

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät II
der Humboldt-Universität zu Berlin

Prozedurales Lernen bei Zwangsstörungen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades Dr. rer. nat.
im Fach Psychologie

Dipl.-Psych. Anja McGrow, geb. Bauer

Dekan: Prof. Dr. Peter Frensch

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. Norbert Kathmann

2. Prof. Dr. Edgar Geissner

3. PD Dr. Cornelia Exner

Datum der Einreichung: 13. Februar 2010

Datum der Promotion: 02. November 2010

Versicherung

Hiermit versichere ich, dass ich die Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe. Ich erkläre, dass ich mich nicht anderwärts um einen Doktorgrad beworben habe und keinen Doktorgrad in Psychologie besitze. Von der zugrunde liegende Promotionsordnung habe ich Kenntnis genommen.

Prien, 11. Februar 2010

Anja MGrow

Vielen Dank an ...

... Herrn Prof. Dr. Norbert Kathmann für die Betreuung der Doktorarbeit, für seine Zeit und seine kompetente und konstruktive Unterstützung in jeder Phase des Projekts.

... Herrn Prof. Dr. Edgar Geissner für seine vielfältige Unterstützung in der Klinik Roseneck in organisatorischer, fachlicher und emotionaler Hinsicht.

... Herrn Prof. Dr. Manfred Fichter, der in der Klinik Roseneck die wissenschaftlichen Rahmenbedingungen schuf, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

... den Probanden der Studie, die sich zur Teilnahme bereit erklärten und sich dafür Zeit nahmen.

... Herrn Rainer Kniesche und Herrn Thomas Pinkpank für die technische Hilfe und die netten Worte im bayerisch-berlinerischen Austausch.

... meinem Mann James, meiner Familie und meinen Freunden, die mich durch ihren Zuspruch immer wieder motivierten weiterzumachen und mich durch die Höhen und Tiefen dieses Projekts begleiteten.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Zusammenfassung | 12 |
| Summary | 13 |
| 1 Einleitung..... | 14 |
| 2 Theoretischer Hintergrund..... | 16 |
| 2.1 Beschreibung der Zwangsstörung..... | 16 |
| 2.1.1 Diagnostische Kriterien und Klassifikation | 16 |
| 2.1.2 Epidemiologische Merkmale | 18 |
| 2.1.3 Komorbiditäten und Symptomdimensionen..... | 19 |
| 2.2 Die Zwangsstörung: eine organische Hirnerkrankung?..... | 21 |
| 2.2.1 Erklärungsansätze für die Zwangsstörung | 21 |
| 2.2.2 Neurobiologie der Zwangsstörung | 24 |
| 2.2.3 Das fronto-striatale Modell nach Saxena et al. (1998) | 27 |
| 2.2.4 Befunde bildgebender Verfahren | 30 |
| 2.2.5 Neuropsychologische Befunde..... | 33 |
| 2.3 Prozedurales Lernen | 38 |
| 2.3.1 Verschiedene Formen des Gedächtnisses und des Lernens..... | 38 |
| 2.3.2 Explizites und implizites Gedächtnis – zwei unabhängige Systeme?.. | 39 |
| 2.3.3 Möglichkeiten zur Erfassung des prozeduralen Lernens..... | 41 |
| 2.3.4 Die SRTT - was wird gelernt? | 45 |
| 2.3.5 Die Rolle von Bewusstheit und Aufmerksamkeit beim prozeduralen Lernen | 47 |
| 2.3.6 Hirnanatomische Korrelate des prozeduralen Lernens | 54 |
| 2.3.7 Prozedurales Lernen bei OCD | 58 |
| 2.4 Zusammenfassung und allgemeine Fragestellung | 62 |
| 2.4.1 Prozedurales Lernen bei Zwangspatienten..... | 63 |
| 2.4.2 Prozedurales Lernen bei einer gleichzeitigen Gedächtnisaufgabe..... | 63 |
| 2.4.3 Nicht-räumliches versus räumliches Sequenzlernen..... | 64 |
| 2.4.4 Prozedurales Lernen bei anderen psychischen Störungen..... | 65 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 2.4.5 | Prozedurales Lernen in den verschiedenen Symptomdimensionen.... | 66 |
| 2.4.6 | Prozedurales Lernen bei early-onset im Vergleich zu late-onset | 67 |
| 3 | Methode | 68 |
| 3.1 | Stichprobe | 68 |
| 3.2 | Psychometrische Verfahren | 72 |
| 3.2.1 | Erfassung der Zwangssymptomatik | 72 |
| 3.2.2 | Erfassung der depressiven Symptomatik..... | 73 |
| 3.2.3 | Erfassung der Angstsymptomatik..... | 74 |
| 3.2.4 | Kognitive Tests..... | 74 |
| 3.2.5 | Händigkeit | 76 |
| 3.3 | Experimentelle Aufgabe | 77 |
| 3.4 | Rating zum expliziten Sequenzwissen und Generierungs- aufgabe..... | 80 |
| 3.5 | Untersuchungsablauf | 83 |
| 3.6 | Leistungsparameter..... | 84 |
| 3.7 | Statistische Auswertung | 85 |
| 4 | Ergebnisse | 88 |
| 4.1 | Psychometrische Daten und Symptomschwere | 88 |
| 4.1.1 | Soziodemographische Daten | 88 |
| 4.1.2 | Psychopathologische Daten..... | 89 |
| 4.1.3 | Neuropsychologische Testleistungen..... | 90 |
| 4.2 | Prozedurales Lernen: OCD-Patienten und Gesunde | 92 |
| 4.3 | Effekt einer gleichzeitigen Gedächtnisaufgabe (dual-task Bedingung)..... | 96 |
| 4.4 | Prozedurales Lernen in den klinischen Kontrollgruppen | 101 |
| 4.4.1 | Prozedurales Lernen unter der Standardbedingung | 101 |
| 4.4.2 | Prozedurales Lernen bei einer gleichzeitigen Gedächtnisaufgabe.... | 106 |
| 4.5 | Prozedurales Lernen in den Symptomdimensionen der OCD..... | 112 |
| 4.5.1 | Symptomdimensionen nach der Y-BOCS und prozedurales Lernen | 112 |
| 4.6 | Prozedurales Lernen und das Alter bei Beginn der OCD..... | 115 |
| 5 | Diskussion..... | 118 |
| 5.1 | Prozedurales Lernen bei OCD-Patienten | 119 |
| 5.2 | Prozedurales Lernen unter der Doppelaufgabenbedingung..... | 125 |
| 5.3 | Prozedurales Lernen bei OCD-Patienten im Vergleich zu den klinischen Kontrollgruppen..... | 129 |

| | | |
|--------------|--|-----|
| 5.3.1 | Pathophysiologische Befunde bei Panikstörungen | 130 |
| 5.3.2 | Depression: Pathophysiologie und prozedurales Lernen | 131 |
| 5.3.3 | Weitere Einflussfaktoren auf die prozedurale Lernleistung | 135 |
| 5.4 | Prozedurales Lernen vor dem Hintergrund der verschiedenen Symptomdimensionen der Zwangserkrankung | 136 |
| 5.5 | Prozedurales Lernen bei early- und late-onset..... | 137 |
| 5.6 | Implikationen für die Behandlung | 139 |
| 5.7 | Einschränkungen der Arbeit und Ausblick..... | 142 |
| Anhang | | 177 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Tabelle 1: Anzahl der Probanden, Geschlecht und Alter in der Analysestichprobe.. | 69 |
| Tabelle 2: Häufigkeit der verschiedenen Medikamente (nach Wirkstoffgruppen) in der Analysestichprobe | 72 |
| Tabelle 3: Soziodemographische Merkmale der untersuchten Gruppen..... | 88 |
| Tabelle 4: Psychopathologische Merkmale der untersuchten Gruppen..... | 90 |
| Tabelle 5: Neuropsychologische Testleistungen der untersuchten Gruppen..... | 91 |
| Tabelle 6: Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) in Millisekunden (ms) für die Reaktionszeiten in den Blöcken 1 bis 6 unter der Standardbedingung sowie Angabe der mittleren Differenz (ms) der Reaktionszeiten zwischen Block 5 und Block 6 (Diff 6-5 = Maß für das prozedurale Lernen) | 92 |
| Tabelle 7: Unterschiede zwischen den OCD-Patienten und den gesunden Probanden in der Standardbedingung im expliziten Wissenserwerb, der anhand des verbalen Berichts zu vermuteten Regelmäßigkeiten in der Stimulusabfolge und der Menge an richtig erinnerten Stimuli in der Generierungsaufgabe erfasst wurde. | 95 |
| Tabelle 8: Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) in Millisekunden (ms) für die Reaktionszeiten in den Blöcken 1 bis 6 unter der Doppelaufgabenbedingung sowie Angabe der mittleren Differenz (ms) der Reaktionszeiten zwischen Block 5 und Block 6 (Diff 6-5 = Maß für prozedurales Lernen) | 97 |
| Tabelle 9: Unterschiede zwischen den OCD-Patienten und den gesunden Probanden in der dual-task Bedingung im expliziten Wissenserwerb, der anhand des verbalen Berichts zu vermuteten Regelmäßigkeiten in der Stimulusabfolge und der Menge an richtig erinnerten Stimuli (Generierungsaufgabe) erfasst wurde..... | 100 |
| Tabelle 10: Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) in Millisekunden für die Reaktionszeiten von Block 1-6 in den untersuchten Gruppen unter der Standard bedingung..... | 102 |
| Tabelle 11: Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen unter der Standardbedingung im expliziten Wissenserwerb, der anhand | |

| | |
|--|-----|
| des verbalen Berichts zu vermuteten Regelmäßigkeiten in der Stimulusabfolge und der Menge an richtig erinnerten Stimuli in der Generierungsaufgabe erfasst wurde. | 104 |
| Tabelle 12: Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) in Millisekunden für die Reaktionszeiten von Block 1-6 in den untersuchten Gruppen unter der dual-task Bedingung | 106 |
| Tabelle 13: Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen unter der Doppelaufgaben-bedingung im expliziten Wissenserwerb, der anhand des verbalen Berichts zu vermuteten Regelmäßigkeiten in der Stimulusabfolge und der Menge an richtig erinnerten Stimuli in der Generierungsaufgabe erfasst wurde. | 110 |
| Tabelle 14: Kolmogorov-Smirnov Tests über die soziodemographischen Merkmale der untersuchten Gruppen..... | 177 |
| Tabelle 15: Kolmogorov-Smirnov Tests über die psychopathologischen Merkmale der untersuchten Gruppen..... | 177 |
| Tabelle 16: Kolmogorov-Smirnov Tests über die neuropsychologischen Testleistungen der untersuchten Gruppen | 177 |
| Tabelle 17: Kolmogorov-Smirnov Tests über die experimentell gewonnenen Variablen der untersuchten Gruppen in der Standard- (SB) und Doppelaufgabenbedingung (DB) für die mittleren Reaktionszeiten (RT) der sechs Blöcke sowie die Differenz Block 6 – Block 5 | 178 |
| Tabelle 18: Kolmogorov-Smirnov Tests über die Anzahl der vergessenen Bilder in der dual-task Bedingung sowie über die Variablen zum expliziten Wissenserwerb der untersuchten Gruppen, der anhand des verbalen Berichts zu vermuteten Regelmäßigkeiten in der Stimulusabfolge und der Menge an richtig erinnerten Stimuli in der Generierungsaufgabe erfasst wurde. | 178 |
| Tabelle 19: Korrelationsmatrix für die Subskalen des VOCl..... | 179 |
| Tabelle 20: Korrelationsmatrix für die Subskalen des PI-WSUR | 179 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Abbildung 1: Kognitiv-behaviorales Modell zur Erklärung der Zwangsstörung | 22 |
| Abbildung 2: Lage des orbitofrontalen Kortex (OFC, blau) im Gehirn..... | 25 |
| Abbildung 3: Lage der Basalganglien und der Amygdala (4) im Gehirn. | 26 |
| Abbildung 4: Darstellung des fronto-striatalen Regelkreises sowie des direkten (blau) und indirekten (rot) Pfades. | 28 |
| Abbildung 5: Darstellung der geometrischen Figur des Rey-Complex-Figure Test. . | 76 |
| Abbildung 6: Darbietung des Stimulus in der SRTT durch Erscheinen in einem von vier linear angeordneten Kästchen auf dem Monitor. | 77 |
| Abbildung 7: Zeitlicher Ablauf eines einzelnen Durchgangs in der Standardbedingung. | 78 |
| Abbildung 8: Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Experiments. | 81 |
| Abbildung 9: Zeitlicher Ablauf innerhalb eines Blocks und Darstellung der beiden Reihenfolgen der SRTT..... | 82 |
| Abbildung 10: Darstellung der mittleren Reaktionszeiten in der Standardbedingung der SRTT für die OCD-Patienten und die gesunden Probanden über die Blöcke 1-6..... | 93 |
| Abbildung 11: Darstellung der Differenz in den Reaktionszeiten von Block 6 – Block 5 bei den OCD-Patienten und den gesunden Probanden unter der Standardbedingung. | 94 |
| Abbildung 12: Darstellung der mittleren Reaktionszeiten in der dual task Bedingung über die Blöcke 1-6 für die OCD-Patienten und die gesunden Probanden. | 98 |
| Abbildung 13: Darstellung der Unterschiede in den mittleren Differenzwerten zwischen Block 5 und Block 6 der Standard- (SB) und Doppel aufgabenbedingung (DB) bei OCD-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe (KG)..... | 99 |
| Abbildung 14: Darstellung der mittleren Reaktionszeiten in der SRTT unter der Standard-bedingung über die Blöcke 1-6 für OCD-Patienten, Patienten mit einer Angst-störung, depressive Patienten und gesunde Probanden. | 103 |

-
- Abbildung 15: Darstellung der mittleren Reaktionszeiten in der SRTT unter der dual-task Bedingung in den Blöcken 1-6 für OCD-Patienten, Patienten mit einer Angststörung (AG), depressiven Patienten (DG) und der gesunden Kontrollgruppe (KG). 108
- Abbildung 16: Darstellung der Differenzwerte zwischen Block 5 und Block 6 bei OCD-Patienten, Patienten mit einer Angststörung (AG), depressiven Patienten (DG) und der gesunden Kontrollgruppe (KG) unter der Standard- (SB) und Doppel-aufgabenbedingung (DB). 109
- Abbildung 17: Darstellung der Unterschiede in den Reaktionszeitdifferenzen zwischen Block 5 und Block 6 bei OCD-Patienten mit early-onset (early), late-onset (late) und den gesunden Probanden unter der Standard- (SB) und Doppelaufgaben-bedingung (DB). 117

Zusammenfassung

Das aktuell vorherrschende Modell zur Pathophysiologie der Zwangserkrankung (obsessive-compulsive disorder, OCD) geht von Dysfunktionen im Bereich des frontalen Kortex und der basalgangliären und thalamischen Kerngebieten aus. Verschiedene neuropsychologische Defizite werden damit in Verbindung gebracht, wie z.B. Beeinträchtigungen im sogenannten prozeduralen Lernen, das von der Funktion der Basalganglien abhängt und anhand der Serial Reaction Time Task (SRTT) erfasst werden kann. Die bisherigen Befunde zu Defiziten von OCD-Patienten bei der SRTT sind jedoch widersprüchlich, was auf Unterschiede im methodischen Vorgehen sowie die zusätzliche Auslastung des Arbeitsgedächtnisses durch die gleichzeitige Vorgabe einer Gedächtnisaufgabe zurückgeführt wird. Weiterhin ist unklar, ob die vermutete fronto-striatale Dysfunktion und die Defizite im prozeduralen Lernen kennzeichnend für OCD sind oder auch bei anderen Störungsbildern auftreten. *Methode und Ergebnisse:* Die prozedurale Lernleistung von Patienten mit einer Zwangsstörung wurde mit der Lernleistung von gesunden Probanden, Patienten mit einer Angststörung und Patienten mit einer Depression anhand der SRTT verglichen. Weiterhin wurde die prozedurale Lernleistung unter der Vorgabe der SRTT alleine (single-task Bedingung) und bei gleichzeitiger Vorgabe einer Gedächtnisaufgabe (dual-task Bedingung) untersucht. OCD-Patienten zeigten im Vergleich zu den gesunden Probanden Defizite im prozeduralen Lernen – sowohl unter der single-task als auch unter der dual-task Bedingung. Allerdings waren beide Gruppen in ihrer prozeduralen Lernleistung unter der dual-task Bedingung beeinträchtigt. Im Vergleich zu Patienten mit einer Angststörung zeigte sich lediglich in der dual-task Bedingung eine tendenzielle Beeinträchtigung der OCD-Patienten. Keine Unterschiede ergaben sich in der prozeduralen Lernleistung zwischen OCD-Patienten und Patienten mit einer Depression. Bei der Untersuchung der prozeduralen Lernleistung in den verschiedenen Symptomdimensionen (Kontrolle, Waschen, Symmetrie, Horten) der OCD zeigte sich die stärkste Beeinträchtigung in der Dimension Horten. Außerdem waren die Defizite im prozeduralen Lernen stärker bei Patienten mit einem früheren Beginn der Zwangsstörung ausgeprägt. *Schlussfolgerung:* Die Befunde stehen im Einklang mit bisherigen Ergebnissen, wonach bei der Zwangserkrankung eine Beeinträchtigung im prozeduralen Lernen vorliegt, was für die Annahme einer fronto-striatalen Dysfunktion bei OCD spricht.

Summary

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is seen as a disease that implicates dysfunctions in the frontal cortex and associated areas in the basal ganglia and the thalamus. These fronto-striatal dysfunctions are hypothesized to be related to neuropsychological deficits. One of the putative deficits regards procedural learning, which is dependent upon the functioning of the basal ganglia and can be assessed by using the serial reaction time task (SRTT). So far, the results regarding procedural learning in OCD patients are inconsistent, which is attributed to differences in methods, like the implementation of a secondary task (dual-task condition) using a concurrent working memory load. Moreover, it is still uncertain whether the fronto-striatal dysfunctions and the deficits in procedural learning are specific to OCD or if they can also be found in other mental illnesses.

Method and results: Procedural learning performance as measured with the SRTT was compared in OCD patients, healthy subjects, patients with anxiety disorder and depression. Additionally, procedural learning was examined under single- (SRTT) and dual-task (SRTT plus a secondary task) conditions. In comparison with healthy subjects, procedural learning was impaired in OCD patients – both in the single- and in the dual-task condition. Yet in the dual task condition, procedural learning was diminished in both groups. Compared to patients with anxiety disorder, OCD patients were impaired in procedural learning only in the dual-task condition, while there was no difference between OCD and depression in procedural learning. Regarding the different symptom dimensions of OCD (checking, washing, symmetry, hoarding), patients high on the dimension hoarding exhibited the most distinct impairment. Moreover, deficits in procedural learning were more pronounced in OCD patients with an earlier age at illness onset.

Conclusion: The results confirm previous findings and add supportive evidence for performance deficits in procedural learning and the fronto-striatal dysfunction model of OCD.

1 Einleitung

„Wie wollen diese Hände nimmer rein werden? (...) Das riecht immer noch nach Blut; alle Gewürze Arabiens können diese kleine Hand nicht anders machen. Oh, oh, oh.“ (Shakespeare, 1623/1993, V. Akt, erste Szene, S. 103). Im Drama „Macbeth“ muss sich Lady Macbeth immer wieder ihre Hände waschen, weil sie glaubt, an ihnen klebe das Blut derer, die sie ermorden ließ. Was William Shakespeare für die Bühne schrieb, findet sich auch im realen Leben bei der sogenannten Zwangsstörung. „Besessenheit durch Dämonen“ war einst die Diagnose für Menschen, die unter Zwangsgedanken mit religiösen, sexuellen oder anderen Inhalten, die als intrusiv und unangenehm erlebt wurden, litten (Hurley, Saxena, Rauch, Hoehn-Saric & Taber, 2002). Wie bei den meisten psychopathologischen Störungsbildern beginnt die systematische Beschreibung des Zwangs als psychiatrisches Syndrom erst in der Mitte des 19. Jahrhunderts. Der französische Psychiater Esquirol beschrieb erstmals 1838 eine Zwangserkrankung (Berrios, 1989). 1894 entwickelte Sigmund Freud ein analytisches Modell zur Entstehung von Zwangssymptomen und prägte den Begriff der Zwangsneurose. Im gleichen Jahr äußerte aber der Engländer Tuke bereits, dass eine kortikale Dysfunktion Ursache der Zwangsstörung sei (Zaudig & Niedermeier, 2002). 1980 wurden im DSM-III (Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, 1980) erstmals operationale Kriterien für die Zwangsstörung entwickelt. Die Klassifikationssysteme DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) und ICD-10 (International Classification of Diseases, Weltgesundheitsorganisation, 2000) beinhalten die aktuell verbindlichen Kriterien zur Diagnose einer Zwangsstörung. Obwohl das Konzept der „Besessenheit“ vor langer Zeit aufgegeben wurde, wird weiterhin intensiv nach den Ursachen für die Zwangsstörung geforscht. Dabei wird diskutiert, ob es sich bei der Zwangserkrankung um eine psychogene Störung oder eine organische Hirnerkrankung handelt. Das derzeit dominierende psychophysiologische Modell der Zwangserkrankung nimmt eine Dysfunktion im Bereich des frontalen Kortex und der damit in Verbindung stehenden basalgangliären und thalamischen Kerngebieten an (Saxena, Brody, Schwartz & Baxter, 1998). Mit diesen frontostriatalen Dysfunktionen werden verschiedene neuropsychologische Auffälligkeiten in Verbindung gebracht. So zeigten Patienten mit einer Zwangsstörung beispielsweise im sogenannten prozeduralen Lernen, das von der Funktion der Basalganglien abhängt, wiederholt Defizite. Die Befunde zu der

vermuteten Beeinträchtigung im prozeduralen Lernen bei Patienten mit einer Zwangsstörung sind jedoch widersprüchlich, was möglicherweise auf Unterschiede zwischen den Studien im methodischen Vorgehen zurückgeführt werden kann. So sollen sich die Defizite im prozeduralen Lernen laut Deckersbach et al. (2002) nur bei einer gleichzeitigen Auslastung des Arbeitsgedächtnisses zeigen. Weiterhin wird diskutiert, ob die vermutete frontostriatale Dysfunktion kennzeichnend für die Zwangserkrankung ist oder auch bei anderen Störungsbildern auftritt. Ziel der Untersuchung ist es, die vermuteten Defizite im prozeduralen Lernen bei Patienten mit einer Zwangserkrankung näher zu beleuchten und zu untersuchen, ob diese Defizite charakteristisch für die Zwangsstörung sind oder auch bei anderen Störungsbildern auftreten.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Beschreibung der Zwangsstörung

2.1.1 Diagnostische Kriterien und Klassifikation

Im DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) ist das Hauptmerkmal der Zwangsstörung (OCD = obsessive-compulsive disorder) das Vorliegen von Zwangsgedanken und/oder Zwangshandlungen.

- *Zwangsgedanken* (obsessions) beziehen sich auf wiederkehrende Gedanken, Impulse, Ideen oder Bilder, die als unangenehm oder störend erlebt werden.
- *Zwangshandlungen* (compulsions) sind stereotype, rigide Verhaltensweisen, bei denen der Betroffene das Gefühl hat, diese ausführen zu müssen, um Angst zu reduzieren oder Unheil zu vermeiden.

Zwangsgedanken beziehen sich zum Beispiel auf die Angst vor Verschmutzung, vor aggressiven Handlungen gegen sich beziehungsweise andere oder Zweifel an erledigten Handlungen. Diese treten ungewollt auf und die Betroffenen versuchen, sie zu unterdrücken oder durch eine Handlung zu neutralisieren (Kuelz, Hohagen & Voderholzer, 2004). *Zwangshandlungen* können offen (z.B. ritualisiertes oder exzessives Waschen, Kontrollieren, Wiederholen) oder verdeckt (z.B. Zählen, bestimmte Wörter denken) auftreten. Bei beiden Formen besteht zumindest teilweise die Einsicht, dass diese übertrieben sind. Die Symptome sind zeitaufwendig (mindestens 1 Stunde pro Tag) und stellen eine erhebliche Beeinträchtigung des Alltags dar (DSM-IV, American Psychiatric Association, 1994), wodurch bei den Betroffenen ein ausgeprägter Leidensdruck entsteht. 69 % aller Patienten leiden sowohl unter Zwangsgedanken als auch unter Zwangshandlungen, 25 % unter reinen Zwangsgedanken und 6 % unter reinen Zwangshandlungen (Welner, Reich, Robins, Fishman & van Doren, 1976). Vermutlich ist die Anzahl der Patienten mit reinen Zwangsgedanken jedoch niedriger, da sich bei näherer Exploration bei diesen oft verdeckte, neutralisierende Handlungen auf kognitiver Ebene finden lassen (Reinecker, 1998).

Folgende Merkmale kennzeichnen die Zwangsstörung (Lakatos, 2005):

1. Die Betroffenen verspüren einen subjektiven Drang, bestimmte Dinge zu denken oder zu tun, um eine vermeintliche Gefahr abzuwenden, was quälend bzw. zeitaufwendig ist.
2. Sie versuchen deshalb, diese Gedanken abzuwehren bzw. dem Handlungsimpuls zu widerstehen. Es gelingt ihnen aber nicht, diesen zu unterlassen.
3. Sie erleben diesen Drang als etwas, das von ihnen selbst kommt (interner Ursprung), können sich aber davon distanzieren bzw. erleben diesen als nicht tolerabel und verurteilenswert (ich-dyston). Trotz der Einsicht in die Übertriebenheit der Handlungen sind sie sich mehr oder weniger unsicher darüber, inwieweit diese sinnvoll und notwendig sind.

Im DSM-IV ist die Zwangsstörung im Abschnitt „Angststörungen“ zu finden, da die Zwangsrituale häufig der Angstreduktion dienen sollen. Im ICD-10 wurde sie getrennt von den Angststörungen im Kapitel „Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen“ eingeordnet. Wichtiges Kriterium beider Diagnosesysteme ist, dass Zwangsgedanken von den Betroffenen als Produkt des eigenen Geistes empfunden werden, was sie von wahnhaften Störungen unterscheidet.

Die Klassifikation der OCD im DSM-IV im Abschnitt „Angststörungen“ wird diskutiert (Freeman, 1992, Heyman, Mataix-Cols & Fineberg, 2006) und eine neue Einteilung, z.B. unter die Störungen aus dem Zwangsspektrum (OCD-Spektrum Disorders) wird überlegt (Bartz & Hollander, 2006, Stein, 2006). Das OCD-Spektrum wird aufgeteilt in Erkrankungen, die sich auf Körperbild, -sensationen und -gewicht beziehen (z.B. körperdysmorphe Störung, Anorexie, Hypochondrie, Depersonalisation und Binge Eating), Impulskontrollstörungen (z.B. pathologisches Spielen, Trichotillomanie, Paraphilien) und neurologische Erkrankungen mit repetitivem Verhalten (z.B. Tourette-Syndrom, Autismus, Chorea Sydenham). Diese Erkrankungen ähneln der OCD hinsichtlich Symptomen, neurophysiologischen Auffälligkeiten, Dysfunktionen von Neurotransmittern sowie familiärer Häufung und treten oft komorbide bei OCD auf (Bartz & Hollander, 2006, Bienvenu et al., 2000, Jaisoorya, Janardhan Reddy & Srinath, 2003).

2.1.2 Epidemiologische Merkmale

Die Angaben zur Epidemiologie von Zwangsstörungen variieren je nach Land und eingesetztem Diagnosestandard. Während früher davon ausgegangen wurde, dass OCD selten auftritt (Rasmussen & Eisen, 1992), gehen neuere Untersuchungen von einer Jahresprävalenz von 2 % und einer Lebenszeitprävalenz von 2-3 % aus. In Deutschland wurde eine Lebenszeitprävalenz zwischen 0,5 % und 2 % hinsichtlich des Vorliegens einer Zwangserkrankung berichtet (Grabe et al., 2000, Wittchen, Essau, von Zerssen, Krieg & Zaudig, 1992). Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Zwangsstörung liegt zwischen 20 und 25 Jahren. Anders als bei Phobien oder anderen „neurotischen“ Erkrankungen manifestiert sich die Zwangserkrankung bei Männern und Frauen gleich häufig, wobei Männer im Schnitt ca. 5 Jahre früher erkranken (Comer, 2001, Geller et al., 1998, Lakatos, 2005, Torres et al., 2006). Die Schicht- und Intelligenzverteilung scheint bei Zwangsstörungen ebenfalls ausgeglichen zu sein (Geller et al., 1998). Die Betroffenen zeigen eine starke Einschränkung hinsichtlich der Funktionsfähigkeit im Alltag. Ohne adäquate Behandlung ist der Verlauf der Störung durch eine sehr geringe Spontanremissionsrate und eine lange Störungsdauer geprägt, weshalb Zwänge häufig als „chronische Erkrankung“ bezeichnet werden (Lakatos, 2005). Die meisten Patienten beschreiben dabei eine ununterbrochene, in der Intensität jedoch schwankende Symptomatik, die sich vor allem in Stressphasen verschlimmert (Rasmussen & Eisen, 1992).

Bezüglich des Erkrankungsalters zeigen sich zwei Hauptgipfel des Auftretens einer OCD. Einer liegt bei ca. 10 Jahren (Geller et al., 1998), der andere im frühen Erwachsenenalter (Henin et al., 2001). Bei der early-onset OCD (Beginn im Kindesalter) zeigt sich im Vergleich zur late-onset OCD (Beginn im Erwachsenenalter) ein stärkerer familiärer Zusammenhang, sie tritt öfter bei jungen Männern auf und ist häufiger mit komorbiden Tics und neurologischen Symptomen verbunden (Geller et al., 1998, Hemmings et al., 2004, Henin et al., 2001). Bei der late-onset OCD wurden hingegen größere Einbußen im visuellen Gedächtnis berichtet (Hwang et al., 2007, Roth, Milovan, Baribeaz & O'Connor, 2005). Aus diesem Grund wird eine Differenzierung hinsichtlich early- und late-onset bei der Untersuchung von OCD propagiert, um der Heterogenität der Zwangsstörungen Rechnung zu tragen (Geller et al., 1998).

2.1.3 Komorbiditäten und Symptomdimensionen

Bei der Zwangserkrankung zeigt sich eine hohe Komorbiditätsrate. So leiden bis zu 92 % der betroffenen OCD-Patienten an komorbiden Achse-I Störungen (LaSalle et al., 2004), wobei vor allem sekundäre Depressionen, aber auch Angststörungen wie soziale Phobie sowie Alkoholabusus auftreten (Bartz & Hollander, 2006, Hurley et al., 2002, LaSalle et al., 2004, Perugi et al., 1997, Ruppert, Zaudig, Hauke, Thora & Reinecker, 2001). Die Häufigkeit einer komorbiden Depression scheint vom Geschlecht abhängig. In Deutschland entwickelten 52% der weiblichen, aber nur 33% der männlichen Zwangserkrankten eine komorbide Depression (Grabe et al., 2000).

Zur Kategorisierung der Zwangsstörungen wurde versucht, Untergruppen im Hinblick auf die Inhalte von Zwangsgedanken und Zwangshandlungen zu bilden. Die wenigsten Patienten weisen jedoch nur einen Subtyp der Zwangsstörung auf, häufig findet sich eine Kombination der verschiedenen Formen (Rasmussen & Eisen, 1992), die sich im Verlauf der Erkrankung auch verändern können (Freeman, 1992). Zwangsgedanken können als Befürchtungen, Vorstellungen oder Angst einflößende Impulse mit beispielsweise aggressiven, sexuellen oder religiösen Inhalten auftreten. Zwangshandlungen liegen meist in Form von Kontrollzwängen, Wasch- und Putzwängen, Wiederholungs-, Zähl- und Ordnungszwängen oder zwanghaftem Horten vor (Lakatos, 2005).

Den verschiedenen Symptomausprägungen der Zwangsstörungen wird verstärkt Aufmerksamkeit geschenkt und OCD zunehmend als heterogenes Krankheitsbild statt als nosologische Einheit verstanden (Mataix-Cols, Rosario-Campos & Leckman, 2005). Wie die Aufteilung der Untergruppen am sinnvollsten erfolgen kann, wird noch diskutiert (Calamari, 2005, Mataix-Cols et al., 2005). Faktorenanalytische Auswertungen konnten jedoch wiederholt folgende vier Faktoren finden, die als dimensionale Konstrukte verstanden werden (Baer, 1994, Bloch, Landeros-Weisenberger, Rosario, Pittenger & Leckman, 2008, Mataix-Cols, 2005, Leckman et al., 1997, Summerfeldt, Richter, Antonya, & Swinson, 1999):

- 1) Symmetrie (z.B. Ordnen, Zählen, Wiederholen),
- 2) verbotene Gedanken (z.B. Zwangsgedanken, die sich auf aggressive, sexuelle, religiöse und somatische Inhalte beziehen sowie Kontrollzwänge),
- 3) Waschen
- 4) Horten.

Zwischen diesen Faktoren, die als Symptomdimensionen der Zwangsstörung bezeichnet werden, fanden sich wiederholt Unterschiede. So sprachen Patienten, die hohe Werte beim Faktor „Horten“ erzielten, schlechter auf die medikamentöse Behandlung mit einem SSRI (Mataix-Cols, Rauch, Manzo, Jenike & Baer, 1999) und Verhaltenstherapie (Mataix-Cols, Marks, Greist, Kobak & Baer, 2002b) an. Weiterhin sind die verschiedenen Symptomdimensionen gehäuft mit bestimmten komorbiden Erkrankungen verbunden (Hasler et al., 2005). Dabei geht der Faktor „verbotene Gedanken“ mit komorbiden Angsterkrankungen und Depressionen einher, der Faktor „Symmetrie“ mit bipolaren Störungen, Panikstörung sowie Agoraphobie und der Faktor „Waschen“ mit Essstörungen. Die beiden ersten Faktoren waren weiterhin häufiger mit early-onset OCD verbunden. Studien mit bildgebenden Verfahren zeigten ebenfalls Unterschiede zwischen den Symptomdimensionen der Zwangserkrankung im Hinblick auf Hirnstruktur und -funktion (Phillips et al., 2000). Hohe Werte im Bereich „Aggression/Kontrolle“ scheinen mit einem reduziertem Volumen temporaler Strukturen einherzugehen (Pujol et al., 2004, van den Heuvel et al., 2008). Bei schweren Waschsymptomen fand sich ein Zusammenhang zu einem kleineren Volumen in der rechten BA6 (Brodmann Area 6 = Teil des Frontalkortex) (Gilbert et al., 2008) sowie im Nucleus (Ncl.) caudatus (van den Heuvel et al., 2008). „Symmetrie“ ging mit einem kleineren Volumen im motorischen Kortex und dem Parietalkortex sowie einem größeren temporalen Volumen einher (van den Heuvel et al., 2008). Die Faktoren „Symmetrie/Ordnen“ (Rauch et al., 2007) und „Waschen“ (Mataix-Cols et al., 2004, Rauch et al., 2007) waren weiterhin mit einer größeren striatalen Aktivierung verbunden. Der Faktor „verbotene Gedanken“ korrelierte hingegen mit der Aktivierung des orbitofrontalen Kortex (Rauch et al., 2007) sowie des Putamens, des Globus pallidus und des Thalamus (Mataix-Cols et al., 2004). Mit der Dimension „Horten“ ging eine gesteigerte Aktivierung des Gyrus cinguli und des orbitofrontalen Kortex (Mataix-Cols et al., 2004) sowie präfrontaler Regionen und der Amygdala (Mataix-Cols et al., 2003c) einher.

2.2 Die Zwangsstörung: eine organische Hirnerkrankung?

2.2.1 Erklärungsansätze für die Zwangsstörung

Seit der systematischen Beschreibung der OCD vor über 100 Jahren wird kontrovers diskutiert, ob der Zwangsstörung ein psychogener Ursprung oder eine organische Hirnerkrankung zugrunde liegt.

Bereits Freud versuchte die Entstehung von Zwängen zu erklären, wobei er von einem psychodynamischen Erklärungsmodell ausging und die Entstehung der Zwangsstörung mit einem Konflikt zwischen Es und Ich, der seinen Ursprung in der analen Phase haben soll, in Verbindung brachte (Comer, 2001). Aus therapeutischer Perspektive ist das gegenwärtig wichtigste Modell zur Erklärung von Zwängen das kognitiv-behaviorale Modell von Salkovskis (1985, 1999). Dieses beruht auf dem klassischen Zwei-Faktoren Modell von Mowrer (1947), das um kognitive Elemente erweitert wurde und in Abbildung 1 dargestellt ist. Es geht davon aus, dass das Auftreten aufdringlicher Gedanken zunächst einmal ein normales Ereignis darstellt. Entscheidend bei einer Zwangsstörung ist die Bewertung dieser Gedanken als äußerst negativ und verwerflich. Dabei spielen dysfunktionale Annahmen wie z.B. ein überhöhtes Verantwortungs- und Schuldgefühl, übermäßiger Zweifel und Unsicherheit (Reinecker, 1998) eine wichtige Rolle. Durch die negative Bedeutungszuschreibung (z.B. „der Gedanke ist fürchterlich“) kommt es zu einer affektiven Beeinträchtigung, die beispielsweise mit Unruhe, Angst oder Ekel einhergeht. Um diesen unangenehmen Emotionszustand wieder zu beenden, wird eine Zwangshandlung (auf Gedanken- oder Verhaltensebene) zur Neutralisierung ausgeführt. Dadurch werden die negativen Affekte kurzfristig reduziert, gleichzeitig wird damit aber auch ein Signal für die Relevanz des Gedankens und die Richtigkeit der dysfunktionalen Annahmen geliefert. Einerseits wird der Betreffende in dem Glauben bestärkt, dass es tatsächlich zu einer Katastrophe gekommen wäre, wenn er die Zwangshandlung nicht ausgeführt hätte. Andererseits überschätzt er seine eigenen Einflussmöglichkeiten und damit die Verantwortung, die er für das Nichteintreten der Katastrophe trägt. Neben der Vermeidung von unangenehmen Gefühlen durch Neutralisierung versuchen OCD-Patienten weiterhin, die als bedrohlich erlebte Auseinandersetzung mit möglichen Auslösereizen, die sowohl internal (Gedanken) als auch external (z.B. der Anblick eines scharfen Messers) auftreten können, zu vermeiden. Dieses

Verhalten ist meist kontraproduktiv, da das Vermeidungsverhalten selbst die unangenehm erlebten Gedanken im Sinne einer Rückkopplungsschleife auslösen kann.

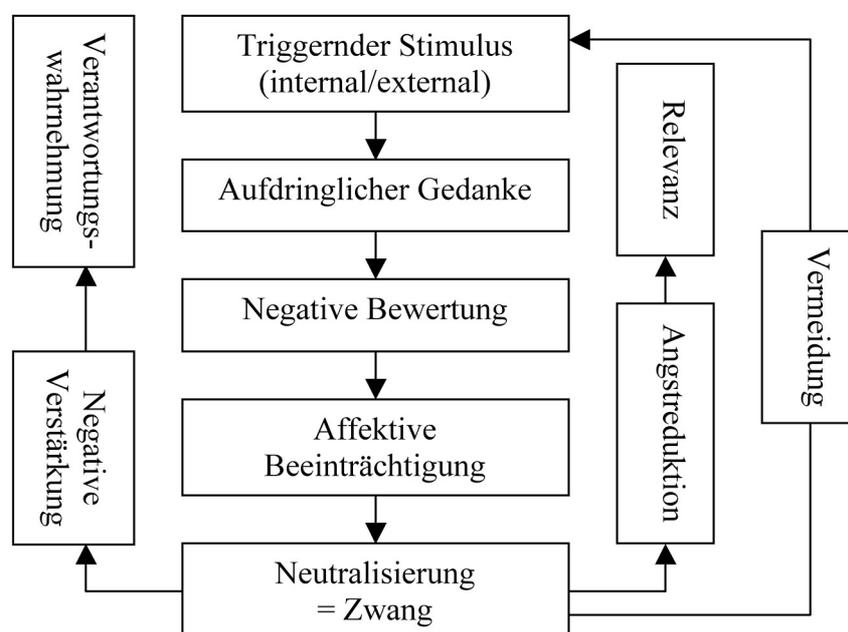


Abbildung 1: Kognitiv-behaviorales Modell zur Erklärung der Zwangsstörung (modifiziert nach Salkovskis, 1985).

Die vermuteten dysfunktionalen Annahmen bei OCD-Patienten konnten in experimentellen Untersuchungen bestätigt werden. Dabei wurden bei Patienten mit einer Zwangsstörung verstärkt pathologisches Zweifeln, eine überhöhte Einschätzung von Risiken sowie ein ausgeprägtes Streben nach Perfektion gefunden (Rasmussen & Eisen, 1992, Salkovskis et al., 2000). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass OCD-Patienten oft die Verantwortlichkeit und Wichtigkeit eigener Handlungen überschätzen (Ladouceur et al., 2000, Salkovskis, 1985, 1999), was OCD auch von anderen Angsterkrankungen unterscheidet (Salkovskis et al., 2000).

Bereits der Engländer Tuke ging jedoch davon aus, dass eine kortikale Dysfunktion Ursache der Zwangsstörung sei (Zaudig & Niedermeier, 2002) und in den letzten Jahrzehnten wurden zunehmend neurobiologische und neuropsychologische Ansätze zur Erklärung und zum besseren Verständnis der Zwangsstörung herangezogen. Darauf liegt auch der Fokus der vorliegenden Arbeit. Bei der Suche nach neurobiologischen und genetischen Korrelaten konnte ein Einfluss familiär-genetischer Faktoren bei OCD festgestellt werden (Grabe et al., 2006, Geller, 2007,

Mataix-Cols et al., 2005). Während frühere Studien von der Übertragung der OCD durch ein einziges (autosomales) Gen ausgingen, scheint es heute wahrscheinlicher, dass verschiedene Gene zu einer erhöhten Vulnerabilität für OCD führen (Mataix-Cols et al., 2005, Menzies et al., 2008a, Leckman & Kim, 2006).

Eine besondere Rolle bei der Suche nach genetischen Korrelaten spielen sogenannte Endophenotypen, die als "measurable components, unseen by the unaided eye on the pathway between disease (phenotype) and distal genotype" (Gottesman & Gould, 2003, S.1) definiert werden. Von Interesse sind dabei Zusammenhänge zwischen einem erhöhten genetischen Risiko für eine Erkrankung und auffälligen endokrinologischen, kognitiven, neuroanatomischen oder neuropsychologischen Werten von Patienten und Verwandten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Gottesman & Gould, 2003, Menzies et al., 2008b). Chamberlain et al. (2007) fanden bei OCD-Patienten und deren Verwandten ersten Grades Defizite in der motorischen Inhibition und kognitiven Flexibilität, was möglicherweise einen auffälligen, kognitiven Endophenotypen für OCD darstellt. Auch Abweichungen in der weißen Hirnsubstanz bei gesunden Verwandten und OCD-Patienten lässt auf auffällige Endophenotypen schließen (Menzies et al., 2008b).

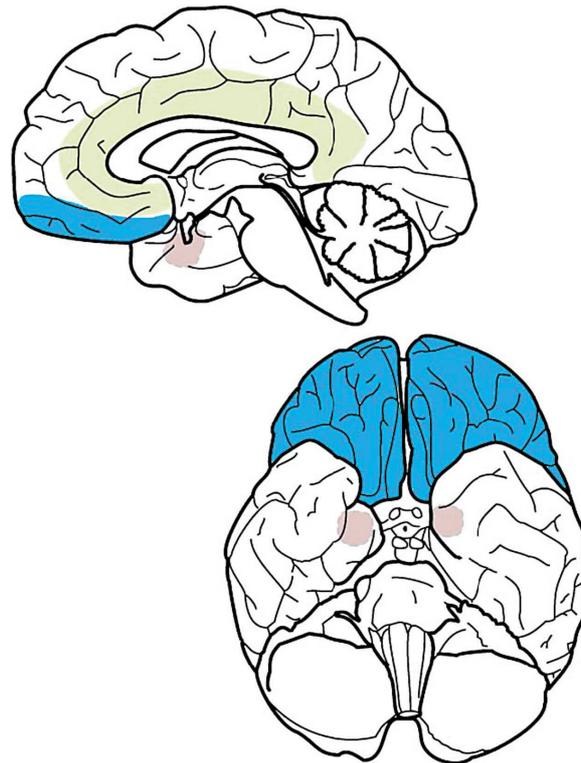
Mit der Ätiologie und dem Verlauf der Zwangserkrankung werden weiterhin neurobiologische Auffälligkeiten in Verbindung gebracht (Kuelz et al., 2004). So treten bei OCD-Patienten oft sogenannte neurologische „soft signs“ auf (Hollander et al. 1990, Bolton et al. 1999, Bolton, Raven, Madronal-Luque & Marks, 2000, Mataix-Cols et al., 2003b). Diese können als auffällige Leistungen in motorischen oder sensorischen Tests ohne Nachweis einer fokalen zerebralen Dysfunktion (Hollander et al., 2005) definiert werden. Neurologische „soft signs“ sollen auf kleinen Läsionen im Gehirn beruhen, die sich im Gegensatz zu großen Läsionen nicht in bildgebenden Verfahren zeigen und möglicherweise auf Aberrationen in der neuronalen Entwicklung des Gehirns zurückzuführen sind. Dabei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen neurologischen "soft signs" und der Schwere der Zwangsgedanken (Hollander et al., 1990), dem Erfolg der Behandlung von Zwangsstörungen (Hollander et al., 2005) sowie den neuropsychologischen Defiziten bei OCD-Patienten (Bolton et al., 2000). Weiterhin gehen neurologische Erkrankungen wie Chorea Sydenham, Chorea Huntington sowie das Tourette-Syndrom mit Zwangssymptomen einher, was eine

biologische Basis der OCD nahelegt (Cummings & Cunningham, 1992, Robertson, 1989, Swedo et al., 1989). Diesen neurologischen Erkrankungen ist gemeinsam, dass sie mit einer Beeinträchtigung der Basalganglien verknüpft sind (Kathmann, 2008, Swedo et al., 1989). So wurde bei Angehörigen und Patienten mit Tourette-Syndrom eine Dysfunktion des Metabolismus der Basalganglien festgestellt (Robertson, 1989). Nach Infektionen durch Streptokokken zeigten sich bei Kindern mit OCD oder Ticstörungen ebenfalls Veränderungen in den Basalganglien, die das Putamen, den Ncl. caudatus und den Globus pallidum betrafen (Giedd, Rapoport, Garvey, Perlmutter & Swedo, 2000). Ähnliche Befunde wurden ebenfalls bei Patienten mit Chorea Sydenham gefunden (Swedo et al., 1989). Auch in Tierversuchen zeigte sich, dass eingeschränktes, repetitives Verhalten mit kortikobasalgangliären Regelkreisen in Verbindung gebracht werden kann (Tanimura, Yang & Lewis, 2008). Somit spielen die Basalganglien in der Pathophysiologie der Zwangserkrankung vermutlich eine wichtige Rolle.

2.2.2 Neurobiologie der Zwangsstörung

In der Literatur finden sich verschiedene Modelle zur Pathophysiologie der Zwangsstörungen. Diesen Modellen ist gemeinsam, dass ein Schleifensystem beeinträchtigt sein soll, das den orbitofrontalen Kortex und die Basalganglien einschließt.

Der *orbitofrontale Kortex (orbito-frontal cortex, OFC)* liegt im ventralen Bereich des Frontalhirns und ist Teil des präfrontalen Kortex (Kringelbach & Rolls, 2004). Der OFC ist eine heterogene Struktur im Hinblick auf seine Zytoarchitektur, Verbindungen und Funktionen (Choi et al., 2004, Kringelbach & Rolls, 2004). Die Lage des OFC ist in Abbildung 2 dargestellt.

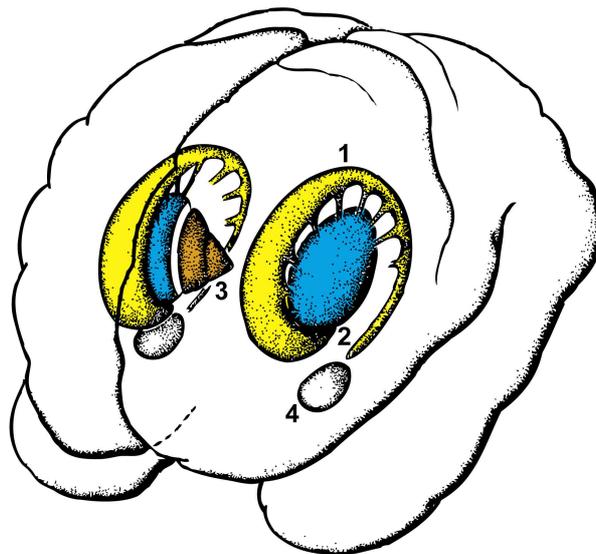


*Abbildung 2: Lage des orbitofrontalen Kortex (OFC, blau) im Gehirn.
Bei der Lage des OFC ist oben die sagittale und unten die ventrale Sicht des
Gehirns dargestellt (aus Kringelbach & Rolls, 2004).*

Der OFC scheint bei emotionalem Verhalten, der Reaktions-Inhibition und Regulation von Sozialverhalten eine Rolle zu spielen (Damasio, Tranel & Damasio, 1990, Drevets, 2001, Kordon, Brooks & Hohagen, 2002, Remijnse et al., 2006). Eine zentrale Funktion des OFC liegt dabei in der Repräsentation von Belohnung und Bestrafung, im Lernen von Assoziationen zwischen neutralen Stimuli und Verstärkern sowie in der Löschung von Reiz-Reaktions-Verknüpfungen (Brody et al., 1998, Butter, 1969, Kringelbach & Rolls, 2004, Morgan & LeDoux, 1999). Bei Läsionen zeigen sich Defizite in der Verhaltensplanung, im Treffen von Entscheidungen (Damasio et al., 1990, Graybiel & Rauch, 2000) sowie im Hinblick auf Emotionen, Persönlichkeit und im sozialem Benehmen, da Korrekturen des Verhaltens aufgrund fehlender Reaktionen auf Verstärkungen nicht mehr möglich sind (Kringelbach & Rolls, 2004).

Die *Basalganglien* sind eine Ansammlung von Nuclei (Yin & Knowlton, 2006). Sie haben eine wichtige Funktion bei der zentralnervösen Regulation der Motorik (Trepel, 1999), beim Lernen von Handlungssequenzen (Graybiel, 2005) sowie beim Aufbau

von Gewohnheiten (Packard & Knowlton, 2002). Sie bestehen aus dem Striatum (Ncl. caudatus und Putamen) sowie dem Pallidum. Funktionell werden oft noch Ncl. subthalamicus, Substantia nigra und der Ncl. accumbens, der eine intensive afferente Faserbindung zum limbischen System hat, hinzugezählt (Trepel, 1999). Der Input-Nucleus der Basalganglien ist das Striatum, der Output-Nucleus das Pallidum (Ring & Serra-Mestres, 2002, Yin & Knowlton, 2006). Abbildung 3 stellt die Lage der Basalganglien im Gehirn dar.



*Abbildung 3: Lage der Basalganglien und der Amygdala (4) im Gehirn.
Die Basalganglien setzen sich zusammen aus dem Striatum, das aus dem Nucleus caudatus (1, gelb) und dem Putamen (2, blau) besteht, sowie dem Pallidum (3, braun).
(modifiziert nach Trepel, 1999, S.187)*

Das Striatum ist die zentrale Schaltstelle motorischer Impulse und dient der integratorischen und vor allem inhibitorischen Beeinflussung dieser Impulse (Trepel, 1999). Darüber hinaus moduliert es Affekte und kognitive Prozesse (Graybiel, 2005, Kordon et al., 2002). Es ermöglicht eine automatische Informationsverarbeitung ohne Bewusstseinsrepräsentation, dient als Filter externer Zuflüsse, gewährleistet einen verbesserten Output und vermittelt routinemäßige Prozesse, die kein Bewusstsein benötigen (Graybiel, 2005). Somit erhöht es die Effizienz des Gehirns, indem es unbewusst Funktionen ausführt und den Informationsfluss zum Bewusstsein reduziert (Rauch et al., 1998). Das Pallidum ist der funktionale Antagonist des

Striatums, wobei letzteres inhibitorisch auf das Pallidum wirkt. Das Pallidum ist vor allem ein bahnendes Zentrum für motorische Impulse (Trepel, 1999).

2.2.3 Das fronto-striatale Modell nach Saxena et al. (1998)

Das aktuell dominierende Modell zur Pathophysiologie der Zwangserkrankung ist das sogenannte fronto-striatale Modell (Saxena et al., 1998). Es geht von Dysfunktionen im Bereich frontaler Kortexregionen und der damit in Verbindung stehenden thalamischen und basalgangliären Kerngebiete aus.

Basierend auf den Arbeiten von Alexander und Crutcher (1990) sowie Alexander, DeLong und Strick (1986) soll die Regulation menschlichen Verhaltens durch parallele, voneinander unabhängige, fronto-subkortikale Schleifen erfolgen, die den präfrontalen Kortex (z.B. orbitofrontaler Kortex, anteriores Cingulum), das Striatum, den Globus pallidus und den Thalamus verbinden. Diese kortiko-striato-thalamischen Schleifen sollen die neuronale Basis für emotionale, kognitive und motorische Verhaltensmuster darstellen (Alexander & Crutcher, 1990, Alexander et al., 1986, Tekin & Cummings, 2002). Innerhalb jeder kortiko-striatalen Schleife gibt es einen direkten und einen indirekten Pfad (Alexander & Crutcher, 1990, Alexander et al., 1986; siehe Abbildung 4):

- Der direkte Pfad verläuft vom Kortex zum Striatum, der Inputstelle der Basalganglien, und anschließend zum internalen Teil des Globus pallidus/Substantia nigra pars reticulata (GPi/SNr), der Haupt-Outputstelle der Basalganglien. Über den Thalamus geht die Information zurück zum Kortex. Dieser Kreislauf stellt eine positive Feedbackschleife dar und enthemmt den Thalamus.
- Der indirekte Pfad zieht ebenfalls vom Kortex zum Striatum, von dort aus weiter in den externalen Teil des Globus pallidus und zum Ncl. subthalamicus. Anschließend werden die Reize in den Gpi/SNr-Komplex weitergeleitet und gehen von hier in den direkten Weg über, der wieder zum Kortex zurückführt. Als negative Feedbackschleife inhibiert dieser Weg den Thalamus.

Die beiden Pfade balancieren sich gegenseitig aus und erlauben das Auslösen und Unterdrücken von komplexen motorischen Programmen, durch ihren gegen-

sätzlichen Effekt auf die thalamo-kortikale-Aktivierung. Diese Verhaltensreaktionen erfolgen schnell, auf bestimmte Reize und unter Ausschluss anderer Reaktionen. Die Aktivität des direkten Pfades begünstigt die Ausführung motorischer Programme. Der indirekte Pfad initiiert die Unterdrückung dieser Verhaltensprogramme, wenn es notwendig ist, anderes Verhalten auszuführen.

