

Aus dem
Zentrum für Neurologie der Universität Tübingen
Neurologische Klinik und Hertie-Institut für klinische Hirnforschung
Abteilung Kognitive Neurologie
Sektion für Neuropsychologie
Leiter: Professor Dr. Dr. Hans-Otto Karnath

**Störung der visuell-räumlichen Wahrnehmung
nach Kleinhirnläsion?**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von
Maike Stefanie Berner
aus Sindelfingen

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. H.-O. Karnath

2. Berichterstatter: Frau Professor Dr. I. Krägeloh-Mann

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	5
1.1 Anatomie des Kleinhirns	5
1.2 Neuropsychologische Funktionen des Kleinhirns	8
1.2.1 Visuell-räumliche Funktionen	11
2. MATERIAL UND METHODEN	14
2.1 Patienten	14
2.2 MRT-Analyse	18
2.3 Experimentelles Vorgehen	22
2.3.1 Visuell-räumliche Testung	22
2.3.2 Kontrollvariablen	24
3. ERGEBNISSE	25
3.1 Mesulam	27
3.2 Linienhalbierung	28
3.3 Extinktion	30
4. DISKUSSION	33
5. ZUSAMMENFASSUNG	38
6. LITERATURVERZEICHNIS	40
7. DANKSAGUNG	43
8. LEBENSLAUF	44

1. EINLEITUNG

Das Kleinhirn ist die wichtigste Kontrollinstanz für die Koordination und Feinabstimmung von Bewegungsabläufen. Seine Relevanz für Stütz-, Ziel- und Blickmotorik gilt als unumstritten und neurologische Defizite wie z.B. Ataxie, Dysmetrie oder cerebelläre Dysarthrie nach Kleinhirnläsionen sind aus der Klinik hinreichend bekannt (Trepel, 2004). Ein möglicher Beitrag des Kleinhirns zu kognitiven Funktionen wird jedoch seit ungefähr 20 Jahren in zunehmendem Ausmaß diskutiert. Die Forschungslage ist widersprüchlich und die Frage, inwieweit das Kleinhirn für kognitive Prozesse eine Rolle spielt und ob sich daraus eine klinische Relevanz ergibt, ist nach wie vor umstritten.

1.1 Anatomie des Kleinhirns

Das Kleinhirn befindet sich in der hinteren Schädelgrube und sitzt Medulla oblongata und Pons von dorsal her auf. Es bildet damit das Dach des vierten Ventrikels (siehe Abb. 1).

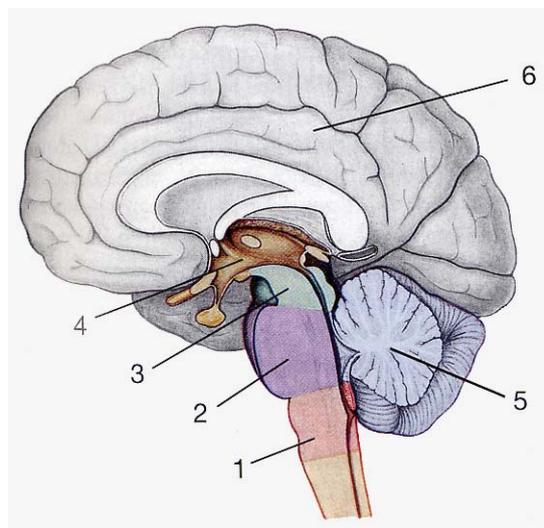


Abb. 1: Gliederung des Gehirns in seine Hauptabschnitte. 1: Medulla oblongata, 2: Pons, 3: Mesencephalon, 4: Diencephalon, 5: Cerebellum, 6: Telencephalon (aus Trepel, 2004)

Das Kleinhirn besteht aus zwei Hemisphären, die über den Vermis miteinander verbunden sind. Im Horizontalschnitt (siehe Abb. 2) stellen sich die paarig angelegten Kleinhirnerne innerhalb des Marklagers dar. Der größte der Kerne, der Nucleus dentatus, wird der lateralen Hemisphäre zugeordnet. In der Pars intermedia finden sich der Nucleus emboliformis und der Nucleus globosus, die zum Nucleus interpositus zusammengefasst werden. Medial, dem Vermis zugeordnet, befindet sich der Nucleus fastigii. Die beiden Hemisphären werden longitudinal in die paravermal gelegene Pars intermedia und die lateral gelegene Pars lateralis unterteilt.

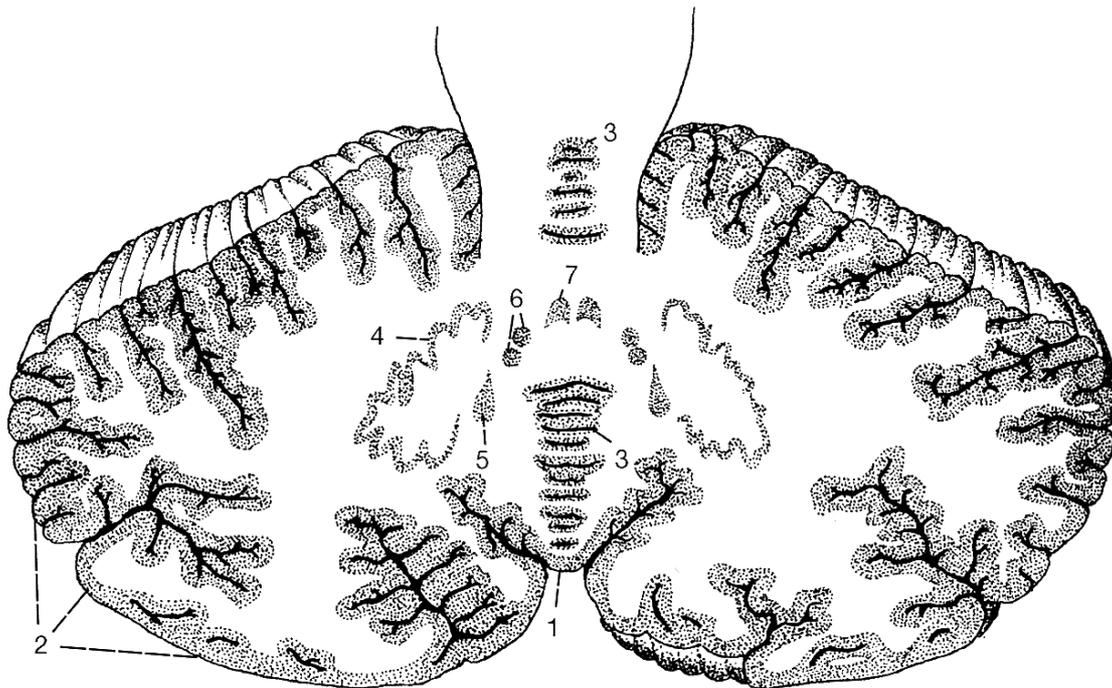


Abb. 2: Horizontalschnitt durch das Kleinhirn. 1: Vermis, 2: Kleinhirnhemisphäre, 3: Anschnitt von Rindenanteilen des Vermis, 4: Nucleus dentatus, 5: Nucleus emboliformis, 6: Nucleus globosus, 7: Nucleus fastigii (aus Trepel, 2004)

Aus funktionellen und entwicklungsgeschichtlichen Gründen lässt sich nach Brodas (1981) eine Gliederung des Kleinhirns in drei Anteile treffen (Abb. 3), die unterschiedliche motorische Aufgaben haben. Für kognitive Prozesse scheint vor allem das Pontocerebellum und der Nucleus caudatus eine Rolle zu spielen:

Das *Pontocerebellum* ist als sogenanntes Neocerebellum der jüngste Teil des Kleinhirns und stellt die lateralen Anteile der Kleinhirnhemisphären dar. Seine Afferenzen erhält es vorwiegend über die pontinen Kerne und den mittleren Kleinhirnstiel und vor allem aus den kontralateral gelegenen corticalen Regionen vor und hinter dem Sulcus centralis. Die vom Nucleus dentatus ausgehenden Efferenzen projizieren über den kontralateralen ventrolateralen Thalamus u.a. in die motorischen und prämotorischen Cortices. Das Pontocerebellum wird mit der Bewegungsplanung und –initiierung in Verbindung gebracht.

Das *Spinocerebellum* (Palaeocerebellum) umfasst neben dem Vermis und der Pars intermedialis die medial anterioren Anteile der Kleinhirnhemisphären. Im Wesentlichen erhält es Afferenzen aus dem Rückenmark. Über die tiefliegenden Kleinhirnerne werden Teile der absteigenden motorischen Bahnen kontrolliert. So ist das Spinocerebellum an der Ausführung von Bewegungen beteiligt, hierbei vor allem an der Regulation der Gelenkpositionen.

Das *Vestibulocerebellum* ist der phylogenetisch älteste Teil des Kleinhirns, das Archicerebellum und besteht aus dem Lobus flocculonodularis. Afferenzen der vestibulären Kerne erreichen das Vestibulocerebellum über den unteren Kleinhirnstiel und begründen die Bedeutsamkeit dieser Region für das Körpergleichgewicht beim Stehen und Gehen. Das Vestibulocerebellum steuert außerdem Augenbewegungen durch visuelle Efferenzen und Afferenzen.

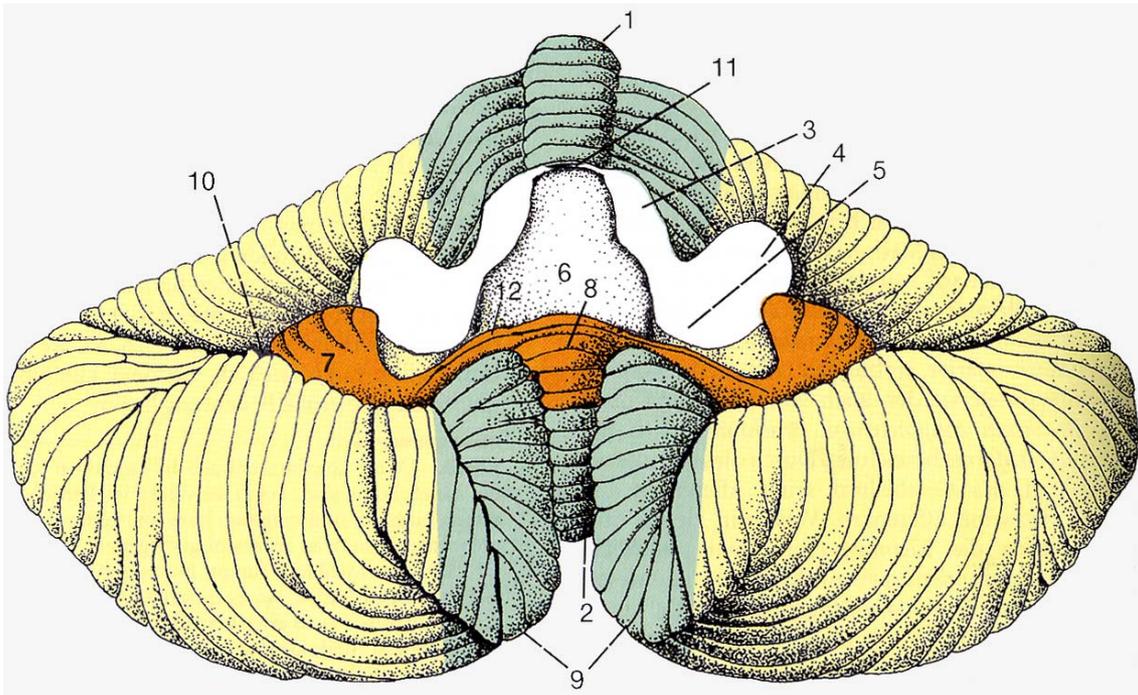


Abb. 3: Außenansicht des Kleinhirns von vorne. Vestibulocerebellum orange, Spinocerebellum grün, Pontocerebellum gelb. 1: Culmen (Teil des Wurms), 2: Tuber (Teil des Wurms), 3: Pedunculus cerebellaris superior, 4: Pedunculus cerebellaris medius, 5: Pedunculus cerebellaris inferior, 6: Dach des vierten Ventrikels, 7: Flocculus, 8: Nodulus, 9: Tonsillae cerebelli, 10: Fissura posterolateralis, 11: Velum medullare superius, 12: Velum medullare inferius (aus Trepel, 2004)

