

Katja Werheid: Implizites Sequenzlernen bei Morbus Parkinson. Leipzig:
Max Planck Institute of Cognitive Neuroscience, 2001 (MPI Series in
Cognitive Neuroscience; 20)



Implizites Sequenzlernen bei Morbus Parkinson

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

Werheid, Katja :

Implizites Sequenzlernen bei Morbus Parkinson / Katja Werheid.

Leipzig: MPI of Cognitive Neuroscience , 2001

(MPI series in cognitive neuroscience ; 20)

ISBN 3-9807282-9-3

Druck: Sächsisches Digitaldruck Zentrum, Dresden

©2001, Katja Werheid

Implizites Sequenzlernen bei Morbus Parkinson

Von der Fakultät für
Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie
der Universität Leipzig
genehmigte

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium
Dr. rer. nat.

vorgelegt
von Dipl.-Psych. Katja Werheid
geboren am 8. September 1969 in Bergisch Gladbach

Dekan:
Prof. Dr. Martin Schlegel

Gutachter:
Prof. Dr. Erich Schröger
Prof. Dr. D. Yves von Cramon
Dr. habil. Michael Zießler

Tag der Verteidigung: Leipzig, den 5. Juli 2001

Danksagung

Die vorliegende Arbeit liegt im Grenzgebiet von klinischer Neuropsychologie, Kognitionspsychologie und funktioneller Neuroanatomie. Diese Interdisziplinarität bedeutet eine große Bereicherung für die Bearbeitung neuropsychologischer Fragestellungen, erfordert allerdings auch Kompromisse. Mein Dank gilt allen, die sich darauf eingelassen haben: den Patienten, die sich über die neuropsychologische Standarddiagnostik hinaus bereiterklärten, an den Experimenten teilzunehmen; Dr. Michael Zießler, der als experimentalpsychologischer Kooperationspartner Verständnis für die Besonderheiten einer klinischen Studie aufbrachte und vor allem dem Leiter des Projektes „Kognitive Störungen bei Morbus Parkinson“, Prof. von Cramon, der mit großem Engagement Erfahrungen, Ideen und materielle Ressourcen zur Verfügung stellte.

Darüber hinaus danke ich den folgenden ärztlichen Kooperationspartnern für die Vermittlung des Kontakts zu den Parkinsonpatienten und die sorgfältige neurologische Differentialdiagnostik: Dr. Mike Reuter (Diakoniekrankenhaus Zschadraß); Dr. Wieland Herrmann (Universitätsklinik Leipzig, Direktor: Prof. Wagner); Dr. Michael Joebges (Neurologisches Rehabilitationszentrum Bennewitz, Direktor: Prof. Hummelsheim); Dr. Martina Müngersdorf und Dr. Antje Müller (Neurologische Ambulanz der Universitätsklinik Dresden, Direktor: Prof. Reichmann)

Viele Kollegen standen mir in den verschiedenen Entstehungsphasen dieser Arbeit hilfreich zur Seite. Unter ihnen seien besonders Maria Bley, Grit Hein, Christian Hoppe, Iring Koch, Ulrich Müller und Stefan Zysset erwähnt. Auch den studentischen Hilfskräften Laura Busse, Gundula Jänicke, Tina Jentzsch und Franziska Korb sei gedankt. Den Mitarbeitern der Grafikabteilung und Thomas Arnold sei Dank für ihre Hilfe bei der Erstellung der Abbildungen. Anke Pitzmaus scheute keine Mühen bei der Vermittlung von Kontrollpersonen aus der Datenbank, und die Assistentinnen der MRT-Abteilung unterstützten die dortigen Messungen mit ebensoviel Professionalität wie Herzlichkeit.

Schließlich gilt mein Dank meiner Familie und ganz besonders Burt Klapproth. Durch ihre beständige und liebevolle Unterstützung ist diese Arbeit nicht nur begonnen, sondern auch abgeschlossen worden.

Inhaltsverzeichnis

I	Theoretischer Teil	1
1	Einleitung	3
2	Implizites Sequenzlernen	7
2.1	Begriffe und Definitionen	7
2.2	Sequenzlernaufgaben	9
2.3	Subprozesse des impliziten Sequenzlernens	11
2.3.1	Perzeptuelles, motorisches und räumliches Lernen	11
2.3.2	Handlungseffektlernen	14
2.4	Zusammenfassung	17
3	Klinische Neuropsychologie des prozeduralen Lernens	19
3.1	Das dichotome Gedächtnismodell von Squire	19
3.2	Entwurf einer Taxonomie prozeduraler Lernaufgaben	21
3.3	Klinische Studien zum prozeduralen Lernen	24
3.3.1	Amnesie bei mediotemporalen und diencephalen Läsionen	24
3.3.2	Chorea Huntington	24
3.3.3	Morbus Parkinson	26
3.4	Sequenzlernen bei Parkinsonpatienten	29
3.5	Zusammenfassung	33
4	Funktionelle Neuroanatomie des Sequenzlernens	35
4.1	Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomografie	35
4.2	Veränderung des BOLD-Effekts im Alter	41
4.3	Neuroanatomische Korrelate des Sequenzlernens	43
4.4	Zusammenfassung	46
5	Fragestellungen der Arbeit	47

II Empirischer Teil	49
6 Experiment 1: Subprozesse des impliziten Sequenzlernens	51
6.1 Fragestellung	51
6.2 Methode	51
6.3 Ergebnisse	57
6.4 Diskussion	61
7 Experiment 2: Implizites Sequenzlernen bei Parkinsonpatienten	63
7.1 Experiment 2a: Differenzierung von Subprozessen	63
7.1.1 Fragestellung	63
7.1.2 Methode	63
7.1.3 Ergebnisse	67
7.1.4 Diskussion	70
7.2 Experiment 2b: Das Erlernen räumlicher Sequenzen	71
7.2.1 Fragestellung	71
7.2.2 Methode	71
7.2.3 Ergebnisse	73
7.2.4 Diskussion	76
8 Experiment 3: FMRT-Studie zur Ausführung implizit erlernter Sequenzen	81
8.1 Experiment 3a: Vorstudie zu behavioralen Lerneffekten	81
8.1.1 Fragestellung	81
8.1.2 Methode	82
8.1.3 Ergebnisse	85
8.1.4 Diskussion	90
8.2 Experiment 3b: fMRT-Patientenstudie	91
8.2.1 Fragestellung und Hypothesen	91
8.2.2 Methode	92
8.2.3 Ergebnisse	95
8.2.4 Diskussion	101
9 Allgemeine Diskussion	105
Literaturverzeichnis	114
Anhang: Patienteninformation und Fragebogen	134
Wissenschaftlicher Werdegang der Verfasserin	134

Teil I

Theoretischer Teil

Kapitel 1

Einleitung

*Mind is better construed in terms of what it can do
than in terms of descriptions of what it knows.*

KOLERS UND ROEDIGER (1984), S.440

Die Fähigkeit, regelhafte Abfolgen von Ereignissen oder Handlungen zu verarbeiten, ist für den Menschen von fundamentaler Bedeutung. Viele menschliche Fertigkeiten, wie Sprechen und Zuhören, Schreiben und Handwerken, erfordern das Erlernen von Ereignisfolgen sowie das Gruppieren einzelner Bewegungen in neue Abfolgen. Wie eine melodische Phrase beim Klavierspiel ist hierbei das Ganze mehr als die Summe einzelner Fingerbewegungen oder Töne - erst durch ihre spezifische Abfolge erhalten die Elemente ihre Unverwechselbarkeit und Bedeutung. Die bemerkenswerte Fähigkeit des Menschen zum Erlernen regelhafter Abfolgen wirft die Frage auf, auf welche Weise Ereignis- oder Handlungssequenzen erlernt werden. Bereits seit den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts ist bekannt, daß das Erlernen von Abfolgen, denen eine regelhafte Struktur zugrundeliegt, zuweilen unbewußt, also implizit, erfolgen kann (Reber, 1967, 1993). Zur Untersuchung dieses Phänomens wurde in der Folgezeit eine Reihe experimenteller Paradigmen entwickelt.

Implizites Lernen ist auch die Thematik der vorliegenden Arbeit, in der Serielle Reaktionszeit-aufgaben (engl. *Serial Reaction Time tasks*, SRTs) verwendet werden. Sie wurden 1987 erstmals von Nissen und Bullemer eingesetzt und stellen mittlerweile eines der Standardparadigmen zur Erforschung impliziten Lernens dar. SRTs dienen als vereinfachtes Modell der Sequenzverarbeitung und -produktion: Versuchspersonen bearbeiten serielle visuelle Stimuli, indem sie so rasch wie möglich zugeordnete Tasten betätigen. Folgt die Abfolge der Stimuli einer regelhaften Struktur, so beschleunigen sich die Reaktionen. Beim Übergang auf eine zufällige Sequenz steigen die Reaktionszeiten wieder an. Gegenüber anderen, eher introspektiven Verfahren zur Messung impliziten Lernens bieten SRTs den Vorteil, daß individuelle Lerneffekte anhand der Reaktionszeiten im Verlauf der Aufgabe quantifiziert werden können. Dies ermöglicht die Gegenüberstellung von Lerneffekten unterschiedli-

cher Größe und Dynamik, z.B. beim Vergleich von Patienten¹ und Kontrollpersonen.

Nach der ersten Veröffentlichung des Paradigmas beschäftigte sich eine große Zahl von Forschungsarbeiten mit der Frage, inwieweit Sequenzlernen wirklich implizit ist und mit welchen Methoden sich dies prüfen läßt (für eine Übersicht s. Shanks & Johnstone, 1998). Die vorliegende Arbeit hat nicht die Bewußtheit des Lernens zum Gegenstand, sondern den Lernprozeß selbst. Was wird gelernt in Sequenzlernaufgaben? Bisherige Forschungsarbeiten untersuchten mehrheitlich die Frage, ob Abfolgen von Ereignissen oder Abfolgen von Handlungen erlernt werden. Dagegen erscheint die Hypothese, daß Verknüpfungen von Handlungen und darauffolgenden Ereignissen gelernt werden (vgl. Hoffmann, 1993), zunächst einmal ungewöhnlich. Wenn wir allerdings von der Alltagsbeobachtung ausgehen, daß lernende Individuen die Fortführung einer Handlung vor allem von deren Effekten abhängig machen, gewinnt diese Hypothese an Plausibilität. Sie konnte von Zießler (1994, 1998) in mehreren Experimenten bestätigt werden, unter anderem auch in einem Sequenzlernexperiment (Zießler & Nattkemper, in press).

In der vorliegenden Arbeit wurden Parkinsonpatienten mit Sequenzlernaufgaben untersucht. Die Verwendung von SRTs für klinische Fragestellungen ist nicht neu. Bereits die erste Veröffentlichung der Aufgabe in der genannten Studie von Nissen und Bullemer (1987) umfaßte die Untersuchung neurologischer Patienten. Hierbei wurden Patienten mit Amnesie infolge eines Korsakoffsyndroms untersucht. Die Autoren konnten zeigen, daß Korsakoffpatienten die Sequenz in vergleichbarem Ausmaß lernten wie gesunde Vergleichspersonen, obwohl sie sich der Regelmäßigkeit nicht bewußt waren. Dieses Ergebnis konnte mit amnestischen Patienten unterschiedlicher Ätiologie im folgenden vielfach bestätigt werden. Dies galt als Hinweis darauf, daß explizites und implizites Lernen zwei separaten Gedächtnissystemen zuzuordnen sind (Squire, 1987). Zur Validierung dieser These wurde der methodische Königsweg der Neuropsychologie beschritten: die doppelte Dissoziation. Den genannten Befunden bei amnestischen Patienten sollten Patienten mit Funktionsstörungen des Striatums² wie z.B. Morbus Parkinson gegenübergestellt werden, die bei intaktem explizitem Gedächtnis in Sequenzlernaufgaben schlechter abschnitten. Der Nachweis einer doppelten Dissoziation würde nicht nur die Dichotomie der Gedächtnissysteme untermauern, sondern auch Aussagen über ihre Lokalisation ermöglichen. Das Unterfangen erwies sich allerdings als problematisch, da in Studien mit Parkinsonpatienten zunehmend widersprüchliche Ergebnisse berichtet wurden. Aus grundlagenwissenschaftlicher Perspektive stellt dies die zentrale Rolle des Striatums beim impliziten Lernen infrage. Ist eine intakte Funktion des Striatums essentiell für erfolgreiches Sequenzlernen? Oder sind dabei andere Hirnregionen maßgeblich beteiligt? Aus klinischer Perspektive stellt sich die Frage nach den

¹Zur einfacheren Lesbarkeit und Übersichtlichkeit wird in dieser Arbeit in der Regel auf die Nennung beider Geschlechter verzichtet und die männliche Bezeichnung stellvertretend für männliche und weibliche Personen verwendet.

²Mit dem Begriff *Striatum* (dt. *Streifenkörper*) werden die Basalganglienformationen Nucleus Caudatus und Putamen zusammengefaßt. Sie sind durch dünne, fächerartig angeordnete Nervenstränge miteinander verbunden, die sich in der Seitenansicht als Streifenmuster darstellen.

Ursachen der gefundenen Leistungsdefizite bei Parkinsonpatienten neu. Sind möglicherweise einzelne Teilprozesse des Sequenzlernens beeinträchtigt? Unter welchen Bedingungen treten bei Morbus Parkinson Sequenzlerndefizite auf?

Die klinische Neuropsychologie kann bei der Erforschung dieser Fragestellungen auf die Erfahrungen und Methoden der Experimentalpsychologie sowie der funktionellen Neuroanatomie zurückgreifen. Experimentalpsychologische Studien zielen ab auf die kognitiven Prozesse, die beim impliziten Sequenzlernen beteiligt sind. Zu ihrer Untersuchung stehen hochdifferenzierte behaviorale Methoden bereit. Hauptanliegen der funktionellen Neuroanatomie ist es herauszufinden, welche cerebralen Regionen und Netzwerke an diesen Prozessen beteiligt sind. Hierzu steht das faszinierende neue Inventar bildgebender Verfahren zur Verfügung.

Mit der funktionellen Magnetresonanztomographie lassen sich Veränderungen im Sauerstoffgehalt des cerebralen Blutflusses messen, die mit kognitiven Prozessen einhergehen. Weniger als ein Jahrzehnt nach ihrer erstmaligen Verwendung ist die funktionelle Magnetresonanztomographie durch intensive Forschungstätigkeit so weit entwickelt, daß sie auch zur Untersuchung klinischer Fragestellungen verwendet werden kann. Führt man jedoch eine systematische Literaturrecherche durch, so wird deutlich, daß 97% aller bisherigen bildgebenden Studien mit jungen Studenten durchgeführt wurden (Literaturdatenbank Medline, Januar 2001). Über die spezifischen Merkmale des fMRT-Signals im Alter oder bei neurologischen Erkrankungen ist bislang wenig bekannt. In der vorliegenden Arbeit wird daher mit einer fMRT-Untersuchung älterer Probanden und Parkinsonpatienten methodisch wie inhaltlich Neuland beschritten.

Der theoretische Teil der Arbeit umfaßt den beteiligten Fachgebieten entsprechend drei Kapitel zu bisherigen empirischen Befunden. Zunächst werden in Kapitel 2 die Ergebnisse der kognitionspsychologischen Forschung zu Rahmenbedingungen und Subprozessen des Sequenzlernens dargestellt. Kapitel 3 ist der Klinischen Neuropsychologie gewidmet. Hier werden neuropsychologische Theorien und Befunde aus Patientenstudien zum impliziten Lernen berichtet. Der Fragestellung der Arbeit entsprechend finden Studien mit Parkinsonpatienten besondere Berücksichtigung. Nach einer Einführung in die funktionelle Magnetresonanztomographie werden in Kapitel 4 die Ergebnisse bisheriger Bildgebungsstudien zum Sequenzlernen referiert. Daraufhin werden in Kapitel 5 die Fragestellungen dieser Arbeit zusammengefaßt und präzisiert. Im anschließenden empirischen Teil der Arbeit (Kapitel 6 bis 8) werden drei Experimente dargestellt, die in jeweils einem der drei Fachgebiete ihren Schwerpunkt legen. Das erste Experiment befaßte sich mit der Dissoziation von Subprozessen des Sequenzlernens. In einem zweiten Experiment wurde versucht, die Bedingungen zu spezifizieren, unter denen bei Parkinsonpatienten Sequenzlerndefizite auftreten. Im dritten Experiment wurden Parkinsonpatienten und gesunde Probanden gleichen Alters mittels funktioneller Magnetresonanztomographie während der Bearbeitung zuvor erlernter Sequenzen untersucht. Im abschließenden Kapitel 9 werden die Ergebnisse der verschiedenen Experimente zusammengeführt und diskutiert.

Kapitel 2

Implizites Sequenzlernen

*Der große Teil des Erfahrenen bleibt dem Bewußtsein
verborgen und entfaltet doch eine bedeutende
und seine Fortexistenz dokumentierende Wirkung.*

EBBINGHAUS (1885/1992), S.2

Im folgenden Kapitel werden zunächst kognitionspsychologische Definitionen und Kriterien impliziten Lernens vorgestellt. Da in der vorliegenden Arbeit Sequenzlernaufgaben verwendet werden sollen, wird in einem weiteren Schritt geprüft, inwieweit dieser Aufgabentypus den Kriterien für implizites Lernen entspricht. Daraufhin werden bisherige Studien mit gesunden Probanden dargestellt, die sich mit der Frage befaßten, was in Sequenzlernaufgaben gelernt wird. Hierbei wurden zum einen der Einfluß bestimmter Stimulus- und Sequenzmerkmale auf den Lerneffekt und zum anderen verschiedene Subprozesse des Sequenzlernens untersucht.

2.1 Begriffe und Definitionen

Die Beobachtung, daß wir nicht immer bewußt lernen, wurde bereits 1885 von Ebbinghaus beschrieben. Doch erst seit Arthur S. Reber (1967) berichtete, daß die grammatikalische Struktur scheinbar willkürlicher Buchstabenkombinationen *en passant* erlernt werden kann, beschäftigt sich die Kognitive Psychologie systematisch mit diesem Thema. Einer der häufigsten und breitesten Definitionen zufolge ist *implizites Lernen* dadurch gekennzeichnet, daß es inzidentell, d.h. ohne gezielte Absicht stattfindet und daß das hierbei erworbene Wissen nur schwer verbalisierbar ist (Berry & Dienes, 1993). In beiden Merkmalen unterscheidet es sich vom bewußten, hypothesengesteuerten *expliziten Lernen*, z.B. dem Auswendiglernen von Vokabeln oder Geschichtszahlen.

Obwohl sich im täglichen Leben eine Fülle von Belegen dafür finden, daß wir „unbewußt“ mehr lernen, als wir selbst wissen, werden in der experimentellen Psychologie engere Definitionen des

impliziten Lernens (vgl. Frensch, 1998) und die Abgrenzung zwischen implizitem und explizitem Lernen (siehe z.B. Berry, 1997; Jacoby, 1991; Willingham, Nissen & Bullemer, 1989) bis heute kontrovers diskutiert. Zu recht wurde darauf hingewiesen, daß bei Nachbefragungen im Anschluß an die Bearbeitung impliziter Lernaufgaben häufig Anteile expliziten Wissens nachgewiesen wurden und daß unter inzidentellen Bedingungen nicht nur implizites, sondern auch explizites Wissen erworben werden kann (Perruchet & Amorim, 1992; Shanks & Johnstone, 1998; Shanks & St. John, 1994). Auf diese Kontroverse soll im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht näher eingegangen werden. Vielmehr soll mit Cleeremans (1994) davon ausgegangen werden, daß die Bewußtheit aufgabenrelevanter Inhalte stets auf einem Kontinuum zwischen explizit und implizit liegt und rein implizites Lernen selten anzutreffen ist. Deshalb erscheint die weitgefaßte Definition von Seger (1994) angemessen, die lediglich postuliert, daß das durch implizites Lernen erworbene Wissen dem Bewußtsein nicht *vollständig* zugänglich ist. Ein weiteres Kriterium dieser Definition ist die bereits eingangs erwähnte Inzidentalität impliziten Lernens. Darüberhinaus wird beim impliziten Lernen Wissen über abstrakte Relationen zwischen den Sequenzelementen erworben, das über das Registrieren von Reizhäufigkeiten hinausgeht. Schließlich sollten nach Seger (1994) implizite Lernaufgaben der Prüfung am klinischen Modell standhalten, d.h. bei Patienten mit Beeinträchtigungen des expliziten Lernens unbeeinträchtigt sein.

Zusammenfassend bezieht sich der Begriff *Implizites Lernen* auf den Prozess des inzidentellen, automatischen Erwerbs von Wissen über die strukturellen Relationen zwischen Objekten oder Ereignissen (Frensch, 1998). Der Begriff *Implizites Gedächtnis* bezeichnet hingegen den Zugriff auf erlerntes Wissen. Daher werden beide Bezeichnungen trotz ihrer inhaltlichen Nähe (vgl. Berry & Dienes, 1991) nicht synonym verwendet. Die Unterschiede zwischen implizitem Lernen und implizitem Gedächtnis werden deutlich, wenn man die zu ihrer Untersuchung verwendeten Aufgaben vergleicht (Buchner & Wippich, 1998). Aufgaben zum impliziten Gedächtnis umfassen typischerweise eine Lern- und eine Testphase (Übersicht s. Roediger & McDermott, 1993). In der Lernphase werden verschiedene Einzelereignisse präsentiert, z.B. Wörter, die nach einem bestimmten Merkmal klassifiziert werden sollen. Die Testphase kann beispielsweise aus einer Wortergänzungsaufgabe bestehen. Anhand der Antworten in der Testphase wird untersucht, inwieweit die Antworten der Versuchspersonen durch die Ereignisse der vorhergehenden Lernphase beeinflusst werden (*Priming*), auch wenn den Versuchspersonen der Zusammenhang zwischen beiden Aufgaben unklar ist. In der Regel antworten sie in der Testphase überzufällig häufig mit den in der Lernphase präsentierten Wörtern. Entscheidender Indikator in Aufgaben zum impliziten Gedächtnis ist der Abruf in der Testphase und nicht der Lernvorgang selbst. Demgegenüber erfassen Aufgaben zum impliziten Lernen eher den Prozeß des Erwerbs von Wissen über die Relationen zwischen Einzelereignissen. Die Ereignisse selbst können hierbei simpel und austauschbar sein, z.B. Buchstaben oder das Betätigen von Tasten. Entscheidend ist die zugrundeliegende Struktur.

In Zusammenhang mit implizitem Lernen wird in der neuropsychologischen Literatur häufig der Begriff *prozedurales Lernen* verwendet, der auf Tulving (1972, 1985) zurückgeht. Dieser Begriff bezieht sich inhaltlich nicht auf die Intentionalität oder Bewußtheit des Lernprozesses, sondern darauf, daß motorische oder nichtmotorische Fertigkeiten durch wiederholte Ausführung erworben werden können. Prozedurales Lernen kann, muß jedoch nicht in jedem Fall implizit sein. Die beiden Begriffe sind also keine Synonyme. Die in dieser Arbeit verwendeten Sequenzlernaufgaben erfassen jedoch sowohl prozedurales als auch implizites Lernen. Der Einfachheit halber wird im folgenden auf die Doppelnennung *implizit-prozedural* verzichtet und der Begriff *implizit* verwendet, wenn es um Sequenzlernaufgaben geht. Eine Ausnahme bildet die Darstellung neuropsychologischer Befunde in Kapitel 3, wo der Begriff *prozedural* verwendet wird. Dies geschieht zum einen, um der Terminologie der dort zitierten Autoren zu folgen und zum anderen, weil die referierten klinischen Studien auf den Erwerb von Fertigkeiten und nicht den impliziten Charakter des Lernens abzielen.

2.2 Sequenzlernaufgaben

Sequenzlernaufgaben (*Serial Reaction Time Tasks*, SRTs) gehören zu den Standardparadigmen bei der Untersuchung impliziten Lernens. Sie gehen auf eine Studie von Mary Jo Nissen und Peter Bullemer (1987) zurück. SRTs sind Wahlreaktionsaufgaben, bei denen jeder präsentierte Stimulus - z.B. ein Stern, der an unterschiedlichen Bildschirmpositionen erscheint - durch Betätigen einer zugeordneten Taste beantwortet werden soll. Ohne Wissen der Probanden liegt der Stimulusfolge ein bestimmtes Muster zugrunde, das zyklisch wiederholt wird. Üblicherweise reagieren Versuchspersonen nach einer Trainingsphase auf diese regelhaften Sequenzen schneller als auf Zufallsfolgen. Typische Sequenzlernexperimente bestehen aus einer Reihe von Sequenzblöcken, die durch einen oder mehrere Zufallsblöcke unterbrochen werden. Der Reaktionszeitabfall im Verlauf der Sequenzblöcke wird als genereller Lerneffekt interpretiert, der sowohl allgemeine Trainingseffekte als auch das Erlernen der Sequenz umfaßt. Die Differenz zwischen einem Zufallsblock und dem unmittelbar vorausgehenden Sequenzblock wird als sequenzspezifischer Lerneffekt betrachtet. Dies beruht auf der Annahme, daß durch das Erlernen der Struktur die Bearbeitung der regelhaften Sequenz weniger Zeit erfordert als die Bearbeitung der Zufallsfolge. Im Anschluß an die Aufgabe wird üblicherweise eine Nachbefragung zur Erfassung des expliziten Wissens durchgeführt, und die Probanden werden über das Vorliegen einer Sequenz aufgeklärt. Bei Anwendung der unter 2.1 genannten Kriterien nach Seger (1994) läßt sich mit SRTs implizites Lernen messen:

1. Unvollständige Bewußtheit

Der Befund, daß auch Versuchspersonen ohne bewußtes Wissen über die Sequenz substantielle Lerneffekte zeigen, ist vielfach repliziert (z.B. Lewicki, Hill & Bizot, 1988; Willingham, Nissen & Bullemer, 1989). Der Grad der Bewußtheit variiert zwischen verschiedenen Studien, da er

von methodischen Parametern wie der Trainingsdauer (Willingham, Nissen & Bullemer, 1989), der Komplexität der Sequenz (Stadler & Neely, 1997) sowie der Präsenz und Schwierigkeit einer Distraktoraufgabe (Nissen & Bullemer, 1987; Cohen, Ivry & Keele, 1990; Frensch, Lin & Buchner, 1998) abhängig ist. Der Vergleich unterschiedlicher Studien ist allerdings dadurch erschwert, daß zur Erfassung des expliziten Wissens unterschiedliche Maße verwendet wurden, wie offene Befragung (z.B. Lewicki, Hill & Bizot, 1988), Rekognition (z.B. Stadler, 1993), freier Abruf oder schrittweise Generierung der Sequenz (z.B. Nissen & Bullemer, 1987).

2. Inzidentalität

In SRT-Aufgaben erhalten die Versuchspersonen die Instruktion einer Wahlreaktionsaufgabe und werden aufgefordert, so schnell wie möglich zu antworten. Durch diese Geschwindigkeitsinstruktion soll das bewußte Testen von Hypothesen während der Bearbeitung der Aufgabe eingeschränkt werden. Zwar kann nicht völlig ausgeschlossen werden, daß Versuchspersonen Vermutungen über das Vorliegen einer Abfolge anstellen und prüfen, das Lernen findet jedoch unter inzidental Bedingungen statt.

3. Erlernen abstrakter Relationen

Eine alternative Erklärung der Ergebnisse früher Sequenzlernexperimente wäre, daß Versuchspersonen nicht die zugrundeliegende Sequenzstruktur, sondern bloße Oberflächenmerkmale der Stimulusfolgen lernen. Ein Beispiel mag dies verdeutlichen. Bezeichnet man die vier Stimuluspositionen im Originalexperiment von links nach rechts mit den Ziffern 1 bis 4, so bestand die 10er-Sequenz bei Nissen und Bullemer aus der Abfolge 4231324321. Sie enthielt zweimal Position 4 und dreimal Position 3, somit unterschiedliche Stimulushäufigkeiten und Übergangswahrscheinlichkeiten. Reed und Johnson (1994) konnten allerdings nachweisen, daß der Reaktionszeitanstieg beim Wechsel von Sequenz- zu Zufallsblöcken nicht allein durch die Veränderung von Oberflächenmerkmalen erklärt werden kann, sondern daß Relationen höherer Ordnung gelernt werden. Sie verwendeten sogenannte *Second Order Conditional* (SOC-)Sequenzen, bei denen Stimulushäufigkeiten und Übergangswahrscheinlichkeiten balanciert waren. Auf diese Weise wurde die Komplexität und Mehrdeutigkeit der Sequenz erhöht: um von einem gegebenen Element auf das folgende zu schließen, wurden mindestens zwei Vorgänger benötigt. Die Zufallsblöcke des Experiments von Reed und Johnson (1994) besaßen die gleichen Oberflächenmerkmale wie die Sequenz. Auffälligkeiten wie das lange Ausbleiben eines Elements oder Wechselsprünge (z.B. 121212) kamen nicht vor. Auch bei Kontrolle dieser strukturellen Sequenzmerkmale zeigten sich im Experiment Lerneffekte, die die Autoren als Nachweis des Erlernens abstrakter Relationen interpretierten.

4. Klinische Dissoziation

Bereits Nissen und Bullemer (1987) berichteten, daß Korsakoffpatienten mit schweren Störungen der expliziten Lernfähigkeit in SRT-Aufgaben vergleichbar mit Gesunden abschnitten. Auf klinische Studien zum Sequenzlernen wird in Kapitel 4 ausführlicher eingegangen.

2.3 Subprozesse des impliziten Sequenzlernens

Die sequenzspezifische Reaktionszeitbeschleunigung in SRT-Aufgaben wird in allen genannten Studien darauf zurückgeführt, daß die Einzelereignisse der Sequenz besser antizipiert werden können. Daraus ergibt sich die Frage, welcher Natur die antizipierten Ereignisse sind und aufgrund welcher Merkmale ihrer Vorgänger sie antizipiert werden. Mit anderen Worten: Was wird gelernt in Sequenzlernaufgaben? Dieser Frage widmete sich bereits eine große Zahl kognitionspsychologischer Studien mit gesunden Probanden. Insbesondere wurde hierbei der Einfluß bestimmter Stimulus- und Sequenzmerkmale auf den Lerneffekt und die Beteiligung verschiedener Subprozesse des Sequenzlernens untersucht. Bevor in der vorliegenden Arbeit Bedingungen und Subprozesse des Sequenzlernens bei Parkinsonpatienten untersucht werden, sollen diese Befunde zusammenfassend dargestellt werden.

2.3.1 Perzeptuelles, motorisches und räumliches Lernen

Die im Originalexperiment nach Nissen und Bullemer (1987) verwendete Sequenz besitzt einige spezifische Merkmale: sie umfaßt gleichartige visuelle Stimuli, deren Abfolge den Eindruck eines einzigen, sich bewegenden Objekts erweckt und auf deren räumliche Position mit räumlich kompatiblen motorischen Bewegungen reagiert wird. Eine Reihe von Forschungsarbeiten beschäftigte sich mit der Frage, inwieweit diese Aufgabenerkmale das implizite Lernen in SRTs beeinflussen.

Stimulusmerkmale. Hoffmann und Koch (1997) untersuchten die Frage, welchen Einfluß Identität und Lokalisation der Stimuli auf das Lernen in SRTs haben. Die Reaktionssequenz entsprach in allen Bedingungen der Originalsequenz von Nissen und Bullemer (1987), während die Merkmale der Stimuli variiert wurden. Um den Effekt der Stimulusidentität zu prüfen, verglichen sie einheitliche Sequenzen mit gemischten Sequenzen. Einheitliche Sequenzen bestanden aus den Ziffern 1 bis 4, die zentral präsentiert wurden und auf die mit vier Tasten (1 bis 4 von links nach rechts) zu reagieren war. Gemischte Sequenzen bestanden aus Zahlen und Buchstaben, wobei auf die Ziffern 1 und 2 mit Mittel- und Zeigefinger der linken Hand, auf die Buchstaben C und D mit Zeige- und Mittelfinger der rechten Hand zu reagieren war. Die Ergebnisse zeigten, daß die Einheitlichkeit der Stimuli keinen Einfluß auf die Lernleistung hatte. Darüberhinaus variierten Hoffmann und Koch (1997) die Stimuluspositionen nicht nur in der horizontalen, antwortrelevanten Dimension, sondern zusätzlich in der Vertikalen. Sie verglichen die Lerneffekte bei Sequenzen symbolischer Stimuli, die zufallsver-

teilt an unterschiedlichen vertikalen Positionen erschienen, mit denen von Stimulusfolgen, die immer am gleichen Ort erschienen. Diese konstante räumliche Entsprechung der Reiz-Reaktionszuordnung (räumliche Kompatibilität) führte zu einer allgemeinen Reaktionszeitbeschleunigung bei gleichbleibenden Lerneffekten, obwohl die antwortrelevante horizontale Dimension in beiden Bedingungen erhalten war. Aus den Ergebnissen läßt sich schließen, daß der reaktionsbeschleunigende Effekt räumlicher Kompatibilität selbst dann auftritt, wenn die räumliche Stimulusposition irrelevant ist. Dieser Umstand ist bereits aus anderen experimentellen Anordnungen bekannt und wird als „Simon-Effekt“ bezeichnet (Simon, 1969).

Auch andere SRT-Studien weisen darauf hin, daß Stimulussequenzen verschiedenster Natur erlernt werden können. So wurden zentral präsentierte Buchstaben- oder Ziffernfolgen (z.B. Nattkemper & Prinz, 1997; Hoffmann & Sebald, 1996; Frensch & Miner, 1995; Willingham, 1999) oder Wörter (Hartman, Knopman & Nissen, 1989) verwendet und vergleichbare Lerneffekte erzielt. Mayr (1996) untersuchte die Frage, ob in Sequenzlernaufgaben eher die Abfolge der Stimulusobjekte oder die Abfolge der Stimuluspositionen gelernt werden. Er ließ eine Gruppe von Versuchspersonen Sequenzen von acht unterschiedlichen visuellen Symbolen trainieren, die an neun unterschiedlichen räumlichen Positionen erschienen. Sowohl die Objektsequenz als auch die davon unabhängige, nicht antwortrelevante räumliche Sequenz wurden in vergleichbarem Ausmaß gelernt.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Sequenzlernen bei gesunden Versuchspersonen nicht von der Gleichartigkeit oder der räumlichen Anordnung der Stimuli abhängt. Räumliche Kompatibilität von Stimuli und Reaktionen wirkt sich allgemein beschleunigend auf die Reaktionszeiten aus, verändert jedoch nicht die Größe der Lerneffekte. In bezug auf das implizite Lernen handelt es sich hierbei im Gegensatz zu den unter 2.2 genannten Merkmalen nicht um essentielle Charakteristika von Sequenzlernaufgaben.

Das Lernen von Stimulusfolgen. In einer Reihe von Studien wurde untersucht, inwieweit Sequenzlernen auf dem Erwerb von Relationen zwischen aufeinanderfolgenden Stimuli (S-S-Lernen) beruht. Den frühesten Hinweis darauf, daß Stimulussequenzen gelernt werden können, ohne daß unterschiedliche Tasten gedrückt werden müssen, stellen die Ergebnisse von Hartman et al. (1989) dar. In dieser Studie sollten Versuchspersonen verbal statt durch Tastendruck reagieren und zeigten vergleichbare Lerneffekte. Dieses Resultat weist darauf hin, daß Lerneffekte nicht vom Einsatz der Handmotorik abhängen. Bei Howard et al. (1992) führte allein die Beobachtung der Sequenz während der Trainingsphase zu einem substantiellen Reaktionszeitanstieg im Zufallsblock¹. Einschränkend ist allerdings anzumerken, daß die Lerneffekte in diesem Experiment größtenteils auf explizitem Ler-

¹In dieser Studie wurden ältere Versuchspersonen untersucht. Zuvor hatten Howard und Howard (1989, 1992) gezeigt, daß sich der sequenzspezifische Lerneffekt bei älteren Probanden nicht von jüngeren unterscheidet. Ältere Versuchspersonen zeigten jedoch weniger explizites Wissen bei der Nachbefragung.

nen beruhten, wie Willingham (1999) bei der Replikation zeigen konnte. Stärker zu gewichten sind die Ergebnisse von Stadler (1989), der eine visuelle Suchaufgabe verwendete, bei der Stimuli an unterschiedlichen Orten innerhalb eines Bildschirmquadranten erscheinen konnten. Eine Veränderung der Stimulusposition innerhalb eines Quadranten minderte die Lerneffekte, eine Veränderung der motorischen Antwort bei Verwendung von zwei statt vier Fingern dagegen nicht.

In drei Studien fanden sich Hinweise darauf, daß S-S-Lernen parallel und unabhängig vom Erlernen von Reaktionsfolgen (R-R-Lernen) stattfinden kann. Hierzu sind die Ergebnisse der oben genannten Studie von Mayr (1996) zu nennen, in der Versuchspersonen die Abfolge von Stimuluspositionen lernten, obwohl sie motorisch auf die Objekte reagierten. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, daß beim Erlernen der Objektfolge auch die motorische Folge von Augenbewegungen gelernt wurde, was wiederum ein Hinweis auf R-R-Lernen wäre (vgl. Willingham, 1999). Dieser Einwand gilt nicht für die Experimente von Goschke (1998) sowie Frensch und Miner (1995). In beiden Experimenten wurde die Zuordnung von zentral präsentierten Buchstaben und Antworttasten mittels einer zusätzlich präsentierten Zuordnungsvorlage von Trial zu Trial verändert. Auf diese Weise bearbeiteten die Versuchspersonen in einer Bedingung Stimulussequenzen mit zufallsverteilten Antwortfolgen und in der anderen Bedingung Reaktionssequenzen mit zufallsverteilten Stimulusfolgen. Hierbei zeigten sich unter beiden Bedingungen Lerneffekte. Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß beide Arten von Sequenzen unabhängig voneinander gelernt werden können.

Das Lernen von Reaktionsfolgen. Eine Reihe experimenteller Befunde weisen darauf hin, daß auch das Erlernen von Relationen zwischen aufeinanderfolgenden Reaktionen eine wichtige Rolle beim Sequenzlernen spielt. Willingham et al. (1989) verwendeten Stimuli, die anhand ihrer Farbe unterschiedlichen Antworttasten zugeordnet waren, aber an unterschiedlichen Orten erschienen (Exp.3). Den Versuchspersonen wurden entweder Sequenzen der Stimulusorte bei zufälliger Farb- und damit Reaktionsfolge präsentiert oder Sequenzen der Farb-/Reaktionsfolge bei zufälliger Abfolge der räumlichen Position. Der Reaktionszeitabfall während der Trainingsphase war im Vergleich zur Kontrollbedingung stärker, wenn die Farb-/Reaktionsfolge einer regelmäßigen Sequenz folgte. Die Ergebnisse werden allerdings zweifach eingeschränkt: zum einen kann nicht ausgeschlossen werden, daß die antwortrelevante Farbfolge schlichtweg stärker beachtet wurde. Zum anderen fand sich bei keiner der Bedingungen ein Transfereffekt auf eine anschließende klassische SRT-Aufgabe, bei der die Versuchspersonen auf die räumliche Position gleichfarbiger Stimuli antworten sollten. Die Autoren folgerten daraus, daß in SRTs spezifische Kombinationen von Stimuli und Reaktionen (S-R-Relationen) gelernt werden.

Die Ergebnisse des SRT-Experiments von Nattkemper und Prinz (1997) wurden ebenfalls als Hinweis auf die Bedeutung des R-R-Lernens gewertet. Sie verwendeten eine Zuordnung von acht unterschiedlichen, zentral präsentierten Buchstaben und vier Antworttasten, so daß auf jeweils zwei

Stimuli mit der gleichen Taste reagiert werden sollte. Einzelne Stimuli der Buchstabensequenz wurden durch Abweichter ersetzt. Wenn diese abweichenden Buchstaben eine andere motorische Antwort erforderten, führte dies zu einem Reaktionszeitanstieg. Wenn die Abweichter die gleiche motorische Antwort erforderten, ergaben sich hingegen keine Reaktionszeitkosten.

Zießler (1994) verwendete eine Kombination aus visueller Suchaufgabe und SRT und variierte die Komplexität der motorischen Antworten. Eine Gruppe von Versuchspersonen sollte auf fünf unterschiedliche Stimuli mit fünf unterschiedlichen motorischen Antworten reagieren, eine andere sollte auf die gleichen Stimuli mit nur zwei unterschiedlichen Antworten reagieren. Die Lerneffekte waren bei der 1:1-Zuordnung von Stimuli und Reaktionen wesentlich größer als bei undifferenzierten Reaktionen auf die gleiche Reizsequenz. Dies wurde als Hinweis darauf gewertet, daß Abhängigkeiten zwischen Reizen nur in Verbindung mit den Reaktionen gelernt werden.

Allerdings scheinen Sequenzlerneffekte unabhängig davon zu sein, welcher Effektor zur Ausführung der Reaktion verwendet wird. Weder ein Wechsel von mehreren Fingern auf einen Finger (Cohen, Ivry & Keele, 1990) noch von den Fingern zu einer anderen Muskelgruppe wie dem Arm (Keele, Jennings, Jones, Caulton & Cohen, 1995) führte zur Verminderung der Lerneffekte in einer Transferaufgabe. Willingham et al. (2000) ließen Versuchspersonen in der SRT-Trainingsphase die Hände kreuzen und berichteten, daß die Lerneffekte unabhängig davon waren, ob in einer anschließenden Transferaufgabe mit ungekreuzten Händen reagiert wurde. Das Lernen war hingegen reduziert, wenn die Sequenz beim Transfer auf die ungekreuzte Handposition die gleichen Fingerbewegungen an anderer Stelle erforderte wie in der Trainingsphase. Das Erlernen von Reaktionssequenzen läßt sich demzufolge nicht auf eine Abfolge motorischer Befehle reduzieren. Es scheint abstrakter repräsentiert zu sein, etwa in Form eines motorischen Programms. Entscheidend ist möglicherweise nicht der Effektor, der die Handlung vollzieht (z.B. Zeigefinger), sondern der Effekt, der erzielt werden soll (z.B. das Betätigen einer bestimmten Taste).

Zusammenfassend finden sich in der Literatur sowohl Hinweise für das Erlernen von Stimulusfolgen (S-S-Lernen) als auch für das Erlernen von effektorunabhängigen Reaktionsfolgen (R-R-Lernen) in Sequenzlernaufgaben.

2.3.2 Handlungseffektlernen

Während sich die oben beschriebenen Studien auf die Differenzierung zwischen S-S-Lernen und R-R-Lernen bezogen, schlug Zießler (1998) vor, die Verknüpfung von Reaktion und darauffolgendem Stimulus als eigenständigen Lernmechanismus zu untersuchen. Dies läßt sich sowohl empirisch als auch theoretisch begründen.

Begründung der R-S-Lernhypothese Die Bearbeitung einer Sequenzlernaufgabe läßt sich auch als eine Abfolge von Kombinationen betrachten, die aus einer Reaktionen auf Stimulus s und dem

unmittelbar darauffolgenden Stimulus $s+I$ besteht. Erlern wird hierbei, daß beim Betätigen einer bestimmten Taste der Stimulus $s+I$ mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit auftritt. Je höher die Wahrscheinlichkeit dieses Handlungseffektes, desto besser kann Stimulus $s+I$ antizipiert und mit einer weiteren Reaktion beantwortet werden. Auf diese Weise lassen sich die oben genannten Befunde erklären, daß eine Erhöhung der Anzahl möglicher Stimuli, die auf eine Reaktion folgen können, zu einer Verringerung der Lerneffekte führt (Ziebler, 1994) bzw. mit dem Lernprozeß interferiert (Nattkemper & Prinz, 1997).

In der Entwicklungspsychologie ist seit langem unbestritten, daß die „Freude am Effekt“ einen der frühesten und bedeutendsten motivationalen Voraussetzungen für das Lernen von Handlungsfolgen darstellt (vgl. Oerter, 1998; White, 1959). Bereits im ersten Lebensjahr führen Kinder aktiv Effekte herbei und erleben dies als lustvoll. Piaget (1969) bezeichnete dieses Verhalten als „sekundäre Zirkulärreaktion“ und schrieb ihm eine zentrale Bedeutung im ersten Stadium der Intelligenzentwicklung zu. Daß die Verknüpfung einer eigenen Handlung mit einem zeitlich kontingenten Umweltreiz, z.B. beim Betätigen einer Klapper oder beim Herauswerfen von Gegenständen aus dem Kinderwagen, selbstbelohnend wirkt und zu häufigen Wiederholungen führt, dürfte auch aus der Alltagserfahrung jedem bekannt sein, der schon einmal ein Kleinkind betreut hat.

Auch in der Allgemeinen Psychologie ist der Gedanke, daß beim Lernen die Verknüpfung einer Handlung mit ihren Effekten eine bedeutende Rolle spielt, nicht neu. Schon Herrmann Lotze (1852) hielt die Beobachtung fest, daß die Steuerung von Willkürbewegungen durch die Erzeugung psychischer Zustände auf der Basis früherer Erfahrungen geschieht. Hugo Münsterberg (1889) war der Auffassung, daß es sich bei diesen „psychischen Zuständen“ um die Vorstellung der Wahrnehmung bereits vollzogener Bewegungen handelte. Mithin würde die Vorstellung der Handlungseffekte der Ausführung der Handlung vorausgehen. Doch erst in jüngster Zeit messen Theorien zur Handlungskontrolle (vgl. Prinz, 1990, 1997; Hoffmann, 1993) dem Handlungseffekten eine wesentliche Bedeutung beim Lernen zu. Prinz (1997) vertritt die Annahme, daß die kognitiven Repräsentationen von Handlungen auch deren Effekte auf die Umwelt beinhalten (vgl. Hommel, 1993). Die Repräsentationen von Handlungen und den daraus resultierenden Stimulusveränderungen haben, so die zentrale Hypothese, das gleiche Format („common coding“).

Auf der Basis der genannten Überlegungen merkt Ziebler (1998) an, daß es eher verwunderlich ist, wie wenig Beachtung dem Lernen von Handlungseffekten (R-S-Lernen) in der Sequenzlernforschung bisher geschenkt wurde. Dies mag, wie Prinz (1997) anführt, auf die ideengeschichtliche Verankerung der cartesischen Trennung zwischen afferenten und efferenten Nervenbahnen, mithin Stimuli und Reaktionen, zurückgehen (Descartes, 1664). Im speziellen Fall der Sequenzlernforschung mag dies auch auf den Umstand zurückzuführen sein, daß im Originalexperiment (Nissen & Bullemer, 1987) R-S-Lernen mit R-R- und S-S-Lernen konfundiert ist.

Experimenteller Nachweis des R-S-Lernens Um den Einfluß des R-S-Lernens gezielt zu untersuchen, modifizierte Zießler (1998) die experimentelle Anordnung des oben beschriebenen Experiments von 1994. Versuchspersonen sollten nun in jedem Trial einen von neun Zielreizen aus einer Buchstabenmatrix herausuchen und mit einer vorher festgelegten Reaktion beantworten. Je zwei Zielreize waren einem Finger zugeordnet, z.B. *F* und *N* sollten mit dem linken Mittelfinger beantwortet werden. Ziessler variierte nun systematisch die Wahrscheinlichkeit der Handlungseffekte: in der R-S-kontingenten Bedingung folgte auf eine bestimmte Reaktion der nächste Zielreiz immer an einer bestimmten relativen Position, z.B. links neben dem vorhergehenden. In den anderen Bedingungen war der Ort des auf eine bestimmte Reaktion folgenden Stimulus nur mit 50%iger oder 25%iger Sicherheit vorhersagbar. Beim Übergang auf einen Block mit zufallsverteilten Handlungseffekten zeigten sich nur in der R-S-kontingenten Bedingung Reaktionszeitkosten, obwohl keine der Versuchspersonen die Regularität der Handlungseffekte bemerkt hatte. Auch wenn die S-S-Kontingenzen verändert wurden, z.B. das *F* viermal häufiger vorkam als das mit dem gleichen Finger zu beantwortende *N*, blieb der Lerneffekt in der R-S-kontingenten Bedingung stabil. Die Befunde sprachen für die Bedeutung des R-S-Lernens. Diese Ergebnisse können jedoch nicht direkt mit dem Sequenzlernen verglichen werden, da es keine regelmäßigen Reaktionsfolgen gab und die S-S-Relationen sich auf Zweierpaare reduzierten.