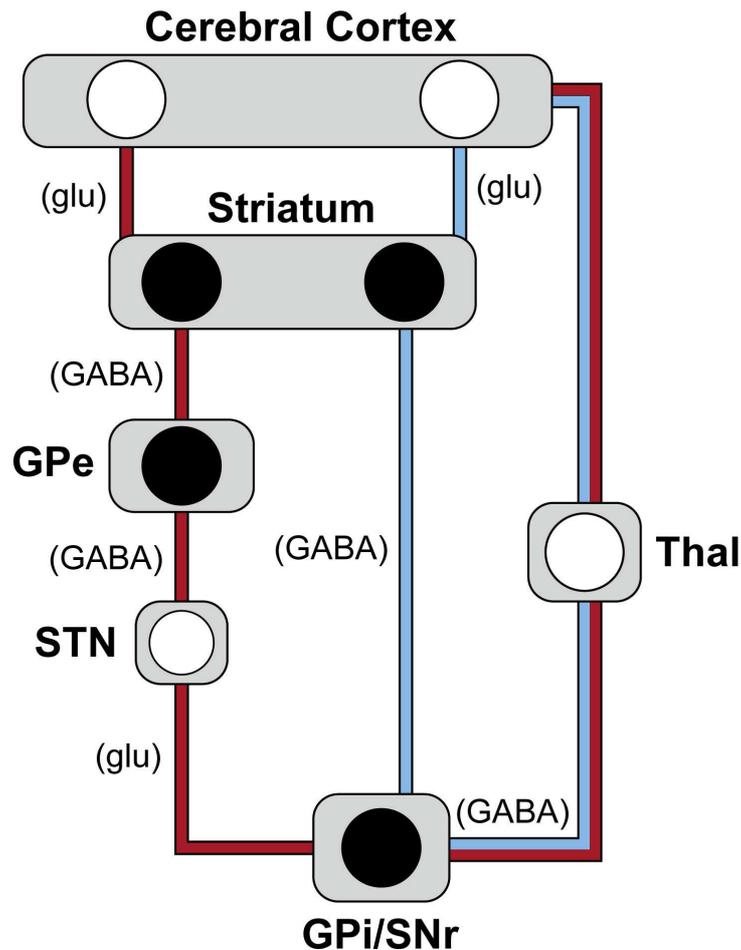


Abbildung 4: Darstellung des fronto-striatalen Regelkreises sowie des direkten (blau) und indirekten (rot) Pfades.

Inhibitorische Neurone sind mit schwarzen Punkten, exzitatorische Neurone mit weißen Punkten gekennzeichnet.

(Abkürzungen: GPe = externales Segment des Globus pallidus, Gpi = internes Segment des GP, glu = Glutamat, SNr = Substantia nigra pars reticulata, STN = Ncl. subthalamicus, Thal = Thalamus, modifiziert nach Alexander & Crutcher, 1990)

Als exzitatorischer Neurotransmitter findet sich in diesen Schleifen vor allem Glutamat, als inhibitorischer Transmitter GABA. Dopamin, Serotonin und Acetylcholin wirken modifizierend. Dopamin aktiviert den direkten Pfad (vor allem über D1-

Rezeptoren, die sich am häufigsten im ventralen anterioren Ncl. caudatus finden) und inhibiert den indirekten Pfad (vor allem über D2-Rezeptoren, die meist im dorso-lateralen Ncl. caudatus und im Putamen vorkommen). Dopamin scheint somit die thalamo-kortikale Aktivierung zu erleichtern.

Die Zwangsstörung soll durch ein Ungleichgewicht des direkten und indirekten Pfades charakterisiert sein, wobei eine Dominanz der Aktivität des direkten Pfades vorliegt (Saxena et al., 1998). Bei Gesunden sorgt der direkte Pfad für Verhaltensinitiierung, der indirekte für situationsangepasste Verhaltensunterbrechung und alternatives Verhalten, was bei der Zwangsstörung vermutlich nur unzureichend gelingt. Eine Funktion des direkten Pfades könnte im effektiven Umgang mit Bedrohungen liegen, wie beispielsweise mit typischen OCD-Themen wie Gewalt, Sex, Hygiene oder Verschmutzung. OCD-Patienten haben vermutlich aufgrund eines überaktiven orbitofrontalen Kortex eine niedrigere Schwelle für diese Stimuli (Baxter et al., 1992). Durch die angenommenen Defizite im Striatum werden diese orbitofrontalen „worry“-Inputs, die bedrohliche Themen beinhalten, wahrscheinlich unzureichend gefiltert, und weiter zum Pallidum und Thalamus geleitet (Baxter et al., 1992). Dabei soll durch den überaktiven Ncl. caudatus das nachgeschaltete Pallidum, das inhibitorisch auf den Thalamus wirkt, gehemmt werden, wodurch der Thalamus übererregt wird und exzitatorisch auf den OFC wirkt (Baxter et al., 1988). Dadurch wird dann wiederum die Aktivität des Ncl. caudatus verstärkt, woraus eine positive Feedback-Schleife resultiert, was sich in einer Überaktivität des direkten Pfades im Vergleich zum indirekten Pfad ausdrückt. Dies hat zur Folge, dass sich die OCD-Themen und das dadurch ausgelöste Zwangsverhalten verselbstständigen und in einer Unfähigkeit, sich anderem Verhalten zuzuwenden, resultieren. Studien zu bildgebenden Verfahren konnten wiederholt Auffälligkeiten in den beschriebenen Hirnstrukturen feststellen (siehe Punkt 2.2.4). Nach dem Modell von Saxena et al. (1998) befinden sich durch die Dominanz des direkten Pfades die kortiko-striato-thalamischen Verbindungen in einem dauerhaft erhöhten Aktivierungszustand. Demnach werden Prozesse, die normalerweise ausgefiltert werden oder unbewusst ablaufen, auf der Bewusstseinssebene verarbeitet.

Bis jetzt ist noch nicht erforscht, in welcher Hirnstruktur die primäre Dysfunktion liegt, die für die OCD-Symptome verantwortlich ist. Möglicherweise liegt eine Dysfunktion

in den Striosomen des ventralen Striatums vor (Saxena et al., 1998). Mikroskopisch lassen sich beim Striatum zwei unterschiedlich aufgebaute Regionen unterscheiden: die Matrix (85%) und Striosome, die als kleine Felder in die Matrix eingelagert sind (Leckman, 2002, Packard & Knowlton, 2002) und den Großteil der Afferenzen aus dem OFC und dem anterioren Cingulum erhalten (Saxena et al., 1998). Leckman (2002) berichtet über das Auftreten von Tics und stereotypen Verhalten, wenn die Aktivität der Striosomen größer ist als die der Matrix. Eine striosomale Pathologie wird auch bei Chorea Huntington angenommen. Neuropathologische Studien fanden im Frühstadium der Erkrankung jedoch eine selektive Degeneration von Striosomen, die als Ursache der motorischen Symptome vermutet wird (Hedreen & Folstein, 1995), sowie eine Degeneration des indirekten Wegs durch den Verlust von striatalen GABA-Neuronen und Neuronen des Globus pallidum (DeLong, 1990).

2.2.4 Befunde bildgebender Verfahren

Ausgehend vom Modell der fronto-striatalen Dysfunktion bei OCD sollen im Folgenden Ergebnisse aus Studien mit bildgebenden Verfahren hinsichtlich Auffälligkeiten von Hirnstruktur und -funktion bei OCD-Patienten dargestellt werden.

2.2.4.1 Untersuchungen zur Hirnstruktur bei OCD

Die Befunde zu Volumen-Veränderungen bei OCD sind uneinheitlich (Choi et al., 2007). Bezüglich des Ncl. caudatus, der als Teil des Striatums eine wichtige Rolle im fronto-striatalen Modell spielt, fanden sich widersprüchliche Ergebnisse zu strukturellen Abweichungen bei OCD-Patienten. Während eine Studie zeigte, dass das Volumen des Ncl. caudatus bei OCD reduziert ist (Robinson et al., 1995), fanden andere ein vergrößertes (Scarone et al., 1992) oder ein normales Volumen (Kang et al., 2004). Auch über Deformationen der striatalen Struktur, insbesondere des Ncl. caudatus, wurde berichtet (Choi et al., 2007). Hinsichtlich des orbitofrontalen Kortex sind die Ergebnisse ebenfalls diskrepant. So wurde wiederholt über ein signifikant kleineres Volumen des orbitofrontalen Kortex bei OCD berichtet (Choi et al., 2004, Kang et al. 2004, Pujol et al., 2004, Szeszko et al., 1999, van den Heuvel et al., 2008), während andere Untersuchungen eine erhöhte Dichte des OFC feststellten (Kim et al., 2001, Valente et al., 2005). Weiterhin gibt es bei OCD-Patienten Hinweise

auf ein verringertes Volumen der grauen Substanz des linken anterioren Cingulums (Valente et al., 2005) sowie auf ein erhöhtes Volumen im ventralen Teil des Putamens (Pujol et al., 2004) – beides Strukturen, die ebenfalls Teil der fronto-striatalen Schleifen sind (Tekin & Cummings, 2002). Über diese Gebiete hinaus wurden jedoch weitere strukturelle Abweichungen bei OCD-Patienten gefunden (Gilbert, 2008, Pujol et al., 2004, Szeszko et al., 1999, Valente et al., 2005, van den Heuvel et al., 2008), die sich nicht in das fronto-striatale Modell einordnen lassen. Die berichteten strukturellen Auffälligkeiten werden wiederholt auf eine Entwicklungs-pathologie bei Zwangsstörungen zurückgeführt (Choi et al., 2007, Rosenberg & Keshavan, 1998, Szeszko et al., 1999).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich bei Patienten mit einer Zwangsstörung strukturelle Auffälligkeiten in Hirnregionen zeigen, die im fronto-striatalen Störungsmodell eine wichtige Rolle spielen. Es gibt allerdings noch Kontroversen hinsichtlich der betroffenen Gebiete und der Richtung der Unterschiede. Diese Diskrepanzen können zum Teil auf unterschiedliche Methoden (Choi et al., 2004, Menzies et al., 2008a), kleine Stichproben und möglicherweise auf den Einfluss von Komorbiditäten, Medikation sowie die Heterogenität von OCD (Menzies et al., 2008a, Szeszko et al., 1999) zurückgeführt werden. Weiterhin soll insbesondere die Analyse der morphometrischen Daten mithilfe der Region of Interest (ROI)-Methode, die in vielen Studien verwendet wurde, sehr anfällig für Fehler sein (Menzies et al., 2008a).

2.2.4.2 Untersuchungen zur Hirnfunktion bei OCD

Auffälligkeiten im *Ruhezustand* des Gehirns sind Hinweise auf eine veränderte Verarbeitung. Hier zeigte sich bei OCD-Patienten im Vergleich zu Gesunden ein erhöhter Metabolismus im orbitofrontalen Kortex (Baxter et al., 1987, 1988, Benkelfat et al., 1990, Kwon et al., 2003, Rubin, Ananth, Villanueva-Meyer, Trajmar & Mena, 1995), im Ncl. caudatus (Baxter et al., 1987, 1988, Benkelfat et al., 1990, Kwon et al., 2003), im anterioren Cingulum (Perani et al., 1995, Swedo et al., 1989), im Thalamus (Perani et al., 1995, Saxena et al., 2001) sowie im Pallidum und im Putamen (Benkelfat et al., 1990, Perani et al., 1995). Zudem korrelierte vor der Behandlung mit Antidepressiva oder Verhaltenstherapie die Hirnaktivität zwischen

dem orbitalen Gyrus, dem Thalamus sowie dem Nucl. caudatus (Baxter et al., 1992, Schwartz, Stoessel, Baxter, Martin & Phelps, 1996), was mit dem fronto-striatalen Modell im Einklang steht. Bezüglich des Ncl. caudatus erbrachten andere Studien konträre Ergebnisse. So wurde über eine verminderte Aktivität des Ncl. caudatus bei OCD im Vergleich zu Gesunden (Rubin et al., 1995) und Patienten mit einer Panikstörung (Lucey et al., 1997) berichtet.

Studien zur *Symptomprovokation* untersuchten das spezifische Reaktionsmuster auf bestimmte Klassen von Reizen und konnten wiederholt einen Zusammenhang zwischen OCD-Symptomen und einer Aktivierung des OFC feststellen (Adler et al., 2000, Breiter et al., 1996, Rauch et al., 1994). Auch beim Ncl. caudatus wurden bei Symptomprovokation wiederholt Anstiege des zerebralen Blutflusses (regional cerebral blood flow, rCBF) beobachtet (Breiter et al., 1996, McGuire et al., 1994, Rauch et al., 1994). Weitere Strukturen der fronto-striatalen Schleife, bei denen sich eine gesteigerte Aktivität unter Symptomprovokation feststellen ließ, waren das Putamen, der Globus pallidus und der Thalamus (McGuire et al., 1994) sowie das anteriore Cingulum (Adler et al., 2000, Breiter et al., 1996, Rauch et al., 1994). Die Anstiege des rCBF im orbitofrontalen Kortex, Pallidum und Thalamus wurden weiterhin mit dem Drang Zwangshandlungen auszuführen in Verbindung gebracht (McGuire et al., 1994). Aus diesen Befunden wird deutlich, dass die Strukturen, die bereits im Ruhezustand verstärkte Aktivität zeigen, unter Symptomprovokation besonders sensitiv reagieren. Untersuchungen von Patienten mit einer einfachen Phobie (Rauch et al., 1995a) sowie von Patienten mit einer posttraumatischen Belastungsstörung (posttraumatic stress disorder, PTSD) (Rauch et al., 1996) zeigten unter Symptomprovokation ein anderes Aktivitätsmuster als OCD-Patienten. Sowohl bei einfacher Phobie als auch bei PTSD fand sich keine Aktivierung des anterioren OFC sowie des Ncl. caudatus. Wie bei der OCD fand sich bei der einfachen Phobie jedoch ebenfalls ein Aktivitätsanstieg im posterioren OFC und bei der einfachen Phobie und der PTSD eine gesteigerte Aktivität des anterioren Cingulums. Dies deutet möglicherweise auf ein System hin, das diese Strukturen beinhaltet und für die allgemeine Verarbeitung angstbezogener Reize zuständig ist (Rauch et al., 1996).

Bei Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren *vor und nach Behandlung* zeigte sich wiederholt, unabhängig von der Behandlungsform, eine Reduktion der Aktivität des OFC und des Ncl. caudatus. So nahm nach der Behandlung mit Antidepressiva oder mit Verhaltenstherapie die Aktivität im Ncl. caudatus (Baxter et al., 1992, Benkelfat et al., 1990, Rubin et al., 1995, Saxena et al., 1999, Schwartz et al., 1996) und im OFC (Benkelfat et al., 1990, Rubin et al., 1995, Saxena et al., 1999) ab, wobei diese Veränderungen bei Respondern signifikant größer waren (Baxter et al., 1992). Perani et al. (1995) fanden nach der Behandlung mit SSRI weiterhin eine Abnahme der Aktivität des gesamten Cingulums.

Zusammenfassend lässt sich im Hinblick auf Untersuchungen zur Hirnfunktion festhalten, dass bei OCD Auffälligkeiten im orbitofrontalen Kortex, Ncl. caudatus und anderen Teilen der Basalganglien, Thalamus sowie anterioren Cingulum vorliegen. Viele Studien geben Hinweise auf eine erhöhte Aktivität des OFC sowie des Ncl. caudatus, die durch Symptomprovokation verstärkt wird und nach einer erfolgreichen Behandlung abnimmt. Diese Befunde sprechen für das fronto-striatale Modell. Menzies et al. (2008a) konnten in einer Metaanalyse ebenfalls Auffälligkeiten in orbitofronto-striatalen Hirnregionen sowie im anterioren Cingulum bei OCD finden. Widersprüche zwischen bildgebenden Verfahren wurden auf mögliche Unterschiede in soziodemographischen Merkmalen (z.B. Alter) sowie Komorbidität zurückgeführt.

2.2.5 Neuropsychologische Befunde

Ausgehend von dem fronto-striatalen Modell und den damit verbundenen neuronalen Dysfunktionen ist es von besonderem Interesse, die Leistung von OCD-Patienten in neuropsychologischen Tests zu untersuchen (als Überblick zu den Ergebnissen neuropsychologischer Tests siehe Kathmann, 2008, Kuelz et al., 2004) .

2.2.5.1 Intelligenz

Die Befunde bei Intelligenztests sind oft uneinheitlich. Die verbale Intelligenz scheint bei OCD-Patienten leicht überdurchschnittlich zu sein, während sich bei der Handlungsintelligenz schlechtere Leistungen als bei der Verbalintelligenz finden (Boone, Ananth, Philpott, Kaur & Djenderedjian, 1991, als Überblick siehe Kathmann,

2008). Wahrscheinlich spielen jedoch unspezifische Faktoren, die zu einer allgemeinen Leistungsminderung führen, bei OCD keine entscheidende Rolle.

2.2.5.2 Gedächtnisleistungen

Hinsichtlich der allgemeinen und verbalen Gedächtnisleistung sind die Ergebnisse widersprüchlich (Deckersbach, Otto, Savage, Baer & Jenike, 2000) bzw. unauffällig (Boone et al., 1991, Cavedini, Ferri, Scarone & Bellodi, 1998, Christensen, Kim, Dysken & Hoover, 1992). Nur beim räumlichen Gedächtnis und beim Handlungs-gedächtnis zeigen sich wiederholt Auffälligkeiten (Christensen, et al., 1992, Choi et al., 2004, Deckersbach et al., 2000, Kathmann, 2008, Purcell, Maruff, Kyrios & Pantelis, 1998, Savage et al., 1999). So sind OCD-Patienten wiederholt schlechter beim Erinnern von nonverbalem, visuell-figuralem Material, was durch den Rey-Osterrieth-Complex-Figure-Test (RCFT) erfasst werden kann (Boone et al., 1991, Henin et al., 2001, Kuelz, et al., 2004, Kwon et al., 2003, Mataix-Cols et al., 2003b, Savage et al., 1999).

Aus diesen Ergebnissen wurde geschlussfolgert, dass bei Patienten mit einer Zwangsstörung spezifische Gedächtniseinbußen vorliegen. Diese Defizite sind jedoch wahrscheinlich weniger auf das Gedächtnis an sich zurückzuführen, sondern auf das Ausmaß an Organisation, das notwendig ist, um eine Aufgabe effektiv zu bearbeiten (Deckersbach et al., 2000, Greisberg & McKay, 2003, Mataix-Cols et al., 2003b) bzw. auf die defizitäre Nutzung effektiver Lernstrategien (Henin et al., 2001). So treten Gedächtnisschwierigkeiten besonders dann auf, wenn das Material unklar und unstrukturiert ist. Dabei scheinen sich OCD-Patienten zu sehr auf Details zu konzentrieren (Savage et al., 1999), was es ihnen erschwert, Struktur im Stimulusinput, wie z.B. im RCFT, zu finden (Savage et al., 1999, 2001, Shin et al. 2004). Die Defizite im Gedächtnis scheinen folglich sekundär im Hinblick auf zugrundeliegende Defizite in der Organisation des Lernmaterials aufzutreten. Greisberg und McKay (2003) nehmen an, dass durch die Einbußen in Organisationsprozessen ein zunehmendes Zweifeln entsteht, das im Zusammenhang mit angstauslösenden Ereignissen zu ritualisiertem Verhalten führt, um die organisatorischen Defizite auszugleichen. Durch gezieltes Training konnte die Organisation und somit

das Gedächtnis bei Patienten mit einer Zwangserkrankung verbessert werden (Buhlmann et al., 2006).

Der ventromediale Kortex, insbesondere der OFC, spielt beim strategischen Gedächtnis in neuen und uneindeutigen Situationen eine entscheidende Rolle (Savage et al., 2001). Hier zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einem reduzierten Volumen des orbitofrontalen Kortex bei OCD-Patienten und Defiziten in Handlungsstrategien beim RCFT (Choi et al., 2004). Die beschriebenen Gedächtnisdefizite konnten darüber hinaus mit einer Dysfunktion der Basalganglien in Verbindung gebracht werden (Boone et al., 1991), was für eine Beeinträchtigung des fronto-striatalen Systems bei OCD sprechen würde.

2.2.5.3 Exekutive Funktionen und Problemlösen

Unter exekutiven Funktionen versteht man höhere mentale Prozesse, die der Selbstregulation und zielgerichteten Handlungssteuerung des Individuums in seiner Umwelt dienen, wie z.B. Zielsetzung, Planen, zielgerichtetes Initiieren und Sequenzieren von Handlungen. In Untersuchungen zum induktiven und deduktiven Denken zeigten sich bei Patienten mit einer Zwangsstörung im Vergleich mit Gesunden in den meisten Parametern keine Unterschiede. OCD-Patienten stellten jedoch weniger hypothesengerichtete Fragen, wobei Zweifel und Unsicherheit eine große Rolle zu spielen scheinen (Simpson, Cove, Fineberg, Msetfi, & Ball, 2007). Im Hinblick auf Problemlösen ließen sich in der Mehrzahl der Studien keine Defizite nachweisen, allerdings fanden sich bei OCD-Patienten oft Defizite in der motorischen Geschwindigkeit (Christensen, et al., 1992, Purcell et al., 1998) und bei Probanden mit einer subklinischen Ausprägung der Zwangsstörung wurde eine schlechtere räumliche Problemlösefähigkeit berichtet (Mataix-Cols, 2003b).

Die Regulation menschlichen Verhaltens soll durch parallele, voneinander unabhängige, fronto-subkortikale Schleifen erfolgen (Alexander & Crutcher, 1990, Alexander et al., 1986). Dabei ist das fronto-striatale Teilsystem im Kontext der OCD-Forschung von besonderem Interesse. Entscheidend für die Studienergebnisse sind somit die verwendeten Aufgaben, da bei OCD vermutlich nicht die exekutiven Funktionen im Allgemeinen beeinträchtigt sind, sondern wahrscheinlich nur

Funktionen, die mit dem fronto-striatalen System verbunden sind (Savage et al., 1999). Beim Wisconsin-Card-Sorting Test, der eher Defizite im dorsolateralen präfrontalen Kortex feststellt, wurden meist keine Defizite festgestellt (Abbruzzese, Ferri & Scarone, 1997, Boone et al., 1991, Cavedini et al., 1998, 2002, Cavallaro et al., 2003, Hwang et al., 2007, Kwon et al., 2003). Im Tower of Hanoi Test, der Defizite in den Basalganglien und der fronto-striatalen Schleife erfassen soll, und dem Object Alternation Test, der Beeinträchtigungen des orbitofrontalen Kortex feststellen soll, fanden sich bei OCD-Patienten im Gegensatz zu Gesunden, Depressiven und Schizophrenen Einbußen (Abbruzzese et al., 1997, Cavedini et al., 1998, Cavedini, Gorini & Bellodi, 2006, Cavallaro et al., 2003). Van den Heuvel et al. (2005a) stellten bei der Tower of London Aufgabe Defizite in der Planungskapazität bei OCD-Patienten fest. Diese Defizite gingen mit einer verminderten fronto-striatalen Aktivität, vor allem im dorsolateralen präfrontalen Kortex und im Ncl. caudatus, einher. Zur Untersuchung des Einflusses der Basalganglien auf die Pathophysiologie der Zwangserkrankung wurde OCD-Patienten eine deklarative Form der Tower of Hanoi Aufgabe, die Defizite im Frontalkortex erfassen sollte, und eine prozedurale Form, die Beeinträchtigungen der Basalganglien feststellen sollte, vorgegeben. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten die OCD-Patienten in beiden Formen schlechtere Leistungen (Cavedini, Cisima, Riboldi, D'Annuncci & Bellodi, 2001).

2.2.5.4 Aufmerksamkeit und inhibitorische Funktionen

Hyperaufmerksamkeit und Schwierigkeiten, irrelevante Informationen zu unterdrücken, wird wiederholt als ein Merkmal von OCD beschrieben (van den Heuvel et al., 2005b, Bannon, Gonsalvez, Croft & Boyce, 2002). Da die meisten Aufmerksamkeitsressourcen auf Gefahrenreize verwendet werden, sollen Patienten mit einer Zwangserkrankung in ihrer Fähigkeit beeinträchtigt sein, sich selektiv relevanten Reizen zu zuwenden und gleichzeitig irrelevante Informationen zu ignorieren (Clayton, Richards & Edwards, 1999, van den Heuvel et al., 2005b). Es gibt jedoch wenig Hinweise auf allgemeine Aufmerksamkeitsdefizite in standardisierten Test-situationen bei OCD-Patienten. Uneinheitlich sind die Befunde, wenn die Geschwindigkeit dabei eine Rolle spielt (Kuelz et al., 2004). Im Vergleich zu Patienten mit einer Panikstörung und Gesunden zeigten Patienten mit einer Zwangsstörung jedoch schlechtere Leistungen bei Aufgaben, die selektive Aufmerk-

samkeit verlangen (Clayton et al., 1999). Besonders beeinträchtigt war die selektive Aufmerksamkeit bei OCD, wenn kurz vorher eine OCD-relevante Angstsituation beschrieben wurde (Cohen, Lachenmeyer & Springer, 2003). Greisberg und McKay (2003) berichten weiterhin über größere Interferenzeffekte bei OCD-Patienten im Vergleich zu Gesunden. Van den Heuvel et al. (2005b) verwendeten eine kognitive und eine emotionale Form des Stroop-Tests und untersuchten neuroanatomische Korrelate für Aufmerksamkeitsdefizite. Bei OCD-Patienten zeigte sich eine gesteigerte Aktivierung fronto-striataler und temporaler Regionen bei OCD-relevanten Wörtern (emotionale Form des Stroop-Tests), wobei die Testleistung in dieser Bedingung im Gegensatz zur kognitiven Form des Stroop-Tests nicht eingeschränkt war.

Die inhibitorische Komponente der Aufmerksamkeit kann durch Go-noGo Aufgaben erfasst werden. Dabei fällt es OCD-Patienten im Gegensatz zu Patienten mit einer Panikstörung schwerer, gebahnte motorische Reaktionen zu inhibieren - im Sinne einer unterdrückten Reaktion auf noGo-Reize (Bannon et al., 2002). Beim Vergleich von OCD-Patienten und Patienten mit Trichotillomanie bezüglich motorischer Inhibition und kognitiver Flexibilität, zeigten sich Defizite in der motorischen Inhibition bei OCD und Trichotillomanie, bezüglich kognitiver Flexibilität waren nur Patienten mit OCD beeinträchtigt (Chamberlain et al., 2006). Menzies et al. (2007) untersuchten OCD-Patienten, deren gesunde Angehörige und eine Kontrollgruppe. Dabei stellten sie Auffälligkeiten in Tests zur Erfassung inhibitorischer Prozesse bei OCD-Patienten und deren Angehörigen fest. Die Dichte der grauen Substanz scheint dabei eine Rolle zu spielen, aber auch das Volumen des orbitofrontalen Kortex sowie striataler Regionen und des Cerebellums.

Abschließend lässt sich festhalten, dass es neuropsychologische Defizite bei OCD gibt, diese sich allerdings nicht auf allgemeine, unspezifische Einbußen beziehen. So sind die allgemeine Intelligenz und das verbale Gedächtnis erhalten. Einbußen zeigen sich hingegen in manchen Bereichen des Problemlösens und im nonverbalen Gedächtnis. Die Einbußen im nonverbalen Gedächtnis bei Patienten mit einer Zwangserkrankung werden jedoch wahrscheinlich durch exekutive Funktionen, wie die Organisation des Materials, mediiert. Teilweise finden sich auch Auffälligkeiten in Aufmerksamkeitsprozessen und inhibitorischen Funktionen. Bildgebende Verfahren

weisen dabei wiederholt auf einen Zusammenhang zwischen den Einbußen und der vermuteten Dysfunktion im fronto-striatalen System hin.

Die Basalganglien und insbesondere der Ncl. caudatus spielen bei der Verarbeitung kortikaler Informationen zur Initiierung von Verhaltensmustern und somit auch beim sogenannten prozeduralen (impliziten) Lernen eine wichtige Rolle (Rauch et al., 1995b, Saxena & Rauch, 2000). Wenn die Zwangserkrankung auf einer fronto-striatalen Dysfunktion basiert, sollte sich dies in Defiziten im prozeduralen Lernen ausdrücken. Dieser Frage soll im Folgenden nachgegangen werden.

2.3 Prozedurales Lernen

2.3.1 Verschiedene Formen des Gedächtnisses und des Lernens

Wir können Schuhe binden, Fahrrad fahren und Wörter schreiben, wodurch unser Leben deutlich effizienter wird. Diese automatisierten Handlungen brauchen weniger Aufmerksamkeit und sind im sogenannten prozeduralen Gedächtnis abgespeichert (Hikosaka et al., 1999). Das Gedächtnis lässt sich unterteilen in explizites (= deklaratives) und implizites (= prozedurales) Gedächtnis (P.J. Reber & Squire, 1998). Im expliziten Gedächtnis sind Wissen, Erinnerungen an Ereignisse und Fakten gespeichert, die dem Bewusstsein zugänglich sind. Das implizite Gedächtnis beinhaltet hingegen Priming- und einfache Konditionierungsprozesse sowie automatisierte Handlungsfertigkeiten, die durch Übung im Laufe der Zeit erworben wurden und nicht bewusst abrufbar sind (P.J. Reber & Squire, 1998, Seger, 1994, Squire, 1987).

Auch beim Lernen lässt sich zwischen einer expliziten und einer impliziten Form unterscheiden. Explizites Lernen bezieht sich auf den bewussten Versuch, eine Repräsentation der Aufgabe zu konstruieren, zielgerichtet im Gedächtnis nach ähnlichen, aufgabenrelevanten Informationen zu suchen und Hypothesen bewusst abzuleiten und zu testen (Cleeremans, Destrebecqz, & Boyer, 1998, Jackson, Jackson, Harrison, Henderson & Kennard, 1995). Beim impliziten Lernen hingegen ist das erworbene Wissen nicht bewusst bzw. dem Bewusstsein nicht vollständig

zugänglich und kann somit meist nicht verbalisiert werden. Das implizite Lernen bezieht sich auf komplexe Informationen, wobei kein bewusstes Hypothesentesten angewandt wird, sondern der Erwerb des Wissens unbewusst durch Übung im Lauf der Zeit erfolgt (Frensch, 1998, Jackson et al., 1995, Seger, 1994, Yin & Knowlton, 2006).

Individuelle Unterschiede wie z.B. hinsichtlich des Intelligenzniveaus haben einen großen Einfluss bei expliziten Aufgaben, während sie beim impliziten Lernen eine untergeordnete Rolle spielen (A.S. Reber, Walkenfeld & Hernstadt, 1991, A.S. Reber, 1993). Das implizite System soll weiterhin früher in der Evolution entwickelt und robuster als das explizite System angesichts psychiatrischer oder neurologischer Beeinträchtigungen und mangelnder Aufmerksamkeitsressourcen sein (Cleeremans et al., 1998, A.S. Reber, 1993, Seger, 1994). Dies spricht für eine Dissoziation von implizitem und explizitem Gedächtnis, das heißt für zwei voneinander unabhängige Gedächtnissysteme (A.S. Reber et al., 1991, A.S. Reber, 1993).

Während deklaratives und explizites Lernen sowie prozedurales und implizites Lernen oft synonym verwendet werden, wird prozedurales Lernen manchmal als Subkategorie des impliziten Lernens verstanden und auf Handlungsfertigkeiten beschränkt, während implizites Lernen auch Priming- und einfache Konditionierungsprozesse beschreibt (Anderson, 1992, Rauch et al., 1995b, Seger, 1994). Im Folgenden wird implizites und prozedurales Lernen jedoch gleichgesetzt und synonym verwendet.

2.3.2 Explizites und implizites Gedächtnis – zwei unabhängige Systeme?

Lange wurde diskutiert, ob es sich beim impliziten und expliziten Gedächtnis um zwei voneinander unabhängige Gedächtnissysteme handelt. Untersuchungen hinsichtlich Unterschieden zwischen beiden Gedächtnisformen zeigten, dass ein System ohne das andere funktionieren kann, die Systeme unabhängig voneinander beeinträchtigt sein können und auf verschiedenen neuronalen Korrelaten beruht (Poldrack & Packard, 2003, Schacter, 1992, Squire & Zola, 1996). Während zunächst davon ausgegangen wurde, dass alles Wissen erst deklarativ erworben werden muss und dann in eine prozedurale Form überführt wird (Anderson, 1982), bestätigten

Untersuchungen an Amnesie- und Demenzpatienten eine Dissoziation zwischen explizitem und implizitem Gedächtnis. So zeigen Patienten mit Amnesie oder Demenz meist ausgeprägte Beeinträchtigungen im expliziten Lernen, können jedoch weiterhin implizit Fähigkeiten erwerben (Graf & Schacter, 1985, Hopkins, Waldram & Kesner, 2004, Negash et al., 2006, A.S. Reber et al., 1991, P.J. Reber & Squire, 1998, Sabe, Jason, Juejati, Leiguarda & Starkstein, 1995, Schacter, 1992). Auch Patienten mit Korsakoff-Syndrom, die ausgeprägte Defizite im expliziten Wissenserwerb zeigen, konnten selbst nach einer Woche noch auf implizit erworbenes Sequenzwissen zurückgreifen (Nissen, Willingham & Hartman, 1989). Ähnliche Phänomene wie bei Gedächtnisstörungen zeigen sich ebenfalls bei Wahrnehmungsstörungen, Aphasie sowie Störungen der Gesichtswahrnehmung (Prosopagnosia) (als Überblick siehe Schacter, 1992). Für verschiedene Gedächtnissysteme sprechen weiterhin Befunde zum Einfluss des Alters auf Lernen. Während das implizite Lernen auch bei Älteren intakt war, zeigten sich bei expliziten Gedächtnisaufgaben Alterseffekte im Sinne von schlechteren Leistungen bei älteren Patienten (Daselaar, Rombouts, Veltman, Raaijmakers & Jonker, 2003). Auch bei Gesunden kann implizites Lernen ohne explizites Wissen stattfinden und umgekehrt (Willingham, Nissen & Bullemer, 1989), was im Widerspruch zu der Annahme, dass implizites Wissen erst explizit erworben werden muss, steht und für eine Trennung beider Lern- und Gedächtnisformen spricht.

Lange Zeit wurde untersucht, wie sich explizites und implizites Lernen unterscheiden, aber nicht, wie sie sich ergänzen und interagieren. Explizites und implizites Wissen schließen sich nicht gegenseitig aus, sondern können sich parallel ausbilden (Willingham & Goedert-Eschmann, 1999, Willingham, Salidis & Gabrieli, 2002). So stellten Willingham et al. (1989) fest, dass Probanden eine bessere implizite Lernleistung in der Serial Reaction Time Task (siehe unten) zeigten, wenn sie explizites Wissen über die zu lernenden Sequenzen erworben hatten. Durch eine längere Trainingsphase verbesserte sich dabei sowohl explizites als auch implizites Wissen, woraus sie schlossen, dass sich beide Formen parallel ausbilden können. Auch Sun, Slusarz und Terry (2005) nehmen eine Interaktion zwischen explizitem und implizitem Lernen in fast allen komplexeren Fertigkeiten an, auch wenn sich explizites und implizites Lernen empirisch trennen lassen. Ausgehend von der Annahme, dass das Gedächtnis in separaten und unterschiedlichen Systemen

organisiert ist, untersuchten Brown & Robertson (2007) die gegenseitige Beeinflussung von prozeduralem und deklarativem Lernen. Bei der Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnisinhaltes wurde durch gleichzeitig präsentiertes explizites Material das prozedurale Gedächtnissystem durch die explizite Interferenz beeinträchtigt - und umgekehrt. Somit gibt es zumindest während der Konsolidierung von Lerninhalten eine reziproke Interaktion zwischen den Gedächtnissystemen, was gegen in sich abgeschlossene Gedächtnissysteme spricht.

2.3.3 Möglichkeiten zur Erfassung des prozeduralen Lernens

Implizite Lernsituationen sollen drei Komponenten beinhalten (Cleeremans et al., 1998):

- (1) eine Situation, in der die Probanden beiläufig in einer Regel geleiteten Umwelt lernen,
- (2) ein Maß zur Erfassung des Gelernten,
- (3) ein Maß zur Erfassung des bewussten Wissens über das Gelernte.

Zur Erfassung von prozeduralem Lernen wurden verschiedene Paradigmen entwickelt (als Überblick siehe Seger, 1994). Die Aufgaben unterscheiden sich dabei in Stimulusstruktur und Antwortmodalität (Seger, 1994). Kritisch bemerkt wird, dass durch unterschiedliche Paradigmen des impliziten Lernens unterschiedliche Lernarten erfasst werden, wodurch die Generalisierbarkeit der Befunde auf andere Paradigmen eingeschränkt ist (Frensch & Rüniger, 2003). Im Folgenden sollen drei Methoden vorgestellt werden, die dem oben beschriebenen konzeptuellen Design folgen und häufig angewandt werden.

In den späten 1960er Jahren begann die Forschung zum impliziten Lernen mit A.S. Rebers Untersuchungen zum *Artificial Grammar Lernen* (A.S. Reber, 1967, A.S. Reber et al., 1991). Bei dieser Aufgabe sollen sich die Probanden Buchstabenreihen merken, die nach festen Regeln erstellt wurden – was die Probanden jedoch nicht wissen. Nach der Lernphase werden die Probanden darüber aufgeklärt, dass die Buchstabenreihen festen Regeln folgen, und sie werden instruiert, neue Reihen danach zu beurteilen, ob sie diesen Regeln folgen oder nicht. Normalerweise liegen die Teilnehmer bei der Klassifikation der neuen Buchstabenreihen über der

Zufallsrate, können die zugrundeliegenden Regeln aber nicht verbalisieren, was für implizites Lernen spricht (Frensch & Rüniger, 2003). Allerdings wurde diskutiert, ob dieses Paradigma wirklich implizites Lernen erfasst. So könnten die Probanden explizites Wissen über Korrelate dieser Buchstabenreihen erlernt haben, wie z.B. Buchstabenpaare oder sich wiederholende Buchstaben, die sie bei der Klassifikation anwenden (Dienes, Berry & Broadbent, 1991). Weiterhin wurde kritisiert, dass Lernen nicht notwendigerweise während der Trainingsphase erfolgt, sondern erst während der Klassifikation, bei der die Probanden möglicherweise explizite Verarbeitungsprozesse anwenden und somit überdurchschnittlich gute Ergebnisse erzielen (Dulaney, Carlson & Dewey, 1984).

In den frühen 1980er Jahren nahm die Forschung zum impliziten Lernen erneut zu durch Untersuchungen zur *Dynamic System Control* (Berry & Broadbent, 1984, 1988). Dabei lernen die Probanden implizit, die Computersimulation eines interaktiven Systems wie einer Zuckerfabrik oder einer virtuellen Person zu kontrollieren. Die Probanden werden über die Größe einer Output-Variable, beispielsweise der Zuckermenge, die die Fabrik herstellt, informiert. Ihre Aufgabe ist es, eine bestimmte Zielmenge an Zucker zu erreichen und beizubehalten, in dem sie Input-Variablen, wie die Anzahl der Arbeiter in der Fabrik, manipulieren. Der Zusammenhang von Input- und Output-Variable folgt dabei festgelegten Regeln. Die Probanden sind meist sehr erfolgreich hinsichtlich der Kontrolle des Systems, obwohl sie die Regeln des Systems nach dem Experiment nicht genau beschreiben können (Berry & Broadbent, 1988, Cleeremans et al., 1998). Kritisiert wurde jedoch, ob die Fragen zur Erfassung des expliziten Wissens im Anschluss an das Experiment wirklich explizites Wissen über die Handlungspläne der Probanden erheben (Berry & Dienes, 1991). Da die Probanden von Anfang an wissen, dass sie nach Regelmäßigkeiten im Computersystem suchen müssen, findet das implizite Lernens zudem nicht beiläufig statt, was gegen die oben genannten Anforderungen an ein implizites Lernparadigma spricht (Buchner & Wippich, 1998). Durch bewusstes Verarbeiten und Hypothesentesten hinsichtlich der Funktionsweise des Systems, spielen explizite Prozesse bei diesem Paradigma vermutlich eine weitaus größere Rolle als angenommen.

Die am häufigsten angewandte Methode ist die sogenannte *Serial Reaction Time Task* (serielle Reaktionszeitaufgabe, SRTT, Nissen und Bullemer, 1987), bei der ein Stimulus in einer von vier Positionen auf dem Bildschirm erscheint. Jeder dieser Positionen entspricht eine Taste, wobei die Probanden angehalten werden, beim Erscheinen des Stimulus so schnell und so genau wie möglich die dazugehörige Taste zu drücken. Die Probanden wissen nicht, dass sich die Abfolge, in der die Stimuli erscheinen, ständig wiederholt. Unbewusst kommt es somit zum Lernen der Stimulusabfolge und zu schnelleren Reaktionszeiten. Bezüglich der Verbesserung in den Reaktionszeiten lassen sich bei der SRTT zwei Aspekte unterscheiden. Zum einen kommt es zu schnelleren Reaktionszeiten aufgrund der zunehmenden Vertrautheit mit der Aufgabe durch die wiederholte Ausführung der SRTT. Zum anderen tritt prozedurales, sequenzspezifisches Lernen auf, das durch das Lernen der Stimulusabfolge bedingt ist (Ferraro, Balota & Connor, 1993, Knopman & Nissen, 1987, Vakil, Kraus, Bor & Groswasser, 2002, Werheid, Ziessler, Nattkemper & von Cramon, 2003). Das prozedurale Lernen lässt sich dabei durch die Differenz in den Reaktionszeiten zwischen dem letzten Block mit sich wiederholenden Lernsequenzen und einem abschließenden Block mit einer zufälligen Stimulusabfolge erfassen (Knopman & Nissen, 1987), was ein sehr sensibles Maß zur Erfassung von implizitem Lernen darstellt (Robertson, 2007). Die SRTT kann sowohl als implizite als auch als explizite Lernaufgabe vorgegeben werden. Bei der expliziten Form der SRTT werden die Probanden über die Stimulusabfolge informiert, wobei die Reaktionszeiten bei explizitem Wissen über die Lernsequenzen abnehmen (Curran & Keele, 1993, Willingham et al., 2002).

Da auch bei der impliziten Vorgabe der SRTT, bei der keine Informationen über die sich wiederholenden Stimulusabfolgen gegeben werden, die Probanden explizites Wissen erwerben können, wird dies nach Beendigung der Aufgabe abgefragt. Um sicherzustellen, dass in der SRTT wirklich implizites Lernen erfasst wird, sollte der explizite Wissenserwerb so gering wie möglich sein. Dies wurde durch die Entwicklung schwierigerer Sequenzen, wie z.B. probabilistischer Sequenzen, die abwechselnde Vorgabe von Zufalls- und Lernblöcken oder dual-task Aufgaben, bei denen eine zweite Aufgabe zeitgleich mit der SRTT bearbeitet werden soll, versucht (Vaquero et al., 2006).

Bei der Vorgabe verschiedener Stimulusabfolgen muss darauf geachtet werden, dass sich die Struktur der verwendeten Sequenzen nicht unterscheidet, z.B. im Hinblick auf die Häufigkeit, mit der ein einzelner Stimulus auftritt, die Wahrscheinlichkeit, mit der sich das Auftreten eines Stimulus durch die vorhergehenden Stimuli vorhersagen lässt (Hoffmann & Koch, 1998) sowie die Anzahl der reversals in der Sequenz. Von reversals spricht man, wenn der vorhergehende und der nachfolgende Stimulus einer Abfolge gleich ist, z.B. 1-2-1 oder 3-4-3 (wobei 1 der ersten Position der Tasten, 2 der zweiten Position der Tasten usw. entspricht). Es konnte gezeigt werden, dass Probanden langsamer reagieren, wenn reversals in der Sequenz auftauchen, wodurch die Reaktionszeiten beeinträchtigt werden (Vaquero et al., 2006). Dadurch besteht die Gefahr der Konfundierung der Ergebnisse. So wird beispielsweise das implizite Lernen überschätzt, wenn mehr reversals in den Zufalls- als in den Lernsequenzen auftreten. Weiterhin muss zwischen deterministischen (die Reize werden immer in einer festgelegten Lernsequenz vorgegeben) und probabilistischen (die Reizabfolge ändert sich während der Darbietung der Lernsequenzen nach einem bestimmten Muster) Sequenzen unterschieden werden. Bei deterministischen Sequenzen wird implizites Lernen durch die Vorgabe einer Zufallssequenz am Ende erfasst. Bei den probabilistischen Sequenzen kann das prozedurale Lernen direkt erfasst werden, indem die Reaktionszeiten auf die vorhersagbaren Positionen (die der Lernsequenz entsprechen) mit den Reaktionszeiten auf die „noise trials“, bei denen der Reiz nicht an der vorhergesagten Stelle erscheint, verglichen wird. Bei letzteren soll es schwieriger sein, explizites Wissen über die Sequenz zu erlangen (Shanks, Rowland & Ranger, 2005).

Die Sequenzierung von Informationen und Handlungen ist eine fundamentale menschliche Fähigkeit und spielt in unserem täglichen Leben eine wichtige Rolle. Die SRTT stellt eine gute Operationalisierungsmöglichkeit für den Erwerb von Fähigkeiten dar, da hier genauer als bei anderen Paradigmen erfasst werden kann, was gelernt wurde (Shanks & Johnstone, 1998). Die Vorteile der SRTT bestehen weiterhin darin, dass sie nur geringe kognitive Anforderungen stellt und daher auch bei schwer beeinträchtigten Patienten eingesetzt werden kann (Kathmann, 2008), prozedurales Lernen ohne den konfundierenden Einfluss von sprachlichen Fertigkeiten erfasst werden kann (Pedersen, 2009) und die SRTT eine einfache, leistungs-

abhängige Erfassung des Gelernten ermöglicht (Keele, Ivry, Mayr, Hazeltine & Heuer, 2003). Darüber hinaus lässt sich die SRTT leicht umsetzen und manipulieren, wobei Lernen in kurzer Zeit erfolgt. Reaktionszeiten und Fehlerleistungen geben dabei Aufschluss über die objektive Verbesserung. Weiterhin bietet die SRTT im Gegensatz zur Artificial Grammar Task oder der Dynamic System Control wirklich eine implizite Lernbedingung, in der Lernen beiläufig stattfinden kann und eine enge Kontrolle des Stimulusmaterials möglich ist (Destrebecqz et al., 2005, Jiménez, 2003). Kritisiert wird an der SRTT, dass die Aufgabe eine ausgeprägte motorische Komponente beinhaltet und visuelle Anforderungen eine untergeordnete Rolle spielen. Die Sequenzen sind relativ einfach im Vergleich zu der Komplexität visueller Erfahrungen im täglichen Leben. Folglich ist die Generalisierbarkeit auf prozedurale Lernsituationen mit komplexeren visuellen Stimuli fraglich (Jiang & Chun, 2003).

2.3.4 Die SRTT - was wird gelernt?

Hinsichtlich der Frage, was die Probanden bei der SRTT lernen, wird diskutiert, ob es sich um das Lernen von Stimuli (perzeptuelles Lernen), von response locations (Reaktionsorte) oder um motorisches Lernen handelt (Robertson, 2007, Song, Howard & Howard, 2008, Willingham, Wels, Farrell & Stemwedel, 2000, Ziebler, 1994).

In einer Studie sollten die Probanden im Gegensatz zur klassischen SRTT auf die Farbe statt auf den Ort der Stimuli mit entsprechendem Tastendruck reagieren (Willingham et al., 1989, Experiment 3). Bei Gruppe 1 folgte der Stimulusort einer Lernsequenz, während die Abfolge der Farben zufällig war, bei Gruppe 2 war dies umgekehrt. Bei der Kontrollgruppe erfolgte sowohl die Abfolge der Orte als auch der Farben zufällig. Gruppe 2 zeigte eine signifikante Lernleistung, während Gruppe 1 nicht lernte. Dies würde für den Erwerb motorischer Reaktionen sprechen. Die Ergebnisse einer anschließenden Transferaufgabe unterstützen jedoch die Annahme, dass sowohl motorische als auch perzeptuelle Informationen gelernt wurden. In einer späteren Studie fand Willingham (1999), dass der Transfer von Sequenzwissen nur auftrat, wenn die motorische Antwort konstant blieb, nicht jedoch wenn die perzeptuelle Sequenzierung aufrechterhalten wurde. Auch Ziebler (1994) geht davon aus, dass Lernen als Effekt der motorischen Antworten auftritt und nicht

rein perzeptuell sein kann. Willingham et al. (2000) wechselten die Tastatur im Laufe der SRTT, wodurch sich die Tastenanordnung für die Reaktionen und somit die response locations (Reaktionsorte) bei Beibehaltung der Stimulussequenzen veränderten. Trotz Beibehaltung der gleichen Stimulusabfolge zeigte sich kein implizites Lernen mehr. In einem weiteren Experiment fand während der SRTT ein Handwechsel statt (Hände zunächst überkreuzt, dann nebeneinander), wobei die gleiche motorische Abfolge beibehalten wurde, sich jedoch die response locations änderten. Trotz der gleichen motorischen Bewegung zeigte sich fast kein Transfer des impliziten Lernens. Daraus folgerten Willingham et al. (2000), dass die response locations anstatt der motorischen Abfolge entscheidend für implizites Lernen sein sollen.

Bei der Untersuchung der Frage, was bei der SRTT gelernt wird, sprechen allerdings auch einige Studien für perzeptuelles Lernen. So lernten sowohl jüngere als auch ältere Probanden bei einer auditorischen Form der SRTT implizit, obwohl keine räumlich-motorische Sequenz vorgegeben wurde (Dennis, Howard & Howard, 2006). Auch durch Beobachtung alleine ist implizites Lernen möglich (Song et al., 2008), was für perzeptuelles Lernen spricht. Dies ist jedoch anfälliger für experimentelle Manipulationen als motorisches Lernen. Howard et al. (1992) stellten ebenfalls fest, dass Probanden, die die Abfolge der Lernsequenzen nur beobachteten, genau so viel Sequenzwissen zeigten wie Probanden, die die SRTT ausführten. Hierbei ist allerdings unklar, was die Probanden machten, während sie beobachteten bzw. ob sie explizites Wissen über die Sequenzen erworben hatten. Weiterhin zeigte sich bei einer taktilen Vorgabe der Stimuli implizites Lernen, wobei dieses weniger stark ausgeprägt war (Abrahamse, van der Lubbe & Verwey, 2008). Robertson & Pascual-Leone (2001) untersuchten den Effekt verschiedener sensorischer Informationen auf prozedurales Lernen. Sie variierten Farbe und Ort des Stimulus, wobei die Leistung am besten war, wenn verschiedene Quellen sensorischer Informationen auf die gleiche Antwort hinwiesen. Dabei spielt auch die Kongruenz der verschiedenen Informationen eine Rolle, da sich bei nicht-kongruenten Reizen die Lernrate nicht verbessert (Mayr, 1996). Diese Befunde sprechen dafür, dass implizites Lernen unabhängig von räumlich-motorischen Antworten und ohne explizites Wissen möglich ist. Rein perzeptuelles Lernen soll jedoch nur dann auftreten, wenn alle motorischen Hinweise entfernt wurden (Dennis et al., 2006), ansonsten erfolgt

vermutlich eine Kombination von motorischem und perzeptuellem Lernen bei der SRTT (Robertson, 2007).

Weiterhin scheint das Lernen einer Handlungssequenz unabhängig vom Effektor, das heißt dem Körperteil (Finger, Fuß, Ellbogen), mit dem die Reaktion auf die Stimuli ausgeführt und die Handlung zunächst gelernt wird, zu sein (Cohen, Ivry & Keele, 1990, Keele, Jennings, Jones, Caulton & Cohen, 1995). Der Transfer des Gelernten war auf verschiedene Effektoren möglich, weshalb die Repräsentationen des Gelernten in einem Modul vor der Auswahl des Effektors abgespeichert sein sollen (Cohen et al., 1990, Keele et al., 1995). Auch bei der Untersuchung dieses Transfers unter einer dual-task Bedingung erfolgte prozedurales Lernen unabhängig vom Effektor (Keele et al., 1995). Wenn die Reaktion auf den Stimulus verbal statt manuell erfolgte, trat ebenfalls Transfer auf – allerdings war das Ausmaß an implizitem Lernen reduziert (Keele et al., 1995). Eine Dichotomie zwischen perzeptuellem und motorischem Lernen ist folglich unzulänglich zur Erklärung der SRTT. Vielmehr scheint eine Kombination aus perzeptuellem und motorischem Lernen zu erfolgen (Clegg, DiGirolamo & Keele, 1998, Robertson, 2007), wobei einige Anteile der gelernten Repräsentationen eher mit dem Stimulus und andere eher mit der Reaktion verbunden sind, was für verschiedene Arten des Sequenzlernens spricht (Clegg et al., 1998).

2.3.5 Die Rolle von Bewusstheit und Aufmerksamkeit beim prozeduralen Lernen

2.3.5.1 Bewusstheit und prozedurales Lernen

Ob es sich beim expliziten und impliziten Lernen um zwei voneinander unabhängige Lernformen handelt, wurde wiederholt im Hinblick auf das Ausmaß der Bewusstheit und der benötigten Aufmerksamkeit beim Lernen diskutiert, was im Folgenden näher beleuchtet werden soll.

Als Kernmerkmal bei der Definition von implizitem Lernen wird “die Fähigkeit zu lernen, ohne sich des Gelernten bewusst zu sein” gesehen (Frensch & Rüniger, 2003). Folglich soll Lernen implizit sein, wenn sich der Lernende des Gelernten nicht bewusst ist, und explizit, wenn er sich des Gelernten bewusst ist. Die Erfassung von

explizitem Wissen erfolgt dabei entweder durch die Befragung des Probanden oder durch Testverfahren, in denen das Gelernte im Anschluss an die SRTT von den Probanden generiert werden soll (Cleeremans et al., 1998). Dabei wurde in Tests zur Erfassung von explizitem Wissen davon ausgegangen, dass sich dieses Wissen gleichzeitig mit Bewusstheit entwickelt (Robertson, 2007). Aktuell wird noch diskutiert, wie sich das Ausmaß des expliziten Wissens bei prozeduralen Testverfahren bestmöglich erfassen lässt. Nach Shanks & St Johns (1994) sollten Tests für explizites Wissen sowohl das Informationskriterium (bezieht sich darauf, dass der explizite Test auch wirklich die Information erfasst, die für die Leistungsverbesserung verantwortlich ist) als auch das Sensitivitätskriterium (bezieht sich auf die Sensitivität des Tests, alles relevante, bewusste Wissen zu erfassen) erfüllen. Demzufolge sollten der explizite und implizite Test so ähnlich wie möglich gestaltet werden, um auszuschließen, dass der implizite Test bewusstes Wissen besser erfasst als der explizite Test. Folglich wäre die bloße Befragung der Probanden kein valides Mittel zur Erfassung von explizitem Wissen, da die Information, die durch die Befragung erfasst wird, nicht unbedingt die gleiche Information ist, die zum prozeduralen Lernen führte. Zudem ist diese Art der Erfassung möglicherweise nicht sensitiv genug. Deshalb wurden die Generierungsaufgaben als besseres Mittel erachtet (Shanks & St John, 1994). Manche Forscher betrachten den verbalen Bericht der Probanden jedoch als validestes Maß zur Erfassung von explizitem Lernen, da die Generierungsaufgabe auch sensitiv gegenüber nicht bewusstem, implizitem Wissen ist (Destrebecqz & Cleeremans, 2003, Jiménez, Méndez & Cleeremans, 1996, Rüniger & Frensch, 2008). So geben Probanden trotz korrekter Antworten in der Generierungsaufgabe wiederholt an, nur geraten zu haben (Shanks & Johnstone, 1998), was für implizites statt explizites Wissen spricht. Das Ausmaß, in dem implizites oder explizites Wissen erworben wurde, scheint somit von dem Test abzuhängen, mit dem dies erfasst wurde (Cleeremans et al., 1998). Wahrscheinlich sind jedoch immer beide Lernformen in einem bestimmten Ausmaß vorhanden (Destrebecqz et al., 2005).

