0,094).

Im Gegensatz dazu korrelierte aber in der Kontrollgruppe die durchschnittliche Reaktionszeit, die für die Kontrollbedingung Kreis gemessen wurde, zum einen mit dem Ausmaß der Irritation, hervorgerufen durch den Sequenzdreher (r = -0,754, p = 0,005), zum anderen auch mit der Steigung der Lernkurven des SR-Paradigmas (r = 0,741, p = 0,006) und schließlich auch mit der Steigung der Lernkurven des SSR-Paradigmas (r = 0,697, p = 0,012):

- Steigung SR hochsignifikant (p = 0,006)
- Steigung SSR signifikant (p = 0,012)
- Sequenzeffekt hochsignifikant (p = 0,005)

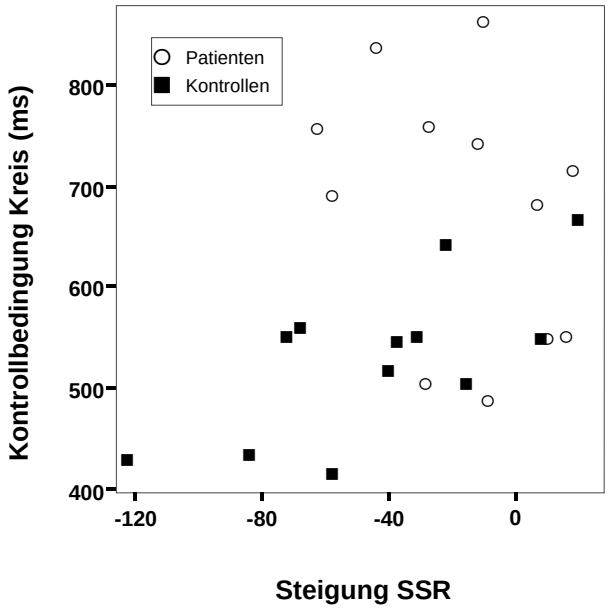
Tabelle 12: Korrelationskoeffizienten beider Gruppen: motorische Lernkurven gegenüber den Kontrollbedingungen (Kreis und Pfeil) und der einfachen Reaktionszeit (RT), und zwar jeweils bezogen auf die zwei Lernbedingungen (SR und SSR) und den Sequenzeffekt (Blöcke 4+6/Block 5) (*p-Wert < 0,05, **p-Wert < 0,01)

motorische Lernkurven/ Kreisbedingung:	**Patienten**		**Kontrollprobanden**	
Steigung (SR)	0,259	(0,417)	0,741	(0,006)**
Steigung (SSR)	-0,350	(0,265)	0,697	(0,012)*
Sequenzeffekt (Block4+6/5)	-0,300	(0,343)	-0,754	(0,005)**
motorische Durchführung/ Pfeilbedingung:				
Steigung (SR)	0,437	(0,156)	0,398	(0,199)
Steigung (SSR)	-0,152	(0,638)	0,505	(0,094)
Sequenzeffekt (Block4+6/5)	-0,084	(0,794)	-0,379	(0,225)
einfache Reaktionszeit (RT)				
Steigung (SR)	0,452	(0,140)	-0,020	(0,952)
Steigung (SSR)	-0,245	(0,443)	0,106	(0,744)
Sequenzeffekt (Block4+6/5)	0,376	(0,228)	0,186	(0,562)

Aus der Tabelle ist auch ersichtlich, dass sich bei der Berechnung der motorischen Lernkurve gegen die einfache Reaktionszeit für die beiden Gruppen in dem SSR-Paradigma-Patientengruppe: p-Wert von (p = 0,443), Kontrollgruppe: p-Wert von (p = 0,744) – keine signifikanten Werte ergaben.

Das nachfolgende Streudiagramm stellt die Korrelationskoeffizienten für die Patienten und die Kontrollprobanden im Verhältnis zur Kontrollbedingung Kreis graphisch dar.

Abbildung 16: **Streudiagramm der Korrelation zwischen der Steigung der Lernbedingung (SSR) und der Kontrollbedingung Kreis (ms)**



5.5 Erfüllung der Lernerwartung

Auch in der vorliegenden Studie haben sich die Lernerwartungen an die gesunden Kontrollprobanden erfüllt, diese waren in der Lage, durch ein Erkennen der Lernbedingungen die Entscheidungszeit für ihre Antworten von Block zu Block auf eine Mindestreaktionszeit zu verkürzen.

Erwartungsgemäß ließen sie sich auch nach einer Lernphase in den Blöcken 1-4 durch den Sequenzdreher in Block 5 irritieren, ihre Entscheidungszeit sprang hier annähernd wieder auf das Ausgangsniveau zurück.

Der Ausgangshypothese entsprechend zeigten die Patienten generell langsamere Entscheidungszeiten als die gesunden Kontrollprobanden. Es ließ sich auch nachweisen, dass die Lerndefizite der Kleinhirnpatienten bei dem SSR-Paradigma deutlich größer waren, sowohl gegenüber dem SR-Paradigma, als auch gegenüber den gesunden Kontrollprobanden.

Offen war die Frage, ob die Patienten den Erwartungen an gesunde Kontrollprobanden entsprechend ebenfalls auf den Sequenzdreher in Block 5 mit verlängerten Entscheidungszeiten reagieren würden. Im statistischen Mittel hat sich hier gezeigt, dass die Patienten auf den Sequenzdreher nicht mit verlängerten Entscheidungszeiten reagierten.

6 Diskussion

6.1 Ausgangshypothesen

Auf der Grundlage der bisherigen Forschungsergebnisse besteht eine große Übereinstimmung darüber, dass das Kleinhirn in assoziative motorische Lernprozesse involviert ist, wie es schon bei der Blinkreflexkonditionierung bekannt ist. Weniger klar ist die Rolle des Kleinhirns bei visuomotorischen Lernprozessen.

Mit der vorliegenden Arbeit sollte ein Beitrag zur Klärung der Frage erbracht werden,

- ob Patienten mit zerebellären Störungen auf Grund ihres motorischen Defizits generell langsamer lernen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Auf Grund dieser These hätte sich das schlechtere Lernvermögen der Patienten anhand von längeren Entscheidungszeiten (gemessen in ms) nachweisen lassen müssen,
- oder ob Kleinhirnpatienten Defizite in visuomotorischen Lernprozessen zeigen. In dem SR-Paradigma von Ohde (2006) wurde ein deutliches, aber gleichwohl nicht signifikantes Lerndefizit festgestellt – es war daher davon auszugehen, dass die Lerndefizite bei einem schwierigeren SSR-Paradigma größer sein würden.

Hierfür kommen zwei Ursachen in Frage – motorisch bedingte langsamere Reaktionszeiten oder durch langsameres Lernen herbeigeführte Verzögerungen.

6.2 Unterschiede zwischen dem SR-Paradigma und dem SSR-Paradigma

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass beide Gruppen bei kognitiv-assoziativen Lernaufgaben auf unterschiedlichem Niveau lernfähig waren; allerdings konnte auch ein ganz wesentlicher Unterschied nachgewiesen werden: In dem SSR-Paradigma reagierten die gesunden Kontrollprobanden deutlich auf den Sequenzdreher in Block 5 (Peak in der graphischen Darstellung), während die Patienten diesen anscheinend gar nicht wahrgenommen haben.

Kleinhirnpatienten und Kontrollprobanden waren beide fähig die Reaktionszeit über die Blöcke zu verkürzen, das heißt sie lernten in dem SR-Paradigma. In beiden Gruppen waren die Lerneffekte kleiner in dem SSR-Paradigma verglichen mit dem SR-Paradigma.

Obwohl die Hauptvarianzanalyse (ANOVA) keine signifikanten Ergebnisse zwischen den Gruppen zeigte, gab es mehrere Anzeichen von reduziertem Lernen bei der Patientengruppe besonders in dem SSR-Paradigma. Mittels ANOVA zeigte sich in einer Post hoc

Analyse innerhalb der Gruppenanalyse eine signifikante Interaktion zwischen Bedingung x Block bei den Patienten, nicht aber bei den Kontrollprobanden. Die Analyse der Regressionsgeraden der Patienten zeigte durch eine geringere Steigung kaum Lernerfolge beim SSR-Paradigma im Vergleich zum SR-Paradigma. Im Gegensatz dazu konnte gezeigt werden, dass die Kontrollgruppe in dem SSR-Paradigma nicht signifikant schlechter lernte.

In der Farbabfrage konnte nachgewiesen werden, dass die Patienten am Ende des Experimentes in dem SSR-Paradigma verglichen mit dem SR-Paradigma weniger Farbstimuli wieder erkennen konnten. Sowohl Ohde (2006) als auch die Verfasserin gewannen bei den Farbabfragen den Eindruck, dass die Patienten mit den aus zwei Farben bestehenden Farbkombinationen überfordert waren. Es ist zu vermuten, dass die Patienten bereits Probleme mit dem Lernen einer Assoziation von zwei Farben oder aber Schwierigkeiten beim Lernen einer Sequenz von zwei nacheinander präsentierten Farben hatten.