1.2 Neuropsychologische Funktionen des Kleinhirns

Das Ehepaar Leiner hat wesentlich zum Beginn der Diskussion beigetragen, ob das Kleinhirn eine Rolle bei kognitiven Prozessen spielt. Leiner, Leiner und Dow (1986; 1993) vertreten die Hypothese, dass der entwicklungsgeschichtlich neueste Anteil des Ncl. dentatus (Neodentatus) an kognitiven Aufgaben des Frontallappens beteiligt ist. Grundlage ist die Beobachtung, dass im Laufe der Evolution des Menschen die Größe des Frontallappens parallel mit der Größe der lateralen Kleinhirnhemisphären und des Ncl. dentatus zugenommen hat. Die Autoren nehmen an, dass sich das Aufgabengebiet des Neodentatus von motorischen hin zu kognitiven Aufgaben ausgedehnt hat, da auch der Frontallappen in der Phylogenese eine entsprechende Ausweitung der Funktionen zeigte.

Einen grundlegenden Beitrag zur Erforschung der Bedeutung des Kleinhirns für kognitive Prozesse lieferten Schmahmann und Sherman (1998) mit ihrer Studie zum „cerebellar cognitive affective syndrom“ (siehe Dolan, 1998 S. 546: „The importance of Schmahmann and Sherman’s study is that the contribution of the cerebellum to cognition and emotion can no longer be ignored“). Die Autoren untersuchten 20 Patienten mit rein cerebellären Läsionen. Dabei waren die folgenden Krankheitsbilder vertreten: Schlaganfall (13), postinfektiöse Cerebellitis (3), cerebello-cortikale Atrophie (3) und Resektion eines Tumors des Vermis. Der Untersuchungszeitpunkt variierte zwischen einer Woche und sechs Jahren nach Beginn der Erkrankung. Alle Patienten wurden neurologisch untersucht, es wurden – soweit möglich – Magnetresonanztomographie (MRT) und Elektroencephalographie (EEG), ein „mental bedside testing“ sowie eine ausführliche neuropsychologische Testung durchgeführt.

Die Ergebnisse führten zu der Formulierung eines nach Kleinhirnläsionen bestehenden „cerebellar cognitive affective syndrome“, das die folgenden Defizite beinhaltet:

- Störung der Exekutivfunktionen (Planung, abstraktes Denken, Arbeitsgedächtnis, Wortflüssigkeit, Fähigkeit kognitive Einstellungen zu wechseln)
- Störung der räumlichen Kognitionen (visuell-räumliche Organisation, visuell-räumliches Gedächtnis)
- Persönlichkeitsveränderungen (Abflachung des Affekts, disinhibiertes oder unangemessenes Verhalten)
- Sprachliche Schwierigkeiten (Dysprosodie, Agrammatismus, leichte Benennstörung)

Schmahmann und Sherman (1998) betonen, dass diese Auffälligkeiten nicht nur anhand einer detaillierten neuropsychologischen Testung nachweisbar waren, sondern durchaus klinische Relevanz besaßen und auch von Angehörigen und dem Klinikpersonal bemerkt wurden. Dabei waren die Defizite

nicht durch möglicherweise ebenfalls vorhandene motorische Beeinträchtigungen zu erklären. Die Defizite waren bei bilateralen und großen Läsionen sowie bei akutem Beginn besonders ausgeprägt. Posteriore Läsionen waren vor allem für die kognitiven Verhaltensaspekte ausschlaggebend, Vermisläsionen führten zu einer Störung des Affekts. Der anteriore cerebelläre Cortex hingegen schien sowohl für kognitive als auch für affektive Aspekte eine insgesamt geringere Bedeutung zu haben. Die Defizite werden als eine Folge der Unterbrechungen anatomischer Verbindungen zu Arealen des cerebralen Cortex interpretiert.

In ähnlicher Weise wurde die kognitive Funktion des Kleinhirns auch von Middleton und Strick (1997; 2000) über anatomische Verbindungen erklärt. Lange Zeit hat man angenommen, dass das Kleinhirn zwar Afferenzen von vielen neokortikalen Arealen bekommt, dass die Efferenzen des Kleinhirns aber ausschließlich über ventrolaterale Anteile des Thalamus in rein motorische Areale projizieren. Middleton und Strick injizierten einen „tracer“, der retrograd die vorangeschalteten Neuronen markiert in verschiedene Kortexareale (Herpes Simplex Virus Typ 1). Vereinfacht gesprochen kann damit die Spur der Informationsverarbeitung zurückverfolgt werden. Hierbei stellten sie fest, dass bei einer Injektion in präfrontale dorsolaterale Kortexareale, denen eine wichtige Rolle für Exekutivfunktionen zugeordnet wird, ventral gelegene Neurone des Ncl. dentatus markiert wurden. Dagegen hatten Injektionen in das motorische bzw. prämotorische Handareal eine weiter dorsal gelegene Markierung des Ncl. dentatus zur Folge. Die caudale Region ließ sich durch Injektionen in die frontalen Augenfelder markieren. Vor allem die Verbindung zwischen Nucleus dentatus und präfrontalem, dorsolateralem Kortex lässt vermuten, dass das Kleinhirn an kognitiven Funktionen wie Planen oder Arbeitsgedächtnis beteiligt ist.

Ob nun kognitive Defizite eher mit Infarkten der PICA (posterior inferior cerebellar artery) oder mit SCA-Infarkten (superior cerebellar artery) in Zusammenhang stehen wurde von Exner et al. (2004) untersucht. Hier zeigte sich, dass kognitive Defizite öfter bei PICA-Patienten als bei SCA-Patienten auftraten. Das Gegenteil wurde bei Richter et al. (2007a) in einem Bedside-Test gefunden. Hier war der Anteil der Patienten, die Fehler machten, in der SCA-Gruppe größer als in der PICA-Gruppe. Auch in einer Studie mit einer ausführlicheren kognitiven Testung fanden Richter et al. (2007b) keine signifikanten Unterschiede zwischen PICA- und SCA-Patienten.

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit liegt auf dem Beitrag des Kleinhirns zu visuell-räumlichen Prozessen. Im Folgenden werden daher nur die Ergebnisse früherer Studien zu visuell-räumlichen Funktionen berichtet.

1.2.1 Visuell-räumliche Funktionen

Gegenüber Exekutiv- und sprachlichen Funktionen stellen die räumlichen Funktionen in der neuropsychologischen Kleinhirnforschung einen weniger gut untersuchten Bereich dar. Dies mag einerseits mit der Vielfältigkeit räumlicher Funktionen in Zusammenhang stehen. Andererseits fallen geringgradige Störungen räumlicher Funktionen möglicherweise weniger schnell auf als sprachliche Defizite.

Die beiden Kleinhirnhemisphären stehen jeweils mit der kontralateralen Großhirnhemisphäre in Verbindung. Entsprechend der Lateralisierung des Großhirns mit dem Sprachzentrum in der linken Hemisphäre und räumlich-konstruktiven Fähigkeiten in der rechten Hemisphäre, nimmt man an, dass die linke Kleinhirnhemisphäre mit visuell-räumlichen Aufgaben, die rechte Kleinhirnhemisphäre mit Sprache assoziiert ist (Schmahmann, 2004).

Die Ergebnisse verschiedener Studien mit Patienten mit Kleinhirnläsion sind uneinheitlich. Es wird immer wieder von Defiziten in räumlichen Testverfahren wie z.B. der Rey-Osterrieth-Figur, dem Mosaiktest oder der mentalen Rotation von geometrischen Figuren berichtet (Aarsen et al., 2004; Hokkanen et al., 2006; Kalashnikova et al., 2005; Levisohn et al., 2000; Malm et al., 1998;

Molinari et al., 2004; Neau et al., 2000; Riva & Giorgi, 2000; Schmahmann & Sherman, 1998; Scott et al., 2001). Ein besonderer Zusammenhang dieser visuell-räumlichen Defizite zur linken Kleinhirnhemisphäre wurde dabei nur selten gefunden (Hokkanen et al., 2006; Riva & Giorgi, 2000). Andere Studien beschreiben unauffällige Befunde (Daum et al., 1993; Dimitrov et al., 1996; Frank et al., 2008; Gomez Beldarrain et al., 1997; Konczak et al., 2005; Richter et al., 2005; 2007a,b)

Im Rahmen unserer Studie wurden potentielle visuell-räumliche Defizite mittels Neglect-Tests erfasst. Neglect bezeichnet eine meist halbseitige Vernachlässigung des eigenen Körpers oder der Umgebung bezüglich einer oder mehreren Sinnesqualitäten und ist die am stärksten rechts-lateralisierte Funktionsstörung der Großhirnhemisphären (Karnath & Thier, 2003). Das heißt, Neglect tritt meist zur linken Seite und nach rechtsseitiger Großhirnläsion auf. Aufgrund der Verbindung der rechten Großhirnhemisphäre mit der linken Kleinhirnhemisphäre erwarten wir einen Neglect nach links bei linksseitigen Kleinhirnläsionen.

In Einzelfällen sind in vorangegangenen Studien Zeichen für Neglect nach Kleinhirnläsion beschrieben (Silveri et al., 2001). Hier bestand allerdings ein rechtsseitiger Neglect nach rechtsseitiger Kleinhirnläsion.

Gruppenstudien, gibt es bisher nur sehr wenige und nur mit widersprüchlichen Ergebnissen. Aarsen et al. (2004) untersuchten Kinder und Jugendliche, bei denen ein Astrozytom entfernt wurde, und stellten visuell-räumliche Auffälligkeiten bei der Linienhalbierung fest. Diese Störungen hingen mit einem Hydrocephalus zusammen. Eine Studie unserer Arbeitsgruppe mit vergleichbarem Patientengut, jedoch ohne Hydrocephalus (Frank et al., 2008), fand keine relevanten Anzeichen für Neglect oder gestörte Extinktion, genau wie Richter et al. (2005), die Patienten mit chronisch fokalen Läsionen untersuchten.