Destrebecqz & Cleeremans (2003) versuchten, die Ausbildung des expliziten Wissens bei der SRTT zu beeinflussen, indem sie das response-to-stimulus Intervall (RSI, Intervall zwischen der Reaktion des Probanden auf einen Stimulus und der Vorgabe des nächsten Stimulus) variierten. Wenn das RSI bei 0 ms lag, war der

Erwerb von explizitem Wissen beeinträchtigt. Bei einem längeren RSI entwickelte sich mehr explizites Wissen, was auf eine bessere Qualität der Repräsentation des Gelernten zurückgeführt wurde. Die „Unexpected Event“ Hypothese (Frensch et al., 2003, Rüniger & Frensch, 2008) soll den Erwerb von explizitem Wissen in impliziten Lernsituationen erklären. „Unexpected Events“ sind Diskrepanzen auf der Verhaltensebene, die auftreten, wenn bei der Durchführung einer Aufgabe die erwartete von der tatsächlichen Leistung abweicht, z.B. wenn nach einer Lernsequenz plötzlich eine andere Stimulusabfolge vorgegeben wird und die Reaktionszeiten dadurch zunehmen. Sobald dies registriert wird, lösen die Diskrepanzen in der Leistung Attributionsprozesse im expliziten Gedächtnissystem aus (z.B. Hypothesentesten, um den beobachteten Diskrepanzen auf den Grund zu gehen). Dies soll dann zur Entdeckung und zum verbalen Ausdruck von Regelmäßigkeiten in den Lernsequenzen führen. Diese Hypothese konnte in einer Studie, in der die Verwendung einer neuen Sequenz anstelle der bisherigen Lernsequenzen zu signifikant mehr explizitem Wissen führte, bestätigt werden (Rüniger & Frensch, 2008). Bei einer gleichzeitigen dual-task Bedingung, die den Suchprozess nach den Diskrepanzen beeinträchtigen sollte, zeigte sich der verbesserte explizite Wissenserwerb nicht.

2.3.5.2 Aufmerksamkeit und prozedurales Lernen

Dass Aufmerksamkeit zum Lernen notwendig ist, stellte William James bereits 1890 fest (in Stadler, 1995, S. 674): „Whatever future conclusion we may reach as to this, we cannot deny that an object once attended to will remain in memory, whilst one inattentively allowed to pass will leave no traces behind“. Beim Erwerb von explizitem Wissen zeigte sich wiederholt, dass Aufmerksamkeit notwendig ist. So beeinträchtigte eine gleichzeitig vorgegebene zweite Aufgabe (dual-task Bedingung) verbales Lernen (Fisk & Schneider, 1984). Prozedurales Lernen soll hingegen automatisch und unabhängig von Aufmerksamkeitsressourcen erfolgen (Frensch, Lin & Buchner, 1998, Frensch, Wenke & Rüniger, 1999). Im Gegensatz zu explizitem Lernen soll es folglich auch bei einer gleichzeitig vorgegebenen zweiten Aufgabe möglich sein prozedural zu lernen. Dies wird kontrovers diskutiert (Jiménez, 2003). Neben der Frage, ob Wissen unbewusst erworben werden kann, beschäftigten sich viele

Forscher deshalb mit der Frage, ob prozedurales Lernen Aufmerksamkeit bedarf oder automatisiert und ohne Aufmerksamkeitsressourcen erworben wird.

Nissen & Bullemer (1987) gingen dieser Frage nach, indem sie neben der SRTT eine tone-counting Aufgabe vorgeben, bei der verschieden hohe Töne während der SRTT vorgegeben und gezählt werden mussten. Da in der dual-task Bedingung kein prozedurales Lernen mehr erfolgte, wurde geschlossen, dass prozedurales Lernen zwar unbewusst aber nicht ohne Aufmerksamkeit erfolgen kann. Spätere Studien konnten ebenfalls zeigen, dass Aufmerksamkeit zum impliziten Lernen notwendig und die Lernleistung unter einer dual-task Bedingung beeinträchtigt ist (Brown & Robertson, 2007, Curran & Keele, 1993, Grafton, Hazeltine & Ivry, 1995, Keele et al., 1995, 2003, Mayr, 1996, Shanks & Channon, 2002, Shanks et al., 2005). Dies spricht dafür, dass durch eine gleichzeitig vorgegebene zweite Aufgabe zusätzliche Anforderungen an das kognitive System gestellt werden (Keele et al., 2003, Shanks et al., 2005), die sich auf die verfügbare Aufmerksamkeit und somit auf das prozedurale Lernen auswirken. Andere Studien konnten hingegen keine Auswirkung einer zweiten Aufgabe auf die Lernleistung in der SRTT feststellen (Jiménez, 2003, Jiménez et al., 1996, Poldrack et al., 2005). Als mögliche Ursachen für die widersprüchlichen Ergebnisse werden dabei Unterschiede im Studienaufbau, wie beispielsweise in der Länge des Trainings sowie in der Art der zweiten Aufgabe und in der Sequenzstruktur diskutiert.

Cohen et al. (1990) gehen davon aus, dass die Art der Sequenzen eine Rolle im Hinblick auf die Beeinträchtigung bei einer dual-task Bedingung spielt. Sie untersuchten unique/eindeutige (nach einem Stimulus folgt immer ein bestimmter anderer Stimulus, z.B. auf Position 4 immer Position 2), ambiguous/ mehrdeutige (ein Stimulus sagt den nächsten Stimulus nicht vorher, nach Position 1 folgt z.B. einmal Position 3 und einmal Position 2) und hybride (haben ein- und mehrdeutige Anteile) Sequenzen. In der dual-task Bedingung wurden nur die mehrdeutigen Sequenzen nicht gelernt, während bei eindeutigen und hybriden Sequenzen Lernen stattfand. Demnach soll beim Lernen mehrdeutiger Sequenzen mehr Aufmerksamkeit notwendig sein. Andere Studien konnten diese Ergebnisse jedoch nicht replizieren (Frensch et al., 1998, 1999, Heuer & Schmidtke, 1996) und fanden im Hinblick auf die verschiedenen Sequenzformen keine Unterschiede beziehungsweise entgegen-

gesetzte Ergebnisse (im Sinne einer geringeren Beeinträchtigung bei mehrdeutigen Sequenzen).

Nach Curran & Keele (1993) sollen beim prozeduralen Lernen zwei Lernformen auftreten: aufmerksamkeitsabhängiges sowie aufmerksamkeitsunabhängiges Lernen. In der single-task Bedingung sollen beide Formen des prozeduralen Lernens parallel und relativ unabhängig voneinander auftreten. Da aufmerksamkeitsabhängiges Lernen Aufmerksamkeit beim Abruf als auch beim Lernen benötigt, soll in der dual-task Bedingung nur das aufmerksamkeitsabhängige Lernen nicht jedoch das aufmerksamkeitsunabhängige Lernen beeinträchtigt sein. In verschiedenen Untersuchungen gingen sie dieser Annahme nach und fanden wiederholt eine bessere Lernleistung unter der single-task Bedingung. Wurden Gruppen, die unter single-task oder dual-task Bedingung gelernt hatten, miteinander unter einer dual-task Bedingung verglichen, zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass sich durch die Testung unter der dual-task Bedingung bei beiden Gruppen nur noch aufmerksamkeitsunabhängiges Lernen zeigt. Wenn zuerst unter der dual-task Bedingung gelernt und dann unter der single-task Bedingung getestet wurde, zeigte sich keine Verbesserung der Lernleistung, da in der dual-task Bedingung nur aufmerksamkeitsunabhängiges Lernen stattfand. Basierend auf diesem Modell postulieren Keele et al. (2003) zwei neurokognitive Systeme beim Sequenzlernen, die sich im Ausmaß der benötigten Aufmerksamkeit, dem Grad an Bewusstheit und der Repräsentation von sequentielllem Wissen unterscheiden.

Dagegen wird in der „Suppressionshypothese“ davon ausgegangen, dass bei einer zweiten Aufgabe das Wissen über die erste Aufgabe nur unterdrückt wird (Frensch et al., 1998, 1999). Unterschiede zwischen der dual- und single-task sollen somit nicht wirkliche Lerndefizite widerspiegeln, sondern zumindest teilweise auf die unzureichende Sensitivität des Tests, das stattgefundenene Lernen zu entdecken, zurückzuführen sein. Probanden sollen folglich unter der dual-task Bedingung genauso viel lernen wie unter der single-task Bedingung, dieses Wissen aber durch die zweite Aufgabe nicht so gut ausdrücken können. Das dritte Experiment von Curran & Keele (1993) scheint gegen die Suppressionshypothese zu sprechen. Hier lernten die Probanden zunächst unter der dual-task Bedingung und wurden

anschließend unter der dual- und der single-task Bedingung verglichen. Nach der Suppressionshypothese sollte die Lernleistung unter der single-task Bedingung besser sein. Stattdessen fanden Curran & Keele (1993) jedoch ähnliche prozedurale Lernleistungen unter beiden Bedingungen. Dieses Ergebnis konnte von French et al. (1998, 1999) nicht repliziert werden. Sie fanden besseres prozedurales Lernen unter der single-task Bedingung, was für die Suppressionshypothese sprechen würde. Die widersprüchlichen Ergebnisse wurden teilweise auf Unterschiede im Studiendesign zurückgeführt. Weiterhin war die Lernleistung schlechter, wenn die Testung am Ende unter der dual-task Bedingung erfolgte – unabhängig davon, ob unter single- oder dual-task Bedingung gelernt wurde, was für die Suppressionshypothese spricht (French et al., 1998, 1999). Kritisiert wurde, dass French et al. (1998) in ihrer Studie auch Probanden einschlossen, die viele Fehler machten und möglicherweise weniger Aufmerksamkeit auf die zweite Aufgabe lenkten. Außerdem unterschieden sich die Sequenzen in der Trainings- und Testphase hinsichtlich ihrer Struktur (reversals), wodurch die Differenzwerte vielleicht erhöht wurden. Zudem ist eine Konfundierung durch die Testung der Probanden unter single- und dual-task Bedingung (Within-Subject Design) möglich. Shanks & Channon (2002) verwendeten das Studiendesign von French et al. (1998), verbesserten jedoch die genannten Kritikpunkte. Sie konnten die Befunde von French et al. (1998, 1999) nicht replizieren und somit die Suppressionshypothese nicht bestätigen. In verschiedenen Experimenten stellten sie fest, dass das Sequenzlernen bei einer gleichzeitig vorgegebenen zweiten Aufgabe beeinträchtigt ist und geteilte Aufmerksamkeit implizites Lernen beeinträchtigt.

Diskutiert wird weiterhin, welche sekundäre Aufgabe am besten zur Untersuchung der dual-task Bedingung geeignet ist. In den meisten Studien wurde die sogenannte tone-counting Aufgabe eingesetzt. Kritisch bemerkt wurde dabei, dass durch diese Aufgabe möglicherweise Interferenzeffekte hinsichtlich der Organisation des Lernmaterials oder des zeitlichen Ablaufs, die für die Defizite im prozeduralen Lernen verantwortlich sind, auftreten anstatt Einschränkungen in der Aufmerksamkeitskapazität (French et al., 1998, Shanks et al., 2005, Stadler, 1995). Stadler (1995) untersuchte die Annahme, dass Sequenzlernen unter der dual-task Bedingung nicht wegen mangelnder Aufmerksamkeitsressourcen beeinträchtigt ist, sondern weil die Organisation des Lernmaterials unterbrochen wird. Während der Bearbeitung der

SRTT wurde eine tone-counting task durchgeführt oder lediglich Pausen in die Lernsequenzen eingebaut. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass die Organisation des Lernmaterials und nicht die Aufmerksamkeitskapazität beeinträchtigt ist, da das prozedurale Lernen bei der tone-counting Aufgabe und bei der Vorgabe von Pausen in gleichem Maße beeinträchtigt war.

Es gestaltet sich schwierig, eine geeignete sekundäre Aufgabe zu finden, die genug Aufmerksamkeitsressourcen in Anspruch nimmt, andererseits aber keine Stimuli einführt, die die Ausführung der SRTT (Shanks et al., 2005) oder die Organisation des Lernmaterials stört (Stadler, 1995). Heuer & Schmidtke (1996) untersuchten den Einfluss verschiedener sekundärer Aufgaben. Sie verwendeten visuell-räumliche und verbale Arbeitsgedächtnisaufgaben sowie eine auditorische go/nogo Reaktionsaufgabe. Eine Beeinträchtigung des prozeduralen Lernens zeigte sich nur bei der auditorischen Aufgabe, aber nicht bei den Arbeitsgedächtnisaufgaben. Die Beeinträchtigung durch eine sekundäre Aufgabe scheint somit nicht generell und bei allen aufmerksamkeitsfordernden Aufgaben einzutreten.

Problematisch ist weiterhin, dass das Konzept der „Aufmerksamkeit“ unterschiedlich definiert wird. Aufmerksamkeit kann, wie in diesem Punkt beschrieben, im Sinne einer Ressource verstanden werden (Jiang & Chun, 2001), wonach prozedurales Lernen mehr oder weniger mentale Kapazität benötigt und verschiedene Aufgaben unterschiedliche Aufmerksamkeitsressourcen beanspruchen. Wenn sich kein Einfluss einer sekundären Aufgabe auf implizites Lernen zeigt, kann folglich nicht ausgeschlossen werden, dass die zweite Aufgabe nicht die gleichen Ressourcen wie die SRTT beansprucht (Jiang & Chun, 2001). Andererseits kann Aufmerksamkeit als Selektionsmechanismus beschrieben werden (Shanks et al., 2005), wonach prozedurales Lernen nur auftreten soll, wenn die Stimuli relevant sind und sich diesen zugewandt wird (Frensch & Rüniger, 2003). Der selektive Aspekt von Aufmerksamkeit ist anhand der SRTT schwer zu untersuchen, da die Vorgabe der Stimuli nacheinander erfolgt (Jiang & Chun, 2001). Hinsichtlich des Konzepts der Aufmerksamkeit sind folglich unterschiedliche Aspekte bezüglich Definition und Erfassung zu beachten, wobei weiterhin kontroverse Meinungen diskutiert werden.

2.3.6 Hirnanatomische Korrelate des prozeduralen Lernens

2.3.6.1 Hirnstrukturen des prozeduralen und deklarativen Lernens

Studien mit bildgebenden Verfahren fanden wiederholt eine signifikante kortikostriatale Aktivierung beim prozeduralen Lernen. Dabei waren die Basalganglien (Curran, 1995, Daselaar et al., 2003, Poldrack & Packard, 2003) und insbesondere das Striatum die am konsistentesten aktivierte Region (Aizenstein et al., 2004, Doyon, Owen, Petrides, Sziklas & Evans, 1996, Doyon, Penhune & Ungerleider, 2003, Martis, Wright, McMullin, Shin & Rauch, 2004, Peigneux et al., 2000, Poldrack et al., 2005, Rauch et al., 1995b, 1997b, 2007). Das Striatum soll beim prozeduralen Lernen in der Automatisierung serieller Information und bei der Selektion einer angemessenen Antwort auf einen aktuellen Reiz eine besondere Rolle spielen (Peigneux et al., 2000, Yin & Knowlton, 2006).

Daneben wurden weitere neuronale Korrelate des prozeduralen Lernens beschrieben, wie frontale Gebiete (Beldarrain, Gafman, Pascual-Leone & Garcia-Monco, 1999, Beldarrain, Gafman, Ruiz de Velasco, Pascual-Leone & Garcia-Monco 2002, Daselaar et al., 2003, van der Graaf, Maguire, Leenders & de Jong, 2006), der (sensu)motorische Kortex (Boyd & Winstein, 2001, Daselaar et al., 2003, Jenkins, Brooks, Nixon, Frackowiak & Passingham, 1994, Rauch et al., 1995b), das Putamen (Jenkins et al., 1994, Poldrack et al., 2005, Rauch et al., 1997b, Willingham et al., 2002), der Thalamus (Rauch et al., 1995b), und das Cerebellum (Daselaar et al., 2003, Doyon et al., 1996, Jenkins et al., 1994, Molinari et al., 1997, Torriero et al., 2007). Hier finden sich Strukturen der oben beschriebenen kortiko-subkortikalen Schleifen wieder (Alexander & Crutcher, 1990, Rauch et al., 1995b). Motorisches Sequenzlernen scheint folglich durch Gebiete in diesen Schleifen repräsentiert zu sein (Grafton et al., 1995).

Implizites Lernen soll sich evolutionär früher entwickelt haben (A.S. Reber, 1993) und durch phylogenetisch ältere Hirnstrukturen mediiert werden als explizites Lernen, das Informationen für bewusste Manipulation zugänglich macht und durch Hirnareale repräsentiert werden soll, die hoch entwickelt sind und beim Menschen dominieren (Rauch et al., 1995b). So zeigte sich beim deklarativen Lernen eine Aktivierung

präfrontaler Gebiete (Aizenstein et al., 2004, Doyon et al., 1996) sowie temporalen Hirnstrukturen, wie des Hippocampus (Poldrack & Packard, 2003, Squire et al., 1992, Squire & Zola, 1996), aber auch des Cerebellums, des Thalamus und des Hirnstamms (Rauch et al., 1995b). Während eine striatale Aktivierung für implizites Lernen spricht, scheint die Aktivierung des Hippocampus entscheidend für explizites Lernen. Dafür spricht auch, dass eine Schädigung des Hippocampus das explizite aber nicht das implizite Lernen beeinträchtigt (Hopkins et al., 2004). Jedes Gedächtnissystem scheint somit durch unterschiedliche Hirnareale repräsentiert zu werden, was eine Dissoziation von explizitem und implizitem Lernen bestätigt und für die Theorie multipler Gedächtnissysteme spricht (Aizenstein et al., 2004). Wiederholt wurden aber auch Regionen, die sowohl beim impliziten als auch beim expliziten Lernen aktiviert wurden, gefunden (Aizenstein et al., 2004, Packard & Knowlton, 2002, Willingham et al., 2002). So zeigte sich eine Aktivierung in verschiedenen Hirnarealen unabhängig davon, ob die Sequenz implizit oder explizit gelernt wurde und unabhängig davon, ob die Versuchspersonen sich der Sequenz bewusst waren oder nicht (Willingham et al., 2002). Die vermutete Dissoziation ist somit wahrscheinlich relativ. Obwohl multiple Systeme vorliegen, teilen sich diese gemeinsame Strukturen und können einander auch ergänzen (Aizenstein et al., 2004, Keele et al., 2003, Poldrack & Packard, 2003). So zeigen sich bei Läsionen im präfrontalen Kortex sowohl im expliziten als auch im impliziten Sequenzlernen Defizite (Beldarrain et al., 2002). Destrebecqz et al. (2005) verwerfen deshalb die Annahme von zwei voneinander unabhängigen Lernsystemen und gehen stattdessen von einer Interaktion zwischen verschiedenen Hirnregionen aus.

2.3.6.2 Prozedurales Lernen und die Basalganglien

Studien mit bildgebenden Verfahren legen nahe, dass beim prozeduralen Lernen die Basalganglien und insbesondere das Striatum eine entscheidende Rolle spielen. Deshalb sind Untersuchungen an Patientengruppen mit einer Schädigung der Basalganglien von besonderem Interesse.

Chorea Huntington (Huntington's disease, HD) ist eine Erkrankung, bei der es zu neuropathologischen Veränderungen im Striatum, vor allem im Ncl. caudatus kommt. Bei einer Aufgabe zum Sequenzlernen (tracking task), bei der sich ein Objekt

willkürlich oder in einem bestimmten Muster über den Bildschirm bewegte, zeigten HD-Patienten Defizite im Sequenzlernen (Willingham, Koroshetz & Peterson, 1996). Auch bei der SRTT waren HD-Patienten beim prozeduralen Lernen beeinträchtigt (Knopman & Nissen, 1991), ebenso wie genetisch veränderte Mäuse mit HD (Trueman, Brooks, Jones & Dunnett, 2007). Dies spricht für die Annahme, dass das Striatum beim motorischen Sequenzlernen eine wichtige Rolle spielt (Knopman & Nissen, 1991, Willingham et al., 1996).

Morbus Parkinson (Parkinson's disease, PD) ist eine degenerative Erkrankung, bei der die dopaminergen Neurone in der Substantia nigra degenerieren, was die Funktion der Basalganglien beeinträchtigt (Siegert, Taylor, Weatherall & Abernethy, 2006, Trepel, 1999). Die Befunde zu Defiziten im prozeduralen Lernen bei PD sind widersprüchlich. Eine Meta-Analyse zum impliziten Lernen bei Patienten mit Parkinson stellte Beeinträchtigungen fest (Siegert et al., 2006). Studien, die die SRTT anwandten, zeigten wiederholt Einschränkungen im prozeduralen Lernen bei Patienten mit PD (Ferraro et al., 1993, Helmuth, Mayr & Daum, 2000, Jackson et al., 1995, Werheid et al., 2003). Diese Defizite wurden auch im Frühstadium der Erkrankung festgestellt, während das deklarative Lernen intakt war (Stefanova, Kostic, Ziropadja, Markovic & Ocic, 2000). Im Gegensatz dazu fanden Muslimovic, Post, Speelman und Schmand (2007) keine Unterschiede in der Lernleistung bei PD-Patienten, besonders im Frühstadium der Erkrankung. Woraus sie folgerten, dass das Defizit im prozeduralen Lernen nicht im Frühstadium auftritt, sondern erst im späteren Verlauf. Andere Studien führen die heterogenen Befunde bezüglich der Defizite im prozeduralen Lernen bei PD-Patienten nicht auf das Stadium der Erkrankung, sondern auf die unterschiedlichen Formen und Erfassungsmöglichkeiten von prozeduralem Lernen zurück (Osman, Wilkinson, Beigi, Sanchez Castaneda & Jahansahi, 2008, Werheid et al., 2003). Werheid et al. (2003) untersuchten eine modifizierte Version der SRTT und folgerten aus ihren Befunden, dass nicht ein allgemeines Defizit im prozeduralen Lernen bei Patienten mit PD vorliegt, sondern ein inhibitorisches Aufmerksamkeitsdefizit – das heißt ein Mangel, automatische Antworttendenzen zu unterdrücken. Auch die motorische Komponente der klassischen SRTT wurde wiederholt kritisch gesehen, da PD-Patienten insbesondere im motorischen Bereich Beeinträchtigungen zeigen und somit Lerneffekte konfundiert sein können (Helmuth et al., 2000, Smith, Siegert, McDowall & Abernethy, 2001).

Smith et al. (2001) wandten deshalb eine verbale Version der SRTT an, um Verzerrungen durch motorische Defizite so gering wie möglich zu halten. Wider Erwarten zeigten PD-Patienten bei der verbalen Version der SRTT prozedurales Lernen. Als möglicher Grund wurde die Beeinträchtigung anderer Hirnstrukturen wie des Frontallappens und des Cerebellums diskutiert.

Da sich die Pathologie bei HD und PD oft über die Basalganglien hinaus ausdehnt und diese sich somit nur bedingt zur Untersuchung der Funktion der Basalganglien eignen, wurden Patienten, bei denen nur die Basalganglien geschädigt waren, untersucht. Sowohl bei der klassischen SRTT als auch einer modifizierten, nicht-motorischen Version waren Patienten mit Läsionen der Basalganglien beeinträchtigt, während sich bei Tests zum expliziten Wissen keine signifikanten Unterschiede in der Lernrate zeigten (Vakil, Kahan, Huberman & Osimani, 2000). Somit scheinen die Basalganglien beim Sequenzlernen eine Rolle zu spielen, selbst wenn die motorische Komponente minimiert wird. In einer weiteren Studie an Patienten mit einer Schädigung der Basalganglien (insbesondere des Putamens) verhinderte explizites Wissen über die Sequenz implizites Lernen in der SRTT (Boyd & Winstein, 2004), woraus gefolgert wurde, dass die Basalganglien eine wichtige Rolle bei der Integration expliziter Informationen in implizite motorische Pläne spielen. Widersprüchliche Befunde wurden jedoch in einer Studie an Patienten mit fokalen Läsionen der Basalganglien gefunden (Exner, Koschack & Irle, 2002). Diese zeigten keine Defizite im prozeduralen Lernen bei der SRTT, im Gegensatz zu den gesunden Probanden trat jedoch keine Verbesserung hinsichtlich der allgemeinen Reaktionszeiten in den Zufallsblöcken auf. Eine Beeinträchtigung im prozeduralen Lernen ging in dieser Studie mit einem kleineren Volumen im präsupplementären motorischen Kortex und im Cerebellum sowie mit lakunären frontalen Läsionen einher. Dies könnte möglicherweise erklären, warum sich in Studien bei HD und PD oft widersprüchliche Befunde zeigten. Bei beiden Erkrankungen geht das Ausmaß der Schädigung meist über die Basalganglien hinaus. Dadurch könnte es zu einer Unterbrechung kortiko-subkortikaler Schleifen kommen, die vermutlich beim prozeduralen Lernen eine wichtige Rolle spielen und auch das Cerebellum mit einschließen (Exner et al., 2002, Grafton et al., 1995). Dafür sprechen auch Befunde, nach denen Patienten mit Läsionen des Cerebellums (Molinari et al, 1997, Torriero et al., 2007) im prozeduralen Lernen beeinträchtigt sind sowie Befunde bildgebender

Verfahren, die wiederholt eine Aktivierung des Cerebellums beim prozeduralen Lernen feststellten (Daselaar et al., 2003, Doyon et al., 1996, Jenkins et al., 1994).

2.3.7 Prozedurales Lernen bei OCD

Die Befunde zu Defiziten im prozeduralen Lernen bei OCD sind widersprüchlich. In einer Studie von Kathmann, Rupertseder, Hauke & Zaudig (2005), in der die prozedurale Lernleistung anhand der SRTT getestet wurde, zeigte sich bei OCD-Patienten im Vergleich zu Gesunden eine Beeinträchtigung des prozeduralen Lernens. Das Ausmaß des prozeduralen Lerndefizits war dabei unabhängig von der Schwere der Zwangserkrankung. Nach der Behandlung mit kognitiver Verhaltenstherapie kam es trotz Reduktion der OCD-Symptome zu keiner Verbesserung der prozeduralen Lernleistung. Die Lerndefizite werden deshalb als Trait-Marker, das heißt als ein relativ zeitstabiles Merkmal, für die fronto-striatale Dysfunktion bei der Zwangsstörung verstanden. Auch in einer Studie von Marker, Calamari, Woodard und Riemann (2006) zeigte sich, dass die Lernleistung in der SRTT bei OCD-Patienten beeinträchtigt war, diese aber mehr explizites Wissen über die Lernsequenz entwickelten. Allerdings verwendeten Marker et al. (2006) nach den Lernsequenzen keine Zufallssequenz zur Berechnung des Ausmaßes an implizitem Lernen, sondern nur Lernsequenzen. Damit lassen sich zwar Unterschiede in der Schnelligkeit, mit der gelernt wurde, berechnen. Es kann jedoch nicht zwischen der allgemeinen Verbesserung durch die Vertrautheit mit der Aufgabe und dem Ausmaß an prozeduralem Lernen differenziert werden. Nach Marker et al. (2006) ließen sich sowohl die Reaktionszeiten als auch das Ausmaß an explizitem Wissen mit dem Konstrukt des Cognitive Self-Consciousness (CSC) vorhersagen. CSC bezieht sich auf die Tendenz, Aufmerksamkeit auf Denkprozesse zu fokussieren und soll bei OCD erhöht sein. Einen Zusammenhang zwischen der prozeduralen Lernleistung und CSC fanden auch Goldman et al. (2007). Im Vergleich zu Patienten mit Angststörungen zeigten OCD-Patienten in der SRTT Defizite im prozeduralen Lernen, wobei diese Defizite mit einer höheren Ausprägung in CSC einhergingen. Auch in dieser Studie waren die OCD-Patienten besser im Erwerb von explizitem Wissen über die Lernsequenz. Weiterhin zeigten OCD-Patienten mit einer höheren Ausprägung in der Symptomdimension „Horten“ signifikant schlechtere implizite Lernleistungen im Vergleich zu OCD-Patienten mit einer höheren Ausprägung in

einer anderen Dimension. Aber auch in dieser Studie wurden nach drei Zufallsblöcken zur Baseline-Erhebung sieben Lernblöcke, aber kein abschließender Zufallsblock zur Berechnung des Ausmaßes an prozeduralem Lernen vorgegeben. Somit wurden auch in dieser Studie nur Unterschiede in der Verbesserung der Reaktionszeiten erfasst, was jedoch kein sensitives Maß zur Erfassung von prozeduralem Lernen darstellt. Während sich die Gruppe der Patienten mit Angststörungen aus unterschiedlichen Angststörungen zusammensetzte und sich somit keine Aussagen zum prozeduralen Lernen der jeweiligen Angststörung treffen lassen, fanden Martis et al. (2004) bei der spezifischen Phobie keine Unterschiede in der Hirnaktivierung und der prozeduralen Lernleistung im Vergleich zu Gesunden. Dies deutet auf einen unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismus bei spezifischer Phobie und OCD hin.

Eine Untersuchung an gesunden Probanden, die anhand von Fragebögen zur Zwangssymptomatik in erhöhte oder niedrige Ausprägung eingeteilt wurden, zeigte, dass bei einer subklinischen OCD-Ausprägung (d.h. gesunde Probanden mit erhöhten Werten) keine Auffälligkeiten im prozeduralen Lernen bei einer Labyrinth-Aufgabe, in der der Umriss eines Sterns so schnell wie möglich nachgefahren werden musste, auftraten (Mataix-Cols, 2003a). Auch Rauch et al. (1997a, 2007) fanden keine Defizite im prozeduralen Lernen in der SRTT bei OCD-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Sie stellten jedoch Unterschiede in den aktivierten Hirnregionen bei der Bearbeitung der SRTT fest. Während sich bei der gesunden Kontrollgruppe eine Aktivierung im bilateralen inferioren Striatum zeigte, fand sich bei OCD-Patienten keine Aktivierung dieser Struktur (Rauch et al., 1997a). Stattdessen waren bei den OCD-Patienten der orbitofrontale Kortex (Rauch et al., 2007) sowie medial temporale Gebiete, insbesondere hippocampale und parahippocampale Strukturen (Rauch et al., 1997a, 2007) aktiviert. Auch van den Heuvel et al. (2005a) fanden eine reduzierte striatale Aktivierung und eine auffällige parahippokampale und präfrontale Rekrutierung bei OCD-Patienten. Aus diesem ungewöhnlichen Aktivierungsmuster des limbischen bzw. paralimbischen Systems schlussfolgerten Rauch et al. (1997a, 2007), dass OCD-Patienten die vermuteten Dysfunktionen in den kortiko-striatalen Strukturen durch die Rekrutierung neuronaler Strukturen des expliziten Systems auszugleichen versuchen. Somit kommt es mithilfe des expliziten Systems zur Verarbeitung von Material, das Gesunde implizit und

ohne Bewusstsein verarbeiten. Wie bereits im fronto-striatalen Modell beschrieben, soll die striatale Dysfunktion in defizitären Filterungsprozessen des Thalamus und dadurch in einer erhöhten OFC-Aktivität resultieren, wodurch das Auftreten intrusiver Gedanken erklärt werden könnte. Dies passt zu den Befunden von Marker et al. (2006) und Goldman et al. (2007), die annehmen, dass OCD-Patienten oft explizite Strategien benutzen, auch wenn eine Aufgabe eigentlich ohne explizites Bewusstsein besser zu bewältigen wäre.

Um zu verhindern, dass OCD-Patienten die Defizite im fronto-striatalen System durch die Nutzung von Hirnstrukturen, die mit dem expliziten Lernen verbunden sind, kompensieren, verwendeten Joel et al. (2005) eine implizite Lernaufgabe, bei der die Verwendung expliziter Lernstrategien zu einer Verschlechterung der prozeduralen Lernleistung führte. Sie benutzten dazu ein Wettspiel mit Karten (Card Betting Game), bei dem die Probanden eine Summe auf einen von vier Kartenstapeln wetten mussten. Die Probanden wussten nicht, dass jeder Stapel eine andere Gewinnwahrscheinlichkeit hatte, konnten dies jedoch im Verlauf der Aufgabe implizit lernen und somit ihren Gewinn steigern. Bei Patienten mit Parkinson und OCD trat kein prozedurales Lernen auf, was auf die striatale Dysfunktion bei PD- und OCD-Patienten zurückgeführt wurde. Depressive Patienten zeigten hingegen eine ähnliche prozedurale Lernleistung wie Gesunde, was mit Befunden von Aizenstein et al. (2005) übereinstimmt. Naismith, Hickie, Ward, Scott und Little (2006) fanden in der SRTT hingegen eine schlechtere Leistung von Patienten mit einer Depression im Vergleich zu Gesunden und bestätigten die Annahme von Moritz et al. (2001), wonach sich bei einer komorbiden Depression bei OCD-Patienten Beeinträchtigungen in neuropsychologischen Tests zeigen. Bei OCD-Patienten sollte laut Joel et al. (2005) eine hippocampale Rekrutierung, wie von Rauch et al. (1997a, 2007) berichtet, zu keiner Verbesserung der prozeduralen Lernleistung beim Card Betting Game führen. Die mit dem Hippocampus im Zusammenhang stehende explizite Verarbeitung sollte prozedurales Lernen bei dieser Aufgabe beeinträchtigen. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass eine hippocampale Aktivierung nicht synonym mit bewusster, expliziter Verarbeitung ist (Rauch et al., 1997a), auch wenn Informationen, die durch diese Strukturen verarbeitet werden, möglicherweise leichter ins Bewusstsein gelangen. Deckersbach et al. (2002) versuchten, die kompensatorische Nutzung medial temporaler Netzwerke zu verhindern, indem sie

OCD-Patienten anhand eines dual-task Paradigmas untersuchten. Neben der Bearbeitung der SRTT wurde den Patienten zeitgleich eine explizite Gedächtnisaufgabe vorgegeben. Durch die gleichzeitige Auslastung des Arbeitsgedächtnisses sollte die Kompensation der fronto-striatalen Dysfunktion durch die Nutzung expliziter Netzwerke bei OCD aufgehoben werden. Während die OCD-Patienten bei der expliziten Lernaufgabe die gleichen Leistungen wie die gesunde Kontrollgruppe erbrachten, zeigte sich beim impliziten Lernen eine starke Beeinträchtigung der Patienten mit einer Zwangsstörung. Die gleichzeitige Bearbeitung einer expliziten Aufgabe soll bei OCD-Patienten mit implizitem Lernen interferieren und die Nutzung medial temporaler Strukturen zur Kompensation fronto-striataler Dysfunktionen verhindern.

Da Erkrankungen aus dem OCD-Spektrum andere phänotypische Erscheinungen der genetischen Diathese für OCD darstellen sollen (Bienvenu et al., 2000), ist es von Interesse, prozedurales Lernen bei anderen Erkrankungen aus dem OCD-Spektrum zu untersuchen. Obwohl die Wahrscheinlichkeit für eine Komorbidität von Trichotillomanie (TTM) bzw. Haare ausreißen und OCD signifikant erhöht ist (Jaisoorya et al., 2003), zeigten sich bei TTM im Vergleich zu Gesunden keine signifikanten Unterschiede im prozeduralen Lernen oder in der Aktivierung der Hirnstrukturen. Dies würde gegen eine kortiko-striatale Dysfunktion bei TTM sprechen (Rauch et al., 2007). Hinsichtlich der Ätiologie des Tourette-Syndroms (TS) wird eine Dysfunktion der Basalganglien vermutet (Leckman, 2002, Peterson et al., 1998, Robertson, 1989). So wurde z.B. beim Tourette-Syndrom ein verringertes Volumen des Ncl. caudatus gefunden (Peterson et al., 2003). Weiterhin werden bei dem Versuch Tics zu unterdrücken Strukturen wie die Basalganglien, der Thalamus, der mediale frontale Kortex und das anteriore Cingulum aktiviert. Diese Hirnareale spielen auch bei der Unterdrückung intrusiver Impulse (Peterson et al., 1998) sowie im fronto-striatalen Modell eine wichtige Rolle. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern mit TS fand sich defizitäres prozedurales Lernen in einer Aufgabe zu Wahrscheinlichkeiten, während beim deklarativen Gedächtnis keine Einbußen auftraten. Weiterhin zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen der prozeduralen Lernrate und der Schwere der Tic-Symptome (Marsh et al., 2004). Dies würde für eine Dysfunktion des striatalen Systems bei TS sprechen.

2.4 Zusammenfassung und allgemeine Fragestellung

Die Zwangsstörung zeichnet sich durch stereotype, sich wiederholende Gedanken und Handlungen aus, die von den Betroffenen als unangenehm erlebt werden. Mit einer Lebenszeitprävalenz von 2-3% tritt die Erkrankung relativ häufig auf. Im DSM-IV wird OCD unter dem Kapitel „Angststörungen“ klassifiziert, während sie im ICD-10 dem Abschnitt „Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen“ zugeordnet wurde. Diese Klassifikation wird diskutiert und eine neue Einteilung, z.B. unter die Störungen aus dem Zwangsspektrum (OCD-Spectrum Disorders), wird überlegt. Hinsichtlich der Pathophysiologie der Erkrankung wird von einer fronto-striatalen Dysfunktion ausgegangen, wobei ein Ungleichgewicht in den kortiko-striatalen Regelkreisen bei OCD vorliegen soll. Trotz widersprüchlicher Befunde unterstützen die Ergebnisse bildgebender Verfahren zur Hirnstruktur und -funktion bei Zwangsstörungen diese Annahme. Auch verschiedene neuropsychologische Defizite, wie zum Beispiel Defizite in exekutiven Funktionen und im nonverbalen Gedächtnis, werden bei OCD-Patienten wiederholt festgestellt und mit dem fronto-striatalen Modell in Verbindung gebracht. Insbesondere das prozedurale Lernen beruht auf der Funktion des Striatums und der fronto-striatalen Schleifen. Erfassen lässt sich prozedurales Lernen unter anderem mit der Serial Reaction Time Task (SRTT).

Untersuchungen zu Defiziten im prozeduralen Lernen bei Patienten mit einer Zwangsstörung führten zu gegensätzlichen Ergebnissen. Dies kann möglicherweise auf Unterschiede im methodischen Vorgehen zurückgeführt werden. Ziel dieser Arbeit ist es, die angenommene fronto-striatale Dysfunktion bei Zwangspatienten anhand der SRTT genauer zu untersuchen. Dabei soll auch die Spezifität dieser Dysfunktion für OCD anhand des Vergleichs mit anderen klinischen Kontrollgruppen überprüft werden. Weiterhin soll der Heterogenität der Erkrankung Rechnung getragen werden, indem sowohl der Einfluss verschiedener Symptomdimensionen als auch der Einfluss des Alters bei Beginn der Erkrankung auf die prozedurale Lernleistung überprüft wird. Im Folgenden werden die Hypothesen dieser Untersuchung dargestellt.

2.4.1 Prozedurales Lernen bei Zwangspatienten

Wie bereits beschrieben sind die bisherigen Befunde bezüglich der Einschränkungen von OCD-Patienten im prozeduralen Lernen widersprüchlich. Während wiederholt Defizite in der prozeduralen Lernleistung bei OCD festgestellt wurden (Deckersbach et al., 2002, Goldman et al., 2007, Joel et al., 2005, Kathmann et al., 2005, Marker et al., 2006), konnten andere Untersuchungen dies nicht bestätigen (Mataix-Cols, 2003a, Rauch et al. 1997a, 2007). Problematisch ist, dass sich die Studien im Versuchsdesign und der Erfassung von prozeduralem Lernen unterscheiden - selbst bei Verwendung der SRTT. So variierten die Studien in der Abfolge von Zufalls- und Lernblöcken sowie in der Erfassung von prozeduralem Lernen. Letzteres wurde wiederholt nicht aus der Differenz zwischen den Lernblöcken und einem abschließenden Zufallsblock erfasst, sondern aus allgemeinen Verbesserungen in den Reaktionszeiten geschlossen (Goldman et al., 2007, Marker et al., 2006, Rauch et al. 1997a, 2007). Die Erfassung von prozeduralem Lernen über die Differenz in den Reaktionszeiten zwischen letztem Lernblock und abschließendem Zufallsblock stellt ein sensibles Maß dar (Robertson, 2007), da es zwischen Verbesserungen in den Reaktionszeiten durch die Vertrautheit mit der Aufgabe und prozeduralem Lernen differenziert. In einer Studie von Kathmann et al. (2005), die prozedurales Lernen über die Differenz zwischen letztem Lernblock und abschließendem Zufallsblock erfassten, zeigten sich signifikante Unterschiede in der Lernleistung zwischen gesunden Probanden und OCD-Patienten. Dies steht im Einklang mit der vermuteten fronto-striatalen Dysfunktion bei OCD, die sowohl durch Ergebnisse aus bildgebenden Verfahren als auch durch neuropsychologische Befunde gestützt wird.

Hypothese 1: Bei OCD-Patienten lässt sich eine Beeinträchtigung der prozeduralen Lernleistung im Vergleich zu gesunden Probanden feststellen.

2.4.2 Prozedurales Lernen bei einer gleichzeitigen Gedächtnisaufgabe

Laut Deckersbach et al. (2002) sollen sich die Einschränkungen der OCD-Patienten im prozeduralen Lernen nur zeigen, wenn gleichzeitig eine explizite Gedächtnisaufgabe (working memory load) vorgegeben wird, damit die striatale Dysfunktion nicht durch die Nutzung expliziter Netzwerke kompensiert wird (Rauch et al. 1997a,

2007). Allerdings wurde in dieser Studie nur das dual-task Paradigma (SRTT und working memory load) und keine single-task Bedingung (nur SRTT) zum Vergleich der Lernleistungen untersucht.

Hypothese 2: Die angenommene Beeinträchtigung der prozeduralen Lernleistung bei OCD-Patienten im Vergleich zu Gesunden zeigt sich besonders deutlich bei der gleichzeitigen Vorgabe einer Gedächtnisaufgabe. Dabei soll die prozedurale Lernleistung der OCD-Patienten in der dual-task Bedingung stärker beeinträchtigt sein als in der single-task Bedingung.

2.4.3 Nicht-räumliches versus räumliches Sequenzlernen

Neben der klassischen SRTT wurden wiederholt auch nicht-räumliche Versionen der SRTT angewandt, um zu untersuchen, was genau bei der SRTT gelernt wird und wie groß das Ausmaß der notwendigen motorischen Reaktion auf die Lernleistung ist. Auch bei nicht-räumlicher Darbietung der SRTT konnte implizites Lernen beobachtet werden (Dennis et al., 2006, Mayr, 1996, Smith et al., 2001, Vakil et al., 2000). Allerdings erfolgte die Reaktion oft motorisch durch Knopfdruck (Abrahamse et al., 2008, Song et al., 2008). Implizites Lernen zeigte sich jedoch auch bei der Vorgabe von Sequenzen an Buchstaben (Frensch et al., 1998).

Die nicht-räumliche Darbietung der SRTT wurde noch nicht bei Patienten mit einer Zwangsstörung untersucht. Die Basalganglien scheinen sowohl an der Regulation von motorischem als auch nicht-motorischem Sequenzlernen beteiligt zu sein (Vakil et al., 2000), weshalb aufgrund der vermuteten fronto-striatalen Dysfunktion bei OCD auch von einer Beeinträchtigung des impliziten Lernens bei OCD-Patienten in einer verbalen Version der SRTT ausgegangen wird.

Hypothese 3: Die erwartete Beeinträchtigung der prozeduralen Lernleistung bei OCD im Vergleich zur Kontrollgruppe findet sich auch bei einer nicht-räumlichen, verbalen Version der SRTT.¹

¹ Aufgrund technischer Probleme konnten die verbalen Reaktionen in der nicht-räumlichen Bedingung nur unzulänglich aufgezeichnet und die Hypothese somit nicht überprüft werden.

2.4.4 Prozedurales Lernen bei anderen psychischen Störungen

Weiterhin stellt sich die Frage, ob die Defizite im prozeduralen Lernen spezifisch für die Zwangserkrankung sind und folglich bei anderen psychischen Störungen nicht auftreten. Zum prozeduralen Lernen bei Angststörungen gibt es bislang wenig Befunde. Bei Patienten mit spezifischer Phobie (Tierphobie) zeigten sich keine Unterschiede im Vergleich zu gesunden Probanden bezüglich Reaktionszeiten in der SRTT und Hirnaktivität (Martis et al., 2004). Auch Patienten mit anderen Angststörungen waren im Vergleich zu OCD-Patienten weniger beeinträchtigt im prozeduralen Lernen bei der SRTT (Goldman et al., 2007). Weiterhin zeigten Patienten mit einer einfachen Phobie oder einer PTSD bei Symptomprovokation ein anderes Aktivierungsmuster des Gehirns als OCD-Patienten (Rauch et al., 1995a, 1996). Bei Depressiven fanden Naismith et al. (2006) in der SRTT hingegen eine schlechtere Lernleistung als bei Gesunden. In einer modifizierten Form der SRTT, bei der verschiedene Formen in unterschiedlichen Farben vorgegeben wurden, und die Probanden auf die Farben, die einer Sequenz folgten, mit Knopfdruck reagieren sollten, zeigten sich jedoch keine Unterschiede zwischen Depressiven und Gesunden in der prozeduralen Lernleistung und der zerebralen Aktivierung (Aizenstein et al., 2005). Auch Joel et al. (2005) berichteten über ein ähnliches Ergebnis von Depressiven und Gesunden im prozeduralen Lernen beim Card Betting Game. Für die Annahme, dass das Ausmaß an Depression bei OCD-Patienten Einfluss auf die Leistung in neuropsychologischen Test nehmen könnte (Moritz et al., 2001), gibt es beim prozeduralen Lernen keine Hinweise (Joel et al., 2005, Kathmann et al., 2005)

Hypothese 4a: Die Zwangspatienten zeigen im Vergleich zu Patienten mit einer Depression oder einer Angststörung eine schlechtere prozedurale Lernleistung. Diesbezüglich sollen sich Patienten mit einer Depression oder einer Angststörung nicht von der Kontrollgruppe unterscheiden.

Hypothese 4b: Die Unterschiede in der prozeduralen Lernleistung zwischen OCD-Patienten und den anderen klinischen Kontrollgruppen zeigen sich besonders

deutlich bei der gleichzeitigen Vorgabe einer Gedächtnisaufgabe (dual-task Bedingung).

Hypothese 4c: Die vermuteten Unterschiede zwischen OCD-Patienten sowie Patienten mit einer Depression oder einer Angststörung zeigen sich auch bei einer nicht-räumlichen Version der SRTT².

2.4.5 Prozedurales Lernen in den verschiedenen Symptomdimensionen

Den Symptomausprägungen der Zwangsstörungen wird verstärkt Aufmerksamkeit geschenkt und OCD zunehmend als heterogenes Krankheitsbild verstanden (Mataix-Cols et al., 2005). Dabei lassen sich verschiedene Symptomdimensionen wie Kontrolle, Symmetrie, Kontamination und Horten unterscheiden. Zwischen diesen Dimensionen der Zwangserkrankung lassen sich Unterschiede in der Reaktion auf medikamentöse Behandlung (Mataix-Cols et al., 1999), Komorbiditäten (Hasler et al., 2005), Hirnstruktur (Gilbert et al., 2008, Pujol et al., 2004, van den Heuvel et al., 2008) sowie der Hirnfunktion (Mataix-Cols et al., 2003c, 2004, Phillips et al., 2000, Rauch et al., 2007) feststellen. Obwohl Rauch et al. (2007) Unterschiede in den aktivierten Hirnstrukturen der verschiedenen Symptomdimensionen bei Bearbeitung der SRTT feststellten, berichteten sie über keine Unterschiede in der prozeduralen Lernleistung zwischen den Dimensionen. Unterschiede im prozeduralen Lernen zwischen den verschiedenen Symptomdimensionen sind jedoch aufgrund der Unterschiede in den aktivierten Hirnregionen insbesondere des Nucleus caudatus, der beim prozeduralen Lernen eine grundlegende Rolle spielen soll, naheliegend. So stand ein kleines Volumen im Ncl. caudatus mit Waschsymptomen im Zusammenhang (van den Heuvel et al., 2008) und die Dimensionen „Symmetrie/ Ordnen“ (Rauch et al., 2007) sowie „Waschen“ (Mataix-Cols et al., 2004, Rauch et al., 2007) waren mit einer größeren striatalen Aktivierung verbunden, was in einer unterschiedlichen prozeduralen Lernleistung der verschiedenen Symptomdimensionen resultieren könnte. So berichten Goldman et al. (2007) über eine stärkere Beeinträchtigung des prozeduralen Lernens bei der Gruppe „Horten“.

² Aufgrund technischer Probleme konnten die verbalen Reaktionen in der nicht-räumlichen Bedingung nur unzulänglich aufgezeichnet und die Hypothese somit nicht überprüft werden.

Hypothese 5: Zwischen den verschiedenen Symptomdimensionen (Kontrolle, Symmetrie, Kontamination und Horten) der Zwangsstörung zeigen sich Unterschiede in der prozeduralen Lernleistung.

2.4.6 Prozedurales Lernen bei early-onset im Vergleich zu late-onset

Um der Heterogenität der Zwangsstörung Rechnung zu tragen, wird nicht nur eine Differenzierung hinsichtlich der verschiedenen Symptomdimensionen, sondern auch im Hinblick auf die Unterscheidung zwischen early- und late-onset OCD gefordert (Geller et al., 1998). Early- und late-onset OCD werden durch das Alter bei Beginn der Zwangsstörung definiert. Sie unterscheiden sich in Bezug auf das familiäre Auftreten, die Geschlechterverteilung, die Komorbiditäten (Geller et al., 1998, Henin et al., 2001), die Symptomdimensionen (Hasler et al., 2005) sowie die neuropsychologischen Leistungen (Hwang et al., 2007, Roth et al., 2005). Im Hinblick auf prozedurales Lernen wurden Unterschiede zwischen early- und late-onset OCD noch nicht untersucht. Allerdings wurden in neuropsychologischen Tests zum nonverbalen Gedächtnis wiederholt Unterschiede zwischen beiden Gruppen gefunden (Hwang et al., 2007, Roth et al., 2005).

Hypothese 6: Patienten mit early-onset und Patienten mit late-onset unterscheiden sich in ihrer prozeduralen Lernleistung.

3 Methode

3.1 Stichprobe

Die Erhebung der Daten der Patienten mit Zwangsstörungen (obsessive-compulsive disorder, OCD), im Folgenden auch als OCD-Patienten bezeichnet, sowie der Patienten mit einer Angststörung erfolgte in der medizinisch-psychosomatischen Klinik Roseneck in Prien am Chiemsee. Die Patienten mit einer Depression wurden in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Mitte, Berlin, während eines stationären oder teilstationären Aufenthaltes im Rahmen eines anderen Projekts rekrutiert. Ein Teil der gesunden Kontrollgruppe hatte sich auf Aushänge im Stadtgebiet Berlin oder auf eine Anzeige in einer Internetbörse hingemeldet. Der andere Teil wurde aus einer Datenbank des Instituts für Klinische Psychologie der Humboldt-Universität zu Berlin rekrutiert. Die gesunden Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von bis zu 25 Euro für ihre Teilnahme. Sowohl die Daten der Patienten mit einer Depression als auch die Daten der gesunden Probanden wurden von einem anderen Versuchsleiter erhoben.

Die Patienten mit Angst- oder Zwangsstörungen mussten die Kriterien für eine Zwangserkrankung oder eine Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie nach DSM-IV und ICD-10 erfüllen. Falls beide Störungsbilder komorbide vorlagen, konnte der Proband nicht an der Untersuchung teilnehmen. Zur Diagnostik wurde das „Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV, Achse-I“ (SKID-I, deutsche Bearbeitung: Wittchen, Schramm, Zaudig & Unland, 1997, siehe Anhang) durchgeführt. Auf der Basis der dabei gewonnenen Information und den Informationen aus den Krankenakten wurden anschließend ICD-10 Diagnosen erstellt. Außer einer aktuell manifesten, depressiven Episode durften keine weiteren Achse-I Störungen nach DSM-IV komorbide vorliegen. Eine Patientin mit einer komorbiden, nicht näher bezeichneten Essstörung (ICD-10 F50.9) wurde aufgrund der geringen Ausprägung der Erkrankung dennoch in der Stichprobe belassen. Die Patienten mit einer Depression (ICD-10 F32 oder F33) litten an unipolaren depressiven Episoden, die erstmalig oder rezidivierend auftraten und zum Untersuchungszeitpunkt mittel- bis schwergradig ausgeprägt waren. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer komorbiden schizoaffektiven Störung oder einer komorbiden Zwangsstörung. Die

gesunde Kontrollgruppe verneinte in einem persönlichen Interview das Vorliegen einer körperlichen oder psychischen Erkrankung - sowohl derzeit als auch in der Vergangenheit. Bei allen Probanden waren schädlicher Gebrauch von Substanzen (Alkohol und Drogen) oder ein Abhängigkeitssyndrom wie im Kapitel F1 (Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen) des ICD-10 beschrieben, psychotische Symptome sowie dementielle oder neurologische Erkrankungen Ausschlusskriterien. Diese Störungsbilder durften weder aktuell noch in der Vorgeschichte auftreten. Weiterhin waren alle Untersuchungsteilnehmer naiv hinsichtlich der Tests, die in der Studie verwendet wurden.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin sowie der ärztlichen Leitung der Klinik Roseneck genehmigt. Alle Probanden nahmen freiwillig teil und unterschrieben eine Einverständniserklärung (siehe Anhang).

Zu Beginn der Untersuchung wurden Alter, Händigkeit, Schulabschluss, Medikation sowie Dauer des bisherigen stationären Aufenthaltes abgeklärt. Angaben zum Konsum von Alkohol, Nikotin und Drogen, zu bisherigen Behandlungen sowie zu psychischen Erkrankungen Angehöriger wurden mit der Krankenakte des Patienten abgeglichen. Tabelle 1 gibt die Anzahl der Probanden, Geschlecht und Alter der Analysestichprobe wider.

Tabelle 1: Anzahl der Probanden, Geschlecht und Alter in der Analysestichprobe.