6.3 Motorische Defizite bei den Kontrollbedingungen Kreis und Pfeil

Mit Hilfe der beiden Kontrollbedingungen sollte überprüft werden, ob motorische Defizite der Patienten die Ergebnisse der assoziativen Lernaufgaben (SR und SSR) beeinflussen. Für die Kontrollbedingung Kreis, die keine Information über die Antwortrichtung auf der Tastatur beinhaltete, benötigten beide Gruppen längere Entscheidungszeiten, als für die Kontrollbedingung Pfeil, die eine eindeutige Richtungsinformation anzeigte.

Mittels der zweifaktoriellen Varianzanalyse wurde kein signifikantes Ergebnis für die Interaktion zwischen Bedingung x Gruppe ermittelt. Auch wenn in beiden Gruppen bei den Kontrollbedingungen (Kreis und Pfeil) unterschiedliche Entscheidungszeiten festzustellen waren, zeigten sich während des Paradigmas abnehmende Entscheidungszeiten, die von einem unterschiedlichen Ausgangsniveau ausgehend, dennoch einen ähnlichen Verlauf nahmen.

Unabhängig von möglichen motorischen Defiziten waren die Patienten in der vorliegenden Versuchsanordnung in der Lage, ihre Entscheidungszeiten bei der Kontrollbedingung Pfeil über die Blöcke zu reduzieren (siehe Abbildung 7), wenn ihnen eine eindeutige Information (hier Pfeil), in welche Richtung sie reagieren sollten, vorgegeben wurde. D.h. mögliche Defizite in den Lernbedingungen des SR-Paradigmas und des SSR-Paradigmas können nicht dadurch bedingt sein, dass Patienten aufgrund ihres motorischen Defizits nicht mehr schneller werden können.

Wenn der Lernerfolg durch eine motorische Leistungsanforderung beeinflusst war, wäre eine Korrelation zwischen motorischer Durchführung und den Lernparametern besonders in der Gruppe der Patienten zu erwarten gewesen, und zwar im SSR-Paradigma.
Es wurden aber nur signifikante Korrelationen zwischen der Kontrollbedingung Kreis und den Lernbedingungen bei den gesunden Kontrollprobanden gefunden.

6.4 Lerndefizite beim SSR-Paradigma

In der vorliegenden Untersuchung wurden eindeutige Lerndefizite der Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden nur im SSR-Paradigma, nicht aber im SR-Paradigma festgestellt (vlg. oben 5.3.2).
Ähnliche Ergebnisse fanden sich in einer Studie unserer Arbeitsgruppe [Maschke et al., 2002], die Unterschiede im Lernen zwischen einer Patientengruppe mit Kleinhirndegeneration und einer gesunden Kontrollgruppe beim Reiz-Reaktionslernen nur in dem „schwierigeren“ Trace-Paradigma gefunden haben, nicht aber in dem „einfacheren“ Delay-Paradigma. Die Ergebnisse dieser Studie sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Stimulus-Reaktionsaufgabe.

6.5 Einschränkungen des Arbeitsgedächtnisses

Als ein möglicher Erklärungsversuch für die Defizite, die die Patienten bei der Bewältigung des SSR-Paradigmas haben, kommen auch Einschränkungen beim Arbeitsgedächtnis in Betracht. Unsere Arbeitsgruppe fand in verschiedenen früheren Studien keine Defizite des Arbeitsgedächtnis in neuropsychologischen Tests bei den Patienten [Drepper et al., 1999; Maschke et al., 2002; Timmann et al., 2002, 2004]. Die vorliegende Untersuchung konnten diese Ergebnisse bestätigen, da auch hier keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den Patienten und den gesunden Kontrollprobanden gefunden werden konnten (vgl. 6.2.5.3).

6.6 Assoziations-, Sequenz- oder Weiterverarbeitungsproblem

Als eine andere mögliche Erklärung für das reduzierte Lernvermögen der Patienten im SSR-Paradigma kommt ein Assoziationsdefizit von zwei Farbstimuli (Assoziationsproblem) oder eine verschlechterte Verarbeitung von Sequenzinformationen (Sequenz-

problem) in Betracht. Denkbar wären auch Defizite der Patienten bei der Weiterverarbeitung von Assoziationen oder erkannten Sequenzen.

Der signifikante Unterschied in dem Sequenzeffekt suggeriert, dass die Patienten entweder die Sequenzinformation nicht wahrnehmen oder sich diese nur schlecht als Hilfe zunutze machen können. Diese Interpretation wird durch Ergebnisse aus früheren Studien unserer Arbeitsgruppe unterstützt [Timmann et al., 2004]. Wahrscheinlich liegt bei den Patienten ein Sequenzproblem nicht aber ein Assoziationsproblem vor, auch wenn letzteres nicht ausgeschlossen werden kann. Eine endgültige Entscheidung ist auch nicht durch die vorliegende Arbeit möglich. Dies liegt daran, dass in das Hauptparadigma keine randomisierte Bedingung mit eingeschlossen wurde, in der die Farben innerhalb der Farbpaare zufällig ihre Reihenfolge wechselten. Vielmehr wurde in allen Blöcken mit Ausnahme des Sequenzdrehers eine feste Reihenfolge der Farben vorgegeben. Die Ergebnisse mit randomisierter Bedingung der Nachtestung sind in diesem Aspekt nur bedingt aussagekräftig, da sie sich nur auf eine gesunde Kontrollstichprobe beziehen.

Frings [Frings et al., 2004] konnte in einer weiteren Studie, in der er die motorischen Anforderungen fast vernachlässigbar gering wählte (das heißt, dass die Anforderung auf oralen Äußerungen basierte, ohne zeitliche Vorgabe), zeigen, dass sowohl die Patienten als auch die Kontrollprobanden befähigt waren, visuelle Sequenzen zu erlernen.

In einer Studie von Molinari [Molinari et al., 1997] wurde gezeigt, dass Patienten mit einseitigen Kleinhirnläsionen signifikant schlechter waren im Aufspüren und wiedererkennen einer Sequenz. Wenn aber die Sequenz vor Versuchsbeginn gelernt war, waren die motorischen Durchführungen signifikant besser bei allen Versuchsteilnehmern. Diese Ergebnisse zeigen, dass Kleinhirnläsionen spezifische Verschlechterungen im prozeduralen Lernen einer motorischen Sequenz induzieren und unterstützen die Vermutung der Beteiligung des Kleinhirns im Aufspüren und Wiedererkennen von Sequenzen.

Explizites Lernen von Farbsequenzen [Frings et al., 2004] und Sequenzen von festen Stimuli [Molinari et al., 1997] mögen allerdings verschieden sein vom impliziten Lernen von Farbsequenzen. Die vorliegende Studie untersucht sowohl das explizite Lernen, denn die Versuchsteilnehmer wurden informiert sich die Farbpaare einzuprägen, wie auch implizites Lernen, da sie nicht über die vorliegenden Farbsequenzen aufgeklärt waren. Während die gesunden Probanden in der vorliegenden Studie nicht darüber informiert waren, dass eine feste Sequenz für die Farbpaare vorliegt, die außer in Block 5 konstant

bestehen bleibt, erkannten sie, dass die einzelnen Farbpaare die jeweilige Antwortrichtung vorgeben.

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass Kleinhirnläsionen mehrfach das implizite Lernen einer motorischen Sequenz in einer durchgeführten Reaktionszeitaufgabe verschlechterten. Trotz der Tatsache, dass in der vorliegenden Studie keine motorische Sequenz vorlag, die hätte gelernt werden müssen, aber eine Sequenz von Farbstimuli, sprechen die Ergebnisse für eine Rolle des Kleinhirns in implizierten Lernprozessen [siehe auch Daum & Ackermann 1997; Thompson & Kim, 1996].

Auch in diesem Punkt sollten weitere Untersuchungen zu einer Erklärung beitragen.

6.7 Assoziatives Lernen bei der festen Sequenzinformation

Obwohl es mehrere Studien gibt, die zeigen, dass das Kleinhirn in das Lernen von visuomotorischen Sequenzen involviert sein könnte, wurde in weit weniger Studien der Zusammenhang zwischen Kognition und Sequenzlernen untersucht [Molinari et al., 1997; Shimansky et al., 1998]. Nach diesen könnten die Gründe für das gefundene zerebelläre assoziative Lerndefizit bei Patienten vermutlich in einer defizitären Verarbeitung von Sequenzinformationen afferenter Stimuli liegen.

Nach Molinari [Molinari et al., 1997] können Kleinhirnpatienten einen visuellen Input schlechter erkennen oder wiedergeben als gesunde Probanden.

Shimansky [Shimansky et al., 1998] schrieb den Patienten mit zerebellären Störungen schlechtere Ergebnisse im Erkennen und Unterscheiden von akustischen und visuellen Sequenzen zu.

Auf Grund dieser Ergebnisse wurden Hypothesen aufgestellt, die sich mit der Frage beschäftigen, warum Patienten mit zerebellären Störungen Sequenzinformationen sensorischer Stimuli schlechter nutzen können.