Den direkten Vergleich zwischen R-R-, S-S- und R-S-Lernen unternahmen Zießler und Nattkemper (in press) mit Hilfe einer Sequenzlernaufgabe. Sie verwendeten eine Sequenz mit acht zentral präsentierten Buchstaben, bei der ähnlich wie bei Nattkemper und Prinz (1997) je zwei Buchstaben einer Reaktion zugeordnet waren. Auf diese Weise ließ sich bei gleichbleibender Reaktionssequenz die Komplexität der Stimulussequenz und die Komplexität der Reaktions-Stimulus-Relationen variieren. Die Versuchsteilnehmer wurden einer von drei Bedingungen zugewiesen, die in der gleichen Reaktionssequenz resultierten. Die Komplexität der Stimulussequenz wurde dreistufig variiert, d.h. ein gegebener Stimulus hatte je nach Bedingung einen, zwei oder vier mögliche Nachfolger. Die Komplexität der R-S-Sequenz wurde jedoch nur zweistufig variiert, d.h. eine gegebene Reaktion hatte einen oder vier mögliche nachfolgende Stimuli. Das Experiment enthielt mehrere intermittierende Zufallsblöcke mit randomisierter S-S- bzw. R-S-Folge zur wiederholten Messung sequenzspezifischer Lerneffekte. Das wesentliche Ergebnis des Experiments war, daß das Ausmaß dieser Lerneffekte mit der Komplexität der R-S-Beziehungen variierte. In einem zweiten Experiment wurden die Zufallsblöcke durch Sequenzblöcke einer der beiden anderen Bedingungen ersetzt, um einen noch direkteren Vergleich zu ermöglichen. Hierbei zeigten sich Reaktionszeitanstiege nur, wenn die R-S-Beziehungen der Sequenz in den abweichenden Blöcken komplexer waren als in der zuvor erlernten Sequenz. In einem dritten Experiment konnte gezeigt werden, daß komplexere S-S-Beziehungen bei gleichbleibenden R-R- und R-S-Beziehungen den Lerneffekt nicht minderten. Umgekehrt konnte in einem vierten Experiment gezeigt werden, daß bei vereinfachten S-S-Beziehungen der Lerneffekt nicht an-

stieg. Erst wenn die R-S-Beziehungen vereinfacht wurden, vergrößerte sich der Reaktionszeitanstieg im Zufallsblock. In der Zusammenschau sprechen die Ergebnisse dieser Experimente dafür, daß dem Erlernen von R-S-Beziehungen eine entscheidende Bedeutung beim Sequenzlernen zukommt.

2.4 Zusammenfassung

Lernprozesse werden als implizit bezeichnet, wenn sie unter inzidentellen Bedingungen stattfinden, das dabei erworbene Wissen schwer verbalisierbar ist und in seinem Abstraktionsgrad über das Registrieren von Häufigkeitsverteilungen hinausgeht. Implizites Lernen wird in der experimentellen Psychologie typischerweise mit Sequenzlernaufgaben (SRTs) untersucht, die ein Modell für das Erlernen strukturierter Ereignisfolgen darstellen.

Eine Reihe von Forschungsarbeiten hat sich mit der Frage beschäftigt, was in Sequenzlernaufgaben im Einzelnen gelernt wird. Aus der Zusammenschau der Befunde läßt sich folgern, daß sowohl Relationen zwischen aufeinanderfolgenden Stimuli (S-S-Lernen) als auch Relationen zwischen aufeinanderfolgenden Reaktionen (R-R-Lernen) gelernt werden. Räumliche Kompatibilität zwischen Stimuli und Reaktionen beschleunigt das allgemeine Reaktionszeitniveau, verändert allerdings nicht die Größe der Lerneffekte. Neuere Forschungsarbeiten zeigen, daß auch das Erlernen von R-S-Relationen, interpretiert als Handlungseffektlernen, in SRTs eine bedeutende Rolle spielt.

Kapitel 3

Klinische Neuropsychologie des prozeduralen Lernens

*Grau, teurer Freund, ist alle Theorie,
und grün des Lebens goldner Baum.*

GOETHE (FAUST I)

Prozedurales Lernen, d.h. der Erwerb von Fertigkeiten durch Übung, ist für die Rehabilitation neurologischer Patienten von großer Relevanz. Daher wurden in der Klinischen Neuropsychologie eine Vielzahl von Verfahren entwickelt, um die Fähigkeit zum prozeduralen Lernen zu untersuchen. Auch Sequenzlernaufgaben gelten in diesem Zusammenhang als Instrument zur Untersuchung prozeduralen Lernens. Im folgenden Kapitel soll zunächst die Rahmentheorie dargelegt werden, vor deren Hintergrund prozedurales Lernen bei Morbus Parkinson in neuropsychologischen Studien untersucht wird. Darauf folgt eine Beschreibung der Standardverfahren zur Untersuchung prozeduralen Lernens und der Versuch, eine Taxonomie zur Einordnung dieser Verfahren zu erstellen. Anhand dieser Taxonomie wird gezeigt, daß Sequenzlernaufgaben sich in besonderem Maße zur Untersuchung prozeduralen *und* impliziten Lernens eignen. Im Anschluß daran werden bisherige klinische Studien zum prozeduralen Lernen bei verschiedenen Patientengruppen dargestellt, wobei Sequenzlernstudien mit Parkinsonpatienten besondere Berücksichtigung finden.

3.1 Das dichotome Gedächtnismodell von Squire

Das neuropsychologische Gedächtnismodell von Larry Squire (1982, 1987, 1992) hat in der neuropsychologischen Lern- und Gedächtnisforschung der letzten beiden Jahrzehnte große Akzeptanz und Verbreitung erfahren. Das Modell postuliert zwei funktionell unabhängige Subsysteme: *deklaratives* und *nondeklaratives* Gedächtnis. Das deklarative Gedächtnis umfaßt sowohl episodisches Wis-

sen über zeitlich-örtlich definierte autobiographische Ereignisse als auch semantisches Wissen über Fakten und Zusammenhänge. Das nondeklarative Gedächtnis dagegen zeigt sich anhand erfahrungsbedingter Verhaltensänderungen, deren Erwerb und Inhalt nicht notwendigerweise bewußt sein muß. Dazu gehört nach Squire (1987) das Erlernen von Fertigkeiten, einfache Konditionierungsprozesse, Priming und nicht-assoziative Lernprozesse wie Habituation und Sensibilisierung (vgl. Abbildung 3.1). Squire unterscheidet konzeptuell nicht zwischen den Begriffen *Lernen* und *Gedächtnis*.

Die zentrale Aussage des Modells ist, daß sich sowohl die gespeicherten Informationen selbst als auch die Art der Verarbeitung in den beiden Subsystemen des Gedächtnisses grundlegend unterscheiden. In der ursprünglichen Formulierung des Modells postulierte Squire (1982), daß sich auch die Lokalisationen der beiden Gedächtnissysteme im Gehirn voneinander unterscheiden. Das nondeklarative Gedächtnis sei im Striatum, das deklarative Gedächtnis im mediotemporalen Cortex lokalisiert. In einer späteren Veröffentlichung (Squire, 1987) schwächte er diese Aussage allerdings ab zugunsten der Annahme, daß die Strukturen von nondeklarativem und deklarativem Gedächtnis sich teilweise, aber nicht völlig überlappten. Während das deklarative Gedächtnis an eine intakte Funktion des mediotemporalen Cortex gebunden sei, verteilen sich die Strukturen, die für die unterschiedlichen Teilfunktionen des nondeklarativen Gedächtnisses essentiell seien, im Gehirn in disseminierter Weise. Diese Teilfunktionen würden von prozeduralen Lernaufgaben in unterschiedlichem Maße erfaßt.

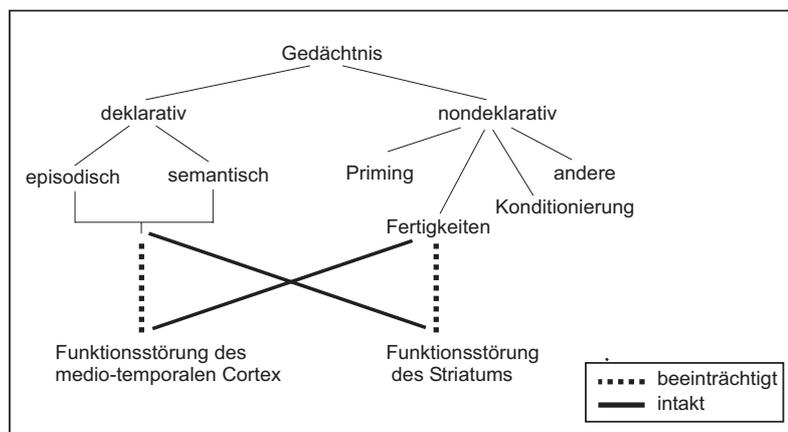


Abbildung 3.1: Gedächtnismodell nach Squire und seine Validierung mittels doppelter Dissoziation.

Einfache und doppelte Dissoziation Empirische Belege für die Unterscheidung zwischen deklarativem und nondeklarativem Gedächtnis stammen überwiegend aus Läsionsstudien. Bereits in den 60er Jahren wurde durch die Veröffentlichung exemplarischer Fälle wie Patient H.M. (Milner, 1962) bekannt, daß trotz globaler Amnesie der Erwerb motorischer Fertigkeiten erhalten sein kann (Corkin, 1968). Somit konnte eine *einfache Dissoziation* von deklarativem und nondeklarativem Gedächtnis demonstriert werden. Squire (1987) schlug darüber hinaus vor, die Disparität beider Systeme durch *doppelte Dissoziation* nachzuweisen. Amnestische Patienten mit Beeinträchtigungen des deklarativen Gedächtnisses bei erhaltenem nondeklarativem Gedächtnis sollten anderen Patienten gegenübergestellt werden, deren Beeinträchtigungen genau reziprok verteilt seien (vgl. Abbildung 3.1). Zu den meistuntersuchten nondeklarativen Funktionsbereichen gehört das prozedurale Lernen, von einigen Autoren auch „skill learning“ oder „habit learning“ genannt. Die Arbeitsgruppe um Mortimer Mishkin folgerte auf der Basis tierexperimenteller Befunde, daß das Striatum, bestehend aus den Basalganglienformationen Nucleus Caudatus und Putamen, für motorikbasiertes prozedurales Lernen von entscheidender Bedeutung sei (für eine Übersicht s. Mishkin, Malamut & Bachevalier, 1986). Zum Nachweis der doppelten Dissoziation wurden daraufhin eine Vielzahl von Studien zum prozeduralen Lernen bei Amnestikern mit mediotemporalen bzw. diencephalen Läsionen einerseits und bei Patienten mit Funktionsstörungen der Basalganglien andererseits durchgeführt.

3.2 Entwurf einer Taxonomie prozeduraler Lernaufgaben

Untersuchungsverfahren Bevor im folgenden die Ergebnisse klinischer Studien referiert werden, seien die üblichsten neuropsychologischen Untersuchungsverfahren zur Erfassung prozeduralen Lernens kurz dargestellt.

Bei der *Rotor Pursuit*-Aufgabe sollen Versuchspersonen lernen, mit einem Stift ein auf eine rotierende Scheibe montiertes Plättchen so lange wie möglich zu berühren. Hierbei wird die Zeitdauer des Kontakts zwischen Stift und Plättchen gemessen. Beim *Maze learning* sollen die Testpersonen so korrekt und so schnell wie möglich den Ausweg aus visuell dargebotenen Labyrinthen zeichnen. Das *Spiegelschriftlesen* ist eine Aufgabe, die keine Handmotorik umfaßt, wengleich der gezielte Einsatz der Okulomotorik beim Lesen gespiegelter Wörter die Bezeichnung „nichtmotorisch“ als ungerechtfertigt erscheinen läßt. Üblicherweise umfaßt diese Aufgabe eine Trainings- und eine Testphase. In der Trainingsphase sollen in Spiegelschrift geschriebene Wörter so rasch wie möglich gelesen werden. In der Testphase werden teils dieselben, teils neue Wörter präsentiert und die Lesezeiten für wiederholte bzw. neue Wörter miteinander verglichen.

Turm-Aufgaben werden ebenfalls zur Erfassung prozeduralen Fertigkeitserwerbs verwendet. Der „Turm von Hanoi“ ist eine Strategieaufgabe, bei der eine Pyramide von fünf Holzscheiben unterschiedlicher Größe nach bestimmten Regeln in möglichst wenigen Zügen von einer Position in eine

andere verlagert werden soll. Es existieren verschiedene Varianten dieser Aufgabe, z.B. der „Turm von London“ mit drei Scheiben oder der computergestützte „Turm von Toronto“ mit drei bis vier Scheiben. Allen Varianten ist gemeinsam, daß sie eine ganze Reihe von kognitiven Prozessen zur Lösung dieses strategischen Problems erfordern, und daher auch zur Untersuchung exekutiver Funktionen eingesetzt werden.

Die *Wettervorhersage-Aufgabe* (engl. Weather Prediction Task) ist eine rein perzeptuelle Lernaufgabe. Hierbei sollen Versuchspersonen anhand von Spielkartenkombinationen das Wetter vorher-sagen. Bestimmte Kombinationen von bis zu 4 Spielkarten führen mit unterschiedlicher Wahr-scheinlichkeit zu einer bestimmten Wetterlage. In der Regel verbessert sich die Vorhersagegenauigkeit im Verlauf der Aufgabe, auch wenn die Testpersonen zu raten glauben. Schließlich wurden in den letzten Jahren auch Aufgaben aus der experimentellen Grundlagenforschung wie das *Erlernen artifiziieller Grammatiken* und *Sequenzlernaufgaben* in klinischen Studien verwendet. Wie bereits in Kapitel 2 dargestellt, wird den Versuchspersonen beim Erlernen artifiziieller Grammatiken eine Serie von sinn-losen Buchstabenkombinationen präsentiert, denen bestimmte Sequenzierungsprinzipien zugrunde liegen, d.h. sie folgen einer Grammatik. Meist sollen Versuchspersonen in der Trainingsphase eine Deckaufgabe bearbeiten, z.B. einschätzen, wie sehr ihnen das Item gefällt. In der Testphase sollen neue Buchstabenkombinationen, von denen ein Teil den grammatikalischen Regeln entspricht, auf Korrektheit geprüft werden. Auf Sequenzlernaufgaben wird an dieser Stelle nicht näher eingegangen, da sie bereits in Kapitel 2.2 eingehend beschrieben wurden.

Im vorangegangenen Abschnitt dürfte deutlich geworden sein, daß zur Erfassung prozeduralen Lernens eine große Bandbreite von Verfahren verwendet wird, die höchst unterschiedliche kogniti-ve und motorische Anforderungen stellen. Es wird im folgenden eine zweidimensionale Taxonomie vorgeschlagen, um die genannten Verfahren anhand der bei ihrer Ausführung beteiligten Prozesse zu unterscheiden.

Zweidimensionale Taxonomie Anhand der kognitiven Anforderungen lassen sich zwei Gruppen von Verfahren unterscheiden. Rotor pursuit, Maze-Tests, Spiegelschriftlesen und Turm-Aufgaben sind Verfahren zum *Fertigkeitserwerb* („skill learning“ im engeren Sinne). Ziel der Aufgabe und Mittel zur Zielerreichung werden in diesen Aufgaben explizit instruiert. Die Performanz verbessert sich bei Wiederholung der Aufgabe durch die Optimierung der Strategien zur Zielerreichung. Anders verhält es sich bei der Wettervorhersage-Aufgabe, dem Erlernen artifiziieller Grammatiken und Sequenzlernaufgaben. Sie unterscheiden sich in mehreren wesentlichen Aspekten von den bisher ge-nannten. Erstens liegt der räumlichen oder zeitlichen Kombination der Stimuli ein abstraktes System zugrunde, das den Versuchspersonen nicht bekannt ist. Sie werden daher im folgenden als Aufgaben zum *Strukturwerb* bezeichnet. Zweitens zeigen sich Lerneffekte unabhängig vom bewußten Strate-gieeinsatz. Somit erfüllen nur Struktur-Lernaufgaben die unter 2.2 genannten experimentalpsycholo-

gischen Kriterien für implizite Lernaufgaben. Drittens sind die Lerneffekte bei Aufgaben zum Strukturwerb im Unterschied zum Fertigkeitserwerb an die spezifische Stimuluskombination gebunden. Ein Beispiel mag dies verdeutlichen: während beim Spiegelschriftlesen nach einer Trainingsphase auch neue Wörter schneller gelesen werden (vgl. Cohen & Squire, 1980), führt das Erlernen einer spezifischen statistischen Struktur in SRTs nicht zum Transfer auf eine strukturell andersartige Sequenz (vgl. Dominey, Ventre-Dominey, Broussolle & Jeannerod, 1997).

Tabelle 3.1: Zweidimensionale Taxonomie prozeduraler Lernaufgaben.

	Motorischer Lernindex	Nicht motorischer Lernindex
Fertigkeitserwerb	Rotor pursuit Maze tests	Spiegelschriftlesen Turm-Aufgaben
Strukturwerb	Sequenzlernaufgaben	Wettervorhersage Artifizielle Grammatiken

Die zweite Unterscheidungsdimension betrifft die Unterscheidung zwischen Verfahren, bei denen sich das Ausmaß des Lernens in einer Optimierung motorischer Bewegungsfolgen manifestiert (motorischer Lernindex). Zu dieser Gruppe gehören Rotor pursuit, Maze tests und Sequenzlernaufgaben. Bei den übrigen Testverfahren wird der Lernerfolg an einem Lernkriterium wie z.B. fehlerfreie Bearbeitung oder Vorhersage gemessen. Zur dieser Gruppe gehören die Wettervorhersage-Aufgabe, Artifizielle Grammatiken, Turm-Aufgaben und das Spiegelschriftlesen. Tabelle 3.1 stellt die Zuordnung der Verfahren zu den beiden Anforderungsdimensionen dar. Aus dieser Aufstellung wird deutlich, daß Sequenzlernaufgaben das einzige Verfahren sind, das sowohl qua Strukturwerb implizites Lernen erfaßt als auch in einem motorischen Lernindex resultiert.

3.3 Klinische Studien zum prozeduralen Lernen

3.3.1 Amnesie bei mediotemporalen und diencephalen Läsionen

Die Dissoziation von deklarativem und nondeklarativem Gedächtnis bei Patienten mit Amnesie infolge mediotemporaler oder diencephaler Läsionen wurde in einer Vielzahl von Studien untersucht. Hierzu zählen Patienten mit Hippocampektomie infolge Temporallappenepilepsie, Korsakoff-Syndrom, Thalamusinfarkt oder Morbus Alzheimer. Der Fertigkeitserwerb im Rotor Pursuit (Corkin, 1968; Brooks & Baddeley, 1976; Heindel, Salmon, Shults, Walicke & Butters, 1989), Maze learning (Brooks & Baddeley, 1976) und Spiegelschriftlesen (Cohen & Squire, 1980; Huberman, Moscovitch & Freedman, 1994; Martone, Butters, Payne, Becker & Sax, 1984) zeigte sich bei diesen Patienten unbeeinträchtigt. Fand das Training an unterschiedlichen Tagen statt, so erinnerten sie sich weder an die vorhergehende Lernsituation noch an die dabei gelesenen Wörter, zeigten jedoch Lerneffekte durch beschleunigte Bearbeitung der Aufgabe. Im Turm von Hanoi waren amnestische Patienten mit Läsionen mediotemporaler Ätiologie allerdings beeinträchtigt (Butters, Wolfe, Martone, Granhom & Cermak, 1985). Die Autoren selbst räumen ein, daß dieser Befund mit den unter 3.2 erwähnten komplexen kognitiven Anforderungen der Aufgabe zusammenhängen kann.

Aufgaben zum Strukturwerb wurden ebenfalls mit Amnestikern durchgeführt. Bei der „Wettervorhersage“ konnten amnestische Patienten ihre Vorhersage in gleicher Weise verbessern wie Kontrollprobanden (Knowlton, Squire & Gluck, 1994). Knowlton und Squire (1994) konnten zeigen, daß die Leistungen von amnestischen Patienten beim Grammatiklernen unauffällig waren und nicht nur auf Wiederholungseffekten der gleichen Buchstabenkombinationen beruhten. Mit Sequenzlernaufgaben wurden amnestische Patienten bereits bei Nissen und Bullemer (1987) sowie bei Nissen, Willingham und Hartmann (1989) untersucht. Die Korsakoffpatienten in diesen Studien zeigten ebenso wie Patienten in den Anfangsstadien der Alzheimerschen Erkrankung (Ferraro, Balota & Connor, 1993) normale Lerneffekte. R.S. Reber und Squire (1994, 1999) konnten demonstrieren, daß Patienten mit diencephalen und hippocampalen Läsionen auch ambige SOC-Sequenzen (s. 2.2) lernen konnten, ohne explizites Wissen über die Sequenz berichten zu können (für eine kritische Betrachtung s. allerdings Curran, 1997). Zusammenfassend betrachtet hat die Dissoziation von beeinträchtigtem deklarativem Gedächtnis und intakten Leistungen in prozeduralen Lernaufgaben bei amnestischen Patienten breite empirische Bestätigung erfahren. Dies gilt sowohl für den Fertigkeitserwerb als auch für den Strukturwerb unabhängig davon, ob sich das Lernen in der Verbesserung motorischer Antworten niederschlägt.

3.3.2 Chorea Huntington

In Studien zum impliziten Lernen bei Läsionen des Striatums wurden überwiegend Patienten mit degenerativen Erkrankungen untersucht: Chorea Huntington und Morbus Parkinson. Chorea Huntington ist eine autosomal-dominant erbliche Erkrankung, bei der es zu einem selektiven Verlust von

Neuronen im Nucleus caudatus und Putamen kommt. Das Gleichgewicht zwischen dem inhibitorischen GABA-ergen¹ und dem exzitatorischen dopaminergen System wird gestört, wodurch es zu dem charakteristischen motorischen Symptom unwillkürlicher, überschießender Bewegungen (Hyperkinesien) kommt. Die Behandlung erfolgt mit Neuroleptika und ist ausschließlich auf die Linderung der Symptomatik ausgerichtet, denn die Erkrankung ist unheilbar. Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, daß bei der Mehrzahl der Patienten mit Chorea Huntington bereits in den frühen Erkrankungsstadien eine dementielle Entwicklung einsetzt, die häufig mit psychiatrischen Auffälligkeiten einhergeht (Mayeux, Stern, Herman, Greenbaum & Fahn, 1986). Bei Pillon, Dubois, Ploska und Agid (1991) wiesen beispielsweise 66% der Stichprobe massive kognitive Beeinträchtigungen auf. Sie werden auf eine Ausdehnung der degenerativen Veränderungen auf cortikale Gebiete, v.a. in Form präfrontaler Atrophien, zurückgeführt (z.B. Aylward, Anderson, Bylsma, Wagster, Barta et al. 1998).

Bezogen auf den Fertigkeitserwerb zeigten sich in einer Studie Beeinträchtigungen im Rotor pursuit (Heindel, Salmon, Shults, Walicke & Butters, 1989). In einer Labyrinthaufgabe konnten nur unter erhöhten kognitiven und motorischen Anforderungen Defizite nachgewiesen werden (Willingham & Koroshetz, 1993). Beeinträchtigungen in Tower-Puzzles fanden sich lediglich bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, die gleichzeitig auch deklarative Gedächtnisstörungen aufwiesen (Butters, Wolfe, Martone, Granhom & Cermak, 1985; Saint-Cyr, Taylor & Lang, 1988). Zum Lernen artifizierlicher Grammatiken und zur Wettvorhersage-Aufgabe bei Chorea Huntington-Patienten liegen keine Publikationen vor. Sequenzlernen wurde in zwei Studien untersucht. In beiden Fällen wiesen Huntingtonpatienten geringere generelle und sequenzspezifische Lerneffekte (Knopman & Nissen, 1991; Willingham & Koroshetz, 1993) auf. Einschränkend ist zu bemerken, daß die Lernleistung der Patientengruppe in beiden Studien so heterogen war, daß sich erst nach logarithmischer Transformation der Reaktionszeiten ein statistisch bedeutsamer Unterschied zur Kontrollgruppe ergab. Unbeeinträchtigt zeigte sich hingegen das Erlernen visuomotorischer Assoziationen in einer Aufgabe von Sprengelmeyer et al. (1995), die den vorgestellten Strukturernaufgaben ähnelt. Die Patienten dieser Studie wiesen allerdings im Unterschied zu Kontrollen und Parkinsonpatienten deutliche Defizite in einer Reihe neuropsychologischer Tests zum deklarativen Gedächtnis auf. Somit konnte keine Dissoziation der beiden Gedächtnissysteme nachgewiesen werden. Zusammenfassend betrachtet sind die Befunde zum prozeduralen Fertigkeitserwerb bei Patienten mit Chorea Huntington nicht eindeutig. Dies gilt vor allem für Strukturernaufgaben. Es ist nicht auszuschließen, daß diese Heterogenität auf den erwähnten kognitiven Beeinträchtigungen anderer Funktionen beruht. Dies würde den Rückschluß auf eine spezifische Beeinträchtigung des prozeduralen Lernens erschweren. In dieser Hinsicht stellen kognitive Beeinträchtigungen bei Parkinsonpatienten ein geeigneteres Modell der Auswirkungen striataler Funktionsstörung dar.

¹GABA: Gamma-Aminobuttersäure

3.3.3 Morbus Parkinson

Die Parkinsonkrankheit ist eine der häufigsten degenerativen neurologischen Erkrankungen. Charakteristische motorische Symptome sind Zittern (Tremor), Bewegungsverlangsamung (Hypokinese), Steifheit der Skelettmuskeln (Rigor) sowie verminderte Körperhaltungsreflexe. Bei Morbus Parkinson führt die Degeneration dopaminproduzierender Zellen im Mittelhirn (Mesencephalon) zu einem fortschreitenden Dopaminmangel im Gehirn, v.a. im Striatum und nachfolgend im frontalen Cortex. Infolge des Dopaminmangels kommt es darüber hinaus zu einer Störung der Balance mit anderen Neurotransmittern wie Glutamat und Acetylcholin. Die Krankheitsursache ist bisher unbekannt. Die motorischen Symptome treten zu Beginn der Erkrankung meist unilateral auf und greifen später auf die andere Körperseite über. Je nach vorherrschender Symptomatik wird zwischen dem tremordominanten, hypokinetischen und Äquivalenztyp unterschieden. Angesichts der ungeklärten Ursache der Erkrankung wird sie symptomatisch behandelt. Dies geschieht durch die medikamentöse Zuführung einer chemischen Vorstufe des Dopamins (L-Dopa) oder durch Substanzen, die die Dopaminausschüttung fördern (Dopaminagonisten) bzw. den Abbau vorhandenen Dopamins im Gehirn hemmen (z.B. MAO-B-Hemmer, NMDA-Hemmer). Im Verlauf der Erkrankung nimmt die Wirksamkeit der Medikamente ab und es treten vermehrt Dyskinesien (Überbewegungen) auf. Trotz fortschreitendem Ausfall der Willkürmotorik in der Spätphase ist Morbus Parkinson nicht letal, da autonom innervierte Vitalfunktionen intakt bleiben. Die Erkrankten sterben je nach Krankheitsverlauf nach 10 bis 20 Jahren, meist an sekundären Komplikationen der Bettlägerigkeit. Neben motorischen Symptomen treten bei Morbus Parkinson spezifische kognitive Beeinträchtigungen auf, von denen angenommen wird, daß sie Folgeerscheinungen des Dopaminmangels im Frontalcortex sind. Sie betreffen v.a. die sogenannten „exekutiven“ Funktionen, d.h. Planungsvermögen, Problemlösefähigkeit und selbständige strategische Organisation von Gedächtnisinhalten (Brown & Marsden, 1987; Dubois & Pillon, 1997). Bei etwa der Hälfte der Patienten besteht zu mindestens einem Zeitpunkt der Erkrankung eine depressive Symptomatik. Etwa 20% der Patienten zeigen kognitive Störungen im Sinne einer Demenz (Mayeux, 1982).

Eine Übersicht über bisherige Studien zum prozeduralen Lernen bei Parkinsonpatienten gibt Tabelle 3.2. In diese Übersicht wurden lediglich publizierte Studien mit Kontrollgruppendesign aufgenommen, in denen Patienten untersucht wurden, die zum Zeitpunkt der Untersuchung keine globale kognitive Beeinträchtigung im Sinne einer Demenz aufwiesen.

Zunächst sollen die empirischen Befunde zum Fertigkeitserwerb bei Parkinsonpatienten dargestellt werden. In der Rotor pursuit-Aufgabe zeigen Parkinsonpatienten in zwei Studien vergleichbare Lerneffekte wie Kontrollpersonen (Heindel, Salmon, Shults, Walicke & Butters, 1989; Bondi & Kaszniak, 1991). In zwei anderen Studien schnitten Parkinsonpatienten jedoch schlechter ab (Frith, Bloxham & Carpenter, 1986; Harrington, Haaland, Yeo & Marder, 1990). Haaland et al. (1997) konnten zeigen, daß diese Widersprüche auf methodischen Unterschieden der verwendeten Aufgabenversio-

Tabelle 3.2: Studien zum prozeduralen Lernen bei Parkinsonpatienten. -: Defizit bei Patienten; +: kein Defizit; ±: Defizit nur in Teilstichproben oder -bedingungen; mot. LI: motorischer Lernindex; Rotor: Rotor pursuit; Mirr.: Spiegelschrift lesen; Tower: Turm-Aufgaben; Weath.: Wettervorhersage; Gramm.: Artificielle Grammatik; SRT: Sequenzlernaufgaben

Studie	Fertigkeitserwerb				Strukturerwerb		
	mot. LI				mot. LI		
	Rotor	Maze	Mirr.	Tower	Weath.	Gramm.	SRT
Frith et al. (1986)	-						
Heindel et al. (1989)	+						
Harrington et al. (1990)	-						
Bondi & Kaszniak (1991)	+						
Haaland et al. (1997)	±						
Wallesch et al. (1990)		-					
Allain et al. (1995)		-					
Thomas et al. (1996)		-					
Vakil & Herishanu (1998)		±					
Harrington et al. (1990)			+				
Huberman et al. (1994)			+				
Allain et al. (1995)			+				
Daum et al. (1995)			+				
Yamadori et al. (1996)			-				
Koenig et al. (1999)			+				
Morris et al. (1988)				+			
Saint-Cyr et al. (1988)				-			
Allain et al. (1995)				+			
Daum et al. (1995)				±			
Vakil & Herishanu (1998)				±			
Knowlton et al. (1996)					-		
Meulemans et al. (1998)						+	
Reber & Squire (1999)						+	
Pascual-Leone et al. (1993)							+
Ferraro et al. (1993)							-
Jackson et al. (1995)							-
Doyon et al. (1997)							±
Doyon et al. (1998)							±
Westwater et al. (1998)							-
Sommer et al. (1999)							+
Helmuth et al. (2000)							±

nen beruhen. Wenn die Rotationsgeschwindigkeit innerhalb eines Lernblocks konstant blieb, lernten Parkinsonpatienten genauso gut wie Kontrollpersonen. Wurde die Geschwindigkeit innerhalb eines Lernblocks in randomisierter Weise verändert, so zeigten sich Defizite. Aus diesen Befunden kann gefolgert werden, daß Defizite der Patienten in einem Teil der Studien auf eine verminderte Fähigkeit zur Umstellung auf neue Aufgabenanforderungen zurückzuführen sind.

Studien zu Labyrinthaufgaben (Maze-Tests) weisen überwiegend darauf hin, daß Parkinsonpatienten eine größere Anzahl von Lerndurchgängen bis zur fehlerfreien Bearbeitung benötigen (Wallesch, Karnath, Papagno, Zimmermann, Deuschl & Lücking, 1990; Allain, Lieury, Thomas, Reymann, Gandon & Belliard, 1995; Thomas, Reymann, Lieury & Allain, 1996). Einzige Ausnahme bildet die Studie von Vakil und Herishanu-Naaman (1998), in der nur Patienten mit bradykinetischem Subtypus Beeinträchtigungen zeigten. Bei der Diskussion der kognitiven Prozesse, die zur Bearbeitung dieser Aufgaben notwendig sind, wiesen Thomas et al. (1996) darauf hin, daß Labyrinthaufgaben spezifische exekutive Anforderungen stellen. Parallel zum Einzeichnen der Linie müssen die folgenden Bearbeitungsschritte antizipiert werden, um die richtige Richtung einzuschlagen. Auch Wallesch et al. (1990) führen ihre Ergebnisse auf ein antizipatorisches Defizit zurück, da die Fehlermuster der Patienten Defizite im „multistep planning“ (mehrschrittigen Planen) nahelegen. Parkinsonpatienten in ihrer Studie neigten dazu, eine eingeschlagene Richtung beizubehalten, anstatt sie im Hinblick auf die Erreichung des Zielpunktes zu verändern. Bei der Untersuchung des Spiegelschriftlesens zeigten sich in fünf von sechs Studien keine Beeinträchtigungen (Harrington, Haaland, Yeo & Marder, 1990; Huberman, Moscovitch & Freedman, 1994; Allain, Lieury, Thomas, Reymann, Gandon & Belliard, 1995; Daum, Schugens, Spieker, Posner, Schönle & Birbaumer, 1995; Koenig, Thomas-Anterion & Laurent, 1999). Die einzige Studie, in der Parkinsonpatienten beeinträchtigt waren, unterschied sich methodisch von den übrigen durch die Verwendung japanischer Schriftzeichen (Yamadori, Yoshida, Mori & Yamashita, 1996). Inwiefern dieser Unterschied zu den divergierenden Resultaten führte, ist unklar. Die Übereinstimmung der übrigen Befunde läßt darauf schließen, daß das Spiegelschriftlesen bei Parkinsonpatienten unbeeinträchtigt ist.

Bei der Bearbeitung von Tower-Puzzles zeigten sich divergierende Befunde. Während Saint-Cyr et al. (1988) berichteten, daß Parkinsonpatienten im Tower of Toronto vor allem Defizite bei der Optimierung der Lösungsstrategie aufwiesen, fanden sich in zwei weiteren Studien keine Unterschiede im Hinblick auf die zur Lösung notwendigen Züge (Allain, Lieury, Thomas, Reymann, Gandon & Belliard, 1995; Morris, Downes, Sahakian, Evenden, Heald & Robbins, 1988). In zwei weiteren Studien beschränkten sich die Defizite auf Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien (Daum, Schugens, Spieker, Posner, Schönle & Birbaumer, 1995) oder Patienten mit vorwiegend bradykinetischer Symptomatik (Vakil & Herishanu-Naaman, 1998). Einschränkend ist zu bemerken, daß der Vergleich der Ergebnisse unterschiedlicher Studien zu Turm-Aufgaben durch die Vielzahl der Testversionen und der verwendeten Performanzkennwerte erschwert wird. Insgesamt betrachtet lassen die Befunde zum

Fertigkeitserwerb darauf schließen, daß Parkinsonpatienten eher in Aufgaben mit motorischem Lernindex Beeinträchtigungen aufweisen. Dies ist vereinbar mit theoretischen Überlegungen zur Funktion des Striatums (vgl. 3.1).

Unter den Struktur-Lernaufgaben sind zunächst Aufgaben zum Erlernen artifizierlicher Grammatiken zu nennen. Zwei neuere Studien berichteten übereinstimmend, daß sich die Lernleistungen von Parkinsonpatienten hierbei nicht von Kontrollpersonen unterschieden (Meulemans, Peigneux & Van der Linden, 1998; Reber & Squire, 1999). Eine Studie zur Wettervorhersage zeigte im Unterschied dazu, daß sich die Vorhersagegenauigkeit bei Parkinsonpatienten im Verlauf der Aufgabe in geringerem Maße verbesserte als in der Kontrollgruppe (Knowlton, Mangels & Squire, 1996). Diese Studie ist allerdings bisher noch nicht repliziert.

3.4 Sequenzlernen bei Parkinsonpatienten

Zur Untersuchung motorikbasierten impliziten Lernens bei Parkinsonpatienten eignen sich Sequenzlernaufgaben in besonderem Maße. Wie unter 3.2 dargestellt, stellen sie unter den prozeduralen Untersuchungsverfahren das einzige dar, das sowohl als Strukturlernaufgabe die Kriterien impliziter Lernaufgaben erfüllt als auch in einem motorischen Lernindex resultiert. Es verwundert daher nicht, daß bereits eine Reihe von Studien zum Sequenzlernen bei Parkinsonpatienten publiziert sind. Tabelle 3.3 gibt eine Übersicht über bisherige Sequenzlernstudien sowie ihre wichtigsten methodischen Merkmale und Ergebnisse. Studien, in denen SRT-Aufgaben parallel zu einer zweiten Aufgabe bearbeitet werden sollten, wurden nicht aufgenommen, da davon ausgegangen werden kann, daß hierbei exekutive Prozesse nötig sind, die über prozedurales Lernen hinausgehen. Die in den Studien untersuchten Patienten waren nicht dement und wurden pharmakologisch behandelt. Die Patientenstichprobe wird anhand des Erkrankungsstadiums nach Hoehn und Yahr (1967)² spezifiziert. Bei der Übersicht der Ergebnisse wird unterschieden zwischen generellen Lerneffekten, d.h. dem Reaktionszeitabfall im Verlauf der Sequenzblöcke, und sequenzspezifischen Lerneffekten, d.h. dem Reaktionszeitanstieg im Zufallsblock.

Ferraro, Balota und O'Connor (1993) veröffentlichten die erste klinische SRT-Studie, in der Parkinsonpatienten und Alzheimer-Patienten mit gesunden Kontrollen verglichen wurden. In dieser Studie wurde die Originalversion des Paradigmas von Nissen und Bullemer (Nissen & Bullemer, 1987) mit vier Lernblöcken und einem abschließenden Zufallsblock verwendet. Parkinsonpatienten zeigten

²Diese Skala umfaßt fünf Erkrankungsstadien. Kriterien der Einstufung sind die motorische Symptomatik und ihre Auswirkungen auf Mobilität und Körperhaltung. Stadium I: Einseitige Erkrankung; II: Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung; III: Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung mit leichter Haltungsinstabilität; IV: Starke Behinderung, Gehen und Stehen noch ohne Hilfe möglich; V: Ohne Hilfe auf einen Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig.

Tabelle 3.3: Bisherige Befunde zum Sequenzlernen bei Parkinsonpatienten. PD: Parkinsonpatienten; KG: Kontrollgruppe; Training: Sequenzlänge \times Wiederholungen; VR: Visuell-räumliche Stimuluspräsentation; Stichprobe: Merkmale der Patientenstichprobe; H&Y: Erkrankungsstadium nach Hoehn & Yahr; Index 1: genereller Trainingseffekt; Index 2: sequenzspezifischer Trainingseffekt; k.A.: keine Angaben; Ob.: Objektsequenz; Rm.: räumliche Sequenz.

Studie	Methode		Stichprobe		Ergebnis	
	Training	VR	<i>n</i>	H&Y	Index 1	Index 2
Ferraro et al.(1993)	10x40	+	17	k.A.	PD = KG	PD < KG
Pascual-Leone et al.(1993)	10x40	+	20	II-III	PD = KG	PD = KG
Jackson et al.(1995)	11x36	+	11	k.A.	PD < KG	PD < KG
Doyon et al.(1997)	10x240	+	14	I-III	PD < KG	-
Doyon et al.(1998)	10x240	+	11	I-III	PD = KG	-
Westwater et al.(1998)	10x40	+	13	I-III	PD < KG	PD < KG
Sommer et al.(1999)	10x40	+	11	I-III	PD < KG	PD = KG
Helmuth et al.(2000,Ob.)	6x112	-	24	I-III	PD < KG	PD < KG
Helmuth et al.(2000,Rm.)	7x96	+	24	I-III	PD < KG	PD > KG

vergleichbare generelle Trainingseffekte wie Kontrollen, jedoch geringere sequenzspezifische Lerneffekte. Das Ausmaß dieses Reaktionszeitanstiegs lag zwischen der Gruppe der „sehr leicht und „leicht“ erkrankten Alzheimerpatienten.

Die im gleichen Jahr erschienene Studie von Pascual-Leone, Grafman, Clark, Stewart, Massaquoi, Lou und Hallett (1993) verwendete ebenfalls die Originalversion des Paradigmas, um pharmakologisch behandelte und unbehandelte Parkinsonpatienten mit altersgleichen Kontrollpersonen zu vergleichen. Bezogen auf generelle oder spezifische Lerneffekte zeigten sich weder Unterschiede zwischen den Patienten-Subgruppen noch zwischen Patienten und Kontrollen. Im Unterschied dazu wies eine zweite Patientengruppe mit cerebellären degenerativen Erkrankungen eine flache Lernkurve auf.

In einer Studie von Jackson, Jackson, Harrison, Henderson und Kennard (1995) wurde eine SRT-Variante verwendet, die sich in ihrer Bildschirmpräsentation und Sequenzstruktur von den beiden vorhergehenden Studien unterschied. Die vier Stimuluspositionen waren quadratisch angeordnet. Anstelle einer randomisierten Abfolge von Stimuli bestand der Zufallsblock aus einer zweiten Sequenz, die bezüglich ihrer statistischen Struktur, d.h. der Übergangswahrscheinlichkeiten von einem Stimulus zum nachfolgenden, identisch war mit der trainierten Sequenz (vgl. Stadler, 1992). Bei Jackson et al. (1995) fiel sowohl der trainingsbedingte Abfall der Reaktionszeiten als auch der Anstieg im Zufallsblock in der Patientengruppe geringer aus als bei den Kontrollen. Die Autoren folgerten daraus, daß Parkinsonpatienten Ereignissequenzen auch dann in geringerem Umfang lernen, wenn sie im Zufalls-

block von den strukturellen Relationen der zuvor dargebotenen Sequenz profitieren könnten. Dieser Befund wurde allerdings abgeschwächt durch die Tatsache, daß die Reaktionszeiten in der Patientengruppe bereits im letzten Sequenzblock vor dem Zufallsblock anstiegen. In einer *post-hoc*-Analyse unterteilten Jackson et al. die Gruppe anhand ihrer Leistungen im Wisconsin Card Sorting Test (Nelson, 1976) in zwei Gruppen. Die Gruppe mit reduzierter Testleistung wurde als „frontal“ bezeichnet. Der unerwartete vorzeitige Anstieg der Reaktionszeiten schien auf diese „frontale“ Untergruppe zurückzugehen. Die Autoren konnten bei der Interpretation ihrer Ergebnisse nicht ausschließen, daß es sich hierbei um Ermüdungseffekte handelte. In der „nicht frontalen“ Untergruppe zeigte sich im Vergleich zu Kontrollen ein geringerer numerischer Anstieg der Reaktionszeiten beim Übergang auf den Zufallsblock. Die Autoren führten allerdings aufgrund der geringen Größe der Subgruppen mit vier bzw. sieben Patienten keine statistischen Gruppenvergleiche durch.

Die längerfristigen Lerneffekte von SRT-Aufgaben wurden in zwei Studien der Arbeitsgruppe von Doyon untersucht (Doyon, Gaudreau, Laforce, Castonguay, Bédard, Bédard & Bouchard, 1997; Doyon, Laforce, Bouchard, Gaudreau, Roy, Poirier, Bédard, Bédard & Bouchard, 1998). Auch in diesen Studien wurden Parkinsonpatienten und Kleinhirnpatienten mit altersgemäßen Kontrollpersonen verglichen. Bei Doyon et al. (1997) wurden den Teilnehmern mit einer Tastenbox über sechs Wochen hinweg einmal wöchentlich 40 Wiederholungen der Sequenz dargeboten. Parkinsonpatienten und Kontrollen unterschieden sich nicht in der Abnahme der Reaktionszeiten über die sechs Sitzungen hinweg. Die Gruppe wurde anhand des Schweregrads der Erkrankung in zwei Subgruppen unterteilt. Bei den Patienten mit bilateraler Parkinsonsymptomatik (Hoehn & Yahr-Stadien II und III) zeigte sich ab der vierten Trainingssitzung ein geringerer Reaktionszeitabfall als bei Kontrollen. Patienten im Hoehn & Yahr-Stadium I unterschieden sich nicht von der Vergleichsgruppe. Da die verwendete SRT-Version keine Zufallsblöcke enthielt, konnten allerdings über die sequenzspezifischen Lerneffekte keine Aussagen gemacht werden. In einer parallelen Studie verglichen Doyon et al. (Doyon, Laforce, Bouchard, Gaudreau, Roy, Poirier, Bédard, Bédard & Bouchard, 1998) die Lerneffekte von Parkinsonpatienten und Kontrollpersonen unter Einfach- und Doppelaufgabenbedingungen. Die Sequenzlernaufgabe wurde nach der ersten und nach der sechsten Trainingssitzung der obengenannten Studie nochmals zusammen mit einer visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe dargeboten. Während der Bearbeitung der Sequenzlernaufgabe wurden die Probanden auditiv instruiert, sich Ziffern in einer bestimmten räumlichen Anordnung zu merken. Während sich Parkinsonpatienten und Kontrollen in der einfachen Sequenzlernaufgabe zu keinem der beiden Meßzeitpunkte voneinander unterschieden (vgl. Tabelle 3.3), zeigten bei paralleler Bearbeitung beider Aufgaben Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Hoehn & Yahr-Stadien II und III) verminderte Trainingseffekte .

Westwater, McDowall, Siegert, Mossman und Abernethy (1998) verwendeten eine SRT-Variante, bei der die Versuchspersonen durch Verbalisieren der Ziffern 1-4 auf die vier Stimuluspositionen reagieren sollten. Hierbei sollte untersucht werden, inwieweit die in den früheren Studien gefundenen

Lerndefizite auf motorische Beeinträchtigungen zurückgehen. Die Autoren fanden sowohl während der Trainingsphase als auch beim Übergang zum Zufallsblock verminderte Lerneffekte in der Patientengruppe. Alter und Schweregrad der Erkrankung stand in dieser Studie nicht in Zusammenhang mit der Größe der Lerneffekte. Einschränkend ist allerdings zu bemerken, daß die verwendete SRT-Variante aufgrund ihrer sprechmotorischen Anforderungen nicht als „nichtmotorisch“ bezeichnet werden kann. Beeinträchtigungen der Sprechmotorik sind ein bei Morbus Parkinson verbreitetes Symptom (vgl. Lieberman, Kako, Friedman, Tajchman, Feldman & Jiminez, 1992). Insofern konnte mit dieser Studie zwar eine Reduktion sequenzspezifischen Lernens repliziert werden, es erscheint jedoch zweifelhaft, aus den Ergebnissen auf einen Reduktion nichtmotorischer Sequenzlernerfolge zu schließen.

In einer Studie von Sommer, Grafman, Clark und Hallet (1999) wurde das klassische Paradigma von Nissen und Bullemer (1987) um zwei initiale Trainingsblöcke mit zufälliger Stimulus- bzw. Reaktionsfolge erweitert. Die allgemeinen Trainingseffekte fielen in dieser Studie zwar kleiner aus als bei den Kontrollen, der sequenzspezifische Lerneffekt unterschied sich jedoch nicht signifikant. Die Autoren führten dies auf die großen Streuungen der Reaktionszeiten in der Patientengruppe zurück.

Helmuth, Mayr und Daum (2000) untersuchten anhand des Paradigmas von Mayr (1996), ob Parkinsonpatienten ein generelles Sequenzlerndefizit aufweisen oder ob dieses Defizit einzelne Subprozesse des Sequenzlernens betrifft. Im Einzelnen wurde das Lernen von Objekt- oder räumlichen Abfolgen untersucht. Sie präsentierten die Ziffern 1-4 an vier verschiedenen Orten, wobei die Ziffern jeweils einer Taste zugeordnet waren. Die Ziffernfolge folgte einer 6er-Sequenz, die Abfolge der Stimuluspositionen einer damit unkorrelierten 7er-Sequenz. Die Patientengruppe zeigte einen Reaktionszeitanstieg beim Übergang auf eine zufällige Sequenz von Stimuluspositionen bei gleichbleibender Objektsequenz. Die Lerneffekte traten unabhängig davon auf, ob zur Entdeckung der Stimuluspositionen aufgrund des räumlichen Abstandes Augenbewegungen notwendig waren oder nicht. Beim Wechsel auf eine zufällige Objektfolge bei gleichbleibender Positionssequenz zeigte sich kein Reaktionszeitanstieg. Einschränkend ist allerdings zu bemerken, daß die Reaktionszeiten der Trainingsblöcke keinen kontinuierlichen Abfall zeigten und bereits im letzten Block vor dem Wechsel auf die zufällige Objektfolge anstiegen. Daher konnte nicht eindeutig gezeigt werden, daß der ausbleibende Reaktionszeitanstieg auf einem sequenzspezifischen Lerndefizit beruht. Darüber hinaus zeigten die Kontrollpersonen kein zuverlässiges Lernen der räumlichen Positionen. Dies könnte damit zusammenhängen, daß durch die Instruktion, auf die Objekte zu reagieren, das Lernen der räumlichen Sequenz vernachlässigt wurde. Die Autoren folgerten, daß bei Morbus Parkinson nicht die generelle Sequenzierung von Ereignissen, sondern die Übersetzung internal repräsentierter S-R-Zuordnungen in motorische Bewegungen beeinträchtigt ist, wenn die Reize wie im Fall der dargebotenen Ziffernfolge nicht räumlich kompatibel sind. Trotz dieser Einschränkungen kann die Studie als Hinweis darauf gewertet werden, daß bei Morbus Parkinson nicht von einem generellen Sequenzlerndefizit ausgegangen werden kann.

Schlussfolgerungen Die Übersicht bisheriger Sequenzlernstudien mit Parkinsonpatienten zeigte, daß Defizite beim Lernen abstrakter Strukturen in motorischen Aufgaben kein gesicherter Befund sind. Nicht alle publizierten Studien konnten eine Reduktion der sequenzspezifischen Lerneffekte nachweisen. In der Mehrzahl der Studien zeigten sich allerdings Hinweise auf eine Verminderung der generellen Trainingseffekte. Es gab Hinweise darauf, daß verminderte generelle Trainingseffekte erst in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung auftreten (Doyon, Gaudreau, Laforce, Castonguay, Bédard, Bédard & Bouchard, 1997), sequenzspezifische Lerneffekte dagegen unabhängig davon sind (Jackson, Jackson, Harrison, Henderson & Kennard, 1995; Westwater, McDowall, Siegert, Mossman & Abernethy, 1998). Diese Befundlage läßt verschiedene Vermutungen zu: entweder ist sequenzspezifisches Lernen nur unter bestimmten Aufgabenbedingungen beeinträchtigt, oder einzelne Subprozesse des Sequenzlernens sind selektiv beeinträchtigt, andere dagegen nicht. Diese Fragestellungen sollen in der vorliegenden Arbeit untersucht werden. Die Zusammenschau der methodischen Charakteristika bisheriger Sequenzlernstudien zeigte, daß in allen Experimenten mit Ausnahme der Objektbedingung im Experiment von Helmuth et al. (2000) die Reiz-Reaktions-Zuordnung räumlich kompatibel war. Darüber hinaus war Stimulus- und Reaktionslernen in allen Experimenten miteinander konfundiert. In der vorliegenden Arbeit soll daher ein Paradigma verwendet werden, das eine Differenzierung dieser Einflußfaktoren erlaubt.