Die Anzahl der Männer im Vergleich zur Anzahl der Frauen wird durch (m:w) ausgedrückt. Beim Alter sind Mittelwert (M), Standardabweichung (SD) sowie der Range in Jahren angegeben.

| | OCD | Angst | Depression | Gesunde |
|--------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Anzahl | 32 | 32 | 24 | 32 |
| Geschlecht (m:w) | 10:22 | 7:25 | 12:12 | 15:17 |
| Alter M (SD), Range | 31 (8), 18-47 | 33 (10), 18-53 | 41 (11) 25-65 | 38 (12) 20-65 |

Die Gruppe der *OCD-Patienten* (N = 32) bestand aus 10 Männern und 21 Frauen. Der Mittelwert des Alters lag bei 31 Jahren (SD = 8 Jahre), die Patienten waren zwischen 18 und 47 Jahre alt. 30 Probanden aus dieser Gruppe waren Rechtshänder, zwei waren Linkshänder. Als höchsten Schulabschluss gaben vier der OCD-Patienten die Hauptschule, 10 die Realschule, 12 das Gymnasium und sechs ein

abgeschlossenes Studium an. Die Gruppe der *Patienten mit einer Angststörung* (N = 32) setzte sich aus sieben Männern und 25 Frauen zusammen. Der Altersdurchschnitt lag bei 33 Jahre (SD = 9 Jahre), die Probanden waren zwischen 18 und 53 Jahre alt. Abgesehen von einem Probanden waren alle Teilnehmer dieser Gruppe Rechtshänder. Vier Probanden dieser Gruppe gaben als höchsten Schulabschluss die Hauptschule an, 13 die Realschule, fünf das Gymnasium und 10 Patienten mit Angststörungen hatten ein abgeschlossenes Studium. Bei den *Patienten mit einer Depression* (N = 24) lag der Mittelwert des Alters bei 41 Jahren (SD = 10 Jahre), die Patienten waren zwischen 25 und 65 Jahren alt. 12 Probanden dieser Gruppe waren Männer, 12 waren Frauen. Vier Patienten mit einer Depression gaben als höchsten Schulabschluss die Hauptschule an, sieben die Realschule, 12 das Gymnasium und einer hatte studiert. Die Gruppe der *gesunden Probanden* (N = 32) setzte sich aus 15 Männern und 17 Frauen zusammen. Der Mittelwert des Alters lag bei 38 Jahren (SD = 12 Jahre), die Patienten waren zwischen 20 und 65 Jahre alt. Fünf Studienteilnehmer dieser Gruppe gaben als höchsten Schulabschluss die Hauptschule an, 12 die Realschule, 13 das Gymnasium und zwei ein abgeschlossenes Studium. Angaben zur Händigkeit wurden bei den gesunden Kontrollprobanden und den Patienten mit einer Depression nicht erfasst.

Die Patienten mit Angst- oder Zwangsstörungen wurden mit einer Kurzform des „Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV, Achse-I“ (SKID-I), die von einer Arbeitsgruppe der Humboldt-Universität erstellt worden war, durch die Versuchsleiterin diagnostiziert. Mithilfe von Screeningfragen wurde zunächst der Verdacht auf das Vorliegen einer Achse-I Störung abgeklärt. Bei Hinweisen auf eine Störung wurden anschließend die diesbezüglichen, ausführlichen Diagnosekriterien abgefragt. Um das Vorliegen einer Zwangsstörung, einer Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie sowie einer Depression zu überprüfen, wurden bei beiden Gruppen die ausführlichen Diagnosekriterien angewandt. Die depressiven Probanden wurden von Psychiatern auf der Basis des SKID-I, medizinischen Untersuchungen, Berichten von Angehörigen sowie Diagnosen früherer psychiatrischer Behandlungen diagnostiziert. Weiterhin machten die Patienten mit Angst- oder Zwangsstörungen Angaben zum Beginn der Erkrankung und schätzten selbst den aktuellen Schweregrad der psychischen Störung auf einer 3-stufigen Skala (1 „leicht“ bis 3 „schwer“) anhand der wahrgenommenen Beeinträchtigung im Alltag ein.

In der Gruppe der OCD-Patienten litten 28 Probanden sowohl an Zwangsgedanken als auch an Zwangshandlungen (ICD-10 F42.2), zwei Patienten vorwiegend an Zwangsgedanken (ICD-10 F42.0) und zwei Patienten vorwiegend an Zwangshandlungen (ICD-10 F42.1). Bei neun OCD-Patienten waren die Kriterien für eine aktuell vorliegende, komorbide depressive Erkrankung erfüllt (ICD-10 F32 oder F33). Davon wiesen zwei eine leichte (ICD-10 F32.0 oder F33.0), fünf eine mittelgradige (ICD-10 F32.1 oder F33.1) und zwei eine schwere depressive Episode (ICD-10 F32.2 oder F33.2) auf. Acht weitere OCD-Patienten berichteten über eine oder mehrere depressive Episoden in der Vorgeschichte.

In der Gruppe der Patienten mit einer Angststörung erfüllten 29 Patienten die Kriterien für eine Agoraphobie mit Panikstörung (ICD-10 F40.01) und drei Patienten die Kriterien für eine Panikstörung ohne Agoraphobie (ICD-10 F41.0). Bei 14 Patienten dieser Gruppe waren die Kriterien für eine aktuell vorliegende, komorbide depressive Störung erfüllt (ICD-10 F32 oder F33). Ein Patient mit einer Angststörung beschrieb eine leichte, 11 dieser Patienten eine mittelgradige und einer eine schwere depressive Episode. Acht weitere Patienten mit Angststörungen beschrieben mindestens eine depressive Episode in der Vorgeschichte.

Bei den Patienten mit einer Depression lagen als komorbide Störungen bei einem Patienten eine Dysthymie (ICD-10 F34.1), bei einem Patienten eine generalisierte Angststörung (ICD-10 F 41.1) und bei zwei Patienten eine soziale Phobie (ICD-10 F40.1) - einmal in Kombination mit einer Essstörung (ICD-10 F50) - vor.

Bei den OCD-Patienten waren 21 von 32 Probanden psychopharmakologisch mediziert (65.6 %), bei den Patienten mit einer Angststörung 20 von 32 Teilnehmern (62.5 %). Alle Patienten mit einer Depression und keiner der gesunden Probanden nahmen Psychopharmaka zu sich. In verschiedenen Studien konnte kein Effekt auf die neuropsychologische Leistung durch eine psychopharmakologische Medikation festgestellt werden (Bolton et al., 2000, Mataix-Cols, Alonso, Pifarré, Menchón & Vallejo, 2002a, Moritz et al., 2007, Paul et al., 2002). Hinsichtlich der prozeduralen Lernleistung fanden Paul et al. (2002) keinen Effekt von SSRI. Kuelz et al. (2004) berichteten jedoch in ihrer Übersichtsarbeit zur neuropsychologischen Leistung von

OCD-Patienten, dass die allgemeine Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit stärker beeinträchtigt war, wenn OCD-Patienten SSRI zu sich nahmen. Tabelle 2 stellt dar, welche Medikation die Probanden dieser Studie einnahmen.

Tabelle 2: Häufigkeit der verschiedenen Medikamente (nach Wirkstoffgruppen) in der Analysestichprobe

(Abkürzungen: SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, SNRI = selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer, SSNRI = selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer, TCA = trizyklische Antidepressiva, L/A = Lithium oder Antikonvulsiva).

| | OCD | Angst | Depression | Gesunde |
|----------------------|------------|--------------|-------------------|----------------|
| SSRI | 18 | 9 | 14 | 0 |
| SNRI | 0 | 0 | 2 | 0 |
| SSNRI | 1 | 7 | 5 | 0 |
| TCA | 5 | 6 | 7 | 0 |
| Neuroleptikum | 3 | 1 | 8 | 0 |
| Benzodiazepin | 0 | 2 | 3 | 0 |
| L/A | 0 | 0 | 6 | 0 |

Die Probanden wurden anhand der Serial Reaction Time Task (siehe unten) am Computer untersucht. Aufgrund von Computerproblemen konnten in den Gruppen der Patienten mit Angst- oder Zwangsstörungen die Ergebnisse von vier Probanden nicht ausgewertet werden, fünf weitere Patienten nahmen nur an der Voruntersuchung teil oder brachen die Untersuchung während der experimentellen Testung ab. Ein depressiver Patient wurde nachträglich ausgeschlossen, da es Hinweise auf eine Zwangsstörung in der Vorgeschichte gab. Die verbleibenden 32 OCD-Patienten, 32 Patienten mit einer Angststörung, 24 Patienten mit einer Depression und 32 gesunden Probanden nahmen am gesamten Versuchsablauf teil.

3.2 Psychometrische Verfahren

3.2.1 Erfassung der Zwangssymptomatik

Die Schwere der Zwangssymptomatik wurde bei den OCD-Patienten mittels der deutschen Version der Yale-Brown-Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS, Goodman et al., 1989) durch die Versuchsleiterin beurteilt. Dieses Fremdratingverfahren erfasst die Schwere der OCD-Symptome unabhängig von deren Inhalt.

Dabei wird das Ausmaß der Handlungs- und Gedankenzwänge mithilfe von 10 Items auf einer fünfstufigen Skala (0 „nicht vorhanden“ bis 4 „extrem“) eingeschätzt. Insgesamt kann ein Gesamtscore von 40 Punkten erreicht werden. Durch die Symptom-Checkliste der Y-BOCS können weiterhin die verschiedenen Zwangssymptome mithilfe von 15 Oberkategorien (z.B. aggressive Zwangsgedanken, Kontrollzwänge, Reinigungs-/ Waschwänge) bestimmt werden. Dabei beziehen sich sieben Subskalen auf Handlungszwänge und acht Symptomkategorien auf Gedankenzwänge.

Die OCD-Patienten selbst beurteilten Schwere und Inhalt der Zwangssymptomatik mit dem Padua-Inventory in der Revision der Washington State University (PI-WSUR, Burns, Keortge, Formea & Sternberger, 1996) und dem Vancouver Obsessional-Compulsive Inventory (VOCI, Thordarson et al., 2004), der eine Weiterentwicklung des Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory (MOCI, Hodgson & Rachman, 1977) darstellt. Beim PI-WSUR müssen 39 zwangsbezogene Aussagen (z.B. „Ich neige dazu, Dinge häufiger als nötig zu kontrollieren“, „Beim Anblick von Waffen werde ich aufgeregt und habe aggressive Gedanken“) auf einer fünfstufigen Skala (0 „gar nicht“ bis 4 „sehr stark“) eingeschätzt werden. Beim VOCI werden 55 Items zu Zwangssymptomen vorgegeben (z.B. „Ich verbringe viel zu viel Zeit mit dem Waschen meiner Hände“, „Ich fühle einen starken Drang, Dinge zu zählen“), die ebenfalls auf einer fünfstufigen Skala (0 „gar nicht“ bis 4 „sehr stark“) beurteilt werden. Bei beiden Instrumenten wird aus den Einzelitems ein Gesamtscore gebildet. Daneben ist die Berechnung von Subscores zur Erfassung von Untergruppen (z.B. Waschen, Kontrolle, etc.) möglich. Der VOCI wurde auch von den depressiven Probanden sowie der gesunden Kontrollgruppe bearbeitet.

3.2.2 Erfassung der depressiven Symptomatik

Das Ausmaß der depressiven Symptomatik wurde mit der ins Deutsche übersetzten Version der Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS, Montgomery & Asberg, 1979), einem Fremdratingverfahren, durch den Versuchsleiter oder den behandelnden Therapeuten bei allen Patientengruppen eingeschätzt. Diese Skala wurde für pharmakologische Studien entwickelt und soll Veränderungen durch die Depressionsbehandlung erfassen. Dazu wurden 10 Symptome ausgewählt, die der

Untersucher auf einer siebenstufigen Skala (0 „nicht vorhanden“ bis 6 „stark ausgeprägt“) beurteilen soll. Der Gesamtscore ergibt sich durch Addition der einzelnen Symptomscores und kann Werte zwischen 0 und 60 Punkten erreichen.

Alle Probanden schätzten selbst das Ausmaß ihrer Depressivität mithilfe der deutschen Version des Beck-Depressions-Inventar (BDI IA, Beck, Rush, Shaw & Emery, 1979) ein. Das Beck-Depressions-Inventar ist das am häufigsten eingesetzte klinische Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrades der depressiven Symptomatik. Dieses Verfahren bezieht sich auf die Stimmung der letzten Woche und umfasst 21 Items zu depressiven Symptomen. Die Probanden haben die Aufgabe, jedes Item auf einer vierstufigen Skala von 0 („nicht vorhanden“) bis 3 („starke Ausprägung“) einzuschätzen. Die einzelnen Items werden zu einem Gesamtscore aufsummiert, der einen Anhaltspunkt für den Schweregrad der depressiven Symptomatik gibt und von 0 bis 63 reichen kann. Ab 18 Punkten wird von einer klinisch relevanten Depression ausgegangen.

3.2.3 Erfassung der Angstsymptomatik

Die Patienten mit einer Angststörung beurteilten die Schwere der Angstsymptomatik selbst anhand der ins Deutsche übersetzten Version des Beck-Angst-Inventars (BAI, Beck, Epstein, Brown & Steer, 1988). Anhand von 21 Items (z.B. Hitzegefühle, Atembeschwerden, zitternde Hände) wird mit diesem Selbstbeurteilungsverfahren die erlebte Belastung durch die Symptome einer Panikstörung innerhalb der letzten Woche auf einer vierstufigen Skala (0 „überhaupt nicht“ bis 3 „stark“) eingeschätzt.

3.2.4 Kognitive Tests

Die *verbale Intelligenz* wurde über den Wortschatztests (WST, Schmidt & Metzler, 1992) eingeschätzt. Dieser besteht aus insgesamt 42 Items. Bei jedem Item werden 6 Wortbildungen vorgegeben, aus denen die Probanden das einzige sinnvolle Wort herausfinden sollen (z.B. Tilmad – Dailed – Laidel – Defain – Detail – Ailrod). Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der richtig gelösten Items, er reicht von 0 bis 42 und kann anschließend in einen IQ-Wert umgerechnet werden. Die Bearbeitung des WST beträgt bei gesunden Probanden circa 10 Minuten und stellt

im Gegensatz zu ausführlicheren Intelligenztests nur geringe Anforderungen an die aktuell verfügbare Leistungsfähigkeit. Daher werden die Testergebnisse durch leichte bis mittelschwere psychische Störungen kaum beeinflusst, woraus sich Hinweise auf das prämorbid Intelligenzniveau ergeben. Der WST ermöglicht eine schnelle Einschätzung des verbalen Intelligenzniveaus und erfasst insbesondere kristalline Intelligenz. Er erfasst folglich nur einen Ausschnitt des allgemeinen Intelligenzniveaus, das sich je nach Intelligenztheorie aus mehreren Teilbereichen (z.B. logisches Denken, Sprachverständnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit) zusammensetzt.

Das *visuell-figurale Gedächtnis* wurde durch den Rey-Complex-Figure Test (RCFT, Meyers & Meyers, 1995) erfasst. Dabei wird den Probanden eine komplexe, geometrische Figur vorgegeben (siehe Abbildung 5), die möglichst genau abgezeichnet werden soll. Nach einer zeitlichen Verzögerung (ca. 3 Minuten = immediate recall; ca. 30 Minuten = delayed recall) werden die Testpersonen gebeten, die Figur aus dem Gedächtnis zu zeichnen. Nach Lezak (1995; in: Meyers & Meyers, 1995) erzielen Gesunde beim immediate und delayed recall ein ähnliches Ergebnis. Auch bei OCD-Patienten zeigte sich kein Unterschied in der Erinnerungsleistung nach 3 und 30 Minuten (Savage, et al. 1999). Deshalb wurde in unserer Studie nur der immediate recall nach 3 Minuten durchgeführt. Bei der Auswertung wird die Figur in 18 Komponenten zerlegt, denen jeweils für die Kriterien Akkuratheit und Platzierung Punktwerte zwischen 0 und 2 zugewiesen werden. Der Gesamtscore reicht von 0 bis 36 und kann in einen altersentsprechenden Prozentrang umgerechnet werden.

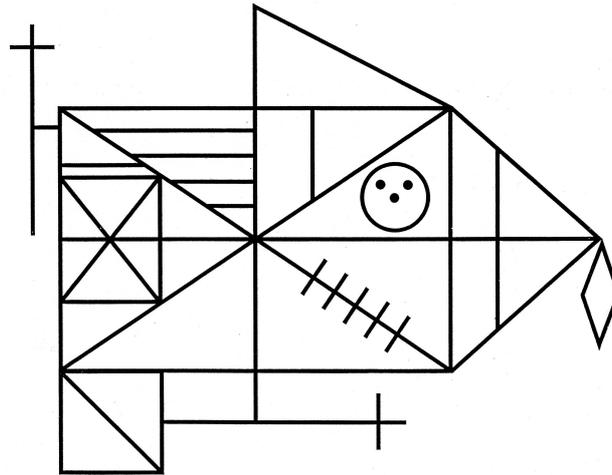


Abbildung 5: Darstellung der geometrischen Figur des Rey-Complex-Figure Test.

Das *verbale Gedächtnis* wurde anhand der Lernliste des Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT, Helmstaedter, Lendt & Lux, 2001) erfasst. Dabei wird eine Wortliste mit 15 semantisch unabhängigen Nomen fünf Mal vorgelesen. Die Versuchspersonen werden nach jedem Durchgang aufgefordert, alle Wörter, an die sie sich erinnern, in beliebiger Reihenfolge zu wiederholen. Die richtig erinnerten Wörter werden zu einem Gesamtscore aufaddiert und in altersentsprechende Prozentränge umgerechnet.

3.2.5 Händigkeit

Die Händigkeit der Patienten mit Angst- oder Zwangsstörungen wurde anhand des ins Deutsche übersetzte Edinburgh Handedness Inventory (EHI, Oldfield, 1971) erfasst. In diesem quantitativen Selbstbeurteilungsverfahren müssen die Teilnehmer angeben, mit welcher Hand sie verschiedene Tätigkeiten ausführen. Aus den Summen der Einzelscores für die rechte und linke Hand ergibt sich ein Lateralitätsquotient, der sich folgendermaßen berechnet:

$$H = 100 \times \frac{(\text{Summe der rechten Hand} - \text{Summe der linken Hand})}{(\text{Summe der rechten Hand} + \text{Summe der linken Hand})}$$

Diese Daten liegen für die depressiven Patienten und die gesunden Probanden nicht vor.

3.3 Experimentelle Aufgabe

Um prozedurales Lernen zu messen, wurden vier Versionen der Serial Reaction Time Task (SRTT; Nissen & Bullemer, 1987) angewandt.

In der ursprünglichen Version, hier *Standardbedingung* (single-task) genannt, erschien ein punktförmiger Stimulus in einem von vier Kästchen, die in horizontaler Reihung (2 x 2 cm; Abstand dazwischen 3.4 cm, Sehwinkel zwischen linkem und rechtem Kästchen 20°) linear auf dem Bildschirm angeordnet waren. Jeder dieser Positionen entsprach eine Taste, die vor dem Notebook auf dem Tisch fixiert war (siehe Abbildung 6). Die Probanden sollten mit Zeige- und Mittelfinger der rechten und linken Hand beim Erscheinen des Stimulus in einem der vier Kästchen so schnell und so genau wie möglich die dazugehörige Taste drücken.



Abbildung 6: Darbietung des Stimulus in der SRTT durch Erscheinen in einem von vier linear angeordneten Kästchen auf dem Monitor.

Die Probanden wurden instruiert nach Erscheinen des Stimulus so schnell und genau wie möglich die entsprechende Taste auf der vor ihnen liegenden Tastatur zu drücken (1 entspricht der Position ganz außen links, 2 der Position links in der Mitte, etc.).

Unmittelbar nachdem die richtige Taste gedrückt wurde, erschien der Stimulus in der nächsten Position. Das heißt, das response-to-stimulus Intervall (RSI) lag bei 0 ms, was nach Destrebecqz und Cleeremans (2003) den Erwerb von explizitem Wissen

minimiert. Wurde die falsche Taste gedrückt, registrierte das Programm dies als falsche Antwort, der Stimulus blieb jedoch so lange an seiner Position, bis die richtige Taste gedrückt wurde (siehe Abbildung 7).

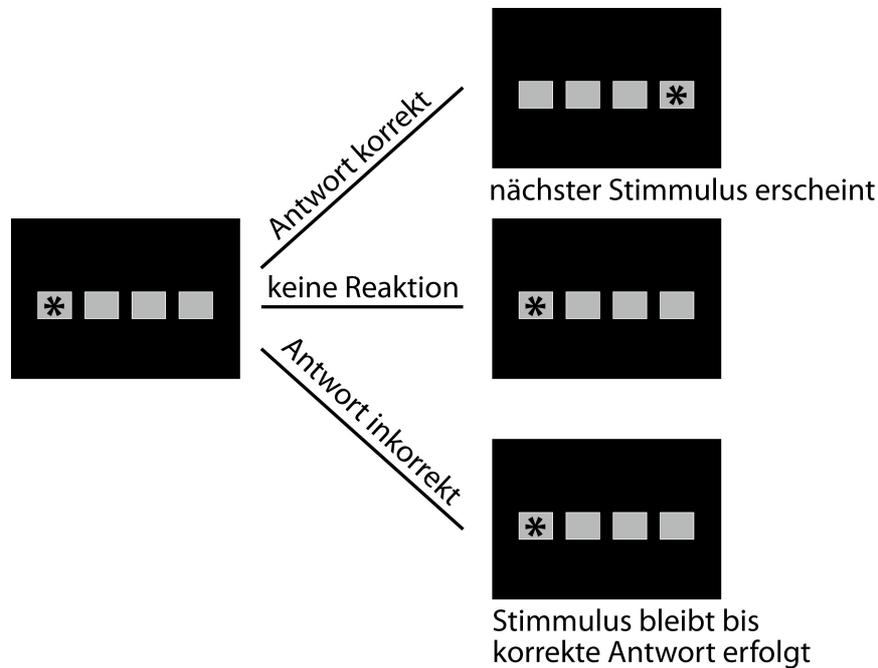


Abbildung 7: Zeitlicher Ablauf eines einzelnen Durchgangs in der Standardbedingung.

Wenn der Proband nach dem Erscheinen des Stimulus die richtige Taste gedrückt hatte, erschien sofort der nächste Stimulus. Bei falscher Antwort oder keiner Reaktion blieb der Stimulus solange in der Ausgangsposition bis die richtige Antwort erfolgte.

Insgesamt mussten die Probanden je Version sechs Blöcke bearbeiten (siehe Abbildung 8). In Block 1 und 6 (Zufallsblöcke) war die Stimulusabfolge zufällig angeordnet. Block 2 bis 5 stellten die Lernblöcke dar, in denen sich wiederholende, identische Stimulussequenzen dargeboten wurden. Diese Sequenzen mit 12 Stimuli wurden je 8 Mal nacheinander pro Block präsentiert, was 96 Stimulusdarbietungen (Trials) pro Block ergibt. Anders als in der ursprünglichen Version von Nissen und Bullemer (1987) wurden 12 statt 10 Stimuli verwendet, da dies die Sequenz nicht nur komplexer gestaltet sondern insbesondere die gleiche Anzahl an Darbietungen für jede Stimulusposition sicherstellt. Somit war durch die Präsentation von 12 Stimuli pro Lernsequenz für jede der vier möglichen Stimuluspositionen sowohl die gleiche Auftretens- als auch die gleiche Übergangswahrscheinlichkeit gegeben. Das heißt, dass nach jeder Stimulusposition jede andere Position genau einmal folgte (nach

Position 2 folgte nur einmal Position 1, nur einmal Position 3, usw.). Für die Standardbedingung war dies die Sequenz 2-4-1-2-3-1-4-2-1-3-4-3 (1 entspricht dabei dem Kästchen ganz links, 2 dem zweiten Kästchen von links, usw.). Über die Wiederholung der Sequenzen waren die Teilnehmer nicht informiert.

Bei der zweiten Version der SRTT, der *Doppelaufgabenbedingung* (dual-task), wurden vor Beginn jedes Blocks vier Objekte (siehe Anhang) 20 Sekunden lang präsentiert. Die Probanden wurden instruiert, sich diese zu merken. Nach Beendigung jedes Blocks wurden die Objekte abgefragt und vom Versuchsleiter protokolliert. Am Ende der Studie wurde die Gesamtsumme der vergessenen Objekte berechnet. Die sich wiederholende Stimulussequenz bei dieser Aufgabe war 2-1-3-1-4-3-2-4-2-3-4-1, wobei auch hier die gleiche Auftretens- und Übergangswahrscheinlichkeit für alle Stimuli vorlag.

Neben den räumlichen Sequenzen wurde den Studienteilnehmern eine modifizierte, nicht-räumliche Version der SRTT dargeboten. In dieser dritten Version, der *nicht-räumlichen, verbalen Bedingung* (single-task), leuchtete einer von vier Buchstaben (G, K, P, T) in der Mitte des Bildschirms auf. Die Probanden sollten die Buchstaben so schnell und genau wie möglich benennen. Die Höhe der Buchstaben betrug ca. 1 cm (Schriftart: Arial, Schriftgröße: 28). Die Probanden waren ca. 48 cm vom Bildschirm entfernt. Mithilfe eines Mikrofons, das vor den Teilnehmern platziert worden war, wurden die Buchstaben aufgezeichnet. Nach erfolgter Antwort wurde unmittelbar danach der nächste Buchstabe vorgegeben (RSI = 0 ms). Wenn nach 1300 Millisekunden (ms) noch keine Antwort aufgezeichnet werden konnte, wurde der Satz „Bitte sprechen Sie lauter“ eingeblendet und der nächste Stimulus vorgegeben. In den Lernblöcken 2 bis 5 wurden bei der nicht-räumlichen, verbalen Version folgende, sich wiederholende Sequenzen von je 12 Stimuli präsentiert: G-P-K-P-G-T-K-T-P-T-G-K. Auch bei dieser Bedingung war die gleiche Auftretens- und Übergangswahrscheinlichkeit für alle vier Buchstaben gegeben.

Die vierte Version, die *nicht-räumliche Doppelaufgabenbedingung* (dual-task), war wie die dritte Version aufgebaut. Es wurden hier jedoch, wie bei der räumlichen Doppelaufgabenbedingung, vor Beginn jedes Blocks vier Objekte präsentiert (siehe Anhang), die sich die Teilnehmer merken sollten und die am Ende des Blocks

abgefragt und protokolliert wurden. In den Lernblöcken 2 bis 5 wurde folgende Sequenz vorgegeben P-T-P-G-K-P-K-T-K-G-T-G, wobei alle Stimuli gleich häufig auftraten und die gleiche Übergangswahrscheinlichkeit gegeben war.

Insgesamt lagen vier Bedingungen vor, die in unterschiedlichen Farben dargeboten und von allen Untersuchungsteilnehmern bearbeitet wurden. Die räumliche Standardbedingung wurde in rot dargeboten, die räumliche dual-task Bedingung in gelb, die nicht-räumliche, verbale Bedingung wurde in grün präsentiert und die nicht-räumliche Doppelaufgabenbedingung in blau. Die vier Bedingungen wurden in einzelnen Blöcken geschachtelt dargeboten (Block 1 jeder Bedingung, dann Block 2 jeder Bedingung usw.). Das heißt, die Bedingungen alternierten, wobei eine Hälfte der Probanden zunächst mit der räumlichen Bedingung (erst Standardbedingung, dann Doppelaufgabenbedingung) begannen, während die andere Hälfte der Teilnehmer mit der nicht-räumlichen, verbalen Bedingung (erst single-task Bedingung, dann Doppelaufgabenbedingung) anfangen (siehe Abbildung 9).

Während die Zufallsblöcke der verschiedenen Bedingungen unmittelbar nacheinander vorgegeben wurden, hatten die Probanden bei der Bearbeitung der Lernblöcke die Möglichkeit Pausen zu machen. Nach jedem Lernblock erschien die Aufforderung - „Bitte legen Sie eine kurze Pause ein“ - auf dem Bildschirm, wobei die Probanden per Tastendruck selbst bestimmen konnten, wann sie die Pause beenden und die Bearbeitung der SRTT fortsetzen wollten. Der zeitliche Ablauf des Experiments ist in Abbildung 8, der zeitliche Ablauf innerhalb eines Blocks in Abbildung 9 dargestellt.

3.4 Rating zum expliziten Sequenzwissen und Generierungsaufgabe

In dieser Untersuchung sollte die implizite Lernleistung der Probanden untersucht werden. Da bei der SRTT manche Probanden jedoch nicht nur implizit lernen, sondern auch explizites Wissen über die zugrundeliegende Sequenz erwerben (Grafton et al., 1995, Knopman & Nissen, 1991, Willingham et al., 1989), sollte das Ausmaß an explizit erworbenem Sequenzwissen erfasst werden. Deshalb wurde im Anschluss an die SRTT ein Fragebogen (siehe Anhang) vorgegeben, in dem die

Probanden zunächst auf einer fünfstufigen Skala (0 „gar nicht“ bis 4 „völlig“) einschätzen sollten, ob Ihnen bei der Bearbeitung der SRTT Regelmäßigkeiten in der Abfolge der Punkte oder Buchstaben aufgefallen sind. Danach wurden sie gebeten, die Abfolge der Punkte bzw. Buchstaben für die vier Bedingungen 24 Mal nacheinander zu rekonstruieren. Dazu sollten sie bei den räumlichen Bedingungen einen Punkt in eines von 4 Kästchen zeichnen und bei den verbalen Bedingungen einen Buchstaben in ein vorgegebenes Kästchen schreiben. Falls sie sich an die Reihenfolge nicht erinnerten, sollten sie raten.

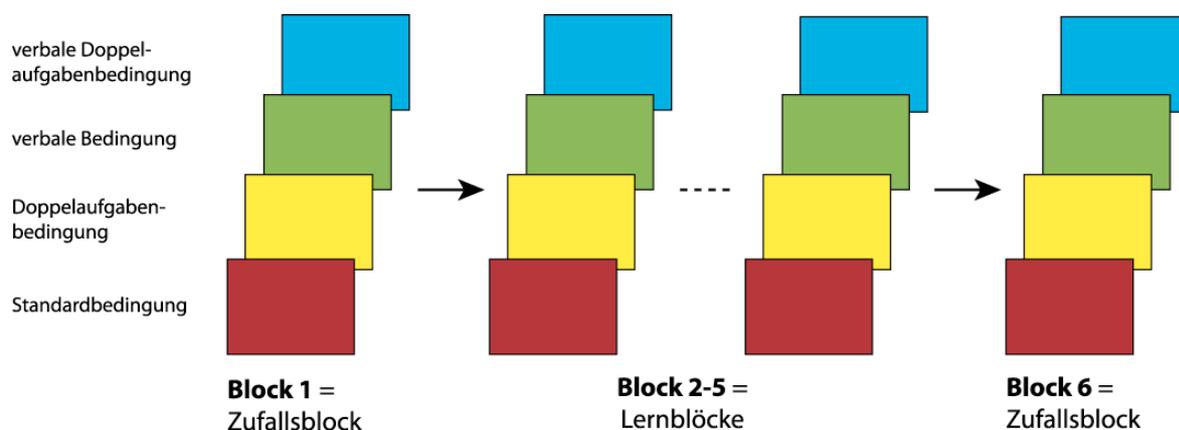


Abbildung 8: Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Experimente.

Block 1 und 6 sind Zufallsblöcke, Block 2 bis 5 Lernblöcke mit sich wiederholenden Sequenzen. Die räumliche Standardbedingung wurde in roter Farbe dargeboten, die räumliche Doppelaufgabenbedingung in gelber Farbe, die verbale Standardbedingung in grüner Farbe und die verbale Doppelaufgabenbedingung in blauer Farbe.

Als Maß für das explizite Wissen über die zugrundeliegende Sequenz wurde die längste, richtig reproduzierte Kette gewählt. Mehr als sechs richtig erinnerte Stimuli nacheinander wurden als Erwerb von explizitem Wissen über die Sequenz interpretiert (Kathmann et al., 2005, Rauch et al., 2007). Lediglich in der Standardbedingung musste ein Proband mit einer Depression aufgrund dieses Kriteriums von der Untersuchung ausgeschlossen werden, da er sieben Stimuli nacheinander richtig erinnert hatte.

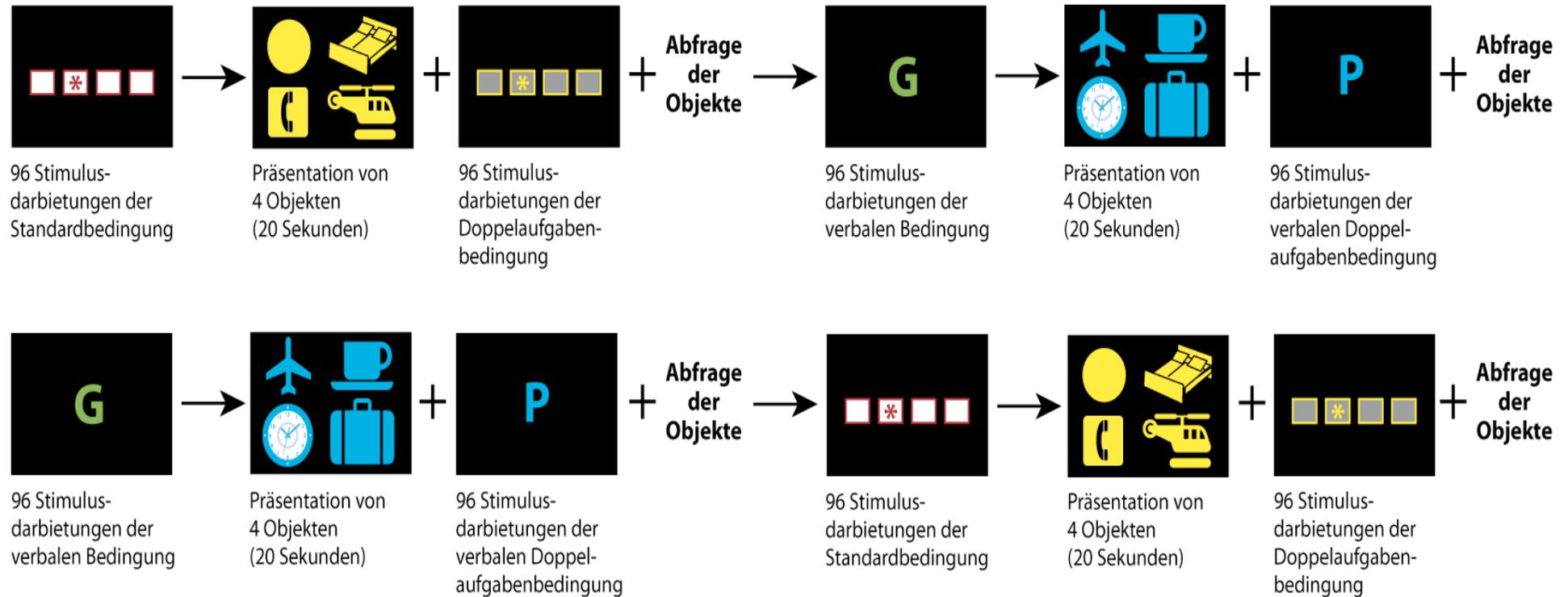


Abbildung 9: Zeitlicher Ablauf innerhalb eines Blocks und Darstellung der beiden Reihenfolgen der SRTT.

Innerhalb eines Blocks wurden je 96 Stimulusdarbietungen in jeder der vier Bedingungen präsentiert. In den dual-task Bedingungen (räumlich = gelb und verbal = blau) wurden vor den Blöcken vier Objekte für 20 Sekunden präsentiert, die sich die Probanden merken sollten. Nach den Stimulusdarbietungen erfolgte die Abfrage der Objekte. Der einen Hälfte der Probanden wurden zunächst die räumlichen Versionen und dann die verbalen Versionen der SRTT präsentiert (siehe Reihenfolge oben). Bei der anderen Hälfte der Probanden war dies umgekehrt (siehe Reihenfolge unten).

Weiterhin sollten die Probanden angeben, wie sehr sie während den Doppelaufgabenbedingungen (räumlich und nicht-räumlich/verbal) an die vier Objekte gedacht hatten (von 0 „überhaupt nicht“ bis 4 „extrem“), wie anstrengend sie die Bearbeitung der SRTT erlebt hatten und wie viel Spaß die Bearbeitung gemacht hatte.

Abschließend wurden die Patienten mit Angst- oder Zwangsstörungen befragt, ob sie eine Gedächtnisstrategie zum Merken der vier Objekte, die vor den dual-task Bedingungen gezeigt worden waren, angewandt hatten. Die Strategien wurden anschließend danach eingeteilt, wie elaboriert sie waren (0 „gar keine“, 1 „wenig elaboriert“ – z.B. immer von links oben nach rechts unten gelernt, 2 „Objekte in ein Bild integriert“, 3 „Objekte in eine Geschichte eingebaut“).

3.5 Untersuchungsablauf

Die Patienten mit einer Zwangs- oder Angststörung befanden sich zur stationären Behandlung ihrer Zwangs- oder Angsterkrankung in der Klinik Roseneck und wurden nach Rücksprache mit ihrem behandelnden Therapeuten mithilfe eines Informationsblattes über die Studie informiert (siehe Anhang). Bei Interesse wurden sie zu einem Vorgespräch eingeladen, in dem sie noch einmal ausführlich über die Freiwilligkeit der Teilnahme, die Anonymität der Auswertung und die Möglichkeit eines Abbruchs der Studie sowie die Dauer des Experiments aufgeklärt wurden. Es wurde ihnen mitgeteilt, dass eine Studie zur Untersuchung von Angst- und Zwangsstörungen durchgeführt wird, in der die Reaktionsgeschwindigkeit, Konzentrationsfähigkeit und Ausdauer der Patienten erfasst werden soll. Vor Untersuchungsbeginn wurden die Probanden über den Ablauf aufgeklärt und um schriftliches Einverständnis gebeten. Erfüllten die Patienten nach der Diagnostik durch eine Kurzform des SKID-I (siehe oben) die Einschlusskriterien für unsere Studie, wurden die demografischen Daten erfasst und der WST sowie anschließend der VLMT durchgeführt. Danach wurde den Testpersonen der RCFT vorgelegt. Während des dreiminütigen Intervalls vor dem immediate recall des RCFT wurde gemeinsam ein Termin für die experimentelle Sitzung vereinbart und die Fragebögen besprochen, die die Probanden bis zum nächsten Termin ausfüllen sollten (BDI, EHI, BAI oder PI-WSUR und VOCl). Danach

wurde der immediate recall durchgeführt. Basierend auf den Aussagen der Probanden während der Durchführung der Kurzform des SKID-I sowie gezielter Fragen wurden die MADRS und die Y-BOCS von der Versuchsleiterin ausgefüllt.

Die SRTT wurde basierend auf der ursprünglichen Version von Nissen und Bullemer (1987) entwickelt (siehe oben) und im Programm „Presentation“ der Firma Neurobehavioral Systems, Inc. auf einem Notebook im Windows Betriebssystem dargeboten. Der Versuchsablauf wurde von einer Arbeitsgruppe der Humboldt-Universität Berlin programmiert. Die Bildschirmgröße betrug 21 cm x 29 cm. Die Instruktionen für den Versuch (siehe Anhang) wurden über den Monitor dargeboten, die Versuchsleiterin befand sich jedoch für eventuelle Nachfragen im Raum. Die Durchführung der gesamten SRTT dauerte zwischen 65 und 80 Minuten.

Die vier Bedingungen wurden in unterschiedlichen Farben präsentiert, um nach Beendigung der SRTT den expliziten Wissenserwerb mithilfe des Ratings zum expliziten Sequenzwissen und der Generierungsaufgabe für die verschiedenen Bedingungen abzufragen.

Die Patienten mit Angst- oder Zwangsstörungen wurden in je 2 Sitzungen untersucht, wobei in der ersten Sitzung (ca. 60 Minuten) neben der diagnostischen Abklärung und der Erhebung der demographischen Daten die Durchführung der kognitiven Tests erfolgte. In einer zweiten Sitzung (ca. 90 Minuten) wurden die SRTT sowie die anschließende Generierungsaufgabe durchgeführt. Bei der gesunden Kontrollgruppe und fast allen Patienten mit einer Depression erfolgte die Datenerhebung innerhalb einer Sitzung, in der zu Beginn die SRTT durchgeführt und anschließend VLMT, RCFT und WST vorgegeben wurden. Am Ende füllten die Teilnehmer noch den BDI und den VOI aus. Die MADRS wurde bei den Patienten mit einer Depression von den behandelnden Ärzten oder Psychologen ausgefüllt.

3.6 Leistungsparameter

Als abhängige Variable wurden die Reaktionszeiten in der SRTT erfasst. Diese wurden durch das Programm „Presentation“ aufgezeichnet. Eine Reaktionszeit wurde

dann als gültig registriert, wenn der Proband nach Erscheinen des Stimulus sofort die richtige Taste gedrückt hatte. Falsche und somit ungültige Antworten wurden aus der Datenmenge ausgeschlossen. Bei jedem Probanden wurde anschließend für jede Bedingung der Median der Reaktionszeiten pro Block für alle gültigen Antworten in SPSS berechnet. Bei den verbalen Versionen unterschied das Programm „Presentation“ nicht zwischen inhaltlich korrekten oder falschen Antworten sondern nur aufgrund eines Zeitkriteriums. Somit wurden alle Antworten, die innerhalb von 1300 ms erfolgten, als gültig gewertet und in die Analyse einbezogen. Der berechnete Medianwert wurde als Reaktionszeit des Probanden für den jeweiligen Block verwendet. Alle Reaktionszeiten sind in Millisekunden (ms) angegeben. Die Berechnung des Medians hat im Vergleich zur Berechnung des Mittelwerts den Vorteil, dass Ausreißerwerte (wie z.B. sehr lange Reaktionszeiten) die Daten weniger verfälschen.

Als Maß für prozedurales Lernen diente der Differenzwert zwischen dem abschließenden Zufallsblock (Block 6) und dem letzten Lernblock (Block 5). Dies stellt ein sensibles Maß zur Erfassung der Lernleistung dar (Robertson, 2007), da die Verbesserung der Reaktionszeiten durch das prozedurale Lernen von der Gewöhnung an die Aufgabe und der damit einhergehenden, schnelleren Reaktionszeit bereinigt wird (Knopman & Nissen, 1987).

3.7 Statistische Auswertung

Ausgewertet wurden die Daten von 32 OCD-Patienten, 32 Patienten mit einer Angststörung, 24 Patienten mit einer Depression und 32 gesunden Probanden. Die Erinnerung von mehr als sechs richtigen Stimuli nacheinander in der Generierungsaufgabe wurde als Hinweis auf den Erwerb von explizitem Wissen gedeutet. Deshalb wurde ein depressiver Patient nachträglich aus den Berechnungen zur Überprüfung von Hypothese 4a ausgeschlossen, da er mehr als sechs richtige Stimuli der Standardbedingung erinnert hatte. In die Auswertung dieser Bedingung gingen folglich nur 23 Patienten mit einer Depression ein.

Zur Testung von demografischen, psychopathologischen und neuropsychologischen Unterschieden zwischen den untersuchten Gruppen (unabhängige Variable) sowie zur Untersuchung von möglichen Einflussfaktoren (z.B. Medikation, Alter) auf das prozedurale Lernen wurden einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) bzw. t-Tests verwendet.

Zur Überprüfung der Hypothesen hinsichtlich der vermuteten Unterschiede im prozeduralen Lernen wurden zunächst Varianzanalysen (ANOVA) für Messwiederholungen zur Erfassung von Unterschieden im Reaktionszeitniveau zwischen den untersuchten Gruppen sowie von Unterschieden in den Reaktionszeiten zwischen den Blöcke durchgeführt. Die Gruppen stellten den Zwischensubjektfaktor dar, die Blöcke die Innersubjektfaktoren. Zur Erfassung der Unterschiede im prozeduralen Lernen wurde zunächst der Differenzwert von Block 6 (abschließender Zufallsblock) minus Block 5 (letzter Lernblock) gebildet. Dieser Differenzwert diente als abhängige Variable in einer anschließend durchgeführten einfaktoriellen ANOVA bzw. einem t-Test mit den Gruppen als unabhängige Variable. Die Daten wurden auf Ebene der Faktorstufen mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Falls die Daten nicht normalverteilt waren, wurden dennoch Varianzanalysen durchgeführt. Dies geschah unter der Annahme, dass dieses Verfahren gegenüber einer Verletzung der Voraussetzungen robust ist (Bortz, 2005). Beim Vorliegen eines signifikanten Gruppenhaupteffekts wurden im Anschluss post-hoc t-Tests für normalverteilte Daten zur Lokalisation der Effekte verwendet. Für nicht-normalverteilte Daten wurde der U-Test von Mann-Whitney und bei Messwiederholung der Wilcoxon-Test verwendet. Zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen dem prozeduralen Lernen und Variablen wie dem Alter oder dem Depressionswert, wurden Korrelationen nach Pearson angewandt. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Windows Version 16.

Um Unterschiede im prozeduralen Lernen zwischen den Symptomdimensionen der Zwangsstörungen (Kontrolle, Symmetrie, Kontamination und Horten) sowie den Subskalen von PI-WSUR und VOCI zu untersuchen, wurden multiple, lineare Regressionsanalysen durchgeführt, wobei die Differenz zwischen letztem Lernblock und abschließendem Zufallsblock als abhängige Variable (Kriterium) und die Symptomdimensionen als unabhängige Variablen (Prädiktoren) dienten. Bei der

Datenauswertung wurde die blockweise Regressionsanalyse verwendet, bei der alle Prädiktoren gleichzeitig in die Berechnung eingehen.

Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse angesehen, die sich auf einem Signifikanzlevel von $p \leq .05$ unterschieden. Allerdings werden aus deskriptiven Gründen auch Ergebnisse mitgeteilt, die auf dem 10 % Niveau signifikant waren. Die dargestellten Signifikanzlevel beziehen sich auf zweiseitige Testung.

Für signifikante Gruppenunterschiede und Trends in Richtung eines signifikanten Gruppenunterschiedes ($p < .10$) wurden zusätzlich Effektstärken (Cohen's d) berechnet. Bei Effektstärken > 0.8 ist von großen Effekten auszugehen, bei Werten von 0.5 bis 0.8 von mittleren und bei Werten von 0.2 bis 0.5 von kleinen Effektstärken.

Aufgrund von technischen Problemen bei der Aufzeichnung der nicht-räumlichen, verbalen Bedingungen konnten die Reaktionszeiten der Probanden nicht ausgewertet und unsere Annahmen zum nicht-räumlichen Sequenzlernen somit nicht überprüft werden.

4 Ergebnisse

4.1 Psychometrische Daten und Symptomschwere

4.1.1 Soziodemographische Daten

Die untersuchten Gruppen unterschieden sich signifikant im Alter ($F(3,116) = 5.34$, $p = .003$), wobei die Patienten mit einer Depression signifikant älter waren als die Patienten mit einer Angst- ($t(54) = 2.80$, $p = .007$, $d = 0.75$) oder Zwangsstörung ($t(54) = 3.98$, $p < .001$, $d = 1.04$). Die OCD-Patienten waren weiterhin signifikant jünger als die gesunde Kontrollgruppe ($t(62) = -2.59$, $p = .01$, $d = 0.64$). Auch in der Geschlechtsverteilung gab es tendenzielle Unterschiede zwischen den Gruppen ($\chi^2(3,120) = 6.69$, $p = .08$), da bei den Patienten mit Angst- oder Zwangsstörungen mehr Frauen als Männer untersucht worden waren. Die Gruppen unterschieden sich jedoch nicht hinsichtlich ihres Schulabschlusses ($F(3,116) = 0.72$, $p = .54$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 abgebildet.

Tabelle 3: Soziodemographische Merkmale der untersuchten Gruppen.

Angegeben sind die Mittelwerte (M) sowie die Standardabweichung (SD), die Freiheitsgrade (FG) sowie der F- oder t-Wert und das Signifikanzniveau (p). In den mit (-) gekennzeichneten Feldern liegen keine Angaben der jeweiligen Gruppe hinsichtlich der untersuchten Variablen vor.

| | OCD M (SD) | Angst M (SD) | Depression M (SD) | Gesunde M (SD) | FG | F/ t | p |
|--|-----------------------|-------------------------|------------------------------|---------------------------|-----------|-----------------|----------|
| Alter | 31.2 (7.9) | 33.4 (9.5) | 40.9 (10.5) | 37.6 (11.7) | 3, 116 | 5.34 | .002 |
| Höchster Schulabschluss | 2.6 (0.9) | 2.7 (1.0) | 2.4 (0.8) | 2.4 (0.8) | 3, 116 | .72 | .54 |
| Alter bei Störungsbeginn | 17.3 (7.2) | 26.7 (9.2) | - | - | 62 | 4.57 | <.001 |
| Dauer in Behandlung | 34.3 (15.5) | 35.9 (13.5) | - | - | 62 | -.45 | .66 |
| Subjektiver Schweregrad | 2.6 (0.5) | 2.5 (0.6) | - | - | 62 | 1.12 | .27 |
| Laterali- täs- quotient (EHI) | 88.3 (36.2) | 87.4 (36.4) | - | - | 62 | .09 | .93 |

Das Alter bei Störungsbeginn war bei den OCD-Patienten signifikant niedriger als bei den Patienten mit einer Angststörung ($t(62) = -4.57, p < .001, d = 1.14$). Zwischen diesen beiden Gruppen zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Dauer des stationären Aufenthaltes bis zum Experiment, des subjektiv wahrgenommenen Schweregrads der Erkrankung sowie der Händigkeit, gemessen anhand des Lateralitätsquotienten des EHI.

4.1.2 Psychopathologische Daten

Die Zwangssymptomatik war in der Gruppe der OCD-Patienten moderat ausgeprägt (Y-BOCS Gesamtwert: $M = 22.0, SD = 4.7, Range = 7-30$; Y-BOCS Denkwänge: $M = 10.9, SD = 2.6, Range = 2-16$; Y-BOCS Handlungswänge: $M = 11.0, SD = 2.9, Range = 5-17$). Die Schwere der Zwangssymptomatik wurde weiterhin mithilfe der Selbstbeurteilungsverfahren PI-WSUR und VOCl erfasst. Die selbstbeurteilte Schwere der Zwangssymptomatik lag im PI-WSUR für die OCD-Patienten bei einem Mittelwert von 48.4 Punkten ($SD = 19.7$). Im VOCl erreichten die OCD-Patienten signifikant höhere Werte als die Patienten mit einer Depression und die gesunde Kontrollgruppe ($F(2,82) = 70.75, p < .001$, post-hoc t-Tests: $t_s > 6.4, p_s < .001, d_s > 1.8$). Die Patienten mit einer Depression erzielten jedoch ebenfalls signifikant höhere Werte im VOCl als die gesunden Probanden ($t(51) = 5.44, p < .001, d = 1.5$).

Bezüglich der selbstbeurteilten Depressionssymptomatik (BDI) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen ($F(3,115) = 36.56, p < .001$). Anschließend durchgeführte post-hoc t-Tests zeigten, dass die OCD-Patienten ($t(54) = -3.41, p < .001, d = 0.91$) und die Patienten mit einer Angststörung ($t(54) = -3.66, p < .001, d = 0.96$) signifikant niedrigere Werte als die depressiven Patienten erzielten. Die Patienten mit einer Zwangs- oder Angststörung unterschieden sich hingegen nicht signifikant voneinander ($t(62) = 0.01, p = .99$). Die gesunden Probanden erzielten im BDI signifikant niedrigere Werte als alle Patientengruppen ($t_s > -7.5, p_s < .001, d_s > 1.9$). In den Fremdratings der depressiven Symptomatik (MADRS) kam es ebenfalls zu signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen ($F(2,86) = 43.49, p < .001$). Dabei erreichten die Patienten mit einer Depression signifikant höhere Werte als die OCD-Patienten ($t(54) = 10.03, p < .001, d = 2.70$) und die Patienten mit einer Angststörung ($t(54) = 7.68, p < .001,$

$d = 2.14$), während sich Patienten mit Zwangs- oder Angststörungen nicht signifikant voneinander unterschieden ($t(62) = -0.10$, $p = .92$).

Die subjektive Bewertung der Beeinträchtigung durch die Panikattacken, die durch den BAI erfasst wurde, ergab bei den Patienten mit einer Angststörung einen Mittelwert von 32 Punkten ($SD = 9.3$). Die Ergebnisse der psychopathologischen Daten sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Psychopathologische Merkmale der untersuchten Gruppen.

Angegeben sind die Mittelwerte (M) sowie die Standardabweichung (SD), die Freiheitsgrade (FG) sowie der F-Wert und das Signifikanzniveau (p). In den mit (-) gekennzeichneten Feldern liegen keine Angaben der jeweiligen Gruppe hinsichtlich der untersuchten Variablen vor.

| | OCD M (SD) | Angst M (SD) | Depression M (SD) | Gesunde M (SD) | FG | F | p |
|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-----------|----------|----------|
| Y-BOCS_{gesamt} | 22.0 (4.7) | - | - | - | | | |
| VOCI_{gesamt} | 80.1 (34.7) | - | 30.0 (18.4) | 9.4 (8.0) | 2, 82 | 70.75 | <.001 |
| BDI | 16.4 (10.1) | 16.4 (8.9) | 25.8 (10.5) | 2.4 (2.4) | 3, 115 | 36.56 | <.001 |
| MADRS | 9.8 (6.1) | 9.9 (8.7) | 25.5 (5.5) | - | 2, 86 | 43.49 | <.001 |

4.1.3 Neuropsychologische Testleistungen

In der verbalen Intelligenz, gemessen über den WST (IQ-Wert), unterschieden sich die Gruppen tendenziell ($F(3,116) = 2.56$, $p = .06$) voneinander. Dabei erreichten die gesunden Probanden ($t(62) = 2.42$, $p = .02$, $d = 0.61$) und die Patienten mit einer Depression ($t(54) = 2.05$, $p = .05$, $d = 0.55$) bessere IQ-Werte als die OCD-Patienten. Weiterhin erzielte die Kontrollgruppe tendenziell bessere Werte als die Patienten mit einer Angststörung ($t(62) = 1.66$, $p = .10$, $d = 0.42$).

Hinsichtlich der verbalen Gedächtnisleistung, die anhand des VLMT erfasst wurde, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($F(3,116) = 8.90$, $p < .001$). Während sich die OCD-Patienten und die Patienten mit einer Angststörung nicht voneinander unterschieden ($t(62) = 1.00$, $p = .32$), zeigten diese zwei Gruppen eine signifikant bessere Gedächtnisleistungen als die Patienten mit einer Depression

($t(54) = 4.89$, $p_{\text{OCD}} < .001$, $d = 1.28$; $t(54) = 3.83$, $p_{\text{Angst}} < .001$, $d = 1.01$). Die OCD-Patienten erzielten auch signifikant bessere Werte als die gesunden Probanden ($t(62) = 2.88$, $p = .005$, $d = 0.72$), während die Patienten mit einer Angststörung tendenziell bessere Werte im VLMT als die gesunden Probanden erreichten ($t(62) = 1.89$, $p = .06$, $d = 0.47$). Die gesunde Kontrollgruppe schnitt im VLMT jedoch tendenziell besser als die depressiven Patienten ab ($t(54) = 1.9$, $p = .06$, $d = 0.51$). Weiterhin war die verbale Gedächtnisleistung der Frauen ($M = 72.3$, $SD = 27.4$) signifikant höher als die der Männer ($M = 51.3$, $SD = 33.7$, $t(118) = -3,71$, $p < .001$, $d = 0.68$).

Im RCFT, der als Maß für die visuell-figurale Gedächtnisleistung diente, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($F(3,107) = 0.93$, $p = .43$) sowie zwischen Männern und Frauen ($t(109) = 0.33$, $p = .74$). Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testleistungen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Neuropsychologische Testleistungen der untersuchten Gruppen.