In den bei der Untersuchung verwandten kognitiv-assoziativen Lernparadigmen konnte gezeigt werden, dass sowohl die Kontrollpersonen wie auch die Patienten fähig waren, ihre Reaktionszeiten über die Blöcke zu verkürzen. Im Vergleich zwischen dem SSR-Paradigma und dem SR-Paradigma fielen die Lerneffekte geringer aus als in dem SR-Paradigma [Ohde, 2006], in dem zwar bei den Patienten verlängerte Entscheidungszeiten festzustellen waren, die Steigung der Lernkurven der beiden Gruppen aber doch ähnlicher verlief, als bei dem SSR-Paradigma.

Nur die Kontrollpersonen profitierten von der festen Sequenzinformation im SSR-Paradigma in den Blöcken 1 bis 4, die sie als Lernhilfe zu Nutzte machten; dies zeigte sich in reduzierten Entscheidungszeiten. Diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass die Sequenzierung der afferenten Stimuli eine Rolle für kognitiv-assoziative Lernvorgänge spielt.

Beides – eine Assoziation bilden und eine Sequenz von Stimuli nutzen – ist abhängig von einer korrekten Vorhersage von aufkommenden sensorischen Stimuli. Es wird angenommen, dass das Kleinhirn an der Erkennung und Verarbeitung von korrekten Vorhersagen mitbeteiligt ist und dass es diese für das visuomotorische Lernen und die Reflexkonditionierung nutzbar machen kann, um auf diese Weise die motorischen Antworten vorzubereiten. In der vorliegenden assoziativen Lernaufgabe ist vermutlich die Vorhersage der Farbstimuli und die der Kontrollbedingung (Kreis) bei den Patienten gestört, was dazu führt, dass sie in der Vorbereitung der anschließenden Reaktion, nämlich dem Loslassen der Ruhetaste und dem Drücken der Antworttaste, verlangsamt sind und daher schlechter die Entscheidungszeiten reduzieren können als die gesunden Kontrollprobanden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Kontrollpersonen, nicht aber die Patienten, die feste Sequenzinformation von eintreffenden Stimuli als hilfreiche Stütze für den Lernerfolg in einer kognitiv-assoziativen Lernaufgabe nutzen konnten.

6.8 Auswirkungen des Sequenzdreher

In Block 5, in dem die feste Sequenzinformation aufgehoben wurde, ließen sich nur die Kontrollpersonen durch den Sequenzdreher irritieren, was sich in längeren Entscheidungszeiten äußerte. Diese Art der „Irritation“ konnte in der Patientengruppe nicht bestätigt werden. Der signifikante Unterschied in dem Irritationseffekt legt nahe, dass die Kontrollpersonen die Sequenzinformation benutzten, um die Entscheidungszeiten über die Blöcke zu verkürzen.

Das Fehlen des Peaks in der Lernkurve (siehe Abbildung 10) (fehlende Irritation der Patientengruppe durch den Sequenzdreher), könnte als „Sequenzproblem“ oder „Assoziationsproblem“ angesehen werden, denn die im Vergleich zu den Kontrollprobanden fehlende „Irritation“ deutet daraufhin, dass die Patienten – bevor die feste Sequenzinformation in Block 5 aufgehoben wurde – diese nicht erkannt und/oder verarbeitet haben. Aus diesem Grund konnten für die Patientengruppe auch keine signifikant

unterschiedlichen Entscheidungszeiten für die Assoziation der Farbpaare mit entsprechender Richtung während der festen gegenüber der wechselnden Sequenzinformation gefunden werden.

Eine statistische Bestätigung eines generell schlechteren kognitiv-assoziativen Lernvermögens der Patienten im Vergleich zu den Kontrollenprobanden sowie der unterschiedliche Einfluss einer festen Sequenzinformation gegenüber einer wechselnden Sequenz (Sequenzdreher) auf den Lernerfolg konnte nicht in allen Kriterien nachgewiesen werden. So zeigte sich, dass sich die nach der Hypothese erwarteten Ergebnisse nur in der graphischen Darstellung widerspiegelten, nicht jedoch mittels der dreifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) gemessen wurden.

Parallel zu der vorliegenden Studie zeigten die Ergebnisse der Studie von Ohde [Ohde, 2006] mittels einer Regressionsanalyse, dass die Patienten einen reduzierten Lernerfolg in der SSR-Paradigma verglichen mit der SR-Paradigma erzielten.

In beiden Untersuchungen haben die Kleinhirnpatienten längere Entscheidungszeiten als die Kontrollprobanden. Insofern spricht viel dafür, dass die längere Entscheidungszeit wenigstens zu einem Teil auf motorischen Schwierigkeiten der Kleinhirnpatienten beruht. Es ist unumstritten, dass das Kleinhirn eine wesentliche Funktion bei der motorischen Steuerung und bei der Glättung der Bewegungsabläufe hat.

Die unterschiedlichen Ergebnisse der Patienten in der SR-Aufgabe und in der SSR-Aufgabe können auf verschiedenen Ursachen beruhen:

- Die Verarbeitung sensorischer Informationen könnte gestört sein. Das Kleinhirn erhält seinen Input vom visuell sensorischen Kortex. Das Kleinhirn ist in den Prozess involviert und könnte bei vorliegender Schädigung den weiteren Informationsfluss unterbinden. Eine entsprechende Einbindung des Kleinhirns in die Verarbeitung von sensomotorischen und akustischen sensorischen Informationen ist auch durch die funktionelle Bildgebung nachzuweisen.
- An der Wahrnehmung von Sequenzen in sensorischen Stimuli könnten assoziative Prozesse beteiligt sein. Wenn derartige Prozesse, insbesondere das Lernen einer festen Reihenfolge, gestört sind, würde dies zur Unfähigkeit der Patienten führen, Lernvorteile aus ihnen dargebotenen Sequenzen zu ziehen.
- Die Patienten könnten zwar fähig sein, Sequenzen von sensorischen Stimuli zu erkennen und zu lernen, die festzustellenden Defizite könnten aber auf einer Störung der Umsetzung der sensorischen Information in motorische Abläufe zurückzuführen sein. Die Patienten könnten zwar die feste Reihenfolge erkennen,

ihnen könnte es aber an der Fähigkeit mangeln, daraus die erforderliche Vorhersageinformation abzuleiten.

- Denkbar wären auch krankheitsbedingte Kapazitätsprobleme bei der Verarbeitung komplexer sensorischer Stimuli.

Wichtig ist sowohl im Falle der Assoziation wie auch bei der Nutzung einer Sequenzinformation die korrekte Vorhersage der sich anschließenden Kontrollbedingungen in beiden Fällen, sowohl beim visuomotorischen Lernen, als auch bei der Reflexkonditionierung. Für die Kontrollbedingung könnte das Kleinhirn eine Rolle bei der Vorbereitung der motorischen Reaktion spielen.

Falls sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie verallgemeinern lassen, dann können die unterschiedlichen Entscheidungszeiten der Patienten und der Kontrollprobanden nicht allein auf die motorischen Probleme der Patienten zurückgeführt werden. Würden diese nämlich wie die Kontrollprobanden einen Lerneffekt aus dem Erkennen der Sequenz ziehen, würden sie beim Sequenzdreher in Block 5 ebenfalls eine Verlängerung der Entscheidungszeit, der sich als Peak in der graphischen Darstellung nachweisen ließe – wenn auch durch die motorischen Defizite auf einem höheren Niveau – aufweisen.

Anscheinend sind die Patienten trotz ihrer Beeinträchtigungen des Kleinhirns in der Lage einfache Assoziationen oder Sequenzen wie z.B. die Folge „blau – rechts“ oder „lila – links“ zu lernen.

Worauf die Defizite bei der SSR-Aufgabe zurückzuführen sind, auf eine fehlende Assoziationsfähigkeit, auf einen fehlenden Nutzen der Sequenz oder auf Defizite bei der motorischen Umsetzung, kann mit den in dieser Studie erzielten Ergebnisse nicht eindeutig beantwortet werden.

Es ist aber darauf hinzuweisen, dass „Nichterkennen“ des Sequenzdrehers in Block 5 durch die Patienten eine statistische und damit eine Durchschnittsaussage ist. Bei einer Einzelauswertung der Entscheidungszeiten der Patienten (siehe Abbildung 9) zeigt sich nämlich, dass wenigstens drei Patienten ebenfalls einen Peak in Block 5 aufweisen, nämlich die Patienten 2, 10 und 11, während bei den Patienten 7 und 12 ebenfalls ein Anstieg der Entscheidungszeit vorliegt.

Es wäre deshalb durchaus möglich, dass beide Ausgangshypothesen, nämlich das entweder ein motorisches Defizit oder ein kognitives Lerndefizit und oder beides – möglicherweise abhängig von der im Kleinhirn betroffenen Region – vorliegt. Für eine endgültige Klärung sind daher weitere Untersuchungen erforderlich.