Zusammenfassend ist also bisher immer noch offen, ob vor allem das hintere Kleinhirn mit Kognition bzw. mit visuell-räumlichen Aufgaben zu tun hat und ob es eine Lateralisierung dieser Funktionen in die linke Kleinhirnhemisphäre gibt. Bisher wurden in keiner unserer Studien signifikante Auffälligkeiten in Neglect- oder Extinktionstests bei Patienten mit Kleinhirnläsion gefunden, allerdings wurden von uns auch nur Patienten mit chronischer Schädigung betrachtet. Motorische Defizite nach Kleinhirnläsionen sind im akuten Zustand am stärksten und zeigen schon nach relativ kurzer Zeit eine deutliche Besserung (Konczak et al., 2005). Es liegt daher nahe, dass auch kognitive Defizite umso deutlicher sind, je akuter die cerebelläre Schädigung ist. Aufgrund dessen wurden in der vorliegenden Studie Patienten mit akuten Kleinhirnläsionen auf visuell-räumliche Defizite hin untersucht. Es wurde zwischen Infarkten der PICA (posterior inferior cerebellar artery) und der SCA (superior cerebellar artery), sowie zwischen linksseitigen und rechtsseitigen Läsionen unterschieden. Um ausschließlich umschriebene und gut abgrenzbare Läsionen zu erhalten, wurden nur Patienten mit Infarkten oder Blutungen in die Studie aufgenommen. Diese Läsionen wurden mit Hilfe von MRl_{cro} genau ausgemessen und lokalisiert.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Insgesamt 24 Erwachsene mit akutem Kleinhirnsult, nahmen an der Studie teil [2 Frauen, 22 Männer, Durchschnittsalter $53,3 \pm 14,6$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung), Altersspanne 24 – 77 Jahre]. Die Patienten wurden in den Neurologischen Kliniken der Universität Tübingen oder Duisburg-Essen stationär behandelt. Gemäß den Ergebnissen des Edinburgh handedness inventory (Oldfield et al., 1971) war ein Patient linkshändig, zwei Patienten beidhändig, alle anderen rechtshändig. Der Bildungsstatus war wie folgt verteilt: Ohne Abschluss $n=1$, Hauptschulabschluss $n=10$, Realschulabschluss $n=6$, Abitur $n=7$.

Nur Patienten mit Insulten, die ausschließlich das Kleinhirn betrafen, wurden in die Studie eingeschlossen. Infarkte im Gebiet der PICA zeigten 17 Patienten, 6 Patienten hatten Infarkte im Gebiet der SCA und ein Patient litt unter einer Kleinhirnblutung. Der Schlaganfall lag bei der 1. Testung (Sitzung 1) durchschnittlich $12,9 \pm 14$ Tage zurück (1 - 57 Tage). Die Patienten wurden 3 Monate nach dem Schlaganfallereignis erneut getestet (Sitzung 2). Ataktische Bewegungsstörungen wurden mit Hilfe der „International Cooperative Ataxia Rating Scale“ (ICARS; Trouillas et al., 1997) erfasst. Beim ICARS können zwischen 0 (keine Ataxie) und 100 (schwerste Ataxie) Punkte erreicht werden. Die durchschnittliche ICARS-Punktzahl im akuten Zustand lag bei $12 \pm 8,6$ Punkten (Bereich 0 - 29 Punkte). Keiner der Patienten nahm zum Zeitpunkt der Testung zentral wirksame Medikamente ein. Die Patientendaten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Für die Kontrollgruppe wurden 16 gesunde Probanden, 3 Frauen und 13 Männer getestet. Zusätzlich wurden 8 stationäre Patienten, 1 Frau und 7 Männer untersucht, um eventuelle Unterschiede zwischen einer stationären Testung im Krankheitszustand und zu Hause in gewohntem Umfeld erfassen zu können. Hierbei wurden Patienten der Dermatologie und Orthopädie getestet,

bei denen eine Systemerkrankung, sowie die Einnahme zentral und stark analgetisch wirksamer Medikamente ausgeschlossen wurden. Der Vergleich der stationären Kontrollen mit den gesunden Kontrollprobanden ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede (alle $p > 0,129$), weshalb im Folgenden von einer gemeinsamen Kontrollgruppe die Rede sein wird. Das Durchschnittsalter der Kontrollpersonen lag bei $46,1 \pm 16,7$ Jahre (Altersspanne 19 – 77 Jahre). Zwei Kontrollen waren linkshändig, alle anderen rechtshändig. Das Bildungsniveau war wie folgt verteilt: Hauptschulabschluss $n=8$, Realschulabschluss $n=5$, Abitur $n=11$. Die Kontrollpatienten wiesen keine aktuelle oder zurückliegende zentrale neurologische Symptomatik oder psychiatrische Erkrankung auf.

Tabelle 1: Patientendaten

ID	Läsions- seite	Alter	Geschlecht	Händig- keit	Bildung	ICARS-Werte					ADS- K	
						Haltung Gang	Arme	Beine	Sprache	Okkulo- motorik		Total
PICA- Gruppe												
Cb 1	rechts	56	männlich	rechts	Hauptschule	10	0	0	0	1	11	5
Cb 2	rechts	24	männlich	links	Abitur	0	0	0	0	0	0	9
Cb 3	rechts	43	männlich	beid- händig	Realschule	11	6	3	0	0	20	4
Cb 4	rechts	39	männlich	rechts	Realschule	0	0	0	0	0	0	-
Cb 5	rechts	63	männlich	rechts	Hauptschule	3	0	0	0	0	3	-
Cb 6	rechts	48	männlich	rechts	Realschule	6	0	0	0	0	6	14
Cb 7	rechts	42	männlich	rechts	Abitur	9	0	0	0	0	9	5
Cb 8	rechts	37	männlich	rechts	Realschule	11	4	2	1	0	18	16
Cb 9	links	70	männlich	rechts	Hauptschule	10	7	1	1	3	22	27
Cb 10	links	67	männlich	rechts	Hauptschule	9	0	0	0	2	11	3
Cb 11	links	64	männlich	rechts	Abitur	6	1	2	0	0	9	8
Cb 12	links	51	männlich	rechts	Hauptschule	3	2	1	1	2	9	28
Cb 13	links	38	männlich	rechts	Realschule	4	2	1	0	1	8	-
Cb 14	links	37	männlich	rechts	Abitur	0	1	0	0	0	1	22

ID	Läsions- seite	Alter	Geschlecht	Händig- keit	Bildung	ICARS-Werte					ADS- K	
						Haltung Gang	Arme	Beine	Sprache	Okkulo- motorik		Total
PICA- Gruppe												
Cb 15	links	60	weiblich	rechts	Abitur	1	0	0	0	1	2	4
Cb 16	links	58	männlich	rechts	Hauptschule	6	0	0	0	0	6	6
Cb 17	links	44	männlich	rechts	Realschule	4	1	0	0	1	6	3
SCA- Gruppe												
Cb 18	rechts	77	männlich	rechts	Hauptschule	9	4	1	1	2	18	0
Cb 19	rechts	71	männlich	rechts	Hauptschule	13	5	1	1	1	22	8
Cb 20	rechts	73	männlich	beid- händig	kein Abschluss	12	6	2	2	1	24	-
Cb21	links	32	männlich	rechts	Abitur	15	6	2	2	2	29	2
Cb 22	links	59	männlich	rechts	Hauptschule	5	3	1	1	3	13	-
Cb 23	links	58	weiblich	rechts	Hauptschule	11	8	6	6	0	26	0
Blutung												
Cb 24	links	67	männlich	rechts	Abitur	7,5	3	2	2	0	14,5	25

2.2. MRT-Analyse

Die Ausdehnung der Kleinhirnläsion wurde auf der Basis von individuellen 3D MRT Datensätzen (Siemens Sonata 1,5 Tesla MR) bestimmt (Gerwig et al. 2003).

Ein 3D Bild des gesamten Gehirns erhielt man über eine T1-gewichtete MPRAGE-Sequenz (magnetization prepared rapid acquisition gradient echo). Die Läsionen wurden von Hand auf axiale und sagittale Schnitte der nicht-normalisierten 3D MRT Datensätze eingezeichnet und als „region of interest“ (ROI) mit Hilfe der software MRicro gespeichert (<http://www.mricro.com>) (Rorden & Brett, 2000). Die ROIs und der komplette 3D MRT Datensatz wurden dann mit SPM99 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) räumlich normalisiert (MNI [Montreal Neurological Institute] 152-space) Zusätzlich zu diesem Standardverfahren wurden die Läsionen auf axialen MR-Schnitten eines gesunden Probanden (T2-Sequenzen) übereinander gelegt, um die Kleinhirnerne anschaulich zu machen (siehe Abbildung 3).

Die MNI Koordinaten der Kleinhirnläsionen wurden in horizontaler (x), sagittaler (y) und vertikaler (z) Ebene bestimmt. Auf Grundlage dieser Koordinaten wurden die zugehörigen Kleinhirnlappen mit Hilfe des 3D MRT Kleinhirnatlas (Schmahmann et al. 2000) definiert. Eine mögliche Beteiligung der Kleinhirnerne wurden mit dem 3D MRT Atlas der menschlichen Kleinhirnerne (Dimitrova et al., 2002) bestimmt.

Läsionen des Vermis, Paravermis und der lateralen Hemisphären wurden getrennt voneinander betrachtet. Sagittale Unterteilungen wurden nach Luft et al. (1998) festgelegt. Sowohl Läsionen des Paravermis als auch der lateralen Hemisphären wurden als hemisphärische Läsionen betrachtet.

Die Kleinhirnläsionen werden in Tabelle 2 zusammengefasst und in Abb. 4 dargestellt.