Angegeben sind die Mittelwerte (M) sowie die Standardabweichung (SD), die Freiheitsgrade (FG) sowie der F-Wert und das Signifikanzniveau (p).

| | OCD M (SD) | Angst M (SD) | Depression M (SD) | Gesunde M (SD) | FG | F | p |
|-------------|-----------------------|-------------------------|------------------------------|---------------------------|-----------|----------|----------|
| WST | 102.7 (8.3) | 104.4 (8.6) | 107.7 (9.7) | 108.3 (9.9) | 3, 116 | 2.56 | .06 |
| VLMT | 78.9 (22.2) | 72.8 (26.1) | 42.0 (34.2) | 58.9 (32.3) | 3, 116 | 8.90 | <.001 |
| RCFT | 44.1 (34.6) | 54.9 (30.4) | 43.3 (33.7) | 53.1 (34.3) | 3, 107 | 0.93 | .43 |

Während eine Hälfte der Probanden zunächst die räumliche Version der SRTT bearbeitete, begann die andere Hälfte mit der Bearbeitung der nicht-räumlichen, verbalen Version. Beide Gruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf demografische, psychopathologische oder neuropsychologische Merkmale sowie die prozedurale Lernleistung ($F_s < 1.5$, $p_s > .2$).

4.2 Prozedurales Lernen: OCD-Patienten und Gesunde

Zunächst wurde der Frage nachgegangen, ob sich bei OCD-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden Unterschiede in der prozeduralen Lernleistung unter der Standardbedingung der SRTT feststellen lassen.

Alle Probanden zeigten eine gute Leistung bei Bearbeitung der SRTT. In der Standardbedingung wurden bei den gesunden Probanden im Durchschnitt 2.6 Antworten als ungültig registriert (SD = 1.4), während bei den OCD-Patienten 3.5 ungültige Antworten aufgezeichnet wurden (SD = 2.5). Beide Gruppen unterschieden sich diesbezüglich tendenziell voneinander ($t(62) = -1.79$, $p = .08$). Bei den OCD-Patienten wurden dabei im Vergleich zu den gesunden Probanden tendenziell mehr Antworten als ungültig registriert. Die prozedurale Lernleistung (Differenz Block 6 – Block 5) korrelierte jedoch nicht mit der Menge der ungültigen Antworten ($r = .00$, $N = 64$, $p = .99$).

Mithilfe einer Varianzanalysen (ANOVA) für Messwiederholungen (mit Greenhouse-Geisser Adjustierung) wurde überprüft, ob zwischen den beiden Gruppen Unterschiede im Reaktionszeitniveau vorlagen. Die Mittelwerte der Reaktionszeiten sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) in Millisekunden (ms) für die Reaktionszeiten in den Blöcken 1 bis 6 unter der Standardbedingung sowie Angabe der mittleren Differenz (ms) der Reaktionszeiten zwischen Block 5 und Block 6 (Diff 6-5 = Maß für das prozedurale Lernen)

| | Block 1 M (SD) | Block 2 M (SD) | Block 3 M (SD) | Block 4 M (SD) | Block 5 M (SD) | Block 6 M (SD) | Diff 6-5 M (SD) |
|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| OCD | 490 (110) | 409 (102) | 388 (100) | 368 (103) | 361 (95) | 391 (81) | 30 (30) |
| Gesunde | 472 (98) | 391 (82) | 373 (71) | 362 (67) | 350 (69) | 398 (63) | 48 (21) |

In einer 2 (Gruppen) x 6 (Blöcke) ANOVA mit den Blöcken als Innersubjektfaktor zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Blöcke. So unterschieden sich die Reaktionszeiten der sechs Blöcke hoch signifikant ($F(5,310) = 195.29$, $\epsilon = .60$, $p < .001$). Zwischen den Gruppen gab es jedoch keine Unterschiede im Reaktionszeitniveau (Reaktionszeiten über alle sechs Blöcke) ($F(1,62) = .23$, $p = .64$). Auch

hinsichtlich der Anfangsgeschwindigkeit (Reaktionszeit von Block 1), die mithilfe eines t-Tests verglichen wurde, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den OCD-Patienten und den gesunden Probanden ($t(62) = -0.72, p = .48$). Es trat jedoch ein tendenzieller Interaktionseffekt von Block x Gruppe ($F(5,310) = 2.30, \epsilon = .60, p = .08$) auf.

Abbildung 10 zeigt die erwartete Abnahme der Reaktionszeiten über die Lernblöcke 2 bis 5 und einen Anstieg der Reaktionszeiten zwischen dem letzten Lernblock (B5) und dem Zufallsblock (B6), der in der Gruppe der OCD-Patienten flacher ausfiel.

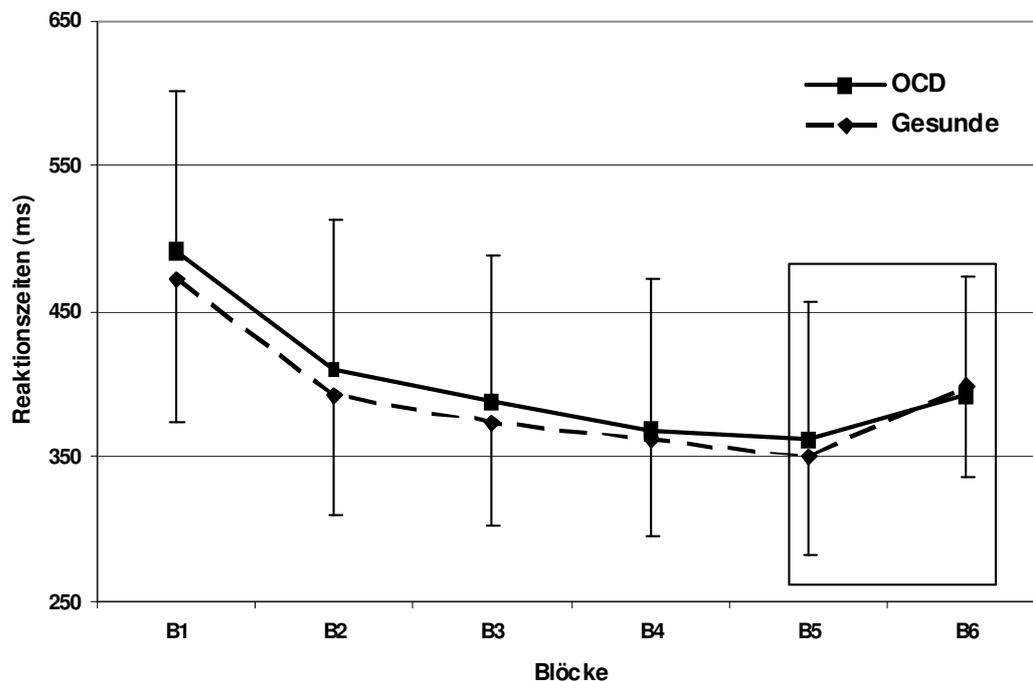


Abbildung 10: Darstellung der mittleren Reaktionszeiten in der Standardbedingung der SRTT für die OCD-Patienten und die gesunden Probanden über die Blöcke 1-6. In Block 2 bis 5 (Lernblöcke) wurden sich wiederholende Sequenzen dargeboten, in Block 6 eine Zufallssequenz. Der Anstieg in der Reaktionszeit von Block 5 auf Block 6 (siehe Kästchen) spiegelt das Ausmaß an prozeduralem Lernen wider und fällt bei den OCD-Patienten flacher aus.

Der Anstieg in der Reaktionszeit von Block 5 (letzter Lernblock) auf Block 6 (Zufallssequenz), der das Ausmaß des prozeduralen Lernens ausdrückt, wurde anhand eines t-Tests für Messwiederholung für beide Gruppen untersucht. Der Reaktionszeitenanstieg war sowohl bei den OCD-Patienten ($t(31) = -5.52, p < .001$) als auch bei den gesunden Probanden ($t(31) = -12.93, p < .001$) hoch signifikant,

was für prozedurales Lernen in beiden Gruppen spricht. Die Gruppen unterschieden sich jedoch im Ausmaß des prozeduralen Lernens, was mithilfe eines t-Tests mit der Reaktionszeitendifferenz (Block 6 – Block 5) als abhängige Variable und den beiden Gruppen als unabhängige Variable untersucht wurde. Die Differenz zwischen Block 6 und Block 5 als Maß für das prozedurale Lernen betrug bei den OCD-Patienten 30 ms (SD = 30) und bei der gesunden Kontrollgruppe 48 ms (SD = 21) und ist in Abbildung 11 dargestellt. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($t(62) = 2.83$, $p = .006$), wobei sich eine Effektstärke von $d = 0.71$ ergab.

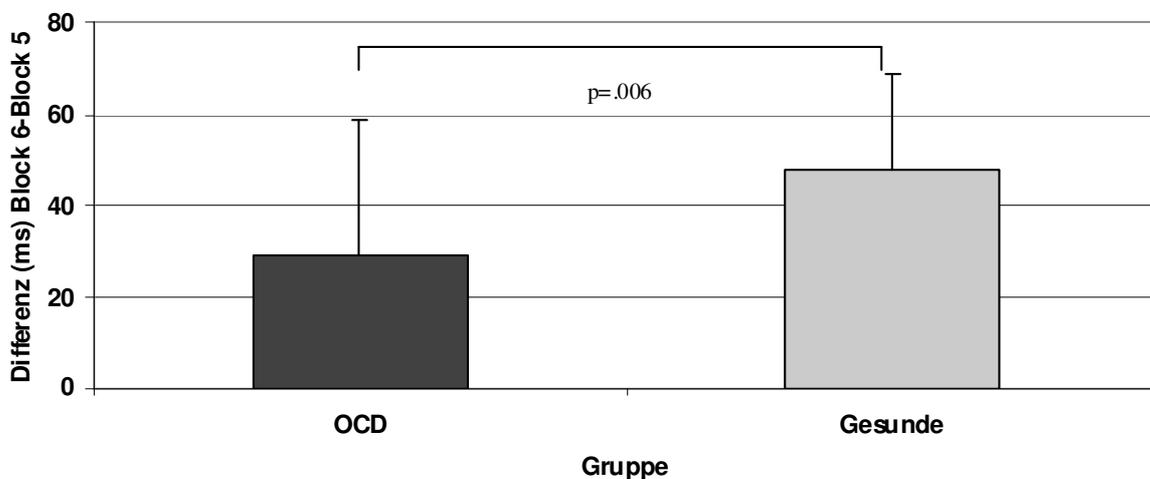


Abbildung 11: Darstellung der Differenz in den Reaktionszeiten von Block 6 – Block 5 bei den OCD-Patienten und den gesunden Probanden unter der Standardbedingung. Die Differenz zwischen Block 5 (letzter Lernblock) und Block 6 spiegelt das Ausmaß an prozeduralem Lernen wider und ist bei den OCD-Patienten signifikant geringer als bei den gesunden Probanden.

Zur Erfassung des expliziten Wissenserwerbs, sollten die Probanden nach Beendigung der SRTT beurteilen, ob sie eine Regelmäßigkeit in der Stimulusabfolge feststellen konnten und anschließend die Reihenfolge der Stimuli wiedergeben (Generierungsaufgabe). Die Unterschiede im expliziten Wissenserwerb zwischen den Gruppen sind in Tabelle 7 abgebildet. Sowohl hinsichtlich der vermuteten Regelmäßigkeit der Stimulusabfolgen als auch der Menge an richtig erinnerten Stimuli zeigten sich keine Unterschiede zwischen den OCD-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. Bei der Generierungsaufgabe war sich keiner der Probanden der kompletten Sequenz (= mehr als sechs richtige Stimuli nacheinander)

in der Standardbedingung bewusst. Das Ausmaß, in dem eine Regelmäßigkeit vermutet wurde ($r = .12$, $N = 64$, $p = .36$), sowie die Menge an richtig erinnerten Stimuli ($r = .12$, $N = 63$, $p = .34$) korrelierten nicht mit der prozeduralen Lernleistung. Somit scheint das implizite Sequenzlernen der Probanden nicht signifikant durch expliziten Wissenserwerb beeinflusst zu sein.

Tabelle 7: Unterschiede zwischen den OCD-Patienten und den gesunden Probanden in der Standardbedingung im expliziten Wissenserwerb, der anhand des verbalen Berichts zu vermuteten Regelmäßigkeiten in der Stimulusabfolge und der Menge an richtig erinnerten Stimuli in der Generierungsaufgabe erfasst wurde.

Angegeben sind die Mittelwerte (M), die Standardabweichung (SD), die Freiheitsgrade (FG) sowie der t-Wert und das Signifikanzniveau (p).

| | OCD M (SD) | Gesunde M (SD) | FG | t | p |
|---|-----------------------|---------------------------|-----------|----------|----------|
| Regelmäßigkeit (verbal) | 2.3 (1.0) | 2.2 (1.4) | 1, 62 | .30 | .76 |
| Menge an Stimuli (Generierungsaufgabe) | 4.2 (.72) | 4.4 (1.1) | 1, 61 | .61 | .55 |

Beim Vergleich von OCD-Patienten mit und ohne Medikation zeigten sich keine Effekte der Medikation auf die prozedurale Lernleistung ($t(30) = -1.48$, $p = .15$). Auch das Geschlecht der Probanden hatte keinen Einfluss auf das prozedurale Lernen ($t(62) = -0.32$, $p = .75$). Weiterhin fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der erlebten Anstrengung ($t(62) = 1.13$, $p = .26$) bei Bearbeitung der SRTT.

Korrelationen (nach Pearson) zeigten in der Gesamtstichprobe keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der prozeduralen Lernleistung und dem Alter ($r = -.03$, $N = 64$, $p = .81$), sowie verbaler ($r = .12$, $N = 64$, $p = .33$) und visuell-figuraler ($r = .06$, $N = 55$, $p = .65$) Gedächtnisleistung. Hinsichtlich der verbalen Intelligenz (WST) fand sich jedoch ein positiver Zusammenhang zum impliziten Lernen unter der Standardbedingung ($r = .36$, $N = 64$, $p = .003$). In einer anschließend durchgeführten Kovarianzanalyse mit dem IQ-Wert des WST als Kovariate zeigte sich zwar ein signifikanter Effekt der Kovariate ($F(1,61) = 5.61$, $p = .02$), die prozedurale Lernleistung der OCD-Patienten war dennoch weiterhin signifikant schlechter als die der gesunden Probanden ($F(1,61) = 4.42$, $p = .04$).

Innerhalb der OCD-Gruppe ließen sich keine Zusammenhänge zwischen der prozeduralen Lernleistung und der Y-BOCS ($r = -.22$, $N = 32$, $p = .23$), der MADRS ($r = -.28$, $N = 32$, $p = .13$), dem VOCl ($r = -.18$, $N = 32$, $p = .32$) sowie dem PI-WSUR ($r = -.13$, $N = 32$, $p = .47$) feststellen. Ein negativer Zusammenhang zeigte sich zwischen der prozeduralen Lernleistung und dem BDI ($r = -.44$, $N = 32$, $p = .01$).

Abschließend lässt sich festhalten, dass die OCD-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden eine Beeinträchtigung im prozeduralen Lernen zeigen, was mit unserer Hypothese im Einklang steht.

4.3 Effekt einer gleichzeitigen Gedächtnisaufgabe (dual-task Bedingung)

Als nächstes wurde analysiert, inwieweit sich die Beeinträchtigung der prozeduralen Lernleistung bei OCD-Patienten im Vergleich zu Gesunden deutlicher bei einer gleichzeitigen Belastung des Arbeitsgedächtnisses zeigt.

In der Doppelaufgabenbedingung der SRTT wurden bei den gesunden Probanden im Durchschnitt 2.9 Antworten als ungültig registriert ($SD = 2.0$), während bei den OCD-Patienten 3.9 ungültige Antworten aufgezeichnet wurden ($SD = 2.6$). Beide Gruppen unterschieden sich diesbezüglich tendenziell voneinander ($t(62) = -1.81$, $p = .08$). Folglich wurden bei den OCD-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden tendenziell mehr Antworten als ungültig registriert. Die prozedurale Lernleistung (Differenz Block 6 - Block 5) korrelierte jedoch nicht mit der Anzahl der ungültigen Antworten ($r = -.05$, $N = 64$, $p = .71$)

Zunächst wurde auch hier mithilfe einer 2 (Gruppen) x 6 (Blöcke) ANOVA für abhängige Stichproben (mit Greenhouse-Geisser Adjustierung) überprüft, ob sich zwischen den Gruppen Unterschiede im Reaktionszeitniveau feststellen lassen. Die Mittelwerte der Reaktionszeiten finden sich in Tabelle 8. Auch bei einem gleichzeitigen working memory load unterschieden sich die Reaktionszeiten der sechs Blöcke ($F(5,310) = 113.01$, $\epsilon = .54$, $p < .001$) hoch signifikant. Zwischen OCD-Patienten und gesunden Probanden traten in der dual-task Bedingung keine

signifikanten Unterschiede im Reaktionszeitniveau (Reaktionszeiten über alle sechs Blöcke) ($F(1,62) = 0.25$, $p = .62$) sowie in der Interaktion von Block x Gruppe ($F(5,310) = 1.75$, $\epsilon = .54$, $p = .17$) auf. Weiterhin zeigten sich hinsichtlich der Anfangsgeschwindigkeit (Reaktionszeit von Block 1) in einem t-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen ($t(62) = -0.74$, $p = .46$).

Tabelle 8: Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) in Millisekunden (ms) für die Reaktionszeiten in den Blöcken 1 bis 6 unter der Doppelaufgabenbedingung sowie Angabe der mittleren Differenz (ms) der Reaktionszeiten zwischen Block 5 und Block 6 (Diff 6-5 = Maß für prozedurales Lernen)

| | Block 1 M (SD) | Block 2 M (SD) | Block 3 M (SD) | Block 4 M (SD) | Block 5 M (SD) | Block 6 M (SD) | Diff 6-5 M (SD) |
|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| OCD | 480 (130) | 420 (110) | 397 (108) | 383 (100) | 377 (100) | 396 (86) | 19 (30) |
| Gesunde | 459 (96) | 406 (79) | 381 (68) | 373 (74) | 366 (71) | 400 (76) | 34 (34) |

Abbildung 12 zeigt die erwartete Abnahme der Reaktionszeiten über die Lernblöcke 2 bis 5 und einen Anstieg der Reaktionszeiten zwischen dem letzten Lernblock (B5) und dem Zufallsblock (B6).

Auch unter der dual-task Bedingung wurde der Anstieg in den Reaktionszeiten zwischen Block 5 und Block 6 als Maß für das prozedurale Lernen bei beiden Gruppen anhand eines t-Tests für Messwiederholung verglichen. Sowohl bei den OCD-Patienten ($t(31) = -3.54$, $p = .001$) als auch bei der gesunden Kontrollgruppe ($t(31) = -5.57$, $p < .001$) zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg, was für implizites Sequenzlernen in beiden Gruppen spricht. Die mittlere Differenz in der Reaktionszeit zwischen Block 5 und 6 betrug bei OCD 19 ms (SD = 30) und bei der gesunden Kontrollgruppe 34 ms (SD = 34).

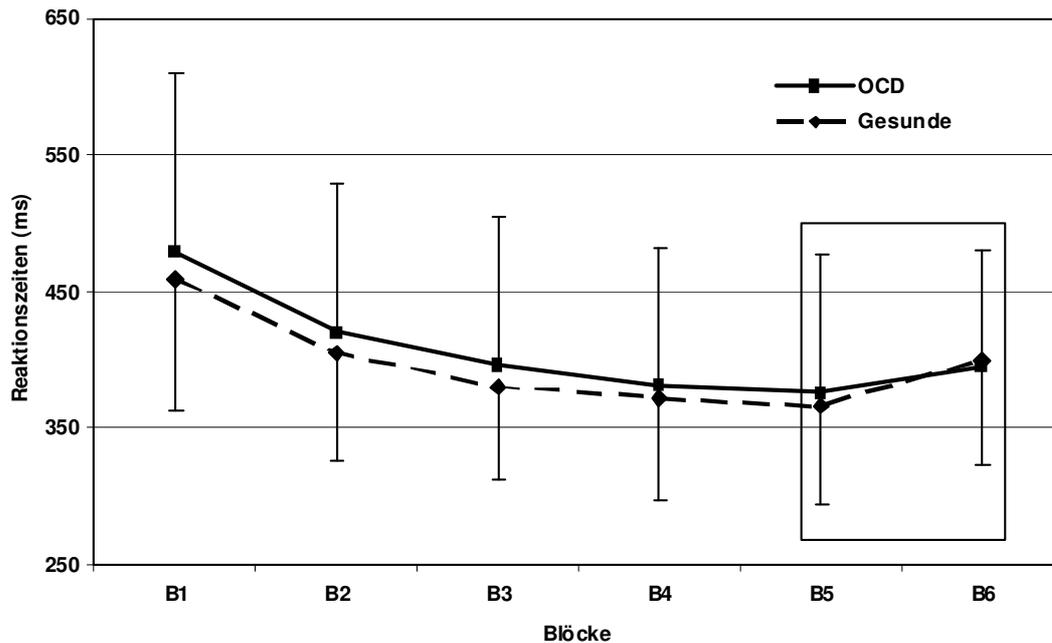


Abbildung 12: Darstellung der mittleren Reaktionszeiten in der dual task Bedingung über die Blöcke 1-6 für die OCD-Patienten und die gesunden Probanden. In Block 2 bis 5 (Lernblöcke) wurden sich wiederholende Sequenzen dargeboten, in Block 6 eine Zufallssequenz. Auch bei der gleichzeitigen Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses zeigte sich eine Abnahme der Reaktionszeiten über die Lernblöcke und ein Anstieg zwischen letztem Lern- (B5) und Zufallsblock (B6), was für prozedurales Lernen spricht.

Zur Berechnung der Unterschiede im prozeduralen Lernen zwischen OCD-Patienten und Gesunden, wurde ein t-Test über die Reaktionszeitendifferenz (Block 6 – Block 5) berechnet. Es zeigte sich, dass in der dual task Bedingung nur noch ein tendenzieller Unterschied zwischen OCD-Patienten und Gesunden im impliziten Lernen auftrat ($t(62) = 1.90$, $p = .06$, siehe Abbildung 13), wobei sich eine mittlere Effektstärke von $d = 0.47$ ergab.

Beim Vergleich der Reaktionszeitendifferenzen (Block 6 – Block 5) in beiden Gruppen unter der Standard- und Doppelaufgabenbedingung anhand einer 2 (Gruppen) x 2 (Bedingungen) ANOVA für Messwiederholung mit der Bedingung als Innersubjektfaktor zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt ($F(1,62) = 9.54$, $p = .003$) zwischen beiden Bedingungen. Es trat jedoch kein signifikanter Interaktionseffekt ($F(1,63) = 0.17$, $p = .68$) auf. Dies bedeutet, dass sowohl die OCD-Patienten als auch die gesunden Probanden unter der Doppelaufgabenbedingung eine signifikant geringere prozedurale Lernleistung zeigten als unter der Standardbedingung.

Weiterhin wurde ein signifikanter Gruppenhaupteffekt ($F(1,62) = 7.71, p = .007$) deutlich - die OCD-Patienten waren sowohl in der Standard- als auch in der Doppelaufgabenbedingung signifikant schlechter hinsichtlich ihrer prozeduralen Lernleistungen als die gesunden Probanden. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 13 dargestellt.

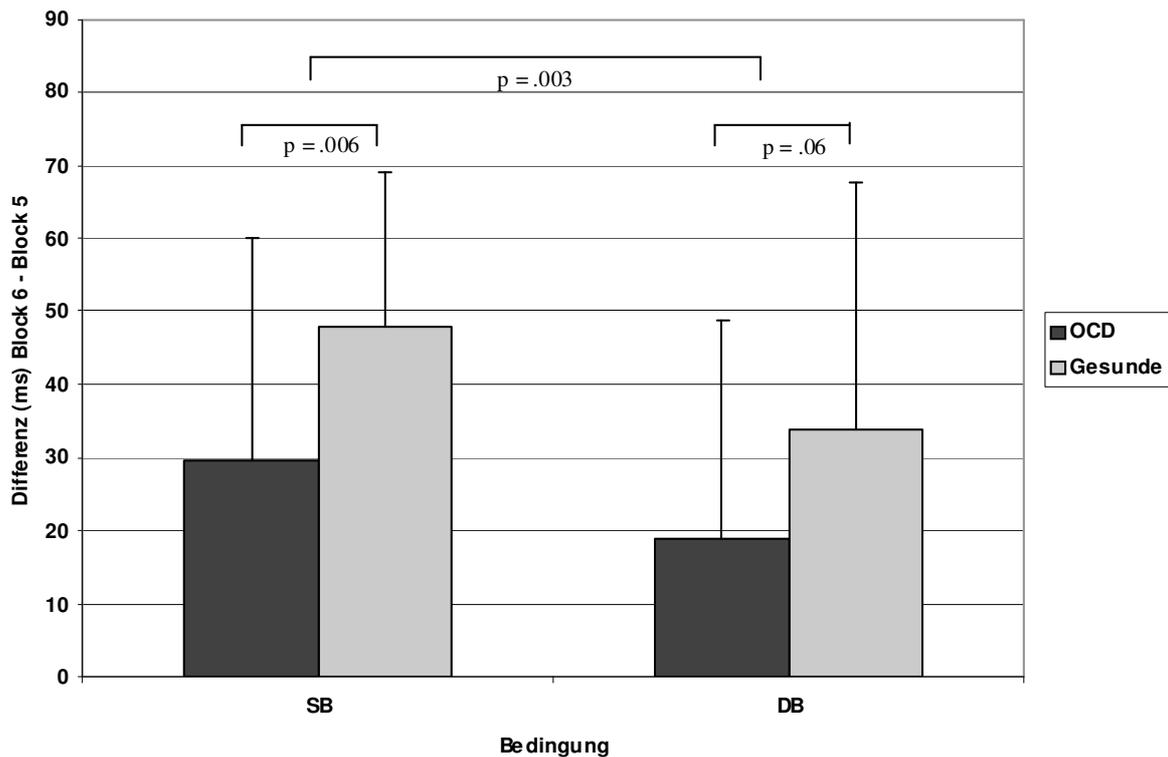


Abbildung 13: Darstellung der Unterschiede in den mittleren Differenzwerten zwischen Block 5 und Block 6 der Standard- (SB) und Doppelaufgabenbedingung (DB) bei OCD-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe (KG). Beide Gruppen zeigten unter DB eine signifikant geringere prozedurale Lernleistung.

Wie in Tabelle 9 abgebildet zeigten sich bezüglich des expliziten Wissenserwerbs keine Unterschiede zwischen den OCD-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe - sowohl im Hinblick auf eine vermutete Regelmäßigkeit in den Stimulusabfolgen als auch hinsichtlich der Menge an richtig erinnerten Stimuli.

Tabelle 9: Unterschiede zwischen den OCD-Patienten und den gesunden Probanden in der dual-task Bedingung im expliziten Wissenserwerb, der anhand des verbalen Berichts zu vermuteten Regelmäßigkeiten in der Stimulusabfolge und der Menge an richtig erinnerten Stimuli (Generierungsaufgabe) erfasst wurde.

Angegeben sind die Mittelwerte (M) sowie die Standardabweichung (SD), die Freiheitsgrade (FG) sowie der t-Wert und das Signifikanzniveau (p).

| | OCD M (SD) | Gesunde M (SD) | FG | t | p |
|---|-----------------------|---------------------------|-----------|----------|----------|
| Regelmäßigkeit (verbal) | 2.2 (1.0) | 1.9 (1.3) | 1,62 | -1.1 | .28 |
| Menge an Stimuli (Generierungsaufgabe) | 3.8 (0.9) | 4.1 (0.9) | 1,61 | 1.08 | .29 |

Keiner der Probanden war sich bei der Generierungsaufgabe der kompletten Sequenz (= mehr als sechs richtige Stimuli nacheinander) in der dual task Bedingung bewusst. Das Ausmaß, in dem eine Regelmäßigkeit vermutet wurde ($r = -.13$, $N = 64$, $p = .32$), sowie die Menge an richtig erinnerten Stimuli ($r = -.14$, $N = 63$, $p = .26$) korrelierten nicht mit der prozeduralen Lernleistung. Dies spricht dafür, dass die Lernleistung der Probanden wirklich auf einen impliziten Wissenserwerb und nicht auf explizites Wissen über die Sequenzen zurückzuführen ist. Beim Vergleich beider Maße unter der Standard- und Doppelaufgabenbedingung zeigte sich in der vermuteten Regelmäßigkeit der Abfolge kein Unterschied in einem t-Test für Messwiederholung ($t(63) = 1.53$, $p = .13$), während hinsichtlich der Menge an richtig erinnerten Stimuli ein signifikanter Unterschied deutlich wurde ($t(62) = 2.18$, $p = .03$). Alle Probanden konnten sich folglich in der Doppelaufgabenbedingung an signifikant weniger richtige Stimuli nacheinander erinnern.

Beim Vergleich von OCD-Patienten mit und ohne Medikation fanden sich auch unter der dual-task Bedingung keine Effekte der Medikation auf das implizite Sequenzlernen ($t(31) = 1.33$, $p = .19$). Weiterhin hatte das Geschlecht keinen Einfluss auf die prozedurale Lernleistung in der dual-task Bedingung ($t(62) = -1.49$, $p = .14$).

Keine signifikanten Zusammenhänge (Korrelationen nach Pearson) zeigten sich zwischen der prozeduralen Lernleistung und dem Alter ($r = -.18$, $N = 64$, $p = .16$), dem verbalen IQ ($r = .11$, $N = 64$, $p = .38$) sowie der verbalen ($r = .07$, $N = 64$, $p = .61$) und visuell-figuralen ($r = .01$, $N = 55$, $p = .96$) Gedächtnisleistung. Innerhalb der OCD-Gruppe wurden keine Zusammenhänge zwischen der prozeduralen Lernleistung und der Y-BOCS ($r = -.10$, $N = 32$, $p = .61$), dem VOCl ($r = -.14$, $N = 32$,

$p = .43$) sowie dem PI-WSUR ($r = -.01$, $N = 32$, $p = .94$) deutlich. Ein negativer Zusammenhang ergab sich zwischen der prozeduralen Lernleistung und dem BDI ($r = -.42$, $N = 32$, $p = .02$) sowie der MADRS ($r = -.43$, $N = 32$, $p = .02$).

Ein tendenzieller Zusammenhang zeigte sich zwischen der prozeduralen Lernleistung und dem Ausmaß, in dem die Probanden während der SRTT an die Bilder dachten ($r = .22$, $N = 64$, $p = .08$). In letzterer Variable unterschieden sich OCD-Patienten und gesunde Probanden allerdings nicht ($t(62) = 1.56$, $p = .12$). Bei den OCD-Patienten zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der impliziten Lernleistung und der verwendeten Mnemotechnik ($r = .14$, $N = 31$, $p = .44$). Es trat jedoch ein negativer Zusammenhang zwischen der Menge an vergessenen Bildern in der dual-task Bedingung und der prozeduralen Lernleistung auf ($r = -.37$, $N = 32$, $p = .04$). Die beiden letzten Variablen wurden in der gesunden Kontrollgruppe nicht erhoben. Bei den OCD-Patienten zeigte sich eine zufriedenstellende Bearbeitung der zusätzlichen Gedächtnisaufgabe. Von insgesamt 28 Objekten wurden insgesamt nur 0.3 Objekte ($SD = 0.9$) vergessen. Die Rate für falsch oder nicht mehr erinnerte Objekte lag folglich bei 1.2 %. Bei den gesunden Probanden wurde diese Variable nicht erfasst.

Abschließend lässt sich feststellen, dass sich bei den OCD-Patienten auch unter der Doppelaufgabenbedingung im Vergleich zu den gesunden Probanden eine Beeinträchtigung hinsichtlich der prozeduralen Lernleistung fand. Allerdings zeigte sich dieses Defizit weniger ausgeprägt als unter der Standardbedingung, was gegen unsere Hypothese spricht.

4.4 Prozedurales Lernen in den klinischen Kontrollgruppen

4.4.1 Prozedurales Lernen unter der Standardbedingung

Von besonderem Interesse war, ob die Patienten mit einer Zwangsstörung im Vergleich zu Patienten mit einer Depression oder einer Angststörung eine schlechtere prozedurale Lernleistung zeigen. Dabei wurde angenommen, dass sich die Patienten mit einer Depression oder einer Angststörung im prozeduralen Lernen von den OCD-Patienten aber nicht von der gesunden Kontrollgruppe unterscheiden.

Da ein Proband aus der Depressionsgruppe in der Generierungsaufgabe (siehe unten) mehr als sechs richtige Stimuli nacheinander in der Standardbedingung erinnerte, wurde er aus den Berechnungen ausgeschlossen.

In der Standardbedingung der SRTT zeigten sich bei den gesunden Probanden im Durchschnitt 2.6 ungültige Antworten (SD = 1.4), bei den OCD-Patienten 3.5 ungültige Antworten (SD = 2.5), bei den Patienten mit einer Depression 4.3 ungültige Antworten (SD = 3.3) und bei den Patienten mit einer Angststörung 3.7 ungültige Antworten (SD = 3.3). Die Gruppen unterschieden sich diesbezüglich nicht signifikant voneinander ($F(3,116) = 1.80, p = .15$). Weiterhin zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der prozeduralen Lernleistung (Differenz Block 6 - Block 5) und der Anzahl an ungültigen Antworten ($r = -.13, N = 120, p = .17$).

Auch hier wurde zunächst für die Standardbedingung mithilfe einer 4 (Gruppen) x 6 (Blöcke) ANOVA für Messwiederholung getestet, ob die untersuchten Gruppen im Reaktionszeitniveau differieren. Tabelle 10 gibt die Reaktionszeiten der untersuchten Gruppen in allen Blöcken wieder. Während keine Unterschiede im Reaktionszeitniveau zwischen den Gruppen ($F(3,115) = .83, p = .48$) sowie in der Interaktion von Block x Gruppe ($F(15,575) = 1.44, \epsilon = .44, p = .24$) gefunden wurden, unterschieden sich die Reaktionszeiten der sechs Blöcke hoch signifikant voneinander ($F(5,575) = 267.47, \epsilon = .45, p < .001$). Hinsichtlich der Anfangsgeschwindigkeit (Reaktionszeit von Block 1) zeigten sich in einer einfaktoriellen ANOVA keine signifikanten Unterschiede ($F(3,115) = 1.04, p = .38$) zwischen den Gruppen.

Tabelle 10: Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) in Millisekunden für die Reaktionszeiten von Block 1-6 in den untersuchten Gruppen unter der Standardbedingung.

| Gruppe | Block 1 M (SD) | Block 2 M (SD) | Block 3 M (SD) | Block 4 M (SD) | Block 5 M (SD) | Block 6 M (SD) |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| OCD | 490 (110) | 409 (102) | 388 (100) | 368 (103) | 361 (95) | 391 (81) |
| Angst | 499 (119) | 404 (79) | 390 (69) | 370 (64) | 363 (65) | 398 (62) |
| Depression | 525 (124) | 437 (95) | 406 (98) | 393 (99) | 385 (106) | 416 (92) |
| Gesunde | 472 (98) | 391 (82) | 373 (71) | 362 (67) | 350 (69) | 398 (63) |

Abbildung 14 zeigt die erwartete Abnahme der Reaktionszeiten in den Lernblöcken 2 bis 5 sowie den Anstieg in der Reaktionszeit zwischen dem letzten Lernblock (Block 5) und dem abschließenden Zufallsblock (Block 6), der das Ausmaß an prozeduralem Lernen widerspiegelt.

Zur Untersuchung des prozeduralen Lernens in den untersuchten Gruppen, wurden t-Tests für Messwiederholung für den Anstieg der Reaktionszeit von Block 5 auf Block 6 durchgeführt. Wie bei den OCD-Patienten und den gesunden Probanden (siehe Punkt 4.2) war auch der Anstieg in den Reaktionszeiten von Block 5 auf Block 6 bei den Patienten mit einer Angststörung ($t(31) = -7.25, p < .001$) sowie den Patienten mit einer Depression ($t(22) = -4.57, p < .001$) signifikant, was für prozedurales Lernen in allen Gruppen spricht.

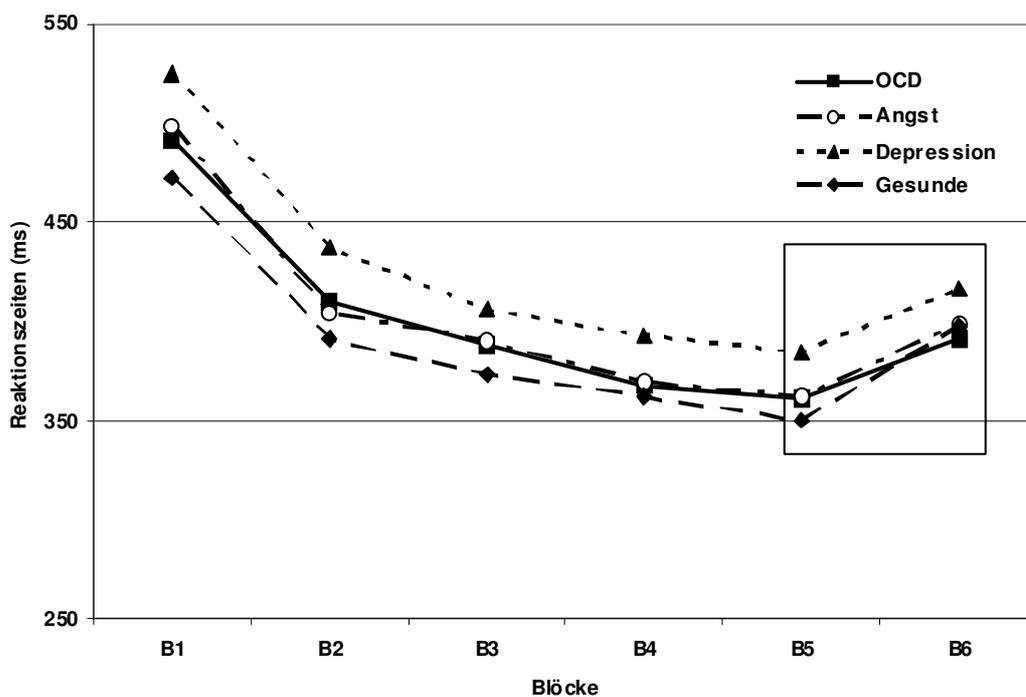


Abbildung 14: Darstellung der mittleren Reaktionszeiten in der SRTT unter der Standardbedingung über die Blöcke 1-6 für OCD-Patienten, Patienten mit einer Angststörung, depressive Patienten und gesunde Probanden. In Block 2 bis 5 wurden sich wiederholende Sequenzen dargeboten, in Block 1 und 6 eine Zufallssequenz. Aus Übersichtsgründen wurden die Standardabweichungen der Mittelwerte nicht eingefügt. Der Anstieg in der Reaktionszeit von Block 5 auf Block 6 (siehe Kästchen) spiegelt das Ausmaß an prozeduralem Lernen wider.

Die mittlere Differenz in der Reaktionszeit zwischen Block 5 und 6 als Maß für prozedurales Lernen betrug unter der Standardbedingung bei OCD 30 ms (SD = 30), bei den Patienten mit einer Angststörung 36 ms (SD = 28), bei den depressiven Patienten 32 ms (SD = 33) und bei der gesunden Kontrollgruppe 48 ms (SD = 21). Die Unterschiede zwischen den Gruppen in der prozeduralen Lernleistung wurden anhand einer einfaktoriellen ANOVA über die Differenzwerte berechnet. Zwischen den untersuchten Gruppen trat ein tendenzieller Unterschied in den Differenzwerten ($F(3,115) = 2.67$, $p = .05$) auf. In Abbildung 16 sind die Differenzwerte der untersuchten Gruppen in der Standardbedingung dargestellt. Anschließende post-hoc durchgeführte t-Tests zeigten, dass die OCD-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ein Defizit in der prozeduralen Lernleistungen aufwiesen ($t(62) = -2.83$, $p = .006$, $d = 0.7$), sich aber nicht von den Patienten mit einer Angststörung ($t(62) = -0.86$, $p = .39$, $d = 0.21$) oder einer Depression ($t(53) = 0.24$, $p = .81$, $d = 0.06$) unterschieden. Die gesunden Probanden differierten ebenfalls signifikant von den Patienten mit einer Depression ($t(53) = 2.24$, $p = .03$, $d = 0.58$) und tendenziell von den Patienten mit einer Angststörung ($t(62) = 1.96$, $p = .05$, $d = 0.49$).

Bei der Erfassung des expliziten Wissenserwerbs zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppe im Hinblick auf eine vermutete Regelmäßigkeit in der Stimulusabfolge sowie hinsichtlich der Menge an richtig erinnerten Stimuli, was in Tabelle 11 abgebildet ist.

Tabelle 11: Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen unter der Standardbedingung im expliziten Wissenserwerb, der anhand des verbalen Berichts zu vermuteten Regelmäßigkeiten in der Stimulusabfolge und der Menge an richtig erinnerten Stimuli in der Generierungsaufgabe erfasst wurde.

Angegeben sind die Mittelwerte (M) sowie die Standardabweichung (SD), die Freiheitsgrade (FG) sowie der F-Wert und das Signifikanzniveau (p).

| | OCD M (SD) | Angst M (SD) | Depression M (SD) | Gesunde M (SD) | FG | F | p |
|--------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------------|---------------------------|-----------|----------|----------|
| verbal | 2.3 (1.1) | 2.0 (1.1) | 1.6 (1.6) | 2.2 (1.4) | 3, 115 | 1.44 | .24 |
| Generierung | 4.3 (0.7) | 4.1 (0.8) | 4.2 (1.2) | 4.4 (1.1) | 3, 113 | 0.64 | .59 |

In der Generierungsaufgabe war sich - abgesehen von einem Patienten mit einer Depression, der sieben richtige Stimuli nacheinander erinnerte und von den weiteren Berechnungen zur Überprüfung von Hypothese 4a ausgeschlossen wurde - keiner der Probanden der kompletten Sequenz (= mehr als sechs richtige Stimuli nacheinander) in der Standardbedingung bewusst. Das Ausmaß, in dem eine Regelmäßigkeit vermutet wurde ($r = .06$, $N = 119$, $p = .55$), sowie die Menge an richtig erinnerten Stimuli ($r = .04$, $N = 117$, $p = .66$) korrelierten nicht mit der prozeduralen Lernleistung. Somit scheint die Lernleistung der Probanden wirklich für einen impliziten Wissenserwerb zu sprechen und nicht auf explizites Wissen über die Sequenzen zurückzuführen sein.

Die prozedurale Lernleistung in den Patientengruppen wurde nicht durch die aktuelle Medikation beeinträchtigt ($t(85) = -1.33$, $p = .19$). Auch das Geschlecht der Probanden hatte keinen Einfluss auf das implizite Lernen ($t(117) = -1.27$, $p = .21$).

Korrelationen nach Pearson brachten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der prozeduralen Lernleistung und dem Alter ($r = -.13$, $N = 119$, $p = .16$), der verbalen ($r = .14$, $N = 119$, $p = .14$) und nonverbalen ($r = .01$, $N = 110$, $p = .91$) Gedächtnisleistung sowie dem MADRS ($r = -.06$, $N = 87$, $p = .61$) und dem BAI bei den Angstpatienten ($r = .16$, $N = 29$, $p = .40$) zum Vorschein. Ein signifikanter Zusammenhang trat jedoch zwischen der prozeduralen Lernleistung und dem BDI ($r = -.31$, $N = 118$, $p = .001$) sowie dem Gesamtscore des VOCl ($r = -.28$, $N = 91$, $p = .008$) auf. Bei den Patienten mit einer Angststörung liegen lediglich bei sieben Probanden die Werte im VOCl vor, deshalb wurde nur bei den Patienten mit einer Depression sowie den gesunden Probanden die prozedurale Lernleistung anhand einer Kovarianzanalyse mit dem Wert des VOCl als Kovariate untersucht. Hier zeigte sich, dass der VOCl eine tendenziell signifikante Kovariate darstellte ($F(1,49) = 2.92$, $p = .09$) und sich nach statistischer Eliminierung der Kovariate die depressiven Patienten nicht mehr von den gesunden Probanden hinsichtlich der prozeduralen Lernleistung unterscheiden ($F(1,49) = 0.55$, $p = .46$). Ein tendenzieller Zusammenhang wurde weiterhin zwischen prozeduralem Lernen und der verbalen Intelligenz ($r = .16$, $N = 119$, $p = .09$), die anhand des WST erfasst wurde, deutlich. Eine anschließend durchgeführte Kovarianzanalyse mit dem Wert des WST als Kovariate zeigte jedoch, dass nach statistischer Eliminierung der Kovariate weiterhin ein

tendenzieller Unterschied im prozeduralen Lernen zwischen den Gruppen besteht ($F(3,114) = 2.24, p = .09$).

4.4.2 Prozedurales Lernen bei einer gleichzeitigen Gedächtnisaufgabe

Ausgehend von der Annahme, dass sich die vermuteten Unterschiede im prozeduralen Lernen zwischen den Gruppen besonders deutlich bei der gleichzeitigen Bearbeitung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigen, wurde überprüft, ob Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen bei der Bearbeitung der SRTT unter Vorgabe einer gleichzeitigen Gedächtnisaufgabe (dual-task Bedingung) auftreten.

In der Doppelaufgabenbedingung der SRTT zeigten sich bei den gesunden Probanden im Durchschnitt 2.6 ungültige Antworten ($SD = 2.0$), bei den OCD-Patienten 3.9 ungültige Antworten ($SD = 2.6$), bei den Patienten mit einer Depression 3.8 ungültige Antworten ($SD = 3.4$) und bei den Patienten mit einer Angststörung 3.5 ungültige Antworten ($SD = 3.8$). Die Gruppen unterschieden sich diesbezüglich nicht signifikant voneinander ($F(3,116) = 0.74, p = .53$). Weiterhin zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der prozeduralen Lernleistung unter der dual-task Bedingung und der Anzahl an ungültigen Antworten ($r = -.02, N = 120, p = .80$).

Mithilfe einer 4 (Gruppen) x 6 (Blöcke) ANOVA für Messwiederholung wurde überprüft, ob die untersuchten Gruppen im Reaktionszeitniveau differieren. Tabelle 12 gibt die Reaktionszeiten der untersuchten Gruppen in allen Blöcken wieder.

Tabelle 12: Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) in Millisekunden für die Reaktionszeiten von Block 1-6 in den untersuchten Gruppen unter der dual-task Bedingung

| Gruppe | Block 1 M (SD) | Block 2 M (SD) | Block 3 M (SD) | Block 4 M (SD) | Block 5 M (SD) | Block 6 M (SD) |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| OCD | 480 (130) | 420 (110) | 397 (108) | 383 (100) | 377 (100) | 396 (86) |
| Angst | 472 (97) | 409 (69) | 390 (72) | 371 (71) | 362 (67) | 395 (57) |
| Depression | 499 (103) | 459 (160) | 419 (130) | 421 (139) | 406 (112) | 426 (101) |
| Gesunde | 459 (96) | 406 (79) | 381 (68) | 373 (74) | 366 (71) | 400 (76) |

In der Doppelaufgabenbedingung zeigten sich über alle sechs Blöcke keine Unterschiede im Reaktionszeitniveau zwischen den Gruppen ($F(3,116) = 1.10$, $p = .35$) sowie in der Interaktion von Blöcke x Gruppe ($F(15,580) = 1.04$, $\epsilon = .63$, $p = .41$). Die Reaktionszeiten in den sechs Blöcke unterschieden sich hingegen hoch signifikant voneinander ($F(5,580) = 153.47$, $\epsilon = .63$, $p < .001$). Auch hinsichtlich der Anfangsgeschwindigkeit (Reaktionszeit in Block 1), die anhand einer einfaktoriellen ANOVA ermittelt wurde, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen unter der dual-task Bedingung ($F(3,116) = 0.66$, $p = .58$).

Abbildung 15 zeigt die erwartete Abnahme der Reaktionszeiten in den Lernblöcken 2 bis 5 sowie den Anstieg in der Reaktionszeit von Block 5 auf Block 6 als Maß für prozedurales Lernen.

Der Anstieg in den Reaktionszeiten von Block 5 auf Block 6 wurde mittels t-Tests für Messwiederholung für die untersuchten Gruppen überprüft. Er war nicht nur in der OCD-Gruppe und bei den gesunden Probanden (siehe Punkt 4.3) sondern auch bei den Patienten mit einer Angststörung ($t(31) = -6.08$, $p < .001$) und einer Depression ($t(23) = -3.43$, $p = .002$) signifikant, was für prozedurales Lernen in allen untersuchten Gruppen spricht. Die mittlere Differenz in der Reaktionszeit zwischen Block 6 und 5 betrug bei OCD 19 ms (SD = 30), bei der Angstgruppe 33 ms (SD = 31), bei den depressiven Patienten 20 ms (SD = 29) und bei der gesunden Kontrollgruppe 34 ms (SD = 34). Um die vermuteten Unterschiede zwischen den Gruppen in der prozeduralen Lernleistung unter der dual task Bedingung zu überprüfen, wurde eine einfaktorielle ANOVA für die Differenzwerte (Block 6 - Block 5) berechnet. Dabei unterschied sich die prozedurale Lernleistung der untersuchten Gruppen nur tendenziell voneinander ($F(3,116) = 2.10$, $p = .10$).

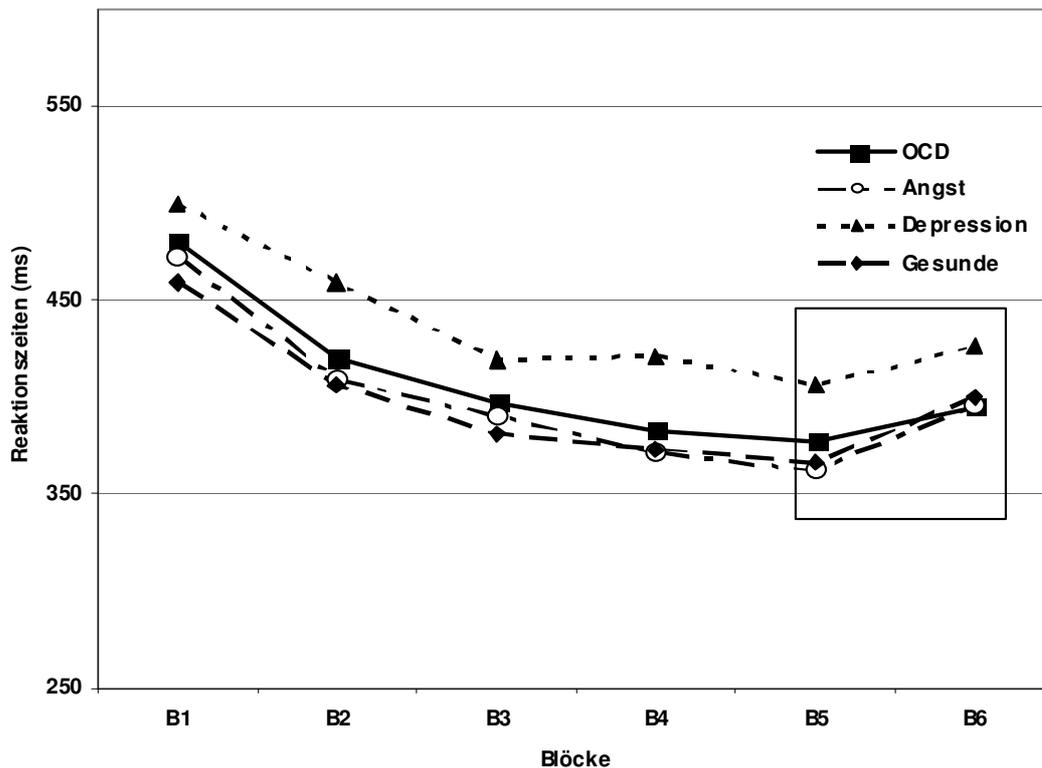


Abbildung 15: Darstellung der mittleren Reaktionszeiten in der SRTT unter der dual-task Bedingung in den Blöcken 1-6 für OCD-Patienten, Patienten mit einer Angststörung (AG), depressiven Patienten (DG) und der gesunden Kontrollgruppe (KG).

In Block 2 bis 5 wurden sich wiederholende Sequenzen dargeboten, in Block 1 und 6 eine Zufallssequenz, gleichzeitig musste eine Arbeitsgedächtnisaufgabe bearbeitet werden. Aus Übersichtsgründen wurden die Standardabweichungen der Mittelwerte nicht eingefügt. Der Anstieg in der Reaktionszeit von Block 5 auf Block 6 (siehe Kästchen) spiegelt das Ausmaß an prozeduralem Lernen wider.

Post hoc durchgeführte t-Tests zeigten, dass die Kontrollgruppe ($t(62) = 1.89$, $p = .06$, $d = 0.47$) und die Patienten mit einer Angststörung ($t(62) = -1.89$, $p = .06$, $d = 0.47$) tendenziell mehr als die OCD-Patienten lernten, während sich die Lernleistung von OCD-Patienten und Patienten mit einer Depression nicht signifikant unterschied ($t(54) = 0.17$, $p = .87$, $d = 0.03$). Weiterhin zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Lernleistung der Gesunden ($t(54) = 1.62$, $p = .11$, $d = 0.44$) und der Patienten mit einer Angststörung ($t(54) = 1.62$, $p = .11$, $d = 0.43$) im Vergleich zu den depressiven Patienten. Dies ist in Abbildung 16 dargestellt.

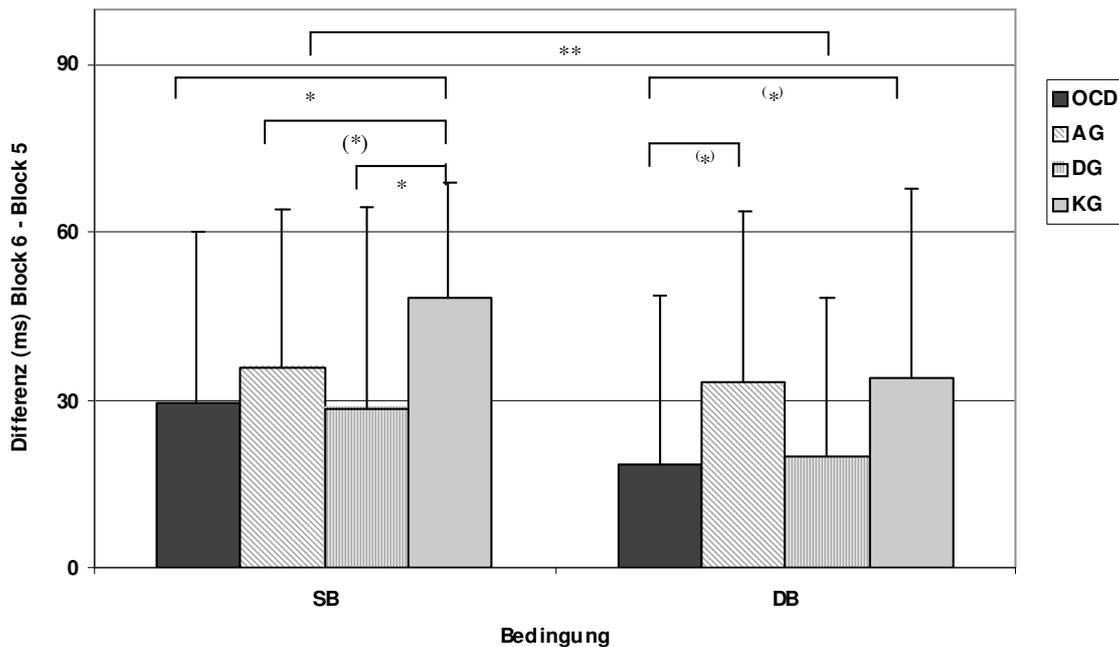


Abbildung 16: Darstellung der Differenzwerte zwischen Block 5 und Block 6 bei OCD-Patienten, Patienten mit einer Angststörung (AG), depressiven Patienten (DG) und der gesunden Kontrollgruppe (KG) unter der Standard- (SB) und Doppelaufgabenbedingung (DB). Die Sternchen drücken das Signifikanzniveau der Ergebnisse aus ($p \leq .10 = *$, $p \leq .05 = *$, $p \leq .01 = **$).