6.9 Bedeutung des Sequenzeffektes in der Nachtestung

Die Nachtestung hat bestätigt, dass eine Sequenzinformation in der SSR Aufgabe mit fester Sequenzinformation (SSR +) gegenüber einer SSR-Aufgabe ohne feste Sequenzinformation (SSR –) zu deutlichen Verkürzungen der Entscheidungszeiten geführt hat, dass die Steigung in der graphischen Darstellung ähnlich der Steigung der sehr viel leichteren SR-Aufgabe verläuft; mit Hilfe des Sequenzeffektes können die gesunden Kontrollprobanden über die Blöcke hinweg deutliche Lernerfolge erzielen und damit zu kurzen Entscheidungszeiten kommen. Demgegenüber zeigt die SSR-Aufgabe mit randomisierter Farbreihenfolge und damit ohne feste Sequenzinformation (SSR –), dass der Lerneffekt auch bei den gesunden Kontrollprobanden deutlich geringer ausfiel.

In der Nachtestung wie in der Haupttestung waren die durch ANOVA ermittelten Gruppeneffekte und die Blockeffekte hochsignifikant (siehe Tabelle 9)

	Haupttestung	Nachtestung
Gruppeneffekt	p = 0,001	p = 0,001
Blockeffekt	p < 0,0001	p <0,000

Nicht signifikant war aber der Bedingungseffekt in der Haupttestung (p = 0,100)

	Haupttestung	Nachtestung
Bedingungseffekt	p = 0,100	p = 0,026

Die Signifikanz des Bedingungseffektes (p = 0,026) in der Nachtestung lässt sich aus der graphischen Darstellung der Entscheidungszeiten erkennen (Abbildung 11), da der Abstand zwischen den Graphen des SR-Paradigmas und des SSR-Paradigmas mit Sequenz (SSR +) sehr viel geringer ist als der Abstand beider Kurven zu der Kurve des SSR-Paradigmas ohne Sequenzinformation (SSR –).

Offensichtlich sind die gesunden Probanden in der Lage, die Assoziation von zwei in einer festen Reihenfolge hintereinander präsentierten Farbquadraten mit einer bestimmten Richtung als Lernhilfe zu nutzen, während dass Erlernen der Verknüpfung von zwei Farben in beliebiger Reihenfolge mit einer Richtung ein erheblich größeres Abstraktionsvermögen und deshalb einen höheren Zeitaufwand zu verlangen.

Ein Vergleich der graphischen Darstellung der Entscheidungszeiten der gesunden Probanden in dem SSR-Paradigma ohne Sequenzinformation (SSR –) in der Nachtestung mit dem Graphen der Patienten in dem SSR-Paradigma mit Sequenzinformation (SSR +)

in der Haupttestung zeigt einen ähnlichen Verlauf. Ein wichtiger Aspekt scheint daher die Präsentation der Farben in einem bestimmten zeitlichen Ablauf zu sein, um die Sequenz zu erkennen, während dies bei einer bloßen Kombination von zwei Farben schwerer zu fallen. Da die Patienten die feste zeitliche Reihenfolge nicht oder nur sehr viel langsamer zu erkennen scheinen und deshalb als Lernhilfe nicht oder kaum nutzen können, kann dieses Ergebnis ein weiterer Hinweis darauf sein, dass das Kleinhirn an dem Erkennen fester Sequenzinformationen beteiligt sein könnte.

Diese Interpretation wird dadurch gestützt werden, dass die bei den gesunden Kontrollprobanden in der Haupttestung durch den Sequenzdreher in Block 5 verursachten verlängerten Entscheidungszeiten (Peak) praktisch auf das Niveau der SSR-Paradigma ohne Sequenzinformation (SSR –) der gesunden Kontrollprobanden in der Nachtestung springen, denn die Entscheidungszeit in der Nachtestung betrug bei dem SSR-Paradigma ohne Sequenzinformation (SSR –) ebenso 500 ms wie die Entscheidungszeit der gesunden Kontrollprobanden in der Haupttestung in Block 5 (Sequenzdreher).

Bei weiteren Untersuchungen wäre zu empfehlen, das SSR-Paradigma ohne Sequenz (SSR –) gesunden Kontrollprobanden wenigstens über sechs Blöcke zu stellen, um festzustellen ob die Wiederholung von Farbpaaren in randomisierter Reihenfolge durch erlernen der Verknüpfung des Farbpaares mit einer Richtung zu weiteren kürzeren Entscheidungszeiten führt. Parallel dazu sollte anderen gesunden Kontrollprobanden das SSR-Paradigma mit Sequenzinformation (SSR +) mit weiteren Blöcken präsentiert werden, in denen sich nochmals ein Sequenzdreher befindet, um festzustellen, ob sich aus der Richtungsinformation nach dem Frequenzdreher in Block 5 ein Lernerfolg für den späteren Sequenzdreher ergibt.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die Patienten, die Sequenz in der Haupttestung nicht zu nutzen vermochten. Deshalb könnten diese Ergebnisse die Hypothese stützen, dass das Kleinhirn für die Erkennung von Sequenzinformationen wichtig ist und eine Rolle für das assoziative Lernen spielt.

6.10 MRT-Daten

MRT-Studien zeigen, dass motorische Anforderungen zumindest zum Teil, den Einfluss des Kleinhirns in kognitiven Aufgaben erklären können [Bischoff-Grethe et al., 2002, Seidler et al., 2002].

In dieses Bild passen auch die Untersuchungen von Seidler [Seidler et al., 2002], die mittels fMRI keine signifikanten Kleinhirnaktivitäten während des assoziativen Lernens von Sequenzen feststellte, dagegen aber mit der Modifikation der motorischen Durchführung; ähnlich Doyon [Doyon, 2002], der zwar eine Beteiligung des Kleinhirns in einer frühen Phase von motorischen Sequenzlernaufgaben durch fMRI belegt, die nachfolgenden Aktivierungen von sich wiederholenden Bewegungssequenzen aber in kortikalen Regionen und nicht im Kleinhirn lokalisiert – in dieser Richtung argumentieren auch Nixon [Nixon et al., 2000] und Bracha [Bracha et al., 2000].

In der vorliegenden Studie hatten die Patienten, wie zu erwarten war, sowohl in der absoluten, wie auch in der prozentualen Messung ein kleineres Kleinhirnvolumen im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe. Es wurden signifikante Korrelationen zwischen dem Kleinhirnvolumen (%) und der motorischen Durchführung der Paradigmen gefunden, und zwar zwischen dem normalisierten Kleinhirnvolumen und der durchschnittlichen Entscheidungszeit der Kontrollbedingung Kreis ($r = 0,643$, $p = 0,033$). Die Korrelation zwischen dem normalisierten Kleinhirnvolumen und der Kontrollbedingung Pfeil fiel geringer aus ($r = -0,539$, $p = 0,087$).

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem normalisierten Kleinhirnvolumen und dem Lernerfolg, gemessen als einfache Reaktionszeit, gefunden werden ($r = -0,408$, $p = 0,213$).

In der Kontrollgruppe korreliert das normalisierte Kleinhirnvolumen beinahe signifikant mit der durchschnittlichen Reaktionszeit in den Versuchen der Kontrollbedingung Kreis ($r = -0,535$, $p = 0,073$) und auch bei der Kontrollbedingung Pfeil ($r = -0,576$, $p = 0,050$). Aber wie schon bei den Patienten ergab sich auch bei der Kontrollgruppe keine signifikante Korrelation zwischen dem normalisierten Kleinhirnvolumen und der einfachen Reaktionszeit ($r = 0,204$, $p = 0,524$).

Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass die Gruppen sich zwar im Hinblick auf die motorische Durchführung, aber nicht im Lernen unterscheiden.

In der gesunden Kontrollgruppe korreliert das Kleinhirnvolumen auch mit der motorischen Anforderung, dabei ist es aber wichtig festzuhalten das auch gesunde Probanden im Alter einen Volumenverlust bei ihrem Kleinhirnvolumen erleiden, weshalb sich als Konsequenz die motorischen Fähigkeiten im Alter verschlechtern [Woodruff-Pak et al., 2001].

Zusammengefasst kann festgehalten werden, dass sich die Hypothese bestätigen lässt, dass volumetrische MR-Messungen des Kleinhirns hauptsächlich mit den motorischen Funktionen und weniger mit den kognitiven Funktionen korrelieren, weshalb volumetrische Analysen des Kleinhirns gute Anhaltspunkte für das Ausmaß von motorischen Einschränkungen, nicht aber von „kognitiven“ Reduktionen darstellen können.

Spezifische kleine Regionen im Kleinhirn, die in kognitive Funktionsbereiche involviert sind, können mittels volumetrischer Messungen des gesamten Kleinhirnvolumens nicht adäquat repräsentiert werden.

6.11 Aufmerksamkeitsressourcen

Die Lerndefizite könnten auch darauf zurückzuführen sein, dass das SSR-Paradigma höhere Aufmerksamkeitsressourcen beansprucht als das SR-Paradigma.

Allerdings ist die Möglichkeit, dass die Patienten in ihren Aufmerksamkeitsressourcen durch die doppelte Anforderung, nämlich durch den Wechsel von Farben und Symbolen auf dem Bildschirm und die erwartete motorische Reaktion durch Drücken der Tastatur, überfordert waren, weniger wahrscheinlich. Schon Molinari [Molinari et al., 1997] konnte nämlich nachweisen, dass sich die motorische Reaktion auch bei den Patienten verbesserte, wenn sie die Sequenz schon vor der eigentlichen Testung gelernt hatten.