Tabelle 2: Betroffene Areale des Kleinhirns

ID	Vermis x < 10 mm	Hemisphäre		Betroffene Kerne	Volumen
		paravermal x = 10-24 mm	lateral x > 24 mm		
PICA-Gruppe					
Cb1	VIIAt, VIIB, VIIIA, VIIIB, IX, X	L: CRI, CRII, VIIB, VIIIA, VIIIB, IX R: VI, CRI, CRII, VIIB, VIIIA, VIIIB, IX	L: CRII, VIIB, VIIIA, VIIIB R: CRI, CRII, VIIB, VIIIA, VIIIB	R: NI R: ND	47,7 ccm
Cb2	VIIIB, IX, X;	R: IX,			2,6 ccm
Cb3		R: VIIIB, IX	R: CRI, CRII, VIIB, VIIIA, VIIIB,	R: ND	8,4 ccm
Cb4	VII At, VIIB, VIIIA, VIIIB, IX	R: CR I, CR II, VIIB, VIIIA	R: CR I, CR II, VIIB, VIIIA	R: ND	14,0 ccm
Cb5	VIIAt, VIIB, VIIIA, VIIIB	R: CRII, VIIB, VIIIA, VIIIB	R: CRI, CRII, VIIB	R: ND	17,4 ccm
Cb6	VIIIA, VIIIB, IX	R: VIIIB, IX		R: ND	2.1 ccm
Cb7		R: CRII, VIIB, VIIIA, VIIIB, IX, X	R: CRII, VIIB, VIIIA, VIIIB,	R: ND	14.4 ccm
Cb8	IX, X	R: VIIB, VIIIA, VIIIB, IX	R:CRII, VIIB, VIIIA, VIIIB	R: ND	8.2 ccm
Cb9		L: VIIIA, VIIIB, IX	L: CRII, VIIB, VIIIA,		7,9 ccm
Cb10	VI, VIIAf, VIIAt,VIIB, VIIIA, VIIIB, IX, X	L: VI, CRI, CRII, VIIB, VIIIA, VIIIB, IX	L: CRII, VIIB, VIIIB	L: ND	13,9 ccm
Cb11	VIIAt, VIIB, VIIIA, VIIIB, IX,X	L: CRI, CRII, VIIB, VIIIA, VIIIB, IX	L: CRI, CRII, VIIB, VIIIA, VIIIB,	L: ND	30,5 ccm
Cb12	VIIIA, VIIIB, IX	L: CRII, VIIB, VIIIA, VIIIB, IX	L: CRII, VIIB, VIIIA	L: ND	8.0 ccm
Cb13	III, IV, V, VI	L: III, IV, V, VI	L: VI, CR I	L: NI L: ND	9.9 ccm

Cb14	VIIIB, VIIIA, VIIIB, IX X	L: CRII, VIIB, VIIIA, VIIIB	L: CR II		4.4 ccm
Cb15		L: CRII, VIIB, VIIIA, VIIIB	L: CR II, VIIB		5.4 ccm
Cb16	VIIAt, VIIB, VIIIA	L: CRI, CRII,	L: CRII	L: ND	2.8 ccm
Cb17			L: CRI, CRII		2.8 ccm
SCA- Gruppe					
Cb18	III,IV, V	R: V, VI		R: NI R: ND	2.4 ccm
Cb19	III, IV	R: IV, V	R: V, VI		2.7 ccm
Cb20	III, IV, V	R: IV, V, VI	R: IV, V, VI	R: ND	12,7 ccm
Cb21	III, IV, V	L: III, IV, V, VI	L: IV, V, IV	L: NI L: ND	13,2 ccm
Cb22	IV	L: IV, V, VI	L: VI, CRI	L: NI L: ND	13,2 ccm
Cb23	III, IV, V	L: IV, V, VI	L: VI, CRI	L: NI L: ND	11,3 ccm
Blutung					
Cb24	IX, X	L : VIIIA, VIIIB, IX		L: NF L: NI L: ND	4.9 ccm

R: rechte Seite; L: linke Seite; NF: Nucleus fastigii; NI: Nucleus interpositus;
ND: Nucleus dentatus

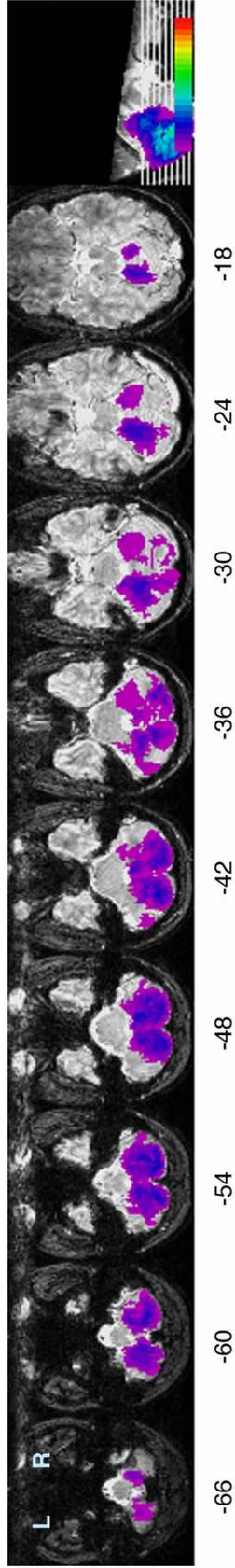


Abb. 4:
Verteilung der Kleinhirnläsionen nach räumlicher Normalisierung. Die Schnitte sind 6 mm voneinander entfernt und verlaufen von caudal auf der linken Seite (Z = -66) nach cranial auf der rechten Seite (Z = -18)

2.3. Experimentelles Vorgehen

Die Testung dauerte ungefähr 45 Minuten.

2.3.1. Visuell-räumliche Testung

Mesulam-Suchtest

Bei diesem Test nach Weintraub und Mesulam (1985) sind 60 Zielbuchstaben „A“ zwischen anderen Buchstaben (Distraktoren) auf einem Blatt Papier im Querformat verteilt. Sowohl auf der linken als auch auf der rechten Hälfte des Blattes befinden sich gleich viele Zielbuchstaben, die der Patient markieren soll. In der vorliegenden Studie wurde der Test beendet, wenn die Patienten zwei Mal auf Nachfrage angaben, alle Zielbuchstaben markiert zu haben. Die Ergebnisse wurden getrennt als Prozentsatz der ausgelassenen Zielbuchstaben auf der rechten bzw. der linken Hälfte in Beziehung zu der Gesamtsumme der Zielbuchstaben auf einer Seite bestimmt. Bei Erwachsenen spricht das Auslassen von mehr als fünf Buchstaben auf einer Seite (über 17%) für die Diagnose Neglect (Weintraub & Mesulam, 1985).

Linienhalbierung

Dem Patienten wurden nacheinander sechs Blätter mit einer Linie (24 cm Länge, 0,3 cm Breite) vorgelegt, wobei mit einem Bleistift die Mitte der Linie abgeschätzt und markiert werden sollte. Die Linie befand sich nicht genau in der Mitte des Papiers, so dass sich die Patienten nicht an den Papierrändern orientieren konnten. Um Adaptationsprozesse zu verhindern, wurde das Blatt so vorgelegt, dass sich die Seite mit dem schmalen Rand abwechselnd rechts und links befand. Für jeden Versuch wurde die Differenz zwischen der Schätzung des Patienten und der tatsächlichen Mitte berechnet. Abweichungen nach rechts bekamen ein positives, Abweichungen nach links ein negatives Vorzeichen. Die Abweichung wurde über alle sechs Durchgänge gemittelt und

als Prozentsatz von der Hälfte der Linie dargestellt. Hierbei wurden zwei abhängige Variablen betrachtet: Zum einen die Abweichung mit Vorzeichen, zum anderen die Gesamtabweichung, d.h. der Betrag der Abweichung ohne die Tendenz zu einer Seite zu berücksichtigen.

Extinktion

Patienten mit visueller Extinktion können Stimuli wahrnehmen, wenn sie nur auf einer Seite des Gesichtsfeldes präsentiert werden. Wenn jedoch auf jeder Seite gleichzeitig ein Stimulus präsentiert wird, wird der Stimulus auf der contralateralen Seite der cerebralen Läsion nicht registriert (Heilman et al., 1997). Bei Erwachsenen liegt visuelle Extinktion vor, wenn ein Patient in mehr als 50% der Durchgänge den linken Stimulus bei beidseitiger Präsentation nicht wahrnimmt, obwohl über 90% derselben Stimuli bei einseitiger Präsentation korrekt genannt werden (Karnath et al., 2003).

Mit Hilfe eines Computerprogrammes (FlashMXPro, Berlin) wurden vier geometrische Figuren (Quadrat, Kreis, Dreieck, Raute) für die Dauer von 180 ms in zufälliger Reihenfolge 4° links und/oder rechts eines Fixierpunktes gezeigt. Es wurden 10 Durchgänge mit bilateraler und 20 Durchgänge mit unilateraler Präsentation durchgeführt. Es wurde sowohl vermerkt, ob der Patient den Stimulus wahrgenommen hat, als auch ob er seine Form richtig benennen konnte. Die Ergebnisse wurden als Prozentsatz der wahrgenommenen bzw. richtig benannten Stimuli auf der rechten und linken Seite bei bilateraler Präsentation und bei unilateraler Präsentation separat festgehalten.

2.3.2. Kontrollvariablen

Depression

Um den möglichen Einfluss einer Depression auf kognitive Funktionen zu erfassen, wurde den Patienten und Kontrollpersonen die Kurzform der Allgemeinen Depressionsskala (ADS-K) vorgelegt (Hautzinger et al., 1993). Die durchschnittliche Punktzahl des ADS-K war sowohl bei den Patienten ($10 \pm 6,1$) als auch bei den Kontrollen ($6,1 \pm 8,1$) im Normalbereich. 2 Patienten wurden aufgrund eines erhöhten „Lügenwertes“ (kleiner -24) ausgeschlossen. Dieser Lügenwert wird auf der Basis der positiv und negativ gepolten Items bestimmt. Grundsätzlich ist ein ADS-K Wert von mehr als 17 ein Anzeichen für eine Depression. Vier Patienten erreichten einen Wert von mehr als 17, wiesen jedoch bei den Ergebnissen keine Besonderheit auf.

3. ERGEBNISSE

Der vorliegenden Arbeit lagen zwei Hypothesen zugrunde. Erstens, kognitive Defizite sind bei Patienten mit PICA-Infarkten stärker ausgeprägt als bei Patienten mit SCA-Infarkten und zweitens, Auffälligkeiten in den vorgelegten visuell-räumlichen Tests sollten sich vor allem bei Patienten mit linkshemisphärischer Läsion zeigen. Eine dritte Fragestellung betraf die Beständigkeit möglicher Defizite. Dazu wurden die Patienten sowohl in der Akutphase als auch 3 Monate nach dem Infarkt untersucht.

Die naheliegende statistische Vorgehensweise wäre eine Varianzanalyse mit den Faktoren Läsionsort (PICA vs. SCA), Läsionsseite (rechts vs. links), Gruppe (Patienten vs. Kontrollen) sowie Sitzung (1. und 2. Sitzung). Eine solche direkte Analyse ist jedoch nicht möglich, da das Design nicht vollständig gekreuzt ist: Bei den Kontrollen gibt es die Unterscheidung PICA vs. SCA und rechtsseitige vs. linksseitige Läsion nicht. Manche Subgruppen, z.B. die der Patienten mit rechts- oder linksseitigem SCA-Infarkt, sind außerdem sehr klein (jeweils n=3).

Aus diesen beiden Gründen ist zum einen eine Aufteilung der Analyse in einfache Mittelwertsvergleiche nötig, d.h. Effekte des Läsionsortes (PICA vs. SCA vs. Kontrollen) und der Läsionsseite (rechtsseitig vs. linksseitig vs. Kontrollen) müssen getrennt berechnet werden. Zur Erfassung möglicher Interaktionseffekte müssen die Subgruppen weiterhin einzeln mit der Kontrollgruppe verglichen werden (SCA rechts vs. Kontrollen, SCA links vs. Kontrollen usw.).