Setzt man die Ergebnisse der Sequenzlernstudien in Zusammenhang mit den zuvor dargestellten Befunden zum prozeduralen Lernen allgemein, so kann gefolgert werden, daß von einem generellen prozeduralen Lerndefizit bei Morbus Parkinson nicht ausgegangen werden kann. Zu diesem Schluß kamen auch Soliveri et al. (1992b) in ihrer Übersicht der bis 1991 publizierte Literatur. Die Autoren zogen daraus zwei Schlussfolgerungen für die Annahmen des Squire-Modells. Erstens kann ihrer Auffassung nach auch bei ausschließlicher Betrachtung des prozeduralen Lernens als Unterkategorie nondeklarativer Gedächtnisprozesse nicht davon ausgegangen werden, daß die verschiedenen dargestellten Aufgaben ein und dasselbe prozedurale System erfassen. Zweitens stellten sie infrage, ob die optimale Funktion des Striatums für das prozedurale System von ähnlich entscheidender Bedeutung ist wie der mediotemporale Cortex für das deklarative Gedächtnis. Daraus ergibt sich die Fragestellung der vorliegenden Arbeit, welche Hirnregionen bei Parkinsonpatienten und neurologisch gesunden Probanden der Bearbeitung zuvor trainierter, strukturierter Sequenzen beteiligt sind.

3.5 Zusammenfassung

Einleitend wurde die neuropsychologische Rahmentheorie von Squire (1982, 1987, 1992) dargestellt, die zwei funktionell unterschiedliche Subsysteme des Gedächtnisses postuliert: deklaratives und nondeklaratives Gedächtnis. Auf der Basis tierexperimenteller Studien wurde postuliert, daß ein Teilbereich des nondeklarativen Gedächtnisses, das prozedurale Lernen, auf der intakten Funktion des Stria-

tums beruht. Da die beiden Gedächtnissysteme im Gehirn gemäß dieser Theorie an unterschiedlichen Orten repräsentiert sein sollen, wurde eine große Zahl von Studien durchgeführt, um die Disparität beider Systeme mittels doppelter Dissoziation einzelner Gedächtnisfunktionen bei unterschiedlichen Patientengruppen nachzuweisen. Kognitive Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson gelten als Modell der Auswirkungen einer striatalen Funktionsstörung, und in der Folge wurde eine Vielzahl von Studien mit prozeduralen Lernaufgaben bei Parkinsonpatienten durchgeführt. Ihre Ergebnisse sind so heterogen, daß von einer generellen Beeinträchtigung des prozeduralen Lernens bei Parkinsonpatienten nicht mit ausreichender Sicherheit ausgegangen werden kann. Abhilfe könnte eine genauere Analyse der in den unterschiedlichen Aufgaben beteiligten Prozesse bieten. Hierzu wurde eine Taxonomie vorgeschlagen, die prozedurale Lernaufgaben (a) in Aufgaben zum Fertigkeitserwerb und (b) in Aufgaben mit motorischem oder nichtmotorischem Lernindex unterteilt. Sequenzlernaufgaben sind gemäß dieser Taxonomie Strukturernaufgaben mit motorischem Lernindex, und daher besonders geeignet, wenn prozedurales, motorikbasiertes Lernen unter impliziten Lernbedingungen untersucht werden soll. Die Darstellung bisheriger Studien zum Sequenzlernen bei Parkinsonpatienten zeigte allerdings, daß auch hier die Befundlage heterogen ist. Abschließend wurde vorgeschlagen, die in Sequenzlernaufgaben benötigten kognitiven Funktionen experimentell voneinander zu differenzieren, um prüfen zu können, ob Parkinsonpatienten möglicherweise in einzelnen Subprozessen oder unter bestimmten Aufgabenbedingungen beeinträchtigt sind.

Kapitel 4

Funktionelle Neuroanatomie des Sequenzlernens

*How odd are the connections
Of human thoughts which jostle in their flight*
ANONYMUS (19.JHDT)

In der vorliegenden Arbeit soll mit der Magnetresonanztomographie ein bildgebendes Verfahren eingesetzt werden, um Sequenzlernen bei Parkinsonpatienten und älteren Probanden zu untersuchen. Daher soll zunächst ein Überblick über die grundlegenden Prinzipien von Meßverfahren und Auswertung sowie über spezifische Anforderungen an experimentelle Designs gegeben werden. Im Hinblick auf die zu untersuchenden Stichproben wird danach auf die Besonderheiten der Meßergebnisse bei älteren Probanden eingegangen. Abschließend werden die Ergebnisse bisheriger Studien, die ausnahmslos mit jungen, gesunden Probanden durchgeführt wurden, ausführlich dargestellt.

4.1 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist ein Verfahren, daß seit mehr als 25 Jahren zur Abbildung anatomischer Strukturen verwendet wird (Ogawa, Tank, Menon, Ellermann, Kim, Merkle & Ugurbil, 1992; Belliveau, Kwong, Kennedy, Baker, Stern, Benson, Chesler, Weiskoff, Cohen & Tootell, 1992). Die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) hingegen wird erst seit Anfang der 1990er Jahre eingesetzt, um regionale Blutflußänderungen im Gehirn darzustellen. Gegenüber anderen bildgebenden Verfahren wie Positronenemissionstomographie (PET), Elektroencephalografie (EEG) und Magnetencephalografie (MEG) hat die MRT zwei wesentliche Vorteile. Erstens ist die räumliche Auflösung unübertroffen, und zweitens ist die MRT ein nicht invasives Verfahren, bei dem im Unterschied zur PET keine radioaktiven Substanzen injiziert werden müssen. Im Rahmen dieser Arbeit

wird lediglich ein kurzer Überblick über die Prinzipien und Auswertungsverfahren der fMRT gegeben (für eine Vertiefung siehe z.B. Chong, Sanders & Jones, 2000; Sanders, 2000; Köchli & Marincek, 1998; Moonen & Bandettini, 2000).

Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie Mit der MRT wird das Kernspinresonanzsignal der Wasserstoffatome im menschlichen Körper gemessen, daher auch die Bezeichnung *Kernspintomographie*. Wasserstoffatome verhalten sich aufgrund ihres Eigendrehimpulses (*Kernspin*) wie kleine Elementarmagneten. In einem äußeren, homogenen Magnetfeld richten sich diese Elementarmagneten aus. Dadurch entsteht eine Magnetisierung entlang der Richtung des äußeren Magnetfeldes. Durch Einstrahlung eines Hochfrequenz- (HF-)Pulses kann die Magnetisierung aus ihrer longitudinalen Ruhelage in eine transversale Ebene ausgelenkt werden. Die Spins werden dabei in einen höheren Energiezustand versetzt. Nach dem Abschalten des HF-Pulses kehrt die Magnetisierung langsam in ihre longitudinale Gleichgewichtslage zurück. Die einzelnen Spins geben dabei die aufgenommene Energie wieder ab (*Relaxation*). Das dabei entstehende elektromagnetische Signal wird von einer Spule aufgenommen, in elektrischen Strom umgewandelt, verstärkt, Fouriertransformiert und zur Bilderstellung verwendet. Die Relaxation wird üblicherweise mit zwei Zeitkonstanten beschrieben: T1 und T2. Die Konstante T1 charakterisiert die longitudinale Relaxation, d.h. den Zeitraum, innerhalb dessen die Kernspins nach Abschalten des HF-Pulses wieder in ihre Ausgangslage zurückfallen. T2 charakterisiert die transversale Relaxation, d.h. die Dephasierung der Kernspins in der transversalen Ebene nach ihrer synchronen Ausrichtung durch den HF-Puls. Die Relaxationseigenschaften der Moleküle im menschlichen Gewebe - v.a. Wasser und Lipide - unterscheiden sich je nach ihrer atomaren Zusammensetzung. Somit lassen sich unterschiedliche Körpergewebe anhand ihrer spezifischen Relaxationsparameter beschreiben und abbilden. Je nachdem, ob ein Bildkontrast durch T1 oder T2 bestimmt wird, spricht man von T1- oder T2- gewichteten Bildern.

Zwischen der Frequenz (ω) des gemessenen Signals und dem oben beschriebenen äußeren Magnetfeld (B) besteht ein linearer Zusammenhang: $\omega = \gamma B$, wobei γ eine kernspezifische Proportionalitätskonstante ist. Dieser Zusammenhang wird genutzt, um das gemessene Signal einem bestimmten Herkunftsort zuordnen zu können (*Ortskodierung*). Hierzu werden dem oben beschriebenen statischen Magnetfeld sogenannte Gradienten-Magnetfelder überlagert, deren Stärke räumlich variiert, z.B. B_1 an Lokalisation 1, B_2 an Lokalisation 2. Aufgrund des linearen Zusammenhanges ($\omega = \gamma B$) ergibt sich auch eine räumliche Variation der Frequenz (ω) des gemessenen Signales. Dadurch wird eine eindeutige Ortskodierung möglich. Die kleinste räumliche Einheit bei der bildlichen Darstellung bezeichnet man als Voxel. Jedem Voxel wird genau ein Wert für die Signalintensität zugeordnet. Die Voxelgröße hängt von der spezifischen Art der Ortskodierung ab.

Physiologische Grundlagen der fMRT Mit der fMRT werden nicht die elektromagnetischen Veränderungen aktivierter Neuronenverbände gemessen, sondern die damit einhergehenden lokalen Blutflußänderungen. Bereits seit Ende des 19. Jahrhunderts war bekannt, daß neuronale Aktivität mit einer Änderung der regionalen cerebralen Durchblutung verknüpft ist (*neurovaskuläre Kopplung*; Roy & Sherrington, 1890,). Die Mechanismen der neurovaskulären Kopplung sind bisher ebensowenig geklärt wie der Umstand, daß die Sauerstoffzufuhr in aktivierten Hirnregionen in größerem Maße steigt als der Sauerstoffverbrauch. Als Folge davon steigt die Konzentration an oxygeniertem Hämoglobin im Blut, während die des desoxygenierten Hämoglobins sinkt (Raichle, 1987). Desoxygeniertes Hämoglobin weist im Unterschied zu oxygeniertem Hämoglobin paramagnetische Eigenschaften auf, die zu Inhomogenitäten im Magnetfeld und damit zu einer Abschwächung des MR-Signals führen. Je höher andererseits die Konzentration an oxygeniertem Hämoglobin ist, desto stärker fällt das elektromagnetische Signal aus. Dieser Effekt wird BOLD- (*Blood Oxygenation Level Dependent*-) Kontrast genannt und zur Messung regionaler Veränderungen der Blutoxygenierung verwendet.

Obwohl eine Korrelation zwischen neuronaler Aktivität und BOLD-Signal als gesichert gilt, sind die näheren Zusammenhänge noch nicht bekannt. Es ist bisher ungeklärt, durch welche neuronalen Vorgänge das BOLD-Signal entsteht und ob gefundene Aktivierungen exzitatorische oder inhibitorische Prozesse abbilden (Villringer, 2000). Zudem konnte die Annahme, daß der Zusammenhang zwischen beiden Signalen linear ist, bisher nicht widerlegt, aber auch nicht eindeutig nachgewiesen werden (Boynton, Engel, Glover & Heeger, 1996). Selbst wenn hierüber Klarheit herrschte, würde ein solcher Zusammenhang strenggenommen nur den Vergleich desselben Areal unter verschiedenen Bedingungen, nicht aber den quantitativen Vergleich verschiedener Areale erlauben. Neuere Studien haben gezeigt, daß der BOLD-Effekt zwischen verschiedenen Versuchspersonen (Aguirre, Zarahn & D'Esposito, 1998), Hirnregionen (Kastrup, Krüger, Glover, Neumann-Haefelin & Moseley, 1999) und Meßzeitpunkten (McGonigle, Howseman, Athwal, Friston, Frackowiak & Holmes, 2000) unterschiedlich ausfallen kann. Diese reliabilitätsmindernden Umstände können als vermutliche Ursache für Probleme bei der Replikation von fMRT-Ergebnissen gelten.

Trotz der genannten Interpretationsprobleme konnte die Validität von fMRT-Bildern vielfach unter Beweis gestellt werden. Validitätsnachweise lieferten vor allem Experimente zur Aktivierung des motorischen und visuellen Cortex, deren Funktionalität und Binnendifferenzierung aus behavioralen und anatomischen Studien bereits bekannt war und mit der fMRT bestätigt werden konnte (z.B. Rao, Binder, Hammeke, Bandettini, Bobholz & Frost, 1995; DeYoe, Carman, Bandettini, Glickman, Wieser, Cox, Miller & Neitz, 1997). Zudem handelt es sich bei der fMRT um ein sehr junges Verfahren, dessen Anwendung zur Zeit stark expandiert. Daher ist es nicht unwahrscheinlich, daß die beschriebenen Lücken bei der Reliabilitäts- und Validitätsbestimmung des Verfahrens bald geschlossen werden.

Technische Beschränkungen und Risiken der fMRT Die technischen Merkmale der fMRT haben einige Beschränkungen für die Auswahl von Untersuchungsteilnehmern zur Folge. Da zur Erzeugung eines homogenen Magnetfelds Ganzkörperspulen mit einem Durchmesser von etwa 80 cm eingesetzt werden, sind Personen mit Klaustrophobie nicht für die Untersuchung geeignet. Ebenfalls auszuschließen sind Personen mit Implantaten, die aus magnetischen Materialien (z.B. Schrauben, künstliche Gelenke, Gefäßclips) oder elektronischen Steuerelementen (z.B. Herzschrittmacher) bestehen. Bei Personen mit Anfallsleiden ist besondere Überwachungstechnik erforderlich. Nach bisherigem Stand der Forschung sind für den Personenkreis, auf den die genannten Ausschlußkriterien nicht zutreffen, keine gesundheitlichen Risiken bekannt (vgl. Shellock & Kanal, 1996).

Auch das experimentelle Design muß an die technischen Gegebenheiten des Meßverfahrens angepaßt werden. Durch die EPI-Feldgradienten kommt es während der Messung zu einer erheblichen Lärmbelastung, die als Störfaktor bei der Bearbeitung kognitiver Aufgaben berücksichtigt werden sollte, Gehörschutz erfordert und somit eine akustische Stimulusdarbietung erschwert. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, muß die Länge des Experiments so gewählt werden, daß den Versuchspersonen das Stilliegen möglich ist. Bei gesunden Versuchspersonen sollte daher die Länge des Experiments 45 min nicht überschreiten, bei Patienten je nach Art der Beeinträchtigung auch weniger. Bei wiederholter zyklischer Aktivierung tritt häufig ein langsamer Abfall der Signalstärke auf (Baseline-Drift). Verlaufsmessungen mit Darbietung der gleichen Aufgabe über lange Strecken des Experiments hinweg sollten vermieden werden, da sie zu einer Konfundierung zwischen Signal und Baseline-Drift führen.

Versuchsdesigns In bildgebenden Experimenten werden Aktivierungsmuster von zwei oder mehreren Aufgaben verglichen, die sich in dem zu untersuchenden psychologischen Prozess unterscheiden sollen (Subtraktionsmethode). Dieser Methodik liegt wie auch den meisten psychologischen Reaktionszeitexperimenten die Annahme der Additivität von Teilprozessen zugrunde, die nicht unproblematisch ist, da Versuchspersonen beispielsweise verschiedene Strategien für ein und dieselbe Aufgabe anwenden können („pure insertion-Problem“, vgl. Zarahn, Aguirre & D’Esposito, 1997). Um zu kontrollieren, ob und wie die Versuchspersonen die Aufgabe bearbeiten, schließen die meisten Experimente Reaktionszeitmessungen ein.

Zwei unterschiedliche Formen von Designs können in fMRI-Experimenten verwendet werden: Blockdesign und ereigniskorreliertes (engl. „event-related“) Design. Blockdesigns umfassen mehrere Abschnitte von gleichartigen Aufgabentrials, die miteinander verglichen werden. Ihr Vorteil liegt in der großen statistischen „Power“ und der Robustheit gegenüber interindividuellen Variationen im zeitlichen Verlauf des BOLD-Effekts. Der Nachteil von Blockdesigns besteht darin, daß unterschiedliche Trialtypen nicht randomisiert dargeboten werden können und daß sie stark auf der Linearitätsannahme beruhen. Im Unterschied dazu werden beim ereigniskorrelierten Design einzelne Trials von

unterschiedlichem Typ dargeboten und die spezifische, zeitlich kontingente Aktivierung gemessen. Bei der einfachsten Variante wird nach jedem Trial ein Intertrial-Intervall von 16 Sekunden eingeschoben, während dessen das BOLD-Signal wieder zu seinem Ausgangspunkt zurückkehren kann. Bei geringerem Intertrial-Abstand ist wieder eine Additivitätsannahme notwendig. Der Vorteil der ereigniskorrelierten Methode ist die Randomisierbarkeit der Stimuli und eine größere Bandbreite von Analysemöglichkeiten durch den Vergleich verschiedener Trialtypen. Der Nachteil liegt in der geringeren statistischen Power bzw. der langen Dauer der Experimente zum Erreichen einer ausreichenden Anzahl von Stimuli. Welches Design gewählt wird, hängt im Einzelfall von der Abwägung der Vor- und Nachteile ab. Für eine explorative experimentelle Identifizierung von Hirnarealen, die an der Ausführung einer Aufgabe beteiligt sind, mag ein Blockdesign geeignet sein. Für die spezifischere Manipulation von behavioralen Bedingungen, unter denen diese Aktivierung auftritt oder nicht, sind ereigniskorrelierte Designs vorzuziehen (ausführliche Diskussion s. Aguirre & D'Esposito, 2000).

Auswertung von fMRT-Daten Eine fMRT-Messung resultiert in einer Abfolge zweidimensionaler Bilder für jede aufgenommene Schicht. Ziel der Auswertung ist es, die räumlichen und zeitlichen Veränderungen der Signalintensität dieser Aufnahmen, die in zeitlichem Zusammenhang zur Veränderung der experimentellen Bedingungen steht, statistisch zu prüfen und das Ergebnis dieser statistischen Prüfung zu visualisieren. Da das gemessene Signal durch verschiedene Artefaktquellen (Körperbewegungen, Pulsschlagbewegung von Hirngefäßen, Systemrauschen) verzerrt ist, muß vor der statistischen Auswertung eine Vorverarbeitung durchgeführt werden. Für die vorliegende Studie wurde die am Max-Planck-Institut für neuropsychologische Forschung entwickelte Auswertungssoftware „LIPSIA“ (*Leipzig Image Processing and Statistical Inference Algorithms*, Lohmann, Müller, Bosch, Mentzel, Hessler, Chen & von Cramon, 1999) verwendet. Die hierbei verwendeten statistischen Algorithmen entsprechen dem weltweit am häufigsten verwendeten Softwarepaket „SPM“ (Friston, Holmes, Worsley, Poline, Frith & Frackowiak, 1994). Die Auswertungsschritte sollen im folgenden überblicksartig dargestellt werden.

1. Vorverarbeitung

Zunächst wird eine *Bewegungskorrektur* durchgeführt, bei der die zeitlich nacheinander aufgenommenen fMRT-Einzelbilder geometrisch aufeinander abgestimmt werden. Jedes Einzelbild wird gedreht und verschoben, bis es maximal mit einem ausgewählten Referenzbild der Zeitserie übereinstimmt. Diese Optimierung wird anhand linearer Korrelationskoeffizienten durchgeführt. Danach erfolgt die *Korrektur des Aufnahmezeitpunkts*. Sie ist notwendig, da die verschiedenen Schichten eines Einzelbildes nicht simultan, sondern in einer bestimmten Reihenfolge aufgenommen werden. Um diese zeitliche Verzögerung von ca. 60 ms pro Schicht zu korrigieren, wird die Signalintensität zu Beginn der Einzelaufnahme durch Interpolation berechnet. Wie bereits erwähnt, treten bei der fMRT sog. „Baselinedrifts“ auf, d.h. langsame Veränderungen des Signalniveaus im Verlauf der Messung. Diese werden bei der *Baselinekor-*

rektur mit einem Hochpaßfilter eliminiert, der alle Signale mit niedrigerer Frequenz als das erwartete Signal herausfiltert.

2. Räumliche Transformation

Bei der *Koregistrierung* werden die zweidimensionalen funktionalen Datensätze an den dreidimensionalen anatomischen Datensatz angepaßt. Er entspricht in seiner Ausdehnung einem Referenzgehirn, das als internationaler Standard gilt (Talairach & Tournoux, 1988). Dies geschieht durch eine räumliche Optimierung, bei der eine maximale Korrelation der rotationalen und translationalen Parameter des zu registrierenden Gehirns mit dem Referenzgehirn erzielt wird. Die daraus resultierende Transformationsmatrix wird normalisiert, um einen Vergleich über verschiedene Versuchspersonen hinweg zu ermöglichen.

Mit LIPSIA ist sowohl lineare als auch nichtlineare *Normalisierung* möglich. Bei der nichtlinearen Normalisierung werden anatomischer und funktioneller Datensatz an ein Modellgehirn aus der Untersuchungsstichprobe angepaßt, das zuvor auf Standardmaße gebracht wurde.

3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgt auf der Basis des Allgemeinen Linearen Modells. Es werden Mittelwertvergleiche zwischen den Signalintensitätswerten der Voxel unter den verschiedenen Versuchsbedingungen gerechnet, wobei die Interkorrelation zwischen den Einzelaufnahmen durch die Reduktion von Freiheitsgraden korrigiert wird. Das Ergebnis dieser Mittelwertvergleiche wird in standardisierten z-Werten ausgedrückt. Die z-Werte von Voxeln in besonders interessierenden Regionen („regions of interest“, ROIs) können in einer sekundären Analyse je nach experimenteller Hypothese mit behavioralen Parametern (z.B. Reaktionszeiten oder Fehlerraten) statistisch verglichen werden.

4. Visualisierung

Im letzten Auswertungsschritt werden die z-Werte in eine Farbskala übertragen und auf einen nach gleichen Vorgaben normalisierten strukturellen Datensatz überlagert. Auf diese Weise wird eine Zuordnung von lokalen BOLD-Effekten und anatomischen Regionen ermöglicht. Dargestellt werden nur z-Werte, die bei Annahme einer Normalverteilung über einer bestimmten Signifikanzschwelle liegen.¹ Bei einseitiger Fragestellung erlaubt z.B. ein z-Wert von 3.09 die Ablehnung der H_0 -Hypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von einem Prozent. Da die Stärke von Aktivierungen, wie bereits dargestellt, zwischen Gruppen und Hirnregionen stark variiert, ist die Festlegung der geeigneten Schwelle für die Auswahl der zu interpretierenden Aktivierungen äußerst wichtig. Im hier vorzustellenden Experiment soll die konservative Strategie gewählt werden, nur das obere Drittel der z-Werte des Gruppenmittels und keine z-Werte unter 3.09 in die Darstellung aufzunehmen.

¹Überschwellige, mit der Bedingungsvariation einer Aufgabe zeitlich kontingente BOLD-Kontraste werden im folgenden vereinfachend als „Aktivierungen“ bezeichnet.

4.2 Veränderung des BOLD-Effekts im Alter

In den fMRT-Studie der ersten Generation wurden ausschließlich jüngere Probanden untersucht. Inzwischen ist zum einen das Interesse an klinische Fragestellungen und der damit verbundenen Untersuchung älterer Kontrollpersonen gewachsen. Zum anderen ergibt sich mit der wachsenden Zahl von fMRT-Studien die Notwendigkeit, den Gültigkeitsbereich von Ergebnissen festzulegen, die mit dieser Methode ermittelt wurden. Aus diesen Gründen wurden in den letzten drei Jahren mehrere Studien veröffentlicht, die untersuchten, ob der BOLD-Effekt sich bei normalem Altern verändert. Hierbei wurden anhand einfacher visueller und motorischer Standardparadigmen die Signalverläufe und fMRT-Aktivierungen junger und älterer Probanden miteinander verglichen.

Bei der Ausführung einfacher motorischer Greifbewegungen zeigten ältere Probanden einen verzögerten Anstieg des fMRT-Signals (Taoka, Iwasaki, Uchida, Fukusumi, Nakagawa, Kichikawa, Takayama, Yoshioka, Takewa & Ohishi, 1998). In einer Studie von D'Esposito, Zarahn, Aguirre und Rypma (1999), bei der eine einfache Wahlreaktionsaufgabe bearbeitet wurde, unterschied der Signalverlauf sich jedoch nicht zwischen Jungen und Älteren. In der Gruppe der Älteren fielen die Aktivierungen allerdings kleiner und das Signal-Rausch-Verhältnis ungünstiger aus. Bei fünf von zwanzig älteren Probanden zeigte sich überhaupt kein Zusammenhang zwischen Signalveränderungen von Voxeln im primären sensomotorischen Cortex und der Bearbeitung der Aufgabe. In einer weiteren Altersstudie zeigte sich bei passiver Wahrnehmung von flackernden Lichtreizen in der älteren Gruppe keine geringere räumliche Ausdehnung von Aktivierungen im visuellen Cortex, wobei die Amplitude des fMRT-Signals verringert war (Ross, Yurgelun-Todd, Renshaw, Maas, Mendelson, Mello, Cohen & Levin, 1997). In der jüngsten Studie wurde eine visuelle Stimulation mit Schachbrettmustern verwendet (Huettel, Singerman & McCarthy, 2001). Bei den älteren Probanden dieser Studie stieg der BOLD-Effekt schneller an und variierte innerhalb der Gruppe mehr als bei den Jüngeren. Darüberhinaus hatten die gefundenen Aktivierungen wie in der genannten Studie von D'Esposito et al. (1999) eine geringere räumliche Ausdehnung. Die Autoren konnten nachweisen, daß dieser Befund auf ein ungünstigeres Signal-Rausch-Verhältnis bei Älteren zurückzuführen war. Da die Amplitude des Signals sich nicht zwischen den Gruppen unterschied, folgerten sie daraus, daß das Signalrauschen größer ausfiel. Die Autoren konnten keine eindeutige Rauschquelle ausmachen, empfahlen aber, in Studien mit älteren Probanden zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses die Anzahl der Stimuli um den Faktor 2.25 zu erhöhen. Auch in Studien mit anderen bildgebende Verfahren, die Veränderungen des cerebralen Blutflusses messen, konnten Alterseffekte festgestellt werden. In PET-Studien bei Erwachsenen scheint das Signal mit zunehmendem Alter abzufachen (Madden, Turkington, Coleman, Provenzale, DeGrado & Hoffman, 1996) bzw. ein anderes Lokalisationsmuster zu zeigen (Grady, Maisog, Horwitz, Ungerleider, Mentis, Salerno, Pietrini & Wagner, 1994). Eine Studie mit Nahinfrarotspektroskopie stellte ebenfalls eine Verminderung des regionalen cerebralen Blutflusses fest (Martin, Friston, Colebatch & Frackowiak, 1991).

Zusammenfassend betrachtet stimmen bisherige Studien trotz variierender Einzelbefunde darin überein, daß sich der BOLD-Effekt im Alter verändert. Aktivierungen treten in Studien mit älteren Probanden nicht mit der gleichen Zuverlässigkeit und Signifikanz auf wie bei jüngeren Probanden. Hierfür sind vielerlei Begründungen denkbar. Seit langem ist bekannt, daß im Alter morphologische Veränderungen wie die Erweiterung der Sulci und Ventrikel auftreten. Entgegen der landläufigen Meinung scheint dies jedoch nicht auf einen Neuronenverlust bei normalem Altern zurückzuführen sein, sondern eher auf einen Verlust von Synapsen und Verzweigungen des Dendritenbaums (Raz, 2000). Neben den morphologischen Veränderungen treten auch vaskuläre Veränderungen auf. Die vaskulären Membranen verdicken sich und verlieren an Elastizität, während das vaskuläre Endothel ausdünn (Kalaria, 1996). Bisher ist nicht bekannt, welche dieser Faktoren die Hauptquelle für die dargestellten altersabhängigen Veränderungen des BOLD-Effekts darstellt.

4.3 Neuroanatomische Korrelate des Sequenzlernens

Im folgenden sollen die Ergebnisse bisheriger Bildgebungsstudien zum impliziten Sequenzlernen referiert werden. In die Übersicht in Tabelle 4.1 wurden lediglich Befunde aufgenommen, die folgende Kriterien erfüllen: (a) die Verwendung einer SRT-Aufgabe, (b) die Darstellung eines Kontrastes zwischen Sequenz- und Zufallsblöcken, wobei die Zufallsbedingung als Baseline fungierte, und (c) Lokalisationen, die in mindestens zwei Studien übereinstimmend gefunden wurden. Wie aus Tabelle 4.1 deutlich wird, wurde der überwiegende Teil der Studien mit Positronenemissionstomographie (PET) durchgeführt. Da mit PET ausschließlich Blockdesigns realisiert werden können, war es möglich, das Design der SRT-Originalaufgabe nach Nissen und Bullemer (1987) mit mehreren aufeinanderfolgenden Lernblöcken ohne größere Modifikation des Paradigmas zu übernehmen.

Tabelle 4.1: Bisherige SRT-Bildgebungsstudien: Aktivierungen beim Kontrast zwischen Sequenz- und Zufallsbedingung. fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie; PET: Positronenemissionstomographie; R: Aktivierung in der rechten Hemisphäre; L: Aktivierung in der linken Hemisphäre; a: ventrales Striatum; b: präfrontaler Cortex; PCC: posteriorer cingulärer Cortex; KG: Kontrollgruppe; ZS: Patienten mit Zwangsstörungen.

Studie Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8
Methode	PET	PET	PET	PET	PET	PET	PET	fMRT
Aktivierungen								
Nucleus Caudatus	R ^a	L		L		R ^a	L	R
Putamen		L/R	L	R	R ^a		L	R
Anteriorer cingulärer Cortex					L	L	R	R
Gyrus frontalis inferior						R	L	L
Gyrus frontalis medius				R ^b			L	L
Frontomedianer Cortex					R		R	
Prämotorischer Cortex	R		R	R		L	L	L
PCC/Präcuneus				L	L/R		L	
Parietaler Cortex				L		R	R	L
Visueller Cortex	L/R	R						L
Cerebellum					R		L/R	L
Hippocampus			L/R	R				
Nr. - Studie	[1] - Rauch et al. (1995)				[5] - Doyon et al. (1996)			
	[2] - Rauch et al. (1997a)/KG				[6] - Berns et al. (1997)			
	[3] - Rauch et al. (1997a)/ZS				[7] - Peigneux al. (1997)			
	[4] - Grafton et al. (1995)				[8] - Rauch et al. (1997b)			

Die Arbeitsgruppe um Rauch führte zwei PET-Studien durch, in denen die Bearbeitung zufälliger und regelmäßiger Sequenzen unter impliziter und expliziter Instruktion aufgezeichnet wurde. In einer Studie mit jungen gesunden Versuchspersonen ([1] Rauch, Savage, Brown, Curran, Alpert, Kendrick & Fischman, 1995) fanden sich Aktivierungen im ventralen Striatum, Thalamus und im lateralen prämotorischen Cortex, allesamt rechts lateralisiert. Die Autoren interpretierten dies als Nachweis dafür, daß implizites Sequenzlernen durch striato-thalamo-cortikale neuronale Schleifen (Alexander, DeLong & Strick, 1986) vermittelt wird. Darüber hinaus waren visuelle Areale bilateral aktiviert, die die Autoren mit dem Erlernen der visuellen Stimulussequenz in Verbindung brachten. Die zweite PET-Studie von Rauch et al. (1997a) [2],[3] stellt die bisher einzige Patientenstudie dar. Neun weibliche Patientinnen mit Zwangsstörungen (Durchschnittsalter 31 Jahre) wurden unter Sequenz- und Zufallsbedingungen untersucht. Der Hintergrund der Studie war, daß in früheren volumetrischen und funktionellen Bildgebungsstudien bei Zwangspatienten Veränderungen im Nucleus Caudatus gefunden worden waren. Auch in dieser Studie unterschied sich das Aktivierungsmuster zwischen Patienten und Kontrollen. Während Kontrollpersonen bilaterale striatale Aktivierungen zeigten, war bei den Zwangspatientinnen nur das linke Putamen aktiviert, zusätzlich aber auch (para-)hippocampale Regionen. Es fanden sich jedoch keine behavioralen Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Autoren folgerten, daß bei den Patientinnen die funktionellen Beeinträchtigungen cortikostriataler Netzwerke kompensiert wurden durch Hirnregionen, die normalerweise mit explizitem Lernen verknüpft sind.

Grafton, Hazeltine und Ivry (1995) [4] verwendeten eine SRT-Aufgabe mit einer Sechsersequenz, die allein („single task“) und parallel zu einer Aufgabe zum Töne zählen („dual task“) bearbeitet werden sollte. Unter single-task-Bedingungen wurde die kurze Sequenz von der Mehrheit der Versuchsteilnehmer perfekt explizit gelernt. Eine Zunahme des regionalen cerebralen Blutflusses trat im rechten prämotorischen, dorsolateral-präfrontalen und parieto-occipitalen Cortex auf. Subcortikal war das ventrale Putamen aktiviert. Die Autoren führten die rechts präfrontale Aktivierung auf Abrufprozesse aus dem räumlichen Arbeitsgedächtnis zurück. Da sich das Aktivierungsmuster von der dual-task-Bedingung in allen Punkten unterschied, folgerten sie, daß die Aufmerksamkeitsanforderungen der Aufgabe großen Einfluß auf die zur Bearbeitung eingesetzten kognitiven Prozesse haben.

In der Studie von Doyon et al. (Doyon, Owen, Petrides, Sziklas & Evans, 1996) [5] wurden die Versuchspersonen bereits vor der PET-Untersuchung mit 160 Wiederholungen einer 10er-Sequenz trainiert. Beim Kontrast zwischen der zuvor gelernten Sequenz und einer Zufallssequenz zeigten sich Aktivierungen im anterioren cingulären Cortex (ACC), in einem weiter anterior gelegenen, fronto-medianen Areal sowie im Präcuneus und im visuellen Cortex. Über diese vorwiegend in der Medianebene gelegenen kortikalen Lokalisationen hinaus waren das ventrale Striatum und das Cerebellum aktiviert. Die Autoren maßen dem Striatum und dem Cerebellum eine große Bedeutung beim Sequenzlernen zu, während sie auf die Funktionalität der kortikalen Regionen nicht näher eingingen. Aus anderen Studien ist jedoch bekannt, daß Areale im posterioren Cingulum am Übergang zum in-

ferioren Präcuneus mit episodischem Gedächtnisabruf in Verbindung gebracht werden (Andreasen, O'Leary, Cizadlo, Arndt, Rezal, Watkins, Boles Ponto & Hichwa, 1995; Schacter, Alpert, Savage, Rauch & Albert, 1996). Die Aktivierung im visuellen Cortex ist schwer erklärbar, da die visuelle Verarbeitung von Sequenz- und Zufallsbedingung sich nicht unterscheiden sollte.

Der Verlauf von Blutflußänderungen während der Bearbeitung von SRT-Aufgaben wurde von Berns, Cohen und Mintun (1997) [6] untersucht. Sie ließen Versuchspersonen nacheinander zwei Sequenzen mit unterschiedlicher statistischer Struktur bearbeiten. Areale, die zu Beginn beider Lernphasen einen Anstieg des regionalen Blutflusses zeigten, waren der ACC, der linke prämotorische Cortex und das ventrale Striatum. Im Gyrus frontalis inferior, der als „präfrontaler Cortex bezeichnet wurde, stieg das Signal über die gesamte Aufgabe hinweg kontinuierlich an. Da in der Nachbefragung kein explizites Wissen über die Sequenz festgestellt wurde, folgerten die Autoren der Studie, daß präfrontale Areale auch beim unbewußten Behalten aufgabenrelevanter Informationen beteiligt sind.

Peigneux und Mitarbeiter (2000) [7] untersuchten, welche Rolle das Striatum beim Erwerb struktureller Merkmale von Sequenzen spielt. Sie verwendeten Sequenzen, die sich in ihren Oberflächenmerkmalen unterschieden, jedoch die gleiche statistische Struktur besaßen (vgl. Cleeremans & McClelland, 1991). Auf diese Weise konnte der Strukturwerb unabhängig vom Erlernen motorischer Abfolgen untersucht werden. Bei der Regressionsanalyse zeigten eine Reihe von Arealen, darunter frontodorsale, prä- und supplementärmotorische sowie parietale Cortices, ACC, und Cerebellum Korrelationen des regionalen Blutflusses mit der Abnahme der Reaktionszeiten im Verlauf der Aufgabe (vgl. 4.1). Die Auswertung der PET-Daten erfolgte mittels eines „random effect“-Modells, bei dem die Variabilität zwischen Versuchspersonen berücksichtigt wird. Hierbei wurden BOLD-Kontraste im Nucleus Caudatus, Putamen, inferior frontalen und mediofrontalen Arealen signifikant. Die Autoren schrieben dem Striatum eine zentrale Rolle bei der Automatisierung serieller Informationen und der Selektion von Reaktionen zu.

Lediglich eine fMRT-Studie zum Sequenzlernen wurde bisher publiziert. Auf die methodischen Merkmale und Ergebnisse dieser Studie (Rauch, Whalen, Savage, Curran, Kendrick, Brown, Bush, Breiter & Rosen, 1997b) [8] soll im folgenden ausführlicher eingegangen werden. Untersucht wurde eine Stichprobe von zehn jungen Männern im Alter von 20-35 Jahren. Bildschirmpräsentation und Instruktion entsprachen der Originalaufgabe von Nissen und Bullemer (1987) mit der Zuordnung von vier horizontal angeordneten Kästchen zu vier Antworttasten und der Instruktion, so schnell wie möglich auf die Taste zu drücken, die der Position eines kleinen Sternchens entsprach, das in einem der Kästchen auftrat. Da die kontinuierliche Wiederholung der selben Aufgabe in einer fMRT-Untersuchung, wie unter 4.1 beschrieben, Artefakte nach sich zieht, wurde ein Design entwickelt, das die Autoren „Multi-SRT“ nannten. Das Experiment bestand aus einer Serie von 14 alternierenden Sequenz- und Zufallsblöcken, denen eine zweiminütige Trainingsphase vorausging. Die Sequenz-

blöcke umfaßten je 72 Items, d.h. sechs Wiederholungen einer 12er-SOC-Sequenz (vgl. 2.2). Die Zufallsbedingung umfaßte nur 24 pseudorandomisierte Items. Die Autoren begründeten die ungleiche Itemzahl damit, daß sich in behavioralen Vorexperimenten mit gleicher Itemzahl in Sequenz- und Zufallsblöcken kein Reaktionszeitunterschied zwischen beiden Bedingungen gezeigt hatte. Die Schwelle zur Visualisierung der Ergebnisse wurde auf $p=.0002$ festgelegt. Für striatale Aktivierungen, die der *a priori*-Hypothese entsprachen, wurde die Schwelle auf $p=.005$ gesenkt. Die behavioralen Ergebnisse zeigten, daß die Reaktionszeiten der Gesamtgruppe in Sequenzblöcken im Mittel niedriger waren als in Zufallsblöcken ($p=.05$). Bedauerlicherweise wurde der Reaktionszeitverlauf im Einzelnen nicht berichtet. Die Ergebnisse der Bildgebung förderten beim Kontrast zwischen Sequenz- und Zufallsblöcken striatale Aktivierungen im rechten Nucleus Caudatus und im rechten Putamen zutage. Darüber hinaus waren diverse cortikale Areale wie rechter ACC, inferiorer und mittlerer Gyrus frontalis links, prämotorischer Cortex, linker inferiorer parietaler Cortex, visueller Cortex und das linke Cerebellum aktiviert. Post hoc wurde die Stichprobe in gute und schlechte Lerner unterteilt. Hierbei zeigte sich, daß die Größe des Lerneffekts in der Gruppe der guten Lerner mit der prozentualen BOLD-Signalveränderung im Putamen korrelierte. Wie bereits in der früheren PET-Studie sahen die Autoren das Striatum als Teil striato-thalamo-cortikaler neuronaler Schleifen in engem Zusammenhang mit dem präfrontalen Cortex. Sie maßen insbesondere dem Putamen eine zentrale Rolle beim Sequenzlernen zu.

4.4 Zusammenfassung

Einführend wurde dargestellt, wie Änderungen in der Sauerstoffkonzentration des Blutes (BOLD-Effekte), die während der Bearbeitung einer kognitiven Aufgabe im Gehirn stattfinden, mittels funktioneller Magnetresonanztomographie gemessen und visualisiert werden können. Funktionelle MRT-Studien mit älteren Probanden haben gezeigt, daß im Alter spezifische Veränderungen des BOLD-Signals auftreten und die Aktivierungen insgesamt schwächer ausfallen. Die Ursache dieser Veränderungen ist nicht genau bekannt. Danach wurde eine Übersicht über bisherige Sequenzlernstudien gegeben. Bisher wurden ausschließlich Studien mit jungen Probanden durchgeführt. Die einzige bisher publizierte klinische Studie untersuchte junge Probanden mit Zwangsstörungen. Die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen zeigten eine große Bandbreite von Aktivierungen. Anhand ihrer Funktionalität lassen sie sich in drei Gruppen zusammenfassen. Striatum, prä- und supplementärmotorische Areale sowie Cerebellum werden mit motorischer Sequenzierung in Zusammenhang gebracht. Frontomedianen und präfrontalen Arealen wird die Aufrechterhaltung aufgabenrelevanter Informationen unter Interferenzbedingungen zugeschrieben. Aktivierungen im posterioren cingulären Cortex/Präcuneus scheinen mit dem episodischen Gedächtnisabruf in Zusammenhang zu stehen.

Kapitel 5

Fragestellungen der Arbeit

Wie bereits einleitend dargestellt, liegt die vorliegende Arbeit im Grenzbereich dreier Fachgebiete. Dementsprechend ergeben sich drei Gruppen von Fragestellungen aus der Perspektive der Kognitionspsychologie, der klinischen Neuropsychologie und der funktionellen Neuroanatomie. Aus jeder dieser drei Perspektiven ergeben sich sowohl inhaltliche als auch methodische Fragen.

1. Kognitionspsychologische Fragestellungen

In einem behavioralen Experiment soll zunächst eine Modifikation der in Kapitel 2 dargestellten Sequenzlernaufgabe von Zießler und Nattkemper (in press) verwendet werden, um zu prüfen, ob sich R-R-Lernen, S-S-Lernen und R-S-Lernen bei jungen, gesunden Versuchspersonen intraindividuell voneinander differenzieren läßt. Mit diesem Verfahren konnte in früheren Studien bereits die Bedeutung des R-S-Lernens beim Sequenzlernen nachgewiesen werden (vgl. 2.3.2). Bisher erfolgte die Gegenüberstellung der drei genannten Teilprozesse jedoch nur durch interindividuellen Vergleich der Lerneffekte von Testpersonen, die unterschiedliche Versuchsbedingungen bearbeitet hatten.

Diese Studie soll gleichzeitig als Voruntersuchung für eine klinische Studie dienen, in der das Paradigma an die Erfordernisse einer Patientenstudie angepaßt wird. Die methodische Fragestellung des Experiments ist daher, ob sich mit der patientengerechten Adaptation des Experiments die gleichen behavioralen Effekte erreichen lassen wie bei Zießler und Nattkemper (in press).

2. Klinisch-neuropsychologische Fragestellungen

In einer klinischen Studie soll die Frage untersucht werden, ob sequenzspezifisches Lernen bei Parkinsonpatienten beeinträchtigt ist. Diese Frage konnte in bisherigen Studien nicht geklärt werden (vgl. Kapitel 3). Über die Prüfung der doppelten Dissoziation von deklarativem und nondeklarativem Gedächtnis hinaus (s. 3.1) soll der Frage nachgegangen werden, unter welchen Bedingungen bei Morbus Parkinson Sequenzlerndefizite auftreten. Speziell soll die Frage

geprüft werden, ob bei Morbus Parkinson möglicherweise einzelne Teilprozesse des Sequenzlernens spezifisch betroffen sind. Zur Dissoziation von Teilprozessen des impliziten Sequenzlernens bei Morbus Parkinson ist bisher lediglich eine einzige Studie publiziert, die jedoch auf die Unterscheidung zwischen dem Erlernen von Objekt- oder räumlichen Sequenzen fokussiert (Helmuth et al., 2000).

Mittels funktioneller Magnetresonanztomographie soll in einer weiteren Studie untersucht werden, ob sich die Aktivierungen von Parkinsonpatienten während der Bearbeitung erlernter Sequenzen qualitativ von altersgleichen Kontrollpersonen unterscheiden, d.h. ob sie ein anderes Verteilungsmuster zeigen. Bisher liegt noch keine Sequenzlernstudie mit Parkinsonpatienten unter Verwendung der fMRT vor. Deshalb stellt sich die methodische Frage, ob fMRT-Studien mit dieser Patientengruppe überhaupt durchführbar sind.

3. Fragestellungen der funktionellen Neuroanatomie

Anhand der Bildgebungsdaten der gesunden Versuchspersonen soll im gleichen fMRT-Experiment auch die Frage untersucht werden, welche Hirnareale während der Bearbeitung strukturierter vs. zufälliger Sequenzen aktiviert sind (vgl. 4.3). Spezielles Interesse gilt der Frage, ob das Striatum hierbei eine entscheidende Rolle spielt. Bisher liegt lediglich eine Studie vor, in der die Bearbeitung eines SRT-Paradigmas mittels fMRT gemessen wurde (Rauch et al., 1998). Diese Studie fokussiert auf den initialen Sequenzlernprozeß, während dessen die behavioralen Unterschiede zwischen Zufalls- und Sequenzbedingung im Allgemeinen noch nicht stark ausgeprägt sind. In der vorliegenden Arbeit soll eine spätere Phase des Sequenzlernens untersucht werden. Dies entspricht der Vorgehensweise behavioraler Studien, in denen der sequenzspezifische Lerneffekt im Zufallsblock erst nach vorheriger Trainingsphase erhoben wird. Erstmals sollen Probanden über 40 Jahre mit dem Sequenzlernparadigma in einer fMRT-Studie untersucht werden. Die methodische Fragestellung ist hierbei, ob sich bei älteren Probanden ähnliche Aktivierungen messen lassen wie in den bisherigen Studien mit Jüngeren.

Das Design des Experiments soll an die „Multi-SRT“-Methode der Studie von Rauch et al. (1998) anknüpfen, jedoch auf die Erfordernisse einer Patientenstudie abgestimmt werden. In Vorexperimenten soll zunächst die Fragestellung geprüft werden, ob das neue experimentelle Verfahren geeignet ist, reliable Reaktionszeitunterschiede zwischen Zufalls- und Sequenzbedingung und somit behaviorale Indikatoren für sequenzspezifisches Lernen zu erzielen.

Teil II

Empirischer Teil

Kapitel 6

Experiment 1: Subprozesse des impliziten Sequenzlernens

6.1 Fragestellung

Im vorliegenden Experiment wurde eine patientengerechte Version des SRT-Paradigmas von Zießler und Nattkemper (in press) eingesetzt. Hiermit sollten verschiedene Teilprozesse des Sequenzlernens differenziert werden: das Lernen von Relationen zwischen aufeinanderfolgenden Stimuli (S-S-Lernen) und aufeinanderfolgenden Reaktionen (R-R-Lernen) sowie das Lernen von Relationen zwischen einer Reaktion und dem nachfolgenden Stimulus (R-S-Lernen). Es wurde zunächst eine Stichprobe junger Studenten untersucht, um zu prüfen, ob sich die Ergebnisse von Zießler und Nattkemper (in press) zur Bedeutung des R-S-Lernens mit der modifizierten Version replizieren ließen.

6.2 Methode

Versuchspersonen In die Auswertung gingen die Daten von 46 studentischen Versuchspersonen ein¹ (durchschnittliches Alter $23,4 \pm 3,3$ Jahre; 24 weiblich und 22 männlich). Sie hatten sich freiwillig in die Datenbank des Max-Planck-Instituts für neuropsychologische Forschung aufnehmen lassen und erhielten DM 13,- pro Stunde für ihre Teilnahme. Je 15 Teilnehmer bearbeiteten die Versuchsbedingungen S1 und S2, 16 Probanden Bedingung S4. Die Zuordnung zu einer der drei Versuchsbedingungen (s. „Versuchsdesign“) erfolgte nach dem Zufallsprinzip.

¹Insgesamt nahmen 57 Probanden teil. Um eine Verzerrung der Reaktionszeiten durch einen Geschwindigkeits-Genauigkeits-Ausgleich, d.h. vorschnelle Bearbeitung unter Inkaufnahme von Fehlern zu vermeiden, wurden wie bei Zießler und Nattkemper (in press) Probanden mit einem Fehlerprozentsatz von mehr als 5% von der Auswertung ausgeschlossen. Vier weitere Datensätze blieben wegen technischer Fehler oder nicht instruktionsgemäßer Aufgabenbearbeitung unberücksichtigt.