Zum Vergleich der Differenzwerte in den Reaktionszeiten von Block 5 und Block 6 (Ausmaß des prozeduralen Lernens) zwischen den untersuchten Gruppen in der Standard- und Doppelaufgabenbedingung wurde eine 4 (Gruppen) x 2 (Bedingung) ANOVA für Messwiederholung durchgeführt. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen ($F(1,115) = 11.40$, $p = .001$), jedoch kein Interaktionseffekt ($F(3,115) = 0.77$, $p = .52$), was bedeutet, dass alle Gruppen unter der Doppelaufgabenbedingung signifikant weniger lernten als unter der Standardbedingung. Dies ist in Abbildung 16 dargestellt.

Tabelle 13 zeigt, dass im expliziten Wissenserwerb keine Unterschiede zwischen den Gruppe im Hinblick auf eine vermutete Regelmäßigkeit in der Stimulusabfolge sowie in der Menge an richtig erinnerten Stimuli auftraten. Bei der Generierungsaufgabe war sich keiner der Probanden der kompletten Sequenz (= mehr als sechs richtige Stimuli nacheinander) in der Doppelaufgabenbedingung bewusst. Das Ausmaß, in dem eine Regelmäßigkeit vermutet wurde ($r = -.07$, $N = 120$, $p = .43$), sowie die

Anzahl richtig erinnerten Stimuli ($r = -.08$, $N = 118$, $p = .42$) korrelierten nicht mit der prozeduralen Lernleistung. Folglich scheint die Lernleistung der Probanden wirklich auf einen impliziten Wissenserwerb und nicht auf explizites Wissen über die Sequenzen zurückzuführen sein.

Tabelle 13: Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen unter der Doppelaufgabenbedingung im expliziten Wissenserwerb, der anhand des verbalen Berichts zu vermuteten Regelmäßigkeiten in der Stimulusabfolge und der Menge an richtig erinnerten Stimuli in der Generierungsaufgabe erfasst wurde.

Angegeben sind die Mittelwerte (M) sowie die Standardabweichung (SD), die Freiheitsgrade (FG) sowie der F -Wert und das Signifikanzniveau (p).

| | OCD M (SD) | Angst M (SD) | Depression M (SD) | Gesunde M (SD) | FG | F | p |
|--------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-----------|----------|----------|
| verbal | 2.19 (1.0) | 1.94 (1.16) | 1.42 (1.53) | 1.88 (1.26) | 3, 116 | 1.82 | .15 |
| Generierung | 3.84 (0.99) | 3.75 (1.11) | 3.52 (0.85) | 4.1 (0.94) | 3, 114 | 1.58 | .20 |

Zum Vergleich des expliziten Wissenserwerbs der Gruppen unter der Standard- und Doppelaufgabenbedingung wurde für die Variablen zur Erfassung des expliziten Wissenserwerbs eine 4 (Gruppen) x 2 (Bedingung) ANOVA für Messwiederholung durchgeführt. Hinsichtlich der vermuteten Regelmäßigkeit in der Stimulusabfolge zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt über die Bedingungen ($F(1,116) = 4.94$, $p = .03$), jedoch kein signifikanter Interaktionseffekt ($F(3,116) = 0.66$, $p = .58$). Folglich vermuteten alle Gruppen signifikant weniger Regelmäßigkeiten in der Stimulusabfolge unter der dual-task Bedingung. Ein ähnliches Bild ergab sich hinsichtlich der Menge an richtig erinnerten Stimuli in der Generierungsaufgabe. Auch hier trat ein signifikanter Haupteffekt über die Bedingungen ($F(1,113) = 10.63$, $p = .001$), aber kein Interaktionseffekt auf ($F(3,113) = 0.38$, $p = .77$). Dies bedeutet, dass alle Probanden in der dual-task Bedingung signifikant weniger richtige Stimuli erinnerten als unter der Standardbedingung.

Die Medikation hatte keine Auswirkungen auf die prozedurale Lernleistung der Patientengruppen ($t(86) = 0.81$, $p = .42$). In der dual-task Bedingung zeigten sich Unterschiede in der prozeduralen Lernleistung zwischen Männern und Frauen ($t(118) = 2.66$, $p = .009$), wobei die Männer signifikant weniger implizit lernten als die Frauen. Die männlichen Probanden berichteten während der dual-task Bedingung

signifikant mehr an die Bilder gedacht zu haben als die weiblichen ($t(118) = 2.50$, $p = .01$), während sich die Anzahl der vergessenen Bilder zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschied ($t(62) = 0.43$, $p = .67$).

Keine signifikanten Zusammenhänge (Korrelationen nach Pearson) bestanden zwischen sequenzspezifischem Lernen und verbalem IQ ($r = -.01$, $N = 120$, $p = .88$) sowie verbaler ($r = .11$, $N = 120$, $p = .22$) und nonverbaler ($r = .05$, $N = 111$, $p = .63$) Gedächtnisleistung, dem MADRS ($r = -.11$, $N = 88$, $p = .32$) sowie dem BAI bei den Angstpatienten ($r = .06$, $N = 29$, $p = .76$). Es fand sich jedoch eine negative Korrelation zwischen der Lernleistung und dem BDI ($r = -.22$, $N = 119$, $p = .02$), dem VOCl ($r = -.21$, $N = 92$, $p = .04$) sowie dem Alter der Probanden ($r = -.22$, $N = 120$, $p = .02$). Folglich sinkt die prozedurale Lernleistung bei gleichzeitiger Bearbeitung einer Gedächtnisaufgabe mit steigendem Alter ab. Eine anschließend durchgeführte Kovarianzanalyse mit dem Alter als Kovariate und dem Differenzwert (Block 6 - Block 5) als abhängige Variable zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen nach der statistischen Eliminierung des Einflusses des Alters auf die Lernleistung ($F(3,115) = 2.68$, $p = .05$). Anschließend durchgeführte ein-faktorielle Kovarianzanalysen mit dem Alter als Kovariate, in der je zwei Gruppen miteinander verglichen wurden, zeigten signifikant schlechtere Lernleistungen der OCD-Gruppe im Vergleich zu den gesunden Probanden ($F(1,61) = 6.48$, $p = .01$) sowie zu den Patienten mit einer Angststörung ($F(1,61) = 4.86$, $p = .03$), während sich die anderen Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden ($ps > .18$). Keine signifikanten Korrelationen fanden sich hinsichtlich der prozeduralen Lernleistung und der verwendeten Mnemotechnik ($r = .09$, $N = 62$, $p = .47$), der Beschäftigung mit den Bildern bei Bearbeitung der SRTT ($r = .01$, $N = 120$, $p = .91$) sowie der Menge an vergessenen Bildern in der Doppelaufgabenbedingung ($r = .06$, $N = 64$, $p = .64$). Sowohl bei den OCD-Patienten als auch bei den Patienten mit einer Angststörung zeigte sich eine zufriedenstellende Bearbeitung der zusätzlichen Gedächtnisaufgabe. Von insgesamt 28 Objekten vergaßen die OCD-Patienten insgesamt nur 0.3 Objekte (1.2 %; $SD = 0.9$), die Angstpatienten 0.8 Objekte (2.7 %; $SD = 1.3$). Zwischen beiden Gruppen ergaben sich dabei keine signifikanten Unterschiede ($t(62) = 1.48$, $p = .15$). Bei den gesunden Probanden und den Patienten mit einer Depression wurde die Anzahl der vergessenen Objekte nicht erfasst.

Abschließend lässt sich feststellen, dass unsere Hypothese, die von einer besseren prozeduralen Lernleistung bei den Patienten mit einer Angststörung oder einer Depression im Vergleich zu den OCD-Patienten ausging, nicht zutraf. Während die Angstgruppe nur unter der Doppelaufgabenbedingung eine tendenziell bessere prozedurale Lernleistung als die OCD-Patienten zeigte, unterschieden sich die Patienten mit einer Depression im prozeduralen Lernen nicht von den OCD-Patienten.

4.5 Prozedurales Lernen in den Symptomdimensionen der OCD

4.5.1 Symptomdimensionen nach der Y-BOCS und prozedurales Lernen

Für die Durchführung einer Faktorenanalyse war die Stichprobengröße unserer Studie zu klein. Deshalb wurden zur Beurteilung des Einflusses der verschiedenen Symptomdimensionen auf das prozedurale Lernen die Dimensionen wie in früheren Studien zum einen unter Bezugnahme auf Faktorenanalysen an großen klinischen Stichproben (Pujol et al., 2004, van den Heuvel et al., 2008) berechnet. Zum anderen wurden dazu die Unterdimensionen der Selbstbeurteilungsverfahren VOCI und PI-WSUR herangezogen (Mataix-Cols et al., 2004). Unsere Hypothese war, dass sich zwischen den verschiedenen Symptomdimensionen der OCD Unterschiede im prozeduralen Lernen zeigen. Aufgrund der Stichprobengröße haben diese Befunde jedoch lediglich exploratorischen Charakter.

Basierend auf faktorenanalytischen Auswertungen großer Stichproben von Patienten mit einer Zwangsstörung (Leckman et al., 1997, Mataix-Cols et al., 1999, Summerfeldt et al., 1999) wurden die Items der Symptom-Checkliste der Y-BOCS zu folgenden vier Dimensionen zusammengefasst:

Kontrolle = („aggressive Zwangsgedanken“ + „Kontrolle“ + „sexuelle Zwangsgedanken“ + „Zwangsgedanken Religion“ + „Zwangsgedanken Körper“)/5

Symmetrie = („Zwangsgedanken Symmetrie“ + „Wiederholungszwang“ + „Ordnungszwang“ + „Zählzwang“) /4

$Kontamination = (\text{„Verschmutzungsgedanken“} + \text{„Waschzwang“})/2$

$Horten = (\text{„Zwangsgedanken Sammeln“} + \text{„Sammelzwang“})/2$

Wie bei van den Heuvel et al. (2008) wurde jede Dimension durch die Anzahl der berücksichtigten Items geteilt, um über die verschiedenen Dimensionen hinweg vergleichbare Scores zu erhalten. Die Annahme von vier Faktoren brachte laut einer Übersichtsarbeit von Mataix-Cols et al. (2005) wiederholt die konsistentesten Befunde im Hinblick auf Faktorenanalysen zur Gewinnung von Symptomdimensionen. Auf der Basis dieser Dimensionsdefinitionen fanden sich bei den OCD-Patienten keine Unterschiede in der Symptomausprägung bezüglich des Geschlechts ($t(30) < -1.58$, $p > .13$) sowie des Alters bei Störungsbeginn ($t(30) < -1.45$, $p > .16$). Weiterhin ließ sich zwischen den Symptomausprägungen und der verbalen Gedächtnisleistung ($r_s < -.11$, $N = 32$, $p > .59$) sowie der verbalen Intelligenz ($r_s < .27$, $N = 32$, $p > .14$) kein Zusammenhang feststellen. Lediglich zwischen der nonverbalen Gedächtnisleistung im RCFT und der Ausprägung des Faktors „Horten“ ($r = -.39$, $N = 32$, $p = .03$) zeigte sich ein signifikanter negativer Zusammenhang.

Zur Berechnung des Einflusses der dimensionalen Symptomausprägungen auf die prozedurale Lernleistung wurden multiple lineare Regressionsanalysen durchgeführt mit den Symptomdimensionen als Prädiktoren und der prozeduralen Lernleistung (Differenz Block 6 – Block 5) als Kriterium. Zunächst wurde überprüft, ob die Voraussetzungen zur Durchführung einer Regressionsanalyse erfüllt sind. Die Unabhängigkeit der Prädiktoren wurde anhand paarweiser Korrelationen zwischen den Prädiktorvariablen überprüft. Aufgrund der niedrigen Korrelationen konnte Multikollinearität ausgeschlossen werden ($r_s < .29$, $N = 32$, $p > .11$). Lediglich die Dimensionen Kontrolle und Symmetrie korrelierten tendenziell miteinander ($r = .34$, $N = 32$, $p = .06$). Weiterhin wurde mittels des Durbin-Watson Koeffizient überprüft, ob eine Autokorrelation der Residuen vorlag. Koeffizienten < 1 oder > 3 sprechen für Autokorrelation. Der Durbin-Watson Koeffizient lag bei 1.96, was gegen eine Autokorrelation der Residuen spricht. Durch die vorliegenden Symptomdimensionen wurden in der Standardbedingung 23.4 % der Varianz ($R^2 = .23$) der impliziten Lernleistung aufgeklärt. R^2 war nicht signifikant ($F(4,27) = 2.07$, $p = .11$). Dennoch soll im Folgenden deskriptiv dargestellt werden, inwieweit die verschiedenen Symptomdimensionen die Lernleistung vorhersagen. Die Dimension „Horten“ ($\beta = -.37$) stellte den stärksten Prädiktor zur Vorhersage der prozeduralen

Lernleistung dar. Als negativer Prädiktor führte eine höhere Ausprägung der Dimension „Horten“ folglich zu einer niedrigeren prozeduralen Lernleistung. Alle anderen Dimensionen hatten einen geringeren Einfluss auf die Lernleistung („Symmetrie“: $\beta = -.07$, „Waschen“: $\beta = -.25$). Die Dimension „Kontrolle“ stellte den einzigen positiven Prädiktor ($\beta = .26$) dar.

In der Doppelaufgabenbedingung wurden nur 7,1 % der Varianz durch die Faktoren aufgeklärt, weshalb auf eine ausführlichere Darstellung der Daten verzichtet wird.

4.5.2 Subskalen der Selbstbeurteilungsverfahren und prozedurales Lernen

Mataix-Cols et al. (2004) benutzten die Subskalen des PI-WSUR, um Unterschiede zwischen den verschiedenen Symptomdimensionen der OCD zu berechnen. Aus diesem Grund wurde auch in der vorliegenden Arbeit der Zusammenhang zwischen prozeduralem Lernen und den Subskalen der Selbstbeurteilungsinstrumente PI-WSUR und VOCl mithilfe von Regressionsanalysen untersucht.

Die einzelnen Items des PI-WSUR können zu den fünf Subskalen „Verschmutzungsgedanken und Waschwänge“, „Bekleidungs- und Körperpflegezwänge“, „Kontrollzwänge“, „obsessive Gedanken sich/jemand zu verletzen“ und „obsessive Impulse sich/jemand zu verletzen“ zusammengefasst werden. Beim VOCl können aus den Einzelitems die sechs Subskalen „Kontamination“, „Kontrolle“, „Obsessionen“, „Horten“, „just right“ und „Unentschlossenheit“ gebildet werden.

Mithilfe einer multiplen Regressionsanalyse sollte der Einfluss der Subskalen des VOCl als auch des PI-WSUR auf die implizite Lernleistung als abhängige Variable untersucht werden. Bei der Überprüfung der Voraussetzungen zeigte sich, dass sowohl die Subskalen des PI-WSUR als auch des VOCl teilweise hoch miteinander korrelierten (Korrelationsmatrix siehe Anhang) und die Prädiktoren somit nicht voneinander unabhängig sind. Folglich sind die Fragebogendaten nicht für die Untersuchung unserer Fragestellung geeignet.

Obwohl die Ergebnisse lediglich exploratorischen Charakter haben, zeigten sich zwischen den dimensional Symptomausprägungen der Zwangsstörung Unter-

schiede im prozeduralen Lernen, was mit unserer Hypothese im Einklang steht. Dabei stellte die Dimension „Horten“ den stärksten Prädiktor zur Vorhersage der prozeduralen Lernleistung dar.

4.6 Prozedurales Lernen und das Alter bei Beginn der OCD

Abschließend wurde der Frage nachgegangen, ob sich Unterschiede im prozeduralem Lernen zwischen early- und late-onset OCD finden lassen. In der Literatur wird diskutiert, anhand welchen Alterskriteriums die Unterscheidung zwischen early- und late-onset OCD erfolgen soll (Henin et al., 2001, Hemmings et al., 2004, Hwang et al., 2007, Jänsch et al., 2007, Roth et al., 2005). Da early-onset OCD wiederholt durch den Beginn der Zwangserkrankung vor dem 18. Lebensjahr definiert wurde (Henin et al., 2001, Hemmings et al., 2004, Hwang et al., 2007, Sobin, Blundell & Karayiorgou, 2000), wurden in unserer Stichprobe Patienten mit Beginn der OCD vor dem 18. Lebensjahr in die early-onset Gruppe eingeteilt (N = 14). Bei Beginn der OCD nach dem 18. Lebensjahr wurden die Patienten der late-onset Gruppe (N = 18) zugeordnet. Die Angaben zum Beginn der Störung beruhten dabei auf retrospektiven Daten. Die Probanden wurden befragt, wie alt sie ihrer Erinnerung zufolge waren, als die Zwangsstörung zum ersten Mal manifest wurde.

Das Alter bei Beginn lag bei der early-onset Gruppe im Schnitt bei 11 Jahren (SD = 3.4), bei der late-onset Gruppe bei 23 Jahren (SD = 4.5). Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in der Geschlechtsverteilung ($\chi^2 = 1.56$, $p = .21$). Weiterhin ließen sich anhand von t-Tests mit dem Alter bei Störungsbeginn als unabhängige Variable keine Unterschiede im Alter bei Teilnahme an der Studie ($t(30) = 0.02$, $p = .99$), in der verbalen Intelligenz ($t(30) = 0.90$, $p = .34$), der verbalen ($t(30) = -0.40$, $p = .70$) und der visuell-figuralen Gedächtnisleistung ($t(30) = 1.24$, $p = .23$), im subjektiven Schweregrad der Erkrankung ($t(30) = 0.18$, $p = .86$), im BDI ($t(30) = 1.38$, $p = .18$), im Y-BOCS- ($t(30) = -1.04$, $p = .31$), VOCl- ($t(30) = 0.12$, $p = .90$) und PI-WSUR Gesamtscore ($t(30) = 0.36$, $p = .72$) sowie in den Symptombdimensionen des VOCl ($ts(30) < 0.45$, $ps > .66$), des PI-WSUR ($ts(30) < -1.10$, $ps > .28$) und der Y-BOCS ($ts(30) < -1.45$, $ps > .16$) nachweisen. Signifikante

Unterschiede zeigten sich jedoch in der MADRS ($t(30) = 0.26, p = .02$), wobei die Patienten mit early-onset OCD depressiver eingeschätzt wurden als die late-onset Gruppe.

Ein t-Test mit dem Alter bei Störungsbeginn als unabhängige Variable und der Differenz in den Reaktionszeiten (Block 6 – Block 5) der Standardbedingung als abhängige Variable zeigte einen tendenziellen Unterschied zwischen beiden Gruppen ($t(30) = -1.76, p = .09, d = 0.61$). In der Standardbedingung lag die mittlere Reaktionszeitendifferenz zwischen Block 5 und 6 für early-onset bei 19 ms (SD = 35) und für late-onset bei 38 ms (SD = 25). Folglich lernte die early-onset Gruppe tendenziell weniger als die late-onset Gruppe.

Beim Vergleich der Reaktionszeitendifferenzen in der Standardbedingung zwischen OCD-Patienten mit early- und late-onset im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (M = 48, SD = 21) mittels einer einfaktoriellen ANOVA, ergab sich ein hoch signifikanter Unterschied ($F(2,61) = 6.25, p = .003$). Dabei lernte die early-onset Gruppe signifikant weniger als die gesunde Kontrollgruppe ($t(44) = -3.48, p = .001, d = 1.00$), während sich die gesunden Probanden und die late-onset Gruppe nicht signifikant voneinander unterschieden ($t(48) = -1.58, p = .12, d = 0.43$). Die Unterschiede in den Reaktionszeitendifferenzen zwischen Block 5 und Block 6 bei OCD-Patienten mit early-onset, late-onset und den gesunden Probanden sind in Abbildung 17 dargestellt.

Bei einer gleichzeitigen Arbeitsgedächtnisaufgabe (Doppelaufgabenbedingung) unterschieden sich early- und late-onset nicht signifikant voneinander ($t(30) = -0.74, p = .46, d = 0.26$), auch beim Vergleich von OCD-Patienten mit early- und late-onset OCD mit gesunden Probanden mittels einer einfaktoriellen ANOVA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($F(2,61) = 2.23, p = .14$). Allerdings unterschieden sich die early-onset Gruppe und die gesunden Probanden unter der dual-task Bedingung tendenziell voneinander ($t(44) = -1.74, p = .09, d = 0.55$).

Wie in unserer Hypothese angenommen, zeigten sich zwischen early- und late-onset OCD Unterschiede in der prozeduralen Lernleistung. Dabei trat bei Patienten mit early-onset OCD ein größeres prozeduales Lerndefizit auf als bei Patienten mit late-onset OCD.

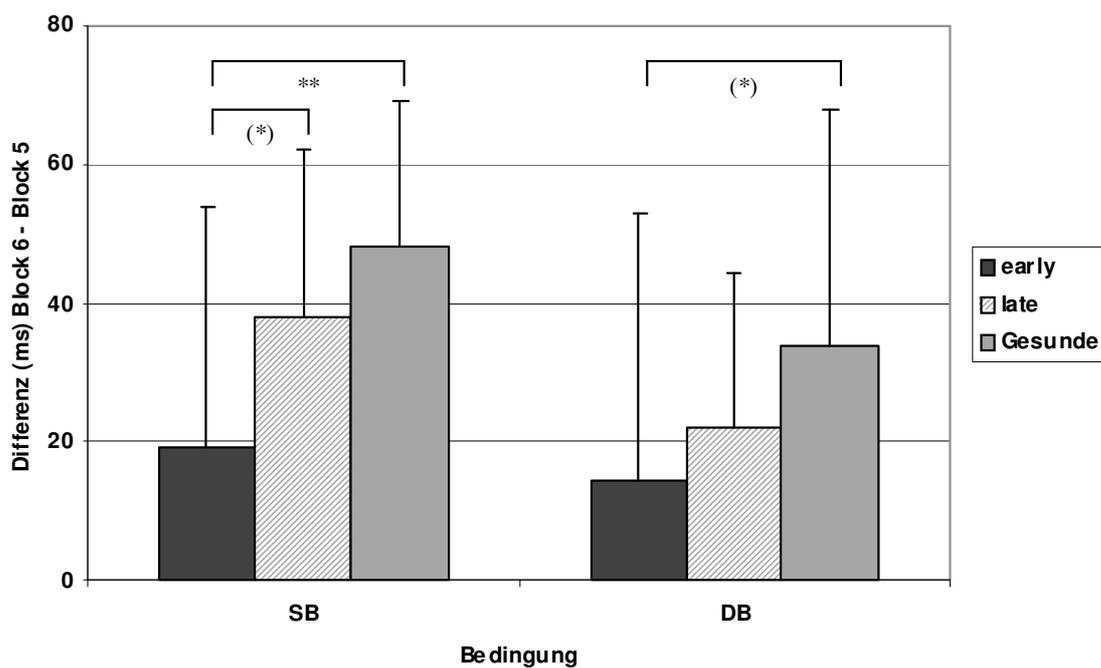


Abbildung 17: Darstellung der Unterschiede in den Reaktionszeitdifferenzen zwischen Block 5 und Block 6 bei OCD-Patienten mit early-onset (early), late-onset (late) und den gesunden Probanden unter der Standard- (SB) und Doppelaufgabenbedingung (DB).

Die Sternchen drücken aus, auf welchem Signifikanzniveau die Ergebnisse signifikant wurden ($p \leq .10 = (*)$, $p \leq .05 = *$, $p \leq .01 = **$).

5 Diskussion

In dieser Studie wurde die prozedurale Lernleistung von Patienten mit einer Zwangsstörung untersucht. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Defizite im prozeduralen Lernen bei OCD-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden nachzuweisen und die Spezifität dieser Beeinträchtigung im Vergleich zu Patienten mit einer Angststörung oder einer Depression zu untersuchen. Diese Fragestellung ist unter ätiologischen Gesichtspunkten relevant, denn die vermuteten Einbußen im prozeduralen Lernen wären ein weiterer Hinweis auf die Annahme einer fronto-striatalen Dysfunktion als zugrundeliegender Pathomechanismus der Zwangserkrankung. Hieraus könnten sich für die Behandlung der Zwangserkrankung in Zukunft sowohl pharmakologische als auch psychotherapeutische Implikationen ableiten lassen. Weiterhin sollte in der vorliegenden Studie die Hypothese untersucht werden, ob sich die angenommenen Defizite im prozeduralen Lernen bei OCD-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden und klinischen Kontrollgruppen besonders deutlich bei der gleichzeitigen Bearbeitung einer Gedächtnisaufgabe während der SRTT (dual-task, Doppelaufgabenbedingung) zeigen. Hintergrund ist die Annahme, dass OCD-Patienten neuronale Netzwerke des expliziten Lernens nutzen, um die fronto-striatalen Defizite auszugleichen. Dies soll durch die dual-task Bedingung verhindert werden, indem durch die gleichzeitige Auslastung des Arbeitsgedächtnisses die Kompensation der fronto-striatalen Dysfunktion durch die Nutzung expliziter Netzwerke bei OCD-Patienten nicht mehr möglich sein soll. In der Forschung wird zunehmend von der Zwangsstörung als einer heterogenen Erkrankung ausgegangen. Von besonderem Interesse sind dabei Unterschiede zwischen den dimensional Symptomausprägungen der OCD sowie dem Alter bei Störungsbeginn. Deshalb sollte weiterhin untersucht werden, ob sich Unterschiede im prozeduralen Lernen zwischen den verschiedenen Symptomdimensionen der Zwangserkrankung sowie dem Alter bei Störungsbeginn ergeben. Leistungen im nicht-räumlichen Sequenzlernen konnten aufgrund technischer Probleme nicht ausgewertet werden.

Hauptergebnis der Untersuchung war, dass OCD-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe Defizite im impliziten Sequenzlernen zeigen (siehe Punkt 5.1). Bei einer gleichzeitigen Gedächtnisaufgabe (Doppelaufgabenbedingung) war

die Lernleistung bei beiden Gruppen reduziert, wobei sich die Defizite im prozeduralen Lernen bei Patienten mit einer Zwangsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden weniger deutlich zeigten als unter der Standardbedingung (siehe Punkt 5.2). Im Vergleich zu den klinischen Kontrollgruppen (Angststörung und Depression) konnten die Einbußen im prozeduralen Lernen nicht als spezifisches Merkmal der OCD-Patienten nachgewiesen werden (siehe Punkt 5.3). Auch die Patienten mit einer Angststörung oder einer Depression zeigten im Vergleich zu den gesunden Probanden Einbußen im prozeduralen Lernen. Bezüglich der vermuteten Heterogenität der Zwangsstörung zeigte sich, dass bei OCD-Patienten mit früherem Beginn der Zwangsstörung (siehe Punkt 5.5) sowie einer hohen Ausprägung in der Dimension „Horten“ (siehe Punkt 5.4) eine stärkere Beeinträchtigung im prozeduralen Lernen auftrat.

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Hinblick auf jede der Hypothesen im Einzelnen diskutiert.

5.1 Prozedurales Lernen bei OCD-Patienten

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass die Zwangserkrankung mit einer reduzierten prozeduralen Lernleistung einhergeht. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zeigten die OCD-Patienten eine signifikant beeinträchtigte Leistung im sequenzspezifischen Lernen unter der Standardbedingung, was mit der Annahme einer fronto-striatalen Dysfunktion bei OCD und unserer Hypothese im Einklang steht.

Dieser Befund bestätigt Ergebnisse aus anderen Studien (Joel et al., 2005, Kathmann et al., 2005, Marker et al., 2006), die ebenfalls Defizite in der prozeduralen Lernleistung bei OCD-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden feststellten. Ein Widerspruch ergibt sich jedoch zu den Befunden von Rauch et al. (1997a, 2007), die keine Defizite im prozeduralen Lernen bei der Zwangsstörung fanden. Dies ist möglicherweise durch Unterschiede im Versuchsaufbau sowie in der Erfassung von prozeduralem Lernen zu erklären. Rauch et al. (1997a, 2007) benutzen Variationen der SRTT im Rahmen von Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren. Besonders kritisch ist dabei die Erfassung des Ausmaßes an prozeduralem Lernen zu sehen. So

wurde bei Rauch et al. (1997a) prozedurales Lernen über die Differenz der Reaktionszeiten zwischen den Baseline- und den Lernblöcken statt über die Differenz zwischen letztem Lernblock und abschließendem Zufallsblock berechnet. Dadurch lässt sich das Ausmaß an prozeduralem Lernen nicht von den verbesserten Reaktionszeiten durch die Vertrautheit mit der Aufgabe unterscheiden. Außerdem wurden in der Studie von Rauch et al. (1997a) insgesamt nur 18 Probanden (neun Probanden pro Gruppe) untersucht, was zum einen die Anfälligkeit für statistische Fehler erhöht, zum anderen die Power beeinträchtigt. Rauch et al. (2007) erhoben ihre Ergebnisse ebenfalls an einer kleinen Stichprobe (insgesamt 24 Probanden). Sie gaben abwechselnd Zufalls- und Lernblöcke vor. Auch in dieser Studie wurde implizites Lernen durch die Unterschiede in den Reaktionszeiten zwischen den alternierend vorgegebenen Zufalls- und Lernblöcken erfasst. Die Erfassung von prozeduralem Lernen über die Differenz von letztem Lernblock und abschließendem Zufallsblock erfolgte auch in den Studien von Marker et al. (2006) und Goldman et al. (2008) nicht. Marker et al. (2006) gaben den Probanden nur Lernblöcke vor (insgesamt 1200 Trials) und folgerten den Erwerb von implizitem Lernen aus der allgemeinen Verbesserung der Reaktionszeiten. Goldman et al. (2008) gaben nach drei Zufallsblöcken sieben Lernblöcke vor (insgesamt 840 Trials in den Lernblöcken) und berechneten prozedurales Lernen über den Unterschied im Reaktionszeitniveau zwischen den untersuchten Gruppen. In beiden Studien wurden deutlich mehr Lerntrials vorgegeben als in unserem Experiment (576 Trials). Dabei wurde sowohl bei Marker et al. (2006) als auch bei Goldman et al. (2008) keine Dissoziation von explizitem und implizitem Lernen angestrebt, sondern der Erwerb von gleichzeitigem explizitem Lernen gefördert. Bei beiden Studien kann folglich nicht beurteilt werden, ob tatsächlich implizites Lernen erfasst wurde. Obwohl die Erfassung von prozeduralem Lernen über die Differenz zwischen letztem Lernblock und abschließendem Zufallsblock als sehr sensitives Maß empfohlen wird (Knopman & Nissen, 1987, Robertson, 2007), scheint die vorliegende Studie außer Kathmann et al. (2005) die einzige zu sein, die bei der Erfassung von prozeduralem Lernen bei OCD-Patienten diesem Vorgehen folgte.

Sowohl OCD-Patienten als auch gesunde Probanden zeigten eine gute Leistung bei der Bearbeitung der SRTT, wobei tendenziell mehr ungültige Antworten bei den OCD-Patienten registriert wurden. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die

OCD-Patienten weniger genau und dafür schneller reagierten als die gesunde Kontrollgruppe und dadurch mehr Fehler machten. Folglich wäre es möglich, dass die prozedurale Lernleistung der OCD-Patienten in Wirklichkeit noch stärker beeinträchtigt ist, falls diese zugunsten schnellerer Reaktionen mehr Fehler in Kauf genommen hätten. Dagegen spricht jedoch, dass es keinen Zusammenhang zwischen der prozeduralen Lernleistung und der Anzahl der ungültigen Antworten gibt. Dabei ist zu bedenken, dass die Erfassung der Fehler anhand der ungültigen Antworten kein reines Fehlermaß darstellt, da in diesen Wert nicht nur echte Fehler sondern auch technische Probleme (wie z.B. Probleme mit den Tasten) miteingingen. Da sowohl unter der Standard- als auch unter der Doppelaufgabenbedingung lediglich ein tendenzieller Unterschied zwischen OCD-Patienten und Gesunden auftrat und sich beim Vergleich mit OCD-Patienten, Gesunden, depressiven Patienten und Patienten mit einer Angststörung kein Unterschied zwischen den Gruppen mehr zeigte, kann davon ausgegangen werden, dass alle Gruppen die SRTT zufriedenstellend bearbeiteten. Die Einbußen im prozeduralen Lernen der OCD-Patienten sind folglich nicht über Unterschiede in der Fehleranzahl zu erklären.

Abgesehen von einem depressiven Patienten, der aufgrund von sieben richtigen Stimuli nacheinander in der Generierungsaufgabe von den Berechnungen zu Hypothese 4a ausgeschlossen wurde, war sich keiner der Probanden der zugrundeliegenden Sequenzen (mehr als sechs richtige Stimuli nacheinander) bewusst. Die Komplexität der Lernaufgabe durch die Verschachtelung der verschiedenen Blöcke sowie das response-to-stimulus Intervall (RSI, Intervall zwischen der Reaktion des Probanden auf einen Stimulus und der Vorgabe des nächsten Stimulus) von 0 ms erschwerten vermutlich den Erwerb von explizitem Wissen. Laut Destrebecqz & Cleeremans (2003) wird bei einem RSI von 0 ms der Erwerb von explizitem Wissen beeinträchtigt, während sich bei einem längeren RSI mehr explizites Wissen aufgrund der besseren Qualität der Repräsentation des Gelernten ausbilden soll. Im Gegensatz zu den Studien von Marker et al. (2006) und Goldman et al. (2008) zeigten sich in unserer Untersuchung keine Unterschiede zwischen den Gruppen im expliziten Wissenserwerb. Dies ist möglicherweise auf Unterschiede zwischen den Studien im Versuchsaufbau (wie oben beschrieben) und hinsichtlich der verwendeten Generierungsaufgabe zurückzuführen. Unser Ergebnis ist jedoch im Einklang mit den Ergebnissen von Kathmann et al. (2005) sowie Rauch et al. (1997a, 2007). In

unserer Stichprobe betrug der durchschnittliche Wert im expliziten Wissenserwerb $M = 4.4$ ($SD = 0.9$), was mit dem expliziten Wissenserwerb von $M = 4.4$ ($SD = 1.1$) bei Rauch et al. (2007) und $M = 4.7$ ($SD = 2.2$) bei Kathmann et al. (2005) vergleichbar ist. Dabei zeigte sich in den untersuchten Gruppen kein Zusammenhang zwischen explizitem Wissenserwerb und prozeduraler Lernleistung. Folglich ist die Beeinträchtigung der Lernleistung bei OCD-Patienten wirklich auf ein Defizit im impliziten Lernen zurückzuführen und nicht auf Unterschiede im expliziten Wissenserwerb.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass unsere Untersuchung die Ergebnisse früherer Studien, die eine Beeinträchtigung im prozeduralen Lernen bei OCD-Patienten feststellten, unterstützt. Neben Kathmann et al. (2005) ist es darüber hinaus die einzige Studie, die aufgrund des methodischen Vorgehens wirklich Aussagen zu Defiziten im prozeduralen Lernen treffen kann, da versucht wurde, eine Konfundierung mit explizitem Wissen und der Verbesserung durch die zunehmende Vertrautheit mit der Aufgabe zu vermeiden. Da das explizite Lernen der Probanden sehr gering ausgeprägt war und es keine Unterschiede im expliziten Lernen zwischen den Gruppen gab, kann davon ausgegangen werden, dass die schlechtere Leistung der OCD-Patienten in der SRTT wirklich ein Defizit im prozeduralen Lernen widerspiegelt.

Von besonderem Interesse ist in unserer Studie, dass die gefundenen Defizite im prozeduralen Lernen nicht auf eine allgemeine kognitive Beeinträchtigung zurückzuführen sind. Die gesunde Kontrollgruppe erzielte zwar höhere Werte als die OCD-Gruppe im WST, der zur Einschätzung der verbalen Intelligenz diente. Zudem wurde in der Standardbedingung ein positiver Zusammenhang zwischen der verbalen Intelligenz und der prozeduralen Lernleistung deutlich. Eine anschließend durchgeführte Kovarianzanalyse mit der verbalen Intelligenz als Kovariate zeigte jedoch, dass das prozedurale Lernen der OCD-Patienten auch nach statistischer Eliminierung des Einflusses der verbalen Intelligenz signifikant schlechter war als die Lernleistung der gesunden Probanden. Weiterhin waren die OCD-Patienten sowohl hinsichtlich der verbalen als auch der räumlichen Gedächtnisleistung den gesunden Probanden nicht unterlegen. Zudem fanden sich zwischen den gesunden Probanden und den OCD-Patienten keine Unterschiede im allgemeinen Reaktionszeitniveau

sowie in der Anfangsgeschwindigkeit bei Bearbeitung der SRTT. Der signifikante Anstieg in den Reaktionszeiten von Block 5 auf Block 6 zeigte darüber hinaus, dass beide Gruppen prozedural lernten – wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß. Diese Befunde bestätigen die Annahme, dass die Defizite bei Patienten mit einer Zwangsstörung tatsächlich auf eine Beeinträchtigung im impliziten Lernen zurückzuführen sind und nicht durch allgemeine Faktoren wie reduzierte Aufmerksamkeit oder ein allgemeines Leistungsdefizit erklärt werden können.

Die Befunde zur Gedächtnisleistung (besseres verbales, gleich gutes räumliches Gedächtnis) widersprechen bisherigen Studien, in denen bei OCD-Patienten meist keine Unterschiede im verbalen (Boone et al., 1991, Cavedini et al., 1998, Christensen et al., 1992), aber Defizite im nonverbalen Gedächtnis berichtet wurden (Boone et al., 1991, Henin et al., 2001, Kuelz, et al., 2004, Kwon et al. 2003, Mataix-Cols et al., 2003b, Savage et al., 1999). Die abweichenden Befunde in der Gedächtnisleistung sind möglicherweise auf Unterschiede im Versuchsablauf zurückzuführen. Während die Patienten mit einer Angst- oder Zwangsstörung die Gedächtnistests im Rahmen der Voruntersuchung bearbeiteten, wurden diese den Depressiven und den gesunden Probanden erst nach der Durchführung der SRTT vorgegeben. Dadurch ist die Vergleichbarkeit der Gruppen aufgrund von Unterschieden in der kognitiven Leistungsfähigkeit durch Ermüdung bei Bearbeitung der Gedächtnistests eingeschränkt. Die Patienten mit einer Angststörung, die die Gedächtnistests zur gleichen Zeit im Versuchsablauf bearbeiteten wie die OCD-Patienten, waren zwar im RCFT besser als die OCD-Patienten, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($t(62) = 1.34, p = .187$). Auch bezüglich der Leistung im VLMT ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Andere Studien zeigten ebenfalls, dass OCD und non-OCD Angststörungen (Leprow, Murphy & Nutzinger, 2002) bzw. Panikstörungen (Boldrini et al., 2005) sich nicht in der Leistung des RCFT unterscheiden, aber Panikstörung und OCD signifikant schlechter abschneiden als eine gesunde Kontrollgruppe (Boldrini et al., 2005). Die Beeinträchtigung im RCFT bei Patienten mit Angst- oder Zwangsstörungen wurde von Boldrini et al. (2005) auf eine temporale Dysfunktion, die allen Angsterkrankungen gemeinsam sein soll, zurückgeführt.

Alter, Medikation und Geschlecht hatten ebenfalls keinen Einfluss auf die prozedurale Lernleistung, allerdings korrelierte das selbst eingeschätzte Ausmaß an Depression (BDI) negativ mit dem prozeduralen Lernen. Dieser Zusammenhang fand sich in der Standardbedingung jedoch nicht bei dem Fremdrating der Depression durch den MADRS. Je höher die OCD-Patienten selbst das Ausmaß an Depression anhand des BDI einschätzten, desto weniger wurde prozedural gelernt. Dies steht im Widerspruch zu den Befunden von Kathmann et al. (2005), die keinen Zusammenhang zwischen prozeduralem Lernen und den Depressionsscores (BDI, Hamilton Depression Rating Scale) fanden. In unserer Stichprobe zeigten die 13 Patienten mit einem $BDI \geq 18$ (spricht für eine klinisch relevante Depression) eine geringere prozedurale Lernleistung ($M = 19$, $SD = 35$) als die 19 Patienten mit einem niedrigeren BDI ($M = 37$, $SD = 25$), wobei dies nur ein tendenzieller Unterschied war ($t(30) = 1.71$, $p = .098$). Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine komorbide Depression die implizite Lernleistung beeinflusst. Allerdings tritt eine komorbide Depression oft dann auf, wenn die Beeinträchtigung durch die Zwangssymptomatik besonders ausgeprägt ist. Dementsprechend waren die Gesamtscores der OCD-Patienten mit einem $BDI \geq 18$ sowohl im VOCl ($t(1,30) = -2.53$, $p = .017$) als auch im PADUA ($t(1,30) = -3.69$, $p = .001$) signifikant höher als bei den Patienten mit einem niedrigeren Score. In der Y-BOCS ergaben sich hingegen keine Unterschiede ($t(1,30) = -1.37$, $p = .182$). Interessanterweise zeigen sich hier Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den Fremdbeurteilungsverfahren (MADRS, Y-BOCS) und den Selbstbeurteilungsverfahren (BDI, VOCl, PADUA). Möglicherweise deutet dies darauf hin, dass in letzteren vor allem der erlebte Leidensdruck der Patienten und weniger die Psychopathologie der Störung wie in den Fremdbeurteilungsverfahren erfasst wird. Eine Kovarianzanalyse mit dem Wert des BDI als Kovariate wurde nicht durchgeführt, da hierbei auch Varianz eliminiert würde, die auf die Zwangssymptomatik und den damit verbundenen Leidensdruck zurückzuführen ist.

Die hier verwendete SRTT hat sich als sensitives Verfahren für die Untersuchung von neurologischen Erkrankungen, die auf pathologische Veränderungen der Basalganglien zurückzuführen sind, erwiesen (Knopman & Nissen, 1991, Jackson et al., 1995, Vakil et al., 2000). Die Aktivierung der Basalganglien während der SRTT wurde weiterhin durch bildgebende Verfahren bestätigt (Grafton et al., 1995, Martis et

al., 2004, Peigneux et al., 2000, Rauch et al., 1995b). Dennoch sollten Schlussfolgerungen von Defiziten im impliziten Lernen bei OCD auf zugrundeliegende Dysfunktionen in bestimmten Hirnstrukturen nur mit großer Vorsicht gezogen werden. So gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass Defizite in der SRTT nicht spezifisch für fronto-striatale Auffälligkeiten sind, sondern auch bei einer Schädigung des Cerebellums auftreten können (Molinar et al., 1997, Torriero et al., 2007). In unserer Studie konnten wir Defizite im impliziten Sequenzlernen bei OCD-Patienten nachweisen, wobei diese abgesehen davon keine Beeinträchtigung in ihrer allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit zeigten. Dies ist in Einklang mit der Annahme, dass pathophysiologische Veränderungen im fronto-striatalen System die Basis für die Zwangsstörung bilden.

5.2 Prozedurales Lernen unter der Doppelaufgabenbedingung

Die Hypothese, dass sich das Defizit der OCD-Patienten in der prozeduralen Lernleistung vor allem unter der Doppelaufgabenbedingung zeigt, konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Sowohl die OCD-Patienten als auch die gesunden Probanden waren in ihrer Lernleistung durch den gleichzeitigen working memory load beeinträchtigt. Während sich unter der Standardbedingung ein signifikanter Unterschied im impliziten Sequenzlernen zwischen den beiden Gruppen fand, war dieser unter der dual-task Bedingung nur noch tendenziell zu erkennen. Dies spricht gegen unsere Hypothese und die Annahme, dass OCD-Patienten die fronto-striatalen Defizite kompensieren, indem sie medial-temporale Netzwerke nutzen.

Deckersbach et al. (2002) postulierten, dass sich die fronto-striatale Beeinträchtigung bei OCD in der SRTT nur dann zeigt, wenn die Nutzung expliziter Netzwerke durch einen gleichzeitigen working memory load verhindert wird. Da Deckersbach et al. (2002) als einzige Studie die prozedurale Lernleistung von OCD-Patienten unter der dual-task Bedingung untersuchten, soll im Folgenden genauer auf diese Untersuchung eingegangen werden. Während Deckersbach et al. (2002) unter der dual-task Bedingung kein implizites Lernen bei OCD feststellten, zeigte unsere Studie, dass sowohl die gesunden Probanden als auch die OCD-Patienten unter der Doppelaufgabenbedingung prozedural lernten. Allerdings war bei beiden Gruppen

die Lernleistung in dieser Bedingung signifikant geringer als unter der Standardbedingung. Der Unterschied zwischen OCD-Patienten und Gesunden in der Standard- und Doppelaufgabenbedingung wurde in unserer Studie zum ersten Mal im direkten Vergleich untersucht. Deckersbach et al. (2002) testeten lediglich die dual-task Bedingung, wobei sie sich hinsichtlich der Standardbedingung auf die Ergebnisse von Rauch et al. (1997a) stützten, die mit einem ähnlichen Versuchsdesign, jedoch ohne einen gleichzeitigen working memory load arbeiteten. Weiterhin verwendete Deckersbach et al. (2002) eine modifizierte Version der SRTT. Dabei wurden probabilistische Sequenzen vorgegeben. Jeder Proband bearbeitete drei Blöcke, die sich aus vorhersagbaren und nicht vorhersagbaren Sequenzen zusammensetzten. Für jeden Block und jede Gruppe wurden Unterschiede in den Reaktionszeiten zwischen den vorhersagbaren und den nicht vorhersagbaren Sequenzen berechnet. Somit unterschied sich die Art der Erfassung des prozeduralen Lernens von unserer Studie, aber auch von den Studien von Rauch et al. (1997a, 2007). Folglich ist unsere Studie die erste Untersuchung, die prozedurales Lernen bei OCD-Patienten unter der Standard- und der Doppelaufgabenbedingung direkt miteinander vergleicht. Weiterhin lagen in der Studie von Deckersbach et al. (2002) neben Depression und Dysthymie weitere komorbide Störungen wie körperdysmorphe Störung, Panikstörung, soziale Phobie, Ticstörung und Anorexie vor, die die Ergebnisse möglicherweise konfundierten.

Unterschiede zeigten sich auch in der verwendeten Arbeitsgedächtnisaufgabe. Deckersbach et al. (2002) gaben sieben Buchstaben mit der Instruktion vor, diese während der SRTT im Gedächtnis zu behalten, wobei die Aufmerksamkeit vor allem auf der Gedächtnisaufgabe liegen sollte. In unserer Studie wurden hingegen 4 Bilder mit der Aufforderung dargeboten, sich diese einzuprägen, da sie nach jedem Block wiedergegeben werden sollten. Die Instruktion enthielt keinen Hinweis auf eine Priorisierung der Aufmerksamkeitslenkung, da beide Aufgaben als gleichwertig betrachtet wurden. Weiterhin wurde in unserem Experiment figurales statt verbales Stimulusmaterial dargeboten, was sich auf die Lernleistung ausgewirkt haben könnte. Frühere Studien zeigten wiederholt, dass die Art der sekundären Aufgabe die Leistung in der SRTT beeinflusst (Heuer & Schmidtke, 1996, Shanks et al., 2005, Stadler, 1995, siehe unten). Um zu überprüfen, ob die Probanden der Gedächtnisaufgabe ausreichend Aufmerksamkeit widmeten, wurden die präsen-

tierten Objekte nach jedem Block abgefragt. Die Probanden erzielten dabei sehr gute Leistungen, wobei die Anzahl der vergessenen Objekte bei den OCD-Patienten bei 1.2 % lag. Dies spricht dafür, dass die Art der Zusatzaufgabe ausreichend Aufmerksamkeit beanspruchte. Nach Beendigung der SRTT sollte zudem das Ausmaß, in dem die Probanden während der SRTT an die Bilder dachten, von allen Probanden eingeschätzt werden. Diesbezüglich unterschieden sich die OCD-Patienten nicht von den gesunden Probanden. Im Gegensatz zu Deckersbach et al. (2002) fanden wir, dass das beobachtete Defizit im impliziten Sequenzlernen bei OCD-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden in der dual-task Bedingung weniger deutlich ausgeprägt ist. Durch die zusätzliche Gedächtnisaufgabe war das prozedurale Lernen jedoch bei beiden Gruppen beeinträchtigt. Dies spricht für die Annahme, dass dual-task Bedingungen zusätzliche Anforderungen an das kognitive System stellen (Keele et al., 2003), und gegen die Annahme, dass sich die frontostriatale Beeinträchtigung bei OCD nur dann zeigt, wenn die Nutzung expliziter Netzwerke durch einen gleichzeitigen working memory load verhindert wird (Deckersbach et al., 2002).

Während die meisten Studien an gesunden Probanden bei der dual-task Bedingung die tone-counting task als sekundäre Aufgabe neben der SRTT einsetzten (Cohen et al., 1990, Curran & Keele, 1993, Nissen & Bullemer, 1987, Shanks & Channon, 2002), wurde in dieser Untersuchung eine Gedächtnisaufgabe mit figuralem Material verwendet. Diese soll im Gegensatz zur tone-counting task zu weniger Interferenzeffekten führen, während sie andererseits Aufmerksamkeitsressourcen in Anspruch nimmt und folglich die Voraussetzungen für eine geeignete sekundäre Aufgabe (Shanks et al., 2005) erfüllte. Heuer & Schmidtke (1996) prüften prozedurales Lernen bei der gleichzeitigen Vorgabe verschiedener sekundärer Aufgaben. Bei einer visuellen Gedächtnisaufgabe fanden sie im Gegensatz zu unseren Ergebnissen keine Beeinträchtigung des prozeduralen Lernens. Allerdings zeigten sich hier Unterschiede in der Art der Aufgabe und dem Versuchsaufbau. Heuer & Schmidtke (1996) verwendeten die Brooks Verbal Task und die Brooks Visuo-Spatial Task, in der sieben oder vier Schlüsselwörter vorgegeben wurden und entweder verbal oder räumlich memorisiert werden sollten. Nach der Durchführung eines Blocks der SRTT wurden diese wieder abgefragt. Neben Unterschieden in der Art der sekundären Aufgabe sind jedoch auch Unterschiede im Versuchsablauf wichtig. Heuer und

Schmidtke (1996) präsentierten acht Blöcke, wobei in jedem Block 16 Mal eine Sequenz von nur sechs Stimuli (96 Trials) vorgegeben wurde. Durch die größere Menge an Training und die kürzere Lernsequenz erwarben im Gegensatz zu unserer Studie signifikant mehr Probanden explizites Wissen über die Sequenz. So konnten bei gleichzeitiger Vorgabe der verbalen Gedächtnisaufgabe 5 von 16 Probanden aus dem Gedächtnis mindestens fünf der sechs Stimuli der Sequenz richtig reproduzieren. Folglich ist fraglich, ob in der Studie von Heuer & Schmidtke (1996) unter der dual-task Bedingung wirklich implizites Lernen untersucht wurde.

Wie schon berichtet, zeigten sowohl die OCD-Patienten als auch die gesunden Probanden unter der dual-task Bedingung eine signifikant schlechtere Lernleistung als unter der Standardbedingung. Dies steht mit den Ausführungen im Theorieteil im Einklang, wonach in der dual-task Bedingung zusätzliche Anforderungen an das kognitive System gestellt werden, die sich auf die verfügbare Aufmerksamkeit und das prozedurale Lernen auswirken (Keele et al., 2003, Shanks et al., 2005). So zeigte sich bei gesunden Probanden, dass implizites Lernen nicht ohne Aufmerksamkeit erfolgen kann, da bei single-task Aufgaben wiederholt mehr Lernen beobachtet wurde als unter dual-task Bedingungen (Grafton et al., 1995, Shanks & Channon, 2002, Shanks et al., 2005). Dabei wird Aufmerksamkeit als eine Ressource mit begrenzter Kapazität verstanden. Nach der Suppressionshypothese wird jedoch davon ausgegangen, dass bei einer zweiten Aufgabe das Wissen der ersten Aufgabe nur unterdrückt wird, weshalb die Unterschiede zwischen der dual- und single-task nicht unbedingt tatsächliche Lernunterschiede widerspiegeln. Stattdessen sollen die Probanden unter der dual-task Bedingung genau soviel lernen wie unter der single-task Bedingung, dieses Wissen aber durch die zweite Aufgabe nicht so gut zum Ausdruck bringen können (Frensch et al., 1998, 1999). Dies wird seit längerem kontrovers diskutiert (Curran & Keele, 1993, Frensch et al., 1998, 1999, Shanks & Channon, 2002). Der Versuchsaufbau unserer Studie ist nicht dazu geeignet, eine Aussage im Hinblick auf diese Kontroverse zu treffen. Unsere Befunde sprechen jedoch dafür, dass geteilte Aufmerksamkeit implizites Sequenzlernen beeinträchtigt. Die Annahme der begrenzten Kapazität von Aufmerksamkeit wird auch durch das Ergebnis bestärkt, dass sich die Probanden in der Generierungsaufgabe der dual-task Bedingung an signifikant weniger richtige Stimuli nacheinander erinnerten als in der Standardbedingung.

Abschließend lässt sich feststellen, dass in unserer Studie im Gegensatz zu den Befunden von Deckersbach et al. (2002) die Defizite in der prozeduralen Lernleistung bei OCD-Patienten unabhängig von einer gleichzeitigen Arbeitsgedächtnisaufgabe auftreten und diese Defizite in der dual-task Bedingung weniger stark ausgeprägt sind. Stattdessen ist in der dual-task Bedingung das prozedurale Lernen sowohl bei Gesunden als auch bei OCD-Patienten beeinträchtigt. Dies unterstützt die Annahme, dass sekundäre Aufgaben, die kontrollierte Aufmerksamkeit verlangen, die prozedurale Lernleistung reduzieren und prozedurales Lernen folglich Aufmerksamkeitskapazität bedarf (Seger, 1994). Unser Ergebnis steht somit im Einklang mit vielen Befunden (Cohen et al., 1990, Grafton et al., 1995, Keele et al., 1995, 2003, Mayr, 1996, Nissen & Bullemer, 1987, Shanks et al., 2005), denen zufolge implizites Lernen unbewusst, aber nicht ohne Aufmerksamkeit erworben wird. Nach unseren Ergebnissen gibt es keine Hinweise darauf, dass OCD-Patienten explizite, neuronale Netzwerke nutzen, um die fronto-striatalen Defizite auszugleichen.

5.3 Prozedurales Lernen bei OCD-Patienten im Vergleich zu den klinischen Kontrollgruppen

Die bisherigen Befunde scheinen die Annahme eines Defizits in der prozeduralen Lernleistung bei OCD zu unterstützen. Allerdings konnten wir die Hypothese, dass die beschriebenen Defizite spezifisch für OCD sind, nicht bestätigen. So zeigten die OCD-Patienten zwar im Vergleich zu gesunden Probanden Einbußen im prozeduralen Lernen, sie unterschieden sich jedoch nicht signifikant von den Patienten mit einer Depression oder einer Angststörung. Dies spricht gegen die Spezifität der Beeinträchtigung des impliziten Lernens bei OCD-Patienten und gegen frühere Studien, in denen keine Beeinträchtigung in der prozeduralen Lernleistung bei Patienten mit einer Angststörung (Goldman et al., 2007, Martis et al., 2004) oder einer Depression (Aizenstein et al., 2005, Joel et al., 2005) gefunden wurde. Allerdings wurde in dieser Studie zum ersten Mal die prozedurale Lernleistung bei Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie untersucht. In früheren Studien wurden Probanden mit einer spezifischen Phobie (Martis et al., 2004) sowie verschiedensten Störungen des Angstspektrums (Goldman et al., 2007) getestet, wobei in letzterer Studie kein Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe stattfand.