Zum zweiten legt die kleine Stichprobengröße in den Subgruppen - vor allem bei den SCA-Patienten - ein nicht-parametrisches Vorgehen nahe, d.h. Kruskal-Wallis H Tests für den Vergleich von drei Gruppen sowie Mann-Whitney U Tests für post hoc Tests der Haupteffekte sowie die Interaktionseffekte.

Schließlich findet sich nur in einer abhängigen Variablen (Gesamtabweichung bei der Linienhalbierung) ein signifikanter Unterschied zwischen SCA-Patienten mit rechtsseitiger Läsion und Kontrollen (siehe unten). Eine Überprüfung möglicher Verbesserungen der Patienten nach 3 Monaten ist demzufolge nur für diese Subgruppe und Variable sinnvoll. Signifikante Verbesserungen nach 3 Monaten, wie sie in Tests für abhängige Stichproben erfasst werden, geben allein jedoch keine Auskunft darüber, ob die Patienten nach dieser Zeit wieder ein normales Leistungsniveau erreicht haben. Daher vergleichen wir die Daten der zweiten Sitzung mit Hilfe eines Mann-Whitney U-Tests zwischen den SCA-Patienten mit rechtsseitiger Läsion und den Kontrollen. Die restlichen Ergebnisse der zweiten Sitzung werden lediglich deskriptiv in einer Tabelle dargestellt.

Zusammengefasst sieht die statistische Analyse so aus (mit $p=0,007$ bei insgesamt 7 Tests):

1. Sitzung:

Kruskal-Wallis H Tests für die Vergleiche

- Linksseitige Läsion (n=13) vs. Rechtsseitige Läsion (n=11) vs. Kontrollgruppe (hier und im Folgenden: n=24)
- SCA-Patienten (n=6) vs. PICA-Patienten (n=17) vs. Kontrollgruppe (Ggf. mit Mann-Whitney U Tests als post-hoc Tests).

Des Weiteren Mann-Whitney U Tests für die Vergleiche

- SCA rechts (n=3) vs. Kontrollgruppe
- SCA links (n=3) vs. Kontrollgruppe
- PICA rechts (n=8) vs. Kontrollgruppe
- PICA links (n=9) vs. Kontrollgruppe.

2. Sitzung:

Mann-Whitney U Test für den Vergleich

- SCA rechts (n=3) vs. Kontrollgruppe.

3.1 Mesulam-Suchtest

Die Anzahl der ausgelassenen Zielbuchstaben war bei den Kleinhirnpatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe nur gering erhöht (siehe Abbildung 5). Keiner der Patienten verfehlte mehr als 5 Zielbuchstaben (17%) auf der linken Seite, was für die Diagnose Neglect sprechen würde (Weintraub & Mesulam, 1985). Ein Patient (Cb12) mit einer Läsion im Bereich der linken PICA ließ einen Zielbuchstaben „A“ auf der linken Seite und vier „A“ auf der rechten Seite aus. Alle anderen Patienten wiesen höchstens zwei ausgelassene Buchstaben auf. Patienten mit linksseitiger Kleinhirnläsion zeigten durchschnittlich $1,11 \pm 2,17$ % Auslassungen auf der linken und $1,38 \pm 3,88$ % auf der rechten Seite. Diejenigen mit rechtsseitiger Kleinhirnläsion ließen durchschnittlich $0,3 \pm 1,0$ % der Zielbuchstaben auf der linken und ebenso viele auf der rechten Seite aus. Die Kontrollprobanden verfehlten auf der linken Seite $0,55 \pm 2,12$ % der Zielbuchstaben und auf der rechten Seite $0,69 \pm 1,69$ %.

Beim Vergleich zwischen Patienten mit links- und rechtsseitiger Läsion und der Kontrollgruppe ergab der Kruskal-Wallis H Test weder für die linke ($p=0,338$), noch für die rechte Bildhälfte ($p=0,808$) einen signifikanten Unterschied. Ebenso zeigte die Gruppe der PICA-Patienten gegenüber den SCA-Patienten und den Kontrollen weder für die linke ($p=0,492$), noch für die rechte Hälfte ($p=0,615$) eine signifikante Differenz. Auch der Vergleich der einzelnen Läsionsgruppen (SCA-rechts, SCA-links, PICA-rechts, PICA-links) mit der Kontrollgruppe ergab kein signifikantes Ergebnis für Auslassungen links ($p>0,301$) und rechts ($p>0,453$).

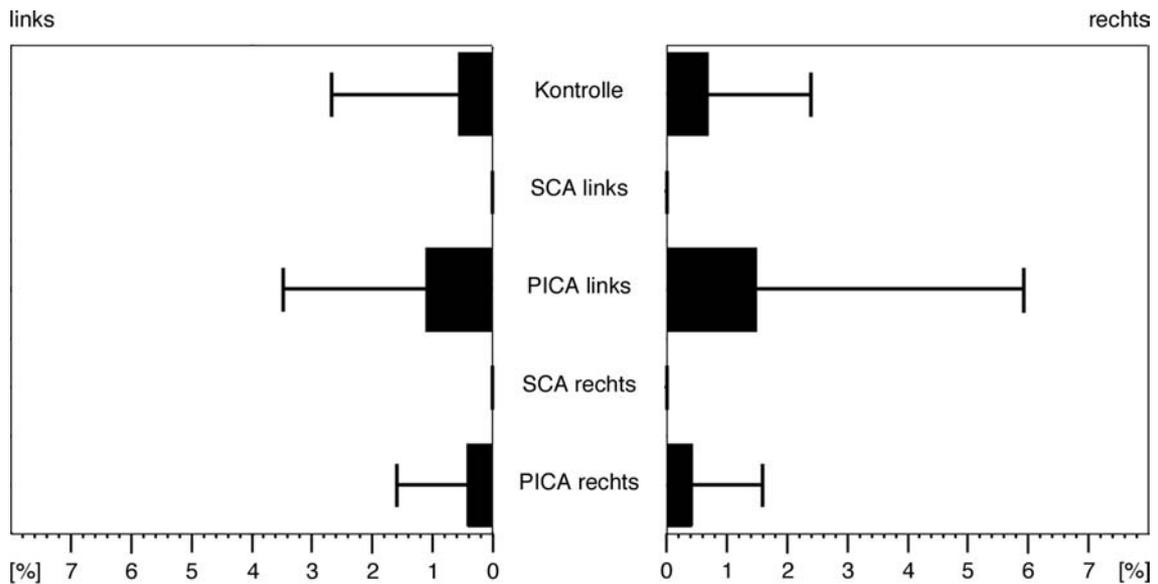


Abb. 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der ausgelassenen Zielbuchstaben rechts bzw. links in Prozent von der Gesamtzahl der Zielbuchstaben verglichen zwischen den einzelnen Läsionsgruppen

3.2 Linienhalbierung

Hier wurde unterschieden zwischen der Abweichung von der Linienmitte zu einer bestimmten Seite und der Gesamtabweichung der Patienten. Die Abweichung zu einer Seite wird mit Vorzeichen dargestellt: negatives Vorzeichen für eine Abweichung nach links und positives Vorzeichen für die Tendenz zur rechten Seite. Bei der Gesamtabweichung dagegen wird der Betrag der Abweichung betrachtet, ohne die Seite zu berücksichtigen.

Betrachtet man die Gesamtabweichung sieht man, dass die Patienten etwas weiter von der tatsächlichen Mitte abwichen als die Kontrollgruppe. Patienten mit rechtshemisphärischer Läsion hatten durchschnittlich eine Abweichung von $4,2 \pm 3,9$ %, diejenigen mit linkshemisphärischer Läsion $3,2 \pm 2,8$ % und die Kontrollgruppe war mit $2,1 \pm 1,7$ % Differenz der tatsächlichen Mitte am nächsten.

Im Vergleich von Patienten mit rechtsseitiger und linksseitiger Läsionen mit Kontrollen gab es hier kein signifikantes Ergebnis ($p=0,367$). Die

Gegenüberstellung von SCA-Patienten, PICA-Patienten und Kontrollen war mit einem p-Wert von 0,030 knapp nicht signifikant.

Weitere Mann-Whitney U Tests der einzelnen Läsionsgruppen mit den Kontrollen ergaben schließlich einen signifikanten Unterschied für Patienten mit SCA Läsion rechts ($p=0,007$). Für die restlichen Läsionsgruppen zeigte sich kein signifikantes Ergebnis im Vergleich mit der Kontrollgruppe ($p>0,247$)

Die Abweichung von der tatsächlichen Linienmitte zu einer bestimmten Seite war ebenso wie die Gesamtabweichung bei den Patienten etwas höher als bei der Kontrollgruppe wie in Abbildung 6 ersichtlich. Am höchsten war sie bei Patienten mit rechtshemisphärischer Läsion, welche eher zur linken Seite tendierten ($-1,8 \pm 5,6$ %). Demgegenüber markierten Patienten mit linksseitiger Läsion ($0,7 \pm 4,3$ %) ebenso wie die Kontrollen die Mitte geringfügig zu weit rechts ($0,6 \pm 2,7$ %). Cb20 mit SCA-Läsion rechts lag mit $-12,7$ % deutlich weiter auf der linken Seite als alle anderen Patienten.

Für die Abweichung zu einer bestimmten Seite gab es weder beim Vergleich links- mit rechtsseitigen Läsionen, SCA- mit PICA-Infarkten, noch bei den einzelnen Läsionsgruppen gegenüber den Kontrollen einen signifikanten Unterschied (alle $p>0,515$).

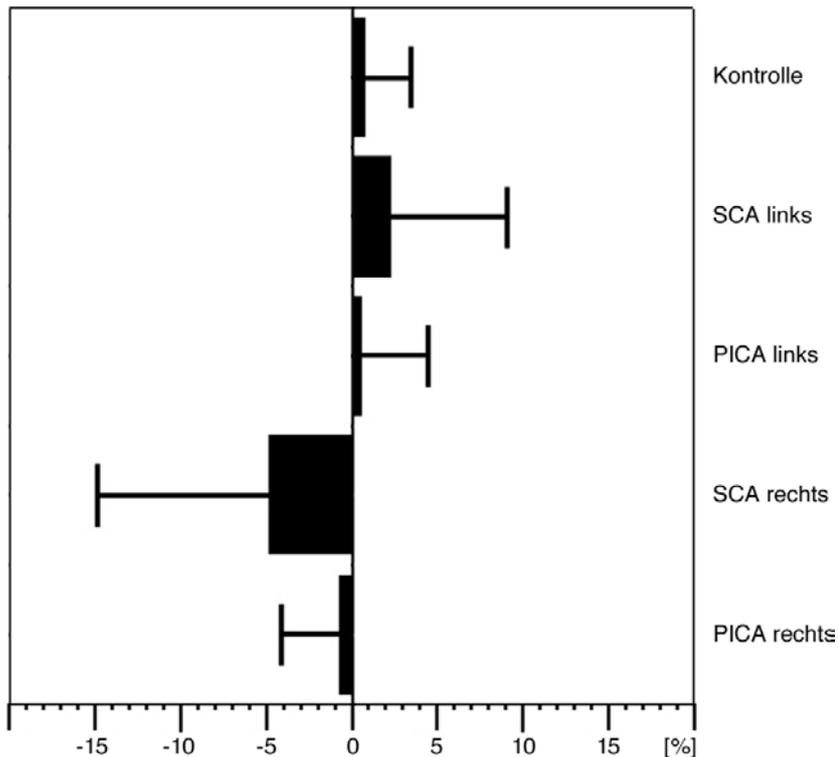


Abb. 6: Balken zeigen Mittelwerte und Standardabweichung der Abweichung in Prozent von der Hälfte der Linie bei den einzelnen Läsionsgruppen.