Material Das Experiment wurde PC-gestützt unter Verwendung der Programmiersoftware Experimental Run Time System (ERTS; Beringer (1995)) durchgeführt. Instruktion und Stimuli wurden weiß auf schwarzem Hintergrund auf einem 17"-Monitor dargeboten. Als Zielreize dienten die acht Buchstaben *W, S, F, X, G, H, N, P*, die in der Mitte des Bildschirms präsentiert wurden. Je zwei Stimuli waren in räumlich kompatibler Weise einem Finger zugeordnet, beispielsweise sollte auf *W* und *S* mit dem linken Mittelfinger reagiert werden. Die Zuordnung der Stimuli zu den Reaktionstasten war im Unterschied zu Zießler und Nattkemper (in press) in die Bildschirmanordnung integriert. Die maximale Ausdehnung der Bildschirmanordnung lag bei einem Bildschirmabstand von 80cm innerhalb eines Sehwinkels von 9,7 Grad vertikal und 4,2 Grad horizontal. Die Probanden erhielten zwei Doppeltastaturen (Tastenfläche 1 x 1 cm) für Zeige- und Mittelfinger beider Hände. Bildschirmpräsentation und Stimulus-Reaktions-Zuordnung sind in Abbildung 6.1 (oberer Teil) dargestellt.

Versuchsdesign Durch die 2:1-Zuordnung von Stimuli und Reaktionen ließ sich bei konstanter R-R-Sequenz die S-S-Sequenz und somit auch die R-S-Sequenz variieren. Jeder Proband erhielt eine von drei möglichen Versuchsbedingungen, die sich im Aufbau der S-S- und R-S-Sequenz unterschieden. Die drei verschiedenen Sequenzbedingungen sind in Abbildung 6.1 (unterer Teil) dargestellt. Sie werden im folgenden nach der Komplexität der präsentierten Stimulussequenz als S1, S2 und S4 bezeichnet. In Bedingung S1 wurde eine Sequenz von 8 Stimuli *W - G - N - F - S - X - P - H* verwendet, die sich achtmal pro Block wiederholte. Jeder Stimulus hatte also einen möglichen Nachfolger (S1). Bedingung S2 umfaßte eine Stimulussequenz mit 16 Elementen, die viermal pro Block wiederholt wurde. Hierbei stimmten die ersten 8 Stimuli der Sequenz mit S1 überein, in der zweiten Hälfte wurden sie durch Stimuli ersetzt, die die gleiche Reaktion verlangten, z.B. *W* durch *G*. Auf diese Weise hatte jeder Stimulus zwei mögliche Nachfolger (S2). In Bedingung S4 wurde eine nicht zyklische Sequenz von 64 Reizen einmal pro Block dargeboten. Jeder Stimulus hatte vier mögliche Nachfolger (S4). Die Reaktionssequenz, die aus acht Elementen bestand und sich je achtmal pro Block wiederholte, war in allen Bedingungen gleich.

Um die Gesamtdauer des Experiments an die Erfordernisse einer Patientenstudie anzupassen, wurde es gegenüber Zießler und Nattkemper (in press) von 30 auf 18 Blöcke verkürzt. Jeder Block enthielt 64 Trials. Die Blöcke 1, 5, 9, 13 und 17 waren Zufallsblöcke und enthielten je 64 pseudorandomisierte Trials (Details s. u.). Daraus ergab sich eine Gesamtzahl von 1152 Trials. Die übrigen Blöcke enthielten eine der drei Sequenzen. Zur Erfassung des expliziten Wissens wurden zwei Generierungsaufgaben für die Stimulussequenz und die Reaktionssequenz durchgeführt, bei denen die gleiche Bildschirmpräsentation verwendet wurde.

Versuchsablauf Die Versuchspersonen saßen in einem abgedunkelten Raum. Sie erhielten per Bildschirm schriftlich die Instruktion, daß im folgenden in der Mitte des Bildschirms Buchstaben erscheinen würden, die einer bestimmten Taste zugeordnet seien. Die Aufgabe bestehe darin, so schnell wie möglich die zugeordnete Taste zu drücken, wenn einer der Buchstaben erscheine. Daraufhin wurde zunächst die Zuordnungsvorlage präsentiert. Diese Vorlage bleibe während der Bearbeitung der Auf-

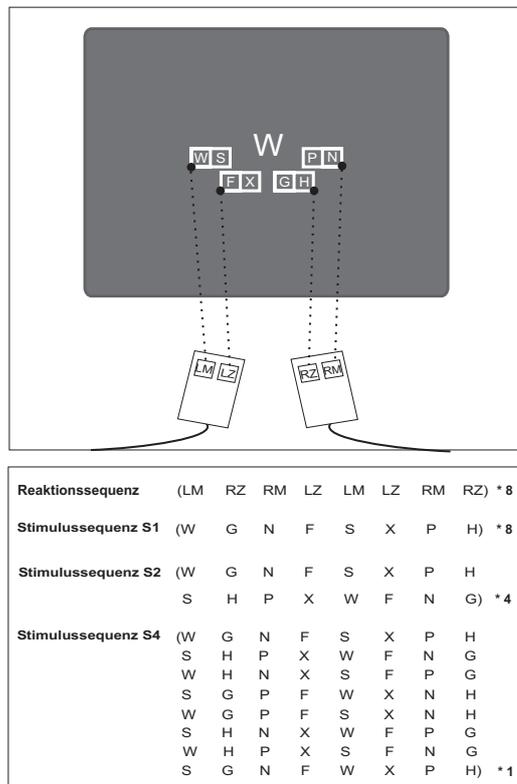


Abbildung 6.1: Bildschirmaufbau und Stimulus-Reaktionszuordnung in Experiment 1. Oben: Versuchsanordnung, Bildschirmpräsentation und Stimulus-Reaktions-Zuordnung. Unten: Aufbau der Reaktions- und Stimulussequenzen in Sequenzblöcken. RZ/LZ: rechter/linker Zeigefinger. RM/LM: rechter/linker Mittelfinger.

gabe sichtbar. Die vier Tasten seien mit Zeige- und Mittelfinger zu betätigen. Bei Fehlern ertöne ein kurzer Signalton, sie sollten jedoch nicht korrigiert werden. Wenn die Probanden angaben, die Instruktionen verstanden zu haben, wurde das Experiment von der Versuchsleiterin gestartet. Auf dem Bildschirm erschien die Zuordnungsvorlage und 500 ms später der zentral präsentierte Zielreiz. Die Antwortzeit war unbegrenzt; 500 ms nach einer Reaktion erschien der nächste Zielreiz. Bei Fehlern ertönte für 600 ms ein 100 Hz-Ton. Nach jedem Block erhielten die Versuchspersonen die Gelegenheit, eine Pause einzulegen. Während der Pausen erhielten die Versuchspersonen zur Steigerung der Motivation eine Rückmeldung über die durchschnittlichen Reaktionszeiten und Fehlerzahlen im vorangegangenen Block. Die Versuchsleiterin achtete darauf, daß die Dauer der Pausen eine Minute nicht überschritt und startete per Tastendruck den nächsten Block. Um sequenzunabhängige Lern-

effekte durch Wiedererkennen der Blockanfänge zu vermeiden, erfolgte der Beginn der Blöcke um jeweils ein Trial versetzt, d.h. Block 1 begann mit Trial 1, Block 2 mit Trial 2 usw.

Nach Bearbeitung des 18. Blocks erschien auf dem Bildschirm die Ankündigung, daß nun zwei Zusatzaufgaben folgten. Bei diesen Zusatzaufgaben sei es nicht wichtig, schnell zu antworten. Daraufhin begann die Aufgabe zur Generierung der Reaktionssequenz. Die Versuchspersonen wurden instruiert, die folgende Zusatzaufgabe beginne wie die vorhergehende. Beim Erscheinen der Buchstaben sei die zugeordnete Taste zu drücken. Danach erscheine statt des Buchstabens in der Mitte nur noch ein kleines Quadrat. Die Versuchsperson solle ihre Antworten dann fortsetzen, obwohl keine Buchstaben mehr präsentiert würden. Wenn sie nicht wisse, welche Taste an der Reihe sei, solle sie raten. Daraufhin wurden zwei Durchgänge der zuvor bearbeiteten Sequenz, d.h. die ersten 16 Trials eines Sequenzblocks präsentiert. Ab dem 17. Trial erschien 500 ms nach der jeweils letzten Antwort ein kleines Quadrat in der Mitte des Bildschirms und die Versuchspersonen setzten ihre Antworten 16 Trials lang fort. Danach wurde die Aufgabe zur Generierung der Stimulussequenz durchgeführt. Die Versuchspersonen wurden aufgefordert, auf der Computertastatur den Buchstaben anzugeben, der als nächstes an der Reihe sei. Der erste Zielreiz *W* erschien automatisch. Daraufhin gaben die Versuchspersonen einen der sieben übrigen Buchstaben ein. Nach 500 ms erschien der korrekte folgende Zielreiz. Daraufhin machte die Versuchsperson die nächste Vorhersage und so fort. Auf eine Aufgabe zur Erfassung des Wissens über die R-S-Beziehungen wurde verzichtet, da sich in Pilotuntersuchungen gezeigt hatte, daß die Probanden die Instruktion dieser Aufgabe genauso umsetzten wie die Instruktion zur Generierung der Stimulussequenz.

Nach der zweiten Zusatzaufgabe wurde die Versuchsperson über das Vorliegen einer Sequenz und das Anliegen der Untersuchung aufgeklärt. Die Dauer des Experiments variierte aufgrund des antwortabhängigen Intertrial-Intervalls. Sie lag bei den studentischen Versuchspersonen inklusive Nachbefragung bei etwa 45 Minuten.

Hypothesen zum Reaktionszeitverlauf Bei der Auswertung des Reaktionszeitverlaufs sollte geprüft werden, ob sich die Lerneffekte zwischen den drei Bedingungen unterschieden. Hierbei wird unterschieden zwischen generellen Trainingseffekten, operationalisiert als Abnahme der Reaktionszeiten im Verlauf der Aufgabe (Lernindex I_1) und sequenzspezifischen Lerneffekten, operationalisiert als Anstieg der Reaktionszeiten in den Zufallsblöcken verglichen mit den unmittelbar vorangehenden Sequenzblöcken (Lernindex I_2).

Den Hypothesen liegt die Annahme zugrunde, daß steigende Komplexität der Relationen zwischen aufeinanderfolgenden Ereignissen das Lernen erschwert und damit die Reaktionszeiten verlängert. Daraus lassen sich für die relative Größe des sequenzspezifischen Lernindex I_2 in Bedingung S1, S2 und S4 folgende Hypothesen ableiten:

1. *S-S-Lernen*: $I_2(S1) > I_2(S2) \gg I_2(S4)$

Da die Komplexität der S-S-Relationen von S1 über S2 nach S4 hin exponentiell zunimmt, wäre bei reinem S-S-Lernen der größte Lerneffekt für S1 und der kleinste für S4 zu erwarten. Der Lerneffekt in Bedingung S2 würde eher S1 als S4 ähneln.

2. *R-R-Lernen*: $I_2(S1) = I_2(S2) = I_2(S4)$

Da die Antwortsequenz sich nicht unterscheidet, wären unter den Bedingungen reinen R-R-Lernens identische Lerneffekte in den drei Versuchsbedingungen zu erwarten.

3. *R-S-Lernen*: $I_2(S1) > I_2(S2) = I_2(S4)$

Die R-S-Relationen sind am einfachsten in Bedingung S1, da hier auf jede Reaktion einer von zwei möglichen Stimuli folgen kann. In Bedingung S2 und S4 sind die R-S - Relationen komplexer, da hier auf jede Reaktion einer von vier möglichen Stimuli folgen kann. Identische Lerneffekte in S2 und S4, die jedoch kleiner sind als in S1, wären ein Hinweis auf R-S-Lernen.

Konstruktion der Zufallsblöcke Wenn das Erlernen von Relationen zwischen aufeinanderfolgenden Ereignissen die Reaktionszeiten in den Sequenzblöcken beschleunigt, so sollte dies auch in den Zufallsblöcken der Fall sein. Wenn in einem Zufallsblock bei einem gegebenen Stimuluspaar die zuvor gelernten Relationen erhalten geblieben sind, sollten die Reaktionen auf den zweiten Stimulus schneller ausfallen. Auf diese Weise sollte die Auswertung einzelner Stimuluspaare in den Zufallsblöcken eine zusätzliche Prüfung der Lerneffekte ermöglichen.

Um eine systematische Analyse der Zufallsblöcke zu ermöglichen, wurden sie so konstruiert, daß sie in regelhafter Weise Stimuluspaare enthielten, die mit der Sequenz übereinstimmten. Vier verschiedene Typen von Stimuluspaaren wurden zu gleichen Anteilen in die Zufallsblöcke aufgenommen. Typ 1 (T_1) war identisch mit Stimuluspaaren der 8er-Sequenz in Bedingung S1. Bei Typ 2 (T_2) war die R-S- und R-R-Relation identisch mit der Sequenz, bei Typ 3 (T_3) stimmte die R-R-Relation, jedoch nicht die R-S-Relation mit der Sequenz überein. Typ 4 (T_4) waren Stimuluspaare, die in der Sequenz nicht aufgetreten waren. Diese vier Typen von Stimuluspaaren sind lediglich für Bedingung S1 separierbar. In Bedingung S2 geht T_3 in T_1 und T_2 auf, d.h. es können in den Zufallsblöcken keine Stimuluspaare mehr vorkommen, in denen lediglich die R-R-Relationen, nicht aber R-S-Relationen der Sequenz erhalten sind. Ein Beispiel: die Stimuluspaare *W-G* und *S-H* haben identische R-R-Relationen, da die Reaktion mit den gleichen Fingern erfolgt (linker Mittelfinger, rechter Zeigefinger), aber unterschiedliche R-S-Relationen, da auf den Tastendruck mit dem linken Mittelfinger im ersten Fall ein *G* und im zweiten Fall ein *H* folgt. In Bedingung S1 gehört das Stimuluspaar *S-H* demzufolge zum Typ 3. In Bedingung S2 kommt *S-H* jedoch bereits in der Sequenz vor, fällt also in die Gruppe der identischen Stimuluspaare vom Typ 1.

Tabelle 6.1: Typen von Stimuluspaaren und ihre erhaltenen sequentiellen Relationen in Experiment 1. T_1 : Paare identisch mit der Sequenz; T_2 : R-S/R-R-Paare; T_3 : reine R-R-Paare; T_4 : neue Paare.

Typ	Erhaltene Relationen im Vergleich zu Sequenzblöcken		
	S1	S2	S4
T_1	R-R; R-S; S-S	R-R; R-S; S-S	R-R; R-S; S-S
T_2	R-R; R-S	R-R; R-S ↗	-
T_3	R-R ↗	-	-
T_4	-	-	-

In Sequenz S4 gehen auch T_2 -Paare in T_1 über, d.h. es können in den Zufallsblöcken keine Stimuluspaare präsentiert werden, deren R-R oder R-S-Relationen nicht bereits in der Sequenz vorkamen. Tabelle 6.1 stellt diesen Sachverhalt schematisch dar.

Hypothesen für die trialbasierte Auswertung der Zufallsblöcke Es kann angenommen werden, daß das Erlernen der Relationen zwischen aufeinanderfolgenden Stimuli, operationalisiert als Beschleunigung der Reaktion in den Sequenzblöcken, auch zu einer Beschleunigung der Reaktionen in Zufallsblöcken führt. Somit lassen sich für die Reaktionszeiten (RZ) auf den jeweils zweiten Stimulus der vier Typen von Stimuluspaaren folgende Hypothesen formulieren.

$$1. \text{ S-S-Lernen: } RZ(T_1) < RZ(T_2) = RZ(T_3) = RZ(T_4)$$

Die S-S-Relationen sind nur in identischen Paaren erhalten. Würden die Lerneffekte auf S-S-Lernen zurückzuführen sein, so sollten die Reaktionszeiten auf den zweiten Stimulus bei T_1 schneller sein als bei den übrigen drei Typen.

$$2. \text{ R-R-Lernen: } RZ(T_1) = RZ(T_2) = RZ(T_3) < RZ(T_4)$$

Da die Antwortsequenz lediglich bei neuen Stimuluspaaren von denen der Sequenz abweicht, sollten die Reaktionszeiten auf den zweiten Stimulus der T_4 -Paare länger sein als bei den übrigen.

$$3. \text{ R-S-Lernen in Bedingung S1: } RZ(T_1) = RZ(T_2) < RZ(T_3) = RZ(T_4)$$

Die R-S-Relationen sind erhalten in identischen und R-S-Paaren, jedoch nicht in reinen R-R-Paaren und neuen Paaren. Daher sollten die Reaktionen auf T_1 und T_2 schneller sein als auf T_3 und T_4 . Hingegen sollen sich T_1 und T_2 sowie T_3 und T_4 nicht unterscheiden.

4. *R-S-Lernen in Bedingung S2 und S4: $RZ(T_1) = RZ(T_2) = RZ(T_3) < RZ(T_4)$*

Da für Bedingung S2 und S4, wie oben erläutert, in allen R-R-Paaren gleichzeitig die R-S-Beziehungen der Sequenz erhalten sind, kommen in den Zufallsblöcken keine reinen R-R-Stimuluspaare (T_3) mehr vor. Daher sollten sich in diesen Bedingungen T_1 , T_2 und T_3 nicht voneinander unterscheiden.

6.3 Ergebnisse

Datenbereinigung und Statistik Zur Datenbereinigung wurde die Statistiksoftware SAS (Version 6.12), zur Datenanalyse SPSS for Windows, Version 3.11 verwendet. Das Signifikanzniveau für die Prüfung von Unterschiedshypothesen wurde auf $\alpha = 5\%$ festgelegt. Die Fehlerraten wurden personen- und blockweise gemittelt und für jede Bedingung getrennt berechnet. Sie werden im folgenden als Prozentsätze angegeben, wobei 64 Trials 100% sind. Für die Auswertung der Reaktionszeiten wurden die ersten acht Trials, d.h. die erste Reaktionssequenz in jedem Block als Übungsphase betrachtet und von der Auswertung ausgeschlossen. Ferner gingen Trials mit fehlerhaften Antworten und Trials, die unmittelbar auf einen Fehler folgten, nicht in die Auswertung ein. Um im Hinblick auf die geplante Patientenstudie eine Verzerrung der Reaktionszeitmittelwerte durch große Streuungen zu vermeiden, wurden nicht Mittelwerte, sondern Mediane der Reaktionszeiten pro Block und Person berechnet und für die Bedingungen S1, S2 und S4 gemittelt. Für die Auswertung der Zufallsblöcke wurde zunächst personenweise der Median der Reaktionszeiten pro Block für die vier Typen von Stimuluspaaren getrennt berechnet. Diese Werte wurden über die Zufallsblöcke 5, 9, 13 und 17 hinweg gemittelt.

Für die Auswertung der Nachbefragung wurde ermittelt, wie häufig die Versuchsperson drei korrekte Vorhersagen in Folge generiert hatte. Daraufhin wurde für jede Person der Prozentsatz korrekter Triplets in beiden Generierungsaufgaben berechnet. Um den Anteil expliziten Wissens einschätzen zu können, wurde für jede Generierungsaufgabe das Zufallsniveau berechnet. Hierbei wurden Wiederholungen derselben Taste oder desselben Buchstabens ausgeschlossen, die in der Sequenz niemals vorkamen. Bei der Generierung der Tastensequenz kann von einem Zufallsniveau für korrekte Triplets von 22,2% ausgegangen werden (8 von 36 möglichen Triplets). Bei der Generierung der Stimulussequenzen ergeben sich drei unterschiedliche Zufallswahrscheinlichkeiten je nach Komplexität der Sequenz. Für Sequenztyp S1 betrug sie 2% (8 von 392 möglichen Triplets), bei S2 4% (16 von 392 möglichen Triplets) und bei S4 12,2% (48 von 392 möglichen Triplets).

Fehlerrate Die über alle Blöcke gemittelte Fehlerrate betrug 3,0% für Bedingung S1 (Sequenzblöcke 2,2%, Zufallsblöcke 5,1%), 3,3% für Bedingung S2 (Sequenzblöcke 2,7%, Zufallsblöcke 4,9%) und 3,1% für Bedingung S4 (Sequenzblöcke 2,6%, Zufallsblöcke 4,3%). Um zu prüfen, ob die Fehlerraten sich je nach Bedingung, Regularität (Sequenz- oder Zufallsblock) oder Länge des Trainings unterschieden, wurde eine Varianzanalyse mit dem Gruppenfaktor Bedingung (3) und den

Meßwiederholungsfaktoren Regularität (2) und Training (4) für die Fehlerrate der Zufallsblöcke 5, 9, 13, und 17 sowie der vorangehenden Sequenzblöcke gerechnet. Die Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Effekt für Bedingung und Training, jedoch einen signifikanten Haupteffekt für Regularität ($F_{1,43} = 34.21, p < .000$). Die Probanden machten demzufolge in den Zufallsblöcken mehr Fehler als in den Sequenzblöcken. Die Interaktion Bedingung x Regularität verfehlte knapp das Signifikanzniveau ($F_{2,43} = 2.69, p < .08$). Die Interaktionen Training x Regularität und Bedingung x Training x Regularität wurden nicht signifikant.

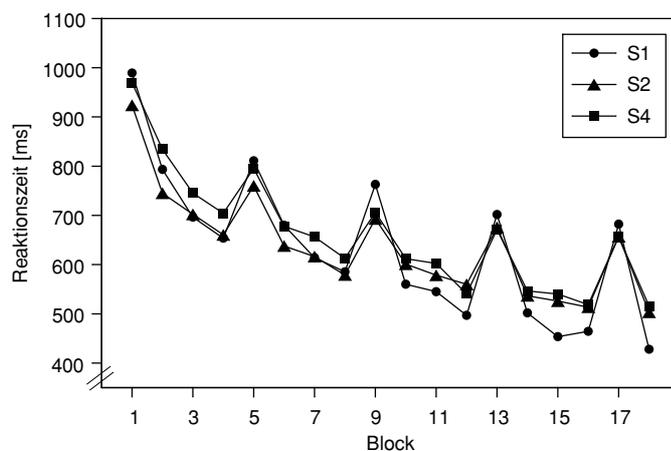


Abbildung 6.2: Gemittelte Mediane der Reaktionszeiten nach Block und Bedingung in Experiment 1. In den Blöcken 1, 5, 9, 13 und 17 wurde die Zufallssequenz präsentiert.

Reaktionszeitverlauf Die gemittelten Mediane der Reaktionszeiten pro Block sind in Abbildung 6.2 dargestellt. Zunächst wurde eine einfaktorische Varianzanalyse mit dem Faktor Bedingung für die Reaktionszeiten im ersten Block des Experiments durchgeführt. Sie ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Bedingungen in diesem Zufallsblock. Vor Beginn des Lernprozesses waren die Reaktionszeiten der drei Gruppen demzufolge vergleichbar. Zunächst wurden die generellen Trainingseffekte (I_1) geprüft. Die Differenz der Reaktionszeitmediane zwischen dem ersten und letzten Sequenzblock des Experiments (I_1) betrug 561 ms für S1, 420 ms für S2 und 454 ms für S4. Um den Einfluß von Bedingung und Training auf die Reaktionszeitabnahme in den Sequenzblöcken zu prüfen, wurde eine Varianzanalyse mit Meßwiederholung über die Faktoren Bedingung (3) und Training (13) für die Sequenzblöcke 2-4, 6-8, 10-12, 14-16 und 18 gerechnet. Sie ergab keinen signifikanten Effekt

für Bedingung, aber einen signifikanten Haupteffekt für Training ($F_{12,516} = 78.21, p < .000$). Die generellen Lerneffekte unterschieden sich demnach nicht zwischen den Bedingungen. Die Interaktion Bedingung x Training verfehlte zwar das Signifikanzniveau ($F_{24,516} = 1.4, p < .099$), wie Abbildung 6.2 verdeutlicht, gibt es jedoch im Verlauf des Trainings einen starken Trend in Richtung auf einen stärkeren Reaktionszeitabfall in S1.

Um die zentralen Hypothesen bezüglich der sequenzspezifischen Lerneffekte (I_2) zu untersuchen, wurde die für die Fehlerraten beschriebene $3 \times 2 \times 4$ Varianzanalyse für die Reaktionszeiten der Zufallsblöcke 5, 9, 13 und 17 und die vorangehenden Sequenzblöcke gerechnet. Sie ergab keinen signifikanten Effekt für Bedingung, jedoch für Regularität ($F_{1,43} = 151.58, p < .000$) sowie für Training ($F_{3,129} = 75.56, p < .000$). Abbildung 6.2 zeigt entsprechend, daß die Reaktionszeiten in den Zufallsblöcken weit über denen in den Sequenzblöcken liegen und daß dieser Unterschied im Verlauf des Experiments größer wird. Die Interaktionen Bedingung x Regularität ($F_{2,43} = 4.62, p < .015$) sowie Training x Regularität ($F_{3,129} = 3.41, p < .02$) waren ebenfalls signifikant, nicht aber die Interaktionen Bedingung x Training und Bedingung x Regularität x Training. Wie Abbildung 6.2 zeigt, fällt der sequenzspezifische I_2 in Bedingung S1 größer aus als in den anderen beiden Bedingungen. Um diesen Sachverhalt statistisch zu prüfen, wurde I_2 pro Bedingung gemittelt und paarweise verglichen. Index 2 betrug 189 ms (SD: 94 ms) für S1, 118 ms (SD 42 ms) für S2 und 113 ms (SD 83 ms) für S4. Er unterschied sich zwischen Bedingung S1 und S2 ($t_{28} = 2.66, p < .013$) sowie zwischen S1 und S4 ($t_{29} = 2.37, p < .025$), nicht aber zwischen S2 und S4 ($t_{29} = 0.20, p < .843$).

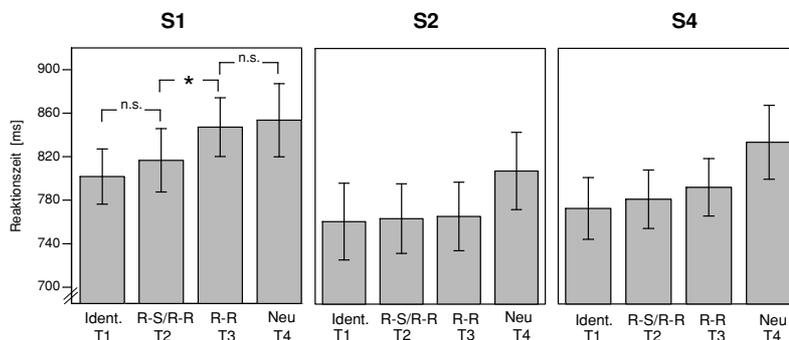


Abbildung 6.3: Gemittelte Mediane der Reaktionszeiten in Zufallsblöcken nach Stimuluspaar-Typ und Bedingung in Experiment 1. Ident. bzw. T_1 : Stimuluspaare identisch mit der Sequenz; T_2 : Stimuluspaare mit erhaltenen R-S und R-R-Beziehungen; T_3 : Stimuluspaare mit erhaltenen R-R-Beziehungen; T_4 : Neue Paare.

Auswertung der Zufallsblöcke Abbildung 6.3 stellt die über alle Zufallsblöcke gemittelten Mediane der Reaktionszeiten nach Stimuluspaar-Typ und Bedingung dar. Um die *a priori*-Hypothesen zu den vier Typen von Stimuluspaaren zu prüfen (s. 6.2), wurden separate t-Tests für abhängige Stichproben berechnet. In Bedingung S1 unterschieden sich T_1 und T_2 sowie T_3 und T_4 nicht voneinander, ($t_{14} = -1.27$, $p < .226$ bzw. $t_{14} = -.31$, $p < .76$). Ein signifikanter Unterschied ergab sich allerdings zwischen T_2 und T_3 ($t_{14} = -2.34$, $p < .035$). In Bedingung S2 und S4 gab es hingegen keinen Unterschied zwischen T_2 und T_3 , ($t_{14} = -.14$, $p < .889$ bzw. $t_{14} = -.87$, $p < .396$). In allen drei Bedingungen reagieren die Probanden auf neu auftretende Paare langsamer als auf Paare, die bereits in der Sequenz enthalten waren. In Bedingung S1 ergibt sich für Paare, deren R-S-Relationen zusätzlich zu den R-R-Relationen erhalten sind, ein Reaktionszeitvorteil gegenüber Paaren, die lediglich die R-R-Relationen der Sequenz konservieren. Dieser Reaktionszeitvorteil kann in Bedingung S2 und S4 nicht auftreten, weil es Paare mit reinen R-R-Relationen hier nicht gibt.

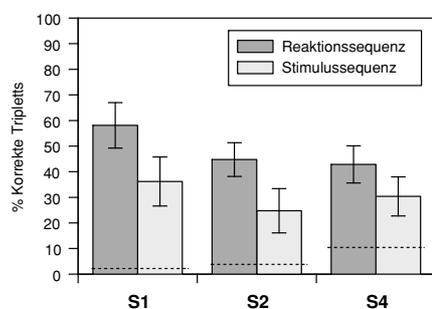


Abbildung 6.4: Ergebnisse der Generierungsaufgaben nach Sequenztyp und Bedingung in Experiment 1. Gestrichelte Linien: Zufallsniveau.

Nachbefragung Der mittlere Prozentsatz korrekt vorhergesagter Triplets in beiden Generierungsaufgaben ist in Abbildung 6.4 dargestellt. Sie betrug für die Reaktionssequenz 48% (S1), 43% (S2) und 33% (S4), für die Stimulussequenz 36% (S1), 25% (S2) und 30% (S4). Um zu prüfen, ob sich die Vorhersageleistung der Probanden in der Nachbefragung je nach Sequenz und Bedingung unterschied, wurde eine Meßwiederholungs-Varianzanalyse mit den Faktoren Bedingung (3) und Aufgabentyp (2) gerechnet. Sie ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Aufgabentyp ($F_{1,43} = 11.53$, $p < .001$), nicht aber für den Faktor Bedingung und die Interaktion beider Faktoren. Wie Abbildung 6.4 zeigt, liegt der Prozentsatz korrekt vorhergesagter Ereignisse bei der Generierung der Tastensequenz höher als bei der Generierung der Buchstabensequenz. In beiden Aufgabentypen lagen die Prozentsätze korrekter Triplets über dem Zufallsniveau.

6.4 Diskussion

Das wichtigste Ergebnis des vorliegenden Experiments war, daß die Ergebnisse von Ziebler und Nattkemper (in press) mit einer patientengerechten Modifikation des Paradigmas repliziert werden konnten. Die sequenzspezifischen Lerneffekte fielen in Bedingung S1 größer aus als in den anderen beiden Bedingungen. Da dieses Ergebnis exakt der Abstufung der Reaktions-Stimulus-Komplexität der Sequenzen entspricht, kann es als Hinweis auf die Bedeutung des R-S-Lernens gewertet werden. Bemerkenswert ist, daß dieses Ergebnis sich trotz der Verkürzung der Lernphase um acht Lernblöcke als robust erwies.

Über das R-S-Lernen hinaus ist auch der Einfluß des S-S-Lernens zu diskutieren. Betrachtet man den Reaktionszeitverlauf für sich genommen, so ist nicht auszuschließen, daß ein Teil des Unterschieds zwischen den Lerneffekten in S1 einerseits und S2 bzw. S4 andererseits auf die größere Komplexität der Stimulussequenz zurückgeht. Es wäre denkbar, daß eine Sequenz mit 8 Elementen relativ einfach zu lernen ist, zwischen 8 und 16 Elementen aber ein „qualitativer Sprung“ stattfindet, so daß Stimulussequenzen von 16 oder 64 Elementen gleich schwer zu erlernen sind. Die Ergebnisse der trialbasierten Auswertung der Zufallsblöcke sprechen allerdings dafür, daß das R-S-Lernen den entscheidenden Teilprozess des Sequenzlernens darstellt. Hierbei trat die größte (und einzig signifikante) Reaktionszeitbeschleunigung nur bei den Stimuluspaaren auf, bei denen über die R-R-Relationen hinaus auch die R-S-Relationen mit der erlernten Sequenz übereinstimmten. Bei hinzukommender Übereinstimmung der S-S-Relationen fand zwar numerisch eine Beschleunigung statt, deren Ausmaß aber statistisch nicht signifikant wurde.

Wenngleich das wesentliche Ergebnis der Studie von Ziebler und Nattkemper (in press) repliziert werden konnte, unterschied sich das vorliegende Experiment in einigen Einzelergebnissen. In bezug auf den Reaktionszeitverlauf fielen die generellen Trainingseffekte rund 300 ms geringer aus. Dies galt vor allem für Bedingung S1, deren genereller Trainingseffekt sich tendenziell, jedoch nicht signifikant von den beiden anderen Bedingungen unterschied. Darüber hinaus wurde die Dreifach-Interaktion Regularität x Training x Bedingung nicht signifikant, d.h. der sequenzspezifische Lerneffekt stieg im Verlauf des Trainings in Bedingung S1 nicht stärker an als in den anderen beiden Bedingungen. Es ist anzunehmen, daß die genannten Unterschiede auf der Modifikation des Experiments beruhen, i.e. der Verkürzung um 40 % der Gesamtlänge und der Verkürzung der Trainingsphasen zwischen den Zufallsblöcken von 5 auf 3 Blöcke. Bei Ziebler und Nattkemper (in press) hoben sich in Bedingung S1 sowohl generelle als auch sequenzspezifische Lerneffekte besonders im letzten Drittel zunehmend von den beiden anderen Bedingungen ab, also in einer Phase des Lernprozesses, die im vorliegenden Experiment gar nicht mehr erfaßt wird.

Bei der Auswertung der Generierungsaufgaben ergaben sich Gemeinsamkeiten wie Unterschiede zum Vorgänger-Experiment. In beiden Experimenten wurden bei der Generierung der Tastensequenz mehr korrekte Vorhersagen gemacht als bei der Generierung der Buchstabensequenz. Bemerkenswerterweise war dies auch in Bedingung S1 der Fall, obwohl hier Reaktions- und Stimulussequenz gleich

komplex waren. Dies könnte bedeuten, daß die Reaktionssequenz den Versuchspersonen früher explizit wird als die Stimulussequenz. Es ist allerdings nicht auszuschließen, daß dieses Ergebnis auf die Unterschiede in der Durchführung der beiden Generierungsaufgaben zurückzuführen ist. Die Stimulussequenz sollte auf der Computertastatur eingegeben werden, die zuvor im Experiment nicht eingesetzt wurde und auf der die Buchstaben räumlich anders angeordnet waren als auf dem Bildschirm. Neben dem Wissen über die Stimulusfolge konnte demzufolge das Wissen über die Reaktionsfolge hier kaum zur Bewältigung der Aufgabe eingesetzt werden. Bei der Generierung der Tastensequenz konnte hingegen auch das Wissen über die Stimulussequenz eingesetzt werden, da die Stimulus-Reaktionszuordnung während der Aufgabe auf dem Bildschirm sichtbar war. Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß bei der Generierung der Reaktionssequenz neben explizitem Wissen auch implizites Wissen zur Aufgabenbearbeitung eingesetzt werden konnte. Dieses Ungleichgewicht, das zur Begünstigung der Reaktions-Generierungsaufgabe führt, erscheint allerdings aufgrund der unterschiedlichen Natur der Sequenzen unvermeidbar.

Ein Unterschied zum Vorgängerexperiment bestand in der Generierungsleistung, die im vorliegenden Experiment deutlich niedriger lag. Während bei Zießler und Nattkemper (in press) in Bedingung S1 80% korrekte Triplets für die Reaktionssequenz und 74% korrekte Triplets für die Stimulussequenz generiert wurden, lagen die Leistungen im vorliegenden Experiment bei 48 bzw. 36%. Auch diese Abweichung läßt sich auf die Verkürzung des Experiments zurückführen, da die Chance, explizites Wissen zu erwerben, mit zunehmender Trainingsdauer steigt. Der Befund des vorliegenden Experiments, daß die oben beschriebene Entsprechung zwischen Komplexität der R-S-Sequenz und Größe der sequenzspezifischen Lerneffekte auch bei geringerem explizitem Lernen auftritt, ist ein weiterer Anhaltspunkt dafür, daß die Bedingungsunterschiede nicht auf explizites Lernen der Stimulussequenz in S1 zurückgehen, sondern auf das Lernen von R-S-Relationen unter impliziten Bedingungen zurückgeht.

Kapitel 7

Experiment 2: Implizites Sequenzlernen bei Parkinsonpatienten

7.1 Experiment 2a: Differenzierung von Subprozessen

7.1.1 Fragestellung

Nachdem sich in Experiment 1 gezeigt hatte, daß sich mit Hilfe des modifizierten Paradigmas von Zießler und Nattkemper (in press) verschiedene Subprozesse des impliziten Sequenzlernens differenzieren lassen, sollten im nachfolgenden Experiment Parkinsonpatienten und altersentsprechende Kontrollprobanden damit untersucht werden. Wie bereits weiter oben dargestellt (vgl. 3.4), sind die Befunde bisheriger Studien zum Sequenzlernen bei Parkinsonpatienten sehr heterogen. Deshalb sollte mit Hilfe von Bedingung S1 zunächst untersucht werden, ob Parkinsonpatienten gegenüber gesunden Kontrollpersonen geringere Lerneffekte aufweisen. Mit Bedingung S4 sollte geprüft werden, inwieweit sich komplexere S-S- und R-S-Beziehungen bei konstanten motorischen Anforderungen auf die Lerneffekte auswirken.

7.1.2 Methode

Versuchsmaterial und -ablauf Material und Ablauf des Experiments entsprachen Experiment 1. Die Gesamtdauer verlängerte sich, bedingt durch die langsameren Reaktionszeiten der Versuchsteilnehmer, auf etwa eine Stunde. Nach dem Experiment wurde mit den Kontrollpersonen der Mehrfachwahl-Wortschatztest (MWT-A, Lehrl, 1995) durchgeführt. Der MWT-A ist ein vielfach verwendetes Maß zur Schätzung des prämorbidem, bildungsabhängigen Intelligenzniveaus. Die Versuchspersonen sollen anhand einer vorgegebenen Wortliste korrekte Wörter von nicht existierenden Wörtern unterscheiden. Der Test enthält keine Zeitbegrenzung, die erreichte Punktzahl korrekt angekreuzter Wörter wird in IQ-Indexwerte umgerechnet. Die Patienten hatten diesen Test bereits bei der neuropsychologischen Eingangsuntersuchung absolviert.

Versuchspersonen An dem Experiment nahmen 44 Personen teil, jeweils elf Patienten und Kontrollpersonen pro Bedingung. Die beiden Gruppen waren paarweise nach Alter und Geschlecht parallelisiert. Der Bildungsgrad wurde anhand der Schul- und Ausbildungsjahre geschätzt, das prämorbid Intelligenzniveau anhand des oben beschriebenen Mehrfachwahl-Wortschatztests (Lehrl, 1995). Wie Tabelle 7.1 zeigt, unterschieden sich die Gruppen in keinem der demographischen Merkmale.

Die Kontrollgruppe (KG) bestand aus Freiwilligen, die sich auf Annoncen in der lokalen Tageszeitung gemeldet und in die Datenbank des Max-Planck-Instituts für neuropsychologische Forschung hatten aufnehmen lassen. Die Parkinsonpatienten (PD) gehörten zum Patientenpool des Projekts „Kognitive Störungen bei Morbus Parkinson“ am Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung der Universitätsklinik Leipzig, in dem die Verfasserin dieser Arbeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin tätig ist. Sie wurden durch ihre behandelnden Neurologen in den Neurologischen Universitätskliniken Leipzig und Dresden, im Krankenhaus Martha Maria (Halle), im Diakonie-Krankenhaus Zschadraß oder im Neurologischen Rehabilitationszentrum Bennewitz vermittelt. Vor der Aufnahme in den Patientenpool wurde mit jedem Patienten in der behandelnden Klinik eine neuropsychologische Eingangsuntersuchung mit schriftlicher Befundung durchgeführt. Die Teilnahme an der Eingangsuntersuchung sowie an nachfolgenden Experimenten war freiwillig, wobei die Patienten darüber aufgeklärt wurden, daß die experimentelle Untersuchung wissenschaftlichen Zwecken diene. Kontrollpersonen erhielten eine Aufwandsentschädigung von DM 13,- pro Stunde, Patienten DM 15,- pro Stunde zuzüglich Fahrtkostenerstattung.

Tabelle 7.1: Demographische Merkmale der in Experiment 2a untersuchten Gruppen. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern). Geschlecht: m/w; PD: Parkinsonpatienten; KG: Kontrollgruppe; Bildung: Summe der Schul- und Ausbildungsjahre; MWT-A: Mehrfachwahl-Wortschatztest; Kruskal-Wallis: nonparametrischer Test auf Gruppenunterschiede.

	S1				S4				Kruskal-	
	PD		KG		PD		KG		Wallis	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	Chi	p
Alter	60.2	(7.9)	58.9	(5.7)	60.1	(8.1)	59.0	(7.0)	1.49	.985
Geschlecht	8/3	-	8/3	-	4/7	-	4/7	-	-	-
Bildung	12.5	(3.1)	14.5	(2.4)	12.4	(3.0)	13.4	(2.6)	4.21	.239
MWT-A	29.8	(3.6)	31.2	(1.8)	27.8	(4.7)	31.8	(1.7)	7.59	.055

Patientenstichprobe In die klinischen Gruppen wurden nur Patienten aufgenommen, die sich mindestens im Erkrankungsstadium II nach Hoehn und Yahr (1967) befanden, d.h. bereits beidseitige motorische Symptome aufwiesen. Alle Patienten wurden pharmakologisch behandelt mit L-Dopa (n=2), Dopaminagonisten (n=2), einer Kombination aus L-Dopa und Dopaminagonist (n=7) oder einer Dreifach- bzw. Vierfach-Kombinationstherapie (n=11)¹. Außer der Hoehn & Yahr-Skala wurde die motorische Symptomatik anhand von Subskala 3 der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Fahn, Elton & Members of the UPDRS Development Committee, 1987) beurteilt. Mit dieser Subskala werden die motorischen Symptome wie Tremor und Rigidity für jede Extremität ermittelt. In dieser Subskala sind maximal 88 Punkte erreichbar. Die UPDRS wurde in der "on"-Phase, d.h. bei optimaler Wirksamkeit der Medikamente, vom behandelnden Neurologen durchgeführt.

Im Rahmen der neuropsychologischen Eingangsuntersuchung des Projekts wurde mit der Mini Mental Status Examination (Folstein, Folstein & Mc Hugh, 1975) ein Screening-Verfahren zum globalen Ausschluß einer Demenz eingesetzt. In dieser Skala, die Fragen zu allgemeinen Orientierung sowie einfache Gedächtnis- und Handlungsaufgaben umfaßt, sind maximal 30 Punkte erreichbar; bei weniger als 24 Punkten besteht Verdacht auf Vorliegen einer Demenz. Keiner der Patienten lag unter diesem Grenzwert und bei keinem lagen Anzeichen für eine Störung des expliziten Gedächtnisses vor. Um das Vorliegen einer klinisch relevanten Depression auszuschließen, wurde die Geriatric Depression Scale durchgeführt (Brink, Yesavage, Lum, Heersema, Adey & Rose, 1982; Brink, 1984; Yesavage, Brink, Rose, Lum, Huang, Adey & Leirer, 1983)² Eine klinisch relevante Depression lag zum Zeitpunkt der Testung bei keinem der Patienten vor. Alle klinischen Angaben sind in Tabelle 7.2 aufgeführt. Der Gruppenvergleich ergab keine Unterschiede zwischen den Patienten, die S1 und S4 bearbeiteten.

Hypothesen zum Reaktionszeitverlauf Zunächst ist zu erwarten, daß die absoluten Reaktionszeiten der Parkinsonpatienten durch die charakteristischen motorischen Krankheitssymptome gegenüber gesunden Kontrollen verlängert sind, was sich an einem Haupteffekt für den Faktor Gruppe zeigen würde. Im vorliegenden Experiment soll jedoch der *relative* Lernzuwachs untersucht werden. Wenn die Patientengruppe geringere generelle Trainingseffekte (Lernindex I_1) aufwiese, würde sich eine Interaktion Gruppe x Training bei Analyse der Reaktionszeiten in Sequenzblöcken im Verlauf der Aufgabe ergeben. Sequenzspezifische Lerndefizite würden sich hingegen in Gruppenunterschieden bezüglich Lernindex I_2 zeigen, d.h. in einer Interaktion Gruppe x Regularität bei der Analyse der Zufalls- und ihnen vorangehenden Sequenzblöcke.

¹Hierbei werden L-Dopa und Dopaminagonist mit MAO-B-Hemmern und/oder NMDA-Hemmern oder Budipin kombiniert.

²Bei drei Patienten lagen lediglich die Daten der Beck Depressionsskala vor (Beck & Steer, 1987; Hautzinger, Bailer, Worall & Keller, 1994). Diese Werte waren ebenfalls unauffällig, wurden jedoch nicht in die Übersicht in Tabelle 7.2 aufgenommen.

Tabelle 7.2: Klinische Merkmale und Testergebnisse der Patientengruppen in Experiment 2a. M/n: Mittelwerte bzw. Häufigkeitsverteilungen, Standardabweichungen in Klammern. Häufigkeitsverteilungen: Hoehn & Yahr-Stadium: Stadien II/III/IV; Lateralität der Symptome: rechts/links/beidseitig; Subtyp der Erkrankung: tremor-dominant/akinesedominant/ Äquivalenztyp; UPDRS-Subskala 3: Motorische Subskala der Unified Parkinson's Disease Rating Scale; Erkrankungsdauer seit Diagnosestellung in Jahren.

Patientenstichprobe	S1		S4		Mann-U-Test	
	M/n	SD	M/n	SD	U	p
Hoehn & Yahr-Stadium	4/6/1	-	4/6/1	-	-	-
UPDRS-Subskala 3	30.4	(13.5)	31.5	(13.3)	53.0	.622
Lateralität der Symptome	5/6/-	-	5/6/-	-	-	-
Subtyp der Erkrankung	3/4/4	-	1/3/7	-	-	-
Erkrankungsdauer	4.6	(3.8)	7.0	(3.6)	28.5	.104
Mini Mental Status Examination	27.1	(1.5)	28.0	(1.1)	40.0	.164
Geriatric Depression Scale	8.6	(5.2)	9.3	(6.7)	47.0	.820

Spezifische Hypothesen lassen sich für den Gruppenvergleich des sequenzspezifischen Lernindex I_2 in den beiden Bedingungen S1 und S4 formulieren. Hierbei gilt wie in Experiment 1 gruppenübergreifend die Annahme, daß steigende Komplexität der Relationen zwischen aufeinanderfolgenden Ereignissen das Lernen in beiden Gruppen erschwert und damit Reaktionszeiten verlängert.

1. H_0 - Hypothese - Parkinsonpatienten: kein Sequenzlerndefizit

$$PD-I_2(S1) = KG-I_2(S1) \quad \cup \quad PD-I_2(S4) = KG-I_2(S4)$$

Wenn sich in keiner der beiden Bedingungen ein Unterschied zwischen Patienten und Kontrollgruppe zeigt, spricht dies grundsätzlich gegen ein Sequenzlerndefizit bei Parkinsonpatienten.

2. Parkinsonpatienten: Defizit beim Erlernen von R-R-Relationen

$$PD-I_2(S1) < KG-I_2(S1) \quad \cup \quad PD-I_2(S4) < KG-I_2(S4)$$

Fällt der Lerneffekt der Patienten in beiden Bedingungen geringer aus als in der Kontrollgruppe, spricht dies für ein generelles Sequenzlerndefizit unabhängig von der Komplexität der S-S-Relationen und R-S-Relationen. Da die R-R-Relationen beiden Bedingungen gemeinsam sind, könnte dies als ein indirekter Hinweis auf ein beeinträchtigtes R-R-Lernen betrachtet werden.

3. *Parkinsonpatienten: Defizit beim Erlernen von S-S und R-S-Relationen*

$$PD-I_2(S1) = KG-I_2(S1) \cup PD-I_2(S4) < NC-I_2(S4)$$

Wenn der Lerneffekt der Patienten nur in S4, nicht aber in S1 geringer ausfällt als in der Kontrollgruppe, spricht dies für eingeschränktes S-S- oder R-S-Lernen. In diesem Falle könnte in einer weitergehenden Studie mittels Bedingung S2 zwischen dem Einfluß der Komplexität der S-S-Relationen und der R-S-Relationen differenziert werden.

7.1.3 Ergebnisse

Datenbereinigung und Statistik Die Fehlerraten wurden personen- und blockweise gemittelt und nach Gruppe und Bedingung getrennt berechnet. Die Datenbereinigung und die Berechnung des Zufallsniveaus für die Generierungsaufgaben erfolgte analog zu Experiment 1. Das Signifikanzniveau zur Prüfung von Unterschiedshypothesen wurde auf $\alpha = 5\%$ festgelegt. Auf die trialbasierte Auswertung der Zufallsblöcke wurde verzichtet, da aufgrund der großen Streuungen keine Effekte zu erwarten waren.