Bei den Untersuchungen für die vorliegende Studie waren den Patienten auch keine Anzeichen von Nervosität oder Überforderung anzumerken, die auf eine Überbeanspruchung der Aufmerksamkeitsressourcen hingedeutet hätten, weshalb es weniger wahrscheinlich ist, dass diese Hypothese zutrifft.

7 Zusammenfassung

Im Mittelpunkt der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob das Kleinhirn an kognitiv-assoziativen Lernprozessen beteiligt ist und ob Patienten mit zerebellären Störungen von einer Sequenzinformation Gebrauch machen können. Das Experiment sollte zur Klärung beitragen, indem es eine Übertragung rein motorisch assoziativer Konditionierungsvorgänge in eine kognitiv-assoziative Lernaufgabe darstellte. Die Arbeit ist eine Ergänzung der bisherigen Befunde zu kognitiv-assoziativen Lernvorgänge bei Patienten mit zerebellären Störungen. Die bisherigen Ergebnisse zu kognitiv-assoziativen Lernvorgängen bei den Patienten konnten weitgehend bestätigt werden, denn auch in dieser Untersuchung zeigten sich Defizite bei den Patienten in der Assoziation von visuellen Reizen. Die vorliegende Arbeit kann als eine Ergänzung zu den Untersuchungen von unserer Arbeitsgruppe angesehen werden, die ebenfalls dem Kleinhirn eine mögliche Beteiligung an der Assoziation visueller Reiz-Reaktionen zuschreiben.

Hauptergebnis dieser Arbeit ist der Nachweis, dass Kleinhirnpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden abhängig vom Schwierigkeitsgrad der ihnen gestellten Aufgaben unterschiedliche Lernerfolge bei der Präsentation von visuellen Stimuli erzielten. Zur Bewältigung von leichteren Aufgaben wie die Assoziation zwischen einer bestimmten Farbe und einer bestimmten Richtung waren sie durchaus fähig, zu einem Lernerfolg bei komplexeren Assoziationen scheinen sie weniger fähig zu sein. Anders als die gesunden Kontrollprobanden können die Patienten keinen Nutzen aus einer festen Sequenzinformation von Farbpaaren gegenüber Farbpaaren ohne feste Sequenzinformation in einem Stimulus-Stimulus-Reaktions-Paradigma ziehen. So zeigten sich während des Sequenzdrehers, also dem Wechsel einer festen Sequenzvorgabe zu einer fehlenden Sequenzvorgabe, keine unterschiedlichen Entscheidungszeiten in der Patientengruppe.

In dieser Studie konnten einige Fragestellungen nicht endgültig beantwortet werden. Deshalb könnte in zukünftigen Studien weitergehend die Mitbeteiligung des Kleinhirns am kognitiv-assoziativen Lernen untersucht werden, um die dem Lernen zugrunde liegenden Prozesse weitergehend zu überprüfen und schärfer zu differenzieren.

8 Literaturverzeichnis

1) Akshoomoff, N. A., Courchesne, E. (1992a). A new role for the cerebellum in cognitive operations. Behavioral Neuroscience, 106(5), 731-738.
2) Akshoomoff, N. A., Courchesne, E., Press, G. A., Iragui, V. (1992b). Contribution of the cerebellum to neuropsychological functioning: Evidence from acase of cerebellar degenerative disorder. Neuropsychologia, 30, 315-328.
3) Allen, G. I., Tsukahara, N. (1974). Cerebrocerebellar Communication Systems. Physiological Reviews, 54, 957-1006.
4) Beck, A. T. (1993). Beck Depressions Inventar. Bern: Verlag Hans Huber.
5) Bischoff-Grethe, A., Ivry, R. B., Grafton, S. T. (2002). Cerebellar involvement in response reassignument rather than attention. J. Neurosci 22, 546-553.
6) Blaxton, T. A., Zeffiro, T. A., Gabrieli, J. D., Bookheimer, S. Y., Carrillo, M. C., Theodore, W. H., Disterhoft, J. F. (1996). Functional mapping of human learning: a positron emission tomography activation study of eyeblink conditioning. Journal of Neuroscience, 16(12), 4032-4040.
7) Bloedel, J. R., Bracha, V. (1995). On the cerebellum, cutaneomuscular reflexes, movement contral and the elusive engrams of memory. Behavioural Brain Research, 68(1), 1-44.
8) Bonnaud, V., Neau, J. P., Arroyo-Anllo, E. (2000). Neuropsychological disturbances in cerebellar infarcts. Acta Neurol Scand., 102(6), 363-70.
9) Bracha, V., Zhao, L., Irwin, K. R., Bloedel, J.R. (2000). The human cerebellum and associative learning: dissociation between the acquisition, retention and extinction of conditioned eyeblinks. Brain Res. 86, 87-94.
10) Bracke-Tolkmitt, R., Linden, A., Canavan, A. G. M., Rockstroh, B., Scholz, E., Wessel, K., Diener, H. C, (1989). The cerebellum contributes to mental skills. Behavioral Neuroscience, 103, 442-446.
11) Brindley, G. S. (1964). The use made by the cerebellum of the information that it receives from the sense organs. International Brain Research Organization Bulletin 3, 80.
12) Cabeza, R. (2000), Nyberg, L. Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI Studies. J Cognit Neurosci.,12, 1-47.
13) Canavan, A. G., Sprengelmeyer, R., Diener, H. C., Homberg, V. (1994a). Conditional associative learning is impaired in cerebellar disease in humans. Behavioral Neuroscience, 108(3), 1-11.
14) Canavan, A. G. , Sprengelmeyer, R., Diener, H. C., Homberg, V. (1994b). Conditional associative learning is impaired in cerebellar disease in humans. Behavioural Neuroscience, 108(3), 475-485.
15) Colin, F., Manil, J., Desclin, J. C. (1980). The olivocerebellar system. Delayed and slow inhibitory effects: An overlook salient feature of the cerebellar climbing fibers. Brain Research 187, 3-27.
16) Cramon, D. Y., Mai, N., Ziegler, W. (1995). Neuropsychologische Diagnostik. Weinheim: Chapman & Hall.
17) Daum, I., Ackermann, H., Schugens, M. M., Reimold, C, Dichgans, J., Birbaumer, N. (1993a). The cerebellum and cognitive functions in humans. Behavioral Neuroscience, 107(3), 411-419.
18) Daum, I., Schugens, M. M., Ackermann, H., Lutzenberger, W., Dichgans, J., Birbaumer, N. (1993b). Classical conditioning after cerebellar lesions in humans. Behavioral Neuroscience, 107(5), 748-756.

19) Daum, I., Ackermann, H. (1995a). Cerebellar contributions to cognition. Behavioral Brain Research, 67(2), 201-210.
20) Daum, I., Schugens, M. M. (1995b). Classical conditioning after brain legions in humans: The contribution to neuropsychology. Journal of Psychophysiology, 9, 109-118.
21) Daum, I., Ackermann, H. (1997). Nondeclarative memory: neuropsychological findings and neuro-anatomie principles. Fortschr. Neurol. Psychiatr. 65, 122-132.
22) Desmond, J. E., Fiez, J. A. (1998). Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. Trends in Cognitive Sciences, 2(9), 355-362.
23) Dichgans, J., Diener, H. (1984). Clinical evidence for functional compartmentalisation of the cerebellum. In J. Bloedel, J. Dichgans, & W. Precht (Eds.), Cerebellar Functions. (pp. 126-147). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
24) Doyon, J. (2002). Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99(2), 1017-1022.
25) Drepper, J., Timmann, D., Kolb, F. P., Diener, H. C. (1999). Non-motor associative learning in patients with isolated degenerative cerebellar disease. Brain, 122(1), 87-97.
26) Duus, P. (1995). Neurologisch-topische Diagnostik. Stuttgart: Thieme.
27) Fiez, J. A., Petersen, S. E., Cheney, M. K., Raichle, M. E. (1992). Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. A single case study. Brain, 115(1), 155-178.
28) Fiez, J. A. (1996). Cerebellar contributions to cognition. Neuron, 16(1), 13-15. Finkbiner, R. G., Woodruff-Pak, D. S. (1991). Classical eyeblink conditioning in adulthood: Effects of age and interstimulus intervall acquisition in the trace paradigm. Psychology and Aging, 6, 109-117.
29) Flament, D., Ellermann, J.M., Kim, S-G., Ugurbil, K., Ebner, T.J. (1996). Functional magnetic resonance imaging of cerebellar activation during the learning of a visuomotor dissociation task. Human Brain Mapping 4, 210-226.
30) Frings, M., Boenisch, R., Gerwig, M., Diener, H. C., Timmann, D. (2004). Learning of sensory sequences in cerebellar patients. Learn Mem. 11(3), 347-355.
31) Gerwig, M., Dimitrova, A., Kolb, F. P., Maschke, M., Brol, B., Kunnel, A., Böring, D., Thilmann, A. F., Forsting, M., Diener, H. C., Timmann, D. (2003). Comparison of eyeblink conditioning in patients with superior and posterior inferior cerebellar legions. Brain 126, 71-94.
32) Harding, A. E. (1993). Clinical Features and Classification of Inherited Ataxias. In A. E. Harding, T. Deufel (Eds.), Adances in Neurology (Vol. 61, pp. 1-14). New York: Ravens Press.
33) Hartje, W., Rixecker, H. (1978). Der Recurring-Figures-Test von Kimura. Normierung an einer deutschen Stichprobe. Der Nervenarzt, 49, 354-356.
34) Härting, C., Markowitsch, H. J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K., & Kessler, J. (2000). Wechsler Gedächtnis-Test Revidierte Fassung (WMS-R): Deutsche Adaptation der Revidierten Fassung der Wechsler-Memory Scale. Göttingen: Hogrefe.
35) Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. (1995). Becks-Depressions-Inventar. Bern: Huber.
36) Hore, J., Watts, S., Tweed, D. (1994). Arm position constraints when throwing in three dimensions. Neurophysiol. 72(3), 1171-80.
37) Ishihara, S. (1990). Ishihara's design charts for color-blindness of unlettered persons. Kanehara, Tokyo
38) Jansen, J., Brodal, A. (1940). Experimental studies on the intrinsic fibers of the cerebellum. The corticonuclear projection. Journal of Comparative Neurology, 73, 267-321.