Ausgehend von der Annahme, dass das prozedurale Lernen von der Funktionsfähigkeit der fronto-striatalen Schleifen und insbesondere der Basalganglien abhängt, ist es von Interesse, die Beteiligung dieser Strukturen im Pathomechanismus der Panikstörung und der Depression zu untersuchen.

5.3.1 Pathophysiologische Befunde bei Panikstörungen

In der Pathophysiologie der Panikstörung wird statt der fronto-striatalen Dysfunktion von einer „Angstschleife“ ausgegangen, in deren Zentrum die Amygdala steht (Bartz & Hollander, 2006, Charney, Grillon & Bremner, 1998, Goddard & Charney, 1997, Gorman, Kent, Sullivan & Coplan, 2000, Kent & Rauch, 2003). Die Amygdala soll bei der Panikstörung hyperaktiv sein und unzureichend von höher geordneten, kortikalen Strukturen wie z.B. dem orbitofrontalen Kortex (OFC) reguliert werden (Bartz & Hollander, 2006, Kent et al., 2005). So ging eine niedrigere Aktivität des OFC mit einer höheren Angstreaktion auf Doxapram-Gabe, einem respiratorischen Stimulans, einher (Kent et al., 2005). Im Gegensatz zur Zwangsstörung zeigte sich bei Angsterkrankungen auch eine Aktivierung der Amygdala auf ängstliche Gesichtsausdrücke (Cannistraro et al., 2004).

Neben der Amygdala sollen weiterhin insbesondere hippocampale und parahippocampale Strukturen (Boshuisen, Ter Horst, Paans, Reinders & den Boer, 2002, Gorman et al., 2000, Kent & Rauch, 2003, Massana et al., 2003, Nordahl, 1990, Reiman et al., 1986), aber auch der präfrontale Kortex (Bartz & Hollander, 2006, Boshuisen et al., 2002, Gorman et al., 2000, Kent & Rauch, 2003) und das periaquäduktale Grau (Bartz & Hollander, 2006) eine wichtige Rolle bei der Panikstörung spielen. Diese Strukturen sind reziprok mit der Amygdala verbunden (Bartz & Hollander, 2006, Gorman et al., 2000). Die Amygdala projiziert wiederum in Teile des Striatums, die Afferenzen aus dem OFC erhalten, und soll regulierend auf das Striatum einwirken (Charney et al., 1998). Bei Panikpatienten wurde bislang ein reduziertes Volumen der grauen Substanz im Putamen beobachtet (Yoo et al., 2005) sowie eine gesteigerte Aktivierung der Basalganglien bei antizipatorischer Angst (Boshuisen et al., 2002). Dies könnte ein Hinweis auf eine Beeinträchtigung der modulatorischen Funktion der Basalganglien bei Panikstörungen sein. Auch das anteriore Cingulum, das ein Teil der fronto-striatalen Schleifen ist, spielt eine Rolle

bei Panikpatienten (Goddard & Charney, 1997). So fanden sich bei Panikstörungen ein reduziertes Volumen (Asami et al., 2008) sowie eine gesteigerte Aktivierung (Boshuisen et al., 2002) des anterioren Cingulums. Weiterhin zeigte sich eine erniedrigte GABA Konzentration in der grauen Substanz des anterioren Cingulums und der Basalganglien von Panikpatienten (Ham et al., 2007) sowie eine reduzierte Dichte der grauen Substanz im anterioren Cingulum (Uchida et al., 2008).

Obwohl sich OCD und Panikstörung im allgemeinen hinsichtlich der zugrundeliegenden neurophysiologischen Korrelate unterscheiden, finden sich auch hier überlappende, kortiko-striatale Hirnstrukturen wie die Basalganglien, das anteriore Cingulum und der orbitofrontale Kortex. Diese spielen sowohl bei der Panikstörung als auch bei der OCD sowie beim prozeduralen Lernen eine wichtige Rolle. Eine Beeinträchtigung dieser Strukturen könnte auch für die Defizite im prozeduralen Lernen bei Panikpatienten verantwortlich sein. Weiterhin sollen Verbindungen zur Amygdala auch in der Pathophysiologie der Zwangserkrankung eine Rolle spielen (Menzies et al., 2008a). Trotz des fronto-striatalen Modells ist noch nicht vollständig geklärt, welche Strukturen für das Auftreten der OCD letztendlich ausschlaggebend sind. So wurden auch Auffälligkeiten in anderen Hirnregionen und hirnanatomischen Schleifen berichtet (Menzies et al., 2008a), die möglicherweise sowohl bei OCD als auch bei anderen Störungsbildern beeinträchtigt sind und sich auf das prozedurale Lernen auswirken könnten. Interessanterweise scheinen die Defizite im prozeduralen Lernen bei den Patienten mit einer Angststörung weniger ausgeprägt zu sein als bei den depressiven Patienten. Unter der Doppelaufgabenbedingung unterschieden sich die Patienten mit einer Angststörung nicht von der Lernleistung der gesunden Probanden und lernten tendenziell mehr als die OCD-Patienten - nach statistischer Eliminierung des Alters sogar signifikant mehr als die OCD-Patienten.

5.3.2 Depression: Pathophysiologie und prozedurales Lernen

Im Pathomechanismus der Depression wird von einer kortiko- limbischen Dysfunktion ausgegangen. Dabei sollen die Symptome der Depression auf Dysfunktionen verschiedener Kreisläufe beruhen, die auf Verbindungen zwischen dem orbitalen und medialen präfrontalen Kortex, der Amygdala, dem Hippocampus, dem Striatum, dem Thalamus und dem Pallidum zurückzuführen sind und sich auf die Modulation

emotionalen Verhaltens auswirken (Drevets, Price & Furey, 2008). Diese Annahme wird durch Ergebnisse bildgebender Verfahren unterstützt, die Auffälligkeiten in der Aktivität verschiedener Gebiete des orbitofrontalen und präfrontalen Kortex, des Cingulums, der Amygdala, parietalen Gebieten sowie Teilen des Striatums und des Thalamus bei Depression fanden (Drevets, 2000, 2001, 2007, Ebert & Ebmeier, 1996, Goodwin et al., 1993, Mayberg, 2002, Mayberg, Lewis, Regenold & Wagner, 1994, Saxena et al., 2001).

Wie bei der Panikstörung finden sich auch im Pathomechanismus der Depression Strukturen wieder, die in der fronto-striatalen Dysfunktion bei OCD sowie beim prozeduralen Lernen eine Rolle spielen. Dabei ergeben sich Hinweise auf Auffälligkeiten des fronto-striatalen Kreislaufs in der Neuropathologie der Depression (Drevets, 2000, Bonelli, Kapfhammer, Pillay & Yurgelun-Todd, 2006). Neben Dysfunktionen in der Aktivität des orbitofrontalen Kortex zeigte sich bei Depressiven auch ein reduziertes Volumen im präfrontalen bzw. orbitofrontalen Kortex (Botteron, Raichle, Drevets, Heath & Todd, 2002, Bremner et al., 2002, Gold & Charney, 2002). Weiterhin fanden sich Auffälligkeiten in der Aktivität der Basalganglien und der temporalen Strukturen (Anand et al., 2005, Milak et al., 2005, Soares & Mann, 1997). So wurde Depression mit einem geringeren Volumen der grauen Substanz des Striatums (Husain et al., 1991, Krishnan et al., 1992) und einer verringerten Aktivierung des Striatums (Hickie et al., 1999, Drevets et al., 1992) in Verbindung gebracht. Weiterhin soll das ventrale Striatum neben der Amygdala und dem Thalamus eine der Hauptkomponenten einer bei Depression überaktiven Emotionsverarbeitungsschleife sein (Phillips, Drevets, Rauch & Lane, 2003). Auch das anteriore Cingulum spielt bei Depressiven eine Rolle (Kumari et al., 2003). So zeigte sich ein reduziertes Volumen im anterioren und posterioren Cingulum (Caetano et al., 2006). Zudem ist bei Depression die Glutamat-Konzentration im anterioren Cingulum reduziert (Auer et al., 2000 Pfeleiderer et al., 2003). Nach Behandlung mit Antidepressiva (Drevets, Bogers & Raichle, 2002, Goodwin et al., 1993) oder Tiefenhirnstimulation (Mayberg et al., 2005) kam es zu einer Veränderung der Aktivität des anterioren Cingulums und damit zu einer Verbesserung der depressiven Symptomatik. Weiterhin zeigte sich nach antidepressiver Behandlung eine Steigerung der Aktivität in den Basalganglien sowie im rechten Thalamus und dem posterioren Cingulum (Goodwin et al., 1993).

Die Auffälligkeiten in den Basalganglien, dem Cingulum sowie dem orbitofrontalen Kortex bei Depression stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Naismith et al. (2006), die in der SRTT bei Depressiven eine schlechtere Leistung als bei Gesunden fanden, woraus sie eine fronto-striatale Dysfunktion bei Depression schlussfolgerten. Den Ergebnissen von Sabe et al. (1995) zufolge ist das prozedurale Lernen, das allerdings nicht durch die SRTT sondern durch einen Labyrinth-Test erfasst wurde, bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden ebenfalls eingeschränkt. Andere Studien fanden hingegen keine Einbußen in der prozeduralen Lernleistung bei Depression. Aizenstein et al. (2005) wandten bei Patienten mit late-life Depression im Vergleich zu gesunden, älteren Probanden eine modifizierte Version der SRTT an, bei der verschiedene Formen in unterschiedlichen Farben vorgegeben wurden. Die Probanden sollten auf die Farben, die einer Sequenz folgten, mit Knopfdruck reagieren. Anders als in unserer Studie verwendeten Aizenstein et al. (2005) probabilistische Sequenzen. Hier zeigten sich keine Unterschiede zwischen Depressiven und Gesunden in der prozeduralen Lernleistung und der zerebralen Aktivierung. Allerdings zeigten sich Unterschiede zwischen den Gruppen in der Genauigkeit der Reaktionen, wobei die depressiven Patienten schlechter abschnitten als die gesunde Kontrollgruppe. Beim expliziten Lernen der Sequenzen wurde bei den Depressiven eine größere striatale und eine verringerte präfrontale Aktivierung bei den Sequenzen, die die Regelmäßigkeit verletzten, deutlich. Die Autoren folgerten daraus eine fronto-striatale Dysfunktion bei late-life Depression. Keine Unterschiede in der prozeduralen Lernleistung zwischen Depressiven und Gesunden fanden auch Joel et al. (2005) beim sogenannten Card Betting Game. Anhand einer modifizierten Version der SRTT untersuchten Pedersen et al. (2009) Patienten, bei denen die Depression seit kurzem remittiert war. Bei dieser Version erschien ein Pfeil an vier verschiedenen Stellen, wobei die Probanden wie in unserer Studie per Tastendruck reagieren sollten. Bei den Patienten mit einer remittierten Depression waren implizites Lernen sowie der explizite Wissenserwerb nicht beeinträchtigt, was auf eine normale Funktion der fronto-striatalen Schleife hindeutet. Die Autoren folgerten daraus, dass mögliche fronto-striatale Beeinträchtigungen bei einer akuten Depression nach Remission der Depressionssymptomatik vermutlich reversibel sind.

Die Diskrepanzen in den bisherigen Befunden zum prozeduralen Lernen depressiver Patienten sind möglicherweise auf Unterschiede in der Methodik sowie den verwendeten Verfahren zurückzuführen. Weiterhin wird bei der Depression wie auch bei OCD zunehmend von einer heterogenen Störung ausgegangen. So korrelieren unterschiedliche Symptomdimensionen der Depression mit der Aktivität bestimmter Hirnstrukturen (Milak et al., 2005). Im Vergleich vor und nach Behandlung gehen Veränderungen verschiedener Symptome weiterhin mit einer unterschiedlichen hirnanatomischen Aktivierung bei Depressiven einher (Brody et al., 2001). Außerdem soll sich die late-life Depression von anderen Depressionsformen hinsichtlich dem Ansprechen auf Behandlung und dem zugrundeliegenden Pathomechanismus unterscheiden (Aizenstein et al., 2005).

Die Annahme, dass im Pathomechanismus von Depression und OCD eine gemeinsame Schnittmenge an beeinträchtigten Hirnstrukturen vorliegt, steht im Einklang damit, dass Antidepressiva sowohl bei Depression als auch bei OCD das Mittel der Wahl sind (Drevets et al., 2008). Die Überlappung dysfunktionaler Hirnstrukturen bei Depression und OCD ist möglicherweise stärker ausgeprägt als bei OCD und Panikstörung. In unserer Stichprobe wurden leider nur 7 der 32 Patienten mit einer Angststörung anhand des VOCI, der als Selbstbeurteilungsverfahren Zwangssymptomatik erfasst, untersucht. Diese hatten im VOCI im Vergleich zu den depressiven Probanden einen geringeren Mittelwert ($M = 12.3$, $SD = 13.6$). Die depressiven Patienten erzielten hingegen im VOCI ein signifikant höheres Ergebnis als die gesunden Probanden. Nach der statistischen Eliminierung des VOCI im Rahmen einer Kovarianzanalyse unterschieden sich die Patienten mit einer Depression nicht mehr signifikant von der gesunden Kontrollgruppe im prozeduralen Lernen.

Abschließend lässt sich festhalten, dass es keine einfache Erklärung für die Defizite im prozeduralen Lernen bei Panikstörung und Depression gibt. Die Annahme, dass die fronto-striatale Dysfunktion spezifisch für die Zwangsstörung ist und sich in prozeduralen Lerndefiziten ausdrückt, die nur bei diesem Störungsbild auftreten, scheint nicht zutreffend. Aufgrund der Komplexität des Gehirns und der Interaktion der verschiedenen Strukturen und hirnanatomischen Schleifen, könnten bei den unterschiedlichen Störungsbildern Überlappungen im Hinblick auf den zugrunde-

liegenden Pathomechanismus auftreten. Interessanterweise scheinen die Patienten mit einer Angststörung im prozeduralen Lernen weniger beeinträchtigt zu sein als Patienten mit einer Zwangsstörung oder einer Depression. Dies wäre ein weiteres Argument gegen die Einordnung der Zwangsstörung unter die Angststörungen.

5.3.3 Weitere Einflussfaktoren auf die prozedurale Lernleistung

Während sich die Medikation nicht auf die prozedurale Lernleistung auswirkte, hatte das Geschlecht Einfluss. So war die Lernleistung der Männer über alle Gruppen unter der dual-task Bedingung signifikant schlechter als die der Frauen. Die Männer berichteten dabei signifikant mehr an die Objekte gedacht zu haben. Keine Unterschiede zeigten sich jedoch in der Anzahl der vergessenen Objekte. Aus Navigationsaufgaben ist bekannt, dass Frauen bei dual-task Aufgaben linguistische Strategien anwenden, die möglicherweise eine größere Speicherkapazität des Arbeitsgedächtnisses oder eine bessere Verarbeitung verbalen Materials zulassen (Saucier, Bowman & Elias, 2003). Dass Frauen zudem eine signifikant bessere Leistung im verbalen Gedächtnis als Männer zeigen (Chipman & Kimura, 1998), fand sich auch in unserer Studie. Darüber hinaus wenden Frauen bildliche Prozesse bei der Wahrnehmung ihrer Umwelt an, wodurch weniger bewusste Aufmerksamkeit notwendig ist (Chipman & Kimura, 1998, Eals & Silverman, 1994). Somit wäre es möglich, dass die Art der verwendeten Gedächtnisaufgabe in Form von Bildern, die meist mithilfe von Geschichten oder Bildern erinnert wurden, den Gedächtnisstrategien der Frauen entgegenkam und weniger Arbeitsgedächtniskapazität beanspruchte als bei Männern.

Obwohl implizites Lernen im Gegensatz zum expliziten Lernen weniger anfällig hinsichtlich Alterseffekten sein soll (Daselaar et al., 2003), zeigte sich in unserer Studie ein negativer Zusammenhang zwischen dem Alter und der prozeduralen Lernleistung, der jedoch nur in der Doppelaufgabenbedingung auftrat. Nach der statistischen Eliminierung des Alters im Rahmen einer Kovarianzanalyse zeigten sich jedoch weiterhin signifikante Unterschiede im prozeduralen Lernen zwischen den untersuchten Gruppen. Der Einfluss des Alters ist möglicherweise auf die zusätzlichen Anforderungen durch die gleichzeitige Vorgabe einer Arbeitsgedächtnisaufgabe zurückzuführen. In der Standardbedingung fand sich zudem auch ein

tendenzieller, positiver Zusammenhang zwischen prozeduralem Lernen und verbaler Intelligenz, erfasst durch den WST. Eine anschließend durchgeführte Kovarianzanalyse mit dem Wert des WST als Kovariate zeigte jedoch, dass der tendenzielle Unterschied in der prozeduralen Lernleistung zwischen den Gruppen weiterhin bestand.

5.4 Prozedurales Lernen vor dem Hintergrund der verschiedenen Symptomdimensionen der Zwangserkrankung

Unsere Hypothese, dass sich Unterschiede in der prozeduralen Lernleistung zwischen den verschiedenen Symptomdimensionen der Zwangsstörung zeigen, konnten wir bestätigen.

Da bei den Fragebogendaten die Voraussetzungen zur Durchführung einer Regressionsanalyse nicht erfüllt waren, konnte die Festlegung der dimensional Symptomausprägungen lediglich anhand der Y-BOCS Daten durch Bezugnahme auf frühere, faktorenanalytische Studien (Leckman et al., 1997, Mataix-Cols et al., 1999) erfolgen. Es zeigte sich, dass eine hohe Ausprägung in der Dimension „Horten“ mit einer geringeren prozeduralen Lernleistung einherging. In der Literatur werden wiederholt Unterschiede zwischen der Dimension „Horten“ und anderen Zwangsdimensionen beschrieben. Dabei wird ein abweichender Pathomechanismus bei dieser Dimension vermutet, da sich bei „Hortern“ eine andere Hirnaktivierung als bei anderen OCD-Dimensionen findet (Saxena et al., 2004). So zeigten „Horter“ einen niedrigeren Metabolismus im dorsalen anterioren Cingulum, während die anderen OCD-Patienten im Unterschied dazu eine Aktivierung im Thalamus und Ncl. caudatus zeigten (Saxena et al., 2004). Bei Symptomprovokation wurde bei „Horten“ weiterhin eine größere Aktivität des orbitofrontalen Kortex beobachtet (Mataix-Cols et al., 2004). Außerdem sprachen in der Therapie Patienten, die hohe Werte auf dem Faktor „Horten“ erzielten, schlechter auf die Behandlung mit SSRI (Mataix-Cols et al., 1999) und Verhaltenstherapie (Mataix-Cols et al., 2002b) an. Zudem fanden sich bei der Dimension „Horten“ die höchsten Komorbiditätsraten sowie eine erhöhte genetische Vulnerabilität (Mataix-Cols et al., 2005). Auch Goldman et al. (2007) berichteten von den stärksten Defiziten im impliziten Sequenzlernen bei der Dimension „Horten“ im Vergleich zu anderen Symptomdimensionen, was mit unseren

Ergebnissen im Einklang steht. Es muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass in unserer Stichprobe die Dimension „Horten“ nur sehr gering ausgeprägt war. So erzielten in der anhand der Y-BOCS erstellten Dimension lediglich 11 Probanden einen Wert ungleich 0. Folglich haben die vorliegenden Ergebnisse lediglich exploratorischen Charakter und sollten an einer Stichprobe mit einem größeren Anteil an „Hortern“ überprüft werden. Eine weitere Untersuchung der Symptomdimension „Horten“ sowie der Heterogenität der Zwangsstörung hinsichtlich der verschiedenen Symptomausprägungen scheint aufgrund der bisher gefundenen Auffälligkeiten sinnvoll (Mataix-Cols et al., 2005). Insbesondere bezüglich der Dimension „Horten“ ergeben sich Hinweise, dass sich diese Symptomausprägung von den anderen Dimensionen unterscheidet.

Es wird weiterhin diskutiert, wie die Symptomdimensionen der Zwangsstörung am besten erfasst werden können. Neben dem faktorenanalytischen Ansatz (Baer, 1994, Leckman et al., 1997, Mataix-Cols et al., 1999) wird dabei auch die Bestimmung von Subgruppen durch Clusteranalysen propagiert (Calamari et al., 2004, Goldman et al., 2007). Die frühere, kategoriale Unterscheidung zwischen Waschern und Checkern (Horesh, Dolberg, Kirschenbaum-Aviner & Kotler, 1997, Omori et al., 2007, Phillips et al., 2000), scheint aufgrund der wiederholt berichteten Überschneidung zwischen beiden Gruppen (Baer, 1994, Summerfeldt et al., 1999) und der Veränderung der Symptome im Lauf des Lebens (Matsunaga et al., 2001) wenig sinnvoll und widerspricht der klinischen Praxis, in der sich beide Symptombilder oft komorbide feststellen lassen (Matsunaga et al., 2001, Summerfeldt et al., 1999). Der symptom-basierte, dimensionale Ansatz hat im Gegensatz zu der kategorialen Sichtweise den Vorteil, dass jeder Patient auf einer oder mehreren Dimensionen einen bestimmten Wert erreichen kann (Mataix-Cols et al., 2005).

5.5 Prozedurales Lernen bei early- und late-onset

Unsere Hypothese, dass sich Patienten mit früher beginnender OCD (early-onset) in ihrer prozeduralen Lernleistung von Patienten mit später beginnender OCD (late-onset) unterscheiden, konnte bestätigt werden. Early-onset Patienten lernten tendenziell weniger als Patienten mit late-onset OCD und signifikant weniger als die

gesunden Probanden, während sich late-onset Patienten im Hinblick auf die Lernleistung nicht von der gesunden Kontrollgruppe unterschieden. Dies steht im Einklang mit früheren Studien, die bei der early-onset OCD einen stärkeren Zusammenhang zu neurologischen Symptomen (Geller et al., 1998, Henin et al., 2001), einem ungünstigeren Verlauf der Zwangsstörung (Skoog & Skoog, 1999), einer massiveren Erscheinungsform (Jänsch et al., 2007) sowie genetischen Auffälligkeiten (Hanna et al., 2007, Hemmings et al., 2004) fanden.

Hwang et al. (2007) und Roth et al. (2005) berichteten von größeren Einbußen der late-onset OCD im visuellen Gedächtnis. Obwohl die late-onset Gruppe auch in unserer Stichprobe schlechtere Leistungen zeigte als die Patienten mit early-onset, war dieser Unterschied nicht signifikant ($t(30) = 1.24, p = .225$). Im Gegensatz zu anderen Studien (Hasler et al., 2005, Labad et al., 2008, Tükel et al., 2005) konnten auch keine Unterschiede zwischen early- und late-onset OCD hinsichtlich der Symptomdimensionen sowie der Geschlechtsverteilung (Tükel et al., 2005) gefunden werden. Allerdings wurde in unserer Studie eine deutlich kleinere Stichprobe untersucht.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße haben die vorliegenden Ergebnisse lediglich exploratorischen Charakter. Die weitere Exploration der Unterschiede zwischen early- und late-onset OCD sowie eine erneute Untersuchung der prozeduralen Lernleistung in beiden Gruppen wäre wünschenswert. Dies könnte wichtige Erkenntnisse über die zugrundeliegenden Pathomechanismen der Zwangserkrankung und in Folge wichtige Implikationen für die differentielle Behandlung von OCD-Patienten liefern. Möglicherweise kommt dem Alter bei Störungsbeginn eine größere Bedeutung zu als bisher angenommen wurde, was bereits in der Diagnostikphase der Zwangsbehandlung stärker berücksichtigt werden sollte. Dabei scheinen OCD-Patienten mit einem früheren Beginn der Erkrankung stärker eingeschränkt zu sein als OCD-Patienten mit einem späteren Beginn.

5.6 Implikationen für die Behandlung

Aus dieser Studie, die im Bereich der Ätiologieforschung anzusiedeln ist, ergeben sich verschiedene Implikationen für die Praxis. Diese sollen im Folgenden dargestellt werden.

Im Hinblick auf die Behandlungserfolge bei OCD-Patienten sprechen die Ergebnisse für die kognitive Verhaltenstherapie (KVT), vor allem bei Expositionstherapie. Hier fanden sich in kontrollierten Studien Besserungsraten zwischen 50 % und 85 % (Greisberg & McKay, 2003). Katamnesestudien zeigen, dass im Schnitt 70-80 % dieser Erfolge auch über einen längeren Zeitraum bestehen bleiben (Lakatos, 2005). Neben Expositionen scheint außerdem die Bearbeitung von spezifischen Problem-bereichen wie z.B. übertriebener Verantwortungsübernahme wichtig (Lopatka & Rachmann, 1995). Beim Vergleich von KVT und medikamentöser Therapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) zeigen sich bessere Behandlungserfolge bei der KVT (Brown et al., 2008).

Durch die Gabe von Psychopharmaka lässt sich zwar eine Symptomreduktion, aber meist keine vollständige Remission erreichen. Außerdem spricht nur etwa die Hälfte der Betroffenen auf die medikamentöse Behandlung an. Nach Absetzen der Medikation kommt es zudem bei der Mehrheit der Betroffenen zu einer Rückkehr der Symptomatik (Lakatos, 2005). Saxena et al. (1998) gehen davon aus, dass durch SSRI möglicherweise das Gleichgewicht zwischen der Aktivität des direkten und indirekten Pfades verändert und folglich der gesamte Kreislauf beeinflusst wird. So findet sich die höchste Bindungsrate für Citalopram im ventromedialen Ncl. caudatus und Ncl. accumbens – beides Gebiete, die Afferenzen aus dem orbitofrontalen Kortex und anterioren Cingulum erhalten und Teil der fronto-striatalen Schleife sind. Serotonin kann weiterhin den exzitatorischen Effekt von Glutamat, das als Neurotransmitter die Afferenzen aus dem Kortex weiterleitet, hemmen. Es kann aber auch den Kortex direkt beeinflussen und dort eine Veränderung des Gleichgewichts der beiden Pfade bewirken (Saxena et al., 1998). Auch das Dopamin (DA)-System der Basalganglien soll eine wichtige Rolle bei der Symptomschwere und der Behandlung von OCD spielen (Kim et al., 2007). So hat DA-antagonistische Medikation einen Effekt auf OCD. Durch die Blockade von D1-Rezeptoren wird der Tonus in der direkten Schleife gesenkt, wodurch die OCD-Symptomatik verbessert

wird (Saxena et al., 1998). Weitere Forschung zur pharmakologischen Beeinflussung des fronto-striatalen Systems könnte folglich neue Möglichkeiten zur Reduktion von OCD-Symptomen eröffnen.

Ähnliche Effekte auf den direkten und indirekten Pfad zeigen sich aber auch durch die KVT. So wird bei effektiver Behandlung der direkte Pfad im Vergleich zum indirekten Pfad abgeschwächt (Saxena et al., 1998). Durch Verhaltensmodifikationen im Rahmen der KVT können folglich ähnliche Veränderungen der Hirnfunktion wie bei Medikamenten bewirkt (Baxter et al., 1992) und die Dysfunktionen des fronto-striatalen Netzwerks verändert werden. Basierend auf dieser Annahme bieten sich möglicherweise neue Therapiemöglichkeiten, die an den typischen Problem-bereichen der OCD, die mit dem fronto-striatalen Modell in Verbindung gebracht werden, ansetzen könnten (z.B. Defizite im prozeduralen Lernen oder in exekutiven Funktionen). Hier scheinen Ansatzmöglichkeiten wie die Entwicklung von Behandlungsmethoden zur Rehabilitation neurokognitiver Funktionsstörungen im Rahmen von dafür entwickelten Trainingsprogrammen denkbar. Dies könnte noch vor der Durchführung von Expositionen sinnvoll sein (Buhlmann et al., 2006, Savage et al., 1999, Saxena et al., 1998). Dabei wird von der Annahme ausgegangen, dass die Funktionsstörungen, wie z.B. die Defizite im prozeduralen Lernen, die alltägliche Funktionsfähigkeit und Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigen. Sollten die neuropsychologischen Auffälligkeiten auf pathophysiologische Veränderungen zurückzuführen sein und auf dem kausalen Pfad zur typischen Zwangssymptomatik liegen, müssten Verbesserungen in diesen Bereichen auch zu klinisch relevanten Veränderungen führen (Kathmann, 2008). Hier ist jedoch weitere Forschung und Evaluation notwendig.

Bei der Untersuchung pathophysiologischer Mechanismen kommt der Suche nach auffälligen Endophenotypen eine besondere Bedeutung zu (Menzies et al., 2008b). In diesem Zusammenhang wäre es auch interessant, implizites Lernen bei gesunden Angehörigen von OCD-Patienten zu untersuchen, um weitere Rückschlüsse auf die vermutete fronto-striatale Dysfunktion bei OCD ziehen zu können. Sollte diese fronto-striatale Dysfunktion wirklich im Sinne eines Trait-Merkmals bei OCD-Patienten vorliegen (Kathmann et al., 2005), könnten sich auch bei gesunden Angehörigen Auffälligkeiten im prozeduralen Lernen finden lassen.

Wie bereits im Theorieteil erörtert, wird eine Einteilung der Zwangsstörungen unter das OCD-Spektrum anstatt unter die Angststörungen diskutiert (Bartz & Hollander, 2006). Dabei gibt es auf phänomenologischer Ebene mehr Ähnlichkeiten zwischen OCD und anderen OCD-Spektrumserkrankungen als zwischen OCD und Angststörungen. So weisen diese Erkrankungen Ähnlichkeiten in den Symptomen sowie eine hohe Komorbidität auf (Lavender, Shubert, de Silva & Treasure, 2006). Ergebnisse aus Komorbiditäts- und Familienstudien geben weiterhin Hinweise auf eine gemeinsame ätiologische Grundlage zwischen OCD und OCD-Spektrumsstörungen. Dabei zeigen sich bestimmte neuropsychologische und neurophysiologische Auffälligkeiten von OCD auch bei anderen OCD-Spektrumserkrankungen (Murphy, Nutzinger, Paul & Leprow, 2002, 2004, O'Sullivan et al., 1997), die auf eine gemeinsame neurobiologische Dysfunktion schließen lassen (Murphy, 2004). So gibt es Hinweise auf fronto-striatale Auffälligkeiten, insbesondere bezüglich der Basalganglien, bei OCD und OCD-Spektrumserkrankungen (Bartz & Hollander, 2006). Im Vergleich zu Patienten mit Panikstörungen und Agoraphobie konnten wir in der dual-task Bedingung eine schlechtere prozedurale Lernleistung bei OCD-Patienten feststellen, was ebenfalls gegen eine Einordnung unter die Angststörungen sprechen würde. Ein Vergleich mit anderen Störungen des OCD-Spektrums wäre hier aufschlussreich.

Abschließend lässt sich feststellen, dass unsere Studie sowie frühere Befunde für eine fronto-striatale Dysfunktion bei OCD sprechen. Dennoch besteht weiterhin Klärungsbedarf bezüglich der Hirnstrukturen, auf die der Pathomechanismus der Zwangsstörung zurückzuführen ist. Ein besseres Verständnis der neurobiologischen Mechanismen könnte auch bei der Entwicklung von neuen pharmakologischen und psychotherapeutischen Ansätzen zur Behandlung der OCD helfen. Trotz aller Fortschritte in den Behandlungsansätzen bei OCD gibt es weiterhin einen großen Anteil an Therapieresistenten (Saxena et al., 1998), wobei unklar ist, auf welche Faktoren dies zurückgeführt werden kann. Aufgrund der vermuteten Heterogenität der Erkrankung könnte die weitere Untersuchung von Prädiktoren, z.B. im Hinblick auf early- und late-onset OCD sowie die verschiedenen Symptomdimensionen, bei der Entwicklung von differentiellen Therapiestrategien helfen (Kathmann, 2008, Kordon et al., 2002). Angesichts der bisherigen Befunde zu Defiziten bei Patienten

mit einer Zwangsstörung scheint die Vermittlung eines biopsychosozialen Störungsmodells statt eines rein psychologisch orientierten Therapiekonzepts in der Behandlung von Zwangserkrankungen sinnvoll. Dadurch kann der Leidensdruck beim Patienten reduziert, unrealistischen Erwartungen vorgebeugt und zur „Entmystifizierung“ der Erkrankung beigetragen werden. Unsere Ergebnisse unterstützen wie auch andere Befunde die Annahme, dass die Zwangsstörung mehr als eine konditionierte Angststörung ist. Dies wird in aktuellen Therapiemanualen noch zu wenig beachtet.

5.7 Einschränkungen der Arbeit und Ausblick

Die vorliegende Untersuchung weist einige Einschränkungen auf, die bei der Generalisierung der Befunde berücksichtigt werden sollten. Im Hinblick auf die Stichproben ist unklar, ob die klinischen Gruppen hinsichtlich der Schwere der Erkrankung vergleichbar sind. Obwohl sich alle Patienten während der Durchführung der Studie in einem stationären bzw. teilstationären Aufenthalt befanden, lässt sich der störungsübergreifende Schweregrad der Erkrankung anhand der aktuellen Daten nicht eindeutig bewerten. Die Patienten mit einer Angst- oder einer Zwangsstörung sollten das Ausmaß ihrer Beeinträchtigung auf einer dreistufigen Skala selbst beurteilen, ein Instrument wie z.B. die Skala zur globalen Erfassung des Funktionsniveaus („Global Assessment of Functioning“, GAF, Saß, Wittchen, Zaudig & Houben, 2003) würde jedoch einen objektiveren Vergleich des Schweregrads der Erkrankung ermöglichen. Bei der Auswahl der klinischen Kontrollgruppen wäre in Zukunft auch der Vergleich mit anderen Störungen des OCD-Spektrums, wie z.B. der Anorexie interessant.

Eine Einschränkung stellt die Limitierung der komorbiden Störungen dar. Dadurch mussten sowohl in der OCD- als auch in der Angstgruppe viele Patienten bereits vor der Datenerhebung ausgeschlossen werden. Bei beiden Erkrankungen kommt es häufig zu Komorbiditäten, weshalb unsere Stichprobe nur bedingt repräsentativ für die jeweilige Patientengruppe ist. Hier kommt es zu einem Konflikt zwischen ökologischer Validität und der Kontrolle möglicher, unerwünschter Einflussfaktoren auf die abhängige Variable, was die Generalisierbarkeit klinischer Studien oft

einschränkt. Problematisch sind auch die Unterschiede im Intelligenzniveau sowie im Alter zwischen den Gruppen, was nur mithilfe statistischer Mittel (Kovarianzanalysen) ausgeglichen werden konnte.

Eine Stärke der Untersuchung ist die Größe der klinischen Stichproben sowie der direkte Vergleich dieser Gruppen im prozeduralen Lernen durch ein etabliertes Verfahren wie die SRTT. Zum ersten Mal wurden dabei auch die Auswirkungen einer gleichzeitigen Arbeitsgedächtnisaufgabe (dual-task Bedingung) im Vergleich zur single-task Bedingung (nur SRTT) untersucht. Obwohl die Gruppe der OCD-Patienten zur Untersuchung der Symptomdimensionen und des early-onsets relativ klein war, konnte der Heterogenität der Zwangsstörungen im Hinblick auf das prozedurale Lernen dennoch zum ersten Mal Rechnung getragen werden. Diesbezüglich wäre weitere Forschung lohnens- und wünschenswert. Der Vergleich zwischen der räumlichen Standardversion der SRTT und einer modifizierten, nicht-räumlichen Version konnte aufgrund technischer Probleme leider nicht untersucht werden. Eine Weiterentwicklung der SRTT im Hinblick auf unterschiedliche Versionen könnte möglicherweise den zugrundeliegenden Pathomechanismus weiter aufklären und eine Differenzierung im Vergleich zu anderen klinischen Kontrollgruppen sowie hinsichtlich der zugrundeliegenden Hirnstrukturen ermöglichen.

Im Gegensatz zu früheren Ansätzen, in denen eine neuronale Struktur oder ein Neurotransmitter untersucht wurde, werden zunehmend neuronale Systeme zur Erklärung der Pathophysiologie einer Erkrankung herangezogen. Da die Fokussierung auf eine Hirnstruktur bei der Aufklärung des Pathomechanismus nur begrenzt hilfreich ist (Goddard & Charney, 1997), scheint die Untersuchung komplexerer Modelle sinnvoll, wenn auch komplizierter. Das orbitofrontale-striatale Modell scheint eine Basis zur Erklärung des Pathomechanismus der Zwangsstörung zu sein, als alleinige Erklärung ist es jedoch wahrscheinlich nicht ausreichend (Menziés et al., 2008a). So fanden sich in bildgebenden Verfahren wiederholt Auffälligkeiten in Hirnstrukturen, die zunächst keinen Zusammenhang zur fronto-striatalen Schleife vermuten lassen. Möglicherweise sind für das Auftreten der OCD und die damit einhergehenden Defizite größere, weiter vernetzte Hirnsysteme ausschlaggebend (Menziés et al., 2008a). Darüber hinaus zeigte sich in unserer

Studie, dass eine Abgrenzung der OCD insbesondere zur Depression anhand von Beeinträchtigungen im prozeduralen Lernen aktuell nicht möglich ist. Trotz aller Einschränkungen spricht unsere Studie für die vermuteten Defizite im prozeduralen Lernen bei der Zwangserkrankung und unterstützt somit die Annahme einer frontostriatalen Dysfunktion bei OCD. Dies bietet als Basis zur Erklärung des Pathomechanismus der Zwangsstörung verschiedene Möglichkeiten zur Weiterentwicklung der Behandlungsansätze bei OCD.

Literaturverzeichnis

- Abbruzzese, M., Ferri, S. & Scarone, S. (1997). The selective breakdown of frontal functions in patients with obsessive-compulsive disorder and in patients with schizophrenia: a double dissociation experimental finding. *Neuropsychologia*, 35 (6), 907-912.
- Abrahamse, E.L., van der Lubbe, R.H.J. & Verwey, W.B. (2008). Asymmetrical learning between a tactile and visual serial RT task. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 61 (2), 210-217.
- Adler, C.M., McDonough-Ryan, P., Sax, K.W., Holland, S.K., Arndt, S. & Strakowski, S.M. (2000). fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 34, 317-324.
- Aizenstein, H.J., Butters, M.A., Figurski, J.L., Stenger, V.A., Reynolds III, C.F. & Carter, C.S. (2005). Prefrontal and striatal activation during sequence learning in geriatric depression. *Biological Psychiatry*, 58, 290-296.
- Aizenstein, H.J., Stenger, V.A., Cochran, J., Clark, K., Johnson, M., Nebes, R.D. & Carter, C.S. (2004). Regional brain activation during concurrent implicit and explicit sequence learning. *Cerebral Cortex*, 14, 199-208.
- Alexander, G.E. & Crutcher, M.D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*, 13 (7), 266-271.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R. & Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357-381.
- American Psychiatric Association . (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-III* (3rd ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Wu, J., Gao, S., Bukhari, L., Mathews, V.P., Kalnin, A. & Lowe, M.J. (2005). Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biological Psychiatry*, 57, 1079-1088.
- Anderson, J.R. (1982). Acquisition of cognitive skill. *Psychological Review*, 89 (4), 369-406.

- Asami, T., Hayano, F., Nakamura, M., Yamasue, H., Uehara, K., Otsuka, T., Roppongi, T., Nihashi, N., Inoue, T. & Hirayasu, Y. (2008). Anterior cingulate cortex volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *62*, 322-330.
- Auer, D.P., Pütz, B., Kraft, E., Lipinski, B., Schill, J. & Holsboer, F. (2000). Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in-vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biological Psychiatry*, *47*, 305-313.
- Aycicegi, A., Dinn, W.M., Harris, C.L. & Erkmén, H. (2003). Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid conditions on task performance. *European Psychiatry*, *18*, 241-248.
- Baer, L. (1994). Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *55* (Suppl.), 18-23.
- Bannon, S., Gonsalvez, C.J., Croft, R.J. & Boyce, P.M. (2002). Response inhibition deficits in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *110*, 165-174.
- Bartz, J.A. & Hollander, E. (2006). Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *30*, 338-352.
- Baxter Jr., L.R., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., Guze, B.H., Schwartz, J.M. & Selin, C.E. (1987). Local cerebral metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Archives of General Psychiatry*, *44* (3), 211-218.
- Baxter Jr., L.R., Schwartz, J.M., Bergman, K.S., Szuba, M.P., Guze, B.H., Mazziotta, J.C., Alazraki, A., Selin, C.E., Ferng, H.-K., Munford, P. & Phelps, M.E. (1992). Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *49* (9), 681-689.
- Baxter, L.R., Schwartz, J.M., Mazziotta, J.C., Phelps, M.E., Pahl, J.J., Guze, B.H. & Fairbanks, L. (1988). Cerebral glucose metabolic rates in non-depressed obsessive-compulsives. *American Journal of Psychiatry*, *145* (12), 1560-1563.
- Beck, A.T., Epstein, N., Brown, G. & Steer, R.A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *56* (6), 893-897.
- Beck, A.T., Rush, A.J., Shaw, B.F. & Emery, G. (1979). *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford Press.
- Beldarrain, M.G., Gafman, J., Pascual-Leone, A. & Garcia-Monco, J.C. (1999). Procedural learning is impaired in patients with prefrontal lesions. *Neurology*, *52*, 1853-1860.

- Beldarrain, M.G., Gafman, J., Ruiz de Velasco, I., Pascual-Leone, A. & Garcia-Monco, J.C. (2002). Prefrontal lesions impair the implicit and explicit learning of sequences on visuomotor tasks. *Experimental Brain Research*, *142*, 529-538.
- Benkelfat, C., Nordahl, T.E., Semple, W.E., King, A.C., Murphy, D.L. & Cohen, R.M. (1990). Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder patients treated with clomipramine. *Archives of General Psychiatry*, *47* (9), 840-848.
- Berrios, G.E. (1989). Obsessive-compulsive disorder: its conceptual history in France during the 19th century. *Comprehensive Psychiatry*, *30* (4), 283-295.
- Berry, D.C. & Broadbent, D.E. (1984). On the relationship between task performance and associated verbalizable knowledge. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *36A* (2), 209-231.
- Berry, D.C. & Broadbent, D.E. (1988). Interactive tasks and the implicit-explicit distinction. *British Journal of Psychology*, *79* (2), 251-272.
- Berry, D.C. & Dienes, Z. (1991). The relationship between implicit memory and implicit learning. *British Journal of Psychology*, *82* (3), 359-373.
- Bienvenu, O.J., Samuels, J.F., Riddle, M.A., Hoehn-Saric, R., Liang, K.-Y., Cullen, B.A.M., Grados, M.A. & Nestadt, G. (2000). The relationship of obsessive-compulsive disorder to possible spectrum disorders: results from a family study. *Biological Psychiatry*, *48*, 287-293.
- Bloch, M.H., Landeros-Weisenberger, A., Rosario, M.C., Pittenger, C., & Leckman, J.F. (2008). Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, *165*, 1532-1542.
- Boldrini, M., Del Pace, L., Placidi, G.P.A., Keilp, J., Ellis, S.P., Signori, S., Placidi, G.F. & Cappa, S.F. (2005). Selective cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder compared to panic disorder with agoraphobia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *111*, 150-158.
- Bolton, S., Gibb, W., Lees, A., Raven, P., Gray, J.A., Chen, E. & Shafran, R. (1999). Neurological soft signs in obsessive-compulsive disorder: standardized assessment and comparison with schizophrenia. *Behavioral Neurology*, *11*, 197-204.
- Bolton, D., Raven, P., Madronal-Luque, R. & Marks, I.M. (2000). Neurological and neuropsychological signs in obsessive-compulsive disorder: interaction with behavioural treatment. *Behaviour, Research and Therapy*, *38*, 695-708.

- Bonelli, R.M., Kapfhammer, H.-P., Pillay, S.S. & Yurgelun-Todd, D.A. (2006). Basal ganglia volumetric studies in affective disorder: what did we learn in the last 15 years? *Journal of Neural Transmission*, 113, 255-268.
- Boone, K.B., Ananth, J., Philpott, L., Kaur, A. & Djenderedjian, A. (1991). Neuropsychological characteristics of nondepressed adults with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 4 (2), 96-109.
- Bortz, J. (2005). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. Heidelberg: Springer.
- Boshuisen, M.L., Ter Horst, G.J., Paans, A.M.J., Reinders, A.A.T.S. & den Boer, J.A. (2002). rCBF differences between panic disorder patients and control subjects during anticipatory anxiety and rest. *Biological Psychiatry*, 52, 126-135.
- Botteron, K.N., Raichle, M.E., Drevets, W.C., Heath, A.C. & Todd, R.D. (2002). Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biological Psychiatry*, 51, 342-344.
- Boyd, L.A. & Winstein, C.J. (2001). Implicit motor-sequence learning in humans following unilateral stroke: the impact of practice and explicit knowledge. *Neuroscience Letters*, 298, 65-69.
- Boyd, L.A. & Winstein, C.J. (2004). Providing explicit information disrupts implicit motor learning after basal ganglia stroke. *Learning and Memory*, 11, 388-396.
- Breiter, H.C., Rauch, S.L., Kwong, K.K., Baker, J.R., Weisskoff, R.M., Kennedy, D.N., Kendrick, A.D., Davis, T.L., Jiang, A., Cohen, M.S., Stern, C.E., Belliveau, J.W., Baer, L., O'Sullivan, R.L., Savage, C.R., Jenike, M.A. & Rosen, B.R. (1996). Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53, 595-606.
- Bremner, J.D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Nazeer, A., Adil, J., Khan, S., Staib, L.H. & Charney, D.S. (2002). Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biological Psychiatry*, 51, 273-279.
- Brody, A.L., Saxena, S., Mandelkern, M.A., Fairbanks, L.A., Ho, M.L. & Baxter Jr., L.R. (2001). Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 50, 171-178.
- Brody, A.L., Saxena, S., Schwartz, J.M., Stoessel, P.W., Maidment, K., Phelps, M.E. & Baxter Jr., L.R. (1998). FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section*, 84, 1-6.

- Brown, R.T., Antonuccio, D.O., DuPaul, G.J., Fristad, M.A., King, C.A., Leslie, L.K., McCormick, G.S., Pelham, W.E. Jr., Piacentini, J.C. & Vitiello, B. (2008). Obsessive-compulsive disorder. In R.T. Brown, D.O. Antonuccio, G.J. DuPaul, M.A. Fristad & C.A. King (Eds.), *Childhood mental health disorders: Evidence base and contextual factors for psychosocial, psychopharmacological, and combined interventions* (S. 51-58). Washington, DC: American Psychological Association.
- Brown, R.M. & Robertson, E.M. (2007). Off-line processing: reciprocal interactions between declarative and procedural memories. *The Journal of Neuroscience*, 27 (39), 10468-10475.
- Buchner, A. & Wippich, W. (1998). Differences and commonalities between implicit learning and memory. In M.A. Stadler & P.A. Frensch (Eds.), *Handbook of implicit learning* (S. 3-46). Sage: Thousand Oaks.
- Buhlmann, U., Deckersbach, T., Engelhard, I., Cook, L.M., Rauch, S.L., Kathmann, N., Wilhelm, S. & Savane, C.R. (2006). Cognitive retraining for organizational impairment in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 144, 109-116.
- Burns, G.L., Keortge, S.G., Formea, G.M. & Sternberger, L.G. (1996). Revision of the Padua inventory for obsessive-compulsive disorder symptoms: distinctions between worry, obsessions, and compulsions. *Behaviour Research and Therapy*, 34, 163-173.
- Butter, C.M. (1969). Perseveration in extinction and in discrimination reversal tasks following selective frontal ablations in Macaca Mulatta. *Physiology and Behaviour*, 4, 163-171.
- Caetano, S.C., Kaur, S., Brambilla, P., Nicoletti, M., Hatch, J.P., Sassi, R.B., Mallinger, A.G., Keshavan, M.S., Kupfer, D.J., Frank, E. & Soares, J.C. (2006). Smaller cingulated volumes in unipolar depressed patients. *Biological Psychiatry*, 59, 702-706.
- Calamari, J.E. (2005). Understanding the heterogeneity of OCD. *American Journal of Psychiatry*, 162, 2193-2194.
- Calamari, J.E., Wiegartz, P.S., Riemann, B.C., Cohen, R.J., Greer, A., Jacobi, D.M., Jahn, S.C. & Carmin, C. (2004). Obsessive-compulsive disorder subtypes: an attempted replication and extension of a symptom-based taxonomy. *Behaviour Research and Therapy*, 42, 647-670.
- Cannistraro, P.A., Wright, C.I., Wedig, M.M., Martis, B., Shin, L.M., Wilhelm, S. & Rauch, S.L. (2004). Amygdala responses to human faces in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 56, 916-920.
- Cavallero, R., Cavedini, P., Mistretta, P., Bassi, T., Angelone, S.M., Ubbiali, A. & Bellodi, L. (2003). Basal-cortico frontal circuits in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder: a controlled, double dissociation study. *Biological Psychiatry*, 54, 437-443.

- Cavedini, P., Cisima, M., Riboldi, G., D'Annunzi, A. & Bellodi, L. (2001). A neuropsychological study of dissociation in cortical and subcortical functioning in obsessive-compulsive disorder by Tower of Hanoi Task. *Brain and Cognition*, *46*, 357-363.
- Cavedini, P., Ferri, S., Scarone, S. & Bellodi, L. (1998). Frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder and major depression: a clinical-neuropsychological study. *Psychiatry Research*, *78*, 21-28.
- Cavedini, P., Gorini, A. & Bellodi, L. (2006). Understanding obsessive-compulsive disorder: focus on decision making. *Neuropsychology Review*, *16* (1), 3-15.
- Cavedini, P., Riboldi, G., D'Annunzi, A., Bellotti, P., Cisima, M. & Bellodi, L. (2002). Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes. *Neuropsychologia*, *40*, 205-211.
- Chamberlain, S.R., Fineberg, N.A., Blackwell, A.D., Robbins, T.W. & Sahakian, B.J. (2006). Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *American Journal of Psychiatry*, *163* (7), 1282-1284.
- Chamberlain, S.R., Fineberg, N.A., Menzies, L.A., Blackwell, A.D., Bullmore, E.T., Robbins, T.W. & Sahakian, B.J. (2007). Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, *164* (2), 335-338.
- Charney, D.S., Grillon, C. & Bremner, J.D. (1998). The neurobiological basis of anxiety and fear: circuits, mechanisms, and neurochemical interactions (part I). *Neuroscientist*, *4*, 35-44.
- Chipman, K. & Kimura, D. (1998). An investigation of sex differences on incidental memory for verbal and pictorial material. *Learning and Individual Differences*, *10* (4), 259-272.
- Choi, J.-S., Kim, S.H., Yoo, S.Y., Kang, D.-H., Kim, C.-W., Lee, J.-M., Kim, I.Y., Kim S.I., Kim, Y.Y. & Kwon, J.S. (2007). Shape deformity of the corpus striatum in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *155*, 257-264.
- Choi, J.-S., Kang, D.-H., Kim, J.-J., Ha, T.-H., Lee, J.-M., Youn, T., Kim, I.Y., Kim, S.I., & Kwon, J.S. (2004). Left anterior subregion of orbitofrontal cortex volume reduction and impaired organizational strategies in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *38*, 193-199.
- Christensen, K.J., Kim, S.W., Dysken, M.W. & Hoover, K.M. (1992). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *31*, 4-18.

- Clayton, I.C., Richards, J.C. & Edwards, C.J. (1999). Selective attention in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Abnormal Psychology, 108* (1), 171-175.
- Cleeremans, A., Destrebecqz, A. & Boyer, M. (1998). Implicit learning: news from the front. *Trends in Cognitive Sciences, 2* (10), 406-416.
- Clegg, B.A., DiGirolamo, G.J. & Keele, S.W. (1998). Sequence learning. *Trends in Cognitive Sciences, 2* (8), 275-281.
- Cohen, A., Ivry, R.I. & Keele, S.W. (1990). Attention and structure in sequence learning. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 16* (1), 17-30.
- Cohen, Y., Lachenmeyer, J.R. & Springer, C. (2003). Anxiety and selective attention in obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy, 41*, 1311-1323.
- Comer, R.J. (2001). *Klinische Psychologie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Cummings, J.L. & Cunningham, K. (1992). Obsessive-compulsive disorder in Huntington's disease. *Biological Psychiatry, 31*, 263-270.
- Curran T. (1995). On the neural mechanisms of sequence learning. *Psyche, 2* (12).
- Curran, T. & Keele, S.W. (1993). Attentional and nonattentional forms of sequence-learning. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 19* (1), 189-202.
- Damasio, A.R., Tranel, D. & Damasio, H. (1990). Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behavioural Brain Research, 41*, 81-94.
- Daselaar, S.M., Rombouts, S.A.R.B., Veltman, D.J., Raaijmakers, J.G.W. & Jonker, C. (2003). Similar network activated by young and old adults during the acquisition of a motor sequence. *Neurobiology of Aging, 24*, 1013-1019.
- Deckersbach, T., Otto, M.W., Savage, C.R., Baer, L. & Jenike, M.A. (2000). The relationship between semantic organization and memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics, 69*, 101-107.
- Deckersbach, T., Savage, C.R., Curran, T., Bohne, A., Wilhelm, S., Baer, L., Jenike, M.A. & Rauch, S.L. (2002). A study of parallel implicit and explicit information processing in patients with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry, 159* (10), 1780-1782.

- DeLong, M.R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, 13 (7), 281-285.
- Dennis, N.A., Howard Jr., J.H. & Howard, D.V. (2006). Implicit sequence learning without motor sequencing in young and old adults. *Experimental Brain Research*, 175, 153-164.
- Destrebecqz, A. & Cleeremans, A. (2003). Temporal effects in sequence learning. In L. Jiménez (Ed.), *Attention and implicit learning* (S. 181-214). Amsterdam: John Benjamins.
- Destrebecqz, A., Peigneux, P., Laureys, S., Degueldre, C., Del Fiore, G., Aerts, J., Luxen, A., van der Linden, M., Cleeremans, A. & Maquet, P. (2005). The neural correlates of implicit and explicit sequence learning: interacting networks revealed by the process dissociation procedure. *Learning and Memory*, 12, 480-490.
- Dienes, Z., Berry, D.C. & Broadbent, D.E. (1991). Implicit and explicit knowledge bases in artificial grammar learning. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 21 (4), 848-862.
- 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.
- Doyon, J., Penhune, V. & Ungerleider, L.G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, 41, 252-262.
- Drevets, W.C. (2000). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48, 813-829.
- Drevets, W.C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, 11, 240-249.
- Drevets, W.C. (2007). Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121, 499-527.
- Drevets, W.C., Bogers, W. & Raichle, M.E. (2002). Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *European Neuropsychopharmacology*, 12, 527-544.