Tabelle 7.3: *Ergebnisse von Experiment 2a. Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern). PD: Parkinsonpatienten; KG: Kontrollgruppe; Fehlerrate: Prozentsatz fehlerhafter Antworten über alle Blöcke gemittelt; RZ: Reaktionszeiten; Index 1: allgemeiner Trainingseffekt; Index 2: sequenzspezifischer Lerneffekt; Generierung: Prozentsatz korrekter Vorhersagetriplets bei der Generierung der Reaktionssequenz (R-R) und Stimulussequenz (S-S).*

	S1				S4			
	PD		KG		PD		KG	
	M	(SD)	M	(SD)	M	(SD)	M	(SD)
Fehlerrate	4.5	(3.2)	2.5	(2.1)	3.3	(1.5)	2.4	(0.9)
RZ in Block 1	1649	(354)	1360	(281)	1662	(346)	1289	(109)
Index 1	565	(232)	664	(145)	499	(144)	557	(92)
Index 2	166	(94)	149	(118)	119	(58)	92	(49)
Generierung (R-R)	19.5	(15.0)	31.8	(29.2)	16.9	(12.9)	44.8	(27.5)
Generierung (S-S)	5.8	(11.0)	14.9	(10.8)	29.9	(24.9)	27.9	(15.8)

Fehlerrate Die über alle Blöcke gemittelten Fehlerraten je Gruppe sind in Tabelle 7.3 dargestellt. Um zu prüfen, ob die Fehlerraten sich zwischen den Gruppen je nach Bedingung, Regularität (Sequenz- oder Zufallsblock) oder Länge des Trainings unterschieden, wurde eine Meßwiederholungs-Varianzanalyse mit den Gruppenfaktoren Gruppe (2) und Bedingung (2) sowie den Meßwiederholungsfaktoren Regularität (2) und Training (4) für die Fehlerrate der Zufallsblöcke 5, 9, 13, und 17 sowie der vorangehenden Sequenzblöcke gerechnet. Die Varianzanalyse ergab einen signifikanten Haupteffekt für die Faktoren Gruppe ($F_{1,40} = 4.45$, $p < .041$), Training ($F_{3,120} = 3.04$, $p < .032$) und Regularität ($F_{1,40} = 18.22$, $p < .000$) sowie eine signifikante Interaktion der Faktoren Bedingung und Regularität ($F_{1,40} = 15.66$, $p < .000$). Keine der übrigen Interaktionen wurde signifikant. Wie Tabelle 7.3 zeigt, waren die Fehlerraten in der Patientengruppe höher als in der Kontrollgruppe. In den Zufallsblöcken wurden von beiden Gruppen mehr Fehler gemacht als in den Sequenzblöcken. Zudem nahmen die Fehlerraten im Verlauf des Trainings gruppen- und bedingungsübergreifend ab, wobei die deutlichste Abnahme vom ersten Block (10% Fehler) zum zweiten Block (4% Fehler) stattfand.

Reaktionszeitverlauf Die gemittelten Mediane der Reaktionszeiten pro Block sind in Abbildung 7.1 dargestellt. Eine einfaktorielle Varianzanalyse der Reaktionszeiten im ersten Block des Experiments ergab weder in der Patienten- noch in der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede zwischen beiden Bedingungen. Zunächst wurden die generellen Lerneffekte (I_1) von Patienten und Kontrollpersonen verglichen. Hierzu wurde eine 2 (Gruppe) x 2 (Bedingung) x 13 (Training) Meßwiederholungs-Varianzanalyse für die Sequenzblöcke 2-4, 6-8, 10-12, 14-16 und 18 gerechnet. Sie ergab keinen signifikanten Effekt für Bedingung, aber einen signifikanten Haupteffekt für Gruppe ($F_{1,40} = 15.84$, $p < .000$) und Training ($F_{12,480} = 56.11$, $p < .000$). Die Interaktion Bedingung x Training wurde nicht signifikant, allerdings die Interaktion Gruppe x Training ($F_{12,480} = 3.39$, $p < .000$). Wie Abbildung 7.1 verdeutlicht, fielen die Reaktionszeiten im Verlauf des Experiments in der Kontrollgruppe stärker ab als in der Patientengruppe. Die Differenz der Reaktionszeitmediane zwischen dem ersten und letzten Sequenzblock des Experiments ist als Index 1 in Tabelle 7.3 dargestellt.

Um die Hypothesen bezüglich eines spezifischen Sequenzlerndefizits der Patientengruppe zu untersuchen, wurde die bereits beschriebene 2 (Gruppe) x 2 (Bedingung) x 2 (Regularität) x 4 (Training) Meßwiederholungs-Varianzanalyse für die Reaktionszeiten der Zufallsblöcke 5, 9, 13 und 17 sowie die unmittelbar vorangehenden Sequenzblöcke gerechnet. Sie ergab keinen signifikanten Effekt für Bedingung, aber signifikante Haupteffekte für Gruppe ($F_{1,40} = 19.25$, $p < .000$), Regularität ($F_{1,40} = 107.31$, $p < .000$) und Training ($F_{3,120} = 41.10$, $p < .000$). In Abbildung 7.1 zeigt sich dementsprechend, daß die Parkinsonpatienten langsamere Reaktionszeiten aufwiesen als die Kontrollen, daß Reaktionszeiten in Zufallsblöcken höher ausfielen als in Sequenzblöcken und daß die Reaktionszeiten in Zufalls- und Sequenzblöcken im Verlauf des Trainings sanken. Die Interaktion Bedingung x Regularität ($F_{1,40} = 4.21$, $p < .047$) wurde ebenfalls signifikant, d.h. die beiden Bedingungen unterschieden sich in der Größe der Lerneffekte. Keine der übrigen Interaktionen wurden signifikant, insbesondere nicht die Interaktion Gruppe x Regularität oder die Dreifach-Interaktion Gruppe x Bedingung x Regularität (s. Abbildung 7.1).

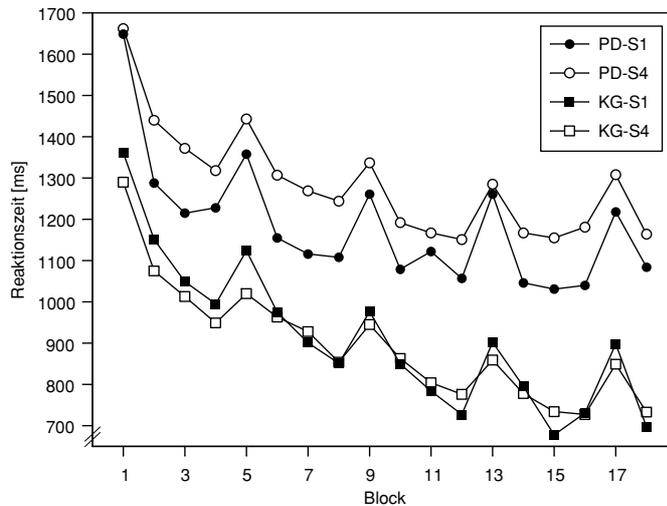


Abbildung 7.1: Gemittelte Mediane der Reaktionszeit nach Gruppe, Block und Bedingung in Experiment 2a. PD: Parkinsonpatienten; KG: Kontrollgruppe. In den Blöcken 1, 5, 9, 13 und 17 wurde die Zufallssequenz präsentiert.

Nachbefragung Um zu prüfen, ob sich die Vorhersageleistung der Gruppen in den beiden Aufgaben allgemein oder bedingungsabhängig voneinander unterscheidet, wurde eine Meßwiederholungs-Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe (2), Bedingung (3) und Aufgabentyp (2) gerechnet. Sie ergab signifikante Haupteffekte für alle drei Faktoren: Gruppe ($F_{1,40} = 6.81, p < .013$), Bedingung ($F_{1,40} = 6.81, p < .013$) und Aufgabentyp ($F_{1,40} = 5.05, p < .030$). Die Interaktion Gruppe x Aufgabentyp ($F_{1,40} = 4.68, p < .037$) wurde signifikant. Der mittlere Prozentsatz korrekt vorhergesagter Ereignistriplets in den beiden Generierungsaufgaben ist in Abbildung 7.2 dargestellt. Patienten schnitten insbesondere bei der Generierung der Reaktionssequenz in beiden Bedingungen schlechter ab als die Kontrollgruppe. Hierbei lag ihre Generierungsleistung in beiden Bedingungen auf Zufallsniveau. Bei der Generierung der Stimulussequenz schnitten die Patienten nur in Bedingung S1 schlechter ab als Kontrollen, während sie in Bedingung S4 eine vergleichbare Leistung zeigten.

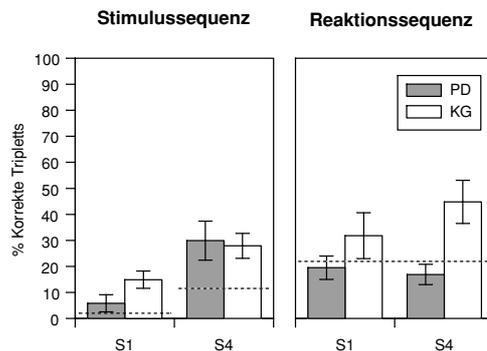


Abbildung 7.2: Ergebnisse der Generierungsaufgaben nach Gruppe, Sequenztyp und Bedingung in Experiment 2a. Gestrichelte Linien: Zufallsniveau.

7.1.4 Diskussion

Das wichtigste Ergebnis des Experiments war, daß die sequenzspezifischen Lerneffekte von Parkinsonpatienten sich nicht von denen der Kontrollpersonen unterschieden. Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß bei Morbus Parkinson das Erlernen der regelhaften Struktur einer Ereignisfolge nicht grundsätzlich beeinträchtigt ist.

Da in diesem Experiment anders als in bisherigen Studien nur Patienten in den fortgeschrittenen Erkrankungsstadien (Stadien 2-4 nach Hoehn und Yahr (1967)) in die Stichprobe aufgenommen wurden, ist auszuschließen, daß dieses Ergebnis darauf zurückzuführen ist, daß die Patienten eine leichtere Symptomatik aufwiesen als in früheren Studien. Der Umstand, daß das Reaktionszeitniveau der Parkinsonpatienten insgesamt weit über denen der Kontrollen lag, spricht ebenfalls dafür, daß die klinische Gruppe bereits ausgeprägte motorische Beeinträchtigungen aufwies. Auch die Tatsache, daß die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung unter Medikation standen, kann nicht als Erklärung dienen. Hierin unterschied sich das vorliegende Experiment nicht von früheren Arbeiten. Die Alternativhypothese, daß Patienten ihr Defizit im impliziten Lernen mit explizitem Lernen kompensierten, können aufgrund der Ergebnisse der Generierungsaufgaben ausgeschlossen werden. Die Patienten konnten die Reaktionssequenz schlechter generieren als die Kontrollpersonen. Bei der Generierung der Stimulussequenz schnitten sie ebenfalls in keiner der Bedingungen besser ab als Kontrollpersonen.

Wie bereits in früheren Sequenzlernstudien war der allgemeine Trainingseffekt im Verlauf der Aufgabe bei den Patienten reduziert. Die Lernkurve zeigte einen asymptotischen Verlauf, da ab der Hälfte der Aufgabe kein Reaktionszeitabfall in den Sequenzblöcken mehr stattfindet. Es ist zu vermuten, daß dies auf die motorischen Beeinträchtigungen zurückzuführen, die keine weitere Beschleuni-

gung mehr zulassen. Das durchschnittliche Reaktionszeitniveau lag höher als in bisherigen Sequenzlernstudien mit Parkinsonpatienten (vgl. 3.4). Dies kann darauf zurückgeführt werden, daß im vorliegenden Experiment keine räumlich kompatible S-R-Zuordnung verwendet würde (vgl. Hoffmann & Koch, 1997).

Das vorliegende Experiment unterscheidet sich von früheren Studien dadurch, daß keine räumliche Stimulussequenz dargeboten wurde. Könnte die Darbietung zentral präsentierter, symbolisch unterschiedlicher Stimuli im vorliegenden Experiment zu einer Aufhebung der sequenzspezifischen Lerndefizite geführt haben? Diese Frage sollte in einem weiteren Experiment geprüft werden.

7.2 Experiment 2b: Das Erlernen räumlicher Sequenzen

7.2.1 Fragestellung

Experiment 2b sollte prüfen, ob bei Präsentation räumlich kompatibler, gleichartiger Stimuli bei Patienten eine Reduktion des sequenzspezifischen Lernens auftritt. Dies würde sich wie in den vorangegangenen Experimenten bei der Varianzanalyse der sequenzspezifischen Lerneffekte an einer signifikanten Interaktion Gruppe x Regularität zeigen. Zur Untersuchung dieser Fragestellung wurde eine neue visuell-räumliche Bedingung (VR) konstruiert, die in bezug auf das experimentelle Design und die Struktur der zu lernenden Sequenz mit Bedingung S1 identisch war.

7.2.2 Methode

Versuchspersonen Es wurden 22 Personen mit Bedingung VR untersucht, je 11 Patienten und Kontrollpersonen. Die beiden Gruppen waren wie in Experiment 2a nach Alter und Geschlecht parallelisiert, die demographischen sowie klinischen Angaben sind in Tabelle 7.4 dargestellt. Die Gruppen unterschieden sich lediglich in der Mini Mental Status Examination, in der Patienten einen niedrigeren, jedoch nicht kritischen Wert erzielten.

Versuchsmaterial und -ablauf Als Stimulusmaterial in Bedingung VR wurden analog zur Originalaufgabe von Nissen und Bullemer (1987) Sternsymbole gewählt (1 cm Durchmesser), die an einer von acht Stimuluspositionen erscheinen konnten (vgl. Abbildung 7.3). Die maximale Ausdehnung der Bildschirmordnung lag bei einem Bildschirmabstand von 80 cm innerhalb eines Sehwinkels von 14,8 Grad vertikal und 8,2 Grad horizontal. Die Versuchspersonen wurden instruiert, auf die Taste zu drücken, die dem Ort entsprach, wo der Stern erschien. Ob der Stern hierbei oben oder unten erschien, sei unwichtig. Entscheidend sei, ob er ganz links, Mitte links, Mitte rechts oder ganz rechts außen

erscheine. Der Ablauf der Untersuchung war analog zu Experiment 2a. Lediglich die Generierungsaufgaben mußten verändert werden. Bei der Generierung der Tastensequenz sollten die Versuchspersonen auf einen akustischen Hinweisreiz hin die Taste drücken, von der sie meinten, daß sie jetzt „an der Reihe sei“. Bei der Generierung der Stimulussequenz wurden acht Tasten auf der Computertastatur farblich markiert, die in ihrer räumlichen Anordnung den acht Bildschirmpositionen entsprachen (obere Reihe: *W, R, Z, I*; untere Reihe: *Y, C, B, M*). Die Versuchspersonen wurden gebeten, die Taste zu drücken, die dem Ort entsprach, an dem sie das nächste Sternchen erwarteten.

Tabelle 7.4: *Demographische und klinische Merkmale der in Experiment 2b untersuchten Gruppen. M/n: Mittelwerte bzw. Häufigkeitsverteilungen und Standardabweichungen (in Klammern). Geschlecht: m/w; PD: Parkinsonpatienten; KG: Kontrollgruppe; Bildung: Summe der Schul- und Ausbildungsjahre; MWT-A: Mehrfachwahl-Wortschatztest. Erläuterungen der klinischen Merkmale s. Tabelle 7.2.*

	VR				Mann-U-	
	PD		KG		Test	
	M/n	SD	M/n	SD	Chi	p
Alter	60.3	(4.5)	59.3	(4.1)	52.0	.574
Geschlecht	4/7	-	4/7	-	-	-
Bildung	12.0	(2.3)	13.2	(2.5)	42.0	.220
MWT-A	27.1	(5.2)	30.9	(2.0)	33.0	.069
Hoehn & Yahr-Stadium	7/3/1	-	-	-	-	-
UPDRS-Subskala 3	26.3	(16.0)	-	-	-	-
Lateralität der Symptome	6/4/1	-	-	-	-	-
Subtyp der Erkrankung	2/5/4	-	-	-	-	-
Erkrankungsdauer	4.4	(3.8)	-	-	-	-
Mini Mental Status Examination	27.3	(1.8)	-	-	-	-
Geriatric Depression Scale	9.6	(5.4)	-	-	-	-

Versuchsmaterial und -ablauf Als Stimulusmaterial in Bedingung VR wurden analog zur Originalaufgabe von Nissen und Bullemer (1987) Sternsymbole gewählt (1 cm Durchmesser), die an einer von acht Stimuluspositionen erscheinen konnten (vgl. Abbildung 7.3). Die maximale Ausdehnung der Bildschirmanordnung lag bei einem Bildschirmabstand von 80 cm innerhalb eines Sehwinkels von 14,8 Grad vertikal und 8,2 Grad horizontal. Die Versuchspersonen wurden instruiert, auf die Taste zu drücken, die dem Ort entsprach, wo der Stern erschien. [1cm] Ob der Stern hierbei oben oder unten erschien, sei unwichtig. Entscheidend sei, ob er ganz links, Mitte links, Mitte rechts oder ganz

rechts außen erscheine. Der Ablauf der Untersuchung war analog zu Experiment 2a. Lediglich die Generierungsaufgaben mußten verändert werden. Bei der Generierung der Tastensequenz sollten die Versuchspersonen auf einen akustischen Hinweisreiz hin die Taste drücken, von der sie meinten, daß sie jetzt „an der Reihe sei“. Bei der Generierung der Stimulussequenz wurden acht Tasten auf der Computertastatur farbig markiert, die in ihrer räumlichen Anordnung den acht Bildschirmpositionen entsprachen (obere Reihe: W, R, Z, I; untere Reihe: Y, C, B, M). Die Versuchspersonen wurden gebeten, die Taste zu drücken, die dem Ort entsprach, an dem sie das nächste Sternchen erwarteten.

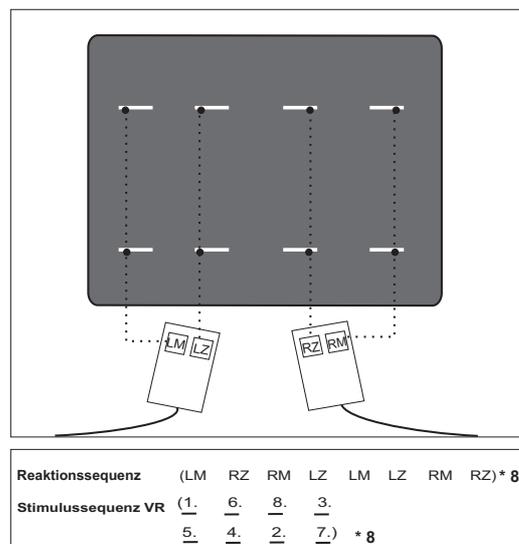


Abbildung 7.3: Bildschirmaufbau und Stimuluspräsentation in Experiment 2b. Oben: Versuchsanordnung, Bildschirmpräsentation und Stimulus-Reaktions-Zuordnung. Unten: Aufbau der Reaktions- und Stimulussequenzen in Sequenzblöcken. RZ/LZ: rechter/linker Zeigefinger. RM/LM: rechter/linker Mittelfinger.

7.2.3 Ergebnisse

Fehlerrate Analog zu Experiment 2a wurden die individuellen Fehlerraten pro Block ermittelt. Daraufhin wurde eine 2 (Gruppe) x 2 (Regularität) x 4 (Training)-Varianzanalyse mit Meßwiederholung für die Fehlerrate der Zufallsblöcke 5, 9, 13, und 17 sowie der vorangehenden Sequenzblöcke gerechnet. Sie ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Regularität ($F_{1,16} = 12.18, p < .003$). Die Faktoren Gruppe, Training und deren Interaktionen wurden nicht signifikant. Wie bereits in den vorangegangenen Experimenten wurden in den Zufallsblöcken mehr Fehler gemacht als in den Se-

Tabelle 7.5: Ergebnisse von Experiment 2b. Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern). PD: Parkinsonpatienten; KG: Kontrollgruppe; Fehlerrate: Prozentsatz fehlerhafter Antworten über alle Blöcke gemittelt; Index 1: allgemeiner Trainingseffekt; Index 2: sequenzspezifischer Lerneffekt; Generierung: Prozentsatz korrekter Vorhersagetriplets.

	Bedingung VR			
	PD		KG	
	M	(SD)	M	(SD)
Fehlerrate	3.8	(3.5)	2.3	(1.3)
Reaktionszeiten in Block 1	976	(576)	588	(107)
Index 1	334	(333)	186	(75)
Index 2	47	(37)	87	(39)
Generierung der Reaktionssequenz	16.2	(10.6)	40.9	(32.8)
Generierung der Stimulussequenz	6.5	(6.7)	5.7	(5.6)

quenzblöcken. Patienten und Kontrollpersonen unterschieden sich jedoch nicht. Die über alle Blöcke gemittelten Fehlerraten je Gruppe sind in Tabelle 7.5 dargestellt.

Reaktionszeitverlauf Zur Prüfung der generellen Lerneffekte (I_1) von Patienten und Kontrollpersonen wurde eine Varianzanalyse mit Meßwiederholung für die Faktoren Gruppe (2) und Training (13) für die Sequenzblöcke 2-4, 6-8, 10-12, 14-16 und 18 gerechnet. Sie ergab einen signifikanten Haupteffekte für Gruppe ($F_{1,20} = 5.46$, $p < .03$) und Training ($F_{12,240} = 9.11$, $p < .000$). Die Interaktion Gruppe x Training wurde nicht signifikant.

Um die zentrale Fragestellung nach einem Sequenzlerndefizit (I_2) der Patienten in Bedingung VR zu untersuchen, wurde eine 2 (Gruppe) x 2 (Regularität) x 4 (Training) Varianzanalyse für die Reaktionszeiten der Zufallsblöcke 5, 9, 13 und 17 und die unmittelbar vorangehenden Sequenzblöcke gerechnet. Sie ergab signifikante Haupteffekte für Gruppe ($F_{1,20} = 5.10$, $p < .035$), Training ($F_{3,60} = 3.72$, $p < .016$) und Regularität ($F_{1,20} = 69.16$, $p < .000$). Die Interaktion Gruppe x Regularität wurde signifikant ($F_{1,20} = 6.04$, $p < .023$). Wie Tabelle 7.5 zeigt, fielen die sequenzspezifischen Lerneffekte bei Parkinsonpatienten geringer aus.

Nachbefragung Bei der Auswertung der Generierungsaufgabe wurden wie in den vorangegangenen Experimenten die Anzahl korrekter Triplets für Reaktions- und Stimulussequenz berechnet (vgl. Tabelle 7.5). Um zu prüfen, ob sich die Vorhersageleistung der Gruppen allgemein oder je nach Stimuluspräsentation voneinander unterscheidet, wurde die beschriebene Meßwiederholungs-Varianzanalyse mit den Faktoren Gruppe (2) und Aufgabentyp (2) gerechnet. Sie ergab signifikan-

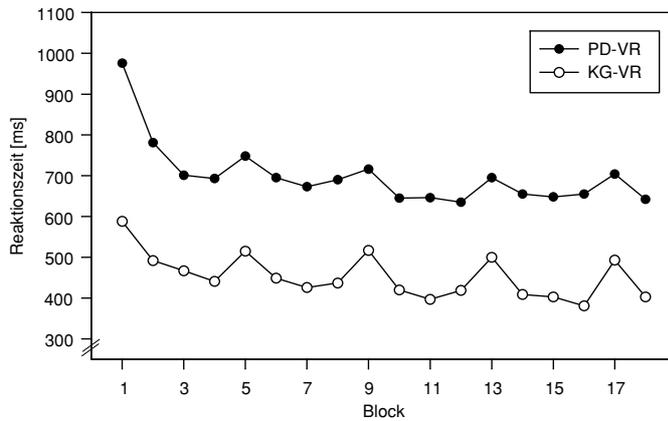


Abbildung 7.4: Gemittelte Mediane der Reaktionszeit nach Gruppe und Block in Experiment 2b. PD: Parkinsonpatienten; KG: Kontrollgruppe. In den Blöcken 1, 5, 9, 13 und 17 wurde die Zufallssequenz präsentiert.

te Haupteffekte für die Faktoren Gruppe ($F_{1,19} = 5.09, p < .036$) und Aufgabentyp ($F_{1,19} = 22.94, p < .000$) sowie für die Interaktion Bedingung x Aufgabentyp ($F_{1,19} = 8.00, p < .011$). Der mittlere Prozentsatz korrekt vorhergesagter Ereignistriplets in den beiden Generierungsaufgaben ist in Abbildung 7.5 dargestellt. Wie bereits in Experiment 2a schnitten die Patienten bei der Generierung der Reaktionssequenz, nicht aber bei der Generierung der Stimulussequenz schlechter ab als die Kontrollgruppe. Gruppenübergreifend konnten die Versuchsteilnehmer mehr korrekte Triplets der Reaktionssequenz als Triplets der Stimulussequenz generieren.



Abbildung 7.5: Ergebnisse der Generierungsaufgaben nach Gruppe und Sequenztyp in Experiment 2b. Gestrichelte Linien: Zufallsniveau.

7.2.4 Diskussion

Wichtigstes Ergebnis der Studie war, daß der sequenzspezifische Lerneffekt in Experiment 2b bei Patienten geringer ausfiel als bei Kontrollpersonen. Wie in bisherigen Studien zeigte sich in der Patientengruppe keine völlige Nivellierung des Reaktionszeitunterschiedes zwischen Sequenz- und Zufallsblöcken, sondern eine Reduktion um etwa ein Drittel im Vergleich zur Kontrollgruppe (vgl. Ferraro, Balota & Connor, 1993; Jackson, Jackson, Harrison, Henderson & Kennard, 1995). Der Reaktionszeitverlauf machte deutlich, daß Lerneffekte bei Patienten wie auch Kontrollen von Anfang an vorhanden waren. In der Patientengruppe vergrößerten sie sich allerdings im Unterschied zur Kontrollgruppe nicht im Verlauf der Aufgabe. Der Unterschied der Lerneffekte in Bedingung VR kann nicht auf strukturelle Merkmale der Reaktionssequenz zurückzuführen sein, denn diese war identisch mit Bedingung S1.

Auch die Ergebnisse der Nachbefragung können den Befund nicht erklären. Läge die Generierungsleistung der Patienten in Experiment 2a höher als die der Kontrollpersonen, könnte daraus gefolgert werden, daß Patienten ein mögliches implizites Lerndefizit durch explizites Wissen über die Sequenz kompensieren können. Dies war jedoch nicht der Fall. In keiner der Bedingungen schnitten Patienten besser ab als Kontrollpersonen. Bemerkenswert war, daß die Generierung der Reaktionssequenz im Gegensatz zu den Kontrollpersonen in allen Bedingungen auf Zufallsniveau lag. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß die motorische Ausführung der Reaktion aufgrund der Parkinsonsymptomatik so viele Ressourcen bindet, daß die Patienten in geringerem Maße imstande sind, sich parallel dazu die motorische Abfolge zu merken (vgl. Jones, Bradshaw, Phillips, Iansek, Mattingley & Bradshaw, 1994).

Eine weitere alternative Erklärung ließe sich aus der Unterschiedlichkeit der Reaktionszeitniveaus in Experiment 2a und 2b ableiten. Die räumliche Kompatibilität der S-R-Zuordnung in Bedingung VR führt zu einer allgemeinen Beschleunigung des Reaktionszeitniveaus im Vergleich zu S1. Der Gesamtmittelwert der Reaktionszeiten über alle Blöcke hinweg betrug in Bedingung S1 914 ms für die Kontrollgruppe und 1184 ms für Patienten, in Bedingung VR jedoch 453 ms für die Kontrollgruppe und 700 ms für Patienten. Aus der kognitionspsychologischen Literatur ist bekannt, daß in Aufgaben, in denen zwei Bedingungen mit unterschiedlichen kognitiven Anforderungen verglichen werden, die Reaktionszeitdifferenz bei höherem Reaktionszeitniveau größer ausfällt als bei niedrigem. Dies kann zu einer Überschätzung des Einflusses der kognitiven Bedingungsvariation führen, z.B. daß Kinder und ältere Probanden größere Priming-Effekte aufweisen als junge Erwachsene (vgl. Chapman, Chapman, Curran & Miller, 1994; Salthouse, 1985). Um für die vorliegende Studie den Einfluß der generellen Verlangsamung auf die Größe der Lerneffekte zu prüfen, wurde *post hoc* ein relativer Lerneffekt berechnet, d.h. der prozentuale Anteil von Index 2 am Gesamtmittel der Reaktionszeiten. Eine ANOVA mit dem Faktor „Bedingung“ ergab keinen Unterschied zwischen den Bedingungen S1 und VR ($F_{1,42} = .151, p < .7$). Somit kann ausgeschlossen werden, daß die gefundenen Unterschiede

der Lerneffekte nicht patientenspezifisch sind, sondern auf die generelle Verlangsamung der Patienten zurückgehen.

Vergleicht man die Ergebnisse von Experiment 2 mit früheren Sequenzlernexperimenten (vgl. 3.4), so ergibt sich ein Widerspruch zu den Experimenten von Pascual-Leone et al. (1993) und Sommer et al. (1999). In diesen Studien wurde eine räumliche Sequenz vom Nissen und Bullemer-Typus verwendet. Der sequenzspezifische Lerneffekt fiel bei Parkinsonpatienten numerisch kleiner aus als in der Kontrollgruppe, unterschied sich jedoch nicht signifikant. Dies könnte zum einen an den großen Standardabweichungen liegen, die üblicherweise in Studien mit Patienten und älteren Probanden den Nachweis signifikanter Unterschiede erschweren und in diesen beiden Studien vor allem im Zufallsblock deutlich wurden. Betrachtet man den Reaktionszeitverlauf dieser Studien, so fällt darüber hinaus eine Gemeinsamkeit auf, die einen Hinweis zur Erklärung der abweichenden Ergebnisse bieten könnte. In beiden Studien fiel die Reduktion der Reaktionszeiten im Verlauf der Sequenzblöcke, d.h. der generelle Trainingseffekt, bei den Parkinsonpatienten nicht nur signifikant geringer aus als in der Kontrollgruppe, sondern auch weitaus geringer als in den übrigen Sequenzlernstudien. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß in Studiendesigns mit nur einem Zufallsblock der sequenzspezifische Lerneffekt in hohem Maße abhängig ist vom vorhergehenden Reaktionszeitabfall. Die Autoren beider Studien argumentieren, daß sich das verminderte Erlernen der Sequenz bereits an der verminderten Reaktionszeitbeschleunigung vor dem Zufallsblock zeigte. Diese Argumentation ist durchaus plausibel, da der generelle Trainingseffekt neben unspezifische Übungseffekten auch das Erlernen der Sequenz beinhaltet. Damit kann jedoch nicht erklärt werden, warum bei Ferraro et al. (1993), Jackson et al. (1995) und im vorliegenden Experiment 2b ein deutlicher Reaktionszeitabfall im Verlauf der Trainingsblöcke auftrat.

Welches kritische Aufgabenmerkmal unterscheidet Bedingung VR von Bedingung S1? Hierbei sind zwei Einflußfaktoren zu differenzieren. Zum einen war die Stimuluspräsentation räumlich organisiert, zum anderen war die Zuordnung von Stimuli und Reaktionen räumlich kompatibel. Wie unter 2.3.1 ausgeführt, bewirkt räumliche Kompatibilität eine Beschleunigung der Reaktionszeiten. Der Umstand, daß das Reaktionszeitniveau in VR in beiden Gruppen niedriger ausfiel als in S1 und S4, kann daher auf die räumliche Kompatibilität der Reiz-Reaktionszuordnung zurückgeführt werden (Simon, 1969). Wie Hoffmann und Koch (1997) zeigten, betrifft der reaktionsbeschleunigende Effekt räumlicher Kompatibilität jedoch Sequenz- und Zufallsblöcke in gleichem Maße, so daß der relative Unterschied nicht betroffen sein dürfte. Die Reduktion der sequenzspezifischen Lerneffekte scheint daher auf die räumliche Stimuluspräsentation *per se* zurückzuführen zu sein. Wie die Übersicht in Kapitel 3.4 zeigte, wurde in allen bisherigen Sequenzlernstudien mit Parkinsonpatienten eine räumlich kompatible Präsentation verwendet. Eine Ausnahme bildet die Studie von Helmuth et al. (2000), in der zwei verschiedene Sequenzen parallel dargeboten wurden. Eine Sequenz war räumlich determiniert, eine andere umfaßte verschiedene Objekte unabhängig von deren Erscheinungsort. Par-

kinsonpatienten zeigten einen Reaktionszeitanstieg beim Übergang auf die räumliche Zufallssequenz. Die Autoren werteten ihre Ergebnisse als Hinweis auf erhaltenes Lernen räumlicher Reize bei gleichzeitig beeinträchtigtem Lernen von Objektsequenzen. Wie bereits unter 3.4 diskutiert, sind jedoch vor allem die Daten der Kontrollgruppe schwierig zu interpretieren, da sie in der räumlichen Bedingung überhaupt keine Lerneffekte zeigten. Möglicherweise treten relative Defizite der Patienten aus diesem Grund nicht zutage. Darüber hinaus zeigte die Patientengruppe im Verlauf des Experiments so große Reaktionszeitschwankungen, daß die Reaktionszeitdifferenz zwischen dem Block mit der räumlichen Zufallsfolge und dem vorangehenden Sequenzblock nicht eindeutig auf Sequenzlernen zurückgeführt werden kann.

Anhand welcher kognitiven Prozesse unterscheidet sich Bedingung VR von den übrigen Bedingungen? Prinzipiell lassen sich die Reaktionszeiten in Sequenzblöcken durch zwei verschiedene kognitive Prozesse beschleunigen: durch Antizipation der nachfolgenden Reaktion oder durch Antizipation des nachfolgenden Stimulus. Da die Reaktionssequenz in allen Bedingungen von Experiment 2 identisch war, kann gefolgert werden, daß das Sequenzlerndefizit in Bedingung VR nicht auf die Antizipation der Reaktionssequenz zurückzuführen ist. Betroffen zu sein scheint dagegen die Antizipation der Stimuli, sofern sie an unterschiedlichen räumlichen Orten auf dem Bildschirm erscheinen. Dieser Befund deutet darauf hin, daß es sich nicht primär um ein Lerndefizit, sondern um ein Defizit bei der Aufmerksamkeitsverschiebung zur antizipierten Stimulusposition handelt.

Zur Aufmerksamkeitsverschiebung wurden bereits einige Studien mit Parkinsonpatienten durchgeführt. Hierbei wurden in der Regel Varianten des Posner-Paradigmas (Posner, Snyder & Davidson, 1980) verwendet. In diesen Experimenten sollen Versuchspersonen auf Reize reagieren, die an verschiedenen Orten erscheinen können. Dem Zielreiz geht immer ein Hinweisreiz voraus. Dieser Hinweisreiz kann zentral oder am möglichen Ort des Zielreizes erscheinen. Er kann valide oder invalide sein, d.h. den Ort des Zielreizes richtig vorhersagen oder nicht. Im allgemeinen zeigen Versuchspersonen bei validen Hinweisreizen eine Beschleunigung der Reaktion auf den Zielreiz. Dieser Effekt wird mit verdeckter Aufmerksamkeitsverschiebung erklärt. Studien, die das Posner-Paradigma verwendeten, weisen mehrheitlich darauf hin, daß Patienten in dieser Aufgabe zwar allgemein verlangsamt sind, die Unterschiede zwischen validen und invaliden Hinweisreizen sich jedoch nicht von Kontrollen unterscheiden (Hsieh, Hwang, Tsai & Tsai, 1996; Rafal, Posner, Walker & Friedrich, 1984; Sharpe, 1990). Auf den ersten Blick stehen diese Ergebnisse im Widerspruch zum vorliegenden Experiment. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß die Bedingungen, unter denen eine Reizantizipation stattfindet, sich zwischen Posner-Paradigma und Sequenzlernaufgaben unterscheiden. In der Posner-Aufgabe wird vor jedem Zielreiz ein externer Hinweisreiz dargeboten, während beim Sequenzlernen die Aufmerksamkeitsverschiebung auf der Basis des vorher Gelernten selbst initiiert werden muß. Eine Erklärung für die Ergebnisse von Experiment 2 wäre, daß bei Parkinsonpatienten die selbstinitiierte Aufmerksamkeitsverschiebung zum erwarteten Ort des nachfolgenden Reizes beeinträchtigt ist.

Die neuronalen Systeme zur Steuerung von Aufmerksamkeit und sakkadischen Augenbewegungen sind, wie neuere Bildgebungsstudien nachweisen konnten, eng miteinander verknüpft (z.B. Nobre, Gitelman, Dias & Mesulam, 2000). Daher kann strenggenommen nicht unterschieden werden, ob es sich um eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeitsverschiebung oder um eine Beeinträchtigung der Initiierung der damit verbundenen Augenbewegung (Sakkade) handelt. In bezug auf Parkinsonpatienten entsprechen die vorliegenden Befunde der Literatur zur okulomotorischen Beeinträchtigung. Studien zu sakkadischen Augenbewegungen bei Morbus Parkinson konnten zeigen, daß sowohl einfache, „reflexive“ Sakkaden auf einen neuen Zielreiz hin als auch „Antisakkaden“ in die dem Zielreiz entgegengesetzte Richtung unbeeinträchtigt sind. Hypometrisch und verlangsamt sind hingegen „prädiktive“ Sakkaden zu einem Ort, an dem zuvor repetitive oder alternierende Reize erschienen, und „gedächtnisgesteuerte“ Sakkaden in einem bestimmten Intervall nach Verschwinden des Zielreizes (Crawford, Henderson & Kennard, 1989; Lueck, Tanyeri, Crawford, Henderson & Kennard, 1990; O’Sullivan, Shaunak, Henderson, Hawken, Crawford & Kennard, 1997). Aus diesen Ergebnissen folgerten Lueck et al. (1992a), daß das kritische Moment für ein parkinsonspezifisches Defizit die Sichtbarkeit des Targets zum Zeitpunkt des Programmierens der Sakkade ist. Überträgt man diese Befunde auf die Bearbeitung einer räumlichen Sequenzlernaufgabe, so wird deutlich, daß zur Beschleunigung der Reaktionen in den Sequenzblöcken prädiktive und gedächtnisgesteuerte Sakkaden notwendig sind. Wird die Sakkade jedoch verzögert initiiert oder sind mehrere kleinschrittige Augenbewegungen notwendig, so fällt der Reaktionsvorteil weg. Dies erklärt die reduzierten Sequenzlerneffekte in räumlichen Aufgaben bei Parkinsonpatienten.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, daß Sequenzlerndefizite bei Parkinsonpatienten nicht darauf zu beruhen scheinen, daß einer der Teilprozesse des Sequenzlernens spezifisch beeinträchtigt ist. Vielmehr scheint das sequenzspezifische Lerndefizit bei Morbus Parkinson auf Beeinträchtigungen bei der räumlichen Aufmerksamkeitsverschiebung zurückzugehen. Im folgenden soll untersucht werden, ob sich diese Ergebnisse durch bildgebende Daten bestätigen lassen.

Kapitel 8

Experiment 3: FMRT-Studie zur Ausführung implizit erlernter Sequenzen

8.1 Experiment 3a: Vorstudie zu behavioralen Lerneffekten

8.1.1 Fragestellung

Das folgende Experiment sollte dazu dienen, eine Versuchsanordnung zu entwickeln, mit der Patientenstudien im fMRT durchgeführt werden können. Wie bereits in Kapitel 4.3 dargestellt, wurde in der einzigen bisherigen fMRT-Studie zum Sequenzlernen (Rauch, Whalen, Savage, Curran, Kendrick, Brown, Bush, Breiter & Rosen, 1997b) die „Multi-SRT“-Methode mit kurzen, alternierenden Sequenz- und Zufallsblöcken eingeführt. In dieser Studie wurden, wie in allen bisherigen Bildgebungsstudien, junge, gesunde Versuchspersonen untersucht. Aus der experimentalpsychologischen Literatur zum Sequenzlernen ist bekannt, daß sich ältere Versuchspersonen in ihren sequenzspezifischen Lerneffekten nicht von jüngeren unterscheiden (Howard & Howard, 1989, 1992). Das vorliegende Vorexperiment sollte die Frage untersuchen, ob dies auch unter den Bedingungen der „Multi-SRT“-Methode gilt.

Die Versuchspersonen bei Rauch et al. (1997b) hatten die Sequenz vorher nicht trainiert. Was die Reaktionszeiten während der Aufgabenbearbeitung anbetraf, so berichteten die Autoren über einen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten aller Sequenz- und aller Zufallsblöcke. Über den Verlauf der Reaktionszeiten wurden jedoch keine näheren Angaben gemacht. Der Erstautor der Studie gab an, die sequenzspezifischen Lerneffekte seien durch allgemeine Trainingseffekte überlagert gewesen (Rauch, 1999, persönliche Kommunikation). Es ist zu vermuten, daß sich zu Beginn des Experiments noch kein behavioraler Unterschied zwischen Sequenz- und Zufallsblöcken zeigte und daß allgemeine Trainingseffekte einen Reaktionszeitabfall in beiden Regularitäten bewirkten. Damit entfällt jedoch ein konsistentes behaviorales Korrelat zur Messung des BOLD-Effekts. Diese Ein-

schränkung könnte möglicherweise durch ein Vortraining vermieden werden. Die Einführung eines Vortrainings würde darüber hinaus den Vorteil bieten, sequenzspezifisches Lernen im gleichen Stadium des Lernprozesses zu untersuchen wie in bisherigen behavioralen Experimenten (vgl. Kapitel 2). Auch dort erfolgt die Bestimmung des sequenzspezifischen Lerneffekts beim Übergang auf den Zufallsblock erst nach der Bearbeitung mehrerer Sequenzblöcke. In bisherigen Studien wurden zwar die Charakteristika der Sequenz selbst, wie ihre Länge, statistische Struktur und Darbietungsmodalität variiert (vgl. 2.3.1). Zur optimalen Trainingsdauer sind bisher jedoch keine Angaben publiziert. Daher sollte in einem Vorexperiment untersucht werden, wie viele Durchgänge in der Trainingsphase eines klassischen Sequenzlernexperiments von älteren Versuchspersonen benötigt werden, um einen reliablen Reaktionszeitvorteil gelernter Sequenzen gegenüber Zufallssequenzen im anschließenden fMRT-Experiment zu bewirken. Die Dauer des Vortrainings sollte einerseits so lange sein wie nötig, um stabile Lerneffekte zu erzielen und somit ein behaviorales Korrelat zu potentiellen Änderungen des BOLD-Effekts zu gewinnen. Andererseits sollte es so kurz sein wie möglich, um der begrenzten Belastbarkeit des zu untersuchenden Personenkreises Rechnung zu tragen und daneben den Erwerb expliziten Wissens zu begrenzen. Da sich in Experiment 2 gezeigt hatte, daß Beeinträchtigungen bei Parkinsonpatienten bei räumlicher Stimuluspräsentation auftreten, sollte auch in dieser Studie eine räumliche Sequenz gleichartiger Stimuli verwendet werden.

Aus den genannten Überlegungen ergaben sich zwei Fragestellungen für die Vorstudie zum fMRT-Experiment. Erstens sollte geprüft werden, ob mit der „Multi-SRT“-Methode auch bei älteren Versuchspersonen reliable Sequenzlerneffekte zu erzielen sind. Hierzu sollten junge und ältere Versuchspersonen mit einer Versuchsordnung untersucht werden, die analog zum Experiment von Rauch et al. (1997b) war (Bedingung 3a.1 und 3a.2). Zweitens sollte der Effekt eines zusätzlichen Vortrainings untersucht und dessen optimale Länge bestimmt werden (Bedingung 3a.3, 3a.4 und 3a.5).

8.1.2 Methode

Versuchspersonen Insgesamt nahmen 25 gesunde Probanden an Experiment 3a teil, jeweils fünf Probanden pro Bedingung (3a.1 bis 3a.5). In Experiment 3a.1 wurden junge Freiwillige untersucht, in den übrigen vier Bedingungen ältere Personen. Alle Probanden wurden wie oben beschrieben über die Datenbank des Max-Planck-Institut für neuropsychologische Forschung für eine Teilnahme gewonnen. Die demographischen Charakteristika sind in Tabelle 8.1 dargestellt.

Tabelle 8.1: Demographische Merkmale der in Experiment 3a untersuchten Gruppen. Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern). Erläuterungen. Geschlecht: m/w; Bildung: Summe der Schul- und Ausbildungsjahre; MWT-A: Schätzung des bildungsabhängigen Intelligenzniveaus; 3a.1,2: Altersvergleich mittels Mann-U-Test; 3a.2,3,4,5: Vergleich der Gruppen mit unterschiedlicher Trainingslänge mittels Kruskal-Wallis-Test.

Experiment	3a.1	3a.2	3a.3	3a.4	3a.5	3a.1,2		3a.2,3,4,5	
						U	p	Chi	p
n	5	5	5	5	5	–	–	–	–
Geschlecht	3/2	2/3	2/3	2/3	3/2	–	–	–	–
Alter	22.8 (0.8)	58.8 (1.6)	62.8 (2.2)	60.6 (2.7)	60.2 (6.1)	0.0	.008	4.94	.176
Bildung	15.8 (0.8)	15.0 (3.9)	13.0 (2.1)	14.0 (3.0)	12.8 (1.8)	10.0	.598	1.04	.792
MWT-A	29.0 (4.2)	30.6 (2.7)	30.6 (1.5)	32.2 (0.4)	30.5 (0.7)	9.5	.525	4.86	.182

Wie Tabelle 8.1 zeigt, wurden die demographischen Kennwerte nonparametrisch auf statistische Unterschiede geprüft. Die jungen Versuchspersonen in Experiment 3a.1 unterschieden sich hinsichtlich Bildungs- und geschätztem Intelligenzniveau nicht von den älteren Versuchspersonen in Experiment 3a.2. Die vier Gruppen mit älteren Versuchspersonen wichen weder im Altersdurchschnitt noch in Bildungsgrad oder geschätzter bildungsabhängiger Intelligenz voneinander ab.

Versuchsmaterial und -design Die Bildschirmpräsentation bestand analog zu Rauch et al. (1997b) aus vier horizontal angeordneten Kästchen (Durchmesser 2 x 2cm, Abstand der Mittelpunkte 4.6cm). Die Gesamtausdehnung der Bildschirmpräsentation wurde auf 15.2 cm x 2 cm (8.6 x 1.1 Grad Sehwinkel bei einem Bildschirmabstand von 100 cm) begrenzt, um später während der fMRT-Messung Kopfbewegungen zu vermeiden. Der Zielreiz war ein Sternsymbol mit einem Durchmesser von 1.5 x 1.5 cm, das sequentiell in einem der Kästchen erschien. Zur Registrierung der Reaktionen wurden zwei Tastaturen mit je zwei Tasten für Zeige- und Mittelfinger beider Hände verwendet. Der Tastendurchmesser betrug 1 x 1 cm.

Das Experiment umfaßte drei Teile: Vortraining, Hauptteil mit fMRT-Simulation¹ und Nachbesprechung. In Vortraining und Hauptteil wurde analog zu Rauch et al. (1997b) eine 12er-SOC-Sequenz (vgl. 2.2) mit balancierten Stimulusfrequenzen und -übergängen dargeboten.

¹Dieser Teil des Experiments sollte später im Scanner durchgeführt werden und wurde daher im Reaktionszeitlabor nur simuliert.

Das Vortraining unterschied sich zwischen den Bedingungen. In Vorexperiment 3a.1 und 3a.2 bearbeiteten die Versuchspersonen kein Vortraining. In Bedingung 3a.3, 3a.4 und 3a.5 umfaßte das Vortraining 10, 13 oder 17 Blöcke mit je 96 Trials. Jeder Sequenzblock bestand aus acht Wiederholungen der 12er-SOC-Sequenz. Der vor-vorletzte Block des Vortrainings enthielt 96 pseudorandomisierte Items mit balancierter Itemfrequenz. Im Zufallsblock kamen keine Wiederholungen desselben Items in aufeinanderfolgenden Trials und keine Fragmente der Regelsequenz mit mehr als zwei Items vor. Die fMRT-Simulation umfaßte nach dem Konzept der „Multi-SRT“-Methode alternierende Sequenz- und Zufallsblöcke (vgl. Abbildung 8.4, Experiment 3b). Vier Zufallsblöcke mit je 24 Trials und drei Sequenzblöcke mit je 48 Trials (4 Sequenzwiederholungen) waren zu einem „Run“ zusammengefaßt. Die fMRT-Simulation in den Vorexperimenten umfaßte drei Runs. Bei der Nachbesprechung wurde das Ausmaß expliziten Wissens mit drei verschiedenen Maßen erfaßt (s. „Versuchsablauf“). Erstens erfolgte eine mündliche Nachbefragung. Zweitens wurde eine Generierungsaufgabe (36 Trials) computergestützt durchgeführt, bei der die gleiche Bildschirmpräsentation verwendet wurde wie in Vortraining und Hauptteil. Drittens sollten die Versuchspersonen in einer Aufgabe zum freien Abruf eine Abfolge von 15 Stimuluspositionen wiedergeben.

Versuchsablauf Die Versuchspersonen saßen in einem abgedunkelten Raum. Per Bildschirm erhielten sie die Instruktion, bei Erscheinen eines Sterns in einem der vier Kästchen so schnell wie möglich die räumlich entsprechende Taste auf der Doppelzweier-Tastatur zu drücken. Hierbei sollten Zeige- und Mittelfinger benutzt werden. Fehler sollten nicht korrigiert werden. Auf einen Tastendruck der Versuchsleiterin hin begann das Experiment mit der Präsentation der Kästchen. Danach erschienen die Zielreize fortlaufend alle 1500 ms in einem der Kästchen.² Die maximale Antwortzeit betrug 1300 ms. Bei ausbleibender oder fehlerhafter Antwort erschien keine Fehlermeldung.