39) Kim, S. G., Ugurbil, K., Strick, P. L. (1994). Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. Science, 265(5174), 949-951.
40) Kimura, D. (1963). Right temporal lobe damage. Archives of Neurology, 8, 264-271.
41) Klockgether, T., Lüdtke, R, Kramer, B., Abele, M., Bürk, K., Schöls, L, Riess, O., Laccone, F., Boesch, S., Lopes-Cendes, 1., Brice, A., Inzelberg, R, Zilber, N., Dichgans, J. (1998). The natural history of degenerative ataxie: a retrospective study in 466 patients. Brain, 121, 589-600.
42) Klockgether, T. (2000). Neurological Ataxia. Mark Decker New York.
43) Lachnit, H. (1993). Assoziatives Lernen und Kognition. Spektrum Akademischer Verlag.
44) Lang, C. E., Bastian, A. J. (2002). Cerebellar damage impairs automaticity of a recently practiced movement. J. Neurophysiol. 87, 1336-1347.
45) Leiner, H.C. (1993), Leiner, A.L., Dow, R.S.. Cognitive and language functions of the human cerebellum. Trends Neurosci. 16, 444-447.
46) Letourneau, J. E., Denis, R., Londorf, D. (1986). Influence of auditory or visual warning on visual reaction time with variations of subjects`alertness. Percept Mot Skills. 62(2), 667-74.
47) Llinás, R., Welsh, J. P. (1993). On the cerebellum and motor learning. Curr. Opin. Neurobiol. 3, 958-965.
48) Logan, C. G., Grafton, S. T. (1995). Functional anatomy of human eyeblink conditioning determined with regional cerebral glucose metabolism and positron-emission tomography. Proceedings of National Academy of Science USA, 92(16), 7500- 7504.
49) Maschke, M., Drepper, J., Buergerhoff, K., Calabrese, S., Kolb, F. P., Daum, I., Diener, H. C., Timmann, D. (2002). Differences in trace and delay visuomotor associative learning in cerebellar patients. Exp. Brain Res. 147, 538-548.
50) Middleton, F. A., Strick, P. L. (1997). Cerebellar output channels. In J. D. Schmahmann (Ed.), The cerebellum and cognition (pp. 61-82). San Diego: Academic Press.
51) Middleton, F. A., Strick, P. L. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. Brain Research Reviews, 31(2-3), 236-250.
52) Middleton, F. A., Strick, P. L. (2001). Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. Journal of Neuroscience, 21(2), 700-712.
53) Molinari, M., Leggio, M. G., & Silveri, M. C. (1997a). Verbal fluency and agrammatism. In J. D. Schmahmann (Ed.), The cerebellum and cognition, 325-39. San Diego: Academic Press.
54) Molinari, M., Leggio, M. G., Solida, A., Ciorra, R., Misciagna, S., Silveri, M. C., Petrosini, L. (1997b). Cerebellum and procedural learning: Evidence from focal cerebellar legions. Brain, 120(Pt 10), 1753-1762.
55) Müller, F., Dichgans, J. (1995). Dyscoordination of pinch and lift forces during grasp in Patients with cerebellar legions. Experimental Brain Research, 101, 485-492.
56) Nixon, P. D., Passingham,R. E. (2000). The cerebellum and cognition: cerebellar legions impair sequence learning but not conditional visuomotor learning in monkeys. Neuropsychologia, 38(7), 1054-1072.
57) Ohde, T.(2006). Vergleich einer Stimulus-Stimulus-Reaktionsaufgabe mit einer Stimulus-Reaktionsaufgabe bei Kleinhirnpatienten.
58) Posner, M. I., Petersen, S. E. (1990). The Attention System of the Human Brain. Annual Review of Neuroscience, 13, 25-42.

59) Posner, M. I., Nissen, M. J., Klein R. M. (1976). Visual dominance: an information-processing account of its origins and significans. Psychol Rev., 83(2), 157-71.
60) Raven, J. C. (1956). Standard Progessive Matrices. London: HK Lewis.
61) Raymond, J. L., Lisberger, S. G., Mauk, M. D. (1996). The cerebellum: a neuronal learning machine? Science, 272(5265), 1126-31.
62) Sanes, J. N., Dimitrov, B., Hallett, M. (1990). Motor learning in patients with cerebellar dysfunction. Brain, 113, 103-120.
63) Schelling, D., Hättig, H. A. (1993). Die Bestimmung der visuellen Merkspanne mit dem Blockboard. Zeitschrift für Neuropsychologie, 2, 104-112.
64) Schmahmann, J. D. (1997a). The Cerebellum and Cognition. Int Rev of Neurobiol, Vol. 41. San Diego: Academic Press.
65) Schmahmann, J. D., Pandya, D, N. (1997b). The cerebrocerebellar system. Int Rev of Neurobiol, Vol. 41. The cerebellum and cognition, 31-60. San Diego: Academic Press.
66) Schöls, L. (1998). Genetisch bedingte Ataxien mit autosomal-dominantem Erbgang (ADCA). In Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft (Hrsg.), Ataxie-Erkrankungen, 16-24.
67) Schugens, M. M., Ackermann, H., Daum, I. (2000). Neuropsychologische Defizite nach Kleinhirnläsionen. In W. Sturm, M. Herrmann & C.-W. Wallesch (Hrsg.), Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie, 539-545. Lisse: Swets & Zeitlinger.
68) Seidler, R. D., Purushotham, A., Kim, S. G., Ugurbil, K., Willingham, D., Ashe, J. (2002). Cerebellum activation associated with performance change but not motor leaming. Science 296(5575), 2043-2046.
69) Shimansky, Y. P., Timmann, D., Kolb, F. P., Diener, H. C., & Bloedel, J. R. (1998). A role for the cerebellum in perceiving patterns in different sensory modalities.
70) Thach, W. T. (1998). What is the role of the cerebellum in motor learning and cognition? Trends of Cognitive Science, 2, 331-337.
71) Thach, W. T. (2002). Cerebellar subjects show impaired coupling of reach and grasp movements. Exp Brain Res., 146(4), 511-22.
72) Thompson, R. F. (1990). Neural mechanisms of classical conditioning in mammals. Philosophical Transactions - Royal Society of London Series B Biological Sciences, 329(1253), 161-170.
73) Thompson, R. F., Krupa, D. J. (1994). Organization of memory traces in the mammalian brain. Annual Review of Neuroscience, 17, 519-549.
74) Thompson, P. D., Passingham, R. E. (1996). Associative learning in patients with cerebellar ataxia. Behavioral Neuroscience, 110(6), 1229-1234.
75) Thompson, R. F., Kim, J. J. (1996). Memory systems in the brain and localization of a memory. Proceedings of National Academy of Sciences USA, 93(24), 13438-13444.
76) Timmann, D., Kolb, F. P., Jüptner, M. (1998a). Zur Bedeutung des menschlichen Kleinhirns für motorische Lernvorgänge. Aktuelle Neurologie, 25, 41-49.
77) Timmann, D., Baier, C., Diener, H. C., Kolb, F. P. (1998b). Impaired Aquisition of Limb Flexion Reflex and Eyeblink Classical Conditioning in a Cerebellar Patient. Neurocase, 4(1), 207-217.
78) Timmann, D., Drepper, J., Maschke, M., Kolb, F. P. (1999a). Neue Erkenntnisse über die Physiologie und Pathophysiologie des Kleinhirns. Die Medizinische Welt, 50, 59-66.
79) Timmann, D., Kolb, F. P., Diener, H. C. (1999b). Klinische Pathophysiologie der Ataxie. Klinische Neurophysiologie, 30, 128-144.