3.3 Extinktion

Bei unilateraler Präsentation wurden alle Stimuli wahrgenommen und nahezu alle richtig benannt. Ein Patient und ein Kontrollproband gaben auf der rechten Seite einmal die falsche Form an. Auch bei bilateraler Präsentation wurden bis auf einen Stimulus alle Stimuli wahrgenommen, erst beim Erkennen der richtigen Form ergaben sich leichte Schwierigkeiten was in Abbildung 7 gezeigt wird. So benannten Patienten mit linksseitiger Läsion $97,69 \pm 5,99$ % der Stimuli auf der rechten Seite korrekt, Patienten mit rechtsseitiger Läsion $95,45 \pm 5,22$ % und Kontrollen $97,92 \pm 4,14$ %. Für Stimuli auf der linken Seite ergaben sich ähnliche Werte. Patienten mit linkshemisphärischen Infarkten benannten $96,15 \pm 6,5$ % der linken Stimuli richtig, Patienten mit rechtshemisphärischen Infarkten $93,64 \pm 8,09$ % und Kontrollen $98,33 \pm 3,8$ %.

Es zeigte sich weder beim Vergleich der betroffenen Kleinhirnhemisphären, noch bei den unterschiedlichen Infarkten und einzelnen Läsionsgruppen mit der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied beim korrekten Benennen der Stimuli auf der rechten (alle $p > 0,238$) oder linken Seite (alle $p > 0,111$).

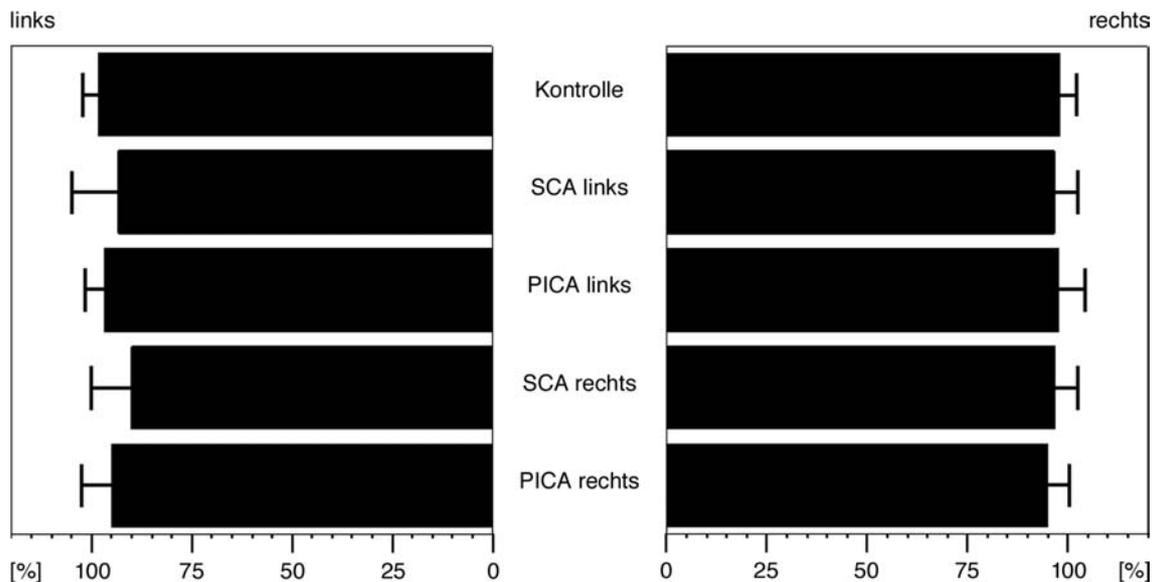


Abb. 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der korrekt benannten Stimuli rechts bzw. links bei bilateraler Präsentation für alle Läsionsgruppen

Nahezu alle Patienten ($n=18$) sowie die Kontrollprobanden ($n=19$) wurden 3 Monate nach der 1. Sitzung erneut getestet. Bei der Betrachtung der Mittelwerte von Sitzung 1 und 2 zeigen sich jedoch nur geringe Unterschiede (Tabelle 2). In der ersten Sitzung fand sich ein signifikanter Unterschied zu den Kontrollen nur bei der Linienhalbierung und nur für die Patienten mit SCA-Läsion rechts. Auch in der zweiten Sitzung war der Unterschied zur Kontrollgruppe bei der Linienhalbierung in dieser Läsionsgruppe am größten. Die Differenz wurde jedoch nicht mehr signifikant ($p=0,083$).

Tabelle 2: Mittelwerte \pm Standardabweichungen in den drei Neglect- und Extinktionstests im Vergleich von Sitzung 1 und 2

		Läsion	Sitzung 1	Sitzung 2
MESULAM-SUCHTEST	Fehler (in %) links von Gesamtzahl links	SCA links	0 \pm 0	0 \pm 0
		PICA links	1,11 \pm 2,36	5,56 \pm 1,36
		SCA rechts	0 \pm 0	0 \pm 0
		PICA rechts	0,42 \pm 1,18	0 \pm 0
		Kontrollen	0,56 \pm 2,12	0,18 \pm 0,76
	Fehler (in %) rechts von Gesamtzahl rechts	SCA links	0 \pm 0	0 \pm 0
		PICA links	1,48 \pm 4,44	1,67 \pm 2,79
		SCA rechts	0 \pm 0	1,67 \pm 2,36
		PICA rechts	0,42 \pm 1,18	0 \pm 0
		Kontrollen	0,69 \pm 1,7	0,35 \pm 1,05
LINIEN-HALBIERUNG	Abweichung zu einer bestimmten Seite (in %)	SCA links	2,12 \pm 6,82	-2,86 \pm 1,52
		PICA links	0,43 \pm 3,92	0 \pm 2,78
		SCA rechts	-4,79 \pm 10,04	0,9 \pm 6,75
		PICA rechts	-0,7 \pm 3,39	-1,04 \pm 2,86
		Kontrollen	0,56 \pm 2,7	-0,37 \pm 2,95
	Gesamt- abweichung (in % von der Hälfte der Linie)	SCA links	4,7 \pm 4,48	2,86 \pm 1,52
		PICA links	3 \pm 2,34	2,17 \pm 1,44
		SCA rechts	9,13 \pm 3,22	4,77 \pm 1,27
		PICA rechts	2,45 \pm 2,29	2,56 \pm 1,28
		Kontrollen	2,12 \pm 1,71	2,07 \pm 2,08
EXTINKTION	Gesamt- prozent richtig links bilateral	SCA links	93,33 \pm 11,55	96,67 \pm 5,77
		PICA links	96,67 \pm 5	96,67 \pm 5,16
		SCA rechts	90 \pm 10	100 \pm 0
		PICA rechts	95 \pm 7,56	93,33 \pm 8,17
		Kontrollen	98,33 \pm 3,81	97,89 \pm 5,35
	Gesamt- prozent richtig rechts bilateral	SCA links	96,67 \pm 5,77	100 \pm 0
		PICA links	97,78 \pm 6,67	98,33 \pm 4,08
		SCA rechts	96,67 \pm 5,77	95 \pm 7,07
		PICA rechts	95 \pm 5,35	98,33 \pm 4,08
		Kontrollen	97,92 \pm 4,15	98,95 \pm 3,15

4. DISKUSSION

Ob Patienten mit Kleinhirnläsionen Defizite in der visuell-räumlichen Wahrnehmung haben ist noch immer umstritten. Nach der Studie von Schmahmann 2004 nimmt man an, dass die linke Kleinhirnhemisphäre an visuell-räumlichen Prozessen, die rechte Kleinhirnhemisphäre an sprachlichen Aufgaben beteiligt ist. Dies ist aufgrund der kontralateralen Verbindung der Kleinhirnhemisphären mit den Großhirnhemisphären und der entsprechenden Lateralisierung des Großhirns mit dem Sprachzentrum in der linken Hemisphäre und räumlich-konstruktiven Prozessen in der rechten Hemisphäre zu erklären. Um die Annahme einer Beteiligung der linken Kleinhirnhemisphäre an visuell-räumlichen Fähigkeiten zu untersuchen, hat man sich vorgenommen Neglect-typische Aufgaben durchzuführen. Neglect ist die am stärksten rechts-lateralisierte Funktionsstörung der Großhirnhemisphären (Karnath & Thier, 2003). Um Schmahmanns Hypothese einer Assoziation der linken Kleinhirnhemisphäre mit visuell-räumlichen Prozessen bestätigen zu können, würde man aufgrund der reziproken Verbindung des Großhirns mit dem Kleinhirn einen Neglect zur linken Seite nach linksseitiger Kleinhirnläsion erwarten.

Die vorliegende Studie zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit akuten Kleinhirnläsionen und Kontrollprobanden bei Neglect und Extinktion. Bei einzelnen Patienten konnte man leichte Defizite feststellen, jedoch lag keiner von ihnen in den pathologischen Bereichen, die man von Patienten nach Großhirnschädigungen kennt. Die Beeinträchtigungen waren nicht stark genug ausgeprägt, um die Diagnose Neglect zu stellen. Zudem fehlte eine beständige Lateralisation der Fehler zu einer bestimmten Seite, weshalb man sie am ehesten durch unspezifische Aufmerksamkeitsdefizite und motorische Schwierigkeiten im akuten Krankheitszustand erklären kann.

Beim Mesulam-Suchtest sowie bei der Extinktionstestung zeigten die Kleinhirnpatienten keine klinisch relevanten Auffälligkeiten. Die Summe verfehlter Buchstaben beim Mesulam-Suchtest war bei Patienten mit

linksseitiger Kleinhirnläsion am größten, aber im Vergleich zu den Kontrollen nur leicht erhöht. Bei der Extinktionstestung waren Patienten mit linkshemisphärischer Kleinhirnläsion, bei denen man am ehesten einen Neglect erwarten würde, sogar etwas besser als diejenigen mit Läsionen der rechten Seite. Zudem war in beiden Untersuchungen keine Fehlertendenz zu einer bestimmten Seite zu erkennen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bieten jedoch keinen Anhalt, die Diagnose Neglect bzw. Extinktion zu stellen und widersprechen der Annahme, dass die linke Kleinhirnhemisphäre bei visuell-räumlichen Funktionen eine Rolle spielt. Auch beim Vergleich zwischen PICA-Patienten und SCA-Patienten konnte kein Unterschied festgestellt werden. Das heißt, es finden sich keine Hinweise dafür, dass Patienten mit posterioren Läsionen stärker beeinträchtigt sind als Patienten mit anterioren Läsionen.