Während des Vortrainings erhielten die Versuchspersonen zwischen den Blöcken die Gelegenheit, eine Pause von ca. 30 sec einzulegen. Der nächste Block wurde von der Versuchsleiterin per Tastendruck gestartet. Während der Pause erschien zur Motivierung der Versuchspersonen auf dem Bildschirm eine Rückmeldung über die durchschnittlichen Reaktionszeiten und Fehlerzahlen. Die Dauer des Vortrainings betrug inklusive Instruktion und Pausen etwa 35 min für 3a.3, 45 min für 3a.4 und 60 min für 3a.5. Nach dem Vortraining hatten die Versuchspersonen 45 min Pause, was in etwa dem Zeitraum der Vorbereitungen für die fMRT-Sitzung entspricht.

Vor Beginn der fMRT-Simulation wurden die Instruktionen nochmals schriftlich in Papierform präsentiert. Die Versuchsteilnehmer wurden informiert, daß im folgenden die gleiche Aufgabe zu bearbeiten sei. Der Unterschied bestehe darin, daß das Experiment in drei längere Abschnitte unterteilt sei und daß sie in den Pausen keine Rückmeldungen erhalten würden. Die drei „Runs“ der fMRT-

²Das Intertrial-Intervall wurde konstant gehalten, da bei der späteren fMRT-Untersuchung die Dauer der Blöcke und die Anzahl der bearbeiteten Stimuli invariant sein sollte.

Simulation dauerten je 6:05 min. Zuzüglich zweier einminütiger Pausen ergab sich daraus eine Dauer von 20:05 min für die fMRT-Simulation.

Unmittelbar nach der fMRT-Simulation erfolgte die Nachbesprechung. Zunächst wurden die Versuchspersonen gefragt, ob sie bei der Bearbeitung der Aufgabe irgendwelche Auffälligkeiten bemerkt hätten. Wenn sie antworteten, sie hätten ein System oder eine Abfolge bemerkt, wurden sie gefragt, zu welchem Zeitpunkt ihnen dies aufgefallen sei. Falls Sie antworteten, nichts bemerkt zu haben oder über andere, nicht relevante Auffälligkeiten berichteten, wurden sie gezielt danach gefragt, ob sie eine Abfolge bemerkt hätten. Die Versuchsleiterin protokollierte die Antworten.

Danach wurde die Generierungsaufgabe durchgeführt. Die Versuchspersonen erhielten per Bildschirm die Ankündigung, daß nun eine kurze Zusatzaufgabe folge. Hierbei sei wieder ein Stern in einem von vier Kästchen zu sehen. Daraufhin sei durch Drücken der entsprechenden Taste der Ort vorauszusagen, an dem der nächste Stern erscheinen würde. Wenn sie sich in ihrer Vorhersage nicht sicher seien, sollten sie raten. Bei korrekter Vorhersage erscheine der Stern am vorhergesagten Ort. Andernfalls bleibe er stehen und sie sollten weitere Vorhersagen versuchen. Bei dieser Aufgabe käme es nicht auf die Geschwindigkeit der Reaktion an. Wenn die Versuchspersonen angaben, die Instruktion verstanden zu haben, wurde die Aufgabe von der Versuchsleiterin per Tastendruck gestartet. Der erste Stern erschien beispielsweise an der Stimulusposition links außen. Wenn die Versuchspersonen daraufhin die zweite Taste von links drückten, sprang der Stern auf die zweite Stimulusposition von links, da dies der erlernten Sequenz entsprach. Bei Betätigen anderer Tasten blieb der Stern stehen. Auf diese Weise sollten nach dem ersten Stimulus 36 Trials vorhergesagt werden.

Bei der Aufgabe zum freien Abruf wurden die Versuchspersonen gebeten, die Abfolge von Stimuli wiederzugeben. Hierbei sollten die vier Stimuluspositionen von links nach rechts mit den Ziffern eins bis vier bezeichnet werden. Bei Unsicherheit sollten sie raten. Nach Reproduktion von 15 Stimuluspositionen wurde der Abruf von der Versuchsleiterin abgebrochen. Die Anzahl der Antworten wurde mit 15 Items konstant gehalten, um eine interindividuelle Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

8.1.3 Ergebnisse

Datenbereinigung und Statistik Die Fehlerraten wurden personen- und blockweise gemittelt und für jede Bedingung getrennt berechnet. Für die Auswertung der Reaktionszeiten wurden die ersten vier Trials nach jeder Pause, Fehlertrials und Trials, die unmittelbar auf einen Fehler folgten, von der Auswertung ausgeschlossen. Daraufhin wurden Mediane der Reaktionszeiten pro Block und Person berechnet. Zur Datenbereinigung wurde auch hier die Statistiksoftware SAS (Version 6.12), zur Datenanalyse SPSS for Windows, Version 3.11 verwendet. Um den angesichts der kleinen Stichproben zu erwartenden erhöhten Meßfehler zu berücksichtigen, wurde das Signifikanzniveau für die Prüfung von Unterschiedshypothesen auf $\alpha = 10\%$ erhöht.

Zur Beschreibung der behavioralen Lerneffekte wurden wie in den vorangegangenen Experimenten

wurden für Vortraining und Hauptteil zwei Lernindizes berechnet. Im Vortraining wurde zur Quantifizierung der generellen Trainingseffekte (Index 1) die Differenz zwischen den Reaktionszeiten des letzten und ersten Sequenzblocks der Trainingsphase ermittelt. Der Index 2 für das sequenzspezifische Lernen im Vortraining wurde berechnet als Differenz zwischen den Reaktionszeiten im Zufallsblock und dem Mittelwert der beiden benachbarten Sequenzblöcke. Index 1 der fMRT-Simulation wurde berechnet als Differenz zwischen erstem und letztem Zufallsblock. Index 2 der fMRT-Simulation wurde in allen Bedingungen ermittelt durch Bildung der Differenz zwischen dem Mittelwert aller Sequenzblöcke und dem Mittelwert aller Zufallsblöcke.

Bei der Auswertung der Generierungsaufgaben wurde wie in Experiment 1 und 2 personenweise die Häufigkeit von Triplets korrekter Vorhersagen berechnet. Der Prozentsatz korrekt vorhergesagter Triplets diente als Indikator für die Vorhersageleistung. Das Zufallsniveau wurde auf 33% festgelegt, da davon auszugehen war, daß die Versuchspersonen gelernt hatten, daß keine Wiederholung der selben Stimulusposition vorkam. Somit hatten sie bei jeder Vorhersage die Auswahl unter drei verschiedenen Positionen. Für den freien Abruf wurde für jede Person die Anzahl der Elemente des längsten reproduzierten Sequenzfragments registriert. Zur Berechnung des Zufallsniveaus wurde zunächst die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Sequenzfragmenten der Länge 2 bis 12 berechnet.³ Auf diese Weise berechnete Auftretenswahrscheinlichkeiten unter 10% wurden als überzufällig betrachtet. Dies traf für Sequenzfragmente zu, die mehr als 5 Elemente umfaßten. Tabelle 8.2 zeigt Fehlerraten, Lernindizes und die Ergebnisse der Nachbefragung für alle fünf Bedingungen.

Alterseffekte Zunächst wurden die Ergebnisse der Experimente 3a.1 und 3a.2 miteinander verglichen, die kein Vortraining umfaßten. Die Fehlerraten unterschieden sich nicht signifikant zwischen jüngeren und älteren Versuchspersonen.

Zur Prüfung der generellen, sequenzunabhängigen Trainingseffekte wurde eine ANOVA mit dem Faktor Gruppe (2) und dem Meßwiederholungsfaktor Training (12) über alle Zufallsblöcke gerechnet. Sie ergab einen signifikanten Haupteffekt für Training ($F_{11,88} = 5.22, p < .000$) und eine Interaktion Gruppe x Training ($F_{11,88} = 2.23, p < .019$), aber keinen Haupteffekt für den Faktor Gruppe. Wie die Darstellung der Reaktionszeitverläufe für 3a.1 und 3a.2 in Abbildung 8.1 zeigt, war der Abfall der Reaktionszeiten in der älteren Gruppe größer als in der jüngeren. Die Reaktionszeiten im ersten Block lagen bei den älteren Versuchspersonen signifikant höher ($t_8 = 2.14, p < .065$).

Um den sequenzspezifischen Lerneffekt zu prüfen, wurde eine Meßwiederholungs-ANOVA mit den Faktoren Training (9), Regularität (2) und Gruppe (2) über die neun Zufallsblöcke und die unmittelbar vorangehenden Sequenzblöcke gerechnet. Sie ergab einen Haupteffekt für Training ($F_{8,64} =$

³Zur Berechnung des Zufallsniveaus wurde die folgende Formel hergeleitet: Die Auftretenswahrscheinlichkeit p eines Fragments n mit der Mindestlänge k ist gleich die Gegenwahrscheinlichkeit des Auftretens kürzerer Fragmente, also $1 - p(n < k)$, wobei $p(n < k) = [3^{k-2} - 1 / 3^{k-2}]^{16-k}$

Tabelle 8.2: Ergebnisse der Vorexperimente 3a1 - 3a5. Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern). Fehlerraten in Prozent; Index 1: genereller Trainingseffekt in Millisekunden; Index 2: sequenzspezifischer Lerneffekt in Millisekunden; Befragung I: Vorliegen einer Sequenz (ja/nein-Antworten); Befragung II: Zeitpunkt des Bemerkens (Vortraining/fMRT-Simulation); Generierung: Prozentsatz korrekter Triplets; Freie Reproduktion: Maximale Länge korrekter Sequenzfragmente.

Experiment	3a.1		3a.2		3a.3		3a.4		3a.5	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
<i>Vortraining</i>										
Fehlerrate	-	-	-	-	2.0	(0.7)	2.3	(1.6)	4.5	(2.9)
Index 1	-	-	-	-	44.3	(32.32)	93.0	(50.3)	108.2	(42.2)
Index 2	-	-	-	-	46.8	(43.7)	65.0	(25.6)	106.2	(82.8)
<i>fMRT-Simulation</i>										
Fehlerrate	2.9	(2.0)	2.2	(1.5)	1.5	(0.5)	1.9	(1.4)	5.3	(3.4)
Index 1	33.5	(69.9)	110.3	(47.6)	-22.4	(75.5)	16.2	(33.4)	-0.8	(20.9)
Index 2	15.7	(10.6)	19.6	(20.8)	31.2	(20.9)	59.0	(29.3)	82.6	(19.2)
<i>Nachbesprechung</i>										
Befragung I	3/2	-	2/3	-	5/0	-	4/1	-	5/0	-
Befragung II	1/2	-	0/2	-	2/3	-	3/1	-	4/1	-
Generierung	38.6	(10.4)	40.8	(8.0)	39.2	(9.6)	47.5	(12.4)	42.5	(9.0)
Freier Abruf	4.6	(0.5)	5.8	(1.5)	4.8	(1.3)	4.6	(0.5)	4.8	(1.3)

4.27, $p < .000$) und Regularität ($F_{1,8} = 12.6$, $p < .008$). Die Interaktion Gruppe x Regularität wurde nicht signifikant. Dies bedeutet, daß die sequenzspezifischen Lerneffekte, operationalisiert als Differenz zwischen den Sequenz- und Zufallsblöcken, nicht bedeutsam voneinander abwichen. Bei deskriptiver Betrachtung der Reaktionszeitverläufe (vgl. Abbildung 8.1) wird deutlich, daß die Reaktionszeiten der Sequenzblöcke nicht konsistent unter denen der benachbarten Zufallsblöcke lagen. Dies wurde bestätigt durch separate ANOVAS für beide Gruppen mit den Faktoren Training (9) und Regularität (2). Während bei den jüngeren Versuchspersonen die Faktoren Training ($F_{8,32} = 4.21$, $p < .002$) und Regularität ($F_{1,4} = 14.79$, $p < .018$) signifikant wurden, zeigte sich bei den älteren Versuchspersonen neben dem signifikanten Haupteffekt Training ($F_{8,32} = 2.02$, $p < .076$) nur eine Tendenz in Richtung eines Haupteffekts für Regularität ($F_{1,4} = 4.04$, $p < .115$). Bei den älteren Versuchspersonen stellte sich im Verlauf des Experiments kein konsistent alternierendes Muster der Reaktionszeiten ein.

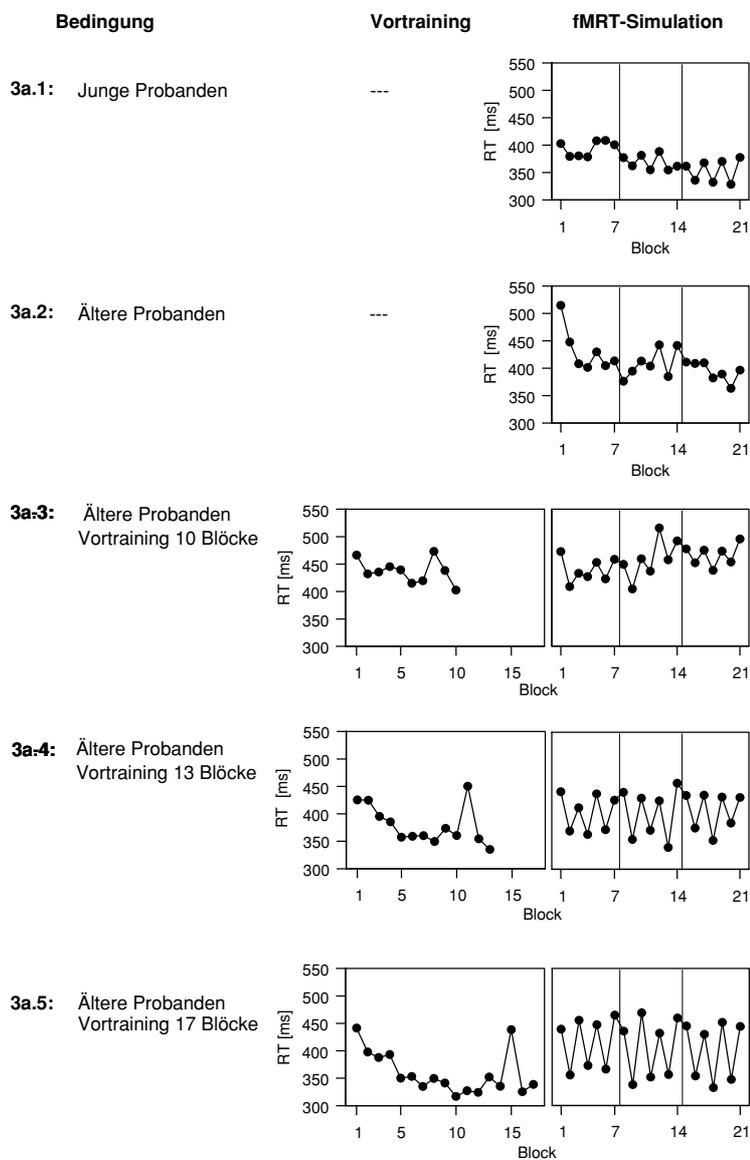


Abbildung 8.1: Gemittelte Mediane der Reaktionszeiten nach Blöcken in Experiment 3a.1 bis 3a.5. RT: Reaktionszeit. Zufallsblock im Vortraining ist der jeweils vor-vorletzte Block. Zufallsblöcke in der fMRT-Simulation: Blöcke 1, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 17, 19 und 21.

Bei der Nachbesprechung gaben drei der jüngeren Versuchsteilnehmer an, eine Abfolge bemerkt zu haben, zwei davon in der fMRT-Simulation und eine bereits während des Vortrainings. In der älteren Gruppe hatten zwei Probanden eine Abfolge bemerkt, beide erst im zweiten Teil. In der Generierungsaufgabe lag die Vorhersageleistung bei Jüngeren (38%) und Älteren (40%) knapp über dem Zufallsniveau von 33 %. Beim freien Abruf lag die Länge des maximalen reproduzierten Sequenzfragments bei 3 jungen Probanden, jedoch bei keinem der älteren Probanden über 5. Der Unterschied zwischen den Abrufleistungen der Gruppen verfehlte jedoch im nonparametrischen Mann-U-Test knapp die Signifikanzgrenze ($U = 2.48, p < .125$).

Effekt der Trainingslänge Im folgenden werden die Bedingungen 3a.3, 3a.4 und 3a.5 verglichen. Die Fehlerraten während des Vortrainings unterschieden sich nicht zwischen den drei Bedingungen. Die Fehlerraten in der fMRT-Simulation wichen jedoch voneinander ab ($F_{12,2} = 4.76, p < .03$). Dieser Effekt ist auf die erhöhten Fehlerzahlen in Experiment 3a.5 zurückzuführen, die sich im paarweisen Vergleich sowohl von den Fehlerraten in 3a.3 ($t_8 = 2.48, p < .038$) als auch in 3a.4 ($t_8 = 2.48, p < .072$) signifikant unterschieden.

Zur Berechnung der generellen Trainingseffekte (Index 1) im Vortraining wurde eine einfaktorielle ANOVA der Reaktionszeitdifferenz zwischen erstem und letztem Sequenzblock der Trainingsphase in den verschiedenen Bedingungen gerechnet. Der Unterschied zwischen den Bedingungen wurde signifikant ($F_{12,2} = 3.12, p < .08$). Dieser Unterschied geht nicht, wie beim Vergleich der Altersgruppen, auf unterschiedliche Ausgangswerte zurück, denn die Reaktionszeiten im ersten Block des Vortrainings unterschieden sich nicht signifikant. Unterschiede zwischen den sequenzspezifischen Lerneffekten (Index 2 des Vortrainings) wurden ebenfalls mittels einfaktorieller ANOVA geprüft, waren jedoch aufgrund großer Streuungen (vgl. Abbildung 8.1) nicht signifikant verschieden.

Im ersten Block der fMRT-Simulation unterschieden sich die Reaktionszeiten der verschiedenen Bedingungen nicht. Die sequenzspezifischen Lerneffekte (Index 2 der fMRT-Simulation) wurden mit einer Meßwiederholungs-ANOVA mit den Faktoren Training (9), Regularität (2) und Bedingung (2) über die neun Zufallsblöcke und die unmittelbar vorangehenden Sequenzblöcke untersucht. Neben einem Haupteffekt für den Faktor Regularität ($F_{1,12} = 71.81, p < .000$) ergab die Analyse eine Interaktion Training x Regularität ($F_{8,96} = 2.71, p < .01$) und eine Interaktion Bedingung x Regularität ($F_{2,12} = 4.56, p < .034$). Wie aus Abbildung 8.1 ersichtlich, vergrößern sich die sequenzspezifischen Lerneffekte von Experiment 3a.3 über 3a.4 zu 3a.5.

Generierungsaufgabe und freier Abruf der drei Bedingungen unterschieden sich nicht signifikant. In Bedingung 3a.3 und 3a.5 hatten fünf Personen eine Abfolge bemerkt, in Bedingung 3a.4 vier Personen. Befragt nach dem Zeitpunkt des Entdeckens der Sequenz, gaben in Bedingung 3a.1 zwei Personen an, dies bereits im Vortraining bemerkt zu haben. In Bedingung 3a.2 waren es drei Personen, in Bedingung 3a.3 vier Personen. In der Generierungsaufgabe lag die Vorhersageleistung in beiden

Gruppen zwischen 40% und 47%, also über dem Zufallsniveau. Beim freien Abruf lag die Länge des maximalen reproduzierten Sequenzfragments in Bedingung 3a.3 und 3a.5 bei je einer Person über dem Zufallsniveau von fünf Elementen.

8.1.4 Diskussion

Beim Vergleich älterer und jüngerer Versuchspersonen konnten die Befunde bisheriger Sequenzlernexperimente auch für die „Multi-SRT“-Methode bestätigt werden. Die sequenzspezifischen Lerneffekte unterschieden sich nicht. Ältere Versuchspersonen in Experiment 3a.2 zeigten einen stärkeren Reaktionszeitabfall als Jüngere im Verlauf des Experiments, was wahrscheinlich auf die höheren Ausgangswerte zurückzuführen ist. Wurde kein Vortraining durchgeführt (Experimente 3a.1 und 3a.2), so spiegelte der Reaktionszeitverlauf wie bereits bei Rauch et al. (1997b) sowohl allgemeine als auch sequenzspezifische Lerneffekte wieder. Die sequenzspezifischen Lerneffekte waren in der Bedingung ohne Vortraining bei älteren Versuchspersonen allerdings nicht konsistent. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß das Erlernen der Sequenz im „Multi-SRT“-Design immer wieder durch Zufallsblöcke unterbrochen wird. Zusätzlich sind in der fMRT-Situation Störeffekte wie Lärm, Beengtheit, horizontale Körperlage und ungewohnte räumliche Bedingungen zu erwarten, die in den vorliegenden Experimenten nicht simuliert wurden. Das Auftreten reliabler Sequenzlernerffekte bei älteren Versuchspersonen erscheint unter diesen Bedingungen unwahrscheinlich.

Ein Vortraining außerhalb des Scanners kann, wie die Ergebnisse der Vorexperimente 3a.3 bis 3a.5 zeigen, konsistente Reaktionszeitunterschiede in der fMRT-Simulation gewährleisten. Der Nachteil eines Vortrainings außerhalb des Scanners besteht darin, daß der initiale Lernprozeß nicht mehr mit fMRT gemessen werden kann. Die vorliegenden Ergebnisse sprechen jedoch dafür, daß sich die Fokussierung auf die Effekte vorhergehenden Sequenzlernens auch als Vorteil erweisen kann. Bei Hinzunahme eines Vortrainings ergeben sich in der fMRT-Simulation keine allgemeinen Trainingseffekte mehr, sondern das Reaktionszeitniveau bleibt konstant. Dadurch läßt sich das sequenzspezifische Lernen unabhängig vom allgemeinen Trainingseffekt messen.

Im Hinblick auf die Optimierung der Trainingslänge hatten die Experimente 3a.3 bis 3a.5 vor allem ein wichtiges Ergebnis. Durch die Verlängerung des Vortrainings vergrößerten sich die sequenzspezifischen Lerneffekte in der nachfolgenden fMRT-Simulation in systematischer Weise. Daraus läßt sich folgern, daß ein Transfer des Erlernten vom Vortraining auf die fMRT-Simulation stattfindet. Bemerkenswert ist, daß dieser Effekt bereits bei der vorliegenden, relativ kleinen Stichprobe mit hoher statistischer Zuverlässigkeit auftrat. Betrachtet man die numerischen Werte, so erscheint Index 2 für 3a.3 (31ms) noch gering angesichts der zu erwartenden hohen Streuungen. In Experiment 3a.4 und 3a.5 können die Werte mit 59ms bzw. 83ms als zufriedenstellend gelten. Auffällig war, daß die Fehlerraten in der fMRT-Simulation in der langen Bedingung anstiegen. Dies könnte mit Ermüdungserscheinungen aufgrund der langen Gesamtdauer der Untersuchung zusammenhängen, da bereits das

Vortraining in 3a.5 inklusive Instruktion eine Stunde dauerte. Dies erscheint vor allem im Hinblick auf eine Patientenstudie als problematisch.

Die Ergebnisse der Nachbefragung scheinen durch die Verlängerung des Vortrainings nicht wesentlich beeinflusst zu werden. Der Befund, daß die Ergebnisse der Generierungsaufgabe im Mittel über dem Zufallsniveau lagen, die Ergebnisse des freien Abrufs jedoch darunter, ist mit dem Charakter der Aufgabe zu erklären. Generierungsaufgaben sind ein liberaleres Maß für explizites Wissen als der freie Abruf. Sie sind nicht nur mit Hilfe expliziten Wissens lösbar, sondern können auch von Personen, die der Auffassung sind, die Abfolge raten zu müssen, mit implizitem Wissen überzufällig gut gelöst werden. Der freie Abruf ist ein konservativeres Maß für das implizite Lernen, da er ausschließlich verbalisierbares Wissen erfaßt.

Bei Abwägung der Vor- und Nachteile der Versuchsanordnungen 3a.3, 3a.4 und 3a.5 erscheint eine Trainingsphase von 10 Blöcken wie in Experiment 3a.4 optimal. Hierbei kann ein reliabler sequenzspezifischer Lerneffekt für ältere Versuchspersonen erzielt werden, ohne eine übermäßige Belastung durch die lange Versuchsdauer zu verursachen.

8.2 Experiment 3b: fMRT-Patientenstudie

8.2.1 Fragestellung und Hypothesen

Im folgenden fMRT-Experiment sollte untersucht werden, welche Hirnregionen bei der Bearbeitung implizit erlernter, strukturierter Sequenzen im Vergleich zu Zufallssequenzen beteiligt sind. Aufgrund der unter 4.1 dargestellten Ergebnisse früherer Bildgebungsstudien kann davon ausgegangen werden, daß die bei der Ausführung strukturierter vs. zufälliger Sequenzen beteiligten Areale nicht identisch sind. Eine weitere Fragestellung war, ob die an der Ausführung strukturierter vs. zufälliger Sequenzen beteiligten Hirnareale sich bei Parkinsonpatienten von altersgleichen Kontrollpersonen unterschieden. Falls sich in der Patientengruppe geringere sequenzspezifische Lerneffekte zeigen würden, wäre zu erwarten, daß Gruppenunterschiede in der Aktivierung dopaminerg innervierter striataler und frontaler Areale aufträten. Es ist allerdings nicht auszuschließen, daß sich wie in der Studie von Rauch et al. (1997a) bei Patienten ein abweichendes Aktivierungsmuster bei gleichen behavioralen Lerneffekten zeigt, was als eine Kompensation striataler Defizite interpretiert werden könnte.

Da bisher weder Studien zum Sequenzlernen bei älteren Personen noch bei Parkinsonpatienten vorlagen, hatte das Experiment explorativen Charakter, d.h. eine zusätzliche, methodische Fragestellung betraf die Durchführbarkeit von SRT-Bildgebungsstudien mit Älteren und Parkinsonpatienten.

8.2.2 Methode

Versuchspersonen In die Auswertung des Experiments gingen die Datensätze von 7 Parkinsonpatienten und 7 Kontrollprobanden ein.⁴ Die Kontrollpersonen waren Freiwillige, die sich auf Annoncen in der lokalen Tageszeitung gemeldet und bei Aufnahme in die Datenbank des Max-Planck-Instituts für neuropsychologische Forschung ihre Bereitschaft erklärt hatten, an fMRT-Experimenten teilzunehmen. In einer Informationsveranstaltung im Max-Planck-Institut für neuropsychologische Forschung wurden die Kontrollpersonen von einer Neurologin über Zweck, Ablauf und Risiken von MRT-Untersuchungen aufgeklärt. Zur Erfassung möglicher Risiken füllten alle Versuchsteilnehmer einen Fragebogen aus (s. Anhang).

Die Parkinsonpatienten (PD) stammten wie in Experiment 2 aus dem Patientenpool des Projekts „Kognitive Störungen bei Morbus Parkinson“. Es wurden nur Patienten in die Untersuchung aufgenommen, die zusätzlich zu den Kriterien für die Aufnahme in Reaktionszeitstudien folgende fMRT-Zusatzkriterien (s. Anhang) erfüllten: (a) sie waren im Anfangsstadium der Erkrankung, (b) der Tremor, wenn vorhanden, umfaßte nicht den Rumpf- und Kopfbereich und (c) sie gehörten nicht zu dem Personenkreis, für den eine fMRT-Untersuchung mit gesundheitlichen Risiken verbunden ist (vgl. 4.1). Darüber hinaus sollte die Belastbarkeit anhand der neuropsychologischen Untersuchung von der Testleiterin als ausreichend bewertet worden sein. Die Patienten wurden zunächst telefonisch nach ihrer grundsätzlichen Bereitschaft zur Teilnahme gefragt. Falls Bereitschaft bestand, bekamen sie ein Informationsblatt und den Fragebogen zur Erfassung möglicher Ausschlußkriterien zugeschickt (s. Anhang). Vor der Untersuchung fand nochmals ein Einzelgespräch mit einem Neurologen statt, der die Unbedenklichkeit der Untersuchung prüfte und für Fragen zur Verfügung stand. Die fMRT-Untersuchung der Patienten wurde von der Ethikkommission der Universität Leipzig im Mai 1999 genehmigt (Reg.-Nr. 918). Alle Versuchspersonen erhielten eine Aufwandsentschädigung von DM 15,- pro Stunde zuzüglich Fahrtkostenerstattung. Alle Patienten wurden pharmakologisch behandelt mit Dopaminagonisten-Monotherapie (3), einer Kombination aus Dopaminagonisten und L-Dopa (2), einer Kombination aus Dopaminagonisten und MAO-B-Hemmer (2) oder NMDA-Hemmer (1). Die übrigen klinischen und demographischen Merkmale der untersuchten Gruppen sind in Tabelle 8.3 dargestellt.

Wie aus der Aufstellung deutlich wird, stimmen die beiden Gruppen in ihrer Geschlechtsverteilung nicht überein. Das durchschnittliche Alter der Patienten liegt numerisch über dem der Kontrollpersonen, wiewohl der Unterschied aufgrund der großen Streuungen statistisch nicht signifikant wird. Diese Abweichungen sind vor allem auf die Begrenztheit der Personengruppe zurückzuführen, die für die Teilnahme an der Untersuchung in Frage kam. Hierbei war nicht nur die Auswahl der Pa-

⁴An dem Experiment nahmen ursprünglich 12 Kontrollprobanden und 9 Parkinsonpatienten teil. Aufgrund von Bewegungsartefakten und vorzeitigem Versuchsabbruch mußten 5 Kontrollprobanden und 2 Patienten von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Tabelle 8.3: Demographische und klinische Merkmale der in Experiment 3b untersuchten Gruppen. M/n: Mittelwerte bzw. Häufigkeitsverteilungen, Standardabweichungen (in Klammern); PD: Parkinsonpatienten; KG: Kontrollgruppe; Bildung: Summe der Schul- und Ausbildungsjahre; MWT-A: Mehrfachwahl-Wortschatztest; Hoehn & Yahr Stadium: I/II. Häufigkeitsverteilungen der übrigen klinischen Merkmale s. Tabelle 7.2.

	PD		KG		Mann-U-Test	
	M/n	SD	M/n	SD	U	p
Alter	58.7	(8.4)	52.9	(5.5)	13.0	.140
Geschlecht (m/w)	5/2	-	1/6	-	-	-
Bildung	15.3	(3.5)	14.7	(2.1)	21.0	.649
MWT-A	31.1	(2.1)	30.7	(1.1)	17.0	.328
Hoehn & Yahr Stadium	6/1	-				
UPDRS-Subskala 3	20.0	(8.3)				
Lateralität der Symptome	2/5	-				
Subtyp der Erkrankung	-/2/5	-				
Erkrankungsdauer	2.7	(1.8)				
Mini Mental Status Examination	28.7	(1.4)				
Geriatric Depression Scale	8.6	(5.7)				

tienten durch die genannten Auswahlkriterien stark begrenzt. Da Parkinsonmedikamente blutdrucksenkende Wirkung haben, wurden zur Vermeidung systematischer Gruppenunterschiede des hämodynamischen Effekts keine Personen in die Kontrollgruppe aufgenommen, bei denen ein chronischer Hypertonus bestand. Da sich dieses Kriterium bei der Auswahl männlicher Kontrollpersonen als problematisch erwies, umfaßt die Kontrollstichprobe überwiegend Frauen. Bildungsstand und geschätzte bildungsabhängige Intelligenz (Mehrfachwahl-Wortschatztest, Form A) unterschieden sich nicht. Mit Ausnahme eines Patienten waren alle Versuchsteilnehmer Rechtshänder.

Versuchsmaterial und -ablauf Stimulusmaterial und Ablauf entsprachen im wesentlichen Vorexperiment 3a.4. Zunächst wurde in einem Reaktionszeitlabor ein Vortraining mit 10 Lernblöcken durchgeführt. Danach wurde bei den Kontrollpersonen der MWT-A und die demographischen Angaben erhoben, die für die Patienten vorlagen. Die Patienten nahmen in diesem Zeitraum an einem Einzelgespräch mit dem diensthabenden Neurologen teil, das die Kontrollpersonen ihrerseits zu einem früheren Zeitpunkt absolviert hatten. Danach wurden die Versuchspersonen von der Untersucherin zur fMRT-Untersuchung begleitet. Diese umfaßte im Unterschied zu Vorexperiment 3a.4 vier statt drei Runs mit je sieben Blöcken, wodurch sich die fMRT-Simulation auf ca. 28 min verlängerte. Nach der Messung wurde wie in den Vorexperimenten eine Nachbefragung mit introspektiven Fragen, Generierungsaufgabe und freiem Abruf analog zu Experiment 3a durchgeführt.

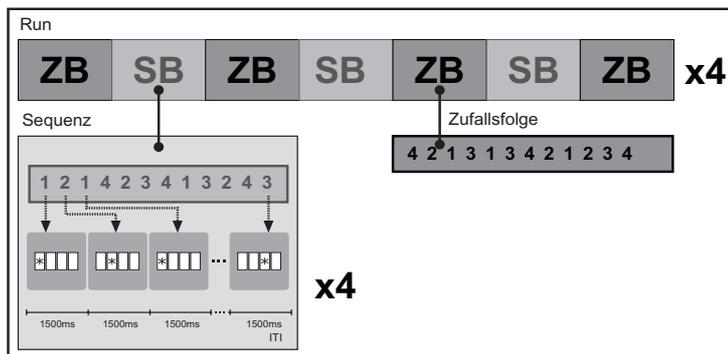


Abbildung 8.2: Versuchsdesign und Bildschirmpräsentation in Experiment 3b. ZB: Zufallsblock, SB: Sequenzblock; die Ziffern 1 bis 4 symbolisieren die Stimuluspositionen von links nach rechts.

fMRT-Messung Das Experiment wurde mit einem 3 Tesla-Spektrometer (Bruker Medspec) durchgeführt, das mit einer zusätzlichen Kopfgradientenspule versehen war. Die Probanden befanden sich während der Messung in horizontaler Rückenlage. Der Kopf wurde mit keilförmigen Schaumstoffkissen seitlich fixiert, beide Arme wurden mit Vakuumkissen gestützt und Zweiertastaturen unter Zeige- und Mittelfinger beider Hände gelegt. Neben der dominanten Hand wurde zusätzlich der Auslöser der Gegensprechanlage platziert. Die Versuchsteilnehmer wurden darüber aufgeklärt, daß sie das Experiment bei auftretenden Schwierigkeiten durch Drücken dieses Auslösers unterbrechen könnten, um mit dem Personal Kontakt aufzunehmen. Mit Hilfe einer Spiegelbrille konnten die Versuchspersonen den Bildschirm sehen, der hinter ihrem Kopf am Ausgang der MRT-Röhre platziert war. Versuchspersonen mit Sehschwäche erhielten eine Spiegelbrille mit geschliffenen Linsen zur Korrektur der Sehschärfe.

Das Meßprotokoll umfaßte zunächst die Aufnahme T1-gewichteter anatomischer Aufnahmen (Datenmatrix 256 x 256, TR 1.3 sec, TE 10 ms; Ugurbil, Garwood, Ellermann, Hendrich, Hinke & al., 1993; Norris, 2000)⁵. Darauf folgte die fMRT-Aufnahme mit einer EPI-Sequenz⁶, die durch ein TE von 30 ms, einen Flip-Winkel⁷ von 90 Grad und ein TR von 1500 ms gekennzeichnet war. Die resultierende Datenmatrix hatte eine Ausdehnung von 64 x 64 Voxeln mit einem FOV von 19.2

⁵TR: *repetition time*, Zeitraum zwischen zwei Einzelbildern; TE: *echo time*, Zeitraum zwischen HF-Puls und Spin-Echo.

⁶EPI: *Echo Planar Imaging* (Stehling, Turner & Mansfield, 1991). EPI bietet gegenüber konventionellen MRT-Bildgebungsverfahren den Vorteil einer sehr hohen zeitlichen Auflösung, durch rasch alternierende magnetische Feldgradienten erzielt wird. Die Technik erfordert eine Hardware-Ausstattung, die über die in der klinischen Diagnostik verwendeten MRT-Scanner hinausgeht.

⁷Flip-Winkel: Auslenkungswinkel der Longitudinalmagnetisierung.

cm, was eine Voxelgröße von 3 x 3 Millimetern in der x/y-Ebene ermöglichte⁸. Es wurden zwölf axiale Schichten (5 mm Dicke, Zwischenraum 2 mm) parallel zur AC-PC-Linie aufgenommen. Die Schichten wurden so positioniert, daß die Oberkante der vierten Schicht von unten bzw. die Unterkante der fünften Schicht von unten durch AC-PC verlief. Um eine dreidimensionale Registrierung und Visualisierung zu ermöglichen, wurde nach der funktionellen Messung ein Satz T1-gewichteter dreidimensionaler anatomischer Aufnahmen erstellt (128 sagittale Schichten von 1.5 mm Dicke, FOV 25.0 x 25.0 x 19.2 cm, Matrix 256 x 256 Voxel).

Auswertung der fMRT-Daten Da die Prinzipien der fMRT-Datenauswertung mit LIPSIA bereits unter 4.1 dargestellt wurden, soll an dieser Stelle lediglich auf die spezifischen Auswertungsparameter der Studie eingegangen werden. Die Vorverarbeitung umfaßte Bewegungskorrektur, Basislinienkorrektur (Segmentlänge von 108) sowie die Restauration der individuellen Datensätze (Gauß-Filter mit $\sigma = 0.6$). Daraufhin erfolgte die räumliche Transformation mit nichtlinearer Normalisierung, d.h. die anatomischen und funktionellen Datensätze wurden an ein Modellgehirn angepaßt, das aus der Stichprobe der gesunden Probanden stammte. Bei der anschließenden statistischen Auswertung wurden die BOLD-Effekte während der Zufallsblöcke mit denen der Sequenzblöcke mittels t-Testung verglichen (*Kontrast*). Zur Visualisierung wurden die aus der t-Statistik resultierenden, gruppenweise gemittelten z-Werte grafisch auf das Modellgehirn gelegt (*z-Maps*). Für die second-level-Analyse wurden anhand einer über alle Versuchspersonen gemittelten z-Map dreidimensionale „Regions of Interest“ (ROIs) definiert. Räumlicher Mittelpunkt der ROIs waren die Voxel, in denen im Gruppenmittel die stärksten Aktivierungen auftraten. Personenweise wurde für jedes ROI ein mittlerer z-Wert berechnet. Diese z-Werte wurden mit dem Lerneffekt korreliert (nonparametrische Spearman-Rangkorrelation).

8.2.3 Ergebnisse

Behaviorale Daten Die statistische Auswertung der behavioralen Daten erfolgte analog zu Experiment 3a.4. Die Reaktionszeitverläufe während des Vortrainings und des fMRI-Teils sind in Abbildung 8.3 dargestellt. Zu Beginn des Vortrainings unterschieden sich die Reaktionszeiten der beiden Gruppen nicht ($t_{12} = 0.53$, $p < .608$). Die Fehlerprozentsätze im Vortraining betragen 1.8% für die Kontrollpersonen und 3.2% für die Parkinsonpatienten. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Lernindex 1, der generelle Trainingseffekt, operationalisiert als Differenz zwischen den Blöcken 1 und 10 des Vortrainings, lag bei den Kontrollpersonen mit 125 ms signifikant höher als bei den Patienten mit 28 ms ($t_{12} = 2.20$, $p < .048$). Entsprechend zeigt sich in Abbildung 8.3, daß die Reaktionszeiten der Parkinsonpatienten weniger abfallen als die der Kontrollpersonen. Der sequenzspezifische Lerneffekt (Index 2) fiel in der Kontrollgruppe mit 65 ms numerisch größer aus als in der Patientengruppe mit 46 ms. Dieser Unterschied wurde jedoch aufgrund der hohen Streuungen (60 bzw. 37 ms) nicht signifikant ($t_{12} = 0.70$, $p < .497$). Die fMRT-Simulation begannen beide Gruppen

⁸FOV: *field of view*, Beobachtungsfenster. Der Quotient aus FOV und Matrixgröße bestimmt die Kantenlänge eines Voxels.

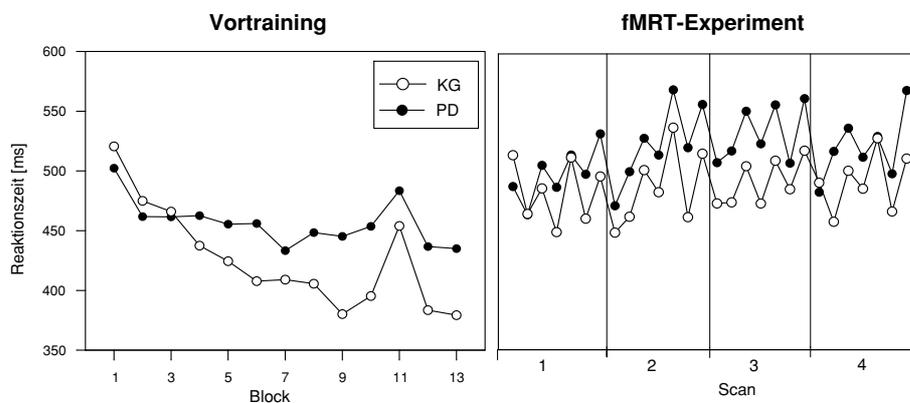


Abbildung 8.3: Gemittelte Mediane der Reaktionszeiten nach Gruppe und Block in Experiment 3b. KG: Kontrollgruppe; PD: Parkinsonpatienten. Zufallsblock im Vortraining: Block 11. Zufallsblöcke im fMRT-Experiment: 1., 3., 5. und 7. Block in jedem Scan.

ebenfalls mit vergleichbaren Reaktionszeiten im ersten Block ($t_{12} = 0.82$, $p < .428$). Die Fehlerprozentsätze unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen (Kontrollpersonen: 2.1%; Patienten: 3.0%; $t_{12} = -0.81$, $p < .433$).

Die über alle Sequenzblöcke gemittelten Reaktionszeiten betragen 469 ms für Kontrollen und 505 ms für Patienten. In den Zufallsblöcken lagen die mittleren Reaktionszeiten für Kontrollpersonen bei 503 ms, bei Patienten bei 529 ms. Somit ergibt sich ein sequenzspezifischer Lerneffekt von 34 ms in der Kontrollgruppe und 24 ms in der Patientengruppe. Zur Prüfung des sequenzspezifischen Lernindex 2 wurde eine Meßwiederholungs-Varianzanalyse mit den within-Faktoren Training⁹ (12) und Regularität (2) sowie dem between-Faktor Gruppe gerechnet. Sie ergab Haupteffekte für die Faktoren Regularität ($F_{1,12} = 25.34$, $p < .000$) und Training ($F_{11,132} = 2.51$, $p < .007$), jedoch nicht für Gruppe. Keine der Interaktionen wurde signifikant. Wie aus Abbildung 8.3 ersichtlich, blieben die Unterschiede zwischen Sequenz- und Zufallsblöcken im Verlauf des Experiments gleich. Die Reaktionszeiten der jeweils ersten Zufallsblöcke der Runs 2, 3 und 4 fielen im Vergleich zu den unmittelbar darauffolgenden Sequenzblöcken allerdings unerwartet niedrig aus. Sie wichen statistisch nicht von den benachbarten Sequenzblöcken ab ($t_{13} = -1.06$, $p < .308$) und rangierten niedriger als die darauffolgenden Zufallsblöcke ($t_{13} = -3.19$, $p < .007$).

Die Nachbefragung hatte, wie oben dargestellt, drei Teile. Bei der Befragung gaben fünf der gesunden Kontrollpersonen und sechs Patienten an, eine Abfolge bemerkt zu haben. Vier Probanden

⁹Die jeweils ersten Zufallsblöcke der Runs wurden hierbei nicht berücksichtigt

in der Kontrollgruppe und fünf Patienten hatten die Abfolge bereits im Vortraining bemerkt, je eine Person pro Gruppe erst in der fMRT-Simulation. Die Vorhersageleistung in der Generierungsaufgabe, d.h. der mittlere Prozentsatz korrekt vorhergesagter Triplets, lag in beiden Gruppen über dem Zufallsniveau von 33% (KG: 40%, Range: 25-67%; PD: 43%, Range 21-71%). Die Vorhersageleistung unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Beim freien Abruf wurden die längsten reproduzierten Sequenzfragmente ermittelt. Der Mittelwert lag mit 4.43 in beiden Gruppen unter der Signifikanzgrenze für überzufällig lange Fragmente. In beiden Gruppen konnte jeweils eine Person ein Fragment der Länge 6 reproduzieren, dessen Auftretenswahrscheinlichkeit über dem Zufallsniveau von 10% lag.

Bildgebungsdaten Die gemittelten z-maps für Parkinsonpatienten und Kontrollpersonen sind in Abbildung 8.4 dargestellt. Die maximalen z-Werte der stärksten Aktivierungen und ihre Talairach-Koordinaten¹⁰ sind Tabelle 8.4 zu entnehmen. Da die Aktivierungen der Parkinsonpatienten insgesamt etwas schwächer ausfielen als die der Kontrollpersonen, wurden unterschiedliche Schwellen gewählt, die proportional zur maximalen Aktivierung waren. Für jede Gruppe wurden die oberen 40% der gefundenen Aktivierungen zur Darstellung ausgewählt. Dies entsprach in der Kontrollgruppe einer z-Schwelle von 4.5 ($p < .000002$), in der Patientengruppe einer z-Schwelle von 4.0 ($p < .00002$).

Die größten kortikalen Aktivierungen fanden sich in beiden Gruppen in der Medianebene, die Mehrzahl davon auf der linken Seite. Ein Areal im anterioren frontomedianen Cortex (aFMC) war bilateral aktiviert. Darüberhinaus war ein Gebiet im Grenzbereich zwischen posteriorem cingulären Cortex und Präcuneus (PCC/Prae) links aktiviert. Es zog sich vom retrosplenialen Cortex bis hoch in mediale parietale Gebiete. Sowohl die Aktivierung im aFMC als auch die in PCC/Prae waren konsistent in den individuellen z-Maps zu finden. Der anteriore cinguläre Cortex (ACC) war in beiden Gruppen supraventrikulär hinter dem Knie des cingulären Cortex aktiviert. Bei den Parkinsonpatienten, nicht jedoch bei Kontrollen, fand sich zusätzlich eine Aktivierung des prägenualen ACC. Bei den Kontrollen hingegen kam eine mehr inferior gelegene frontomediane Region hinzu. Darüberhinaus war in der Kontrollgruppe ein kleines Areal im Gyrus frontalis inferior am Rande des anterioren Sulcus frontalis inferior aktiviert. Im Striatum fanden sich bei den Kontrollpersonen bilateral Aktivierungsfoci in den Corpus Nuclei caudati und eine kleine Aktivierung des lateralen rechten Putamens. In der Patientengruppe war lediglich der linke Nucleus caudatus signifikant aktiviert, wobei die Lokalisation etwas mehr superior gelegen war als bei den Kontrollen. Im rechten Striatum fand sich auch bei niedrigerer Schwelle keine signifikante Aktivierung.

¹⁰Die drei orthogonalen Raumebenen werden der naturwissenschaftlichen Konvention folgend durch die Koordinaten x, y und z bestimmt. Bezogen auf die Ausdehnung des Gehirns bezeichnet x die Achse von Ohr zu Ohr, y die Achse von der Nase zum Hinterkopf und z die Körperachse von oben nach unten. Der Mittelpunkt einer hypothetischen Linie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur im Gehirn (AC-PC-Linie) dient als Nullpunkt. Lokalisationen links, hinter und über diesem Punkt werden mit negativen x-, y- bzw. z-Werten angegeben. Die angegebenen Koordinaten sind dem Standardgehirn nach Talairach und Tournoux (1988) entsprechend normiert.

Tabelle 8.4: Ergebnisse des fMRT-Experiments 3b. Gruppenweise gemittelte Aktivierungen im Kontrast der Sequenz- gegen Zufallsbedingung. *z* max: maximaler *z*-Wert; Lokalisierung: Talairach-Koordinaten von *z*-max; BA: Brodmann-Areal; FMC: Frontomedianer Cortex; PCC: Posteriorer cingulärer Cortex; ACC: Anteriorer cingulärer Cortex.