80) Timmann, D., Drepper, J., Maschke, M., Kolb, F. P., Böring, D., Thilmann, A. F., & Diener, H. C. (2001). Do motor deficits mislead to the assumption of cognitive impairment in cerebellar patients? Neuropsychologia.

81) Timmann, D., Drepper, J., Maschke, M., Kolb, F. P., Böring, D., Thilmann, A. F., Diener, H. C. (2002). Motor deficits cannot explain impaired cognitive associative learning in cerebellar patients. Neuropsychologia 40(7), 788-800.

82) Timmann, D., Drepper, J., Calabrese, S., Bürgerhoff, K., Maschke, M., Kolb, F. P., Daum, I., Diener, H. C. (2004). Sequence information improves associative learning in control subjects but not cerebellar patients. Cerebellum 3, 75-82.

83) Topka, H., Valls-Sole, J., Massaquoi, S.G., Hallett, M. (1993). Deficit in c1assical conditioning in patients with cerebellar degeneration. Brain, 116, 961-969.

84) Trepel, M. (1999). Neuroanatomie. (2 Aufl.).München: Urban & Fischer.

85) Trouillas, P., Takayanagi, T., Hallett, M., Currier, R. D., Subramony, S. H., WesseI, K., Bryer,A., Diener,H. C., Massaquoi, S. G., Gomez, C. M., Coutinho, P., Ben Hamida, M., Campanella, G., Filla, A., & Timmann, D. (1997). Unified ataxia scales. 2. International cooperative ataxia rating scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. Journal of Neurological Science, 145, 205-211.

86) Tucker, J., Harding, A. E., Jahanshahi, M., Nixon, P. D., Rushworth, M., Quinn, N. P., Thompson, P. D., Passingham, R. E. (1996). Associative learning in patients with cerebellar ataxia. Behavioral Neuroscience, 110(6), 1229-1234.

87) von Cramon, D. Y., Mai, N. (1995). Neuropsychologische Diagnostik: Chapman & Hall

88) Wechsler, D. (1987). Wechsler memory scale: revised. Psychological Corporation, New York

89) Winkler, G., Hahn, K., Aurich, V., Martin, A., Rodenacker, K. (1999). Noise reduction in images: some recent edge-preserving methods. Pattern Recognition Image Analysis 9, 749-766.

90) Woodruff-Pak, D. S., Papka, M., & Ivry, R. B. (1996). Cerebellar involvement in eyeblink classical conditioning in humans. Neuropsychology, 10, 443-458.

91) Woodruff-Pak, D. S., Jaeger, M. E. (1998). Predictors of eyeblink c1assical conditioning over the adult age span. Psychology and Aging, 13(2), 193-205.

92) Woodruff-Pak, D. S., Vogel, R.W., Ewers, M., Boyko, O. B., Lemieux, S. K. (2001). MRI-assessed volume of cerebellum correlates with associative learning. Neurobiol. Learn. Mem. 76, 342-357.

93) Yeo, C. H., Hardiman, M. J. (1992). Cerebellar cortex and eyeblink conditioning: a reexamination. Experimental Brain Research, 88(3), 623-638.

94) Zimmermann, P., Fimm, B. (1992). Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung. Psychologisches Institut der Universität Freiburg.

9 Anhang

9.1 Instruktionen zum Sequenzlernen

Wir bitten Sie, zu Beginn des Versuches Ihren Zeigefinger auf die mittlere Taste zu legen. In der Mitte des Bildschirms werden Ihnen gleich entweder nacheinander ein Farbquadrat oder zwei Farbquadrate mit jeweils unterschiedlichen Farben, ein Kreis und ein Pfeil oder zwei Kreise hintereinander präsentiert. Nach jeder Darbietung wächst rechts oder links der Bildschirmmitte ein schwarzer Punkt. Ihre Aufgabe ist es, so schnell wie möglich auf diesen Punkt zu reagieren, indem Sie die mittlere Taste loslassen und mit demselben Finger die Taste drücken, die der Seite entspricht, auf der der Punkt erscheint. Nach Ihrer Reaktion legen Sie Ihren Zeigefinger wieder auf die mittlere Taste, um den folgenden Durchgang zu starten.

Der Versuch ist so gestaltet, dass jedes Farbpaar die Seite vorhersagt, auf der der Punkt erscheinen wird. Das gilt für das einzelne Farbquadrat sowie für die Farbpaare unterschiedlicher Farben. Um möglichst schnell reagieren zu können, versuchen Sie bitte, sich die jeweilige Verknüpfung zwischen Farbpaar und Seite des wachsenden Punktes einzuprägen. Am Ende des Versuches werden Sie zu den vier Farbpaaren abgefragt, ob Sie diesen die entsprechende Richtung zuordnen können. Der Pfeil zeigt immer auf die zu reagierende Seite, während der Kreis keine Richtung vorgibt. Bitte warten Sie mit Ihrer Reaktion immer auf das Wachstum des Punktes.

Erklärung des experimentellen Paradigmas. Funktion der Tastatur.

Der Versuch besteht aus vier Teilen. Einem Vorversuch, in dem Sie sich mit dem Hauptversuch vertraut machen können.

Einem zweiten Teil, der Farbvorstellung 1, in dem Ihnen vier Farbpaare vorgestellt werden, die Sie sich einprägen sollen, weil Sie mit diesen im Hauptversuch arbeiten.

Des weiterem dem Hauptversuch, der im Folgenden näher erläutert wird.

Und abschließend der Farbvorstellung 2, in der Ihnen zu den vorher gezeigten Farbpaaren Fragen gestellt werden.

Der Hauptversuch ist so aufgebaut, dass Ihnen in der Bildschirmmitte verschiedene Symbole gezeigt werden, nach deren Verschwinden auf der rechten oder linken Bildschirmseite ein wachsender schwarzer Antwortpunkt erscheint. Dieser Antwortpunkt gibt Ihnen die Seite an, auf der Sie mit entsprechendem Tastendruck Ihrer Tastatur reagieren sollen.

Die Symbole bestehen entweder aus Farbquadraten, einem schwarzen Kreis oder einem schwarzen Pfeil.

Das eine Mal werden Ihnen jeweils zwei verschiedene Farbquadrate, die ein Farbpaar bilden, nacheinander in der Bildschirmmitte gezeigt. Nach Darbietung dieses Farbpaares erscheint auf der rechten oder linken Bildschirmseite ein wachsender schwarzer Punkt, der Ihnen angibt mit welcher Maustaste auf Ihrer Tastatur Sie antworten sollen. Es gibt insgesamt vier verschiedene Farbpaare.

Eine weitere Möglichkeit ist es, dass in der Bildschirmmitte ein schwarzer Punkt erscheint, der entweder von einem weiteren schwarzen Punkt oder einem schwarzen Pfeil gefolgt wird. Auch hier erscheint nach Darbietung dieses Symbols entweder auf der rechten oder linken Seite ein schwarzer wachsender Punkt, der Sie zu entsprechendem Antworten auffordert.

Hierbei gibt Ihnen der Pfeil schon die entsprechende Richtung vor, auf der der schwarze wachsende Punkt erscheinen wird, wohingegen der Kreis Ihnen keine Richtung vorgibt.

Ähnlich wie das Pfeilsymbol können Ihnen auch die vier Farbpaare eine Richtung vorgeben. Das heißt, dass die Kombination eines jeden der einzelnen Farbpaare so festgelegt ist, dass der Antwortpunkt bei jeder Kombination immer auf derselben Seite erscheinen wird. Das ist wichtig, weil Sie in der abschließenden Farbvorstellung 2, befragt werden, ob sie die vier Farbpaare den richtigen Seiten zuordnen können.

Ihre Aufgabe soll es also sein, möglichst schnell auf den Antwortpunkt mit der richtigen Seite Ihrer Tastatur zu reagieren und sich zu merken welches Farbpaar zu welcher Richtung gehört.