Aufgrund der unspezifischen und insgesamt leichten Defizite ist anzunehmen, dass hier eher Aufmerksamkeitsstörungen im akuten Krankheitszustand eine Rolle spielen als visuell-räumlicher Neglect und Extinktion.

In vorherigen Studien wurde Extinktion nur bei Frank et al. (2008) und Richter et al. (2005) untersucht. Auch hier wurden nur unspezifische Auffälligkeiten gefunden.

Bei der Linienhalbierung waren die Patienten durchschnittlich etwas schlechter als die Kontrollprobanden. Am weitesten entfernt von der tatsächlichen Linienmitte waren Patienten mit rechtshemisphärischer Läsion. Sie tendierten etwas zur linken Seite, wobei Patienten mit linkshemisphärischer Läsion die Mitte geringfügig zu weit rechts markierten. Einen signifikanten Unterschied gab es allerdings nur bei Betrachtung der Gesamtabweichung von der Linienmitte. Hier zeigte sich, dass Patienten mit rechtsseitiger SCA-Läsion im Vergleich mit den Kontrollprobanden deutlich schlechter abschnitten. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen einer Studie von Richter et al. 2007a,b. Die Gruppe der Patienten mit rechtshemisphärischen SCA-Läsionen (n=3) ist jedoch sehr klein, sodass man vorsichtig sein sollte von einer generellen Beeinträchtigung auszugehen. Zudem konnte keine signifikante Tendenz zu einer bestimmten Seite festgestellt werden.

Auch bei dieser Aufgabe würde man bei Beteiligung des Kleinhirns an visuell-räumlichem Neglect erwarten, dass Patienten mit linkshemisphärischem Infarkt schlechter abschneiden als die übrigen. Dies ist allerdings nicht zu erkennen, Patienten mit linksseitiger Läsion erreichten sogar ähnlich gute Resultate wie die Kontrollgruppe. In einer früheren Studie fanden Silveri et al. (2001) einen rechtsseitigen Neglect nach rechtsseitiger Kleinhirnläsion, was zusätzlich der Annahme einer visuell-räumlichen Funktion der linken Kleinhirnhemisphäre widerspricht.

Aarsen et al. (2004) fanden leichte Beeinträchtigungen bei der Linienhalbierung bei Kindern mit chronischen Kleinhirnläsionen, dagegen konnten keine Defizite in Studien von Frank et al. (2008) und Richter et al. (2005) mit ähnlichem chronischen Patientenkollektiv gefunden werden. In der Studie von Aarsen et al. (2004) gingen die Auffälligkeiten allerdings mit präoperativem Hydrocephalus einher, welcher hierbei wohl der auslösende Faktor war.

Es stellt sich die Frage, wie die Unterschiede in der Gesamtabweichung zwischen rechtsseitigen SCA-Patienten und Kontrollen erklärt werden können. Eine Abweichung bei der Linienhalbierung steht nicht grundsätzlich in Zusammenhang mit visuell-räumlichem Neglect, sondern kann ebenso andere Ursachen haben wie beispielsweise welche Hand benutzt wird oder das Vorliegen einer Hemianopie (Ferber & Karnath, 2001). Denkbar ist auch, dass motorische Defizite der oberen Extremität und leichte Störungen der Okkulomotorik, wie sie vor allem bei den SCA-Patienten vorlagen, in Zusammenhang mit den Auffälligkeiten bei der Linienhalbierung stehen. Zudem könnte auch das Patientenalter eine Rolle spielen. Es fällt auf, dass die Patienten mit rechtsseitiger SCA-Läsion älter als die übrigen Patienten sind.

Auch bei anderen typisch kortikal-rechtshemisphärisch repräsentierten Leistungen wie beispielsweise der Aufmerksamkeit gehen die Meinungen über eine Beteiligung des Kleinhirns auseinander. Courchesne et al. (1992) beschrieben ähnliche Defizite der Aufmerksamkeit bei kleinhirnoperierten

Kindern wie man sie auch bei autistischen Kindern findet. Die Befunde von Courchesne et al. konnten jedoch nicht repliziert werden. Untersuchungen von Ravizza und Ivry (2001) an Erwachsenen fanden nur geringe Aufmerksamkeitsprobleme, die auf motorische Defizite zurückgeführt werden konnten. Auch in einer eigenen Studie von motorisch nur wenig betroffenen kleinhirnoperierten Kindern fanden sich keine Auffälligkeiten in derselben Aufmerksamkeitsaufgabe (Schoch et al., 2004).

Für die uneinheitlichen Ergebnisse verschiedener Studien gibt es mehrere mögliche Gründe. Zum einen ist es nicht einfach, eine sichere Grenze zwischen kognitiven und motorischen Anteilen einer Aufgabe zu ziehen (Bloedel, Bracha, 1997), zum anderen ist ein Problem, dass alle neuropsychologischen Aufgaben einen mehr oder weniger großen motorischen Anteil haben. Die Probanden müssen z.B. eine Taste drücken, etwas schreiben oder mit den Augen eine Vorlage absuchen. In vielen Studien werden begleitende motorische Funktionsstörungen wie Okulomotorik oder Dysarhrie nur unzureichend erfasst. Ein weiteres Problem von humanen Läsionsstudien ist es, extracerebelläre Einflüsse wie beispielsweise zusätzliche vaskuläre Läsionen oder erhöhten intracraniellen Druck sicher ausschließen zu können. Der Einfluss des stattgehabten Hirndrucks ist sowohl bei Kindern mit Kleinhirntumoren als auch bei Patienten mit raumfordernden Infarkten schwer abzuschätzen. Auch depressive Veränderungen sind ein weiterer Störfaktor, den es zu berücksichtigen gilt.

Auch ist der Vergleich zwischen einzelnen Untersuchungen erschwert, da es einen Unterschied macht, ob Kinder oder Erwachsene, akute oder chronische Patienten in die Studie eingeschlossen werden (Anderson et al., 1990)

Unter Berücksichtigung motorischer Schwierigkeiten und weiteren Störfaktoren konnten in unseren Untersuchungen durchweg nur unspezifische Auffälligkeiten gefunden werden, die jedoch sehr gering waren und kein klinisch relevantes Zeichen von Neglect oder Extinktion zeigten. Keinesfalls waren sie vergleichbar

mit Defiziten, die man bei cerebralen Infarkten findet. Zudem bestand keine Lateralisation zur linken Kleinhirnhemisphäre, die man nach Schmahmanns Hypothese im Falle einer visuell-räumlichen Beteiligung des Kleinhirns erwartet hätte. Insgesamt geben die Ergebnisse keinen Anhalt für eine Beteiligung des Kleinhirns an visuell-räumlichen Prozessen und die Annahme von Schmahmann (2004) kann in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

5. Zusammenfassung

Die Annahme, dass das Kleinhirn einen Beitrag zu kognitiven Prozessen leistet, hat die motorische Struktur in den letzten 20 Jahren in den Fokus neuropsychologischer Forschung gerückt. Einen grundlegenden Anteil lieferten dazu Schmahmann und Sherman mit ihrer Studie zum „cerebellar cognitive affective syndrom“. Weitere Studien untersuchten die kognitiven Aspekte hauptsächlich an Patienten mit chronischer cerebellärer Schädigung oder cerebellären Tumoren, die Ergebnisse sind uneinheitlich. Gut kontrollierte Studien an Patientengruppen mit akuten, fokalen cerebellären Läsionen sind jedoch noch selten. Einzelfallbeobachtungen findet man des Öfteren, doch auch hier sind die Ergebnisse widersprüchlich. Inwieweit das Kleinhirn für kognitive Prozesse eine Rolle spielt und ob sich daraus eine klinische Relevanz ergibt ist nach wie vor umstritten.

In der vorliegenden Studie wurde als kognitiver Aspekt die visuell-räumliche Wahrnehmung von Patienten mit akuten Läsionen des Kleinhirns untersucht und mit einer parallelisierten Kontrollgruppe verglichen. Bei den Patienten wurde die Läsionsseite (rechts/links) und das Infarktareal (PICA/SCA) betrachtet. Es wurden vor allem Neglect-typische Aufgaben durchgeführt, um Schmahmanns Hypothese einer Beteiligung der linken Kleinhirnhemisphäre mit visuell-räumlichen Prozessen zu prüfen. Da Neglect die am stärksten rechts-lateralisierte Funktionsstörung der Großhirnhemisphären ist, würde man nach Schmahmanns Hypothese aufgrund der reziproken Verbindung zwischen Großhirn und Kleinhirn einen Neglect zur linken Seite nach linksseitiger Kleinhirnläsion erwarten. Die Neglect-Untersuchungen bestanden aus Linienhalbierung und Mesulam-Suchtest, außerdem wurde zusätzlich eine Extinktionstestung durchgeführt. Motorische Schwierigkeiten wurden mit Hilfe der „International Cooperative Ataxia Rating Scale“ (ICARS) erfasst und der Einfluss einer möglichen Depression als Störfaktor durch die Kurzform der Allgemeinen Depressionsskala (ADS-K) kontrolliert.

Abgesehen von Patienten mit rechtsseitiger SCA-Läsion konnten in unserer Studie sowohl bei der Neglect- als auch bei der Extinktionstestung nur

unspezifische Schwierigkeiten der Kleinhirnpatienten gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt werden, die allerdings klinisch nicht relevant waren. Diese milden Defizite haben wohl am ehesten mit Aufmerksamkeits- bzw. Konzentrationsstörungen im akuten Krankheitszustand zu tun. Signifikant schlechtere Leistungen der rechtsseitigen SCA-Patienten in der Linienhalbierung sind möglicherweise mit motorischen Defiziten und/oder dem höheren Alter in Zusammenhang zu bringen. Bei keinem der Patienten war die Beeinträchtigung so groß wie man sie von Patienten nach cerebralen Schädigungen kennt.

Es sind weitere gut kontrollierte Studien nötig, um das „cognitive affective syndrom“ bzw. die Hypothese einer visuell-räumlichen Funktion des Kleinhirns vollständig zu klären. Vor allem die motorischen Defizite sollten genau erfasst werden, da jede neuropsychologische Aufgabe einen motorischen Anteil mit einbezieht. Auch sollten extracerebelläre Läsionen ausgeschlossen und depressive Veränderungen als Störfaktoren berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Studie fanden sich nur unspezifische Auffälligkeiten, jedoch kein klinisch relevantes Zeichen von Neglect oder Extinktion. Auch bestätigte sich die von Schmahmann angenommene Lateralisation visuell-räumlicher Funktionen in die linke Kleinhirnhemisphäre bei keiner der Testungen.

Die Annahme, dass das Kleinhirn an kognitiven Prozessen im visuell-räumlichen Bereich beteiligt ist, sowie die Lateralisation dieser Funktion zu einer bestimmten Seite, konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden.