Areal	Seite	z-max	Lokalisierung			BA
			x	y	z	
Kontrollpersonen ($z > 4.5, p < .000002$)						
<i>Striatum</i>						
Nucleus Caudatus	L	5.83	-11	13	17	NC
Nucleus Caudatus	R	5.23	13	21	7	NC
Putamen	R	5.09	27	9	-1	Pu
<i>Cortex</i>						
Anteriorer FMC	L	7.51	-12	50	17	9/10/32
Präcuneus/PCC	L	6.82	-11	-49	29	7/31
Anteriorer FMC	R	6.51	12	50	14	9/10/32
Gyrus frontalis inferior	L	6.01	-36	37	7	46
Inferiorer FMC	L	5.98	-8	44	-1	32
ACC	L	5.78	-10	24	18	24
Parkinsonpatienten ($z > 4.0, p < .00002$)						
<i>Striatum</i>						
Nucleus Caudatus	L	5.21	-15	18	14	NC
<i>Cortex</i>						
Anteriorer FMC	L	6.29	-10	60	13	9/10/32
Präcuneus/PCC	L	5.36	-4	-64	32	7/31
Anteriorer FMC	R	4.77	18	49	22	9/10/32
ACC (inferior)	L	4.69	-9	37	10	24
ACC (superior)	L	4.47	-10	16	24	24

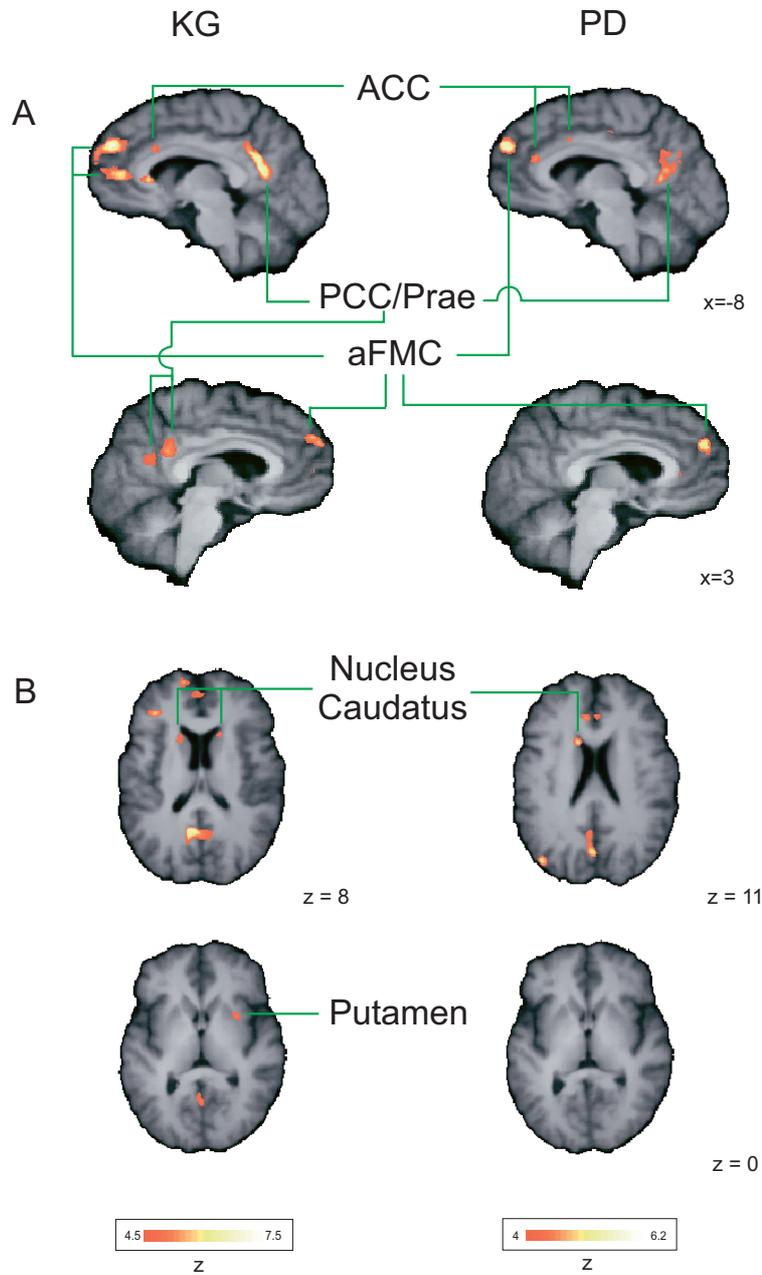


Abbildung 8.4: Aktivierungen beim Kontrast der Sequenz- vs. Zufallsbedingung in Experiment 3b. A: Sagittalansicht. Oben: linke Medianebene, Unten: rechte Medianebene. B: Horizontalansicht. Oben: Striatum (superiore Areale). Unten: Striatum (inferiore Areale). Abkürzungen im Text.

Sekundäre ROI-Analyse Anhand einer über alle 14 Versuchsteilnehmer gemittelten z-Map wurden die maximalen z-Werte der drei striatalen und sieben größten kortikalen Areale ausgewählt. Um diese Aktivationszentren herum wurden ROIs mit 5 x 5 x 5 Voxeln Durchmesser definiert. Für jede Person und jedes Voxel wurde der mittlere z-Wert berechnet und mit dem sequenzspezifischen Lernindex 2 des fMRT-Experiments korreliert. Wie Tabelle 8.5 zeigt, korreliert die Größe des Lerneffekts signifikant mit der Aktivierung im aFMC links, nicht aber mit den übrigen Gebieten. Der positive korrelative Zusammenhang von $r = .64$ ist in Abbildung 8.5 graphisch dargestellt. Eliminiert man die beiden Ausreißerwerte, so erhöht sich die Korrelation auf, $r = .84$, $p < .001$. Für den rechten aFMC und den ACC besteht eine Tendenz in Richtung auf einen positiven Zusammenhang, der jedoch nicht signifikant wurde. Für die Parameter der Nachbefragung konnte ebenfalls kein korrelativer Zusammenhang mit der Aktivierungsstärke festgestellt werden.

Tabelle 8.5: Ergebnisse der ROI-Analyse in Experiment 3b. Lokalisierung: zentrales Voxel der ROI; BA: Brodmann-Areal; FMC: Frontomedianer Cortex; PCC: posteriorer cingulärer Cortex; ACC: Anteriorer cingulärer Cortex; Korrelation: Spearman-Rangkorrelation zwischen individuellem mittleren z-Wert des ROI und Index 2, d.h. dem individuellen sequenzspezifischen Lerneffekt.

Areal	Seite	Lokalisierung			BA	Korrelation	
		x	y	z		r	p
<i>Striatum</i>							
Nucleus Caudatus	L	-16	18	11	NC	.06	.828
Nucleus Caudatus	R	14	20	5	NC	.34	.233
Putamen	R	17	7	-4	Pu	.26	.375
<i>Cortex</i>							
Anteriorer FMC	L	-10	55	12	9/10/32	.64	.013
Anteriorer FMC	R	10	51	13	9/10/32	.46	.102
ACC	L	-11	18	20	24	.37	.191
ACC	R	6	25	12	24	.45	.110
PCC/Präcuneus	L	-7	-49	27	7/31	.29	.318
PCC/Präcuneus	R	3	-39	30	7/31	.37	.191
Inferiorer FMC	L	-9	47	-2	32	.34	.240

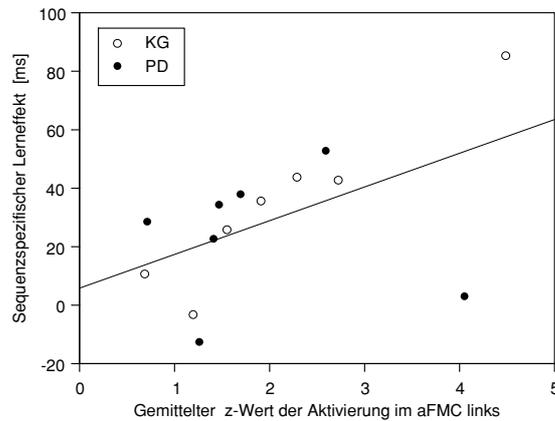


Abbildung 8.5: Korrelation zwischen sequenzspezifischem Lerneffekt und mittlerem z-Wert der Aktivierung im anterioren frontomedianen Cortex links. Punkte symbolisieren die Werte einzelner Versuchsteilnehmer. KG: Kontrollgruppe; PD: Parkinsonpatienten.

8.2.4 Diskussion

Zur Beantwortung der Fragestellung, welche Hirnareale allgemein bei der Bearbeitung zuvor erlernter Sequenzen im Vergleich zu Zufallssequenzen aktiviert sind, sollen zunächst die Befunde bei gesunden Probanden diskutiert werden. Die Auswertung der behavioralen Daten der Kontrollgruppe ergab, daß die Lerneffekte aus dem Vortraining trotz veränderter Umgebungsbedingungen in die fMRT-Situation übertragen wurden und zu einem Ansteigen der Reaktionszeiten in Zufallsblöcken führten. Das allgemeine Niveau der Reaktionszeiten lag während der fMRT-Messung allerdings höher als im Vortraining, was auf Störeinflüsse wie Lärmbelastung, ungewohnte Enge, liegende Körperhaltung und fehlende visuelle Kontrolle der Hände zurückzuführen sein dürfte.

Wie die Auswertung der bildgebenden Daten der Kontrollgruppe zeigte, waren bei der Ausführung erlernter Sequenzen auf striataler Ebene der Nucleus caudatus bilateral und das Putamen rechts aktiviert. Der Vergleich mit früheren SRT-Bildgebungsstudien (vgl. 4.3) zeigt, daß striatale Aktivierungen in allen früheren Studien gefunden wurden. In der Studie von Rauch et al. (1997b), in der ebenfalls die „Multi-SRT“-Methode verwendet wurde, waren striatale Areale aktiviert, die denen der vorliegenden Studie entsprechen. Auch hier wurde lediglich im rechten Putamen eine Aktivierung gefunden. Im Unterschied dazu waren die Aktivierungen bei Doyon et al. (1996), Rauch et al. (1995) und Berns et al. (1997) im ventralen Striatum lokalisiert, d.h. weiter inferior gelegen als in der vorliegenden Studie. Es ist allerdings fraglich, inwieweit angesichts der schlechteren räumlichen Auflösung von PET zwischen ventralem Striatum und höhergelegenen striatalen Arealen unterschieden werden kann. Wie die ROI-Analyse zeigte, korrelierten die striatalen Aktivierungen nicht mit der Größe des Lerneffekts,

d.h. sie waren bei „guten“ Lernern nicht stärker ausgeprägt als bei „schlechten“ Lernern. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis wäre, daß dem Striatum eine eher allgemeinere Funktion beim motorischen Lernen zukommt, etwa das Verknüpfen von sensorischer Information und zugeordneten Reaktionen (vgl. Brown & Marsden, 1998), das unabhängig ist vom Vorliegen einer regelmäßigen Struktur der Sequenz. Der Befund, daß das Striatum beim Kontrast von Sequenzbedingung und Zufallsbedingung in bisherigen SRT-Studien stets aktiviert war, könnte auf der Tatsache beruhen, daß in der Sequenzbedingung Reaktionen und Reize aufgrund antizipatorischer Prozesse in anderen Hirnregionen schneller verknüpft werden können.

Auf der Ebene des Cortex waren vor allem fronto- und parietomediane Areale aktiviert, bevorzugt in der linken Hemisphäre. Zum einen zeigte sich eine starke, bilaterale parietomediane Aktivierung im Übergangsbereich zwischen PCC und Präcuneus. Links lateralisierte Aktivierungen in dieser Region fanden sich in bisherigen SRT-Studien bei Grafton et al. (1995) und Peigneux et al. (2000). Bilaterale Aktivierungen wurden bislang nur bei Doyon et al. (1996) berichtet, in der wie in der vorliegenden Studie ein Vortraining durchgeführt wurde. Der Umstand, daß Aktivierungen in dieser Region besonders deutlich auftreten, wenn die Versuchspersonen die Sequenz bereits früher bearbeitet haben, spricht für die Hypothese, daß die PCC/Prae-Aktivierung mit dem Gedächtnisabruf in Zusammenhang steht (vgl. 4.3; Aggleton & Brown, 1999). Betrachtet man die Bildgebungsliteratur allgemein, so waren Areale in dieser Region in mehreren Studien zum Abruf von Wörtern oder Bildern aktiviert (Andreasen, O'Leary, Cizadlo, Arndt, Rezal, Watkins, Boles Ponto & Hichwa, 1995; Schacter, Alpert, Savage, Rauch & Albert, 1996; Tulving, Markowitsch, Craik, Habib & Houle, 1996). Sie traten nur in Versuchsbedingungen auf, in denen die Informationen entweder noch nicht fest enkodiert waren oder unter einer Reihe von Ablenkern herausgesucht werden mußten. Auch in der vorliegenden Studie handelt es sich nicht um den Abruf gefestigten, überlernten Wissens. Wie die Ergebnisse der Nachbefragung im vorliegenden Experiment zeigen, gaben fast alle Personen an, das Vorliegen einer bestimmten Abfolge zu ahnen, konnten jedoch nur kurze Fragmente der Sequenz reproduzieren.

Im frontalen Teil der Medianebene waren der anteriore cinguläre Cortex und der anteriore fronto-mediane Cortex aktiviert. Der ACC ist ein Areal, dem eine wichtige Rolle im Kanon der exekutiven Funktionen zugeschrieben wird. Neuere Befunde weisen darauf hin, daß seine Funktion in der Auswahl einer Reaktion aus einer Reihe konkurrierender Handlungen besteht (Carter, Macdonald, Botvinick, Ross, Stenger, Noll & Cohen, 2000). Da diese Anforderung auch bei der Reaktionsauswahl in SRTs besteht, ist gut erklärbar, warum der ACC in der vorliegenden Studie wie auch in mehreren früheren SRT-Studien aktiviert ist.

Die stärkste Aktivierung trat im anterioren frontomedianen Cortex auf. Bemerkenswerterweise zeigte diese Aktivierung in der ROI-Analyse den einzigen signifikanten korrelativen Zusammenhang mit dem behavioralen Lerneffekt. Je stärker die Aktivierung in diesem Areal, desto größer der behaviorale Lerneffekt, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Dies wirft die Frage auf, ob dieses Areal das neuroanatomische Korrelat der unter 7.2.4 diskutierten antizipatorischen Aufmerksamkeits-

verschiebung sein könnte. In bisherigen SRT-Studien wurden frontomediane Aktivierungen in den Studien von Peigneux et al. (2000) und Doyon et al. (1996) berichtet (vgl. 4.3). Bei genauerer Betrachtung liegt die mediane Aktivierung bei Peigneux et al. (2000) weiter posterior im Übergangsbereich zum prämotorischen Cortex, die mediane Aktivierung bei Doyon et al. (1996) jedoch an vergleichbarer Stelle wie im vorliegenden Experiment. Wie bereits erwähnt, ist diese Studie bisher die einzige, in der ein Versuchsdesign mit vorausgehendem Training verwendet wurde. Daraus läßt sich schließen, daß die Funktion des aFMC davon abhängt, ob Versuchspersonen zu Beginn der fMRT-Messung bereits über Vorwissen bezüglich der Sequenz verfügen.

Um die Funktion dieses Areals weiter einzugrenzen, sei ein Vergleich mit bildgebenden Studien erlaubt, die eine Aktivierung im gleichen Areal fanden, obwohl andere Aufgaben verwendet wurden. In einer Studie zum Textverstehen ließen Ferstl und von Cramon (in press) Versuchspersonen urteilen, ob zwischen zwei aufeinanderfolgenden Sätzen ein inhaltlicher Zusammenhang bestand. Eine frontomediane Aktivierung an gleicher Stelle wie im vorliegenden Experiment trat dann auf, wenn Informationen zur Herstellung eines Zusammenhangs mit Hilfe von Weltwissen inferiert werden konnten.¹¹ Die Autoren folgerten, daß der frontomediane Cortex in einer Aufgabe, die das aktive Inferieren von Hintergrundinformationen erfordert, der Selbstinitiiierung kognitiver Prozesse dient. In einer weiteren PET-Studie zum Textverstehen war ein Areal an ähnlicher Stelle aktiviert, wenn das Verständnis der Geschichten erst durch Inferenzen bezüglich der Gefühle und Motivationen der handelnden Personen möglich wurde (Fletcher, Happe, Frith, Baker, Dolan, Frackowiak & Frith, 1995).

Im folgenden sollen die Ergebnisse der Parkinsonpatienten mit denen der gesunden Probanden verglichen werden. Allgemein ist aus methodischer Sicht festzustellen, daß sich in beiden Gruppen mittels Blockdesign ausreichend große BOLD-Effekte messen ließen. Die Aktivierungen der Parkinsonpatienten fielen etwas geringer aus als die der Kontrollgruppe, waren aber ausreichend stark, um bedeutsame Aktivierungen nachweisen zu können.

Die Auswertung der behavioralen Daten zeigte, daß während des Vortrainings die generellen Trainingseffekte der Parkinsonpatienten geringer ausfielen als in der Kontrollgruppe. Dies entspricht den Ergebnissen der Mehrzahl bisheriger behavioraler SRT-Studien (vgl. 3.3). Der sequenzspezifische Lerneffekt im Vortraining unterschied sich nicht signifikant, obwohl er numerisch deutlich geringer war als bei den Kontrollen. Dieses Ergebnis könnte auf die geringe Gruppengröße und die daraus resultierenden großen Standardabweichungen zurückgehen. Der sequenzspezifische Lerneffekt in der fMRT-Simulation war jedoch numerisch wie statistisch vergleichbar. Dieser Befund kann mit der Stichprobenselektion erklärt werden: es wurden nur Patienten in den Anfangsstadien der Erkrankung untersucht, bei denen der Dopaminmangel noch gut pharmakologisch kompensierbar ist. Eine derartige Stichprobenselektion ist allerdings bei fMRT-Studien unumgänglich, da die Messung von Patienten

¹¹Beispiel: „Die Scheinwerfer waren seit gestern abend an. Das Auto startet nicht.“. Zur Herstellung des inhaltlichen Zusammenhangs muß inferiert werden, daß die Autobatterie sich über Nacht entladen hat.

mit weiter fortgeschrittener Erkrankung Bewegungsartefakte verursachen und die Belastbarkeit der Patienten überschreiten würde.

Die fronto- und parietomedianen Aktivierungen fielen in den beiden untersuchten Gruppen sehr ähnlich aus.¹² Deutliche Gruppenunterschiede bestanden jedoch in bezug auf die Aktivierungen im Striatum. Bei gesunden Probanden fanden sich Aktivierungen im Körper des Nucleus caudatus bilateral sowie im rechten Putamen. In der Patientengruppe traten dagegen keine bedeutsamen rechts-lateralisierten Aktivierungen im Putamen und Nucleus caudatus auf. Dies ist gut mit den klinischen Merkmalen der Parkinsonpatienten vereinbar. Fünf von sieben Patienten hatten unilaterale motorische Symptome links (Hoehn und Yahr-Stadium I), d.h. die Degeneration des dopaminergen Systems war auf der rechten Seite weiter fortgeschritten. Der Befund, daß Parkinsonpatienten trotz ausbleibender rechtsseitiger striataler Aktivierung vergleichbare sequenzspezifische Lerneffekte während der fMRT-Messung zeigten, deutet ebenso wie die oben dargestellten Ergebnisse der ROI-Analyse darauf hin, daß nach vorherigem intensiven Training der sequenzspezifische Lerneffekt nicht von der intakten Funktion des Striatums abhängt.

¹²Der Umstand, daß das PCC/Prae-Areal bei den Patienten nur links erscheint, ist schwellenbedingt. Bei Absenken der Schwelle zeigt sich auch hier eine Aktivierung.

Kapitel 9

Allgemeine Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde das Thema „Implizites Sequenzlernen bei Morbus Parkinson“ mit Fragestellungen aus der Perspektive der Kognitionspsychologie, Klinischen Neuropsychologie und funktionellen Neuroanatomie untersucht. Im folgenden soll ausgeführt werden, was die Ergebnisse der Arbeit zur Beantwortung dieser Fragestellungen beitragen konnten und welche weiterführenden Überlegungen sich aus der Synthese der verschiedenen Untersuchungsansätze ergeben.

Die kognitionswissenschaftliche Perspektive: Welche Subprozesse sind beim Sequenzlernen beteiligt? Welche Rolle spielt das Handlungseffektlernen?

Im ersten Experiment wurde die Frage geprüft, ob sich R-R-Lernen, S-S-Lernen und R-S-Lernen als Subprozesse des Sequenzlernens bei jungen, gesunden Versuchspersonen intraindividuell voneinander differenzieren lassen. Hierzu wurde eine modifizierte Version der Sequenzlernaufgabe von Zießler und Nattkemper (in press) verwendet. Um das Design an die Erfordernisse zukünftiger Patientenstudien anzupassen, wurde das Experiment um ein Drittel verkürzt und die Bildschirmanordnung verändert. Wichtigstes Ergebnis der Studie war, daß die Ergebnisse von Zießler und Nattkemper (in press) mit der patientengerechten Modifikation des Paradigmas repliziert werden konnten. Die sequenzspezifischen Lerneffekte fielen in Bedingung S1 größer aus als in den beiden anderen Bedingungen. Da dieses Ergebnis die Komplexität der Reaktions-Stimulus-Relationen widerspiegelte, kann es als Hinweis auf die Bedeutung des R-S-Lernens gewertet werden. Die Auswertung der Einzeltrials in den Zufallsblöcken ergab, daß sich der Effekt des R-S-Lernens nicht nur in den Sequenzblöcken, sondern auch in den Zufallsblöcken zeigte. Es kam nur dann zu einer signifikanten Beschleunigung der Reaktionen auf das zweite Trial eines Stimuluspaars, wenn dessen R-S-Relationen identisch waren mit denen eines Stimuluspaars der Sequenz. Somit konnte R-S-Lernen auch intraindividuell demonstriert werden. Insgesamt gesehen war die patientengerechte Adaptation des Experiments gut

geeignet, um die Bedeutung der drei Teilprozesse auf das Ausmaß des Sequenzlernens zu differenzieren.

Die oben dargestellten Ergebnisse der inter- und intraindividuellen Auswertung von Experiment 1 weisen darauf hin, daß dem Handlungseffektlernen, operationalisiert als R-S-Lernen, eine substantielle Bedeutung beim Sequenzlernen zukommt. Je einfacher der Zusammenhang zwischen Reaktion und nachfolgendem Zielreiz, desto größer fällt der Lerneffekt aus. Dieser Befund ist durchaus plausibel: in einer Situation, in der ein bestimmtes Ereignis x möglichst rasch beantwortet werden soll, ist es am effektivsten, dieses Ereignis aufgrund eines unmittelbar vorausgehenden Ereignisses $x-1$ antizipieren, um dadurch die darauffolgende Reaktion schneller initiieren zu können. Beim Sequenzlernen ist das dem Zielreiz unmittelbar vorausgehende Ereignis die Reaktion auf den vorangegangenen Stimulus.

Angesichts dieser Argumente stellt sich die Frage, warum die Hypothese, daß Handlungsabfolgen vor allem anhand ihrer Effekte gelernt werden, erst in letzter Zeit systematisch untersucht wurde, während sich dem Stimulus- und Reaktionslernen bereits eine Reihe von Studien widmeten. Dies mag damit zusammenhängen, daß Versuchsteilnehmer in der Nachbefragung nicht berichten, einen Zusammenhang zwischen dem Betätigen einer bestimmten Taste und dem nachfolgenden Reiz bemerkt zu haben. Als beispielsweise in einer Vorstudie zu Experiment 1 eine Generierungsaufgabe zu den R-S-Relationen eingesetzt wurde, verstanden die Versuchspersonen nicht einmal die Instruktion. Offenbar scheinen nur Ereignisse, die als *gleichartig* eingeschätzt werden, wie eine Abfolge motorischer Reaktionen oder eine Abfolge von Reizen, als Elemente einer sequentiellen Struktur bemerkt zu werden. In seiner Ubiquität erinnert dieses Phänomen beinahe an ein Gestaltgesetz. Aus neurowissenschaftlicher Perspektive könnte die Herstellung von Zusammenhängen zwischen Gleichartigem als eine Art „top-down“-Rekonstruktion betrachtet werden, die im Normalfall eine nützliche Heuristik bei der Erklärung von Umweltphänomenen darstellt. Die tatsächliche Verarbeitung sequentieller Ereignisse im Gehirn erfolgt jedoch möglicherweise anhand anderer Kriterien, wobei nicht zwischen Stimuli und Reaktionen wie z.B. Fingerbewegungen unterschieden wird. Eine Überprüfung dieser Hypothesen würde weitergehende Studien zu basalen Sequenzierungsprozessen mit einer Kombination experimenteller Methodik und zeitlich hochauflösender bildgebender Verfahren erfordern.

Die klinisch-neuropsychologische Perspektive: Gibt es ein Sequenzlerndefizit bei Morbus Parkinson? Wenn ja, worauf beruht es?

Nachdem im ersten Experiment die Möglichkeit der Differenzierung von Subprozessen und die Bedeutung des R-S-Lernens gezeigt werden konnte, wurde in Experiment 2 die klinisch-neuropsychologische Fragestellung untersucht, ob und unter welchen Bedingungen das sequenzspezifische Lernen bei Parkinsonpatienten beeinträchtigt ist. In Experiment 2a wurde speziell die Frage geprüft, ob bei Morbus Parkinson einer oder mehrere der genannten Subprozesse des Sequenzlernens betroffen sind. Die Ergebnisse bestätigten den Befund von Experiment 1, daß bei komplexeren R-S- und

R-R-Relationen in Bedingung S4 die Lerneffekte kleiner ausfielen als bei den weniger komplexen Relationen in Bedingung S1. Der Gruppenvergleich ergab, daß bei den Parkinsonpatienten zwar in beiden Bedingungen der allgemeine Trainingseffekt reduziert war, die sequenzspezifischen Lerneffekte jedoch mit rund 150 ms ebenso groß ausfielen wie in der Kontrollgruppe. Dies spricht gegen ein generelles Sequenzlerndefizit bei Parkinsonpatienten. Gleichzeitig bedeutet dieses Ergebnis, daß bei Parkinsonpatienten keiner der Teilprozesse spezifisch betroffen ist. Die Durchführung der dritten Bedingung, mit Hilfe derer zwischen R-R und R-S-Lernen differenziert werden kann, erübrigte sich damit, da sie keinen zusätzlichen Beitrag zur Beantwortung der klinischen Fragestellung leisten konnte.

In Experiment 2b wurde der Frage nachgegangen, ob die in einigen früheren Studien (Ferraro et al., 1993; Jackson et al., 1995; Westwater et al., 1998) berichteten reduzierte sequenzspezifische Lerneffekte bei Parkinsonpatienten von peripheren Merkmalen der Aufgabe abhängen. Da sich die Versuchsanordnung in diesem Experiment von früheren klinischen Studien durch die zentrale Präsentation symbolischer Stimuli unterschied, sollte geprüft werden, ob Sequenzlerndefizite bei Parkinsonpatienten nur bei räumlicher Präsentation gleichartiger Stimuli auftreten. Tatsächlich fielen unter diesen Bedingungen die sequenzspezifischen Lerneffekte bei Patienten geringer aus als bei Kontrollpersonen. Wie in bisherigen Studien zeigte sich in der Patientengruppe keine völlige Nivellierung des Reaktionszeitunterschiedes zwischen Sequenz- und Zufallsblöcken, sondern eine Reduktion um etwa ein Drittel im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es ist unwahrscheinlich, daß dieser Gruppenunterschied auf die räumliche Kompatibilität der Stimulus-Reaktionszuordnung zurückgeht. Diese würde, wie in Kapitel 2.3.1 ausgeführt, lediglich zu einer allgemeinen Beschleunigung der Reaktionszeiten führen. Der entscheidende Faktor für die Reduktion der Lerneffekte in der Patientengruppe scheint die räumliche Stimuluspräsentation zu sein. Aus den Ergebnissen von Experiment 2a und 2b läßt sich schließen, daß bei Parkinsonpatienten kein Sequenzlerndefizit im eigentlichen Sinne vorliegt, sondern eine kognitive Beeinträchtigung anderer Natur, die in Sequenzlernaufgaben mit visuell-räumlicher Stimuluspräsentation deutlich wird. Da sich Sequenzblöcke von Zufallsblöcken durch die Antizipierbarkeit der Stimuli aus der Kombination ihrer Vorgänger unterscheiden, kann gefolgert werden, daß in der Patientengruppe die Antizipation des Ortes, an dem der nächste Stimulus erscheinen wird, beeinträchtigt ist.

Angesichts dieser Ergebnisse stellt sich die Frage, warum die Abhängigkeit der Beeinträchtigungen bei Parkinsonpatienten von der räumlichen Stimuluspräsentation bisher noch nicht festgestellt wurde. Vermutlich hat dies forschungspraktische Gründe. In bisherigen klinischen Studien wurde die Bildschirmanordnung des Originalexperimentes von Nissen und Bullemer (1987) übernommen. Da die Ergebnisse allgemeinspsychologischer Studien dafür sprachen, daß gesunde Versuchspersonen sowohl räumliche als auch nichträumliche Sequenzen lernen können, wurde nicht geprüft, inwieweit die Reduktion der Lerneffekte bei Patienten auf bestimmte idiosynkratische Merkmale der Stimuluspräsen-

tation zurückgeht. Daher wurden die Ergebnisse der Patientengruppe als allgemeines Sequenzlerndefizit interpretiert. Eine Ausnahme bildet die Studie von Helmuth et al. (2000), in der räumliche Sequenzen und Objektsequenzen parallel dargeboten wurden. Allerdings wurden die Stimuli auch hier in keiner der Versuchsbedingungen zentral präsentiert, da das Versuchsdesign erforderte, daß die Elemente der Objektsequenz an unterschiedlichen räumlichen Positionen erschienen.

Beeinträchtigungen bei der Antizipation von Stimuluspositionen sind eine relativ globale Interpretation der vorliegenden Ergebnisse. Welche kognitiven Prozesse mögen dieses Phänomen bedingen? Der mehrfach replizierte Befund, daß Parkinsonpatienten bei der Bearbeitung des Posner-Paradigmas keine Beeinträchtigungen zeigen, deutet darauf hin, daß die external getriggerte Aufmerksamkeitsverlagerung intakt ist. Im Falle von Sequenzlernaufgaben handelt es sich jedoch um eine räumliche Aufmerksamkeitsverschiebung, die selbst initiiert werden muß. Die Hypothese, daß die *internal* gesteuerte Aufmerksamkeitskontrolle ein zentrales kognitives Defizit bei Parkinsonpatienten darstellt, wurde bereits von Brown und Marsden (1988, 1998) formuliert. Die Befunde aus der Sakkadenforschung, daß prädiiktive und gedächtnisgesteuerte Sakkaden bei Parkinsonpatienten spezifisch beeinträchtigt sind (z.B. Lueck, Crawford, Henderson, Van Gisbergen, Duysens & Kennard, 1992a; Lueck, Tanyeri, Crawford, Henderson & Kennard, 1992b), stellen eine parallele Evidenz dar. Für weiterführende Studien ergibt sich die Frage, ob bei Morbus Parkinson auch in räumlichen Sequenzlernaufgaben Defizite bei antizipatorischen Sakkaden vorliegen und ob diese Defizite mit dem sequenzspezifischen Lerneffekt kovariieren.

Im folgenden soll diskutiert werden, welche Implikationen die Ergebnisse von Experiment 2 für die unter 3.1 dargestellte neuropsychologischen Rahmentheorie von Squire (1982, 1987) haben. In ihrer ursprünglichen Formulierung (Squire, 1982), postulierte die Theorie, daß bei Patienten mit Funktionsstörungen des Striatums das prozedurale Lernen allgemein beeinträchtigt ist, während der Erwerb deklarativen Wissens weitgehend intakt bleibt. Bereits die Übersicht über frühere Studien zum prozeduralen Lernen bei Morbus Parkinson in Kapitel 3.3 machte deutlich, daß Parkinsonpatienten nicht in allen Aufgaben zum prozeduralen Lernen Beeinträchtigungen zeigen. Auch für andere Patientengruppen mit striatalen Funktionsstörungen scheint die Hypothese, daß prozedurales Lernen in SRT-Aufgaben bei erhaltenem deklarativen Gedächtnis beeinträchtigt ist, kaum haltbar. Wie in Kapitel 3 dargestellt, sind die Befunde bei Patienten mit Chorea Huntington ebensowenig eindeutig wie bei Morbus Parkinson, und zudem mit mnestischen Störungen und anderen kognitiven Defiziten konfundiert. Hinzuzufügen ist, daß sich in der einzigen bisherigen Studie, in der Patienten mit unilateralen Basalganglieninfarkten untersucht wurden, das sequenzspezifische Lernen als unbeeinträchtigt erwies (Exner, 2000).

Auch die abgeschwächte Hypothese von Squire (1987), daß das Striatum nur für bestimmte prozedurale Aufgaben von Bedeutung ist, muß in bezug auf Sequenzlernaufgaben in Zweifel gezogen werden. Wie anhand der Definitionen in Kapitel 2.1 deutlich wurde, zählt der Erwerb einer regelhaf-

ten Struktur zu den essentiellen Merkmalen von impliziter Lernaufgaben. Sequenzlernaufgaben teilen dieses Merkmal mit Aufgaben zum Erlernen künstlicher Grammatiken, wie aus der Taxonomie prozeduraler Lernaufgaben in Kapitel 3.2 deutlich wurde. Das Erlernen dieser Grammatiken ist, wie R.S. Reber und Squire (1999) in einer eigenen Studie feststellten, bei Parkinsonpatienten unbeeinträchtigt. Die Autoren folgerten: „[...] *acquiring abstract information about a complex rule system does not depend on the intact function of the neostriatum.*“ (S. 241). Diese Aussage trifft offenbar auch für Sequenzlernaufgaben zu.

Im Gegensatz zum Erwerb einer regelhaften Struktur sind die verwendeten Stimuli oder der Modus der Stimuluspräsentation periphere Merkmale von Sequenzlernaufgaben, wie unter 2.3.1 ausgeführt wurde. Wenn bei Patienten mit striatalen Funktionsstörungen reduzierte sequenzspezifische Lerneffekte nur in Aufgaben mit bestimmten peripheren Merkmalen auftreten, kann die Hypothese, daß eine intakte Funktion des Striatums für das Sequenzlernen unerlässlich ist, nicht ausreichend begründet werden. Somit ist die doppelte Dissoziation von deklarativem und nondeklarativem Gedächtnis infrage gestellt. Ungeklärt bleibt zum einen, welche Funktion dem Striatum beim Sequenzlernen überhaupt zukommt, und zum anderen, welche anderen Hirnregionen bei der Bearbeitung strukturierter Sequenzen beteiligt sind. Diese Fragen sollten in einer fMRT-Studie bearbeitet werden.

Die Perspektive der funktionellen Neuroanatomie: Welche Hirnregionen sind beim Sequenzlernen beteiligt?

In der fMRT-Studie sollte die Bearbeitung implizit erlernter und zufälliger Sequenzen gegenübergestellt werden. Der Vorgehensweise experimentalpsychologischer Studien entsprechend, in denen der sequenzspezifische Lerneffekt im Zufallsblock erst nach vorherigem Training erhoben wird, wurde unmittelbar vor der fMRT-Messung ein Vortraining außerhalb des Scanners durchgeführt. Eine Vorstudie (Experiment 3a) ergab, daß sich bei älteren Probanden ohne Vortraining keine reliablen Reaktionszeitunterschiede zwischen Zufalls- und Sequenzbedingung und somit keine behaviorale Indikatoren für sequenzspezifisches Lernen ermitteln ließen. Erst bei einer Trainingsphase von 10 Blöcken mit je 96 Trials vor dem Übergang zum Zufallsblock stellten sich reliable Reaktionszeitdifferenzen ein. Die Veränderung des Reaktionszeitmusters durch die Einführung eines Vortrainings kann als erster Hinweis darauf gewertet werden, daß sich die kognitiven Anforderungen im fMRT-Teil durch das Vortraining geändert hatten. Auf diesen Punkt wird weiter unten näher eingegangen.

Wie die Auswertung der bildgebenden Daten der gesunden Probanden ergab, zeigten sich im Striatum bilaterale Aktivierungen im Körper des Nucleus caudatus sowie im rechten Putamen. Auch in früheren bildgebenden SRT-Studien waren stets striatale Areale aktiviert (vgl. 4.3). Die spezielle Lokalisation der Aktivierungen war hierbei unterschiedlich. Sie lagen in einigen Studien im Bereich von Putamen und Nucleus caudatus (Rauch et al., 1997a; 1997b; Grafton et al., 1995), in anderen Studien im ventralen Striatum (Berns et al., 1997; Doyon et al., 1996; Rauch et al., 1995). Die Lo-

kalisierung im ventralen Striatum konnte durch die vorliegende Studie nicht bestätigt werden. In der Studie von Rauch et al. (1997b), in der das „Multi-SRT“-Design verwendet wurde, waren wie in Experiment 3b sowohl Putamen als auch Nucleus caudatus rechtsseitig aktiviert. In dieser Studie korrelierte die Stärke der Aktivierung des Putamens mit der Größe des behavioralen Lerneffekts. In der vorliegenden Studie ergibt sich im Unterschied dazu keine Korrelation des Lerneffekts mit striatalen Arealen, sondern mit der Aktivierung des frontomedianen Cortex. Möglicherweise ergibt sich diese Dissoziation aus den Unterschieden im Untersuchungsdesign. Wie bereits festgestellt, untersuchten Rauch et al. (1997b) die initiale Phase des Lernprozesses, während die vorliegende Studie durch die Einführung des Vortrainings auf eine spätere Phase fokussierte.

Aus den Ergebnissen läßt sich folgern, daß das Striatum in der späten Sequenzlernphase nicht mehr maßgeblich zum Sequenzlernerfolg beiträgt. Daß striatale Aktivierungen nicht spezifisch für implizites Lernen sind, zeigen die Befunde mehrerer Bildgebungsstudien zum expliziten Lernen von Bewegungsfolgen (Jueptner, Frith, Brooks, Frackowiak & Passingham, 1997a; Jueptner, Stephan, Frith, Brooks, Frackowiak & Passingham, 1997b; Grafton, Mazziotta, Presty, Friston, Frackowiak & Phelps, 1992). Die Rolle des Striatums könnte in der Optimierung der Verknüpfung aufeinanderfolgender Reaktionen bestehen, unabhängig von ihrer Antizipierbarkeit oder sequentiellen Struktur. Diese Hypothese wäre auch mit dem Ergebnis von Experiment 2a vereinbar, daß Parkinsonpatienten mit deutlichen striatalen Funktionsstörungen eine Reduktion des generellen Trainingseffekts zeigen. Auch Befunde der Rehabilitationsforschung weisen darauf hin, daß Parkinsonpatienten beim Training alltagspraktischer Fähigkeiten mehr Übungsdurchgänge und eine längere Übungsphase benötigen, um die gleiche relative Beschleunigung zu erreichen wie Kontrollen (z.B. Soliveri, Brown, Jahanshahi & Marsden, 1992a).

Die Ergebnisse von Experiment 3b weisen darauf hin, daß dem anterioren frontomedianen Cortex (aFMC) bei der Bearbeitung zuvor erlernter Sequenzen eine zentrale Bedeutung zukommt. In diesem Areal fanden sich die höchsten z-Werte aller Aktivierungen. Darüber hinaus korrelierte die Stärke der links lateralisierten aFMC-Aktivierungen der Versuchsteilnehmer mit der Größe der individuellen Lerneffekte. Je größer die relative Beschleunigung in Sequenzblöcken im Vergleich zu Zufallsblöcken, desto stärker fiel der BOLD-Effekt in diesem Areal aus.

Auch hier ergibt sich die Frage, welche funktionelle Bedeutung der frontomedianen Aktivierung zukommt. Befunde der funktionell-neuroanatomischen und tierexperimentellen Forschung haben gezeigt, daß dem frontomedialen Cortex eine Funktion im Rahmen motivationaler und volitionaler Funktionen zukommt¹ (vgl. Yeterian & Pandya, 1991). Betrachtet man die kognitiven Anforderungen des vorliegenden Experiments, so unterscheiden sie sich in dreifacher Hinsicht von denen einer Versuchsanordnung ohne Vortraining. Erstens haben die Versuchspersonen während des Vortrainings

¹Während unter Motivation die Bildung von Intentionen verstanden wird, bezieht sich der Begriff Volition auf die Realisierung von Intentionen (Heckhausen, 1980).

bereits ein Konzept über das Vorliegen einer Regelmäßigkeit erworben. Dafür spricht das Ergebnis der Nachbefragung, in der die Versuchsteilnehmer angaben, bereits im Vortraining den Eindruck gewonnen zu haben, es gebe ein „System“. Zweitens ist dieses Konzept eher eine vage Vorstellung als gefestigtes, explizites Wissen, und daher nicht direkt in ein konkretes Handlungskonzept umsetzbar. Drittens ist die systematische Testung und Verbesserung dieses Konzepts durch die Anforderung, so schnell wie möglich zu antworten und durch die Ambiguität der Sequenz erschwert. In dieser Situation sind möglicherweise volitionale Prozesse, d.h. die Bereitschaft, Inferenzen aus dem sequentiellen Kontext für die Auswahl der eigenen Reaktion zu ziehen, entscheidend für die Verbesserung der Antizipation.

Diese volitionalen Prozesse scheinen jedoch nicht zu einer Verbesserung des expliziten Wissens zu führen, denn in der vorliegenden Studie korrelierte die Aktivierung im frontomedianen Cortex nicht mit den Indizes der Nachbefragung. Unterstützung findet die Hypothese der Lokalisation volitionaler Prozesse im aFMC auch durch Ergebnisse früherer fMRT-Studien. Wie bereits in 8.2.4 dargestellt, wurden anteriore frontomediane Aktivierungen in verschiedenen fMRT-Studien gefunden, die sich in Thematik und Versuchsordnung stark vom vorliegenden Experiment unterschieden, bei denen die Reaktionsauswahl ebenfalls durch Inferenzen aus dem Kontext verbessert werden konnte (z.B. Ferstl & von Cramon, in press; Fletcher, Happe, Frith, Baker, Dolan, Frackowiak & Frith, 1995).

Synthese der Forschungsansätze: Welche Lerneffekte und cerebralen Aktivierungen zeigen Parkinsonpatienten in einer fMRT-Sequenzlernstudie?

Die fMRT-Messung des Sequenzlernens Parkinsonpatienten stellt gewissermaßen eine Zusammenführung der genannten Perspektiven dar, weil hier behaviorale, bildgebende und klinische Parameter miteinander verglichen werden können. Da bisher noch keine Bildgebungsstudien zum Sequenzlernen mit älteren Probanden und Parkinsonpatienten vorlagen, bezog sich eine grundlegende methodische Fragestellung auf die Durchführbarkeit einer fMRT-Studie mit diesen Stichproben. Die Auswertung der bildgebenden Daten zeigte, daß sich in beiden Gruppen mittels Blockdesign BOLD-Effekte von ausreichender Stärke für den Nachweis von Aktivierungen messen ließen. Allerdings ist wegen aufgrund der technischen Beschränkungen der fMRT nur Patienten in den Anfangsstadien der Erkrankung untersuchbar.

Die bildgebenden Daten in Experiment 3b zeigten, daß die kortikalen, fronto- und parietomedianen Aktivierungen (aFMC, ACC und PCC/Prae) bei Patienten und Kontrollprobanden sehr ähnlich ausfielen. Dies kann auch als Validierung der Ergebnisse in den Einzelgruppen gewertet werden, denn die Auswertung der beiden Gruppen erfolgte separat. [1,5cm]Auch das wesentliche Ergebnis der ROI-Analyse, die Korrelation der aFMC-Aktivierung mit dem sequenzspezifischen Lerneffekt, galt für Patienten ebenso wie für gesunde Probanden.

Vor dem Hintergrund, daß der Parkinsonkrankheit eine Degeneration des dopaminergen Systems zugrundeliegt, war der Vergleich der striatalen Aktivierungen bei Patienten und Kontrollpersonen von besonderem Interesse. In der Patientengruppe zeigte sich nur im linken Nucleus caudatus eine Aktivierung, während bei den gesunden Probanden der Nucleus caudatus bilateral und das Putamen rechts aktiviert war. Dieser Befund entsprach der klinischen Symptomatik der untersuchten Stichprobe, da bei der überwiegenden Zahl der Patienten die motorische Symptomatik links lateralisiert und dementsprechend die Degeneration im rechten Striatum weiter fortgeschritten war. Trotz der Unterschiede in den striatalen Aktivierungen waren die behavioralen Lerneffekte der Patienten im fMRT-Teil mit denen der gesunden Probanden vergleichbar. Im Vortraining war der generelle Trainingseffekt reduziert, während der sequenzspezifische Lerneffekt numerisch, aber nicht signifikant geringer ausfiel. Dieses Ergebnis scheint den behavioralen Ergebnissen von Experiment 2 zu widersprechen, daß sich bei Bearbeitung einer räumlichen SRT-Aufgabe Sequenzlerndefizite zeigten. Methodisch läßt sich argumentieren, daß die Gruppengröße in Experiment 3 mit sieben Patienten angesichts der hohen Streuungen für eine Signifikanzprüfung recht klein war. Vor allem aber ist zu berücksichtigen, daß in diesen beiden Experimenten unterschiedliche Patientengruppen untersucht wurden. Die Patienten in Experiment 3 befanden sich erst im Anfangsstadium der Erkrankung, die Patienten in Experiment 2 dagegen in fortgeschrittenen Stadien. Die behavioralen Ergebnisse von Experiment 3 sprechen dafür, daß Unterschiede im sequenzspezifischen Lerneffekt erst in den fortgeschrittenen Erkrankungsstadien so ausgeprägt sind, daß sie trotz der in klinischen Studien üblichen hohen interindividuellen Streuung signifikant werden. Um den Einfluß des Erkrankungsstadiums auf die Funktion des Striatums und des frontomedianen Cortex abzuschätzen, soll im folgenden auf neuroanatomische und neurobiologische Befunde zur Degeneration des dopaminergen Systems bei Morbus Parkinson eingegangen werden.

Aus der Perspektive der funktionellen Neuroanatomie haben Striatum und frontomedianer Cortex eine wichtige Gemeinsamkeit: beide sind Teil des dopaminergen Systems und beziehen wichtige Afferenzen aus dem Mittelhirn². Seit den 1960er Jahren ist bekannt, daß sich die mesencephalen dopaminergen Neuronen in verschiedene Faserbündel gliedern lassen (Dahlström & Fuxe, 1964). Die Zellgruppe A9 befindet sich im Bereich der Substantia nigra und die Zellgruppe A10 medial davon im ventralen Tegmentum. Williams und Goldmann-Rakic (1998) konnten zeigen, daß das mediale Faserbündel A10 in den frontomedianen Cortex projiziert (*medialer Pfad*), während die weiter lateral gelegenen A9-Neuronen via Striatum und Thalamus zum dorsolateralen frontalen Cortex ziehen (*lateral Pfad*). Weiter oben wurde bereits die Hypothese formuliert, daß im aFMC volitionale Prozesse lokalisiert sind, die eine Verbesserung der Antizipation räumlicher Stimuli und damit eine Vergrößerung sequenzspezifischer Lerneffekte ermöglichen. Dies bedeutet, daß bei der Bearbeitung bereits erlernter Sequenzen eher der mediale als der laterale dopaminerge Pfad beteiligt ist.

²Mittelhirn: Mesencephalon

Betrachtet man die Ergebnisse des fMRT-Experiments, so zeigten Parkinsonpatienten in den Anfangsstadien der Erkrankung vergleichbare aFMC-Aktivierungen und sequenzspezifische Lerneffekte, jedoch geringere striatale Aktivierungen als Kontrollpersonen. Eine Erklärung für dieses Ergebnismuster ergibt sich aus der genaueren Betrachtung der Degeneration des dopaminergen Systems bei Morbus Parkinson. Untersuchungen des mesencephalen Hirngewebes verstorbener Parkinsonpatienten ergaben, daß der mediale Pfad von der Degeneration in geringerem Ausmaß betroffen ist als der laterale Pfad. So konnten Fearnley und Lees (1991) zeigen, daß die Reduktion dopaminproduzierender Neuronen bei Parkinsonpatienten in der ventrolateralen Substantia nigra, d.h. am Ausgangspunkt des lateralen Pfades, beginnt und im Verlauf der Erkrankung dort am stärksten ausgeprägt ist. Die wurde bestätigt durch eine Untersuchung apoptotischer Prozesse³ im Mesencephalon von Parkinsonpatienten, die in der lateroventralen Substantia nigra deutlicher ausgeprägt waren als im medialen Teil (Hartmann, Hunot, Michel, Muriel & Vyas, 2000). In einer molekulargenetischen Studie fanden sich Hinweise darauf, daß lateral gelegene A9-Neuronen die parkinsontypische Zelldegeneration schlechter kompensieren können als mediale A10-Neuronen (Tong, Kingsbury & Foster, 2000). Eine F-Dopa - PET-Studie⁴ konnte nachweisen, daß bei Parkinsonpatienten in späten Erkrankungsstadien im Gegensatz zu Patienten im Anfangsstadium der striatale *und* mediale Pfad des dopaminergen Systems betroffen ist (Rakshi, Uema, Ito, Bailey & Morrish, 1999).

Die dargestellten neurobiologischen Befunde bieten eine Erklärung dafür, daß im vorliegenden fMRT-Experiment die frontomedianen Areale bei Parkinsonpatienten in den Anfangsstadien der Erkrankung in vergleichbarem Maße aktiviert waren wie bei Kontrollpersonen. Da der mediale dopaminerge Pfad bei dieser Patientenstichprobe noch weitgehend intakt war, schnitten sie trotz fortgeschrittener striataler Degeneration vergleichbar zu Kontrollen ab. Im Unterschied dazu war der mediale Pfad bei den Patienten in Experiment 2b im späteren Stadium der Erkrankung bereits stärker betroffen. Die antizipatorische Verlagerung der Aufmerksamkeit war in dieser Gruppe stärker beeinträchtigt, wodurch ein Teil des Reaktionszeitvorteils in den Sequenzblöcken wegfiel. Weitere Studien sind nötig, um eine gezielte empirische Überprüfung dieser Hypothesen zu leisten.

Nicht nur am Anfang, sondern auch am Ende dieser Arbeit wurde deutlich, daß selbst in einem gut untersuchten Bereich wie dem Sequenzlernen in bezug auf den Zusammenhang zwischen der Degeneration des dopaminergen Systems und den kognitiven Veränderungen bei Morbus Parkinson viele Fragen offen bleiben. Der Versuch, verschiedene neurowissenschaftliche Ansätze und Methoden zur Erforschung dieser Fragen zu kombinieren, erscheint der Verfasserin am Ende dieser Arbeit jedoch ebenso lohnenswert wie am Anfang.