- Drevets, W.C., Price, J.L. & Furey, M.L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure and Function*, 213, 93-118.
- Drevets, W.C., Videen, T.O., Price, L.J., Preskorn, S.H., Carmichael, S.T. & Raichle, M.E. (1992). A functional anatomical study of unipolar depression. *Journal of Neuroscience* 12, 3628-3641.
- Dulaney, D.E., Carlson, R.A. & Dewey, G.I. (1984). A case of syntactical learning and judgement: how unconscious and how abstract? *Journal of Experimental Psychology: General*, 113, 541-555.
- Eals, M. & Silverman, I. (1994). The hunter-gatherer theory of spatial sex differences: proximate factors mediating the female advantage in recall of object arrays. *Ethology and Sociobiology*, 15, 95-105.
- Ebert, D. & Ebmeier, K.P. (1996). The role of the cingulate gyrus in depression: from functional anatomy to neurochemistry. *Biological Psychiatry*, 39, 1044-1050.
- Exner, C., Koschack, J. & Irle, E. (2002). The differential role of premotor frontal cortex and basal ganglia in motor sequence learning: evidence from focal basal ganglia lesions. *Learning & Memory*, 9, 376-386.
- 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.
- Fisk, A.D. & Schneider, W. (1984). Memory as a function of attention, level of processing, and automatization. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 10, 181-197.
- Freeman, C.P. (1992). What is obsessive-compulsive disorder? The clinical syndrome and its boundaries. *International Clinical Psychopharmacology*, 7 (Suppl.1), 11-17.
- Frensch, P.A. (1998). One concept, multiple meanings: on how to define the concept of implicit learning. In M.A. Stadler & P.A. Frensch (Eds.), *Handbook of implicit learning* (S. 47-104). Thousand Oaks: Sage.
- Frensch, P.A., Haider, H., Runger, D., Neugebauer., U., Voigt, S. & Werg, J. (2003). Verbal report of incidentally experienced environmental regularity: The route from implicit

- learning to verbal expression of what has been learned. In L. Jiménez (Ed.), *Attention and implicit learning* (S. 335-366). Amsterdam: John Benjamins.
- 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. & Rüniger, D. (2003). Implicit learning. *Current Directions in Psychological Science*, *12* (1), 13-18.
- Frensch, P.A., Wenke, D. & Rüniger, D. (1999). A secondary tone-counting task suppresses expression of knowledge in serial reaction task. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *25* (1), 260-274.
- Geller, D.A. (2007). The promise and challenge of obsessive-compulsive disorder research. *Biological Psychiatry*, *61*, 263-265.
- Geller, D., Biederman, J., Jones, J., Park, K., Schwarz, S., Shapiro, S. & Coffey, B. (1998). Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder? A review of the pediatric literature. *Journal of American Academy of Child and Adolescents Psychiatry*, *37* (4), 420-427.
- Giedd, J.N., Rapoport, J.L., Garvey, M.A., Perlmutter, S. & Swedo, S.E. (2000). MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 281-283.
- Gilbert, A.R., Mataix-Cols, D., Almeida, J.R.C., Lawrence, N., Nutche, J., Diwadkar, V., Keshavan, M.S. & Phillips, M.L. (2008). Brain structure and symptom dimension relationships in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Journal of Affective Disorders*, *109*, 117-126.
- Gold, P.W. & Charney, D.S. (2002). Depression: a disease of the mind, brain, and body. *American Journal of Psychiatry*, *159* (11), 18-26.
- Goldman, B.L., Martin, E.D., Calamari, J.E., Woodard, J.L., Chik, H.M., Messina, M.G., Pontarelli, N.K., Marker, C.D., Riemann, B.C. & Wiegartz, P.S. (2007). Implicit learning, thought-focused attention and obsessive-compulsive disorder: a replication and extension. *Behaviour Research and Therapy*, *46* (1), 48-61.
- Goddard, A.W. & Charney, D.S. (1997). Toward an integrated neurobiology of panic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *58* (suppl. 2), 4-11.

- Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Fleischmann, R.L., Hill, C.L., Heninger, G.R. & Charney, D.S. (1989). The Yale-Brown obsessive compulsive scale: development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry*, *46*, 1006-1011.
- Goodwin, G.M., Austin, M.-P., Dougall, N., Ross, M., Murray, C., O'Carroll, R.E., Moffoot, A., Prentice, N. & Ebmeier, K.P. (1993). State changes in brain activity shown by the uptake of 99mTc-exametazime with single photon emission tomography in major depression before and after treatment. *Journal of Affective Disorders*, *29*, 243-253.
- Gorman, J.M., Kent, J.M., Sullivan, G.M. & Coplan, J.D. (2000). Neuroanatomical hypothesis of panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 493-505.
- Gottesman, I.I. & Gould, T.D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 636-645.
- Grabe, H.J., Meyer, C., Hapke, U., Rumpf, H.J., Freyberger, H.J., Dilling, H. & John, U. (2000). Prevalence, quality of life and psychosocial function in obsessive-compulsive disorder and subclinical obsessive-compulsive disorder in northern Germany. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *250*, 262-268.
- Grabe, H.J., Ruhrmann, S., Ettelt, S., Buhtz, F., Hochreoin, A., Schulze-Rauschenbach, S., Meyer, K., Kraft, S., Reck, C., Pukrop, R., Freyberger, H.J. & Klosterkötter, J. (2006). Familiality of obsessive-compulsive disorder in nonclinical and clinical subjects. *American Journal of Psychiatry*, *163* (11), 1986-1992.
- Graf, P. & Schacter, D.L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *11* (3), 501-518.
- Grafton, S.T., Hazeltine, E. & Ivry, R. (1995). Functional mapping of sequence learning in normal humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *7* (4), 497-510.
- Graybiel, A.M. (2005). The basal ganglia: learning new tricks and loving it. *Current Opinion in Neurobiology*, *15*, 638-644.
- Graybiel, A.M. & Rauch, S.L. (2000). Toward a neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuron*, *28*, 343-347.
- Greisberg, S. & McKay, D. (2003). Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: a review and treatment implications. *Clinical Psychology Review*, *23*, 95-117.

- Ham, B.-J., Sung, Y., Kim, N., Kim, S.J., Kim, J.E., Kim, D.J., Lee, J.Y., Kim, J.H., Yoon, S.J. & Lyoo, I.K. (2007). Decreased GABA levels in anterior cingulate and basal ganglia in medicated subjects with panic disorder: A proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31, 403-411.
- Hasler, G.T., LaSalle-Ricci, V.H., Ronquillo, J.G., Crawley, S.A., Cochran, L.W., Kazubab, D., Greenberg, B.D. & Murph, D.L. (2005). Obsessive-compulsive disorder symptom dimensions show specific relationships to psychiatric comorbidity. *Psychiatry Research*, 135, 121-132.
- Hanna, G.L., Veenstra-VanderWeele, J., Cox, N.J., Van Etten, M., Fischer, D.J., Himle, J.A., Bivens, N.C., Wu, X., Roe, C.A., Hennessy, K.A., Dickel, D.E., Leventhal, B.L. & Cook Jr., E.H. (2007). Evidence for a susceptibility locus on chromosome 10p15 in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 62, 856-862.
- Hedreen, J.C. & Folstein, S.E. (1995). Early loss of neostriatal striosome neurons in Huntington's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 54 (1), 105-120.
- Helmstaedter, C., Lendt, M. & Lux, S. (2001). *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Manual*. Göttingen: Beltz Test.
- 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.
- Hemmings, S.M.J., Kinnear, C.J., Lochner, C., Niehaus, D.J.H., Knowles, J.A., Moolman-Smook, J.C., Corfield, V.A., Stein, D.J. (2004). Early- versus late-onset obsessive-compulsive disorder: investigating genetic and clinical correlates. *Psychiatry Research*, 128, 175-182.
- Henin, A., Savage, C.R., Rauch, S.L., Deckersbach, T., Wilhelm, S., Baer, L., Otto, M.W., & Jenike, M.A. (2001). Is age at symptom onset associated with severity of memory impairment in adults with obsessive-compulsive disorder? *American Journal of Psychiatry*, 158, 137-139.
- Heuer, H. & Schmidtke, V. (1996). Secondary-task effects on sequence learning. *Psychological Research*, 59, 119-133.
- Heyman, I., Mataix-Cols, D. & Fineberg, N.A. (2006). Obsessive-compulsive disorder. *British Medical Journal*, 333, 424-429.

- Hickie, I., Ward, P., Scott, E., Haindl, W., Walker, B., Dixon, J. & Turner, K. (1999). Neo-striatal rCBF correlates of psychomotor slowing in patients with major depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 92, 75-81.
- Hikosaka, O., Nakahara, H., Rand, M.K., Sakai, K., Lu, X., Nakamura, K., Miyachi, S. & Doya, K. (1999). Parallel neural networks for learning sequential procedures. *Trends in Neuroscience*, 22 (10), 464-471.
- Hodgson, R.J. & Rachman, S. (1977). Obsessional-compulsive complaints. *Behaviour Research and Therapy*, 15, 389-395.
- Hoffmann, J. & Koch, I. (1998). Implicit learning and loosely defined structures. In M.A. Stadler & P.A. Frensch (Eds.), *Handbook of implicit learning* (S. 161-200). Thousand Oaks: Sage.
- Hollander, E., Kaplan, A., Schmeidler, J., Yang, H., Li, D., Koran, L.M. & Barbato, L.M. (2005). Neurological soft signs as predictors of treatment response to selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 17 (4), 472-477.
- Hollander, E., Schiffman, E., Cohen, B., Rivera-Stein, M.A., Rosen, W., Gorman, J.M., Fyer, A.J., Papp, L. & Liebowitz, M.R. (1990). Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 47 (1), 27-32.
- Hopkins, R.O., Waldram, K., Kesner, R.P. (2004). Sequences assessed by declarative and procedural tests of memory in amnesic patients with hippocampal damage. *Neuropsychologia*, 42, 1877-1886.
- Horesh, N., Dolberg, O.T., Kirschenbaum-Aviner, N. & Kotler, M. (1997). Personality differences between obsessive-compulsive disorder subtypes: washers versus checkers. *Psychiatry Research*, 71, 197-200.
- Howard, J.H. Jr., Mutter, S.A. & Howard, D.V. (1992). Serial pattern learning by event observation. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 18 (5), 1029-1039.
- Hurley, R.A., Saxena, S., Rauch, S.L., Hoehn-Saric, R. & Taber, K.H. (2002). Predicting treatment response in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 14 (3), 249-253.

- Husain, M.M., McDonald, W.M., Doraiswamy, P.M., Figiel, G.S., Na, C., Escalona, P.R., Boyko, O.B., Nemeroff, C.B. & Krishnan, K.R. (1991). A magnetic resonance imaging study of putamen nuclei in major depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 40, 95-99.
- Hwang, S.H., Kwon, J.S., Shin, Y.-W., Lee, K.J., Kim, Y.Y. & Kim, M.-S. (2007). Neuropsychological profiles of patients with obsessive-compulsive disorder: early onset versus late onset. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 30-37.
- 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.
- Jansch, P., Zaudig, M., Röper, G., Hauke, W., Piesbergen, C. & Butollo, W. (2007). Der frühe Beginn der Zwangsstörung: Einfluss auf Symptomatik und Schweregrad. *Verhaltenstherapie*, 17, 37-43.
- Jaisoorya, T.S., Janardhan Reddy, Y.C. & Srinath, S. (2003). The relationship of obsessive-compulsive disorder to putative spectrum disorders: results from an Indian study, *Comprehensive Psychiatry*, 44 (4), 317-323.
- Jenkins, I.H., Brooks, D.J., Nixon, P.D., Frackowiak, R.S.J. & Passingham, R.E. (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *The Journal of Neuroscience*, 14 (6), 3775-3790.
- Jiang, Y. & Chun, M.M. (2003). Contextual cueing: Reciprocal influences between attention and implicit learning. In L. Jiménez (Ed.), *Attention and implicit learning* (S. 277-296). Amsterdam: John Benjamins.
- Jiang, Y. & Chun, M.M. (2001). Selective attention modulates implicit learning. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 54 (4), 1105-1124.
- Jiménez, L. (2003). Intention, attention, and consciousness in probabilistic sequence learning. In L. Jiménez (Ed.), *Attention and implicit learning* (S. 43-70). Amsterdam: John Benjamins.
- Jiménez, L., Méndez, C. & Cleeremans, A. (1996). Comparing direct and indirect measures of sequence learning. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 22 (4), 948-969.
- Joel, D., Zohar, O., Afek, M., Hermesh, H., Lerner, L., Kuperman, R., Gross-Isseroff, R., Weizman, A. & Inzelberg, R. (2005). Impaired procedural learning in obsessive-

- compulsive disorder and Parkinson's disease, but not in major depressive disorder. *Behavioural Brain Research*, 157, 253-263
- Kang, D.-H., Kim, J.-J., Choi, J.-S., Kim, Y.I., Kim, C.-W., Youn, T., Han, M.H., Chang, K.-H. & Kwon, J.S. (2004). Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 16, 324-349.
- Kathmann, N. (2008). *Neuropsychologie der Zwangsstörungen. Fortschritte der Neuropsychologie*. Göttingen: Hogrefe.
- Kathmann, N., Rupertseder, C., Hauke, W. & Zaudig, M. (2005). Implicit-sequence learning in obsessive-compulsive disorder: further support for the fronto-striatal dysfunction model. *Biological Psychiatry*, 58 (3), 239-244.
- Keele, S.W., Ivry, R., Mayr, U., Hazeltine, E. & Heuer, H. (2003). The cognitive and neural architecture of sequence representation. *Psychological Review*, 110 (2), 316-339.
- Keele, S.W., Jennings, P., Jones, S., Caulton, D. & Cohen, A. (1995). On the modularity of sequence representation. *Journal of Motor Behavior*, 27 (1), 17-30.
- Kent, J.M., Coplan, J.D., Mawlawi, O., Martinez, J.M., Browne, S.T., Slifstein, M., Martinez, D., Abi-Dargham, A., Laruelle, M. & Gorman, J.M. (2005). Prediction of panic response to a respiratory stimulant by reduced orbitofrontal cerebral blood flow in panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1379-1381.
- Kent, J.M. & Rauch, S.L. (2003). Neurocircuitry of anxiety disorders. *Current Psychiatry Reports*, 5, 266-273.
- Kim, C.H., Cheon, K.A., Koo, M.-S., Ryu, Y.H., Lee, J.D., Chang, J.W. & Lee, H.S. (2007). Dopamine transporter density in the basal ganglia in obsessive-compulsive disorder, measured with [123 I]IPT SPECT before and after treatment with serotonin reuptake inhibitors. *Neuropsychobiology*, 55, 156-162.
- Kim, J.J., Lee, M.C., Kim J., Kim I.Y., Kim, S.I., Han, M.H., Chang, K.-H. & Kwon, J.S. (2001). Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 179, 330-334.
- Knopman, D. & Nissen, M.J. (1987). Implicit learning in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology*, 37 (5), 784-788.

- Knopman, D. & Nissen, M.J. (1991). Procedural learning is impaired in Huntington's disease: Evidence from the serial reaction time task. *Neuropsychologia*, 29 (3), 245-254.
- Kordon, A., Broocks, A. & Hohagen, F. (2002). Neurobiologische Korrelate der Zwangsstörung. In W. Ecker (Hrsg.), *Die Behandlung von Zwängen* (S. 135-152). Bern: Huber.
- Kringelbach, M.L. & Rolls, E.T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in Neurobiology*, 72, 341-372.
- Krishnan, K.R., McDonald, W.M., Escalona, P.R., Doraiswamy, P.M., Na, C., Husain, M.M., Figiel, G.S., Boyko, O.B., Ellinwood, E.H. & Nemeroff, C.B. (1992). Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression: preliminary observations. *Archives of General Psychiatry*, 49, 553-557.
- Kuelz, A.K., Hohagen, F. & Voderholzer, U. (2004). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biological Psychology*, 65, 185-236.
- Kumari, V., Mitterschiffthaler, M.T., Teasdale, J.D., Malhi, G.S., Brown, R.G., Giampietro, V., Brammer, M.J., Poon, L., Simmons, A., Williams, S.C.R., Checkley, S.A. & Sharma, T. (2003). Neural abnormalities during cognitive generation of affect in treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 54, 777-791.
- Kwon, J.S., Kim, J.J., Lee, D.W., Lee, J.S., Lee, D.S., Kim, M.S., Lyoo, I.K., Cho, M.J. & Lee, M.C. (2003). Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 122, 37-47.
- Labad, J., Menchon, J.M., Alonso, P., Segalas, C., Jimenez, S., Jaurrieta, N., Leckman, J.F. & Vallejo, J. (2008). Gender differences in obsessive-compulsive symptom dimensions. *Depression and Anxiety*, 25, 832-838.
- Ladouceur, R., Freeston, M.H., Rhéaume, J., Dugas, M.J., Gagnon, F., Thibodeau, N. & Fournier, S. (2000). Strategies used with intrusive thoughts: a comparison of OCD patients with anxious and community controls. *Journal of Abnormal Psychology*, 109 (2), 179-187.
- Lakatos, A. (2005). Zwangsstörungen. In E. Leibing, W. Hiller & S.K.D. Sulz (Hrsg.), *Lehrbuch der Psychotherapie* (S. 273-283). München: CIP-Medien.
- LaSalle, V.H., Cromer, K.R., Nelson, K.N., Kazuba, D., Justement, L. & Murphy, D.L. (2004). Diagnostiv interview assessed neuropsychiatric disorder comorbidity in 334 individuals with obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety*, 19, 163-173.

- Lavender, A., Shubert, I., de Silva, P. & Treasure, J. (2006). Obsessive-compulsive beliefs and magical ideation in eating disorders. *British Journal of Clinical Psychology, 45*, 331-342.
- Leckman, J.F. (2002). Tourette's syndrome. *Lancet, 360*, 1577-1586.
- Leckman, J.F., Grice, D.E., Boardman, J., Zhang, H., Vitale, A., Bondi, C., Alsobrook, J., Peterson, B.S., Cohen, D.J., Rasmussen, S.A., Goodman, W.K., McDougle, C.J. & Pauls, D.L. (1997). Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry, 154*, 911-917.
- Leckman, J.F. & Kim, Y.-S. (2006). A primary candidate gene for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry, 63* (7), 717-720.
- Lepow, B., Murphy, R. & Nutzinger, D.O. (2002). Specificity of conditional associative-learning deficits in obsessive-compulsive disorder (OCD) and non-OCD anxiety disorders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 24* (6), 792-805.
- Lopatka, C. & Rachman, S. (1995). Perceived responsibility and compulsive checking: an experimental analysis. *Behaviour Research and Therapy, 33* (6), 673-684.
- Lucey, J.V., Costa, D.C., Busatto, G., Pilowsky, L.S., Marks, I.M., Ell, P.J. & Kerwin, R.W. (1997). Caudate regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder, panic disorder and healthy controls on single photon emission computerised tomography. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 74*, 25-33.
- Marker, C.D., Calamari, J.E., Woodard, J.L. & Riemann, B.C. (2006). Cognitive self-consciousness, implicit learning and obsessive-compulsive disorder. *Journal of Anxiety Disorder, 20*, 389-407.
- Marsh, R., Alexander, G.M., Packard, M.G., Zhu, H., Wingard, J.C., Quackenbush, G. & Peterson, B.S. (2004). Habit learning in Tourette syndrome. A translational neuroscience approach to a developmental psychopathology. *Archives of General Psychiatry, 61*, 1259-1268.
- Martis, B., Wright, C.I., McMullin, K.G., Shin, L.M. & Rauch, S.L. (2004). Functional magnetic resonance imaging evidence for a lack of striatal dysfunction during implicit sequence learning in individuals with animal phobia. *American Journal of Psychiatry, 161*, 67-71.

- Massana, G., Serra-Grabulosa, J.M., Salgado-Pineda, P., Gastó, C., Junqué, C., Massana, J., Mercader, J.M. (2003). Parahippocampal gray matter density in panic disorder: a voxel-based morphometric study. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 566-568.
- Mataix-Cols, D. (2003a). Declarative and procedural learning in individuals with subclinical obsessive-compulsive symptoms. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25* (6), 830-841.
- Mataix-Cols, D., Alonso, P., Hernandez, R., Deckersbach, T., Savage, C.R., Menchon, J.M. & Vallejo, J. (2003b). Relation of neurological soft signs to nonverbal memory performance in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25* (6), 842-851.
- Mataix-Cols, D., Alonso, P., Pifarré, J., Menchón, J.M. & Vallejo, J. (2002a). Neuropsychological performance in medicated vs. unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, *109*, 255-264.
- Mataix-Cols, D., Cullen, S., Lange, K., Zelaya, F., Andrew, C., Amaro, E., Brammer, M.J., Williams, S.C.R., Speckens, A. & Phillips, M.L. (2003c). Neural correlates of anxiety associated with obsessive-compulsive symptom dimensions in normal volunteers. *Biological Psychiatry*, *53*, 482-493.
- Mataix-Cols, D., Marks, I.M., Greist, J.H., Kobak, K.A. & Baer, L. (2002b). Obsessive-compulsive symptom dimensions as predictors of compliance with and response to behaviour therapy: results from a controlled trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *71*, 255-262.
- Mataix-Cols, D., Rauch, S.L., Manzo, P.A., Jenike, M.A., & Baer, L. (1999). Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, *156*, 1409-1416.
- Mataix-Cols, D., Rosario-Campos, M.C. & Leckman, J.F. (2005). A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, *162*, 228-238.
- Mataix-Cols, D., Wooderson, S., Lawrence, N., Brammer, M.J., Speckens, A. & Phillips, M.L. (2004). Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *61*, 564-576.
- Matsunaga, H., Kiriike, N., Matsui, T., Iwasaki, Y., Koshimune, K., Ohya, K. & Stein, D.J. (2001). A comparative study of clinical features between pure checkers and pure

- washers categorized using a lifetime symptom rating method. *Psychiatry Research*, 105, 221-229.
- Mayberg, H.S. (2002). Depression II. Localization of pathophysiology. *American Journal of Psychiatry*, 159 (12), 1979.
- Mayberg, H.S., Lewis, P.J., Regenold, W. & Wagner Jr., H.N. (1994). Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *Journal of Nuclear Medicine*, 35, 929-934.
- Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., McNeely, H.E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwab, J.M. & Kennedy, S.H. (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 45, 651-660.
- 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 (2), 350-364.
- McGuire, P.K., Bench, C.J., Faith, C.D., Marks, I.M., Frackowiak, A.S.J., & Dolan, A.J. (1994). Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *British Journal of Psychiatry*, 164, 459-468.
- Menzies, L., Achard, S., Chamberlain, S.R., Fineberg, N., Chen, C., del Campo, N., Sahakian, B.J., Robbins, T.W. & Bullmore, E. (2007). Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain*, 130 (12), 3223-3236.
- Menzies, L., Chamberlain, S.R., Laird, A.R., Thelend, S.R., Sahakian, B.J., & Bullmore, E.T. (2008a). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 525-549.
- Menzies, L., Williams, G.B., Chamberlain, S.R., Ooi, C., Fineberg, N., Suckling, J., Sahakian, B.J., Robbins, T.W. & Bullmore, E.T. (2008b). White matter abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder and their first-degree relatives. *American Journal of Psychiatry*, 165, 1308-1315.
- Meyers, J.E. & Meyers, K.R. (1995). *Rey complex figure test and recognition trial. Professional manual*. Psychological Assessment Resources.
- Milak, M.S., Parsey, R.V., Keilp, J., Oquendo, M.A., Malone, K.M. & Mann, J.J. (2005). Neuroanatomic correlates of psychopathologic components of major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 62, 397-408.

- Molinari, M., Leggio, M.G., Solida, A., Ciorra, R., Misciagna, S., Silveri, M.C. & Petrosini, L. (1997). Cerebellum and procedural learning: evidence from focal cerebellar lesions. *Brain*, *120*, 1753-1762.
- Montgomery, S.A. & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, *134*, 382-389.
- Morgan, M.A. & LeDoux, J.E. (1999). Contribution of ventrolateral prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, *72*, 244-251.
- Moritz, S., Birkner, C., Kloss, M., Jacobson, D., Fricke, S., Böthern, A. & Hand, I. (2001). Impact of comorbid depressive symptoms on neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *110* (4), 653-657.
- Moritz, S., Wahl, K., Zurowski, B., Jelinek, L., Hand, I. & Fricke, S. (2007). Enhanced perceived responsibility decreases metamemory but not memory accuracy in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Behaviour Research and Therapy*, *45*, 2044-2052.
- Mowrer, O.H. (1947). On the dual nature of learning - a re-interpretation of "conditioning" and "problem-solving". *Harvard Educational Review*, *17*, 102-148.
- Murphy, R., Nutzinger, D.O., Paul, T. & Leplow, B. (2002). Dissociated conditional-associative learning in anorexia nervosa. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *24* (2), 176-186.
- Murphy, R., Nutzinger, D.O., Paul, T. & Leplow, B. (2004). Conditional-associative learning in eating disorders: a comparison with OCD. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *26* (2), 190-199.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J.D. & Schmand, B. (2007). Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain*, *130* (11), 2887-2897.
- Naismith, S.L., Hickie, I.B., Ward, P.B., Scott, E. & Little, C. (2006). Impaired implicit sequence learning in depression: a probe for frontostriatal dysfunction? *Psychological Medicine*, *36*, 313-323.
- Negash, S., Petersen, L.E., Geda, Y.E., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Howard, D.V., Howard Jr., J.H. & Petersen, R.C. (2006). Effects of ApoE genotype and mild cognitive impairment on implicit learning. *Neurobiology of Aging*, *28* (6), 885-893.

- Nissen, M.J. & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of 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 (3), 341-352.
- Nordahl, T.E., Semple, W.E., Gross, M., Mellman, T.A., Stein, M.B., Goyer, P., King, A.C., Uhde, T.W. & Cohen, R.M. (1990). Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology*, 3, 261-272.
- Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- Omori, I.M., Murata, Y., Yamanishi, T., Nakaaki, S., Akechi, T., Mikuni, M. & Furukawa, T.A. (2007). The differential impact of executive attention dysfunction on episodic memory in obsessive-compulsive disorder patients with checking symptoms vs. those with washing symptoms. *Journal of Psychiatric Research*, 41, 776-784.
- Osman, M., Wilkinson, L., Beigi, M., Sanchez Castaneda, C. & Jahanshahi, M. (2008). Patients with Parkinson's disease learn to control complex systems with procedural as well as non-procedural learning. *Neuropsychologia*, 46 (9), 2355-2363.
- O'Sullivan, R.L., Rauch, S.L., Breiter, H.C., Grachev, I.D., Baer, L., Kennedy, D.N., Keuthen, N.J., Savage, C.R., Manzo, P.A., Caviness, V.S. & Jenike, M.A. (1997). Reduced basal ganglia volumes in trichotillomania measured via morphometric magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry*, 42, 39-45.
- Packard, M.G. & Knowlton, B.J. (2002). Learning and memory functions of the basal ganglia. *Annual Review of Neuroscience*, 25, 563-593.
- Paul, M.A., Gray, G. & Lange, M. (2002). The impact of sertraline on psychomotor performance. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 73 (10), 964-970.
- Pedersen, A., Küppers, K., Behnken, A., Kroker, K., Schöning, S., Baune, B.T., Rist, F., Arolt, V. & Suslow, T. (2009). Implicit and explicit procedural learning in patients recently remitted from severe major depression. *Psychiatry Research*, 169, 1-6.
- Peigneux, P., Maquet, P., Meulemans, T., Destrebecqz, A., Laureys, S., Degueldre, C., Delfiore, G., Aerts, J., Luxen, A., Franck, G., Van der Linden, M. & Cleeremans, A.

- (2000). Striatum forever despite sequence learning variability: a random effect analysis of PET Data. *Human Brain Mapping, 10*, 179-194.
- Perani, D., Colombo, C., Bressi, S., Bonfanti, A., Grassi, F., Scarone, S., Bellodi, L., Smeraldi, E. & Fazio, F. (1995). [18F] FDG PET study in obsessive-compulsive disorder: a clinical/metabolic correlation study after treatment. *British Journal of Psychiatry, 166*, 244-250.
- Perugi, G., Akiskal, H.S., Pfanner, C., Presta, S., Gemignani, A., Milanfranchi, A., Lensi, P., Ravagli, S. & Cassano, G.B. (1997). The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders, 46*, 15-23.
- Peterson, B.S., Skudlarski, P., Anderson, A.W., Zhang, H., Gatenby, J.C., Lacadie, C.M., Leckman, J.F. & Gore, J.C. (1998). A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry, 54*, 326-333.
- Peterson, B.S., Thomas, P., Kane, M.J., Scahill, L., Zhang, H., Bronen, R., King, R.A., Leckman, J.F. & Staib, L. (2003). Basal ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry, 60*, 415-424.
- Pfleiderer, B., Michael, N., Erfurth, A., Ohrmann, P., Hohmann, U., Wolgast, M., Fiebich, M., Arolt, V. & Heindel, W. (2003). Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 122*, 185-192.
- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L. & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biological Psychiatry, 54*, 515-528.
- Phillips, M.L., Marks, I.M., Senior, C., Lythgoe D., O'Dwyer, A.-M., Meehan, O., Williams, S.C.R., Brammer, M.J., Bullmore, E.E.T. & McGuire, P.K. (2000). A differential neural response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychological Medicine, 30*, 1037-1050.
- Poldrack, R.A. & Packard, M.G. (2003). Competition among multiple memory systems: converging evidence from animal and human brain studies. *Neuropsychologia, 41*, 245-251.
- Poldrack, R.A., Sabb, F.W., Foerde, K., Tom, S.M., Asarnow, R.F., Bookheimer, S.Y. & Knowlton, B.J. (2005). The neural correlates of motor skill automaticity. *The Journal of Neuroscience, 25* (22), 5356-5364.

- Pujol, J., Soriano-Mas, C., Alonso, P., Cardoner, N., Menchon J.-M., Deus, J. & Vallejo, J. (2004). Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *61*, 720-730.
- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M. & Pantelis, C. (1998). Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of fronto-striatal function. *Biological Psychiatry*, *43*, 348-357.
- Rasmussen, S.A. & Eisen, J.L. (1992). The epidemiology and differential diagnosis of obsessional compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *53* (4, suppl.), 4-10.
- Rauch, S.L., Jenike, M.A., Alpert, N.M., Baer, L., Breiter, H.C.R., Savage, C.R. & Fischman, A.J. (1994). Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Archives of General Psychiatry*, *51* (1), 62-70.
- 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., Alpert, N.M., Miguel, E.C., Baer, L., Breiter, H.C., Fischman, A.J., Manzo, P.A., Moretti, C. & Jenike, M.A. (1995a). A positron emission tomographic study of simple phobic symptom provocation. *Archives of General Psychiatry*, *52*, 20-28.
- Rauch, S.L., Savage, C.R., Brown, H.D., Curran, T., Alpert, N.M., Kendrick, A., Fischman, A.J. & Kosslyn, S.M. (1995b). A PET investigation of implicit and explicit sequence learning. *Human Brain Mapping*, *3*, 271-286.
- Rauch, S.L., Wedig, M.M., Wright, C.I., Martis, B., McMullin, K.G., Shin, L.M., Cannistraro, P.A. & Wilhelm, S. (2007). Functional magnetic resonance imagining study of regional brain activation during implicit sequence learning in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *61*, 330-336.
- 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.

- Rauch, S.L., Wright, C.I., Savage, C.R., Martis, B., McMullin, K.G., Wedig, M.M., Gold, A.L. & Keuthen, N.J. (2007). Brain activation during implicit sequence learning in individuals with trichotillomania. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 154, 233-240.
- Rauch, S.L., van der Kolk, B.A., Fislser, R.E., Alpert, N.M., Orr, S.P., Savage, C.R., Fischman, A.J., Jenike, M.A. & Pitman, R.K. (1996). A symptom provocation study of post-traumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Archives of General Psychiatry*, 53 (5), 380-387.
- Reber, A.S. (1967). Implicit learning of artificial grammars. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 6, 855-863.
- Reber, A.S. (1993). *Implicit learning and tacit knowledge: an essay on the cognitive unconscious*. New York: Oxford University Press.
- Reber, A.S., Walkenfeld, F.F. & Hernstadt, R. (1991). Implicit and explicit learning: individual differences and IQ. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 17 (5), 888-896.
- Reber, P.J. & Squire, L.R. (1998). Encapsulation of implicit and explicit memory in sequence learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10 (2), 248-263.
- Reiman, E.M., Raichle, M.E., Robins, E., Butler, F.K., Herscovitch, P., Fox, P., & Perlmutter, J. (1986). The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 143 (4), 469-477.
- Reinecker, H.S. (1998). *Zwänge: Diagnose, Therapie und Behandlung*. Göttingen: Huber.
- Remijnse, P.L., Nielen, M.M.A., van Balkom, A.J.L.M., Cath, C.C., van Oppen, P., Uylings, H.B.M. & Veltman, D.J. (2006). Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63, 1225-1236.
- Ring, H.A. & Serra-Mestres, J. (2002). Neuropsychiatry of the basal ganglia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 72, 12-21.
- Robertson, E.M. (2007). The serial reaction time task: implicit motor skill learning? *The Journal of Neuroscience*, 27 (38), 10073-10075.
- Robertson, E.M. & Pascual-Leone, A. (2001). Aspects of sensory guidance in sequence learning. *Experimental Brain Research*, 137, 336-345.

- Robertson, M.M. (1989). The Gilles de la Tourette syndrome : the current status. *British Journal of Psychiatry*, 154, 147-169.
- Robinson, D., Wu, H., Munne, R.A., Ashtari, M., Alvir, J.M., Lerner, G., Koreen, A., Cole, K. & Bogerts, B. (1995). Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 52 (5), 393-398.
- Rosenberg, D.R. & Keshavan, M.S. (1998). Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 43, 623-640.
- Roth, R.M., Milovan, D., Baribeaz, J. & O'Connor, K. (2005). Neuropsychological functioning in early- and late-onset obsessive-compulsive disorder. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 17 (2), 208-213.
- Rubin, R.T., Ananth, J., Villanueva-Meyer, J., Trajmar, P.G. & Mena, I. (1995). Regional 33xenon cerebral blood flow and cerebral 99mTc-HMPAO uptake in patients with obsessive-compulsive disorder before and during treatment. *Biological Psychiatry*, 38, 429-437.
- Rünger, D. & Frensch, P.A. (2008). How incidental sequence learning creates reportable knowledge: the role of unexpected events. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 34 (5), 1011-1026.
- Ruppert, S., Zaudig, M., Hauke, W., Thora, C. & Reinecker, H.S. (2001). Komorbidität und Zwangsstörung. Teil I: Achse-I-Komorbidität. *Verhaltenstherapie*, 11, 104-111.
- Sabe, L., Jason, L., Juejati, M., Leiguarda, R. & Starkstein, S.E. (1995). Dissociation between declarative and procedural learning in dementia and depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17 (6), 841-848.
- Salkovskis, P.M. (1985). Obsessional-compulsive problems: a cognitive-behavioural analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 23 (5), 571-583.
- Salkovskis, P.M. (1999). Understanding and treating obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 37, 29-52.
- Salkovskis, P.M., Wroe, A.L., Gledhill, A., Morrison, N., Forrester, E., Richards, C., Reynolds, M. & Thorpe S. (2000). Responsibility attitudes and interpretations are characteristic of obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 38, 347-372.

- Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Houben, I. (2003). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen. Textrevision - TR DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe.
- Saucier, D., Bowman, M. & Elias, L. (2003). Sex differences in the effect of articulatory or spatial dual-task interference during navigation. *Brain and Cognition*, 53, 346-350.
- Savage, C.R., Baer, L., Keuthen, N.J., Brown, H.D., Rauch, S.L. & Jenike, M.A. (1999). Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 45, 905-916.
- Savage, C.R., Deckersbach, T., Heckers, S., Wagner, A.D., Schacter, D.L., Alpert, N.M., Fischman, A.J. & Rauch, S.L. (2001). Prefrontal regions supporting spontaneous and directed application of verbal learning strategies: evidence from PET. *Brain*, 124, 219-231.
- Saxena, S., Brody, A.L., Ho, M.L., Alborzian, S., Ho, M.K., Maidment, K.M., Huang, S.-C., Wu, H.-M., Au, S.C. & Baxter Jr, L.R. (2001). Cerebral metabolism in major depression and obsessive-compulsive disorder occurring separately and concurrently. *Biological Psychiatry*, 50, 159-170.
- Saxena, S., Brody, A.L., Maidment, K.M., Dunkin, J.J., Colgan, M., Alborzian, S., Phelps, M.E., & Baxter Jr., L.R. (1999). Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 21 (6), 683-693.
- Saxena, S., Brody, A.L., Maidment, K.M., Smith, E.C., Zohrabi, N., Katz, E., Baker, S.K. & Baxter Jr., L.R. (2004). Cerebral glucose metabolism in obsessive-compulsive hoarding. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1038-1048.
- Saxena, S., Brody, A.L., Schwartz, J.M. & Baxter, L.R. (1998). Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 173 (35), 26-37.
- Saxena, S. & Rauch, S.L. (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 23 (3), 563-586.
- Scarone, S., Colombo, C., Livian S., Abruzzese, M., Ronchi P., Locatelli, M., Scotti, G. & Smeraldi, E. (1992). Increased caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: detection with magnetic resonance imaging. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 45, 115-121.

- Schacter, D.L. (1992). Implicit learning: new perspectives on unconscious processes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89, 11113-11117.
- Schmidt, K.-H. & Metzler, P. (1992). *Wortschatztest*. Weinheim: Beltz Test GmbH.
- Schwartz, J.M., Stoessel, P.W., Baxter Jr., L.R., Martin, K.M. & Phelps, M.E. (1996). Systemic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behaviour modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53 (2), 109-113.
- Seger, C.A. (1994). Implicit learning. *Psychological Bulletin*, 115 (2), 163-196.
- Shakespeare (1623/1993). *Das Trauerspiel vom Macbeth*. Zürich: Haffmans.
- Shanks, D.R. & Channon, S. (2002). Effects of a secondary task on "implicit" sequence learning: learning or performance? *Psychological Research*, 66, 99-109.
- Shanks, D.R. & Johnstone, T. (1998). Implicit knowledge in sequential learning tasks. In M.A. Stadler & P.A. Frensch (Eds.), *Handbook of implicit learning* (S. 533-572). Thousand Oaks: Sage.
- Shanks, D.R., Rowland, L.A. & Ranger, M.S. (2005). Attentional load and implicit sequence learning. *Psychological Research*, 69, 369-382.
- Shanks, D.R. & St. John, M.F. (1994). Characteristics of dissociable human learning systems. *Behavioral and Brain Sciences*, 17 (3), 367-447.
- Shin, M.S., Park, S.J., Kim, M.S., Lee, Y.H., Ha, T.H. & Kwon, J.S. (2004). Deficits of organizational strategy and visual memory in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychology*, 18 (4), 665-672.
- Siebert, R.J., Taylor, K.D., Weatherall, M. & Abernethy, D.A. (2006). Is implicit sequence learning impaired in Parkinson's disease? A meta-analysis. *Neuropsychology*, 20 (4), 490-495.
- Simpson, J., Cove, J., Fineberg, N., Msetfi, R.M. & Ball, L.J. (2007). Reasoning in people with obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Clinical Psychology*, 46, 397-411.
- Skoog, G. & Skoog, I. (1999). A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56, 121-127.

- Smith, J., Siegert, R.J., McDowall, J. & Abernethy, D. (2001). Preserved implicit learning on both the serial reaction time task and artificial grammar in patients with Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 45, 378-391.
- Soares, J.C. & Mann, J.J. (1997). The functional neuroanatomy of mood disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 31 (4), 393-432.
- Sobin, C., Blundell, M.L. & Karayiorgou, M. (2000). Phenotypic differences in early- and late-onset obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 41 (5), 373-379.
- Song, S., Howard Jr., J.H. & Howard, D.V. (2008). Perceptual sequence learning in a serial reaction time task. *Experimental Brain Research*, 189, 145-158.
- Squire, L.R. (1987). *Memory and Brain*. New York: Oxford University Press.
- Squire, L.R., Zola-Morgan, J.G., Amaral, D.G., Winters, B.D., LeVey, S.H., & Milner, T.C. (1992). Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomic study of memory. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 89, 1837-1841.
- Squire, L.R. & Zola, S.M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 93, 13515-13522.
- Stadler, M.A. (1995). Role of attention in implicit learning. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 21 (3), 674-685.
- Stefanova, E.D., Kostic, V.S., Ziropadja, L., Markovic, M. & Ocic, G.G. (2000). Visuomotor skill learning on serial reaction time task in patients with early Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 15 (6), 1095-1103.
- Stein, D.J. (2006). Obsessive-compulsive disorder: Current advances, and future directions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30, 325-326.
- Summerfeldt, L.J., Richter, M.A., Antony, M.M. & Swinson, R.P. (1999). Symptom structure in obsessive-compulsive disorder: a confirmatory factor-analytic study. *Behaviour Research and Therapy*, 37, 297-311.
- Sun, R., Slusarz, P. & Terry, C. (2005). The interaction of the explicit and the implicit in skill learning: a dual-process approach. *Psychological Review*, 112 (1), 159-192.

- Swedo, S.E., Rapoport, J.L., Cheslow, D.L., Leonard, H.L., Ayoub, E.M., Hosier, D.M. & Wald, E.R. (1989). High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's Chorea. *American Journal of Psychiatry*, 146 (2), 246-249.
- Szeszko, P.R., Robinson, D., Alvir, J.M.J., Bilder, R.M., Lencz, T., Ashtari, M., Wu, H. & Bogerts, B. (1999). Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56, 913-919.
- Tanimura, Y., Yang, M.C. & Lewis, M.H. (2008). Procedural learning and cognitive flexibility in a mouse model of restricted, repetitive behaviour. *Behavioural Brain Research*, 189 (2), 250-256.
- Tekin, S. & Cummings, J.L. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry. An update. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 647- 654.
- Thordarson, D.S., Radomsky, A.S., Rachman, S., Shafran, R., Sawchuk, C.N. & Hakstian, A.R. (2004). The Vancouver Obsessional Compulsive Inventory (VOCI). *Behaviour Research and Therapy*, 42, 1289-1314.
- Torres, A.R., Prince, M.J., Bebbington, P.E., Bhugra, D., Brugha, T.S., Farrell, M., Jenkins, R., Lewis, G., Meltzer, H. & Singleton, N. (2006). Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *American Journal of Psychiatry*, 163 (11), 1978-1985.
- Torriero, S., Oliveri, M., Koch, G., Gerfo, E.L., Salerno, S., Petrosini, L. & Caltagirone, C. (2007). Cortical networks of procedural learning: evidence from cerebellar damage. *Neuropsychologia*, 45 (6), 1208-1214.
- Trepel, M. (1999). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. München: Urban & Fischer Verlag.
- Trueman, R.C., Brooks, S.P., Jones, L. & Dunnett, S.B. (2007). The operant serial implicit learning task reveals early onset motor learning deficits in the HdhQ92 knock-in mouse model of Huntington's disease. *European Journal of Neuroscience*, 25, 551-558.
- Tükel, R., Ertekin, E., Batmaz, S., Alyanak, F., Sözen, A., Aslantas, B., Ath, H. & Özyildirim, I. (2005). Influence of age of onset on clinical features in obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety*, 21, 112-117.
- Uchida, R.R., Del-Ben, C.M., Busatto, G.F., Duran, F.L.S., Guimares, F.S., Crippa J.A.S., Araújo, D., Santos, A.C. & Graeff, F.G. (2008). Regional gray matter abnormalities in

- panic disorder: a voxel-based morphometry study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *163*, 21-29.
- Vakil, E., Kahan, S., Huberman, M. & Osimani, A. (2000). Motor and non-motor sequence learning in patients with basal ganglia lesions: the case of serial reaction time. *Neuropsychologia*, *38*, 1-10.
- Vakil, E., Kraus, A., Bor, B. & Groswasser, Z. (2002). Impaired skill learning in patients with severe closed-head injury as demonstrated by the serial reaction time (SRT) task. *Brain and Cognition*, *50*, 304-315.
- Valente, A.A., Miguel, E.C., Castro, C.C., Amaro, E., Duran, F.L.S., Buchpiguel, C.A., Chitnis, X., McGuire, P.K. & Busatto, G.F. (2005). Regional gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Biological Psychiatry*, *58*, 479-487.
- van den Heuvel, O.A., Veltman, D.J., Groenewegen, H.J., Cath, D.C., van Balkom, A.J.L.M., van Hartkamp, J., Barkhof, F. & van Dyck, R. (2005a). Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 301-310.
- van den Heuvel, O.A., Veltman, D.J., Groenewegen, H.J., Witter, M.P., Merkelbach, J., Cath, D.C., van Balkom, A.J.L.M., van Oppen, P. & van Dyck, R. (2005b). Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 922-933.
- van den Heuvel, O.A., Remijnse, P.L., Mataix-Cols, D., Vrenken, H., Groenewegen, H.J., Uylings, H.B.M., van Balkom, A.J.L.M. & Veltman, D.J. (2008). The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain*, *267*, 1-16.
- van der Graaf, F.H.C.E., Maguire, R.P., Leenders, K.L. & de Jong, B.M. (2006). Cerebral activation related to implicit sequence learning in a double serial reaction time task. *Brain Research*, *1081*, 179-190.
- Vaquero, J.M.M., Jiménez, L. & Lupiáñez, J. (2006). The problem of reversals in assessing implicit sequence learning with serial reaction time tasks. *Experimental Brain Research*, *175* (1), 97-109.
- Welner, A., Reich, T., Robins, I., Fishman, R. & van Doren, T. (1976). Obsessive-compulsive neurosis. *Comprehensive Psychiatry*, *17*, 527-539.

- Weltgesundheitsorganisation (2000). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10, Kapitel V (F)*. Bern: Huber.
- Werheid, K., Ziessler, M., Nattkemper, D. & von Cramon, D.Y. (2003). Sequence learning in Parkinson's disease: the effect of spatial stimulus-response compatibility. *Brain and Cognition*, 52, 239-249.
- Willingham, D.B. (1999). Implicit motor sequence learning is not purely perceptual. *Memory and Cognition*, 27 (3), 561-572.
- Willingham, D.B. & Goedert-Eschmann, K. (1999). The relation between implicit and explicit learning: evidence for parallel development. *Psychological Science*, 10 (6), 531-534.
- Willingham, D.B., Koroshetz, W.J., Peterson, E.W. (1996). Motor skills have diverse neural bases: spared and impaired skill acquisition in Huntington's disease. *Neuropsychology*, 10 (3), 315-321.
- 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.
- Willingham, D.B., Salidis, J. & Gabrieli, J.D.E. (2002). Direct comparison of neural systems mediating conscious and unconscious skill learning. *Journal of Neurophysiology*, 88, 1451-1460.
- Willingham, D.B., Wels, L.A., Farrell, J.M. & Stemwedel, M.E. (2000). Implicit motor sequence learning is represented in response locations. *Memory and Cognition*, 28 (3), 366-375.
- Wittchen, H.-U., Essau, C. A., von Zerssen, D., Krieg, J. C., & Zaudig, M. (1992). Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 241, 247-258.
- Wittchen, H.-U., Schramm, E., Zaudig, M. & Unland H. (1997). *SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe.
- Zaudig, M. & Niedermeier, N. (2002). Diagnose und Differentialdiagnose der Zwangsstörungen. In M. Zaudig, W. Hauke & U. Hegerl (Hrsg.), *Die Zwangsstörung. Diagnostik und Therapie* (S. 13-32). Stuttgart: Schattauer.

-
- Zießler, M. (1994). The impact of motor responses on serial-pattern learning. *Psychological Research*, 57, 30-41.
- Yin, H.H. & Knowlton, B.J. (2006). The role of basal ganglia in habit formation. *Nature Reviews*, 7, 464-476.
- Yoo, H.K., Kim, M.J., Kim, S.J., Sung, Y.H., Sim, M.E., Lee, Y.S., Song, S.Y., Kee, B.S. & Lyoo, I.K. (2005). Putaminal gray matter volume decrease in panic disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *European Journal of Neuroscience*, 22, 2089-2094.

Anhang

Tabelle 14: Kolmogorov-Smirnov Tests über die soziodemographischen Merkmale der untersuchten Gruppen

| | Gesunde | | OCD | | Angst | | Depression | |
|--------------------------------|---------|------|------|------|-------|------|------------|------|
| | Z | p | Z | p | Z | p | Z | p |
| Alter | .69 | .732 | .68 | .746 | .49 | .972 | .56 | .916 |
| Schulabschluss | 1.37 | .047 | 1.23 | .098 | 1.48 | .025 | 1.47 | .026 |
| Alter bei Beginn | - | - | .58 | .892 | .82 | .526 | - | - |
| Dauer in Behandlung | - | - | .72 | .683 | .47 | .978 | 1.19 | .113 |
| Schweregrad | - | - | 2.28 | .000 | 1.89 | .002 | - | - |
| Lateralitätsquotient | - | - | 2.11 | .000 | 2.09 | .001 | - | - |

Tabelle 15: Kolmogorov-Smirnov Tests über die psychopathologischen Merkmale der untersuchten Gruppen

| | Gesunde | | OCD | | Angst | | Depression | |
|---------------|---------|------|-----|------|-------|------|------------|------|
| | Z | p | Z | p | Z | p | Z | p |
| Y-BOCS | - | - | .84 | .480 | - | - | - | - |
| VOCI | .95 | .332 | .45 | .989 | .82 | .514 | 1.03 | .235 |
| Padua | - | - | .56 | .914 | .82 | .513 | - | - |
| BDI | 1.09 | .183 | .89 | .409 | .82 | .517 | .50 | .967 |
| MADRS | - | - | .73 | .557 | 1.03 | .241 | .46 | .985 |
| BAI | - | - | - | - | 1.02 | .248 | - | - |

Tabelle 16: Kolmogorov-Smirnov Tests über die neuropsychologischen Testleistungen der untersuchten Gruppen

| | Gesunde | | OCD | | Angst | | Depression | |
|-------------|---------|------|------|------|-------|------|------------|------|
| | Z | p | Z | p | Z | p | Z | p |
| WST | .71 | .692 | .82 | .517 | .67 | .770 | .92 | .361 |
| VLMT | 1.13 | .152 | 1.35 | .053 | 1.25 | .088 | .78 | .570 |
| RCFT | .59 | .875 | .69 | .723 | .74 | .645 | .85 | .459 |

Tabelle 17: Kolmogorov-Smirnov Tests über die experimentell gewonnenen Variablen der untersuchten Gruppen in der Standard- (SB) und Doppelaufgabenbedingung (DB) für die mittleren Reaktionszeiten (RT) der sechs Blöcke sowie die Differenz Block 6 – Block 5

| | Gesunde | | OCD | | Angst | | Depression | |
|---------------------------|---------|------|------|------|-------|------|------------|------|
| | Z | p | Z | p | Z | p | Z | p |
| Differenz 6-5 (SB) | .45 | .989 | .52 | .949 | .68 | .741 | .56 | .915 |
| Differenz 6-5 (DB) | .78 | .573 | .53 | .865 | .69 | .723 | .54 | .931 |
| RT Block 1 (SB) | .84 | .481 | 1.12 | .160 | 1.22 | .103 | .66 | .777 |
| RT Block 2 (SB) | .74 | .644 | 1.09 | .188 | 1.00 | .267 | .85 | .462 |
| RT Block 3 (SB) | .79 | .563 | 1.11 | 1.73 | .674 | .754 | 1.00 | .270 |
| RT Block 4 (SB) | .59 | .879 | 1.47 | .027 | .804 | .537 | 1.26 | .082 |
| RT Block 5 (SB) | .46 | .985 | 1.29 | .070 | .81 | .531 | 1.20 | .111 |
| RT Block 6 (SB) | .74 | .643 | 1.45 | .029 | .55 | .921 | .92 | .370 |
| RT Block 1 (DB) | .94 | .342 | 1.22 | .101 | .91 | .383 | .92 | .367 |
| RT Block 2 (DB) | .56 | .911 | 1.19 | .117 | .56 | .910 | 1.15 | .145 |
| RT Block 3 (DB) | .50 | .963 | 1.33 | .059 | .53 | .945 | 1.09 | .184 |
| RT Block 4 (DB) | .65 | .786 | 1.27 | .091 | .90 | .395 | 1.27 | .079 |
| RT Block 5 (DB) | .56 | .913 | 1.17 | .128 | .61 | .857 | 1.15 | .145 |
| RT Block 6 (DB) | .83 | .503 | 1.17 | .129 | .45 | .986 | 1.20 | .111 |

Tabelle 18: Kolmogorov-Smirnov Tests über die Anzahl der vergessenen Bilder in der dual-task Bedingung sowie über die Variablen zum expliziten Wissenserwerb der untersuchten Gruppen, der anhand des verbalen Berichts zu vermuteten Regelmäßigkeiten in der Stimulusabfolge und der Menge an richtig erinnerten Stimuli in der Generierungsaufgabe erfasst wurde.

| | Gesunde | | OCD | | Angst | | Depression | |
|--------------------------------|---------|------|------|------|-------|------|------------|------|
| | Z | p | Z | p | Z | p | Z | p |
| Regelmäßigkeiten (rot) | .92 | .372 | 1.49 | .024 | 1.77 | .004 | 1.03 | .235 |
| Regelmäßigkeiten (gelb) | 1.11 | .173 | 1.70 | .006 | 1.71 | .006 | 1.10 | .175 |
| Generierung (rot) | 1.07 | .201 | 1.59 | .016 | 1.33 | .057 | 1.07 | .202 |
| Generierung (gelb) | 1.11 | .167 | 1.42 | .036 | 1.39 | .042 | 1.42 | .035 |
| Vergessene Bilder | - | - | 2.78 | .000 | 1.96 | .001 | - | - |

Tabelle 19: Korrelationsmatrix für die Subskalen des VOCl

| | Kontam. r (p) | Kont. r (p) | Obses. r (p) | Hort. r (p) | Just-r. r (p) | Unent. r (p) |
|-----------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Kontamination | - (.110) | -.29 (.110) | .05 (.805) | .11 (.539) | .12 (.508) | .04 (.811) |
| Kontrolle | -.29 (.110) | - | .44 (.011) | .55 (.001) | .59 (.000) | .51 (.003) |
| Obsessionen | .05 (.805) | .44 (.011) | - | .29 (.110) | .54 (.001) | .52 (.003) |
| Horten | -.11 (.539) | .55 (.001) | .29 (.110) | - | .77 (.000) | .66 (.000) |
| Just-right | .12 (.508) | .59 (.000) | .54 (.001) | .77 (.000) | - | .80 (.000) |
| Unentschlossen | .04 (.811) | .51 (.003) | .52 (.003) | .66 (.000) | .80 (.000) | - |

Tabelle 20: Korrelationsmatrix für die Subskalen des PI-WSUR

| | Waschen r (p) | Bekleidung r (p) | Kontrolle r (p) | Gedanken r (p) | Impulse r (p) |
|-------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Waschen | - | .40 (.024) | -.13 (.477) | .02 (.920) | -.06 (.742) |
| Bekleidung | .40 (.024) | - | .40 (.023) | .20 (.275) | .25 (.165) |
| Kontrolle | -.13 (.477) | .40 (.023) | - | .35 (.047) | .14 (.456) |
| Gedanken | .02 (.920) | .20 (.275) | .35 (.047) | - | .12 (.523) |
| Impulse | -.06 (.742) | .25 (.165) | .14 (.456) | .12 (.523) | - |