6. Literaturverzeichnis

Aarsen, F. K., Van Dongen, H. R., Paquier, P. F., Van Mourik, M., Catsman-Berrevoets, C. E. (2004). Long-term sequelae in children after cerebellar astrocytoma surgery. *Neurology*, 62: 1311-1316

Akshoomoff, N. A., Courchesne, E. (1992). A new role for the cerebellum in cognitive operations. *Behav Neurosci*. 106: 731-738

Anderson, S. W., Damasio, H., Tranel, D. (1990). Neuropsychological impairments associated with lesions caused by tumor or stroke. *Arch Neurol*. 47: 397-405

Bloedel, J. R., Bracha, V., (1997). Duality of cerebellar motor and cognitive functions. *Int. Rev. Neurobiol* 41: 613-634

Brodal, P., Brodal, A. (1981). The olivocerebellar projection in the monkey. Experimental studies with the method of retrograde tracing of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol*. 201: 375-393

Daum, I., Ackermann, H., Schugens, M. M., Reimold, C., Dichgans, J., Birbaumer, N. (1993). The cerebellum and cognitive functions in humans. *Behav Neurosci*. 107: 411-419

Dimitrov, M., Grafman, J., Kosseff, P. Wachs, J., Alway, D., Higgins, J., Litvan, I., Lou, J. S., Hallett, M. (1996). Preserved cognitive processes in cerebellar degeneration. *Behav Brain Res*. 79: 131-135

Dimitrova, A., Weber, J., Redies, C., Kindsvater, K., Maschke, M., Kolb, F.P., Forsting, M., Diener, H.C., Timmann, D. (2002). MRI atlas of the human cerebellar nuclei. *Neuroimage* 17: 240-255

Dolan, R. J. (1998). Editorial: A cognitive affective role of the cerebellum. *Brain* 121, 545-546

Ferber, S., Karnath, H.-O. (2001). How to assess spatial neglect—line bisection or cancellation tasks? *Nature* 411: 950-953

Frank, B., Schoch, B., Hein-Kropp, C., Hovel, M., Gizewski, E. R., Karnath, H. O., Timmann, D. (2008). Aphasia, neglect and extinction are no prominent clinical signs in children and adolescents with acute surgical cerebellar lesions. *Exp Brain Res*. 184: 511-519

Gomez Beldarrain, M., Garcia-Monco, J. C., Quintana, J. M. Llorens, V., Rodeno, E. (1997). Diaschisis and neuropsychological performance after cerebellar stroke. *Eur Neurol*. 37: 82-89

Hautzinger, M., Bailer, M. (1993). *Allgemeine Depressions-Skala*, Manual. Beltz

Heilman, K.M., Watson, R.T., Valenstein E., (1997) Neglect: clinical and anatomical aspects. In: *Behavioral Neurology and Neuropsychology*, edited by Feinberg TE and Farah MJ, New York: McGraw-Hill, p. 309-317

- Hokkanen, L. S., Kauranen V., Roine, R. O., Salonen O, Kotila M. (2006). Subtle cognitive deficits after cerebellar infarcts. *Eur J Neurol*. 13:161-70
- Kalashnikova, L. A., Zueva, Y. V., Pugacheva, O. V., Korsakova, N. K. (2005) Cognitive impairments in cerebellar infarcts. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 35: 773-9
- Karnath, H.-O., Himmelbach, M., Küker, W. (2003). The cortical substrate of visual extinction. *Neuroreport* 14(3), 437-442
- Karnath, H.-O., Thier, P. (2003). *Neuropsychologie*. Heidelberg: Springer-Verlag: 217-230
- Konczak, J., Schoch, B., Dimitrova, A., Gizewski, E., Timmann, D. (2005). Functional recovery of children and adolescents after cerebellar tumour resection. *Brain* 128: 1428-1441
- Lalonde, R. (1997). Visuospatial abilities. In J.D. Schmahmann, *The cerebellum and cognition*. *International Review of Neurobiology*, 41: 191-216
- Leiner, H. C., Leiner, A. L., Dow, R. S. (1986). Does the cerebellum contribute to mental skills? *Behav Neuroscience*, 100: 443-454
- Leiner, H. C., Leiner, A. L., Dow, R. S. (1993). Cognitive and language functions of the human cerebellum. *Trends Neuroscience*, 16: 444-447
- Levisohn, L., Cronin-Golomb, A., Schmahmann, J. D. (2000). Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children. *Brain*, 123, 1041-1050
- Luft, A.R., Skalej, M., Stefanou, A., Klose, U., Voigt, K. (1998). Comparing motion- and imagery-related activation in the human cerebellum: a functional MRI study. *Hum Brain Mapp*. 6(2), 105-113
- Malm, J., Kristensen, B., Karlsson, T., Carlberg, B., Fagerlund, M., Olsson, T. (1998). Cognitive impairment in young adults with infratentorial infarcts. *Neurology*, 51: 433-40
- Middleton, F. A., Strick, P. L. (1997). Cerebellar output channels. *Int Rev Neurobiol*, 41: 61-82
- Middleton, F. A., Strick, P. L. (2001). Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *The Journal of Neuroscience*, 21: 700-712
- Molinari, M., Petrosini, L., Misciagna, S., Leggio, M. G. (2004). Visuospatial abilities in cerebellar disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 235-240
- Neau, J.-P., Arroyo-Anollo, E., Bonnaud, V., Ingrand, P.; Gil, R. (2000). Neuropsychological disturbances in cerebellar infarcts. *Acta Neurologica Scandinavica*, 102, 363-370
- Oldfield, R.C., (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1, 97-113
- Ravizza, S. M., Ivry, R. B. (2001). Comparison of the basal ganglia and cerebellum in shifting attention. *J Cogn Neurosci*. 13: 285-297

Richter, S., Aslan, B., Gerwig, M., Wilhelm, H., Kramer, S., Todica, O., Schoch, B., Dimitrova, A., Gizewski, E. R., Thilmann, A. F., Timmann, D. (2007a). Patients with chronic focal cerebellar lesions show no cognitive abnormalities in a bedside test. *Neurocase*. 13: 25-36

Richter, S., Gerwig, M., Aslan, B., Wilhelm, H., Schoch, B., Dimitrova, A., Gizewski, E. R., Ziegler, W., Karnath, H. O., Timmann, D. (2007b) Cognitive functions in patients with MR-defined chronic focal cerebellar lesions. *J Neurol*. 254: 1193-1203

Richter, S., Schoch, B., Kaiser, O., Groetschel, H., Hein-Kropp, C., Maschke, M., Dimitrova, A., Gizewski, E., Ziegler, W., Karnath, H. O., Timmann, D. (2005). Children and adolescents with chronic cerebellar lesions show no clinical relevant signs of aphasia and neglect. *J Neurophysiol*. 94: 4108-20

Riva, D.; Giorgi, C. (2000). The cerebellum contributes to higher functions during development. *Brain*, 123, 1051-1061

Rorden, C., Brett, M., 2000. Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol*. 12, 191-200

Schmahmann, J. D., (2004). Disorders of the cerebellum: Ataxia, dysmetria of thought and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16: 367-378

Schmahmann, J. D., Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121, 561-579

Schmahmann, J.D., Dojon, J., Toga, A.W., Petrides, M., Evans, C.A. (2000). *MRI Atlas of the human cerebellum*. San Diego: Academic Press

Schoch, B., Gorissen, B., Richter, S. (2004). Do children with focal cerebellar lesions show deficits in shifting attention? *J Neurophysiol* 92: 1856-1866

Scott, R. B., Stoodley, C. J., Anslow, P., Paul, C., Stein, J. F., Sugden, E. M., Mitchell, C. D. (2001). Lateralized cognitive deficits in children following cerebellar lesions. *Dev Med Child Neurol*, 43: 685-691

Silveri, M. C., Misciagna, S., Terrezza, G. (2001). Right side neglect in right cerebellar lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71: 114-117

Trepel, M., (2004). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*, München: Urban & Fischer

Trouillas, P., Takayanagi, T., Hallett, M., Currier, R.D., Subramony, S.H., Wessel, K., Bryer, A., Diener, H.C., Massaquoi, S., Gomez, C.M., Coutinho, P., Ben Hamida, M., Campanella, G., Filla, A., Schut, L., Timmann, D., Honnorat, J., Nighoghossian, N., Manyam, B. (1997). International cooperative ataxia rating score for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *J Neurol Sci*. 45, 205-211

Weintraub, S., Mesulam, M.-M. (1985). Mental state assessment of young and elderly adults in behavioral neurology. In: M.-M. Mesulam, *Principles of behavioral neurology* (pp. 71-123). Philadelphia: F.A. Davis

7. DANKSAGUNG

Bei der Erstellung dieser Arbeit haben mich viele Leute unterstützt. Ihnen allen möchte ich ganz herzlich danken.

- Prof. Dr. Dr. Karnath für die Unterstützung meiner Arbeit und die Beantwortung aller meiner Fragen.
- Dr. Stefanie Richter für die hervorragende Betreuung, ihre geduldige Hilfe und gute Zusammenarbeit.
- Frau Prof. Dr. Timmann–Braun und ihren Mitarbeitern der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Essen
- Den Mitarbeitern der Sektion Neuropsychologie, allen voran Dr. Marc Himmelbach, der mir mit Rat und Tat zur Seite stand
- Meiner Familie und meinen Freunden, die mich immer wieder unterstützten und motivierten
- Den Kontrollprobanden für die unentgeltliche Teilnahme an der Untersuchung
- Allen voran den Patienten, die trotz der belastenden Situation an der Untersuchung teilgenommen haben

IHNEN UND EUCH ALLEN GANZ HERZLICHEN DANK !

8. LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Maike Stefanie Berner
Geburtsdatum: 02.05.1983
Geburtsort: Sindelfingen
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1989 – 1993 Adolf-Rehn Grundschule Altdorf
1993 – 2002 Schönbuchgymnasium Holzgerlingen
07/2002 – 12/2002 Krankenpflegepraktikum in den Kreiskrankenhäusern Böblingen und Herrenberg

Studium

Seit 04/2003 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls Universität Tübingen
03/2005 Ärztliche Vorprüfung an der Eberhard-Karls Universität Tübingen
16.06.2009 2. Ärztliche Prüfung an der Eberhard-Karls Universität Tübingen

Famulaturen

2005 Famulatur in der Abteilung Innere Medizin am Kreiskrankenhaus Calw
2006 Famulatur in der Praxis für Unfallchirurgie und Allgemein Chirurgie Dr. Maurer, Dr. Popp, Dr. Lowatscheff in Böblingen
2006 Famulatur in der Kinderklinik Böblingen
2007 Famulatur im Emergency Room am Westshore Hospital in Port of Spain, Trinidad and Tobago

Praktisches Jahr

02/2008 – 06/2008 PJ-Tertial Wahlfach Allgemeinmedizin in der Gemeinschaftspraxis Dr. Eßmann, Dr. Sigle in Ehningen
06/2008 – 10/2008 PJ-Tertial Innere Medizin im Kreiskrankenhaus Sigmaringen
10/2008 – 01/2009 PJ-Tertial Chirurgie im Kreiskrankenhaus Sigmaringen