³Apoptose: Zelltod

⁴Der radioaktive Marker F-Dopa wird zur Markierung der präsynaptischen Dopaminrezeptoren verwendet. Der Vorteil ist, daß Patienten *in vivo* untersucht werden können.

Literatur

- Aggleton, J. P. & Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behavioral and Brain Sciences*, 22, 425–489.
- Aguirre, G. K. & D'Esposito, M. (2000). Experimental design for brain fMRI. In C. Moonen & P. Bandettini (Hrsg.), *Functional MRI* (S. 369–380). Berlin: Springer.
- Aguirre, G. K., Zarahn, E. & D'Esposito, M. (1998). The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *NeuroImage*, 8, 360–369.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R. & Strick, P. L. (1986). Parallel organisation of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357–381.
- Allain, H., Lieury, A., Thomas, V., Reymann, J. M., Gandon, J. M. & Belliard, S. (1995). Explicit and procedural memory in Parkinson's disease. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 49, 179–186.
- Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezal, K., Watkins, G. L., Boles Ponto, L. L. & Hichwa, R. D. (1995). II. PET studies of memory: Novel versus practices free recall of word lists. *Neuroimage*, 2, 296–305.
- Aylward, E. H., Anderson, N. B., Bylsma, F. W., Wagster, M. V., Barta, P. E., Sherr, M., Feeney, J., Davis, A., Rosenblatt, A., Pearlson, G. D. & Ross, C. A. (1998). Frontal lobe volume in patients with Huntington's disease. *Neurology*, 50, 252–258.
- Beck, A. T. & Steer, R. A. (1987). *Beck Depression Inventory Manual*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Belliveau, J. W., Kwong, K. K., Kennedy, D. N., Baker, J. R., Stern, C. E., Benson, R., Chesler, D. A., Weiskoff, R. M., Cohen, M. S. & Tootell, R. B. e. a. (1992). Magnetic resonance mapping of brain function. human visual cortex. *Investigative Radiology*, 27, Suppl. 2, S59–S65.
- Beringer, J. (1995). *ERTS: Experimental Run Time System*. BeriSoft Cooperation.
- Berns, G. S., Cohen, J. D. & Mintun, M. A. (1997). Brain regions responsive to novelty in the absence of awareness. *Science*, 276, 1272–1275.
- Berry, D. C. (1997). *How implicit is implicit learning?* Oxford: Oxford University Press.
- Berry, D. C. & Dienes, Z. (1991). The relationship between implicit memory and implicit learning [Special issue: The retirement of Donald Broadbent]. *British Journal of Psychology*, 82, 359–373.

- Berry, D. C. & Dienes, Z. (1993). *Implicit Learning. Theoretical and empirical issues*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Bondi, M. W. & Kaszniak, A. W. (1991). Implicit and explicit memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13(2), 339–358.
- Boynton, G., Engel, S., Glover, G. & Heeger, D. (1996). Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *Journal of Neuroscience*, 16, 4207–4221.
- Brink, T. L. (1984). Limitations of the GDS in cases of pseudodementia. *Clinical Gerontology*, 2, 60–61.
- Brink, T. L., Yesavage, J. A., Lum, O., Heersema, P. H., Adey, M. B. & Rose, T. S. (1982). Screening tests for geriatric depression. *Clinical Gerontologist*, 1, 37–43.
- Brooks, D. N. & Baddeley, A. D. (1976). What can amnesic patients learn? *Neuropsychologia*, 14, 111–122.
- Brown, R. G. & Marsden, C. D. (1987). Neuropsychology and cognitive function in Parkinson's disease: An overview. In C. Marsden & S. Fahn (Hrsg.), *Movement disorders II* (S. 99–123). London: Butterworth.
- Brown, R. G. & Marsden, C. D. (1988). Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain*, 111, 323–345.
- Brown, R. G. & Marsden, C. D. (1998). What do the basal ganglia do? *The Lancet*, 351, 1801–1804.
- Buchner, A. & Wippich, W. (1998). Differences and commonalities between implicit learning and implicit memory. In M. A. Stadler & P. A. Frensch (Hrsg.), *Handbook of Implicit Learning* (S. 3–46). Thousand Oaks: SAGE.
- Butters, N., Wolfe, J., Martone, M., Granholm, E. & Cermak, L. S. (1985). Memory disorders associated with Huntington's disease: Verbal recall, recognition, and procedural memory. *Neuropsychologia*, 23(6), 729–743.
- Carter, C. S., Macdonald, A. M., Botvinick, M., Ross, L. L., Stenger, V. A., Noll, D. & Cohen, J. D. (2000). Parsing executive processes: Strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 97, 1944–1948.
- Chapman, L. J., Chapman, J. P., Curran, T. E. & Miller, M. B. (1994). Do children and the elderly show heightened semantic priming? How to answer the question. *Developmental Review*, 14, 159–185.
- Chong, B., Sanders, J. & Jones, G. (2000). Functional magnetic resonance imaging. In W. Orrison (Hrsg.), *Neuroimaging* (S. 60–86). Philadelphia: Saunders.
- Cleeremans, A. (1994). Awareness and abstraction are graded dimensions. *Behavioral and Brain Sciences*, 17, 402–403.
- Cleeremans, A. & McClelland, J. L. (1991). Learning the structure of event sequences. *Journal of Experimental Psychology: General*, 120(3), 235–253.

- Cohen, A., Ivry, R. I. & Keele, S. W. (1990). Attention and structure in sequence learning. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *16*, 17–30.
- Cohen, N. J. & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, *210*, 259–262.
- Corkin, S. (1968). Acquisition of a motor skill after bilateral medial temporal lobe excision. *Neuropsychologia*, *6*, 255–265.
- Crawford, T. J., Henderson, L. & Kennard, C. (1989). Predictive responses in Parkinson's disease. *Brain*, *112*, 1033–1042.
- Curran, T. (1997). Effects of aging on implicit sequence learning: Accounting for sequence structure and explicit knowledge. *Psychological Research*, *60*, 24–41.
- Dahlström, A. & Fuxe, K. (1964). Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. *Acta Physiologica Scandinavica*, *62(Suppl. 232)*, 1–80.
- Daum, I., Schugens, M. M., Spieker, S., Posner, U., Schönle, P. W. & Birbaumer, N. (1995). Memory and skill acquisition in Parkinson's disease and frontal lobe dysfunction. *Cortex*, *31*, 413–432.
- Descartes, R. (1664). *Traité de l'homme*. Paris: Girard.
- D'Esposito, M., Zarahn, E., Aguirre, G. K. & Rypma, B. (1999). The effect of normal aging on the coupling of neural activity to the bold hemodynamic response. *NeuroImage*, *10*, 6–14.
- DeYoe, E. A., Carman, G. J., Bandettini, P., Glickman, S., Wieser, J., Cox, R., Miller, D. & Neitz, J. (1997). Mapping striate and extrastriate visual areas in human cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *93*, 2382–2386.
- Dominey, P. F., Ventre-Dominey, J., Broussolle, E. & Jeannerod, M. (1997). Analogical transfer is effective in a serial reaction time task in Parkinson's disease: Evidence for a dissociable form of sequence learning. *Neuropsychologia*, *33(1)*, 1–9.
- Doyon, J., Gaudreau, D., Laforce, R., Castonguay, M., Bédard, P. J., Bédard, F. & Bouchard, J. P. (1997). Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain and Cognition*, *34*, 218–245.
- Doyon, J., Laforce, R., Bouchard, G., Gaudreau, D., Roy, J., Poirier, M., Bédard, P. J., Bédard, F. & Bouchard, J. P. (1998). Role of the striatum, cerebellum and frontal lobes in the automatization of a repeated visuomotor sequence of movements. *Neuropsychologia*, *36(7)*, 625–641.
- Doyon, J., Owen, A. M., Petrides, M., Sziklas, V. & Evans, A. C. (1996). Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. *European Journal of Neuroscience*, *8*, 637–648.
- Dubois, B. & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *244*, 2–8.
- Ebbinghaus, H. (1885/1992). *Über das Gedächtnis*. San Antonio: Wissenschaftliche Buchgesellschaft.

- Exner, C. (2000). *Implizite Lern- und Gedächtnisleistungen bei Patienten mit Basalganglieninfarkten*. Göttingen: Cuvillier Verlag.
- Fahn, S., Elton, R. L. & Members of the UPDRS Development Committee (1987). The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). In S. Fahn, C. D. Marsden, D. B. Calne & M. Goldstein (Hrsg.), *Recent developments in Parkinson's disease*, Band 2 (S. 293–304). Florham Park, NJ: Macmillan.
- Fearnley, J. M. & Lees, A. J. (1991). Ageing and Parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. *Brain*, *114*, 2283–2301.
- Ferraro, F. R., Balota, D. A. & Connor, L. T. (1993). Implicit memory and the formation of new associations in nondemented Parkinson's disease individuals and individuals with senile dementia of the Alzheimer type: A Serial Reaction Time (SRT) investigation. *Brain and Cognition*, *21*, 163–180.
- Firstl, E. C. & von Cramon, D. Y. (in press). The role of coherence and cohesion in text comprehension: An event-related fMRI study. *Cognitive Brain Research*.
- Fletcher, P. C., Happe, F., Frith, U., Baker, S. C., Dolan, R. J., Frackowiak, R. S. J. & Frith, C. D. (1995). Other minds in the brain: A functional imaging study of 'theory of mind' in story comprehension. *Cognition*, *57*, 109–128.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. & Mc Hugh, P. R. (1975). "Mini-Mental-State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189–198.
- Frensch, P. A. (1998). One concept, multiple meanings: On how to define the concept of implicit learning. In M. Stadler & P. Frensch (Hrsg.), *Handbook of Implicit Learning* (S. 47–104). Thousand Oaks: SAGE.
- Frensch, P. A., Lin, J. & Buchner, A. (1998). Learning versus behavioral expression of the learned: The effects of a secondary tone-counting task on implicit learning in the serial reaction task. *Psychological Research*, *61*, 83–98.
- Frensch, P. A. & Miner, C. S. (1995). Zur Rolle des Arbeitsgedächtnisses beim impliziten Sequenzlernen. *Zeitschrift für Experimentelle Psychologie*, *42*(4), 545–575.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J. P., Frith, C. D. & Frackowiak, R. S. J. (1994). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, *2*, 189–210.
- Frith, C. D., Bloxham, C. A. & Carpenter, K. N. (1986). Impairments in the learning and performance of a new manual skill in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *49*, 661–668.
- Goschke, T. (1998). Implicit learning of perceptual and motor sequences: Evidence for independent learning systems. In M. Stadler & P. Frensch (Hrsg.), *Handbook of Implicit Learning* (S. 401–444). Thousand Oaks: SAGE.

- Grady, C. L., Maisog, J. M., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mentis, M. J., Salerno, J. A., Pietrini, P. & Wagner, E. an Haxby, J. V. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *Journal of Neuroscience*, *14*, 1450–1462.
- Grafton, S. T., Hazeltine, E. & Ivry, R. (1995). Functional mapping of sequence learning in normal humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *7*(4), 497–510.
- Grafton, S. T., Mazziotta, J. C., Presty, S., Friston, K. J., Frackowiak, R. S. J. & Phelps, M. E. (1992). Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *The Journal of Neuroscience*, *12*(7), 2542–2548.
- Haaland, K. Y., Harrington, D. L., O'Brian, S. & Hermanowicz, N. (1997). Cognitive-motor learning in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *11*(2), 180–186.
- Harrington, D. L., Haaland, K. Y., Yeo, R. A. & Marder, E. (1990). Procedural memory in Parkinson's disease: Impaired motor but not visuoperceptual learning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *12*(2), 323–339.
- Hartman, M., Knopman, D. S. & Nissen, M. J. (1989). Implicit learning of new verbal associations. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *15*(6), 1070–1082.
- Hartmann, A., Hunot, S., Michel, P. O., Muriel, M. P. & Vyas, S. e. a. (2000). Caspase-e: A vulnerability factor and final effector in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *97*(6), 2875–2880.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. (1994). *Beck Depressions-Inventar (BDI)(German Edition)*. Bern: Huber.
- Heckhausen, H. (1980). *Motivation und Handeln*. Berlin: Springer.
- Heindel, W. C., Salmon, D. P., Shults, C. W., Walicke, P. A. & Butters, N. (1989). Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: A comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *The Journal of Neuroscience*, *9*(2), 582–587.
- Helmuth, L. L., Mayr, U. & Daum, I. (2000). Sequence learning in Parkinson's disease: A comparison of spatial attention and number-response sequences. *Neuropsychologia*, *38*, 1443–1451.
- Hoehn, M. M. & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. *Neurology*, *17*, 427–442.
- Hoffmann, J. (1993). *Vorhersage und Erkenntnis*. Göttingen: Hogrefe.
- Hoffmann, J. & Koch, I. (1997). Stimulus-response compatibility and sequential learning in the serial reaction time task. *Psychological Research*, *60*, 87–97.
- Hoffmann, J. & Sebald, A. (1996). Reiz- und Reaktionsmuster in seriellen Wahlreaktionen. *Zeitschrift für Experimentelle Psychologie*, *43*(1), 40–68.
- Hommel, B. (1993). Inverting the Simon-Effekt by intention. *Psychological Research*, *55*, 270–279.
- Howard, D. V. & Howard, J. H. (1989). Age differences in learning serial patterns: Direct versus indirect measures. *Psychology and Aging*, *4*(3), 357–364.

- Howard, D. V. & Howard, J. H. (1992). Adult age differences in the rate of learning serial patterns: Evidence from direct and indirect tests. *Psychology and Aging, 7*(2), 232–241.
- Howard, J. H., Mutter, S. A. & V., H. D. (1992). Serial pattern learning by event observation. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 18*(5), 1029–1039.
- Hsieh, S., Hwang, W. J., Tsai, J. J. & Tsai, C. Y. (1996). Visuospatial orienting of attention in Parkinson's disease. *Perceptual and Motor Skills, 82*, 1307–1315.
- Huberman, M., Moscovitch, M. & Freedman, M. (1994). Comparison of patients with Alzheimer's and Parkinson's disease on different explicit and implicit tests of memory. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioural Neurology, 7*(3), 185–193.
- Huettel, S. A., Singerman, J. D. & McCarthy, G. (2001). The effects of aging upon the hemodynamic response measured by functional MRI. *NeuroImage, 13*(1), 161–175.
- Jackson, G. M., Jackson, S. R., Harrison, J., Henderson, L. & Kennard, C. (1995). Serial reaction time learning and Parkinson's disease: Evidence for a procedural learning deficit. *Neuropsychologia, 33*(5), 577–593.
- Jacoby, L. L. (1991). A process dissociation framework: Separating automatic from intentional uses of memory. *Journal of Memory and Language, 30*, 513–541.
- Jones, D. L., Bradshaw, J. L., Phillips, J. G., Iansek, R., Mattingley, J. B. & Bradshaw, J. A. (1994). Allocation of attention to programming of movement sequences in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Psychology, 16*(1), 117–128.
- Jueptner, M., Frith, C. D., Brooks, D. J., Frackowiak, R. S. J. & Passingham, R. E. (1997a). Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *Journal of Neurophysiology, 77*, 1313–1324.
- Jueptner, M., Stephan, K. M., Frith, C. D., Brooks, D. J., Frackowiak, R. S. J. & Passingham, R. E. (1997b). Anatomy of motor learning. I. frontal cortex and attention to action. *Journal of Neurophysiology, 77*, 1313–1324.
- Kalaria, R. N. (1996). Cerebral vessels in aging and Alzheimer's disease. *Pharmacological Therapy, 72*, 193–214.
- Kastrup, A., Krüger, G., Glover, G. H., Neumann-Haefelin, T. & Moseley, M. E. (1999). Regional variability of cerebral blood oxygenation response to hypercapnia. *NeuroImage, 10*, 675–681.
- Keele, S., Jennings, P., Jones, S., Caulton, D. & Cohen, A. (1995). On the modularity of sequence representation. *Journal of Motor Behavior, 27*, 17–30.
- Knopman, D. & Nissen, M. J. (1991). Procedural learning is impaired in Huntington's disease: Evidence from the serial reaction time task. *Neuropsychologia, 29*, 245–254.
- Knowlton, B. J., Mangels, J. A. & Squire, L. R. (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science, 273*, 1399–1402.
- Knowlton, B. J. & Squire, L. R. (1994). The information acquired during artificial grammar learning. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 20*(1), 79–91.

- Knowlton, B. J., Squire, L. R. & Gluck, M. A. (1994). Probabilistic classification learning in amnesia. *Learning and Memory*, 1, 106–120.
- Köchli, V. D. & Marincek, B. (1998). *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Berlin: Springer.
- Koenig, O., Thomas-Anterion, C. & Laurent, B. (1999). Procedural learning in Parkinson's disease: Intact and impaired cognitive components. *Neuropsychologia*, 37, 1103–1109.
- Kolers, P. A. & Roediger, H. L. (1984). Procedures of mind. *Journal of verbal learning and verbal behavior*, 23, 425–449.
- Lehrl, S. (1995). *Mehrfachwahl-Wortschatztest, MWT-B* (third Ed.). Erlangen: perimed.
- Lewicki, P., Hill, T. & Bizot, E. (1988). Acquisition of procedural knowledge about a pattern of stimuli that cannot be articulated. *Cognitive Psychology*, 20, 24–37.
- Lieberman, P., Kako, E., Friedman, J., Tajchman, G., Feldman, L. S. & Jiminez, E. B. (1992). Speech production, syntax comprehension, and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Brain and Language*, 43, 169–189.
- Lohmann, G., Müller, K., Bosch, V., Mentzel, H., Hessler, S., Chen, L. & von Cramon, D. Y. (1999). Lipsia - Leipzig Image Processing and Statistical Inference Algorithms. Technical report, Max-Planck-Institute of Cognitive Neuroscience, Leipzig/Germany.
- Lotze, H. (1852). *Medizinische Psychologie oder Physiologie der Seele*. Leipzig: Weidmannsche Buchhandlung.
- Lueck, C. J., Crawford, T. J., Henderson, L., Van Gisbergen, J. A. M., Duysens, J. & Kennard, C. (1992a). Saccadic eye movements in Parkinson's disease: II. Remembered saccades - Towards a unified hypothesis? *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 45A(2), 211–233.
- Lueck, C. J., Tanyeri, S., Crawford, T. J., Henderson, L. & Kennard, C. (1990). Antisaccades and remembered saccades in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 53, 284–288.
- Lueck, C. J., Tanyeri, S., Crawford, T. J., Henderson, L. & Kennard, C. (1992b). Saccadic eye movements in Parkinson's disease: I. Delayed saccades. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 45A(2), 193–210.
- Madden, D. J., Turkington, T. G., Coleman, R. E., Provenzale, J. M., DeGrado, T. R. & Hoffman, J. M. (1996). Adult age differences in regional cerebral blood flow during visual word identification: Evidence from H15-O-PET. *NeuroImage*, 3, 127–142.
- Martin, A. J., Friston, J. J., Colebatch, J. G. & Frackowiak, R. S. J. (1991). Decreases in regional cerebral blood flow with normal aging. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, 11, 684–689.
- Martone, M., Butters, N., Payne, M., Becker, J. T. & Sax, D. S. (1984). Dissociations between skill learning and verbal recognition in amnesia and dementia. *Archives of Neurology*, 41, 965–970.
- Mayeux, R. (1982). Depression and dementia in Parkinson's disease. In C. Marsden & S. Fahn (Hrsg.), *Movement disorders* (S. 75–95). London: Butterworth.

- Mayeux, R., Stern, Y., Herman, A., Greenbaum, L. & Fahn, S. (1986). Correlates of early disability in Huntington's disease. *Annals of Neurology*, 20, 727–731.
- Mayr, U. (1996). Spatial attention and implicit sequence learning: Evidence for independent learning of spatial and nonspatial sequences. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 22, 350–364.
- McGonigle, D. J., Howseman, A. M., Athwal, B. S., Friston, K. J., Frackowiak, R. S. J. & Holmes, A. P. (2000). Variability in fMRI: An examination of intersession differences. *NeuroImage*, 11, 708–734.
- Meulemans, T., Peigneux, P. & Van der Linden, M. (1998). Preserved artificial grammar learning in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 37(1), 109–112.
- Milner, B. (1962). Les troubles de la mémoire accompagnant des lésions hippocampiques bilatérales. In P. Milner & G. S. (Hrsg.), *Physiologie de l'hippocampe* (S. 257–272). Paris: Centre National de la Recherche Scientifique.
- Mishkin, M., Malamut, B. & Bachevalier, J. (1986). Memories and habits: Two neural systems. In G. Lynch, J. McGaugh & N. Weinberger (Hrsg.), *Neurobiology of learning and memory* (S. 65–77). New York: Guilford Press.
- Moonen, C. & Bandettini, P. (2000). *Functional MRI*. Berlin: Springer.
- Morris, R. G., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Evenden, J. L., Heald, A. & Robbins, T. W. (1988). Planning and spatial working memory in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 51, 757–766.
- Münsterberg, H. (1889). *Beiträge zur Experimentalpsychologie, Heft 1*. Freiburg i. Br.: Mohr.
- Nattkemper, D. & Prinz, W. (1997). Stimulus and response anticipation in a serial reaction task. *Psychological Research*, 60, 98–112.
- Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe damage. *Cortex*, 12, 313–324.
- Nissen, M. J. & Bullemer, P. T. (1987). Attentional requirements for learning: Evidence from performance measures. *Cognitive Psychology*, 19, 1–32.
- Nissen, M. J., Willingham, D. & Hartman, M. (1989). Explicit and implicit remembering: When is learning preserved in amnesia? *Neuropsychologia*, 27, 341–352.
- Nobre, A. C., Gitelman, D. R., Dias, E. C. & Mesulam, M. M. (2000). Covert spatial orienting and saccades: Overlapping neural systems. *NeuroImage*, 11, 210–216.
- Norris, D. G. (2000). Reduced power multi-slice MDEFT imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 11, 445–451.
- Oerter, R. (1998). Motivation und Handlungssteuerung. In R. Oerter & L. Montada (Hrsg.), *Entwicklungspsychologie* (4 Ed.) (S. 758–822). Weinheim: Beltz/PVU.

- Ogawa, S., Tank, D., Menon, R., Ellermann, M. J., Kim, S. G., Merkle, H. & Ugurbil, K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 89, 5951–5955.
- O’Sullivan, E. P., Shaunak, S., Henderson, L., Hawken, M., Crawford, T. J. & Kennard, C. (1997). Abnormalities of predictive saccades in Parkinson’s disease. *Neuroreport*, 8, 1209–1213.
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., Clark, K., Stewart, M., Massaquoi, S., Lou, J. S. & Hallett, M. (1993). Procedural learning in Parkinson’s disease and cerebellar degeneration. *Annals of Neurology*, 34, 594–602.
- Peigneux, P., Maquet, P., Meulemans, T., Destrebecqz, A. & Laureys, S. e. a. (2000). Striatum forever, despite sequence learning variability: A random effect analysis of PET data. *Human Brain Mapping*, 10, 179–194.
- Perruchet, P. & Amorim, M. A. (1992). Conscious knowledge and changes in performance in sequence learning: Evidence against dissociation. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 18, 785–800.
- Piaget, J. (1969). *Das Erwachen der Intelligenz beim Kinde*. Stuttgart: Ernst Klett Verlag.
- Pillon, B., Dubois, B., Ploska, A. & Agid, Y. (1991). Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer’s, Huntington’s, and Parkinson’s disease and progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 41, 634–643.
- Posner, M. I., Snyder, C. R. R. & Davidson, B. J. (1980). Attention and detection of signals. *Journal of Experimental Psychology: General*, 109, 160–174.
- Prinz, W. (1990). A common coding approach to perception and action. In O. Neumann & W. Prinz (Hrsg.), *Relationships between perception and action: Current approaches* (S. 167–203). Berlin: Springer.
- Prinz, W. (1997). Perception and action planning. *European Journal of Cognitive Psychology*, 9(2), 129–154.
- Rafal, R. D., Posner, M. I., Walker, J. A. & Friedrich, F. J. (1984). Cognition and the basal ganglia: Separating mental and motor components of performance in Parkinson’s disease. *Brain*, 107, 1083–1094.
- Raichle, M. E. (1987). Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. In V. Mountcastle, F. Plum & S. Geiger (Hrsg.), *The nervous system. Section I: Neurophysiology, Vol. V* (S. 643–674). Bethesda: American Physiological Society.
- Rakshi, J., Uema, T., Ito, K., Bailey, D. L. & Morrish, P. K. e. a. (1999). Frontal, midbrain and striatal dopaminergic function in early and advanced Parkinson’s disease: A 3D F-Dopa PET study. *Brain*, 122, 1637–1650.
- Rao, S. M., Binder, J. R., Hammeke, T. A., Bandettini, P. A., Bobholz, J. A. & Frost, J. A. e. a. (1995). Somatotopic mapping of the human primary motor cortex with functional magnetic resonance imaging. *Neurology*, 45, 919–924.

- Rauch, S. L., Savage, C. R., Alpert, N. M., Dougherty, D., Kendrick, A., Curran, T., Brown, H. D., Manzo, P., Fischman, A. J. & Jenike, M. A. (1997a). Probing striatal function in obsessive-compulsive disorder: A PET study of implicit sequence learning. *Journal of Neuropsychiatry*, 9(4), 568–573.
- Rauch, S. L., Savage, C. R., Brown, H. D., Curran, T., Alpert, N. M., Kendrick, A. & Fischman, A. J. (1995). A PET investigation of implicit and explicit sequence learning. *Human Brain Mapping*, 3, 271–286.
- Rauch, S. L., Whalen, P. J., Curran, T., McInerney, S., Heckers, S. & Savage, C. R. (1998). Thalamic deactivation during early implicit sequence learning: A functional MRT study. *Neuroreport*, 9, 865–870.
- Rauch, S. L., Whalen, P. J., Savage, C. R., Curran, T., Kendrick, A., Brown, H. D., Bush, G., Breiter, H. C. & Rosen, B. R. (1997b). Striatal recruitment during an implicit sequence learning task as measured by functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 5, 124–132.
- Raz, N. (2000). Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Hrsg.), *The Handbook of Aging and Cognition* (2 Ed.) (S. 1–90). Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Reber, A. (1967). Implicit learning of artificial grammars. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 6, 855–863.
- Reber, A. (1993). *Implicit learning and tacit knowledge: An essay on the cognitive unconscious*. Oxford: Oxford University Press.
- Reber, P. J. & Squire, L. R. (1994). Parallel brain systems for learning with and without awareness. *Learning and Memory*, 1, 217–229.
- Reber, P. J. & Squire, L. R. (1999). Intact learning of artificial grammar and intact category learning by patients with Parkinson's disease. *Behavioural Neuroscience*, 113(2), 235–242.
- Reed, J. & Johnson, P. (1994). Assessing implicit learning with indirect tests: Determining what is learned about sequence structure. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 20, 585–594.
- Roediger, H. L. & McDermott, K. B. (1993). Implicit memory in normal human subjects. In H. Spinnler & F. Boller (Hrsg.), *Handbook of neuropsychology*, Band 8 (S. 63–131). Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science.
- Ross, M. H., Yurgelun-Todd, D. A., Renshaw, P. F., Maas, L. C., Mendelson, J. H., Mello, N. K., Cohen, B. M. & Levin, J. M. (1997). Age-related reduction in functional MRI response to photic stimulation. *Neurology*, 48, 173–176.
- Roy, C. S. & Sherrington, C. S. (1890). On the regulation of the blood supply of the brain. *Journal of Physiology*, 11, 85–108.
- Saint-Cyr, J. A., Taylor, A. E. & Lang, A. E. (1988). Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain*, 111, 941–951.

- Salthouse, T. A. (1985). Speed of behavior and its implications for cognition. In J. E. Birren & K. W. Schaie (Hrsg.), *Handbook of the psychology of aging* (S. 400–426). New York: Van Nostrand Reinhold.
- Sanders, J. A. (2000). Computed tomography and magnetic resonance imaging. In W. Orrison (Hrsg.), *Neuroimaging* (S. 12–36). Philadelphia: Saunders.
- Schacter, D. L., Alpert, N. M., Savage, C. R., Rauch, S. L. & Albert, M. S. (1996). Conscious recollection and the human hippocampal formation: Evidence from positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *93*, 321–325.
- Seger, C. A. (1994). Implicit learning. *Psychological Bulletin*, *115*, 163–196.
- Shanks, D. A. & St. John, M. F. (1994). Characteristics of dissociable human learning systems. *Behavioral and Brain Sciences*, *17*, 367–447.
- Shanks, D. R. & Johnstone, T. (1998). Implicit knowledge in sequential learning tasks. In M. Stadler & P. Frensch (Hrsg.), *Handbook of Implicit Learning* (S. 533–572). Thousand Oaks: SAGE.
- Sharpe, M. H. (1990). Patients with early Parkinson's disease are not impaired on spatial orientation of attention. *Cortex*, *26*, 515–524.
- Shellock, F. G. & Kanal, E. (1996). *Magnetic resonance. Bioeffects, safety, and patient management*. New York: Lippincott-Raven.
- Simon, J. R. (1969). Reactions toward the source of stimulation. *Journal of Experimental Psychology*, *81*, 174–176.
- Soliveri, P., Brown, R. G., Jahanshahi, M. & Marsden, C. D. (1992a). Effect of practice on performance of a skilled motor task in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *55*, 454–460.
- Soliveri, P., Brown, R. G., Jahanshahi, M. & Marsden, C. D. (1992b). Procedural memory and neurological disease. *European Journal of Cognitive Psychology*, *4*(3), 161–193.
- Sommer, M., Grafman, J., Clark, K. & Hallet, M. (1999). Learning in Parkinson's disease: Eyeblick conditioning, declarative learning, and procedural learning. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *67*, 27–34.
- Sprengelmeyer, R., Canavan, A. G. M., Lange, H. W. & Hömberg, V. (1995). Associative learning in degenerative neostriatal disorders: Contrasts in explicit and implicit remembering between Parkinson's and Huntington's diseases. *Movement Disorders*, *10*(1), 51–65.
- Squire, L. R. (1982). The neuropsychology of human memory. *Annual Review of Neuroscience*, *5*, 241–273.
- Squire, L. R. (1987). *Memory and brain*. New York: Oxford University Press.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*, *99*, 195–231.
- Stadler, M. A. (1989). On learning complex procedural knowledge. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, *15*(6), 1061–1069.

- Stadler, M. A. (1992). Statistical structure and implicit serial learning. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 18(2), 318–327.
- Stadler, M. A. (1993). Implicit serial learning: Questions inspired by Hebb (1961). *Memory and Cognition*, 21(6), 819–827.
- Stadler, M. A. & Neely, C. B. (1997). Effects of sequence length and structure on implicit serial learning. *Psychological Research*, 60, 14–23.
- Stehling, M., Turner, R. & Mansfield, P. (1991). Echo-planar imaging: Magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science*, 254, 43–50.
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). *Co-Planar stereotaxic atlas of the human brain*. Stuttgart: Thieme.
- Taoka, T., Iwasaki, S., Uchida, H., Fukusumi, A., Nakagawa, H., Kichikawa, K., Takayama, K., Yoshioka, T., Takewa, M. & Ohishi, H. (1998). Age correlation of the time lag in signal change on EPI-fMRI. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 22(4), 514–517.
- Thomas, V., Reymann, J. M., Lieury, A. & Allain, H. (1996). Assessment of procedural memory in Parkinson's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 20, 641–650.
- Tong, Z. Y., Kingsbury, A. E. & Foster, O. J. F. (2000). Up-regulation of tyrosine hydroxylase mRNA in a sub-population of A10 dopamine neurons in Parkinson's disease. *Molecular Brain Research*, 79, 45–54.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Hrsg.), *The organisation of memory* (S. 382–404). New York: Academic Press.
- Tulving, E. (1985). How many memory systems are there? *American Psychologist*, 40, 385–398.
- Tulving, E., Markowitsch, H. J., Craik, F. I. M., Habib, R. & Houle, S. (1996). Novelty and familiarity activations in PET studies of memory encoding and retrieval. *Cerebral Cortex*, 6, 71–79.
- Ugurbil, K., Garwood, M., Ellermann, J., Hendrich, K., Hinke, R. & al. (1993). Imaging at high magnetic fields: Initial experiences at 4T. *Magnetic Resonance Quarterly*, 9, 259.
- Vakil, E. & Herishanu-Naaman, S. (1998). Declarative and procedural learning in Parkinson's disease patients having tremor or bradykinesia as the predominant symptom. *Cortex*, 34, 611–620.
- Villringer, A. (2000). Physiological changes during brain activation. In C. Moonen & Bandettini (Hrsg.), *Functional MRI* (S. 3–13). Berlin: Springer.
- Wallesch, C. W., Karnath, H. O., Papagno, C., Zimmermann, P., Deuschl, G. & Lücking, C. H. (1990). Parkinson's disease patients' behaviour in a covered maze learning test. *Neuropsychologia*, 28(8), 839–849.
- Westwater, H., McDowall, J., Siegert, R., Mossman, S. & Abernethy, D. (1998). Implicit learning in Parkinson's disease: Evidence from a verbal version of the serial reaction time task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(3), 413–418.

- White, R. W. (1959). Motivation reconsidered: The concept of competence. *Psychological Review*, 66, 297–333.
- Williams, S. M. & Goldman-Rakic, P. S. (1998). Widespread origin of the primate mesofrontal dopamine system. *Cerebral Cortex*, 8(4), 321–345.
- Willingham, D. & Koroshetz, W. J. (1993). Evidence for dissociable motor skills in Huntington's disease patients. *Psychobiology*, 21(3), 173–182.
- Willingham, D., Wells, L., Farrell, J. & Stemwedel, M. (2000). Implicit motor sequence learning is represented in response locations. *Memory and Cognition*, 28(3), 366–375.
- Willingham, D. B. (1999). Implicit motor sequence learning is not purely perceptual. *Memory and Cognition*, 27(3), 561–572.
- Willingham, D. B., Nissen, M. J. & Bullemer, P. (1989). On the development of procedural knowledge. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 15(6), 1047–1060.
- Yamadori, A., Yoshida, T., Mori, E. & Yamashita, H. (1996). Neurological basis of skill learning. *Cognitive Brain Research*, 5, 49–54.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. S., Lum, O., Huang, V., Adey, M. B. & Leirer, V. O. (1983). Development and validation of a geriatric depression rating scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17, 37–49.
- Yeterian, E. H. & Pandya, D. N. (1991). Prefrontostriatal connections in relation to cortical architectonic organization in rhesus monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, 312, 43–67.
- Zarahn, E., Aguirre, G. & D'Esposito, M. (1997). A trial-based experimental design for fMRI. *NeuroImage*, 6, 122–138.
- Zießler, M. (1994). The impact of motor responses on serial-pattern learning. *Psychological Research*, 57, 30–41.
- Zießler, M. (1998). Response-effect learning as a major component of implicit serial learning. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 24(4), 962–978.
- Zießler, M. & Nattkemper, D. (in press). Response-effect learning explains serial learning under implicit learning conditions. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*.

Anhang: Patienteninformation und Fragebogen

**Max-Planck-Institut für
Neuropsychologische
Forschung Leipzig**

Arbeitsbereich Neurologie
Direktor: Prof. Dr. D.Y. von Cramon

Tagesklinik für Kognitive Neurologie
Direktor: Prof. Dr. D.Y. von Cramon

Information zur Kernspintomographie

Liebe Patientin, lieber Patient,

wir bedanken uns für Ihre Bereitschaft, an einer wissenschaftlichen Studie zur Erforschung der Hirnaktivität mittels Kernspintomographie teilzunehmen. Zur Vorbereitung auf die Untersuchung möchten wir Ihnen gerne einige Informationen geben:

Was ist die Kernspintomographie?

Die Kernspintomographie, NMR oder MRT genannt, ist ein modernes diagnostisches Verfahren, mit dem Körpergewebe sichtbar gemacht werden kann. In unserem Institut wird ausschließlich das Gehirn untersucht. Der Kernspintomograph arbeitet nicht mit Röntgenstrahlen oder radioaktiven Stoffen. Zur Erstellung von Bildern arbeitet er mit Radiowellen in einem großen Magnetfeld. Die Echosignale aus Ihrem Körper werden von sehr empfindlichen Spulen aufgefangen und über Computerprogramme in Bilder umgewandelt.

Wie können Sie sich auf die Untersuchung vorbereiten ?

Eine besondere Vorbereitung ist nicht erforderlich. Sie können wie gewohnt essen und trinken. Besondere Medikamente sind für die Untersuchung nicht erforderlich. Bevor Sie den Untersuchungsraum betreten, werden Sie gebeten, etwaige Zahnprothesen, Brille, Hörgeräte, Haarspangen, Geldbörsen und Uhren abzulegen. Hemd- und Hosentaschen sind bitte zu entleeren. Scheckkarten und Datenträger werden im Magnetfeld gelöscht. Ihre Wertgegenstände können Sie während der Untersuchung in ein Schließfach legen.

Wie läuft die Untersuchung ab ?

Die Untersuchung wird in einem speziellen Raum durchgeführt. Sie liegen auf einer beweglichen Liege, die etwa 1,50m in eine große Röhre eingefahren wird. Unsere Assistentinnen helfen Ihnen bei der Lagerung. Unter Ihre Hände werden kleine Tastaturen gelegt. Während der gesamten Untersuchung stehen Sie unter ärztlicher Beobachtung und können sich über eine Sprechanlage mit uns verständigen. Bei der eigentlichen Messung werden Sie unterschiedliche laute Klopfgeräusche hören, die Ihnen signalisieren, daß jetzt die Meßdaten aufgenommen werden. Wir bitten Sie, möglichst ruhig und entspannt zu liegen.

Während der Messung im Kernspintomographen führen wir ein Computerexperiment durch. Sie werden hierbei ein Symbol auf einem Computerbildschirm sehen und gebeten, eine zugeordnete Taste zu drücken. Das Experiment wird Ihnen vor der Messung genau erklärt und zusammen mit einer Assistentin an einem normalen Computer eingeübt. Wir bitten Sie daher, eine Gesamtdauer von zwei bis drei Stunden einzuplanen.

Bin ich für die Dauer der Untersuchung versichert?

Alle Versuchsteilnehmer unterliegen einem Versicherungsschutz für gesetzliche Ansprüche privatrechtlichen Inhalts im Rahmen der Betriebshaftpflichtversicherung der Max-Planck-Gesellschaft. Für die Teilnehmer dieser Untersuchung wurde darüberhinaus eine zusätzliche Unfallversicherung abgeschlossen, die die Anfahrt zum Max-Planck-Institut und die Rückfahrt nach Hause abdeckt.

Ist die Untersuchung schmerzhaft oder gefährlich?

Die Kernspintomographie ist ein schmerzloses Verfahren. Sie spüren während der Untersuchung nichts. Nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft sind für die Kernspintomographie keine schädigenden Nebenwirkungen bekannt. In sehr seltenen Fällen kann es zu einem Schwindelgefühl, Kreislaufproblemen, zum Auftreten von Lichtblitzen und Veränderungen der Geschmacksempfindung kommen. Sämtliche Symptome treten nur flüchtig auf.

Ein bestimmter Personenkreis kann mit der Magnetresonanztomographie nicht untersucht werden. Der Fragebogen auf Seite 3 soll uns helfen, herauszufinden, ob bei Ihnen eine MRT-Untersuchung gefahrlos durchgeführt werden kann. Wir bitten sie daher, den beiliegenden Fragebogen gewissenhaft auszufüllen und am Untersuchungstag mitzubringen. Während eines Aufklärungsgesprächs mit einer Neurologin besteht Gelegenheit, offengebliebene Fragen zu klären.

Name:

Vorname:

Datum der Untersuchung:

NMR-Nummer:

Gewicht in kg:

Haben Sie (Zutreffendes bitte unterstreichen):

- | | | |
|---|----|------|
| 1. Einen Herzschrittmacher? | ja | nein |
| 2. Eine Insulinpumpe? | ja | nein |
| 3. Einen Shunt (Hirnwasserdrainage)? | ja | nein |
| 4. Metallclips nach Gefäßoperationen? | ja | nein |
| 5. Künstliche Herzklappen aus Metall? | ja | nein |
| 6. Metallsplitter im Körper? | ja | nein |
| 7. Metallobjekte im Auge? | ja | nein |
| 8. Gelenkprothesen aus Metall? | ja | nein |
| 9. Metallplatten,-schrauben,-nägel nach Knochenverletzungen? | ja | nein |
| 10. Innenohrimplantate? | ja | nein |
| 11. Anderes Metall oder Elektronik am oder im Körper? | ja | nein |
| 12. Wurden Sie innerhalb der letzten zwei Monate operiert? | ja | nein |
| Wenn ja, woran? _____ | | |
| 13. Ist bei Ihnen ein Anfallsleiden (Epilepsie) bekannt? | ja | nein |
| 14. Haben Sie Herzrhythmusstörungen? | ja | nein |
| 15. Hatten Sie Verletzungen im Kopfbereich (z. B. Gehirnerschütterung)? | ja | nein |
| 16. Sind Sie schwanger? | ja | nein |

Wenn Sie etwas nicht verstanden haben, oder zusätzliche Informationen möchten, geben wir Ihnen gerne nähere Auskünfte im Gespräch. Bitte fragen Sie uns nach allem, was Ihnen wichtig erscheint.

Herr / Frau Dr.

hat mit mir heute anhand der Hinweise dieses Informationsblattes ein Aufklärungsgespräch geführt, in dem ich alle mich interessierenden Fragen stellen konnte.

- Ich habe keine weiteren Fragen und benötige keine zusätzliche Überlegungsfrist.
- Ich erkläre hiermit mein Einverständnis zu der geplanten Untersuchung.
- Ich wurde auf die versicherungsrechtliche Regelung hingewiesen.
- Ich bin darüber aufgeklärt, daß ich jederzeit mein Einverständnis widerrufen kann, ohne daß dies Auswirkungen auf meine weitere medizinische Behandlung hat.
- Ich habe alle mir gestellten Fragen nach bestem Wissen beantwortet.
- Ich habe eine Kopie dieser Information und der Einverständniserklärung erhalten.

Leipzig, den.....

.....
Testperson

Leipzig, den.....

.....
aufklärende(r) Arzt/Ärztin MRT-Assistentin

Wissenschaftlicher Werdegang der Verfasserin

Name: Katja Werheid
geboren am: 8. September 1969 in Bergisch Gladbach
Nationalität: Deutsch

Schulbildung:

1974 - 1979 Besuch der Grundschule in Bergisch Gladbach-Refrath
1979 - 1988 Besuch des Albertus-Magnus-Gymnasiums in Bensberg
Juni 1988 Abitur

Studium:

1989 - 1992 Studium der Psychologie und Skandinavistik an der Universität Münster
1992 - 1993 Studium der Psychologie an der Universität Göteborg/Schweden
1993 - 1997 Studium der Psychologie an der Universität Hamburg,
Schwerpunkt Klinische Neuropsychologie
1995 - 1997 Studentische Hilfskraft am Institut für Kognitionsforschung
der Bundeswehr-Universität Hamburg
Oktober 1997 Diplom in Psychologie

Berufstätigkeit:

seit Januar 1998 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Projekt
„Kognitive Störungen bei Morbus Parkinson“,
Kooperation der Tagesklinik für kognitive Neurologie und des
Max-Planck-Instituts für neuropsychologische Forschung Leipzig;
Gefördert durch das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung
(IZKF) Leipzig

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken habe ich als solche kenntlich gemacht.

Leipzig, den 2. August 2001

Katja Werheid

Bibliographische Angaben

Werheid, Katja

Implizites Sequenzlernen bei Morbus Parkinson

Universität Leipzig, Dissertation

140 Seiten, 197 Literaturangaben, 16 Abbildungen, 14 Tabellen, 1 Anhang

Referat

In der vorliegenden Arbeit wurde implizites Sequenzlernen bei Morbus Parkinson untersucht. Hierzu wurden drei Experimente durchgeführt, in denen das Paradigma der Seriellen Reaktionszeitaufgabe verwendet wurde. Diese Aufgabe erlaubt die Quantifizierung impliziten Lernens durch den Vergleich der Reaktionszeiten bei der Bearbeitung regelhafter und zufälliger Ereignisfolgen.

Im ersten Experiment wurde anhand gesunder Probanden untersucht, ob sich mit Hilfe einer patientengerechten Aufgabenversion Subprozesse des Sequenzlernens voneinander differenzieren lassen. Die Ergebnisse sprechen dafür, daß das Erlernen von Verknüpfungen zwischen motorischen Reaktionen und darauffolgenden Stimuli eine bedeutende Rolle für das Sequenzlernen spielt.

In einem zweiten Experiment wurde die patientengerechte Aufgabenversion zur Untersuchung von Parkinsonpatienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien eingesetzt. Die Befunde zeigen, daß Sequenzlerndefizite bei diesen Patienten nicht von der Beteiligung einzelner Subprozesse des Sequenzlernens, sondern von der Art der Stimuluspräsentation abhängen. Nur bei räumlicher Stimuluspräsentation trat eine Reduktion des sequenzspezifischen Lerneffekts auf, was auf ein Defizit bei der antizipatorischen Aufmerksamkeitsverlagerung zum Ort des nachfolgenden Stimulus hinweist.

In einem dritten Experiment wurde die späte Phase des Sequenzlernens mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) bei Parkinsonpatienten im Anfangsstadium der Erkrankung und gesunden älteren Personen untersucht. Hierbei sollte geprüft werden, welche Hirnregionen bei der Bearbeitung erlernter regelhafter Sequenzen im Vergleich zu Zufallssequenzen aktiviert sind und ob das Striatum hierbei eine zentrale Rolle spielt. Das Experiment umfaßte ein Vortraining außerhalb des Tomographen und eine fMRT-Messung. Die bildgebenden Daten zeigten bei Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger Aktivierungen im Striatum, jedoch vergleichbare Aktivierungen im frontomedianen Cortex. Darüberhinaus bestand ein positiver Zusammenhang zwischen Aktivierungsstärke im frontomedianen Cortex und sequenzspezifischem Lerneffekt. Die Befunde weisen darauf hin, daß in der späten Phase des Sequenzlernens median gelegene neuronale Projektionen des dopaminergen Systems eine wesentliche Rolle spielen. Aufgrund von Befunden aus der neurobiologischen Literatur wird die Hypothese aufgestellt, daß diese medianen Projektionen, die bei Morbus Parkinson erst in späteren Erkrankungsstadien degenerieren, volitionale Prozesse unterstützen, die ihrerseits eine Optimierung der antizipatorischen Aufmerksamkeitsverlagerung ermöglichen.

Insgesamt stellt die Arbeit eine Zusammenführung von Ansätzen aus der Experimentalpsychologie, klinischen Neuropsychologie und funktionellen Neuroanatomie zur Spezifizierung der kognitiven Auswirkungen der Parkinsonkrankheit dar.

MPI Series in Cognitive Neuroscience

- 1 Anja Hahne
Charakteristika syntaktischer und semantischer Prozesse bei der auditiven Sprachverarbeitung: Evidenz aus ereigniskorrelierten Potentialstudien
- 2 Ricarda Schubotz
Erinnern kurzer Zeitdauern: Behaviorale und neurophysiologische Korrelate einer Arbeitsgedächtnisfunktion
- 3 Volker Bosch
Das Halten von Information im Arbeitsgedächtnis: Dissoziationen langsamer corticaler Potentiale
- 4 Jorge Jovicich
An investigation of the use of Gradient- and Spin-Echo (GRASE) imaging for functional MRI of the human brain
- 5 Rosemary C. Dymond
Spatial Specificity and Temporal Accuracy in Functional Magnetic Resonance Investigations
- 6 Stefan Zysset
Eine experimentalpsychologische Studie zu Gedächtnisabrufprozessen unter Verwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie
- 7 Ulrich Hartmann
Ein mechanisches Finite-Elemente-Modell des menschlichen Kopfes
- 8 Bertram Opitz
Funktionelle Neuroanatomie der Verarbeitung einfacher und komplexer akustischer Reize: Integration hämodynamischer und elektrophysiologischer Maße
- 9 Gisela Müller-Plath
Formale Modellierung visueller Suchstrategien mit Anwendungen bei der Lokalisation von Hirnfunktionen und in der Diagnostik von Aufmerksamkeitsstörungen

- 10 Thomas Jacobsen
Characteristics of processing morphological structural and inherent case in language comprehension
- 11 Stefan Kölsch
Brain and Music: A contribution to the investigation of central auditory processing with a new electrophysiological approach
- 12 Stefan Frisch
Verb-Argument-Struktur, Kasus und thematische Interpretation beim Sprachverstehen
- 13 Markus Ullsperger
The role of retrieval inhibition in directed forgetting - an event-related brain potential analysis
- 14 Martin Koch
Measurement of the Self-Diffusion Tensor of Water in the Human Brain
- 15 Axel Hutt
Methoden zur Untersuchung der Dynamik raumzeitlicher Signale
- 16 Frithjof Kruggel
Detektion und Quantifizierung von Hirnaktivität mit der funktionellen Magnetresonanztomographie
- 17 Anja Dove
Lokalisierung an internen Kontrollprozessen beteiligter Hirngebiete mithilfe des Aufgabenwechselfaradigmas und der ereigniskorrelierten funktionellen Magnetresonanztomographie
- 18 Karsten Steinhauer
Hirnphysiologische Korrelate prosodischer Satzverarbeitung bei gesprochener und geschriebener Sprache
- 19 Silke Urban
Verbinformation im Satzverstehen
- 20 Katja Werheid
Implizites Sequenzlernen bei Morbus Parkinson