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tastatur für die Durchführung des Paradigmas 39
Abbildung 2: Farbsets für die das „einfache“ Paradigma zum Stimulus-Reaktionslernen (SR) und für das „schwere“ Paradigma zum Stimulus-Stimulus-Reaktionslernen (SSR). Im Folgenden wird der Ablauf für die Probanden in zwei verschiedenen Reihenfolgen dargeboten. Entweder wurde zuerst mit der Stimulus-Reaktionsaufgabe begonnen und dann im Anschluss die Stimulus-Stimulus-Reaktionsaufgabe durchgeführt 42
Abbildung 3: Farbsets können auch in umgekehrter Reihenfolge beginnen 42
Abbildung 4: Versuchsablauf für die Kontrollbedingungen (Kreis) und (Pfeil) mit Angabe der Entscheidungszeiten als Rückmeldung angegeben in ms für das SSR-Paradigma 44
Abbildung 5: Übersicht über den Versuchsablauf für alle drei Bedingungen [Lernbedingung (rot umrandet) und Kontrollbedingungen] mit Information über die gemessenen Entscheidungszeiten angegeben in ms für das SSR-Paradigma 45
Abbildung 6: Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der Entscheidungszeiten (ms) für die Kontrollbedingungen Kreis und Pfeil 58
Abbildung 7: Mittelwerte der Entscheidungszeiten für die Kontrollbedingungen (Kreis und Pfeil) über die Versuchsblöcke für die beiden Gruppen 59
Abbildung 8: Mittelwert der Entscheidungszeit (ms) und Standardabweichung bei den Patienten (blaue Kreis) und den Kontrollprobanden (rote Kreise) in dem SSR-Paradigma (erste Graphik) und dem SR-Paradigma (zweite Graphik). Zusätzlich dargestellt sind die Mittelwerte der Kontrollbedingungen Pfeil und Kreis und der sechs Blöcke sowie der Lernbedingungen (Farbquadrate) über die sechs Blöcke. Das gestrichelte Rechteck in der zweiten Graphik zeigt die Transferphase mit dem Sequenzdreher an 60
Abbildung 9: Einzelgraphiken der Patienten und Kontrollprobanden für SSR-Paradigma (durchgezogene Linie) und SR-Paradigma (gepunktete Linie) 61
Abbildung 10: Überblick über die Entscheidungszeiten der beiden Gruppen über die Blöcke 4-6. Deutlich ist der ausgeprägte Peak in der Kontrollgruppe als Folge des Sequenzdrehers in Block 5 64
Abbildung 11: Nachtestung der Kontrollstichprobe (K) über die Blöcke 1-4 für die Lernbedingungen (SSR +: mit fester Farbpaarreihenfolge), (SSR –: mit Farbpaaren, aber ohne feste Reihenfolge der Farben in den Paaren) und (SR: Farbe = Richtung) 66
Abbildung 12: Übersichtsgraphiken der Kontrollstichprobe der Nachtestung (SSR +/- und SR) versus den Kontrollen des Hauptparadigmas (SSR + und SR) über die Blöcke 1-4 67
Abbildung 13: Streudiagramme der Korrelationskoeffizienten zwischen dem normalisierten Kleinhirnvolumen (TICV) und der Steigung der beiden Lernbedingungen (SSR) und (SR) sowie der Irritation. Gezeigt sind die Steigungen der Lernkurven in (SR) und (SSR) 71
Abbildung 14: Streudiagramme der Korrelationen zwischen dem Kleinhirnvolumen als Prozentangabe vom TICV und der Kontrollbedingung Pfeil (A) sowie der Kontrollbedingung Kreis (B) und der einfachen Reaktionszeit (C) 72
Abbildung 15: Streudiagramm: Korrelationen zwischen dem ICARS Score (WFN total) und dem auf TICV normalisierte Kleinhirnvolumen (A) sowie der Kontrollbedingung Kreis (B) bei den Patienten 73
Abbildung 16: Streudiagramm der Korrelation zwischen der Steigung der Lernbedingung (SSR) und der Kontrollbedingung Kreis (ms) 76

9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung der Patientendaten samt klinischer Diagnose. Gesamter ICARS Score (Trouillas et al., 1997) von 0 (keine Ataxie) bis 100 (schwere Ataxie). Es gibt vier Unterscores, die der Ataxie von Stand und Gang (Maximum 34), der Ataxie der oberen Extremität (OE = Maximum 36) und der unteren Extremität (UE = Maximum 16), der Sprechstörung (SP = Maximum 8), und der Augenbewegungsstörung (OK = Maximum 6). (F = Frau, M = Mann, ADCA III = autosomal dominante Kleinhirnataxie Typ III, IDCA = idiopathische Kleinhirnataxie, EA2 = episodische Ataxie Typ 2, SCA 6 = spinozerebelläre Ataxie Typ 6)…… 28
Tabelle 2: Neuropsychologische Hintergrunddiagnostik und kurze Erklärung zur abhängigen Variablen und zur eigentlichen Zielsetzung der verschiedenen Testverfahren 30
Tabelle 3: Ablauf des experimentellen Paradigmas; in Klammern die Anzahl der Blöcke nach Zusammenfassung von je zwei Blöcken zu einem „2-er Block“ für die anschließenden Berechnungen 48

Tabelle 4: Übersicht über die Patienten und die gesunde Probanden (M = Mann, F = Frau, jeweils mit Alter, Hs = Hauptschulabschluss, Rs = Realschulabschluss, Abi = Abitur). 51
Tabelle 5: Übersicht über die Ergebnisse der neurologischen Hintergrundtests (t-Test; alle p-Werte > 0,1). (SPM = Standard progressive matrices, RFT = Recurring Figures Test, TAP = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, Hauptergebnis phasische Alertness = Unterschiede der Hauptreaktionszeit von den vier Blöcken mit und ohne warnenden Stimulus, geteilt durch die Hauptreaktionszeit von allen vier Blöcken, BDI = Beck Depression Inventory), M = Mittelwert; SD= standard deviation = Standardabweichung..... 55
Tabelle 6: MRT-Volumen Daten bei den Patienten [M = Mann/Alter, F = Frau/Alter, Kleinhirnvolumen absolut (cm³) und in % vom TICV (= totales intrakranielles Volumen), TICV, Großhirnvolumen absolut (cm³) und in % vom TICV] 56
Tabelle 7: MRT-Volumen Daten bei den gesunden Kontrollen [M = Mann/Alter, F = Frau/Alter, Kleinhirnvolumen absolut (cm³) und in % vom TICV (= totales intrakranielles Volumen), TICV, Großhirnvolumen absolut (cm³) und in % vom TICV] 57
Tabelle 8: Übersicht über die Ergebnisse der dreifaktoriellen Varianzanalyse (Block 1-4) 63
Tabelle 9: Vergleich der Ergebnisse der dreifaktoriellen Varianzanalyse für Kontrollen der Nachtestung (b) gegenüber den Werten der beiden Gruppen (Blöcke 1-4) aus der Haupttestung (a) 68
Tabelle 10: Korrelationskoeffizienten für die Reaktionszeit gegenüber dem Prozentrang des totalen intrakraniellen Volumens (TICV) für beide Gruppen gegenüber der Kontrollbedingung Kreis, gegenüber dem Gefälle der Lernkurven im SR-Paradigma und im SSR-Paradigma, gegenüber der Kontrollbedingung Pfeil und gegen über dem Unterschied zwischen der Reaktionszeit von Block 5 und dem Durchschnitts-wert von Block 4 und 6 (Sequenzeffekt) sowie gegenüber der einfachen Reaktionszeit (RT)..... 70
Tabelle 11: Korrelationskoeffizienten des ICARS Scores der Patientengruppe gegenüber den Kontrollbedingungen (Kreis und Pfeil) angegeben als Mittelwert über die beiden Kontrollbedingungen, gegenüber dem Gefälle der Lernkurven im SR-Paradigma und dem SSR-Paradigma und gegenüber dem Sequenzeffekt, der sich aus den Mittelwerten der Blöcke 4 und 6 gegenüber Block 5 zusammensetzt (**p-Wert < 0,01) 73
Tabelle 12: Korrelationskoeffizienten beider Gruppen: motorische Lernkurven gegenüber den Kontrollbedingungen (Kreis und Pfeil) und der einfachen Reaktionszeit (RT), und zwar jeweils bezogen auf die zwei Lernbedingungen (SR und SSR) und den Sequenzeffekt (Blöcke 4+6/Block 5) (*p-Wert < 0,05, **p-Wert < 0,01) 75

10 Danksagung

Ich möchte mich bei allen Versuchsteilnehmern, die an dieser Studie teilgenommen haben, herzlich für ihre Zeit und Mühe bedanken. Außerdem danke ich Frau Univ.-Prof. Dr. med. Dagmar Timmann-Braun, die mich durch sehr viel Engagement und Interesse während meiner Arbeit unterstützt hat. Bei Frau Dr. rer. nat. Stefanie Richter möchte ich mich ganz herzlichen bedanken, die mir bei der Berechnung der Statistiken zur Seite gestanden hat. Herrn Dipl.-Psych. Johannes Drepper möchte ich danken für die Entwicklung des experimentellen Setups.
Die Arbeit wurde unterstützt durch eine Sachbeihilfe von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG Ti 239/7n1).

11 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Katrin Matthies
Wohnort	Essen
Geburtsdatum/-ort	20.12.1980, Bonn
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulausbildung

08.1986 - 07.1990	Grundschule Bonn
08.1990 - 06.2000	Gymnasium Bonn Abschluss: Abitur (06.2000)

Studium

WS 2000/01	Beginn des Humanmedizinstudiums an der Universität - GH Essen
09.2002	Physikum
08.2003	1. Staatsexamen
09.2005	2. Staatsexamen
11.2006	3. Staatsexamen
12.2006	Approbation

Famulaturen

02.2003	Neurologie, Universitätsklinikum Essen
09.2003	Anästhesie, Kath. Krankenhaus St. Josef gGmbH, Essen
02.2004	Neurologie, Universitätsklinikum Innsbruck
09.2004	Gynäkologie, Praxis Dr. med. Kato, Essen

Praktisches Jahr

10.2005	Innere Medizin, Universitätsklinikum Essen
02.2005	Chirurgie, Universitätsklinikum Essen
06.2006	Anästhesie, Universitätsklinikum Essen

12 Poster